

Бадоян Арам Гозоевич

Оценка качества жизни после чрескожных коронарных вмешательств при хронических окклюзиях коронарных артерий с использованием современных методик реканализации у пациентов с ишемической болезнью сердца.

3.1.15 – сердечно – сосудистая хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Подп
ись
соиск
ателя

Новосибирск 2021

Работа выполнена в научно-исследовательском отделе эндоваскулярной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

Научный руководитель

доктор мед. наук, Крестьянинов Олег Викторович

Официальные оппоненты:

Ганюков Владимир Иванович – доктор мед. наук, (Отдел хирургии сердца и сосудов ФГБНУ «научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово); заведующий отделением)

Петросян Карен Валерьевич – доктор мед. наук, (Отделение рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (г. Москва); заведующий отделением)

Ведущая организация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2)

Защита состоится 27 .10.2021 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

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

Email: v_usoltseva@meshalkin.ru

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

Автореферат разослан « ___ » _____ 20__ года

Ученый секретарь совета по защите

Докторских и кандидатских диссертаций

д-р мед. наук

Альсов Сергей Анатольевич

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии

КЖ – качество жизни

SAQ – The Seattle Angina Questionnaire

ЭКГ – электрокардиография

ЛЖ – левый желудочек

ПНА – передняя нисходящая артерия

ОА – огибающая артерия

ПКА – правая коронарная артерия

АКШ – аортокоронарное шунтирование

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

КГ – коронарография

ИМ – инфаркт миокарда

ФВ – фракция выброса

ЭхоКГ – эхокардиография

НУНА - Нью-Йоркская ассоциация сердца

J-СТО – Japanese chronic total occlusion

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хронические окклюзии коронарных артерий (ХОКА), определяемые как полное отсутствие кровотока на протяжении не менее 3 месяцев, являются частой находкой на коронарограммах у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [Werner G.S. et al., 2009]. Основой лечения данной группы пациентов является оптимальная медикаментозная терапия, направленная как на улучшение прогноза, так и на улучшение качества жизни [Акчурин Р.С и др., 2020]. В последние годы чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием получили широкое распространение как патогенетический метод лечения ИБС. Однако, место инвазивной стратегии у пациентов с ХОКА недостаточно определено, что обусловлено не столько техническими сложностями реканализации ХОКА, сколько наличием противоречивых результатов о пользе инвазивной стратегии у данной группы пациентов. Результаты ретроспективных исследований, свидетельствующие в пользу улучшения прогноза в группе успешной реканализации ХОКА против неуспешной, не совпадают с данными двух крупных рандомизированных исследований DECISION-СТО и EuroСТО, не обнаруживших статистически значимых различий между инвазивной и консервативной стратегиями у пациентов с ХОКА [Manesh R. Patel et al., 2017]. В то же время в ряде исследований была продемонстрирована потенциальная польза успешной реканализации ХОКА в улучшении качества жизни пациентов [Рузанов И.С. и др., 2012] [Глухов Е.А. и др., 2013] [Hirai T. et al., 2019], что требует дальнейшего подтверждения в крупных рандомизированных исследованиях. Таким образом, на сегодняшний день существуют ограниченные данные о месте инвазивной стратегии у пациентов с ХОКА в улучшении качества жизни.

Целью данного исследования было дать сравнительную оценку влияния эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий и изолированной оптимальной медикаментозной терапии на качество жизни

пациентов с ишемической болезнью сердца с однососудистым поражением коронарного русла.

НАУЧНАЯ ГИПОТЕЗА:

У симптомных пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий показатели качества жизни после эндоваскулярной реканализации в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией к 3 месяцам наблюдения выше, чем у пациентов, получающих только оптимальную медикаментозную терапию.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Дать сравнительную оценку влияния эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий и изолированной оптимальной медикаментозной терапии на качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца с однососудистым поражением коронарного русла.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- 1) Изучить динамику изменения качества жизни по данным опросников SAQ-7, EuroQol-5D, Rose Dyspnea Score в зависимости от выбранной стратегии ведения пациентов с ХОКА – инвазивная или консервативная – в ближайшем (3 месяца) и отдаленном (12 месяцев) периодах наблюдения.
- 2) Изучить влияние на показатели качества жизни клинических, ангиографических и процедурных характеристик ХОКА в группах сравнения.
- 3) Провести сравнительный анализ частоты отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (МАССЕ) в группах сравнения.
- 4) Оценить влияние метода эндоваскулярной реканализации (внутрипросветная или субинтимальная) на изменения качества жизни в отдаленном периоде в группе инвазивной стратегии.

Научная новизна исследования:

1. Впервые проведена оценка качества жизни у пациентов с ИБС и однососудистой ХОКА в двух группах сравнения – инвазивной и медикаментозной. Установлено, что инвазивная стратегия ассоциирована с более выраженным улучшением качества жизни через 3 месяца наблюдения по данным сиэтловского опросника качества жизни по сравнению с изолированной оптимальной медикаментозной терапией.
2. Впервые проведено сопоставление исходных клинико-ангиографических характеристик пациентов с изменением качества жизни у пациентов с ХОКА. Такие факторы, как исходное значение суммарного балла сиэтловского опросника качества жизни, локализация хронической окклюзии коронарной артерии не в бассейне передней нисходящей артерии, отсутствие сахарного диабета и процедурный успех реканализации были ассоциированы с лучшим приростом качества жизни.
3. Впервые проведен корреляционный анализ между степенью развития коллатерального кровообращения и показателями качества жизни. Выявлена слабая связь между степенью развития коллатерального кровотока и показателем качества жизни по сиэтловскому опроснику.
4. Впервые проведен сравнительный анализ внутрисосудистой и субинтимальной методик реканализаций ХОКА. Установлено, что методика реканализации ХОКА не влияет показатели качества жизни через 12 месяцев.
5. Проведена сравнительная оценка частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОКА в зависимости от первоначальной стратегии ведения – инвазивная или консервативная. Статистически значимых различий между группами по данному показателю к 12 месяцам не отмечалось.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

