

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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.**

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

3.1.15 - сердечно-сосудистая хирургия

Научный руководитель:

д.м.н., Крестьянинов Олег Викторович

Новосибирск - 2021

Оглавление

Список сокращений	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. Современное состояние проблемы хронических окклюзий коронарных артерий (Обзор литературы)	12
1.1 Морфологическая характеристика хронической окклюзии коронарной артерии	13
1.2 Влияние ангиографических характеристик хронических окклюзий коронарных артерий на клинические исходы.....	15
1.3 Современные методики эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий.....	23
1.4 Место реваскуляризации в лечении пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий	27
1.5 Место оптимальной медикаментозной терапии в лечении пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий.....	36
1.6 Качество жизни у пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий	38
1.7 Риски, связанные с интервенционным лечением хронических окклюзий коронарных артерий.....	43
Глава II. Материалы и методы исследования.....	44
2.1. Дизайн исследования.....	44
2.2 Методы исследования	48
2.2.1. Общеклиническая оценка тяжести стенокардии напряжения.....	48

2.2.2. Лабораторные методы исследования	49
2.2.3. Инструментальные неинвазивные методы исследования	50
2.2.4. Селективная коронарография	54
2.3. Клиническая и ангиографическая характеристики пациентов.....	56
2.4. Оптимальная медикаментозная терапия у пациентов с ИБС и хронической окклюзией коронарной артерии	61
2.5. Методы эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий	62
2.5.1. Антеградная методика реканализации ХОКА	63
2.5.2. Ретроградная методика реканализации ХОКА	64
2.5.3. Субинтимальная реканализация ХОКА.....	67
2.6 Интраоперационные данные реканализации ХОКА.....	69
2.7. Методы статистического анализа данных	70
Глава 3. Результаты исследования.	72
3.1 Изменения качества жизни пациентов в исследуемых группах	72
3.2 Предикторы улучшения качества жизни в исследуемых группах.....	81
3.3 Субинтимальная и внутрисосудистая реканализация ХОКА и качество жизни пациентов в исследуемых группах.....	83
3.4 Сердечно-сосудистые события за период наблюдения.....	86
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	88
Заключение	94
Ограничения результатов исследования.....	96

Выводы	97
Практические рекомендации	98
Список литературы	99

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

NYHA - Нью-Йоркская ассоциация сердца

J-СТО – Japanese chronic total occlusion

ВВЕДЕНИЕ

В России сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности. Так, в 2012 году сердечно-сосудистые заболевания стали причиной смерти у 17,5 млн. людей по всему миру, а к 2030 году эта цифра может увеличиться почти в 1,5 раза [1]. Среди них ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на существенные успехи в лечении, остаётся наиболее частой причиной заболеваемости и смертности. По данным Росстата в 2018 г. в России с диагнозом ИБС было зарегистрировано 7 млн. 817 тыс. больных [2]. Однако, реальное количество больных ИБС может быть существенно выше. По данным российского «Регистра ОКС», почти у половины больных с острым коронарным синдромом, инфаркт миокарда (ИМ) явился первым проявлением ИБС [3]. Прогнозируется дальнейший рост количества больных с ИБС, который обусловлен развитием новых подходов к диагностике, увеличением распространенности факторов риска развития данного заболевания, а также тенденцией к увеличению средней продолжительности жизни населения.

Главными задачами лечения пациентов со стабильной ИБС являются увеличение продолжительности жизни, предупреждение развития инфаркта миокарда, внезапной смерти и уменьшение или устранение клинических проявлений стенокардии, т.е. улучшение качества жизни [4]. Основой лечения данной группы пациентов являются модификация образа жизни и комплексная медикаментозная терапия [4]. Тем временем, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием получили широкое распространение как патогенетический метод лечения ИБС. На сегодняшний день при определении показаний к ЧКВ руководствуются клиническими и ангиографическими данными пациентов [5]. Распространённой находкой на коронарограмме и, исторически, частой причиной отказа от инвазивной стратегии и направления пациента на аортокоронарное шунтирование (АКШ), является хроническая окклюзия коронарной артерии (ХОКА) [6-7]. Проблема лечения пациентов с ХОКА сегодня

обусловлены не столько техническими сложностями реканализации ХОКА, сколько наличием противоречивых результатов о пользе инвазивной стратегии у данной группы пациентов [8-9]. 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 [10-13]. В то же время, в ряде клинических исследований, сравнивающих успешную реканализацию ХОКА с неуспешной, показано уменьшение выраженности стенокардии после успешной реканализации ХОКА [14-17]. В подобных исследованиях пациенты в группе безуспешной реканализации ХОКА приравнивались к медикаментозной группе, что не совсем является корректным, так как все пациенты все же подвергались риску инвазивного вмешательства.

Изучение качества жизни (КЖ) на сегодняшний день является одним из приоритетных и динамично развивающихся направлений в лечении пациентов со стабильной ИБС [18-20]. Тем не менее, на сегодняшний день существуют ограниченные данные о месте инвазивной стратегии у пациентов с ХОКА в улучшении качества жизни, что легло в основу данного исследования.

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 кардиальных 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

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.

Впервые проведено сопоставление исходных клинико-ангиографических характеристик пациентов с изменением качества жизни у пациентов с ХОКА. Такие факторы, как исходное значение суммарного балла сизтловского 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.

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 сизтловскому опроснику.

Впервые проведен сравнительный анализ внутрисосудистой и субинтимальной методик реканализаций ХОКА. Статистически значимых различий в показателях качества жизни через 12 месяцев наблюдения не было выявлено.

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.

Практическая значимость

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.

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 внутрисосудовая – не влияет на изменения показателей качества жизни пациентов в группах сравнения через 12 месяцев.

Внедрения результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в повседневную практику отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина».

Личный вклад автора

Автор лично проводил набор пациентов в исследование. Принимал участие в операциях. 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.

Публикации и апробация работы.

По теме диссертации опубликованы 3 научные статьи в журналах, рекомендованных в перечне высшей аттестационной комиссии (ВАК):

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. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-116-123>
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. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3S-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. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2-72-83>

Апробация диссертации проведена 22 июня 2021 года на заседании экспертного совета ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалки на» Минздрава РФ.

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 163 источника, в том числе 18 отечественных и 145 иностранных авторов. Работа изложена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 11 рисунками.

ГЛАВА 1. Современное состояние проблемы хронических окклюзий коронарных артерий (Обзор литературы)

ХОКА определяется как отсутствие кровотока по коронарной артерии продолжительностью не менее 3 месяцев на основании либо давности перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе или результатов предыдущей коронарографии [21]. Частота встречаемости данной патологии, по данным литературы, варьирует от 18 до 50% при рутинной коронарографии и до 15% у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС [22-23]. Учитывая возможность бессимптомного течения ИБС и, в частности, ХОКА, вероятно истинная распространенность последней выше.

Некогда ХОКА, выступающая одним из аргументов в пользу АКШ, сегодня является предметом интереса у эндоваскулярных хирургов. Увеличение опыта операторов, разработка специализированного инструментария и алгоритмов для реканализации привели в рост показателей технического успеха реканализации ХОКА в специализированных центрах до 90% [24-25]. А появление стентов с лекарственным покрытием (СЛП) существенно снизило частоту рестенозов в отдаленном послеоперационном периоде [26]. Несмотря на это, попытки реканализации ХОКА, по данным регистров, предпринимаются только в 10 - 30% случаев, что может быть объяснено скептицизмом в отношении соотношения реальной клинической пользы от реканализации ХОКА и риска, связанного с данной процедурой [27-28]. На сегодняшний день сформировались противоположные мнения касательно целесообразности реканализации ХОКА. Одни авторы полагают, что ХОКА является стабильным состоянием со сложившейся компенсаторной сетью коллатеральных сосудов и устоявшейся трофикой ткани миокарда и находят неоправданным соотношение риска и пользы от проведения реканализации окклюзированной артерии, отдавая предпочтение консервативной тактике ведения таких пациентов. Другие же придерживаются противоположной логике: «Открытая артерия всегда лучше, чем закрытая». Одним из аргументов в пользу последнего тезиса является наличие исследований,

демонстрирующих, что существенная часть миокарда, кровоснабжаемая окклюзированной артерией, находится в состоянии ишемии, независимо от выраженности коллатерального кровотока [29]. Кроме того, артерия-донор, из которой осуществляется коллатеральный кровоток, также подвержена атеросклеротическому поражению, что, в условиях уже имеющейся хронической окклюзии, может иметь фатальные последствия.

1.1 Морфологическая характеристика хронической окклюзии коронарной артерии

ХОКА состоит из двух типов ткани: атероматозной бляшки и старого тромба. Соотношение той или иной ткани в значительной степени зависит от механизма формирования ХОКА. На сегодняшний день в литературе рассматриваются несколько механизмов формирования ХОКА [30] (рисунок 1).

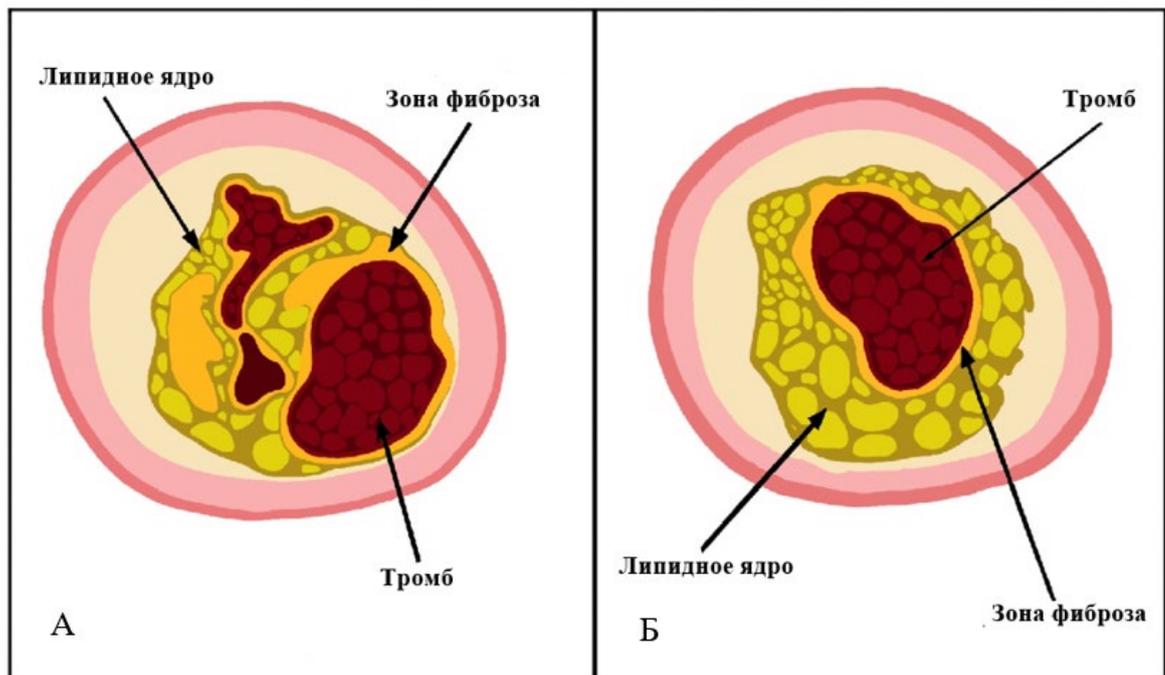


Рисунок 1 - Два механизма формирования ХОКА: А) эволюция острой окклюзии Б) прогрессирующая окклюзия длительно протекающего стеноза

Одна из них связывает её формирование вследствие организации некогда внутрипросветного окклюдированного тромба как исхода разрыва капсулы бляшки при инфаркте миокарда. При данном механизме, тромб, содержащий тромбоциты,

лейкоциты, фибриновые волокна, претерпевает ряд изменений: происходит уплотнение тромба, накопление большого количества коллагена и «рост» тромба в проксимальном и дистальном направлении. Обычно, протяженность такого роста связывают с наличием боковых ветвей. В ряде случаев, формированию ХОКА не предшествует разрыв бляшки и, как следствие, формирование тромботических масс. При этом формирование ХОКА объясняется постепенным увеличением массы и объема атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге приводит к полной закупорке коронарной артерии. В дальнейшем процессы образования схожи с первым механизмом: происходит накопление коллагеновых волокон с формированием плотной фиброзной ткани, более выраженной на проксимальном и дистальном концах окклюзии — так называемых покрышках ХОКА. В дальнейшем происходит накопление кальция и область окклюзии становится кальцинированной [31].

Для более детального изучения морфологии ХОКА были проведены ряд гистологических исследований, которые позволили определить такие характеристики поражения, как выраженное локальное воспаления, клеточная инфильтрация тела окклюзии и стенки артерии. Одной из характерных морфологических черт ХОКА является наличие микроканалов. Такие микроканалы могут формироваться из *vasa vasorum* в адвентициальном слое, которые в норме участвуют в питании стенки сосуда. Другие микроканалы, обнаруживаемые преимущественно в более “молодых” ХОКА, проходят в теле окклюзии от проксимального к дистальному участку. Диаметр таких микроканалов варьирует от 160 до 300 мкм [32]. Крупные микроканалы могут играть ключевую большую роль при реканализации ХОКА, выступая в качестве пути для проведения коронарных проводников с диаметром около 350 мкм.