В диссертационной работе проведен сравнительный анализ влияния стратегий ведения (консервативная или инвазивная) пациентов с ХОКА, что отличает её от подавляющего большинства других работ, в которых оценивались изменения качества жизни в зависимости от успеха реканализации ХОКА (все пациенты подвергались инвазивному вмешательству). Также, в отличие от работ зарубежных коллег (Safley с соавторами, Werner с соавторами), в представленном исследовании использовался более современный опросник, в котором присутствовал интегральный показатель качества жизни – суммарный балл - что позволяет проводить более точную оценку качества жизни с учетом изменений отдельных её составляющих компонентов, а не оценивать каждый компонент по отдельности. Также, впервые в данной работе были определены такие предикторы изменений качества жизни, как отсутствие сахарного диабета, локализация ХОКА не в бассейне передней нисходящей артерии, что не встречалось в иных работах.

Достоверность выводов и рекомендаций

Представленная работа является рандомизированным исследованием. Достаточное и обоснованное количество пациентов в группах правильным расчетом мощности исследования и выборки. Критерии включения и невключения пациентов соответствуют цели и задачам научной работы. Пациенты методом конвертов были случайным образом распределены на две равные по количеству группы. Анализ результатов исследования проводился с использованием современных и соответствующих виду анализа методов статистической обработки данных. Выводы и практические рекомендации, вытекающие из результатов, не получили критических замечаний и были опубликованы в рецензируемых изданиях.

Научная и практическая значимость полученных новых научных знаний

В результате исследования продемонстрировано положительное влияние на качество жизни успешной реканализации хронической окклюзии коронарной артерии. Определены клинические факторы и ангиографические характеристики хронической окклюзии, которые связаны с улучшением показателей качества жизни. Результаты исследования позволят улучшить отбор тех пациентов с ХОКА, у которых выбор в пользу первичной инвазивной стратегия будет более предпочтительным с точки зрения улучшения качества жизни.

Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования.

В соответствии с критериями включения и невключения в исследование были включены 140 пациентов с наличием однососудистого поражения коронарного русла в виде ХОКА с верифицированной, по данным нагрузочных тестов, ишемией миокарда, которые находились на лечении в Центре эндоваскулярной хирургии ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ за период с 2017 – 2019 гг. Клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом на проведение исследования.

Критерии включения в исследование: возраст не менее 18 лет; наличие однососудистого поражения коронарного русла в виде хронической окклюзии коронарной артерии по данным коронароангиографии; наличие положительного результата нагрузочного теста (тредмил, сцинтиграфия, стресс-ЭхоКГ); исходный суммарный балл по сизтловскому опроснику качества жизни менее 90.

Критерии невключения в исследование: ожидаемая продолжительность жизни менее 12 месяцев; известная аллергия на Аспирин и/или Клопидогрел; аортокоронарное шунтирование в анамнезе; заболевания, ограничивающие физическую активность; отказ от подписания информированного согласия.

Все пациенты были случайным образом распределены в одну из двух групп: Консервативная стратегия (пациентам назначалась только оптимальная медикаментозная терапия, включающая аспирин, статины, как минимум один антиангинальный препарат в максимально переносимых дозировках) и Инвазивная стратегия (пациентам проводилась процедура эндоваскулярной реканализации ХОКА с использованием современных методик и назначалась оптимальная медикаментозная терапия). Таким образом, в каждую группу для последующего анализа были включены по 70 пациентов.

Первичная конечная точка: изменение показателей качества жизни на основании суммарного балла SAQ-7 через 3 месяца.

Вторичные конечные точки: изменение показателей качества жизни на основании отдельных компонентов SAQ-7, визуально-аналоговой шкалы EuroQol-5D и опросника Rose Dyspnea Score (3 и 12 месяцев); частота клинически обусловленной реваскуляризации миокарда в консервативной группе (12 месяцев); комбинация основных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (МАССЕ), включающая смерть от всех причин, инсульт, не фатальный инфаркт миокарда и любая реваскуляризация миокарда (12 месяцев).

В обеих группах оптимальная медикаментозная осуществлялась под личным контролем лечащего врача, либо по месту жительства, либо при личном обращении к врачу в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава РФ. Сведения об изменениях в медикаментозной терапии – смена препарата, дозировки, частоты приема, назначение новых препаратов – фиксировались посредством телефонного звонка в течение периода наблюдения.

Составление базы данных и их статистическая обработка выполнена с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 25 (USA).

Для количественных данных в первую очередь определялся нормальность распределения с помощью гистограммы распределения значений, коэффициента

асимметрии (Skewness), коэффициента эксцесса (Kurtosis), а также критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данных результаты представлены в виде среднее значение \pm стандартное отклонение. При распределении, отличном от нормального, результаты представлялись в виде медианы и межквартильного интервала - 25-го и 75-го перцентилей. При межгрупповом сравнении количественных данных с нормальным распределением применялся параметрический тест t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, а при внутригрупповом анализе по типу «до-после» - t-критерий Стьюдента для связанных выборок. При сравнении количественных данных с неправильным распределением использовался непараметрический тест U-критерий Манна-Уитни, а для связанных выборок – критерий Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank). Сравнение двух групп по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряжённости критерием хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Корреляционный и регрессионный анализ был проведен для оценки взаимосвязи и степени влияния характеристик пациента (и процедуры в группе инвазивной стратегии) на изменения качества жизни. Для определения предикторов улучшения качества жизни на первом этапе была создана новая категориальная бивариантная переменная (улучшение или не улучшение) в соответствии со степенью изменения (до и после) показателя суммарного балла SAQ-7 через 12 месяцев. При этом за клинически значимое изменение принималось значение 11 баллов. Далее проводился однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализы, в которых в качестве предикторных переменных были включены исследуемые клиничко-демографические, ангиографические и процедурные (в группе инвазивной стратегии) характеристики пациентов, а в качестве зависимой переменной – созданная категориальная переменная. В ходе изучения предикторов улучшения качества жизни, пациентов без изменений последнего рассматривали совместно с пациентами с ухудшением качества жизни. В многофакторный анализ включались переменные, достигшие уровня статистической значимости не более

0,2 в ходе однофакторного регрессионного анализа. Включение данных возможных предикторов в многофакторном анализе осуществлялся с помощью метода пошагового включения (Forward:LR). Корреляционный анализ связи между выраженностью коллатерального кровотока и изменением качества жизни в ходе наблюдения проводился с помощью определения коэффициента корреляции Спирмана. При этом устанавливалась сила, направление связи и рассчитывался коэффициент детерминации (R^2).

Использованное оснащение, оборудование, аппаратура.

При выполнении реканализации ХОКА использовался стандартный набор инструментов для выполнения интервенционных вмешательств. Процедура выполнялась на ангиографических установках «Innova 4200» (Дженерал электрик, США) или «Infinix» (Тошиба, Япония). При обследовании пациентов использовалась следующая аппаратура: аппараты для записи ЭКГ «Megacart (Siemens-Elema AB, Германия); эхокардиографические аппараты «Vivid-4», «Vivid -7D» (GE, США);

Личный вклад автора

Автор лично проводил набор пациентов в исследование. Занимался сбором и оформлением полученных данных и переносом их в электронную базу данных. Осуществлял наблюдение пациентов на всем протяжении исследования. Проводил анализ полученных данных и статистическую их обработку. Лично опубликовал результаты проведенного исследования в научных журналах.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 166 источников, в том числе 18 отечественных и 148 иностранных авторов. Работа изложена на 118 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 14 рисунками.

Положения, выносимые на защиту

1. Показатели качества жизни у пациентов с ХОКА в группе инвазивной стратегии выше, чем в группе консервативной стратегии как в ближайшем (3 месяца), так и в отдаленном (12 месяцев) периодах наблюдения.

2. Технический успех реканализации ХОКА является независимым предиктором улучшения качества жизни в группе инвазивной стратегии, в то время как в группе консервативной – отсутствие сахарного диабета, локализация ХОКА не в бассейне ПНА и исходно более высокое значение качества жизни.

3. Частота неблагоприятных кардиальных и цереброваскулярных событий (МАССЕ) к 12 месяцам наблюдения в группах сравнения не различается.

4. Методика эндоваскулярной реканализации – субинтимальная или внутрисосудистая – не влияет на изменения показателей качества жизни пациентов в группах сравнения через 12 месяцев.

Содержание диссертации

В данное рандомизированное, одноцентровое исследование было включено 140 пациентов с наличием однососудистого поражения коронарного русла в виде ХОКА с верифицированной, по данным нагрузочных тестов, ишемией миокарда. После подписания информированного согласия пациенты случайным образом (метод конвертов) были рандомизированы в одну из двух групп – инвазивная (эндоваскулярная реканализация ХОКА) или консервативная стратегия (только оптимальная медикаментозная терапия). Набор клинического материала проходил на базе центров эндоваскулярной хирургии Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Каждый включенный пациент был проинформирован об этапах, принципах и рисках исследования, каждым подписано информированное согласие.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст не менее 18 лет
2. Наличие однососудистого поражения коронарного русла в виде хронической окклюзии коронарной артерии по данным коронароангиографии
3. Наличие положительного результата нагрузочного теста (тредмил, сцинтиграфия, стресс-ЭхоКГ)
4. Исходный суммарный балл по сизтловскому опроснику качества жизни менее 90.

Хроническая окклюзия коронарной артерии определялась как отсутствие антеградного кровотока по коронарной артерии (кровоток TIMI 0) на протяжении не менее 3 месяцев (по данным ангиографии или даты перенесенного инфаркта миокарда).

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Ожидаемая продолжительность жизни менее 12 месяцев
2. Известная аллергия на Аспирин и/или Клопидогрел
3. Наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий другой локализации
4. Инфаркт миокарда (<30 дней)
5. Недавнее (в течение 30 дней) кровотечение (по BARC тип 3 и выше)
6. Аортокоронарное шунтирование в анамнезе
7. Заболевания, ограничивающие физическую активность
8. Положительный тест на беременность или кормление грудью
9. Отказ от подписания информированного согласия

Дизайн исследования с этапами отбора пациентов представлен на рисунке 1. Данные всех пациентов, прошедших процедуру рандомизации, были подвергнуты анализу и представлены в работе.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Исходные клинические и ангиографические характеристики пациентов

Исходные клинико-демографические характеристики пациентов в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Исходные клинико-демографические характеристики исследуемых групп.