Одним из существенных различий между острой и хронической окклюзиями является степень ремоделирования сосудов. Острые окклюзии связаны с активацией гладкомышечных клеток, провоспалительных агентов, факторов

ангиогенеза и коллагена III типа, которые в совокупности приводят к положительному ремоделированию сосуда [33]. В то же время, гистологические исследования продемонстрировали большое количество коллагена I типа в теле ХОКА, ответственного за отрицательное ремоделирование сосуда. При этом, чем старше окклюзия, тем больше коллагена данного типа и более выражено отрицательное ремоделирование, что может объяснить сравнительно меньшую, по данным разных авторов, частоту успешной реканализации у данных пациентов [34].

Было показано, что коллагеназа, матричный металлопротеиназный фермент, который избирательно разлагает коллаген типа I, облегчает проведение проводника через тело окклюзии в экспериментальных моделях животных [35]. В исследовании Collagenase Total Occlusion-1 (СТО-1) была продемонстрирована безопасность и эффективность применения коллагеназы у 20 пациентов с ХОКА, с частотой успеха процедуры реканализации у 15 пациентов (75%) с использованием более мягких проводников в большинстве случаев [36]. Однако, данная технология не получила дальнейшего развития.

1.2 Влияние ангиографических характеристик хронических окклюзий коронарных артерий на клинические исходы

Известно, что ряд ангиографических характеристик самой ХОКА влияют на вероятность технического успеха [37-39]. Однако неясно, отличаются ли ангиографические и клинические исходы в зависимости от характеристик ХОКА, таких как длина окклюзии, локализация, выраженность коллатерального кровообращения. Несмотря на значительный прогресс в развитии СЛП, а также разработку специальных устройств и методов для ЧКВ ХОКА, процедурные показатели успеха у таких пациентов все еще ниже, чем у пациентов без ХОКА. При этом, долгосрочные результаты у пациентов с ХОКА могут зависеть от исходных характеристик поражения, а также от других клинических факторов риска [40].

Длина хронической окклюзии коронарной артерии

Одной из ангиографических характеристик ХОКА, которая потенциально могла бы повлиять на клинические исходы пациентов после ЧКВ ХОКА, может быть длина окклюзированного сегмента [41]. С целью оценки влияния длины окклюзии на ангиографические и клинические исходы пациентов Jihun Ahn с соавторами провели исследование 325 пациентов с успешной ЧКВ ХОКА, которые были разделены на две группы: с длинными окклюзиями (≥ 30 мм) и с короткими окклюзиями (≤ 30 мм) [42]. Ангиографическая и клиническая оценка результатов лечения проводились через 6 и 12 месяцев, соответственно. Авторы получили достаточно противоречивые результаты: на фоне более высокой частоты повторной реваскуляризации целевой артерии у пациентов с длинными окклюзиями (16,3 % против 6,5 %, $p=0,038$), частота кардиальных и сосудистых событий в сравниваемых группах не различалась (21,3 % против 13,1 %, $p=0,13$). Однако, именно длинные окклюзии по данным многофакторного анализа являлись строгим предиктором повторной реваскуляризации (ОШ:4,26; ДИ 95%: 1,53–11,9; $p = 0,006$). Это несоответствие между «жесткими» конечными точками и частотой реваскуляризации при лечении ХОКА было ранее продемонстрировано в J-Cypher Registry [43]. Следует отметить, что частота бинарного рестеноза в группе с короткой ХОКА в 8,8% была аналогична частоте 9,9% в исследовании, проведенном Ноуе с соавторами [44]. Учитывая небольшую популяцию пациентов и короткий период наблюдения, можно предположить, что частота бинарного рестеноза была бы значительно выше в группе с длинной ХОКА при более длительном наблюдении пациентов.

Локализация ХОКА

Хотя ЧКВ ХОКА становится широко распространенным во всем мире, в большинстве предыдущих исследований сообщалось об общих клинических результатах лечения данной группы пациентов. Однако вопрос, есть ли потенциальные различия в результатах в зависимости от целевого сосуда,

подвергнутого лечению, остается дискуссионным. В ранее опубликованном анализе регистра PROGRESS-СТО, ХОКА огибающей артерии (ОА) явилась одним из независимых предикторов технического неуспеха реканализации [45]. В литературе есть несколько сообщений о влиянии целевого окклюзированного сосуда на смертность после успешного ЧКВ ХОКА. Choо с соавторами сообщили об анализе пациентов со стабильной ИБС и наличием ХОКА, разделенных на 3 группы: однососудистая, многососудистая ХОКА или ХОКА передней нисходящей коронарной артерией (ПНА). Исследователи обнаружили, что для пациентов ХОКА медикаментозная терапия является более предпочтительной стратегией лечения. Напротив, для многососудистой ХОКА или ХОКА ПНА, ЧКВ было более предпочтительным методом, чем консервативная стратегия [46].

В одном из самых крупных исследований J-СТО было проанализировано 1424 пациента с однососудистой ХОКА, из них ПНА - 487, правая коронарная артерия (ПКА) - 599, огибающая артерия (ОА) – 338 [47]. Технический успех составил 92,3% (n=1314). В среднем за 3 года наблюдения авторы продемонстрировали, что успешное ЧКВ ХОКА ПНА и ПКА ассоциировалось с более низким уровнем сердечной смертности при 5-летнем наблюдении по сравнению с безуспешной попыткой реканализации ХОКА (2,6% против 9,7%, $p=0,01$, 2,6% против 27,3 %, $p=0,01$, соответственно). Однако, такая разница не была обнаружена в группе успешной реканализации ОА (2,2% против 0,0%, $p=0,53$). Регрессионный анализ Кокса показал, что успешное ЧКВ ХОКА ПНА и ПКА были независимыми предикторами более низкой сердечной смертности (ПНА: ОР 0,18, 95% ДИ: 0,06–0,56; $p=0,01$; ПКА: ОР 0,24, 95% ДИ: 0,09 –0,65; $p=0,01$).

Недостатком этих исследований был их ретроспективный характер. Вероятно, именно проспективные исследования, дифференциально рассматривающие группы ХОКА, смогут пролить свет на взаимосвязь между локализацией ХОКА и клиническими исходами.

Особенности коллатерального кровообращения при ХОКА

Коллатеральное кровообращение развивается в результате постепенного прогрессирования стенотических поражений коронарных артерий и является альтернативным источником кровоснабжения миокарда, находящегося в состоянии ишемии [48-49]. При этом, источником такого рода сосудистых сообщений могут быть как ранее существующие артерии, расширяющиеся по мере возрастания давления коллатерального кровотока, так и de-novo образующиеся сосуды в ходе неоангиогенеза [50]. Последний может быть нарушен у пациентов с сахарным диабетом вследствие сниженной экспрессии белка сосудистого эндотелиального фактора роста [51]. Существуют также генетические предпосылки, которые определяют степень развития «врожденной» коллатеральной сети, а также развитие de-novo коллатерального кровообращения [52]. Существует несколько способов классификации коронарного коллатерального кровообращения [53]. Более практичным, с точки зрения интервенционной кардиологии, является классификация, предложенная Rentrop с соавторами, которая фактически оценивает не сами коллатерали, а степень заполнения окклюзированной артерии [54]. Согласно данной классификации выделяются четыре степени выраженности коллатерального заполнения: Класс 0 - отсутствие видимых коллатералей; Класс 1 - заполнение боковых ветвей окклюзированной артерии без заполнения основной эпикардиальной артерии; Класс 2 - частичное заполнение основной эпикардиальной окклюзированной артерии; Класс 3 - полное заполнение основной эпикардиальной артерии (рисунок 2).

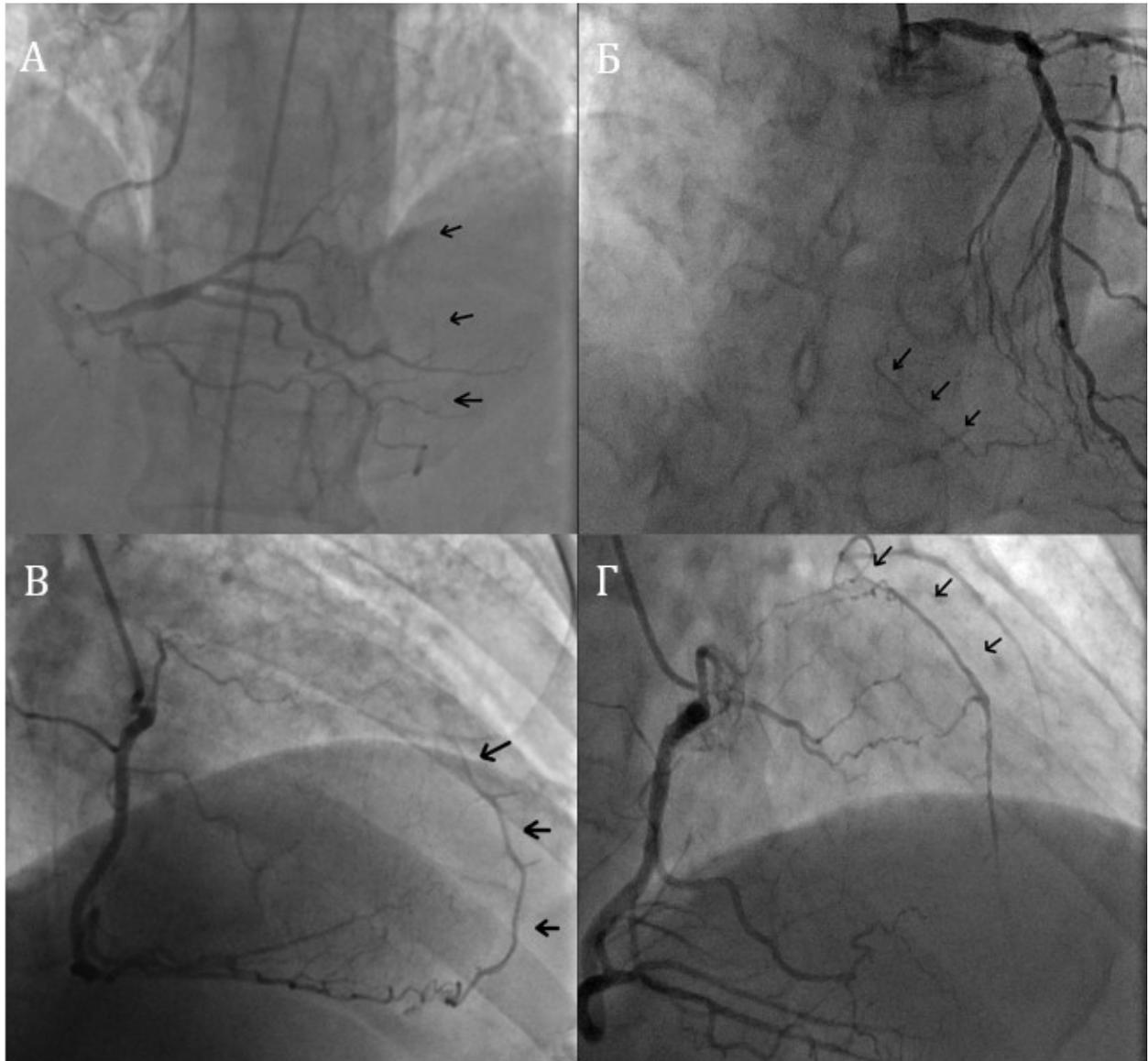


Рисунок 2 – Характеристика коллатерального кровотока по Rentrop. А – Класс 0 - отсутствие видимых коллатералей; Б – Класс 1 - заполнение боковых ветвей окклюзированной артерии без заполнения основной эпикардиальной артерии; В - Класс 2 - частичное заполнение основной эпикардиальной окклюзированной артерии; Г - Rentrop 3 - полное заполнение основной эпикардиальной артерии.

Другая классификацией от Werner с соавторами, возникшая позднее, описывает выраженность коллатерального соединения между артерией-донором и окклюзированной артерией (рисунок 3) [55]: 0 - отсутствие непрерывной связи донорской и реципиентной артерией; 1 - нитевидное непрерывное соединение; 2 - соединение по типу боковой ветви.

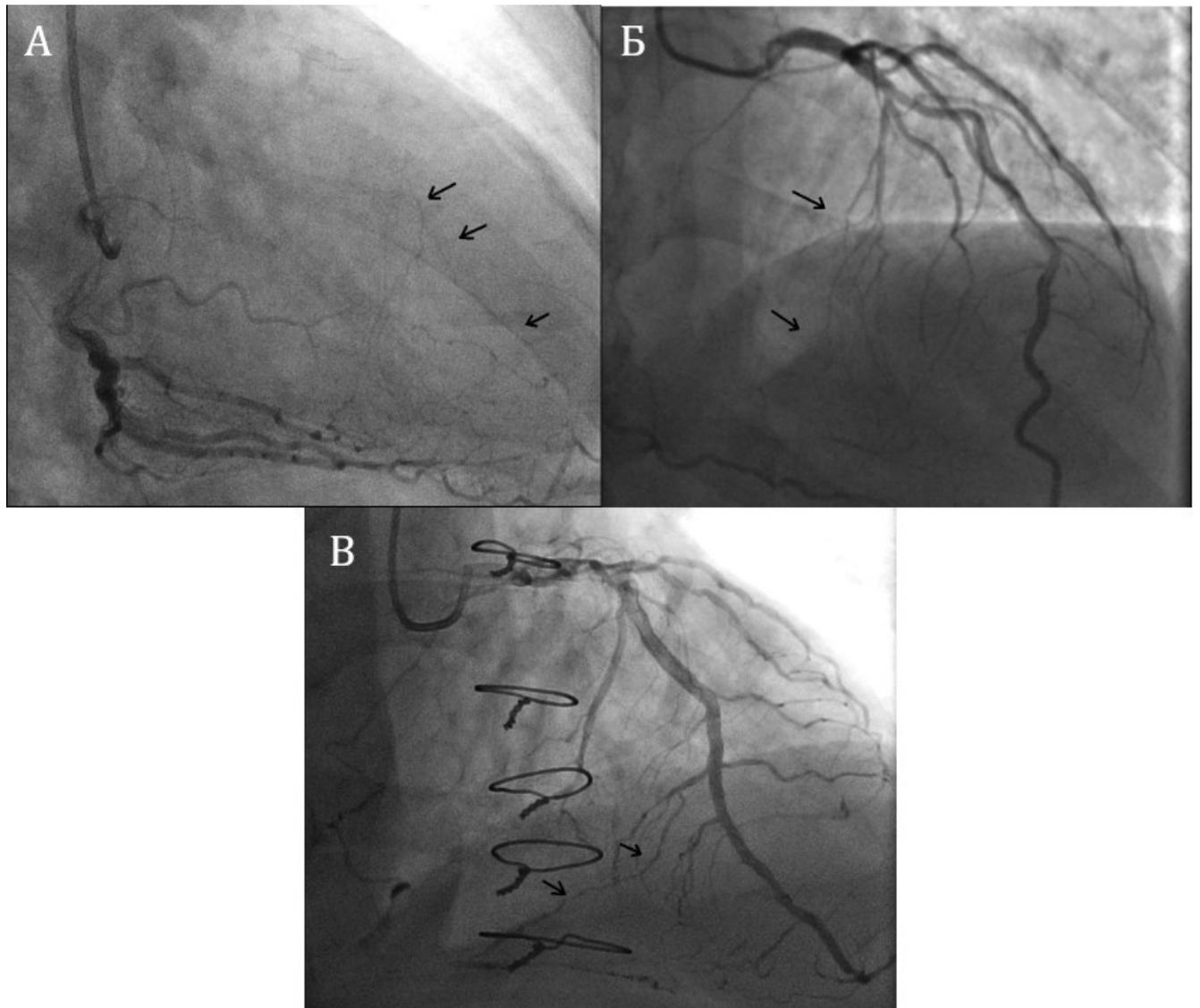


Рисунок 3 – Характеристика коллатерального кровотока по Werner. А - 0 - отсутствие непрерывной связи донорской и реципиентной артерией; Б - 1 - нитевидное непрерывное соединение; В - 2 - соединение по типу боковой ветви.

Тем не менее, функциональная значимость коллатерального кровотока оставалась неоднозначной на протяжении многих лет [56]. Одним из заблуждений, часто применяемым в качестве аргумента против реканализации ХОКА, является то, что коллатеральный кровоток обеспечивает адекватный приток крови в область миокарда, ранее кровоснабжаемого окклюзированной артерией, тем самым защищая его от ишемии. Однако, инвазивные функциональные исследования коронарного кровотока показали, что большая часть области миокарда,

кровооснабжаемая ранее окклюзированной артерией, находится в состоянии ишемии, несмотря на наличие хорошо развитых коллатералей. Одним из последних достижений интервенционной кардиологии стало появление новых методов для инвазивной оценки ишемии миокарда – измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) [57]. Данный метод в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» идентификации ишемия-индуцирующих стенозов коронарных артерий для принятия решения о реваскуляризации миокарда [5]. С целью оценки функциональной значимости ХОКА, т.е. её способности вызывать ишемию, у пациентов с хорошо развитыми коллатеральными Werner с соавторами провели измерение ФРК у 107 пациентов с ХОКА (без предшествующего ИМ в анамнезе) сразу после успешного проведения коронарного проводника через окклюзированный сегмент [58]. В среднем значение ФРК составляло $0,32 \pm 0,13$ с диапазоном от 0,03 до 0,78, указывая на то, что у всех пациентов наблюдалась та или иная степень ишемии, несмотря на коллатеральное кровообращение. В другом исследовании Sachdeva с соавторами сравнили значение ФРК у 50 пациентов после успешной реканализации ХОКА со значением ФРК у 50 пациентов после успешного ЧКВ по поводу неокклюзионного поражения [59]. Как и в предыдущем исследовании, у всех пациентов с ХОКА отмечалась стресс-индуцированная ишемия, а у 78% пациентов наблюдалась ишемия в покое. Кроме того, значение ФРК было ниже в группе ХОКА ($0,45 \pm 0,15$), чем в контрольной группе ($0,58 \pm 0,17$). Не было никакой корреляции между степенью развития коллатерального кровотока и значением ФРК, что свидетельствует о том, что даже хорошо развитые коллатерали не обеспечивают достаточного кровотока для предотвращения ишемии. В обоих этих исследованиях степень развития коллатерального кровотока была сходной у пациентов с или без регионарной дисфункции ЛЖ, подтверждая, что, даже при наличии аномалий движения регионарной стенки, эти зоны могут находиться в состоянии ишемии. Таким образом, даже самые развитые крупные коллатерали к окклюзированной коронарной артерии, могут обеспечить

достаточный кровоток в состоянии покоя, но будут не эффективны в состоянии нагрузки на миокард.

Артерию, которая является источником коллатерального кровообращения, называют артерией-донором. В условиях развития обильной сети коллатеральных сосудов, артерия-донор испытывает дополнительную функциональную нагрузку вследствие возросшей массы кровоснабжаемого миокарда. Более того, было показано, что наличие ХОКА в не инфаркт-связанной артерии, является независимым предиктором смертности после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, подчеркивая «катастрофичность» выключения большой массы миокарда при острой окклюзии в артерии-доноре [60]. Наличие коллатерального кровотока также может оказать существенное влияние на значение ФРК в артерии-доноре вследствие большей массы кровоснабжаемого миокарда. В таких условиях, из-за феномена «обкрадывания» кровотока, исходно функционально незначимый стеноз в артерии-доноре при измерении ФРК может дать ложноположительный результат и, следовательно, привести к ненужным вмешательствам. Действительно, обеспечение коллатеральным кровотоком ХОКА является независимым предиктором низкого значения ФРК в артерии-доноре [61]. Так, в описании серии случаев из 8 пациентов с ХОКА измерения ФРК были выполнены на промежуточных стенозах в артерии-доноре до и после реканализации ХОКА [62]. При этом у половины пациентов имелись выраженные коллатерали ($\text{Rentrop} \geq 2$). В этой группе среднее значение ФРК в артерии-доноре значительно увеличилось после успешной реканализации ХОКА, тогда как в группе с коллатеральями $\text{Rentrop} \leq 1$ увеличение значения ФРК не наблюдалось.

В то же время роль коллатеральных сосудов после успешной реканализации ХОКА остается неясным. С одной стороны, результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о быстрой регрессии коллатеральных сосудов после успешной реканализации ХОКА, делая миокард «незащищенным» в случае острого инфаркта миокарда [63-64]. Однако, частота инфарктов миокарда у данной

категории пациентов меньше, чем частота реокклюзии – повторной ХОКА в ранее стентированном сегменте. Это может указывать на то, что часть коллатералей не регрессирует полностью, а продолжает анатомически существовать, но не в функционирующем, а в спавшемся состоянии [65-66].

Таким образом, коллатеральный кровоток при наличии ХОКА играет важную роль в обеспечении жизнеспособности миокарда, находящего в области кровоснабжения окклюзированной артерии, и даже может играть протективную роль после успешной реканализации. Однако, даже хорошо развитые коллатерали не могут полностью замещать функцию ХОКА и не должны быть определяющим фактором при решении вопроса о целесообразности реканализации ХОКА. В современных условиях развития интервенционной кардиологии оценка выраженности коллатеральных сосудов должна проводиться с точки зрения возможности их использования для ретроградных техник реканализаций.

1.3 Современные методики эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий

Эндоваскулярная реканализация ХОКА является технически сложной процедурой в практике интервенционного кардиолога. Разработка специализированных алгоритмов и шкал и их внедрение в рутинную клиническую практику, накопление опыта хирургами, разработка специализированных устройств для реканализации в совокупности позволили за последние годы значительно увеличить показатели технического успеха от 50% до 95% в специализированных центрах. В основе реканализации ХОКА лежит проведение коронарного проводника через окклюзированную часть коронарной артерии в дистальное русло с последующей дилатацией просвета сосуда и имплантацией коронарного стента. В зависимости от направления реканализации выделяют две основные стратегии – антеградные и ретроградные. В рамках каждой из стратегий могут быть применены такие методики прохождения окклюзированного сегмента, как внутрисосудистая или субинтимальная реканализация. Выбор той или иной

техники зависит как от сложности самой окклюзии (длина, характер покрышки, наличие или отсутствие извитости в теле окклюзии и т.д.), так и от опыта и умений хирурга.

Первоначально, в ранних стадиях освоения процедур реканализации ХОКА, последняя осуществлялась только антеградным путём, т.е. из проксимального сегмента в дистальном направлении. Антеградная реканализация является самой часто используемой стратегией [67]. По мнению ряда авторов антеградная стратегия должна быть первичной при любых ХОКА. Для реканализации ХОКА при этом могут быть использованы современные коронарные проводники различной жесткости, при этом выбор того или иного вида проводника, их очередности (от менее жесткого к более жесткому или наоборот) зависит от личных предпочтений и опыта самого оператора. Однако, следует отметить, что антеградная стратегия оказывается успешной лишь 60-70% случаев [68]. Такие низкие показатели успеха антеградной реканализации, даже в специализированных центрах, могут быть обусловлены более «жесткой» и менее податливой к прохождению проводником проксимальной покрышки ХОКА. По пути наименьшего сопротивления коронарный проводник может пройти в субинтимальное пространство, минуя тело окклюзии. В такой ситуации оператор может оставить данный проводник в субинтимальном пространстве в качестве маркера и продолжить процедуру реканализации другим коронарным проводником – так называемый метод параллельных проводников, который впервые был описан Reifart с соавторами [69]. Другой техникой антеградной реканализации, предложенной Carlino с соавторами, является техника «микрочанала», при котором сначала с помощью жесткого коронарного проводника пенетрируется проксимальная покрышка на протяжении 1-2 мм и далее по проводнику проводится двухпросветный баллонный катетер с последующим введением нитратов (50 -100 мкг) и контраста (1 мл) [70]. Инъекции контрастного вещества позволяют расширить микрочаналы, проходящие в теле ХОКА, создавая путь для последующего прохождения коронарного проводника.

Приблизительно в 50% ХОКА определяются такие неблагоприятные предикторы, как наличие неопределенной проксимальной покрышки, длинная, извитая ХОКА, выраженный кальциноз, диффузное поражение дистального сегмента, а также предшествующая неудачная попытка реканализации [71]. В таких ситуациях антеградное прохождение проводником в истинный просвет окклюзированного сосуда становится проблематичным, а, иногда, невозможным, однако в истинный просвет можно попасть и в обратном, ретроградном, направлении. Впервые такой подход был описан Kahn и Harzler в 1990 году, когда они выполнили реканализацию ХОКА ПНА ретроградным доступом через аорто-коронарный шунт [72]. Японские коллеги внедрили методы ретроградной реканализации ХОКА в клиническую практику, что привело к увеличению показателей технического успеха без увеличения периоперационных осложнений [73-74]. Главная цель всех ретроградных методик – успешное продвижение коронарного проводника к дистальной покрышке ХОКА, используя коллатеральные соединения, происходящие из контрлатеральной коронарной артерии. Кроме того, могут быть применены ипсилатеральные ретроградные методы без использования контралатеральных коллатералей [75-76]. Ряд специалистов отмечают ретроградную технику более простой для прохождения коронарным проводником через тело окклюзии, отмечая более «мягкие» свойства дистальной покрышки ХОКА и более явную визуализацию ретроградного кровотока, по сравнению с антеградной [77]. В ряде случаев ретроградный проводник может служить маркером, либо создавать канал для облегчения прохождения второго проводника в антеградном направлении. После успешного проведения проводника через тело окклюзии, он вместе с микрокатетером проводится в антеградный проводниковый катетер, происходит замена проводника на более длинный с целью его экстернализации – вывода проводника через антеградный сосудистый доступ и вся процедура стентирования продолжается в антеградном направлении.

Другим аспектом процедуры реканализации является способ пересечения окклюзированного сегмента. “Идеальной” является ситуация, когда проводник пересекает “тело” окклюзии и из истинного попадает в истинный просвет – внутрипросветная реканализация. Но нередко проводник попадает в субинтимальное пространство. Объяснением этого может быть чрезмерная “жесткость” проксимальной и дистальной покрышек. В такой ситуации проводник, минуя жесткую преграду, по пути наименьшего сопротивления проходит в субинтимальное пространство и дальнейшее его продвижение происходит именно в субинтимальном пространстве. Такая техника называется субинтимальной реканализацией. Хотя она часто возникает непреднамеренно в случаях неудачной внутрипросветной реканализации, на данный момент существуют специальные техники и устройства для, собственно, субинтимальной реканализации [78]. Основной технической проблемой такой реканализации является возврат в истинный просвет, который, зачастую, возникает далеко за пределами окклюзированного сегмента. Более того, как было указано ранее, ХОКА зачастую формируются в области бифуркации, следовательно, субинтимальная реканализация чревата потерями крупных боковых ветвей [79]. Существуют ограниченные сведения относительно влияния потери боковой ветви при реканализации ХОКА на отдаленные результаты. Так, Nguyen Truong с соавторами продемонстрировали, что потеря боковой ветви происходит примерно в 1 из 4 процедур реканализации ХОКА и связана с более высоким риском перипроцедурального инфаркта миокарда и более высокой смертностью [79]. При этом механизм потери боковой ветви во время реканализации заключался в использовании методов субинтимальной реканализации и стентирования в области бифуркации. Однако, имеются ограниченные данные о влиянии перипроцедурного повреждения миокарда на отдаленные результаты стентирования ХОКА [80]. Кроме того, была продемонстрирована высокая частота рестеноза/реокклюзии при использовании субинтимальной методики в исследовании Hasegawa с соавторами. Субинтимальное прохождение проводника было связано с большей частотой

незапланированной реваскуляризации целевой артерии вследствие рестеноза (7,1% против 16,0%, $p=0,03$) [81]. Такие факторы, как потеря боковой ветви и рестеноз в послеоперационном периоде могут негативно повлиять на качество жизни пациентов, однако в литературе отсутствуют исследования, касающиеся данной проблемы.