Параметр	Консервативная стратегия (n=70)	Инвазивная стратегия (n = 70)	P
Возраст, лет	65,5 ± 9,3	67,1 ± 9,9	0,32
Мужской пол, n (%)	51 (72,9)	53 (75,7)	0,84
Сахарный диабет, n (%)	16 (22,9)	19 (27,1)	0,69
Гипертоническая болезнь, n (%)	64 (91,4)	67 (95,7)	0,49
Дислипидемия, n (%)	15 (21,4)	13 (18,6)	0,83
Курение, n (%)	19 (27,1)	12 (17,1)	0,22
ХОБЛ, n (%)	7 (10)	9 (12,9)	0,79
ФК Стенокардии			
I	0	0	1,0
II	35 (50)	32 (45,7)	0,73
III	30 (42,9)	34 (48,6)	0,61
IV	5 (7,1)	4 (5,7)	1,0
ЧКВ в анамнезе, n (%)	21 (30)	27 (38,6)	0,37
ПИКС в области окклюзии, n (%)	54 (77,1)	51 (72,9)	0,69
ФВ ЛЖ, % (%)	53,3 ± 9,3	51,1 ± 10,1	0,18
Качество жизни			
SAQ-7			
AF	71,6 ± 13,4	73,8 ± 15,1	0,36
PL	61,9 ± 14,1	63,4 ± 12,8	0,51
QOL	63,3 ± 16,1	66,3 ± 13,8	0,23
SS	63,3 ± 15,7	66,5 ± 13,1	0,13

EQ-5D-5L (визуально-аналоговая шкала)	69,9 ± 21,1	71,9 ± 19,8	0,45
Шкала одышки Rose	1,8 ± 1,1	1,9 ± 1,2	0,60

Примечание – Качественные данные указаны в виде абсолютного числа пациентов (%), количественные данные в виде среднего значения ± среднеквадратическое отклонение. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; АФ – частота приступов стенокардии; PL – ограничение физической нагрузки; QOL – качество жизни; SS – суммарный балл; p – уровень значимости.

Из таблицы видно, что группы статистически значимо не различались. Средний возраст пациентов составил 65,5 ± 9,3 и 67,1 ± 9,9 лет в консервативной и инвазивной группах, соответственно. В подавляющем большинстве случаев стенокардия напряжения соответствовала II-III ФК в обеих группах. Среди сопутствующих заболеваний чаще встречались гипертоническая болезнь (91,4 % и 95,7%), сахарный диабет (22,9% и 27,1%) и дислипидемия (21,4 % и 18,6%). Фракция выброса (ФВ) левого желудочка составила 53,3 ± 9,3 % в консервативной группе и 51,1 ± 10,1 % в инвазивной (p=0,18).

Также, исследуемые группы статистически значимо не отличались по всем показателям качества жизни. Суммарный балл сизтловского опросника качества жизни в группе консервативной стратегии составил в среднем 63,3 ± 15,7, а в группе инвазивной стратегии – 66,5 ± 13,1 (p=0,13). Выраженность одышки согласно опроснику Rose в консервативной и инвазивной группах составил 1,8 ± 1,1 и 1,9 ± 1,2, соответственно (p=0,60).

В таблице 2 представлены ангиографические характеристики пациентов.

Таблица 2 - Ангиографические характеристики исследуемых групп.

		Консервативная стратегия (n=70)	Инвазивная стратегия (n=70)	p
Локализация				
ПНА		17 (24,3)	15 (21,4)	0,84
ОА		12 (17,1)	10 (14,3)	0,81
ПКА		41 (58,6)	45 (64,3)	0,60
Длина окклюзии (мм)		21,8 ± 15,2	24,5 ± 16,1	0,31
Диаметр сосуда (мм)		3,1 ± 0,61	3,0 ± 0,91	0,44
Форма культи	Тупая	12 (17,2)	9 (12,8)	0,63
	Острая	42 (60)	46 (65,7)	0,6
	Неопределенная	16 (22,8)	14 (20)	0,83
Кальциноз		14 (20)	17 (24,3)	0,68
Извитость		18 (25,7)	20 (28,5)	0,84
J-СТО		1,5 ± 0,8	1,4 ± 0,9	0,48
PROGRESS-СТО		1,2 ± 0,7	1,1 ± 0,8	0,1
Коллатеральный кровоток				
По Вернеру	CC0	9 (12,9)	11 (15,7)	0,81
	CC1	32 (45,7)	34 (48,6)	0,85
	CC2	29 (41,4)	25 (35,7)	0,61

По Рентропу	0	1 (1,4)	2 (2,9)	0,99
	1	5 (7,1)	7 (10)	0,76
	2	36 (51,5)	39 (55,7)	0,73
	3	28 (40)	22 (31,4)	0,38

Примечание - Качественные данные указаны в виде абсолютного числа пациентов (%), количественные данные в виде среднего значения \pm среднеквадратическое отклонение. ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; J-СТО – СТО Registry of Japan; p – уровень значимости.

Из таблицы 2 видно, что наиболее частой локализацией ХОКА в обеих группах сравнения была правая коронарная артерия (ПКА) - 58,6 % и 64,3 % в группе консервативной и инвазивной стратегий, соответственно (p=0,60). Исследуемые группы по сравниваемым ангиографическим параметрам статистически значимо не различались.

Исходная медикаментозная терапия представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Исходная медикаментозная терапия в исследуемых группах

Параметр	Консервативная стратегия (n=70)	Инвазивная стратегия (n=70)	p
Аспирин, n (%)	48 (68,5)	51 (72,9)	0,57
Блокатор АДФ, n (%)	14 (20)	16 (22,9)	0,83
Статины, n (%)	39 (55,7)	42 (60)	0,73
В-блокаторы, n (%)	35 (50)	40 (57,1)	0,49
Са-блокаторы, n (%)	12 (17,1)	15 (21,4)	0,66
Нитраты короткого действия, n (%)	41 (58,5)	36 (51,4)	0,49
Нитраты длительного действия, n (%)	6 (8,6)	5 (7,1)	1,0

Общее количество антиангинальных препаратов. медиана (межкв. интервал)	1 [1-2]	1 [1-2]	0,89
--	---------	---------	------

Примечание - данные указаны в виде абсолютного числа пациентов (%).