1.4 Место реваскуляризации в лечении пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий

Реканализация ХОКА и клинические рекомендации.

Одним из самых дискуссионных вопросов в лечении пациентов с ХОКА является определение показаний. На сегодняшний день при определении показаний к реваскуляризации миокарда у всех пациентов с ИБС руководствуются целями улучшения прогноза и/или улучшения качества жизни. При этом современные рекомендации лишь вскользь касаются показаний к реваскуляризации миокарда при таких сложных поражениях коронарных артерий, как ХОКА. Так, в рекомендациях Американского общества кардиологов по ЧКВ от 2011 года., ЧКВ ХОКА имеет рекомендацию класса IIa с уровнем доказательности В и предлагается её выполнение «у пациентов с соответствующими клиническими показаниями и подходящей анатомией когда выполняется операторами с соответствующими» [82]. При этом не уточняется, что такое «соответствующие показания» и «анатомия» и какой опыт хирурга считается достаточным. Чтобы сделать рекомендации более индивидуальными, экспертами Американского колледжа кардиологии были предложены клинко-анатомические критерии целесообразности реваскуляризации миокарда (Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization). В выпущенном в 2012г. документе все пациенты были распределены на основании симптомов, данных стресс-тестов и анатомической сложности поражений коронарных артерий [83]. Примечательно, что единственным изменяющимся параметром при анализе тяжести поражения коронарного русла являлось наличие или отсутствие ХОКА. В обновленных

рекомендациях от 2017г. данный критерий был исключен, и показания к реваскуляризации при стабильной ИБС определяются независимо от наличия или отсутствия ХОКА [84].

Рекомендации Европейского общества кардиологов / Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии 2018 года по реваскуляризации миокарда ЧКВ ХОКА также имеет класс рекомендации IIА / уровень доказательности В, однако показания носят более определенный характер: «ЧКВ ХОКА следует рассматривать у пациентов со стенокардией, резистентной к медикаментозной терапии, или с большой площадью документально подтвержденной ишемии на территории окклюзированного сосуда» [85]. Схожие показания присутствовали и в предшествующих версиях рекомендаций от 2010 и 2014гг. [86-87]. Таким образом образуется двойственность в отношении рекомендаций к реваскуляризации ХОКА – в то время как одни положения выделяют ХОКА как отдельный вид поражения и ставят под сомнение целесообразность ее реваскуляризации, другие – рассматривают ее наравне с некокклюзионными поражениями коронарных артерий, определяя единые показания к реваскуляризации миокарда. Во многом это может быть обусловлено отсутствием надежной доказательной базы относительно пользы реканализации ХОКА.

Другим, немаловажным аспектом в лечении пациентов с ХОКА является выбор метода реваскуляризации миокарда. Как в европейских, так и в американских современных руководства выбор метода реваскуляризации миокарда зависит как от клинических факторов (наличие или отсутствие сахарного диабета), так и от сложности поражения коронарных артерий, определяемый по шкале SyntaxScore. Однако, и в данной шкале ХОКА выделяется как отдельный класс поражения с коэффициентом 5, в то время как при стенотических поражениях данный показатель равняется двум. Таким образом, у большинства пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и с наличием хотя бы одной ХОКА в соответствии со шкалой SyntaxScore предпочтение будет отдаваться

АКШ, независимо от технической сложности реканализации ХОКА и других стенотических поражений. Тем не менее современный инструментарий и алгоритмы реканализации позволяют достигать показателей технического успеха, сравнимых с неокклюзионными поражениями. Таким образом, современные руководства по реваскуляризации миокарда, как правило, снижают целесообразность реканализации ХОКА, по сравнению с неокклюзионными поражениями, считая её приемлемой у пациентов с промежуточным и высоким риском, у которых остаются выраженные симптомы, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ).

Влияние реканализации ХОКА на функцию левого желудочка

Одной из потенциальной пользой реканализации ХОКА является улучшение сократительной функции левого желудочка (ЛЖ). Несколько исследований показали улучшение функции ЛЖ после успешной реканализации ХОКА, но степень научной достоверности каждого отдельного исследования по выявлению различий была низкой из-за небольшого размера выборки [88-89]. В связи с этим, Hoeners с соавторами провели систематический обзор и мета-анализ влияния ЧКВ ХОКА на функцию ЛЖ (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ)) и на показатели отдаленной смертности [90]. Авторы обнаружили, что успешная реканализация ХОКА приводила к увеличению ФВ ЛЖ на 4,44% ($p < 0,01$) и снижению КДО ЛЖ на 6,14 мл/м² по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует о благоприятном ремоделировании ЛЖ. Авторы также продемонстрировали более низкие показатели смертности в отдаленном периоде после успешной реканализации ХОКА по сравнению с безуспешной (ОР:0,52, $p < 0,01$). Следует, однако, подчеркнуть, что в исследованиях, включенных в данный мета-анализ, оценка ФВ ЛЖ осуществлялась методиками с разной точностью и воспроизводимостью. Также, данная работа не позволяет ответить на более практический вопрос: у какой группы пациентов мы можем ожидать большее увеличение фракции выброса, и

приводит ли реваскуляризация ХОКА к улучшению функции ЛЖ у всех пациентов. Частично ответ на последний вопрос был получен в результате исследования, проведенного Choi с соавторами, которые показали, что восстановление функции ЛЖ в большей степени зависит от исходной жизнеспособности миокарда [91]. Авторы показали, что более выраженный коллатеральный кровоток был связан с более низкой частотой зубцов Q на ЭКГ и более низким индексом локальной сократимости миокарда, объемом позднего накопления гадолиния (%) ($p < 0,001$).

С целью оценки влияния успешной реканализации ХОКА на функцию ЛЖ Galassi с соавторами провели исследование у 839 пациентов с исходно низкой ФВ ЛЖ. Пациенты были распределены в группы на основании исходной ФВ ЛЖ - более 50%, 35-50% и менее 35%. Авторы обнаружили статистически значимое увеличение ФВ у пациентов в группе с исходной ФВ менее 35% (с $29,1 \pm 3,4\%$ до $41,6 \pm 7,9\%$, $p = 0,001$) [92].

При мультивариантом логистическом регрессионном анализе независимыми предикторами неблагоприятных событий были возраст, наличие сахарного диабета и безуспешное ЧКВ ХОКА, в то время как низкая ФВ ($< 35\%$) не обладала такой прогностической способностью (ОР: 1,52; 95%ДИ: от 0,66 до 2,92; $p = 0,398$). Тем не менее через 2 года наблюдения выживаемость без МАССЕ была сопоставимой в 3 группах (86% против 82,8% против 75,2%; все $p > 0,05$).

В другом крупном исследовании, проведенном Toma с соавторами, изучалось влияние ЧКВ ХОКА на выживаемость в зависимости от исходного показателя значения ФВ [94]. В 2 группы были включены 2002 пациента с фракцией выброса менее ($n = 348$) и более ($n = 1654$) 40% на основании данных ЭхоКГ. Через 2 года наблюдения смертность от всех причин (первичная конечная точка) была статистически выше в группе с низкой фракцией выброса, чем в группе с фракцией выброса более 40%: 30% (105/348) против 8,2% (136/1654); $p < 0,001$. Примечательно, что успешная реканализация (79% и 84% в группах с ФВ менее и более 40%, соответственно) была независимо связана со снижением частоты

смертности от всех причин в обеих группах по сравнению с безуспешной (26% против 45 %; ОР:0,63; 95%ДИ: от 0,41 до 0,48; $p=0,04$).

На сегодняшний день закончены два рандомизированных исследования EXPLORE и REVASC, в которых изучалось влияние реваскуляризации ХОКА на ФВ ЛЖ. Её оценка при этом проводилась на основании МРТ.

В исследование EXPLORE были включены 304 пациента с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и сопутствующей ХОКА, которые после стентирования инфаркт-связанной артерии были рандомизированы в группы реканализации ХОКА и ОМТ [95]. Изначальная гипотеза исследования об увеличении фракции выброса ЛЖ вследствие улучшения перфузии миокарда в результате полной реваскуляризации не нашла подтверждения: по результатам измерения ФВ, не было получено статистически значимой разницы между 2 группами ($44,1\pm 12,2\%$ против $44,8\pm 11,9\%$, в группах ЧКВ ХОКА и ОМТ, соответственно; $p=0,60$). При анализе подгрупп статистически значимое увеличение ФВ до 7% было показано при реканализации ХОКА ПНА ($p=0,02$), что требует дальнейшего изучения в связи с небольшим объемом пациентов данной подгруппы (69 пациентов, 34 выполнено ЧКВ). Такие “неутешительные” результаты исследования могли быть обусловлены рядом обстоятельств. Во-первых, крайне низкими темпами набора пациентов: в исследование, в среднем, включались 3 пациента в год (в перерасчете на центр). Во-вторых, низкой частотой процедурного успеха – 73%, при среднем J-СТО score 2 ± 1 . В-третьих, не выполнялась исходная оценка жизнеспособности миокарда и степени ишемии. И, наконец, оценка функции левого желудочка после лечения осуществлялась через 4 месяца, что могло быть недостаточно для проявления эффекта от реваскуляризации ХОКА.

Вторым важным исследованием, в котором изучалось влияние ЧКВ ХОКА на функцию ЛЖ, является REVASC [96]. В него были включены 205 пациентов с ХОКА, имеющие показания к реваскуляризации методом ЧКВ. Пациенты были

рандомизированы на две группы: группа ЧКВ ХОКА и группа ОМТ. В обеих группах неокклюзионные значимые поражения по данным ангиографии также подвергались реваскуляризации (63 в группе ОМТ и 16 в группе ЧКВ ХОКА). Первичная конечная точка в виде изменения показателя сегментарного утолщения стенки миокарда (SWT) через 6 месяцев, определяемая по данным МРТ, статистически не различалась между группами: 4,1 (95%ДИ: от 14,6 до 19,3) в группе ЧКВ ХОКА и 6,0 (95%ДИ: от 8,6 до 6,0) в группе ОМТ ($p=0,57$). Аналогичные результаты были получены при анализе изменений показателей сократимости левого желудочка. Однако следует отметить, что значительная часть пациентов, включенных в исследование, изначально не имела дисфункцию миокарда в сегменте, кровоснабжаемой окклюзированной артерией. Так, средняя ФВ в обеих группах была 56% и увеличилась на 3%, а показатель TIE (трансмуральный объем некроза), определяемый по данным МРТ, был выше 80%. Таким образом, возможности для восстановления функции ЛЖ у пациентов, включенных в исследование REVASC, было мало. В группе пациентов ОМТ у 60% выполнялось стентирование неокклюзионных поражений, 2/3 из которых локализовались в артерии-доноре. В то же время в группе реваскуляризации ХОКА этот показатель достигал 16%, что могло повлиять на объективность полученных данных, так как улучшение коллатерализации могло снизить ишемию и положительно повлиять на функцию левого желудочка. Так, при субанализе было обнаружено, что у 71 пациента (35%) с исходно низким значением Syntax Score (<13), обусловленной самой ХОКА, а не скомпрометированным коллатеральным кровотоком, реваскуляризация приводила к статистически значимому улучшению SWT – на 14,8 (95%ДИ:от 2,3 до 27,2; $p=0,002$).

Одним из важных выводов, который можно сделать на основании представленных исследований является то, что улучшение функции ЛЖ возможно не у всех пациентов с ХОКА. Положительный эффект от реваскуляризации, вероятно, получают пациенты с исходно низкой фракцией выброса при наличии

жизнеспособного миокарда. Однако требуются более крупные рандомизированные исследования для подтверждения данной гипотезы.

Влияние реканализации ХОКА на ишемию миокарда

Объем ишемизированного миокарда играет ключевую роль в принятии решения о реваскуляризации у всех пациентов, независимо от вида поражения. Так, согласно рекомендациям европейского общества по реваскуляризации миокарда от 2018г. ЧКВ ХОКА следует рассматривать у пациентов с большой зоной документированной ишемии (класс Па уровень В) [97]. В то же время, если проанализировать документы, на которых основана данная рекомендация, то можно заметить, что ни в одном из них напрямую не исследовали влияние реканализации ХОКА на ишемию миокарда. И, вероятно, данная рекомендация экстраполирована из обсервационных исследований, которые отмечали положительный прогностический эффект от реваскуляризации при стенотических поражениях коронарных артерий с большой зоной ишемии [98]. На данный момент отсутствуют крупные рандомизированные исследования, которые бы продемонстрировали влияние ЧКВ ХОКА на ишемию и ее связь с выживаемостью у данной категории больных. Лишь несколько работ с использованием неинвазивных исследований выявили закономерную связь между реваскуляризацией ХОКА и снижением тяжести ишемии [99-100]. Так, в наиболее крупном исследовании, в котором изучалось влияние ЧКВ ХОКА на ишемию миокарда у 301 пациента, исходная ишемия по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда в среднем составила $13,1\% \pm 11,9\%$ и уменьшилась после реваскуляризации до $6,9\% \pm 6,5\%$ ($P < 0,001$) [100]. При этом в 53,5% случаев отмечалось значительное ($>5\%$) уменьшение ишемии. Уменьшение тяжести ишемии оставалось статистически значимым независимо от целевого сосуда. При анализе ROC-кривых исследователи пришли к выводу, что пациенты с исходным значением ишемии миокарда более 12,5%, вероятно, получают больше пользы от реваскуляризации с точки зрения снижения тяжести ишемии. Однако через один

год смертность не различалась как в целом, так и у пациентов со значительным уменьшением ишемии.

Влияние реканализации ХОКА на выживаемость

Основной ожидаемый эффект после ЧКВ ХОКА — это улучшение выживаемости. Ряд опубликованных исследований и мета-анализов продемонстрировали лучшую выживаемость и свободу от неблагоприятных событий при успешной ЧКВ ХОКА по сравнению с неуспешной реканализацией [101-103]. Так, в самом крупном на сегодняшний день мета-анализе, который включал почти 30 тысяч пациентов при среднем периоде наблюдения 3,11 лет, успешная реканализация ХОКА по сравнению с неуспешной ассоциировалась с более низкой смертностью (ОШ 0,52, ДИ95%: от 0,43 до 0,63) [104].

Такая же тенденция прослеживалась и в известном Скандинавском регистре ангиографии и ангиопластики (SCAAR), в который было включено около 15 тысяч пациентов с ХОКА (16% от всех пациентов в регистре). В нем было показано, что успешная реканализация ассоциировалась с более низким риском смерти по сравнению с неуспешной (ОР:0,85, 95%ДИ:от 0,73 до 0,98, $p<0,034$) [105]. В дополнение, наличие ХОКА было связано с увеличением риска смертности (ОР: 1,29; 95%ДИ: от 1,22 до 1,37; $p<0,001$), и эта корреляция сохранялась не только у пациентов с острым коронарным синдромом, но и у пациентов младше 60 и старше 80 лет.

Однако, сравнение успешной и неуспешной реваскуляризации ХОКА не совсем корректно, так как пациент, направляемый на эндоваскулярную реканализацию, подвержен дополнительным рискам проводимого вмешательства. А при выборе инвазивной тактики нельзя с точностью знать, будет ли эта попытка успешной.

Если рассмотреть исследования, сравнивающие ЧКВ с ОМТ, преимущества инвазивной стратегии не столь очевидны. В большинстве случаев в исследуемых

группах не выявлено статистически значимой разницы в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В 2017г. проведено рандомизированное исследование EuroСТО, сравнивающее группы медикаментозной терапии (ОМТ) и ЧКВ у пациентов с ХОКА [106]. При анализе вторичных конечных точек статистически значимой разницы в частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 12 месяцев не было (6,7% против 5,2% в группах ОМТ и ЧКВ, соответственно: $p=0,55$). Однако, следует обратиться к анализу неблагоприятных событий, которые провели авторы. Оба пациента с кардиальной смертью несмотря на то, что были рандомизированы в группу ЧКВ ХОКА, не подвергались процедуре реканализации вследствие декомпенсации сердечной недостаточности во время госпитализации. Также один случай ИМ из пяти случился у пациента в группе ЧКВ, у которого реканализация не проводилась. В то же время, пациентам в группе консервативного ведения чаще проводилась реваскуляризация. Учитывая, что это были не основные конечные точки, требуются дополнительные исследования для оценки выживаемости у пациентов с ХОКА. В целом, надо отметить, что данное исследование было проведено на очень высоком уровне и закономерно вошло в рекомендации 2018 года [97].

На данный момент DECISION-СТО – единственное рандомизированное исследование, в котором оценивались влияние двух тактик ведения пациентов с ХОКА на частоту МАССЕ: ОМТ и ЧКВ ХОКА + ОМТ [107]. В исследование были включены 398 пациентов. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых и церебральных событий (МАССЕ) в течение 3 лет (смертность от всех причин, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация) в группе ЧКВ + ОМТ и ОМТ были 20,6% и 19,6%, соответственно ($p=0,008$), в течение 5 лет – 26,3% и 25,1%, $p=0,67$. Таким образом, с учетом дизайна исследования (non-inferiority), исследование показало, что ОМТ не уступает ЧКВ ХОКА в снижении частоты МАССЕ. Стоит отметить высокую частоту реваскуляризации неокклюзионных

поражений (77 и 79% в группах ОМТ и ЧКВ ХОКА соответственно) после рандомизации без учета клиники стенокардии или подтверждения ишемии и высокую частоту кроссовера в группу ЧКВ (около 20%). Исследование было остановлено до завершения набора запланированного количества участников, и тем самым имело низкую мощность.

Данных этих исследований недостаточно для ответа на вопрос, улучшается ли выживаемость пациентов после ЧКВ ХОКА. Для прояснения вопроса показаний к реканализации хронических окклюзий коронарных артерий требуется проведение крупных рандомизированных исследований с оценкой различных групп пациентов – с низкой сократимостью миокарда левого желудочка, сахарным диабетом, окклюзионным поражением ПНА.

1.5 Место оптимальной медикаментозной терапии в лечении пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий

Современное ведение пациентов с ИБС и с ХОКА, в частности, невозможно без медикаментозной терапии. Независимо от наличия или отсутствия показаний к реканализации ХОКА, все пациенты должны получать оптимальную медикаментозную терапию [4]. В соответствии с рекомендациями по ведению пациентов со стабильной ИБС, ОМТ означает назначение как минимум одного препарата, уменьшающего стенокардию, в сочетании с препаратами, направленными на профилактику неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с доказанной эффективностью [97]. К препаратам первой группы традиционно относятся коротко- и длительно действующие нитраты; препараты, снижающие частоту сердечных сокращений (ЧСС) – бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК), ивабрадин; никорандил и ранолазин. Ко второй группе относятся такие препараты, как аспирин, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА). Назначение этих препаратов должно быть индивидуализировано в соответствии клиническим статусом пациента: достижение целевых показателей ЧСС при назначении

БАБ/АК, общего холестерина при назначении статинов. Однако, в реальной клинической практике такой индивидуальный подход к назначению и контролю ОМТ является её «ахиллесовой пятой» [108-109]. Результаты ряда исследований показали низкую приверженность пациентов с ИБС к ОМТ [110-112]. Анализ исследования SYNTAX показал, что только 41% пациентам во время выписки была назначена ОМТ, и к 5 годам наблюдения только треть пациентов в инвазивной группе лечения принимали лечение (ЧКВ 40% и АКШ 36%). Ряд крупных исследований, таких как BARI 2D, MASS II, FAME II, сравнивающих ЧКВ со стентированием коронарных артерий с ОМТ у пациентов со стабильной ИБС, оставили больше вопросов, чем ответов [113]. Крупнейшее исследование COURAGE рандомизировало 2287 пациентов с 1-, 2- и 3-сосудистыми поражениями коронарных артерий за исключением СтЛКА в группы ОМТ или ОМТ + ЧКВ и не обнаружило значимых различий в комбинированной конечной точке смерти или нефатального ИМ через, в среднем, 4,6 года наблюдения [114]. Обе группы были также сопоставимы с точки зрения такого компонента качества жизни, как свобода от приступов стенокардии. В то же время, международное исследование ISCHEMIA, не выявившая преимущества реваскуляризации миокарда по сравнению с ОМТ, продемонстрировало значимое улучшение качества жизни в группе инвазивной стратегии [115].

Исследований, касающихся влиянию консервативной стратегии ведения пациентов с ХОКА на клинические исходы, немногочисленны и по дизайну чаще соответствуют ретроспективным исследованиям. Так, метаанализ, проведенный Iannaccone с соавторами, в который были включены 8 исследований, сравнивающих ОМТ и инвазивную стратегии ведения пациентов с ХОКА, продемонстрировал сопоставимую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в обеих группах ($OR=0,76$, $0,43-1,33$, $p=0,33$) [116]. Такие же результаты были получены в крупнейшем исследовании DECISION-СТО: отсутствие статистически значимых различий в инвазивной и медикаментозной стратегиях ведения ХОКА (22,3% против 22,4%; $p>0,05$).

На практике трудно точно оценить влияние изолированной ОМТ на клинические результаты у пациентов с ХОКА из-за включения разнородной по тяжести поражения коронарного русла пациентов в крупные исследования пациентов: многососудистые, функциональная окклюзии, и т.д. Для более точной сравнительной оценки двух стратегий – инвазивная или медикаментозная – ведения пациентов с ХОКА, необходимо проведение рандомизированного исследования с включением ангиографически однородных пациентов, например, с однососудистой ХОКА.

1.6 Качество жизни у пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий

Одним из основных показателей эффективности лечебных и профилактических мероприятий на сегодняшний день является качество жизни пациента. В настоящее время оценка качества жизни используется для комплексной оценки состояния больного и является предметом внимания в ряде клинических исследований, в том числе посвященных пациентам с ИБС [117]. Очевидно, что целью лечения пациентов с ИБС является не только продление жизни, но и улучшение качества жизни, что нашло отражение в современных руководствах по ведению пациентов со стабильной ИБС [97].

Исследований, касающихся проблемы изменения качества жизни у пациентов с ХОКА, не так много, а их дизайн и выводы оставляют больше вопросов, чем ответов. Следует отметить, что большинство этих исследований рассматривали влияние успешной и неуспешной реканализации ХОКА на качество жизни [118-121]. Так, в исследовании TOAST-GISE у пациентов с успешной реканализацией ХОКА чаще отмечалось исчезновение клиники стенокардии (89% против 75%) и отрицательный результат нагрузочного теста (73% против 47%) через 12 месяцев наблюдения [27]. Сопоставимые результаты были обнаружены и в ряде других исследований (таблица 1).

Таблица 1 - Исследования, посвященные изучению влияния ЧКВ ХОКА на качество жизни.

Авторы	Характеристика	Сравниваемые группы	Результат
Borgia et al.	302 пациента, 78% технического успеха, SAQ-UK, 4 года	Успех против неуспех ЧКВ	Достоверно меньше ограничений физической нагрузки, реже частота приступов стенокардии и больше удовлетворения от лечения в группе успеха ЧКВ
Grantham et al.	125 пациентов, 55% технического успеха, SAQ, 1 месяц	Успех против неуспех ЧКВ	Достоверно меньше ограничений физической нагрузки, реже частота приступов стенокардии и больше удовлетворения от лечения в группе успеха ЧКВ, преимущественно у симптомных пациентов
Ciec'wierz et al.	Одноцентровое, 276 пациентов, симптомы стенокардии, 6 мес. и 2 года	Успех против неуспех ЧКВ	Более значимое улучшение клиники стенокардии в группе успеха через 6 мес. и 2 года
Wijeysundera et al.	387 пациентов (только 46 ЧКВ), SAQ, EQ5D, 1 год	ЧКВ или АКШ или ОМТ в сравнении с	Улучшение физической активности, частоты стенокардии, восприятия болезни, удовлетворения

		исходными данными,	от лечения и качества жизни у пациентов групп ЧКВ и АКШ. Безе улучшения в группе ОМТ.
Safley et al.	147 пациентов, SAQ, Rose score, 6 мес.	ЧКВ ХОКА (85) против ЧКВ не ХОКА (98)	Сопоставимое улучшение физической активности, частоты стенокардии, качества жизни, выраженности одышки

Примечание – ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия; ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии.

В исследовании, проведенном Borgia с соавторами, сравнивались группы успешного и неуспешного ЧКВ ХОКА на основании Сиэтловского опросника качество жизни при стенокардии (Seattle Angina Questionnaire – SAQ). По результатам 4-х летнего наблюдения отмечалось значимое снижение ограничений физической активности, частоты приступов стенокардии и большее удовлетворение от лечения в группе успешной реканализации по сравнению с безуспешной [122]. Аналогично, исследование FACTOR, в котором принимало участие 125 пациентов с ХОКА, продемонстрировало снижение тяжести стенокардии, физической активности и качества жизни [119].

В 2018 году были опубликованы результаты исследования EuroCTO - первого рандомизированного исследования для оценки качества жизни пациентов с ХОКА [106]. Данное исследование включало 396 пациентов, которые были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы ОМТ или ЧКВ ХОКА + ОМТ. В результате у пациентов, которым выполнялась реканализация ХОКА, отмечалось улучшение симптомов, но статистическая значимость была достигнута только по 3 из 5 компонентов первичной конечной точки (SAQ) – частота стенокардии,

качество жизни и ограничение физической активности. Следует указать, что, зачастую, пациенты с тяжелыми симптомами стенокардии не включались в исследование, так как маловероятно, что такие пациенты согласились бы принять участие в исследовании, в котором могли попасть в медикаментозную группу. Более того, как отмечали сами авторы, это могло бы привести к большому числу кроссовера из группы ОМТ в группу ЧКВ.

Другим немаловажным аспектом, напрямую влияющим на качество жизни, является переносимость физической нагрузки. Два десятилетия назад Finci с соавторами показали, что пациенты, перенесшие успешный ЧКВ по поводу ХОКА, лучше переносили физическую нагрузку во время стресс-теста по сравнению с пациентами с неудачным ЧКВ ХОКА [123]. Borgia с соавторами опубликовали данные из группы 302 пациентов, перенёвших процедуру реканализации ХОКА [124]. Только 70% этих пациентов ответили на Сизтловский опросник качества жизни (SAQ). Процентный успех составил 78%. Частота осложнений в 3% статистически не отличалась между успешным и неуспешным группами ЧКВ ХОКА. Пациенты с успешной ЧКВ ХОКА имели лучшую переносимость физической нагрузки, реже эпизоды стенокардии и лучшее удовлетворение от лечения, чем пациенты с неудачной ЧКВ ($p < 0,03$). Кроме того, в группе неуспешной ЧКВ, риск сердечной смерти был выше (ОР 3,39; $p=0,03$).