Как видно из таблицы 3 исходная медикаментозная терапия в исследуемых группах была сопоставима.

Интраоперационные данные реканализации ХОКА

В таблице 4 приведены основные характеристики процедуры реканализации ХОКА в группе инвазивной стратегии.

Таблица 4 - Процедурные характеристики пациентов в группе инвазивной стратегии

Показатель	Значение
Процедурный успех	57 (81,4)
Технический успех	61 (87,1)
Антеградная стратегия	65 (92,9)
Ретроградная стратегия	16 (22,9)
Субинтимальная реканализация	15 (21,4)
Количество стентов	1,7 ± 0,88
Длина стента, мм	37,3 ± 19
Время флюороскопии, мин	38,1 ± 19,8
Перфорация коронарной артерии	4 (5,7)
Потеря крупной боковой ветви	11 (15,7)
Перипроцедурный инфаркт миокарда	2 (2,8)

Примечание - Качественные данные указаны в виде абсолютного числа пациентов (%), количественные данные в виде среднего значения \pm среднеквадратическое отклонение.

Технический успех составил 87,1 % (61/70). Антеградная стратегия применялась в подавляющем большинстве случаев (92,9%), ретроградная – у 16 пациентов (22,9%). В 15 случаях (21,4%) реканализация ХОКА проводилась по субинтимальной методике. Среди них технический успех был достигнут в 12 случаях (80%). Среднее количество стентов на одного пациента составило $1,7 \pm 0,88$, а средняя длина стента - $37,3 \pm 19$ мм.

Изменения качества жизни пациентов в исследуемых группах

Первичная конечная точка

Показатели качества жизни на основании результатов опросников были оценены через 3 месяца и представлены в таблице 5. Среднее значение суммарного балла сиэтловского опросника (первичная конечная точка) в группе инвазивной стратегии составило $89,02 \pm 9,2$ и было статистически значимо выше, чем в группе консервативной стратегии ($72,3 \pm 12,4$, $p = 0,0001$).

Таблица 5 - Показатели качества жизни в исследуемых группах через 3 месяца.

Показатель	Консервативная стратегия (n=70)	Инвазивная стратегия (n=70)	p
Опросник SAQ - 7			
AF	$81,8 \pm 14,5$	$92,4 \pm 8,6$	0,0001
PL	$68,5 \pm 15,1$	$89,5 \pm 9,4$	0,0001
QOL	$69,6 \pm 13,5$	$88,2 \pm 9,1$	0,0001
SS	$72,3 \pm 12,4$	$89,02 \pm 9,2$	0,0001
Опросник Rose	$2,1 \pm 1,0$	$3,0 \pm 1,1$	0,0001

EQ-5D-5L (визуально-аналоговая шкала)	75,4 ± 18,1	87,3 ± 10,1	0,0001
--	-------------	-------------	--------

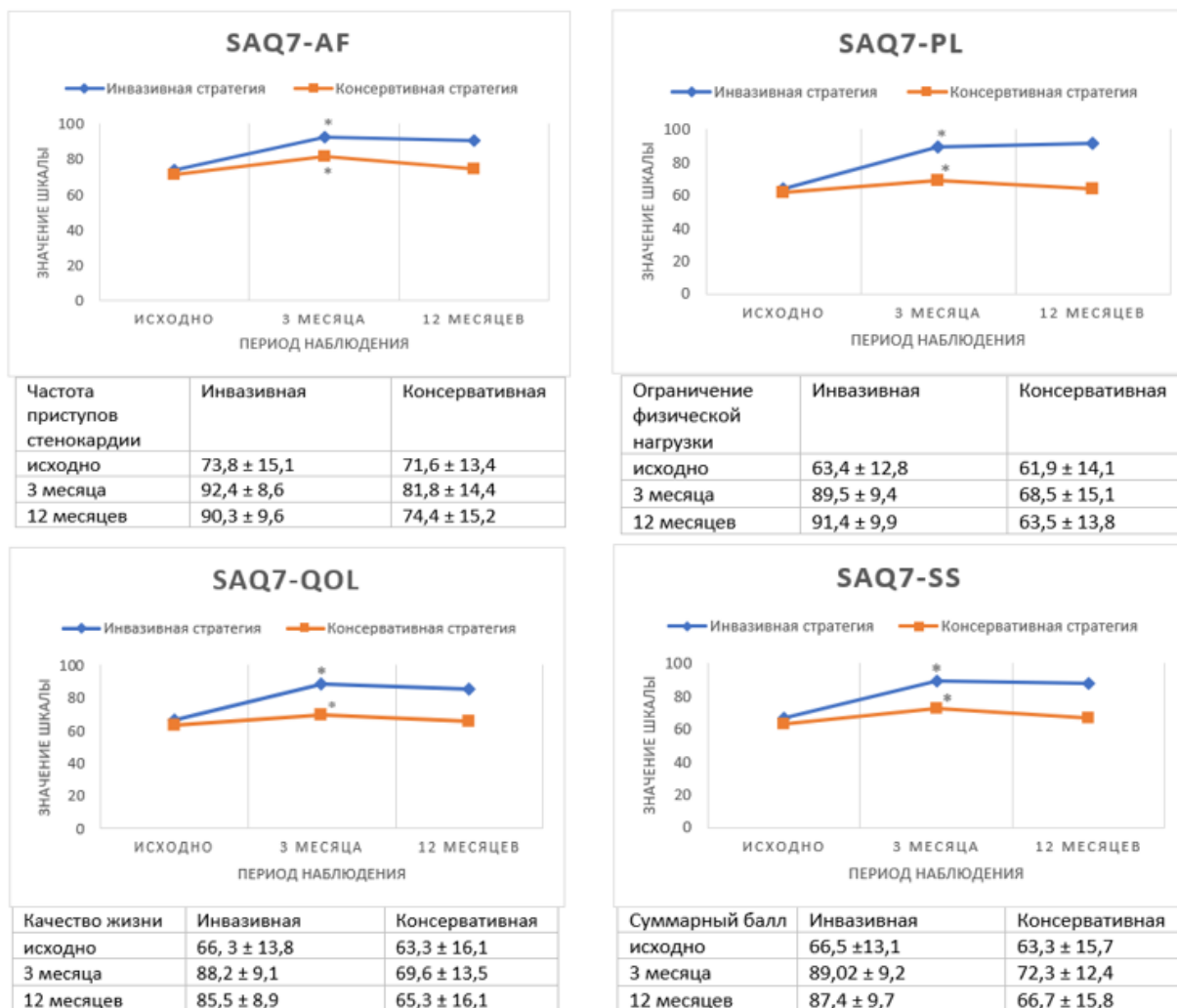
Примечание - Данные представлены в виде среднего значения ± среднеквадратическое отклонение. AF – частота приступов стенокардии; PL – ограничение физической нагрузки; QOL – качество жизни; SS – суммарный балл.