До настоящего времени было проведено два исследования, которые показали значительное улучшение переносимости физической нагрузки после ЧКВ ХОКА по данным кардиопульмонального нагрузочного теста (КПТ). В частности, в одно из исследований, проведенном Abdullah с соавторами, были включены 32 пациента с симптомами стенокардии или сердечной недостаточности, направленных на ЧКВ по поводу ХОКА [125]. У 25 пациентов был проведен кардиопульмональный нагрузочный тест. В этой группе отмечалось увеличение максимального поглощения кислорода (пик VO_2) на 9% ($p < 0,01$) и поглощения кислорода при анаэробном пороге на 9% ($p=0,06$), которые указывали на улучшение

функциональных возможностей после ЧКВ ХОКА. Улучшение анаэробного порога, вероятно, связано с улучшением сократительной способности миокарда во время нагрузки вследствие восстановления кровотока по окклюзированной артерии. Улучшение переносимости физической нагрузки сопровождалось повышением уровня натрийуретического пептида в плазме крови, улучшением симптомов стенокардии и сердечной недостаточности, а также показателей качества жизни. Хотя средний пик $\dot{V}O_2$ в данном исследовании увеличился всего на 1,4 мл / кг / мин, предыдущие исследования показали, что это такой прирост был клинически значимым как у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так и с ишемической болезнью сердца. У пациентов с ишемической болезнью сердца Keteyian с соавторами продемонстрировали, что увеличение пика $\dot{V}O_2$ на 1 мл / кг / мин сопровождалось снижением общей и сердечно-сосудистой смертности на 15% [126].

В другом исследовании Mashayekhi с соавторами рассмотрели роль ЧКВ при однососудистой ХОКА у 50 пациентов [127]. Пациенты прошли КППТ за 1 неделю до и через 7 месяцев после процедуры реканализации ХОКА. Авторы сообщили о 12-процентном увеличении пика $\dot{V}O_2$, 28-процентном увеличении анаэробного порога. Эти данные также поддерживаются другим исследованием, в котором изучалось улучшение переносимости физической нагрузки, оцениваемое с помощью теста 6-минутной ходьбы через 6 месяцев после ЧКВ ХОКА. Несмотря на то, что данный тест не является точным методом оценки переносимости физической нагрузки, интересным аспектом исследования было то, что у пациентов с более высокими ишемическими показателями (по данным стресс МРТ) наблюдалось более выраженное улучшение функциональных возможностей, что подразумевало возможный механизм выявления респондеров.

Говоря о качестве жизни пациентов, невозможно не коснуться такого понятия, как депрессия. Наличие депрессии является мощным независимым предиктором смертности у больных с установленной ИБС и с рефрактерной

стенокардией напряжения [128-130]. Так, Bruckle с соавторами сообщил о высокой распространенности депрессии среди пациентов с ХОКА и значительным снижением ее после успешных ЧКВ (40% против 11,1%; $p=0,01$) [131]. В одном из крупнейших регистров OPEN-СТО проводился анализ результатов изменения показателей качества жизни пациентов по данным Сиэтловского опросника SAQ и опросника одышки Rose до и после ЧКВ ХОКА [132]. Среди 811 пациентов, 190 (23%) имели выраженную степень депрессии. Авторы обнаружили, что пациенты с депрессией имели исходно более низкое значение показателей SAQ, т.е. демонстрировали худшее качество жизни, чем пациенты без депрессии. В то же время, у пациентов с исходной депрессией обнаружилось более значимое улучшение показателей качества жизни, чем у пациентов без депрессии (суммарный балл SAQ : $31,4 \pm 22,4$ против $24,2 \pm 20,0$; $p<0,001$). Таким образом, пациенты с депрессией с ХОКА должны быть признаны как группа, которая может получить существенную пользу от ЧКВ ХОКА в улучшении качества жизни.

1.7 Риски, связанные с интервенционным лечением хронических окклюзий коронарных артерий

Вероятность как непосредственных (перфорация, ИМ, контраст-индуцированная нефропатия и т.д.), так и отдаленных осложнений (лучевые поражения кожи) является, в большинстве случаев, ограничивающим фактором при направлении пациентов с ХОКА на ЧКВ. Однако, накопление опыта операторами и разработка прогностических шкал привели к значительному снижению количества осложнений при реканализации ХОКА. Так, по данным зарубежных и отечественных регистров и исследований общая частота осложнений при реканализации ХОКА варьирует от 1,1% до 7% [133-136]. Исследователи регистра PROGRESS-СТО сообщили, что частота внутригоспитальных событий при реканализации ХОКА составила 3% у 3055 пациентов [137].

Глава II. Материалы и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

В период с 2017 по 2019 гг. 980 пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» с диагнозом стабильная ИБС и имеющих по данным селективной коронарографии хотя бы одну ХОКА рассматривались на предмет включения в исследование. 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 (рисунок 4). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.



Рисунок 4 - Дизайн исследования

Расчет размера выборки

Размер выборки определялся на основании результата крупного исследования по валидации шкалы сиэтловского опросника качества жизни – 7 [138]. В ход исследования было обнаружено, что изменение среднего значения суммарного балла сиэтловского опросника качества жизни на 11 баллов и более приводит к изменению класса стенокардии, т.е. является клинически значимым. При разнице в группах в 11 балла и среднеквадратическом отклонении 22 и уровне ошибки 1 типа 5% и мощности 80% с учетом вероятных потерь в 10% необходимый размер выборки составил 140 пациентов (рисунок 5).

$$n = \frac{7.84 * 2 * 22^2}{11^2} = 63 * 2 + 10\% = 140$$

Рисунок 5 - Расчёт размера выборки

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 сиэтловскому опроснику качества жизни менее 90.
5. Подписанная форма информированного согласия

Под ХОКА понимали как отсутствие антеградного кровотока по крупной эпикардиальной артерии (TIMI 0) давностью не менее 3 месяцев. Давность окклюзии определяли либо по дате перенесенного инфаркта миокарда в соответствующем бассейне, либо по данным предыдущей коронарографии.

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. Аортокоронарное шунтирование в анамнезе
6. Недавнее (в течение 30 дней) кровотечение (по BARC тип 3 и выше)
7. Заболевания, ограничивающие физическую активность
8. Положительный тест на беременность или кормление грудью

Первичная конечная точка: изменение показателя суммарного балла сизтловского опросника-7 через 3 месяца.

Вторичные конечные точки:

1. Изменение показателей качества жизни на основании отдельных компонентов SAQ-7, визуально-аналоговой шкалы EuroQol-5D и опросника Rose Dyspnea Score (3 и 12 месяцев).
2. Частота клинически обусловленной реваскуляризации миокарда в консервативной группе (12 месяцев).
3. Комбинация основных кардиальных и цереброваскулярных событий (МАССЕ): смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и любая реваскуляризация миокарда (12 месяцев).

Исследуемые группы

Все пациенты, подходящие по критериям включения и невключения в исследование, были слепо рандомизированы на две группы – стратегии ведения пациентов:

1. Консервативная стратегия: пациентам в данной группе назначалась только оптимальная медикаментозная терапия, под которой понимали

назначение как минимум одного антиангинального препарата в сочетании с препаратами для профилактики сердечно-сосудистых событий (аспирин, статины и др.).

2. Инвазивная стратегия: пациентам в данной группе выполнялась процедура эндоваскулярной реканализации ХОКА с использованием современных методик и назначалась оптимальная медикаментозная терапия.

Рандомизация осуществлялась методом запечатанных непрозрачных конвертов, которые были подготовлены до начала набора пациентов в исследование, в количестве, соответствующей расчетному размеру выборки. Каждый конверт содержал название группы распределения – «Консервативная стратегия», либо «Инвазивная стратегия». Распределение пациентов в ту или иную группу осуществлялось в соотношении 1 к 1.

Контроль за ОМТ в обеих группах проводилась лечащим врачом (терапевт/кардиолог) либо по месту жительства, либо при личном обращении к врачу в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава РФ. Данные об изменениях медикаментозной терапии фиксировались посредством телефонного звонка в течение периода наблюдения.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Несоблюдение протокола исследования (отказ от приема медикаментозной терапии, непосещение кардиолога/лечащего врача для её корректировки)
2. Отказ от дальнейшего участия

Этапы исследования

Исследование носило проспективный характер и, в соответствии с целью и задачами, были определены следующие этапы:

1 этап (исходный) – клинико-инструментальная оценка исходных данных исследуемых пациентов с использованием инвазивных и неинвазивных методов до процедуры рандомизации.

2 этап (внутригоспитальный) – клиническая оценка результатов лечения исследуемых групп перед выпиской из стационара.

3,4 этапы (отдаленные результаты) – оценка отдаленных результатов (клинический статус и неблагоприятные события) медикаментозного и эндоваскулярного лечения исследуемых групп через 3 и 12 месяцев.

2.2 Методы исследования

2.2.1. Общеклиническая оценка тяжести стенокардии напряжения

Клиническое исследование включало в себя: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, заполнение опросников качества жизни (SAQ-7, EQ-5D-5L, Rose), физикальный осмотр.

Наличие и форму стенокардии определяли согласно рекомендациям комитета экспертов ВОЗ, а степень ее тяжести - в соответствии с классификацией, предложенной Канадским кардиоваскулярным обществом: I ФК – обычная повседневная физическая активность (ходьба или подъем по лестнице) не вызывает приступов стенокардии; II ФК – небольшое ограничение обычной физической активности (при ходьбе на расстояние более 300 м, быстром подъеме по лестнице более чем на один пролет); III ФК – выраженное ограничение обычной физической активности при ходьбе на расстояние 150-300 м, подъеме на один пролет в нормальном состоянии и в нормальном темпе; IV ФК – невозможность выполнять любой вид физической деятельности без возникновения неприятных ощущений, стенокардия покоя.

Принимая во внимание многофакторный характер термина «качество жизни», для её оценки в данном исследовании использовались три опросника:

1. Сиэтловский опросник качества жизни – 7 (SAQ-7) [138] – укороченный и валидизированный вариант классического сиэтловского опросника. Отличия новой версии от оригинальной заключаются в меньшем количестве вопросов для анектирования (7 вместо 19) и наличие такого интегрального показателя, как суммарный балл. Обновленная версия состоит из 7 вопросов, разделенных на 3 шкалы, оценивающих наиболее важные аспекты ИБС: шкала ограничений физических нагрузок (PL:Physical limitation), шкала частоты приступов стенокардии (AF: Angina frequency) и качество жизни (QL: Quality of Life).

2. Визуально-аналоговая шкала Европейского опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire) (EQ-5D-5L) [139] - характеризует общее самочувствие пациента и использовалась для оценки эффективности проводимого лечения. Шкала предлагает пациенту оценить общее самочувствие по шкале от 0 до 100, где 0 соответствует наихудшему состоянию здоровья, а 100 – наилучшему состоянию здоровья, которое можно себе представить.

3. Шкала одышки Rose [140] - представляет собой опросник из 5 градаций, в котором оценивается выраженность одышки у пациентов при повседневной физической активности. Градации шкалы от 0 до 4, где 0 указывает на отсутствие одышки, а 4 - на одышку при минимальной физической активности (например, одевании). Улучшение показателя одышки по данному опроснику определяется как уменьшение на 1 пункт от исходного уровня.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Все пациенты, включенные в исследование, проходили набор лабораторных исследований, соответствующий стандарту оказания медицинской помощи с ИБС. Данные исследования включали: общий анализ крови с определением уровней лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина и других показателей; биохимический анализ крови с определением уровней глюкозы, креатинина, КФК и его фракций, липидного спектра (общий холестерин, липопротеиды высокой

плотности, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, триглицериды); определение группы крови и резус фактора; общий анализ мочи и определение маркеров социально значимых вирусных инфекционных заболеваний. Диагноз дислипидемия устанавливался при наличии нарушения соотношения липидов крови: ОХС ЛПНП и ТГ.

2.2.3. Инструментальные неинвазивные методы исследования Электрокардиография

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась электрокардиография в 3 стандартных, 3 усиленных униполярных и 6 грудных отведениях. ЭКГ регистрировали на шестиканальном аппарате электрокардиографе Megacart (Simens-Elementa AB, Германия). При оценке ЭКГ применяли Миннесотский код, предложенный ВОЗ. Определялся ритм, частота сердечных сокращений, наличие нарушений проводимости и эктопической активности. Рубцовые изменения определяли по наличию патологического зубца Q, снижению амплитуды зубца R. Запись ЭКГ выполнялась до рандомизации и перед выпиской из клиники. При необходимости, в послеоперационном периоде запись ЭКГ повторяли.

Эхокардиография

Всем пациентам выполнялось трансторакальное эхокардиографическое исследование в покое по стандартной методике на аппаратах Philips и General Electric. Все показатели измерялись в 2-х и 4-х камерных позициях, использовался алгоритм Тейхольца в вычислении объема камер и фракции выброса. При анализе эхокардиографических данных оценивалось функциональное состояние левого и правого желудочков. Проводился качественный анализ движения стенок левого желудочка с использованием 4-бальной системы оценки: 1- нормокинезия, 2- гипокинезия, 3- акинезия, 4- дискинезия.

Нагрузочное тестирование

Для соответствия критериям включения всем пациентам выполнялось одно из доступных нагрузочных тестирований для верификации ишемии и объективизации жалоб пациентов.