Вторичные конечные точки

При межгрупповом сравнительном анализе отдельных компонентов сиэтловского опросника их показатели через 3 месяца также статистически значимо были выше в группе инвазивной стратегии ($p=0,0001$). Выраженность одышки, оцененной по шкале Rose, в группе консервативной и инвазивной стратегий составила $2,1 \pm 1,0$ и $3,0 \pm 1,1$, соответственно ($p = 0,0001$). Такая статистически и клинически значимая разница между группами по показателям качества жизни сохранялась и к 12 месяцам наблюдения (рисунок 2). Таким образом, через 3 месяца наблюдения инвазивная стратегия продемонстрировала большую эффективность в улучшении показателей качества жизни по сравнению с консервативной как по всем шкалам сиэтловского опросника, так и по опроснику выраженности одышки Rose и европейского опросника качества жизни.

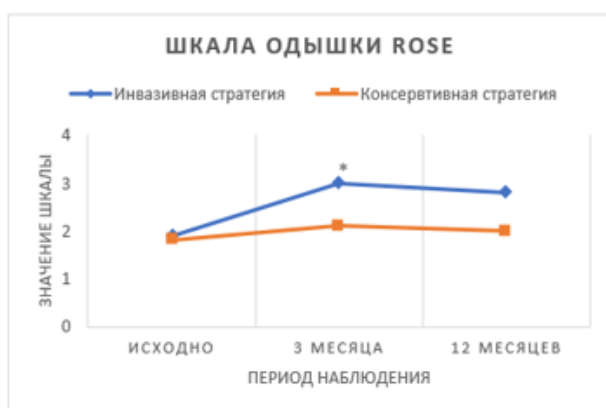
Внутригрупповой анализ показателей шкал сиэтловского опросника выявил статистически значимые изменения основных показателей качества жизни в обеих группах по сравнению с исходными значениями, однако клинически значимое изменение (более 11 баллов) суммарного балла наблюдалось только в группе инвазивной стратегии и составило в среднем 24,3 (95% ДИ: 21,1 – 27,6) (рисунок 2). В группе консервативной стратегии изменение суммарного балла сиэтловского опросника составило 9,06 (95%ДИ: 7,2 – 10,1; $p = 0,001$).

Рисунок 2 - Динамика показателей жизни по данным сизтловского опросника в двух группах исследования.

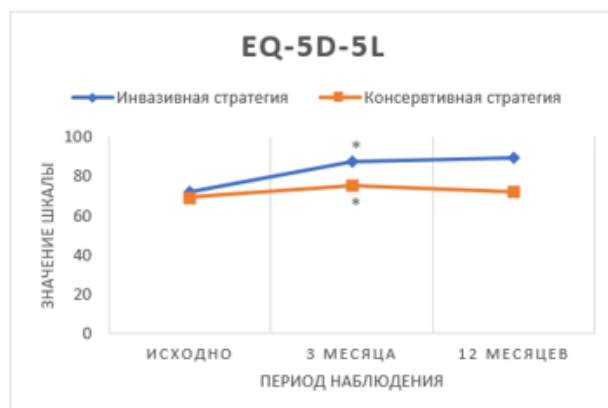


Примечательно, что к 3 месяцам наблюдения в группе консервативной стратегии не отмечалось значимое улучшение симптомов одышки по шкале Rose ($\Delta = 0,3$; 95%ДИ: 0,03 – 0,7; $p=0,07$), по сравнению с группой инвазивной стратегии ($\Delta = 1,1$; 95%ДИ: 0,6 – 1,6; $p=0,001$) (рисунок 3). В то же время в обеих группах отмечалось улучшение общего показателя здоровья по визуально-аналоговой шкале EQ-5D-5L, более выраженное в группе инвазивной стратегии (6,1 против 15,4; $p=0,001$).

Рисунок 3 - Динамика показателей жизни по данным опросника Rose и EQ-5D-5L в двух группах исследования.



Значение	Инвазивная	Консервативная
исходно	1,9 ± 1,2	1,8 ± 1,1
3 месяца	3,0 ± 1,1	2,1 ± 1,0
12 месяцев	2,8 ± 0,9	2,0 ± 0,8



Значение	Инвазивная	Консервативная
исходно	71,9 ± 19,8	69,3 ± 21,1
3 месяца	87,3 ± 10,1	75,4 ± 18,1
12 месяцев	89,1 ± 9,1	71,9 ± 17,3

Таким образом, анализ результатов лечения пациентов в группах сравнения продемонстрировал прирост показателей качества жизни к 3 и 12 месяцам в обеих группах. Однако, клинически значимое улучшение показателей исследуемых шкал наблюдалось только у пациентов в группе инвазивной стратегии.