Тредмил-тест

Проводился по стандартному протоколу Bruce у 84 пациентов (44 в инвазивной и 40 в консервативной группах). Осуществлялась непрерывная регистрация ЭКГ в 12 отведениях на каждой ступени, длительность каждой из которых составляла 3 минуты. На протяжении всего теста осуществлялся постоянный контроль за состоянием сегмента ST и возникновением жизнеугрожающих аритмий. Запись ЭКГ производилась в состоянии покоя, на пике нагрузки, в конце 1-й мин и на 6-й мин, а также при необходимости в любой момент проведения пробы. Во время тестирования также проводилось измерение АД ручным способом перед началом пробы (в положении сидя), на 3-й мин каждой ступени и каждые 2 мин. Нагрузку прекращали при появлении типичного приступа стенокардии и/или горизонтальной депрессии сегмента ST не менее 1 мм или косовосходящей депрессии сегмента ST не менее 2 мм или элевации сегмента ST или при достижении во время нагрузки числа сердечных сокращений, составляющих 85% от максимальной величины. Проба считалась положительной при наличии ЭКГ признаков ишемии миокарда независимо от одновременного развития или отсутствия приступа стенокардии. Выполненная нагрузка оценивалась в метаболических эквивалентах (MET).

Перфузионная двухэтапная сцинтиграфия миокарда

Сцинтиграфия миокарда в качестве нагрузочного теста использовалась у 39 пациентов (18 в инвазивной и 21 в консервативной группах). Использовался двухдневный протокол проведения исследования. На первом этапе исследование

проводилось на фоне нагрузки. При выявлении зон ишемии на второй день исследование проводилось на фоне покоя. Всем пациентам нагрузочная сцинтиграфия миокарда проводилась с фармакологической нагрузкой. В качестве фармакологического агента использовался АТФ или добутамин. Выбор препарата производился индивидуально, в зависимости от клинических данных обследуемого для минимизации возможного побочного действия. За 24 часа всем пациентам отменялись антиангинальные препараты.

В качестве радиофармпрепарата (РФП) использовался ^{99m}Tc метокси-изобутил-изонитрил. РФП активностью 500 МБк вводили больным в кубитальную вену в покое и 570 МБк в нагрузке. Аденозин вводился внутривенно дозой 0,14 мг/кг/мин в течение 6 минут (3 минуты до введения РФП и 3 мин после). В случае использования добутамина, его введение начинали с 5 мкг/кг/мин, увеличивая дозировку каждые 5 минут на 5 мкг/кг/мин до 20 мкг/кг/мин. Стресс-агенты вводились до достижения субмаксимальной (85%) возрастной ЧСС или выявления критериев прекращения пробы: подъем сегмента ST на ЭКГ более чем на 2 мм, регистрации жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, появление клиники стенокардии, дестабилизации показателей гемодинамики. Время между введением РФП и визуализацией составляло 45-60 минут.

Далее выполнялась реконструкция плоскостных томографических изображений и их преобразование в срезы ЛЖ с применением линейного метода обратного проецирования (ФБР). Анализ томосцинтиграмм начиналось с визуальной оценки полученных срезов и выявлении потенциальных артефактов. В ходе визуального анализа оценивались равномерность распределения и аккумуляции РФП в миокарде ЛЖ, интенсивность его захвата. Далее определялось выраженность нарушения миокардиальной перфузии по площади и степени тяжести дефектов перфузии относительно условно неповрежденного миокарда. При этом, с помощью встроенных программ ЛЖ разделялся на 17 сегментов, площадь каждого из которых составлял примерно 6% от общей площади ЛЖ.

Количество жизнеспособного миокарда оценивали по количеству поражённых сегментов. Сегменты, относительное накопление РФП, в которых составляет менее 30%, считались нежизнеспособными. В пределах каждого сегмента дефект перфузии определялся по 5-балльной шкале: 0 - норма; 1 - небольшая гипоперфузия; 2 - умеренная гипоперфузия; 3 - выраженная гипоперфузия и 4 - аперфузия. Далее вычислялась сумма баллов во всех 17 сегментах полярной карты левого желудочка, а также площадь распространенности дефекта в процентах от площади левого желудочка. Стресс-индуцированный дефект определялся как разница между баллами (или процентами) в нагрузке и в покое. Значимым дефектом согласно современным рекомендациям принято считать 10%.

Стресс-Эхокардиография

Среди исследуемых пациентов 17 (8 в инвазивной и 9 в консервативной группах) была проведена эхокардиография с фармакологической нагрузкой. Исследование проводилось после предварительной отмены за 24 часа антиангинальных препаратов. Во время проведения пробы осуществлялся контроль за состоянием пациента: клинический статус, ЧСС, АД, ЭКГ. Изучение локальной сократимости осуществлялось в парастернальной позиции в проекциях длинной и короткой оси левого желудочка и из апикальной позиции в проекциях 2-х и 4-х камерного сердца в покое и во время стресс пробы. В качестве стресс агента использовался добутамин, начиная с 5 мкг/кг/мин с последующим увеличением его дозы каждые три минуты до 10,20,30 и 40 мкг/кг/мин до достижения субмаксимального увеличения ЧСС. Исследование проводилось в 4 этапа: покой, начальная доза стресс-агента, пиковая доза и восстановление. На каждом этапе регистрировали частоту сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, толщину стенки миокарда, конечный диастолический и систолический объемы, фракцию выброса, наличие зон нарушенной сократимости. Проба считалась положительной при появлении новых участков нарушений кинетики стенки левого желудочка или её ухудшении в зонах с изначальной нарушенной

локальной сократимостью. Проба прекращалась до достижения субмаксимальной ЧСС при появлении боли в грудной клетке, подъеме сегмента ST на ЭКГ более чем на 2 мм, резком снижении АД более чем на 40 мм рт.ст., возникновении жизнеугрожающих нарушений ритма сердца.

2.2.4. Селективная коронарография

Ангиографические исследования выполнялись на установках «Innova 4200» (Дженерал электрик, США) и «Infinix» (Тошиба, Япония).

Исследование проводилось под местной анестезией (5 мл 1% лидокаина при отсутствии противопоказаний). В качестве сосудистого доступа выступали лучевые и/или бедренные артерии. Пункция артерии проводилась по методике, описанной Сельдингером. В качестве рентгеноконтрастного вещества применяли «Ультравист» или «Визипак». Для катетеризации левой и правой коронарных артерий использовались диагностические катетеры разной модификации.

Для оценки коронарных артериях выполнялась селективная коронарография левой коронарной артерии (ЛКА) и правой коронарной артерии (ПКА) в различных проекциях. Так, для системы ЛКА использовались такие проекции, как прямая, каудальная, краниальная без ангуляции, правая косая краниальная, левая косая краниальная и левая косая каудальная. Для ПКА: 1) левая косая проекция; 2) переднезадняя краниальная проекция; 3) правая боковая проекция.

При оценке коронарных артерий прежде всего определялся тип кровоснабжения в зависимости от отхождения задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ): правый тип при её отхождении от ПКА, левый тип – при отхождении от ЛКА. Также выделяли сбалансированный тип, когда и ПКА и ЛКА участвовали в формировании ЗМЖВ.

При характеристике ХОКА регистрировались такие показатели, как:

- 1 Локализация и пораженный сегмент. Каждая коронарная артерия делилась на 3 сегмента согласно унифицированной классификации посегментарного деления коронарных артерий.
- 2 Длина окклюзии рассчитывалась с помощью автоматической, встроенной в ангиографическую систему, программы для количественного ангиографического анализа коронарных артерий (QCA). Окклюзия считалась длинной при протяженности более 20 мм, согласно консенсусу EuroCTO Club [21].
- 3 Форма культи. Выделялись такие формы культи, как острая, тупая и неопределенная. Острая культя характеризовалась воронкообразной формой на коронарограмме. Если проксимальная покрышка ХОКА не имела воронкообразную форму, то такая культя определялась как тупая. При невозможности визуализации и определения проксимальной покрышки ХОКА, то такую культю считали неопределенной.
- 4 Наличие кальциноза определялось при наличии ангиографически визуализируемого кальция в теле окклюзии.
- 5 Степень развития коллатеральных сосудов оценивалась в соответствии с классификациями:
 - а. Werner: 0 - отсутствие непрерывной связи донорской и реципиентной артерией; 1 - нитевидное непрерывное соединение; 2 - соединение по типу боковой ветви.
 - б. Rentrop: Класс 1 - заполнение боковых ветвей окклюзированной артерии без заполнения основной эпикардальной артерии; Класс 2 - частичное заполнение основной эпикардальной окклюзированной артерии; Класс 3 - полное заполнение основной эпикардальной артерии.

6. Извитость в теле окклюзии определялась при наличии по крайней мере одного изгиба более 45 градусов в области окклюзии.

Используя вышеперечисленные показатели и данные анамнеза, определялась тяжесть ХОКА по таким широко распространенным и валидизированным шкалам, как J-СТО score [71] и Progress-СТО score [45].

Шкала J-СТО учитывает такие ангиографические и клинические характеристики, как форма культи (тупая или острая), наличие извитости, длина окклюзии 20 миллиметров и более, наличие кальциноза и предшествующая попытка реканализации. Присутствие каждого предиктора оценивалось в 1 балл. Для каждого поражения все применимые значения баллов были суммированы для получения общей оценки сложности «J-СТО». ХОКА классифицировалась как легкая, средняя, трудная, и очень трудная при значениях баллов J-СТО 0, 1, 2, и ≥ 3 , соответственно.

Шкала Progress-СТО включает в себя четыре ангиографических показателя: неопределенная проксимальная культя, извитость в теле окклюзии, окклюзия ОА и отсутствие "интервенционных" коллатералей. Присутствие каждого неблагоприятного ангиографического фактора оценивалось в 1 балл.

2.3. Клиническая и ангиографическая характеристики пациентов

Клинико-демографические характеристики пациентов в двух группах исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Клинико-демографические характеристики пациентов в группах консервативной и инвазивной стратегий.

Параметр	Консервативная стратегия (n=70)	Инвазивная стратегия (n = 70)	P
Возраст, лет	65,5 ± 9,3	67,1 ± 9,9	0,32
Мужской пол	51 (72,9)	53 (75,7)	0,84

Сахарный диабет 2 типа	16 (22,9)	19 (27,1)	0,69
Гипертоническая болезнь	64 (91,4)	67 (95,7)	0,49
Некоррегированная дислипидемия	15 (21,4)	13 (18,6)	0,83
Курение	19 (27,1)	12 (17,1)	0,22
ХОБЛ	7 (10)	9 (12,9)	0,79
ФК СН I	0	0	1,0
ФК СН II	35 (50)	32 (45,7)	0,73
ФК СН III	30 (42,9)	34 (48,6)	0,61
ФК СН IV	5 (7,1)	4 (5,7)	1,0
Фибрилляция предсердий	7 (7)	8 (11,4)	0,82
ЧКВ в анамнезе	21 (30)	27 (38,6)	0,37
ПИКС в области окклюзии	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 СН – функциональный класс стенокардии напряжения; АФ – частота приступов стенокардии; PL – ограничение физической нагрузки; QOL – качество жизни; SS – суммарный балл; p – уровень значимости.

Средний возраст пациентов составил $65,5 \pm 9,3$ и $67,1 \pm 9,9$ лет в консервативной и инвазивной группах, соответственно. В обеих группах чаще встречался мужской пол – 59 (84,3%) и 57 (81,4%), соответственно. В подавляющем большинстве случаев стенокардия напряжения соответствовала II-III ФК. 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%).

Важно отметить, что 54 пациента (77,1%) в группе консервативной стратегии в прошлом перенесли ИМ в области окклюзии и 51 (72,9) – в группе инвазивной стратегии. Тем не менее, фракция выброса (ФВ) левого желудочка составила $53,3 \pm 9,3$ % в консервативной группе и $51,1 \pm 10,1$ % в инвазивной ($p=0,18$). Группы были сопоставимы по основным демографическим и клиничко-анамнестическим показателям.

Исследуемые группы исходно статистически значимо не отличались между собой по всем показателям качества жизни. Суммарный балл сиэтловского опросника-7 качества жизни в группе консервативной стратегии составил в среднем $63,3 \pm 15,7$, а в группе инвазивной стратегии – $66,5 \pm 13,1$ ($p=0,13$). Выраженность одышки согласно опроснику Rose в консервативной и инвазивной группах составил $1,8 \pm 1,1$ и $1,9 \pm 1,2$, соответственно ($p=0,60$). По данным визуально-аналоговой шкалы EQ-5D-5L пациенты в группе консервативной стратегии исходно в среднем оценили своё здоровье на $69,3 \pm 21,1$, а в группе инвазивной стратегии – на $71,9 \pm 19,8$ ($p=0,45$).

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 ($p=0,60$). Средняя длина окклюзии составила $23,1 \pm 15,6$ мм, а диаметр сосуда - $3,1 \pm 0,77$ мм. Сложность окклюзии, определяемая по шкале J-СТО, в группах статистически значимо не различалась ($1,5 \pm 0,8$ в консервативной и $1,4 \pm 0,9$ в инвазивной группах, $p=0,48$). Ангиографические характеристики пациентов и характеристики коллатерального кровотока в исследуемых группах представлены в таблице 3 и 4.

Таблица 3 - Ангиографические характеристики ХОКА в группах консервативной и инвазивной стратегий.