Предикторы улучшения качества жизни в исследуемых группах

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализов предикторов улучшения качества жизни в группах сравнения представлены в таблицах 6-7.

Таблица 6 - Предикторы улучшения качества жизни в группе инвазивной стратегии через 12 месяцев

Предиктор	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ		
		ОШ	95% ДИ	p
Возраст	0,25			
Мужской пол	0,31			
Сахарный диабет	0,18	0,65	0,31-1,01	0,08
Гипертоническая болезнь	0,58			
Дислипидемия	0,18	0,71	0,3-1,55	0,36

ФВ ЛЖ	0,11	0,67	0,4-1,2	0,2
Исходный суммарный балл SAQ-7	0,03	0,9	0,84-1,1	0,1
ПНА	0,13	3,7	0,65-21,9	0,14
ОА	0,36			
ПКА	0,41			
Rentrop 3	0,51			
Субинтимальная реканализация	0,38			
Потеря боковой ветви	0,2	0,1	0,07-1,36	0,08
Технический успех	0,001	5,8	3,26-9,18	0,001

Примечание - ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Таблица 7 - Предикторы улучшения качества жизни в группе консервативной стратегии через 12 месяцев

Предиктор	Однофакторный анализ, р	Многофакторный анализ		
		ОШ	95% ДИ	р
Возраст	0,61			
Мужской пол	0,55			
Сахарный диабет	0,02	0,19	0,09-0,84	0,04
Гипертоническая болезнь	0,88			
Дислипидемия	0,87			
ФВ ЛЖ	0,32			

Исходный суммарный балл SAQ-7 (увеличение на 5 баллов)	0,01	1,1	1,04-1,21	0,02
ПНА	0,02	0,47	0,25-0,91	0,03
ОА	0,32			
ПКА	0,2	2,6	0,81-9,3	0,18
Rentrop 3	0,12	2,31	0,67-8,31	0,13
Антиангинальные препараты	0,21			

Примечание - ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Таким образом, независимым предиктором улучшения качества жизни в группе инвазивной стратегии был технический успех процедуры (ОШ:5,8, 95%ДИ: 26-9,18, $p=0,001$). В группе консервативной стратегии – отсутствие сахарного диабета (ОШ: 5,3, 95%ДИ:1,2-11,1, $p=0,04$), локализация ХОКА не в бассейне ПНА (ОШ: 2,1, 95%ДИ: 1.09-4.0, $p=0,03$) и исходно более высокое значение суммарного балла SAQ-7 (ОШ: 1,1, 95%ДИ: 1,04-1,21, $p=0,02$).

Субинтимальная и внутрисосудовая реканализация ХОКА и качество жизни пациентов в исследуемых группах

Анализ процедурных результатов реканализации ХОКА в зависимости от выбранной методики продемонстрировал, что количество имплантируемых стентов и общая длина стентированного сегмента были больше в группе субинтимальной реканализации, по сравнению с внутрисосудовой – $2,2 \pm 1,0$ против $1,2 \pm 0,7$, $p = 0,001$ и $42,5 \pm 8,1$ мм против $32,1 \pm 9,9$, $p = 0,001$, соответственно.

Показатели качества жизни через 12 месяцев в группах субинтимальной и внутрипросветной реканализаций представлены в таблице 8. Статистически значимых межгрупповых различий в показателях качества жизни не было обнаружено – суммарный балл сизтловского опросника в группе субинтимальной реканализации составил $85,5 \pm 9,1$, а в группе внутрипросветной – $89,3 \pm 9,6$, $p = 0,21$). В обеих группах отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни после успешной реканализации ХОКА.

Таблица 8 - Показатели качества жизни в группах субинтимальной и внутрипросветной реканализаций через 12 месяцев

Параметр	Субинтимальная реканализация n=12	Внутрипросветная реканализация n = 49	p
Опросник SAQ - 7			
Частота приступов стенокардии	$89,5 \pm 8,5$	$91,1 \pm 10,7$	0,43
Ограничение физической нагрузки	$90,8 \pm 6,9$	$92 \pm 12,9$	0,75
Качество жизни	$83,9 \pm 7,1$	$87,1 \pm 10,7$	0,33
Суммарный балл	$85,5 \pm 9,1$	$89,3 \pm 9,6$	0,21
Опросник Rose	$2,7 \pm 0,6$	$2,9 \pm 1,2$	0,57
EQ-5D-5L (визуально-аналоговая шкала) /	$88,6 \pm 8,8$	$89,6 \pm 9,4$	0,73

Примечание - данные представлены в виде среднего значения \pm среднеквадратическое отклонение.

Таким образом, как в группе внутрипросветной реканализации, так и в группе субинтимальной, отмечалось статистически и клинически значимое улучшение показателей качества жизни по исследуемым опросникам.

Сердечно-сосудистые события за период наблюдения

Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была сопоставима в исследуемых группах к 12 месяцам наблюдения: 12,8% (9/70) и 7,1% (5/70) в группах консервативной и инвазивной стратегий, соответственно. Частота клинически обусловленной реваскуляризации миокарда в консервативной группе составила 11,4 % (8/70) (таблица 9).

Таблица 9 - Сердечно-сосудистые события в исследуемых группах к 12 месяцам.

Показатель	Консервативная стратегия n=70	Инвазивная стратегия n=70	p
ССС, n (%)	9 (12,8)	5 (7,1)	0,39
Смерть от всех причин, n	0	0	1,0
Инсульт/ТИА, n	0	0	1,0
Нефатальный ИМ, n (%)	1 (1,4)	4 (5,7)	
связанный с ЧКВ, n (%)	0	2 (2,8)	0,49
Реваскуляризация миокарда экстренная	1 (1,4)	2 (2,8)	1,0
Реваскуляризация целевого поражения, n (%)	8 (11,4)	1 (1,4)	0,03
Кровотечение (BARC тип 3a), n (%)	0 (0)	1 (1,4)	1,0

Примечание - Данные указаны в виде абсолютного числа пациентов (%).
 СССР – сердечно-сосудистые события; ТИА – транзиторная ишемическая атака;
 ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; BARC – классификация тяжести кровотечения.

Таким образом, частота МАССЕ в течение 12 месяцев статистически значимо не различалась в группах сравнения: 12,8% (9/70) в группе инвазивной стратегии и 7,1% (5/70) в группе консервативной стратегии, p = 0,80.

Ограничения исследования

Проведенное исследование имеет ряд ограничений, о которых следует упомянуть.

Во-первых, исследование носило одноцентровой характер. Данные, полученные в ходе одноцентровых исследований трудно экстраполировать на общую популяцию ввиду возможных индивидуальных особенностей диагностики, лечения и ведения пациентов в данной нозологии. Тем не менее следует отметить, что в данном исследовании процедуры реканализации ХОКА и оптимальная медикаментозная терапия пациентов проводилась по общепринятым и доступным методикам и стандартам.

Во-вторых, отсутствовала процедура заслепления и плацебо контроля, в результате чего сложно исключить плацебо-эффект ЧКВ у пациентов с однососудистым поражением коронарного русла.

В-третьих, отсутствие личных визитов пациентов для контроля за оптимальной медикаментозной терапией. Несмотря на то, что данное обстоятельство приближает исследование к реальной клинической практике, отсутствие личных визитов и очного контроля за проводимой терапией могло повлиять на результаты лечения пациентов, особенно в группе консервативной стратегии.

В-четвертых, небольшое количество пациентов для субанализа. В данном исследовании объем выборки был рассчитан для первичной конечной точки – разницы в качестве жизни между группами исследования через 3 месяца. Результаты регрессионного анализа и поиска предикторов качества жизни из-за недостаточной для этого мощности исследования могли дать ложноположительные и ложноотрицательные данные.

Выводы

1. Через 3 месяца наблюдения качество жизни, определенное по суммарному баллу сизтловского опросника, у пациентов в группе инвазивной стратегии статистически значимо выше, чем в группе консервативной стратегии ($89,02 \pm 9,2$ против $72,3 \pm 12,4$, $p = 0,0001$) и такая разница сохраняется на протяжении 12 месяцев ($87,4 \pm 9,7$ против $66,7 \pm 15,8$, $p=0,0001$).
2. Инвазивная стратегия лечения ХОКА, по сравнению с консервативной, приводит к лучшим показателям качества жизни через 3 месяца по данным визуально-аналоговой шкалы EQ-5D-5L ($87,3 \pm 10,1$ против $75,4 \pm 18,1$) и опросника Rose ($3,0 \pm 1,1$ против $2,1 \pm 1,0$).
3. Технический успех реканализации ХОКА (ОШ: 5,8, 85%ДИ: 3,26-9,18, $p=0,001$) является независимым предиктором улучшения качества жизни в группе инвазивной стратегии, в то время как в группе консервативной - отсутствие сахарного диабета (ОШ: 5,3, 95%ДИ:1,2-11,1, $p=0,04$), локализация ХОКА не в бассейне ПНА (ОШ: 2,1, 95%ДИ: 1.09-4.0, $p = 0,03$), исходно более высокое значение суммарного балла SAQ-7 (ОШ: 1,1, 95%ДИ: 1,04-1,21, $p=0,004$).
4. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАССЕ) в течение 12 месяцев статистически значимо не различалась в группах сравнения: 12,8% (9/70) в группе инвазивной стратегии и 7,1% (5/70) в группе консервативной стратегии, $p = 0,80$.
5. Субинтимальная и внутрипросветная методики реканализации ХОКА приводят к сопоставимым показателям качества жизни по данным суммарного балла сизтловского опросника через 12 месяцев наблюдения ($85,5 \pm 9,1$ и $89,3 \pm 9,6$, $p=0,21$).

Практические рекомендации

- 1) Следует рассматривать инвазивную стратегию для лечения хронических окклюзий коронарных артерий с целью улучшения качества жизни у

симптомных пациентов при наличии положительного результата нагрузочного теста.

- 2) Решение вопроса о выборе стратегии ведения пациентов с наличием хронических окклюзий коронарных артерий должно приниматься индивидуально с учетом исходных клинико-инструментальных данных пациентов: выраженность клиники стенокардии (в том числе на основании опросников), наличие/отсутствие сахарного диабета и локализация ХОКА.
- 3) Принимая во внимание оптимальный профиль безопасности ЧКВ ХОКА, эндоваскулярная реканализация может быть рекомендована в качестве первичной стратегии в специализированных центрах у пациентов, имеющих показания к реваскуляризации миокарда.

Список опубликованных печатных работ по теме диссертации

1. Бадоян А.Г., Хелимский Д.А., Шермук А.А., Крестьянинов О.В., Боброва А.С., Фатуллоева Ш.Ш., Турдубаев А.К. Хронические окклюзии коронарных артерий: когда польза превышает риск? Российский кардиологический журнал. 2019;(8):116-123.
2. Бадоян А. Г., Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В., Ибрагимов Р. У., Найденов Р. А. Влияние реканализации хронических окклюзий коронарных артерий на качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(3S):43-55.
3. Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В., Хелимский Д.А., Ибрагимов Р.У., Найденов Р.А. Предикторы улучшения качества жизни пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий в зависимости от тактики ведения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2):72-83.