		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)		$21,8 \pm 15,2$	$24,5 \pm 16,1$	0,31
Диаметр сосуда (мм)		$3,1 \pm 0,61$	$3,0 \pm 0,91$	0,44
Форма культя	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

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

Таблица 4 – Характеристика коллатерального кровотока в группах консервативной и инвазивной стратегий.

Показатель		Консервативная стратегия (n=70)	Инвазивная стратегия (n=70)	p
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 - Данные указаны в виде абсолютного числа пациентов (%).

Таким образом, исследуемые группы по сравниваемым клиническим и ангиографическим параметрам статистически значимо не различались.

2.4. Оптимальная медикаментозная терапия у пациентов с ИБС и хронической окклюзией коронарной артерии

Исходная медикаментозная терапия в группах сравнения представлена в таблице 5. Как видно из таблицы пациенты были сопоставимы по исходным принимаемым препаратам.

Таблица 5 - Исходная медикаментозная терапия в консервативной и инвазивной стратегиях.

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

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома от 2019 г., рекомендациям АНА/АСС по вторичной профилактике у пациентов с коронарной и прочей локализацией атеросклеротического процесса от 2006 г., всем пациентам в обеих группах назначалась оптимальная медикаментозная терапия начиная с госпитального этапа. При этом ОМТ подразумевала назначение как минимум 1 препарата для устранения стенокардии / ишемии и препаратов для профилактики

неблагоприятных событий. Подбор препаратов осуществлялся под личным контролем врача с учетом тяжести основного заболевания, наличия сопутствующей патологии, требующей коррекции, а также индивидуальной переносимости. Медикаментозное лечение включало комбинацию следующих препаратов: аспирин и любой ингибитор АДФ (клопидогрел/прасугрел/тикагрелор), препараты, уряжающие ритм (бета-блокаторы/блокаторы кальциевых каналов/ивабрадин), статин, при необходимости нитраты длительного действия, антикоагулянты, диуретики и иные препараты для коррекции сопутствующей патологии. Для каждого пациента определялись целевые показатели АД, ЧСС, липидного обмена и подбиралась необходимая медикаментозная терапия с учетом наличия сопутствующей патологии. Двойная дезагрегантная терапия (или ОАК + антиагрегант у пациентов с ФП) назначалась всем пациентам после имплантации стента на 12 месяцев. В группе консервативной стратегии пациентам назначалась монотерапия антиагрегантом.

2.5. Методы эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий

Эндоваскулярная реканализация ХОКА выполнялась в условиях местной анестезии. Перед вмешательством всем пациентам назначалась двойная дезагрегантная терапия – аспирин и клопидогрел (или более мощный аналог, при необходимости) в стандартной дозировке. В качестве артериального доступа использовались лучевая, плечевая или бедренная артерии. Выбор доступа и их количество определялся оперирующим хирургом в зависимости от сложности предстоящей процедуры и индивидуальных анатомических особенностей пациента. Непосредственно после установки интродьюсера (-ов) в артерию вводился раствор гепарина в дозировке 80-100 Ед/кг. При необходимости дополнительные объемы раствора гепарина вводились пациенту в течение периода операции для поддержания целевого показателя активированного времени свёртывания крови 250 секунд. После вмешательства все пациенты продолжали

прием двойной дезагрегантной терапии как минимум в течение 6 месяцев и далее аспирин в дозе 100 мг пожизненно.

Выбор инструментария для реканализации ХОКА, методики (антеградная/ретроградная, внутрисосудистая/субинтимальная) предоставлялся на усмотрение оперирующего хирурга.

2.5.1. Антеградная методика реканализации ХОКА

Наиболее частой и, зачастую, первичной стратегией реканализации ХОКА является антеградная, при которой коронарный проводник различной степени жесткости оператор проводит через тело ХОКА из проксимальной покрышки в сторону дистальной с последующим выходом в истинный просвет. Наиболее часто используемыми проводниками для данной методики являлись Whisper, Pilot 50 - 200, Progress 40 – 120 (Abbott Vascular, (США)), линейка проводников Miracle, Conquest, Gaia First – Third (Asahi (Japan)). В качестве дополнительной поддержки для коронарного проводника использовались микрокатетеры Finecross (Terumo), Corsair (Asahi). Использование последних позволяет фиксировать положение кончика коронарного проводника и усиливать их пенетрирующую и вращательную свойства. После прохождения коронарным проводником тела окклюзии в дистальный (неокклюзионный) участок коронарной артерии, проводилось ипсилатеральное или контралатеральное (при необходимости) заполнение контрастным веществом для подтверждения нахождения кончика проводника в истинном русле сосуда. При подтверждении успешной реканализации ХОКА проводником, по последнему в область окклюзии проводились баллонные катетеры различного диаметра (в типичном случае начиная от наименьшего по диаметру) для предварительной дилатации окклюзионного участка и подготовки бляшки для последующей имплантации коронарного стента (-ов). После преддилатации выполнялась контрольная коронарограмма для оценки длины поражения, истинного диаметра сосуда с целью определения размеров и количества необходимых для имплантации коронарных стентов. Коронарный стент

имплантировался от непораженного участка коронарной артерии до свободного от бляшки участка, тем самым покрывая весь окклюзионный участок коронарной артерии. После имплантации стента выполнялась коронарограмма для оценки финального результата: полнота раскрытия стента, наличие или отсутствие краевых диссекций или иных осложнений. Успешная имплантация стента с резидуальным стенозом менее 30% и сохраненным кровотоком (TIMI 3) по коронарной артерии являлось критерием технического успеха процедуры и, как следствие, прекращения вмешательства.

2.5.2. Ретроградная методика реканализации ХОКА

При технической неудаче антеградной методики или изначально крайне сложной анатомии ХОКА применялась ретроградная методика реканализации ХОКА, при которой коронарный проводник проводился через коллатеральные сосуды к зоне окклюзии и реканализация осуществлялась в направлении от дистальной покрышки к проксимальной.

Условно можно выделить следующие этапы ретроградной реканализации ХОКА:

1. Двойное контрастирование и поиск наиболее подходящего коллатерального сосуда
2. Проведение коронарного проводника при поддержке микрокатетера через коллатеральный сосуд в область дистальной покрышки ХОКА
3. Проведение микрокатетера или OTW-баллонного катетера по проводнику к зоне окклюзии и смена коронарного проводника на специализированный
4. Реканализация ХОКА и проведение проводника в антеградный проводниковый катетер с последующей его фиксацией баллонным катетером.

5. Проведение микрокатетера через тело окклюзии в антеградный проводниковый катетер и смена проводника на длинный для последующей её экстернализации (создание петли)

6. Предилатация и стентирование по экстернализованному проводнику и завершение процедуры.

Все ретроградные реканализации проводились с использованием двойного артериального доступа. На первом этапе на основании билатерального контрастирования проводился выбор подходящего коллатерального сосуда. Выбор коллатеральной артерии зависел от опыта и предпочтения оператора, но наиболее предпочтительной и безопасной (сосуды первого выбора) были септальные артерии (от ПНА при реканализации ПКА или от ПКА при реканализации ПНА), а затем эпикардальные (в большинстве случаев при реканализации ОА). С целью прохождения зачастую извитых коллатералей до тела окклюзии применялись проводники не для реканализации ХОКА, а более мягкие и атравматичные. Проведение проводников через коллатеральные сосуды всегда требовало использование микрокатетеров. После прохождения проводником через коллатеральные сосуды к телу окклюзии, микрокатетер проводился по проводнику к дистальной крышке, и производилась смена проводника на более жесткий (специализированный для реканализации ХОКА). В качестве проводников для реканализации использовались те же, что и для ретроградной. Наиболее часто используемыми техниками для ретроградной реканализации были:

- **прямое прохождение ретроградного проводника** – проводник прободает тело окклюзии как при антеградной реканализации и оказывается в истинном русле проксимальнее тела окклюзии. Затем, проводник проводится в антеградно стоящий проводниковый катетер и фиксируется в катетере баллонном для проведения микрокатетера в просвет проводникового катетера. Затем заменяется проводник на более длинный (RG3, Asahi) и выводится через второй доступ

(создание коронарной петли), и процедура продолжается в антеградном направлении по экстернализованному проводнику (предилатация и стентирование).

- **«проводник маркер»** - при данной технике проводник проходит не в истинное проксимальное русло, а попадает в субинтимальное пространство. В данной ситуации проводник может стать ориентиром как хода сосуда, так и предостеречь от попадания в субинтимальное пространство антеградного проводника. Процедура может быть завершена антеградной реканализацией, при котором прохождение антеградного проводника будет происходить в параллельной ретроградном проводнику плоскости.
- **модификации CART- техники** – применяются при попадании и антеградного и ретроградного проводников в субинтимальные пространства и невозможности выхода в истинное русло. В данной ситуации либо по антеградному, либо по ретроградному проводнику проводится баллон диаметра, равного диаметру целевого сосуда, и проводится дилатация субинтимального пространства. При предилатации происходит натяжение интимы, что может облегчить выходу противоположного проводника в истинного русла (рисунок 6). В некоторых случаях одновременное раздутие двух субинтимальных пространств может привести к их разрыву и объединению с истинным и также способствовать прохождению проводника в истинное русло.

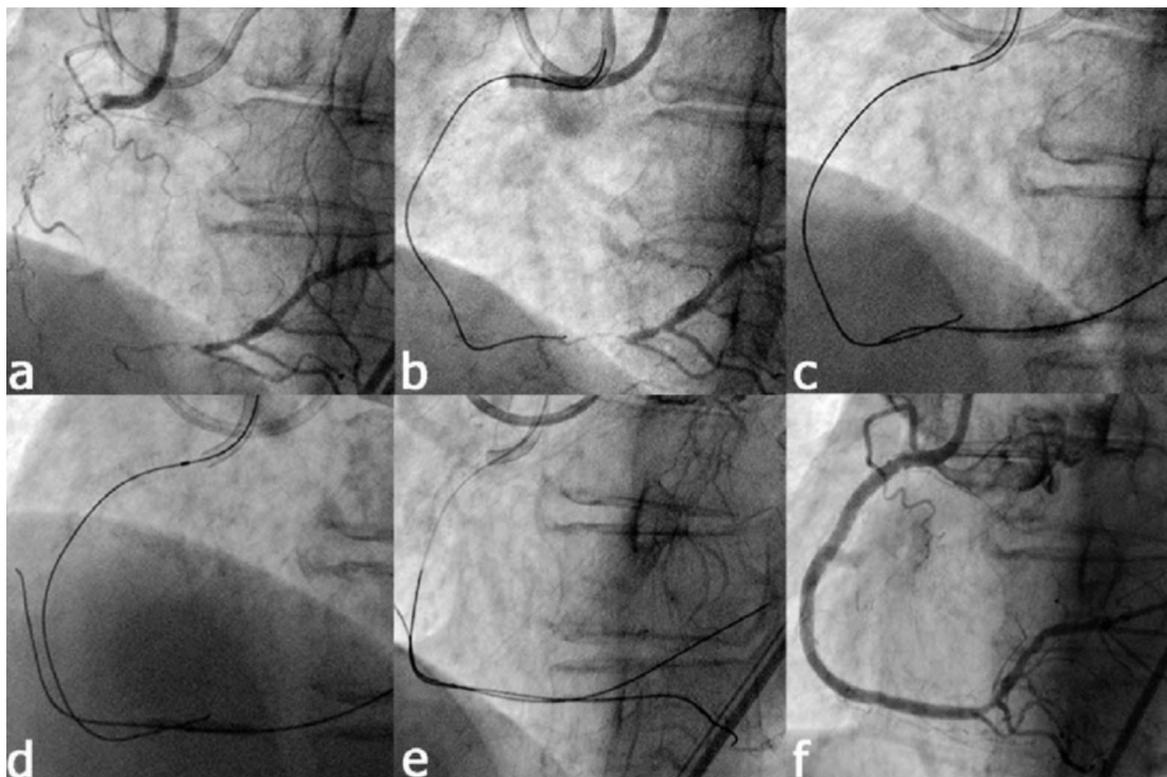


Рисунок 6 - Техника CART. а – протяженная хроническая окклюзия ПКА от устья до дистальной трети. б – невозможность выйти проводник в истинное дистальное русло после реканализации части окклюзии. в, д – раздувание баллона в дистальном сегменте окклюзии по ретроградному проводнику (натяжение интимы). е – выход антеградного проводника в истинное дистальное русло. ф – технический успех процедуры.

2.5.3. Субинтимальная реканализация ХОКА

Субинтимальная реканализация ХОКА определялась при прохождении коронарным проводником в субинтимальное пространство на протяжении не менее 20 мм с последующим выходом в истинный просвет сосуда. Положение проводника в субинтимальном пространстве определялось на основании следующих ангиографических критериев: 1) расположение коронарного проводника параллельно контуру контрастируемого сосуда; 2) наличие двойного контура сосуда в области окклюзии при контрастировании.

Субинтимальная реканализация ХОКА применялась как в рамках антеградной, так и ретроградной реканализации. Сутью методики является целенаправленное проведение проводника в субинтимальном пространстве с последующим выходом в истинный просвет за пределами тела окклюзии. Таким образом, в ходе субинтимальной реканализации часть неповрежденного сегмента коронарной артерии (проксимальнее или дистальнее ХОКА) также повреждается, что приводит в последующем к более длинному участку стентирования (потенциально, более высокий риск рестеноза). Одним из недостатков данной методики, из-за чего его некоторые авторы выделяют отдельно, это крайне высокий риск потери крупной боковой ветви по мере субинтимального прохождения проводника. Это может стать причиной перипроцедурного повреждения миокарда и неполной реваскуляризации миокарда, что, потенциально, может влиять на клинические исходы стентирования (рисунок 6).

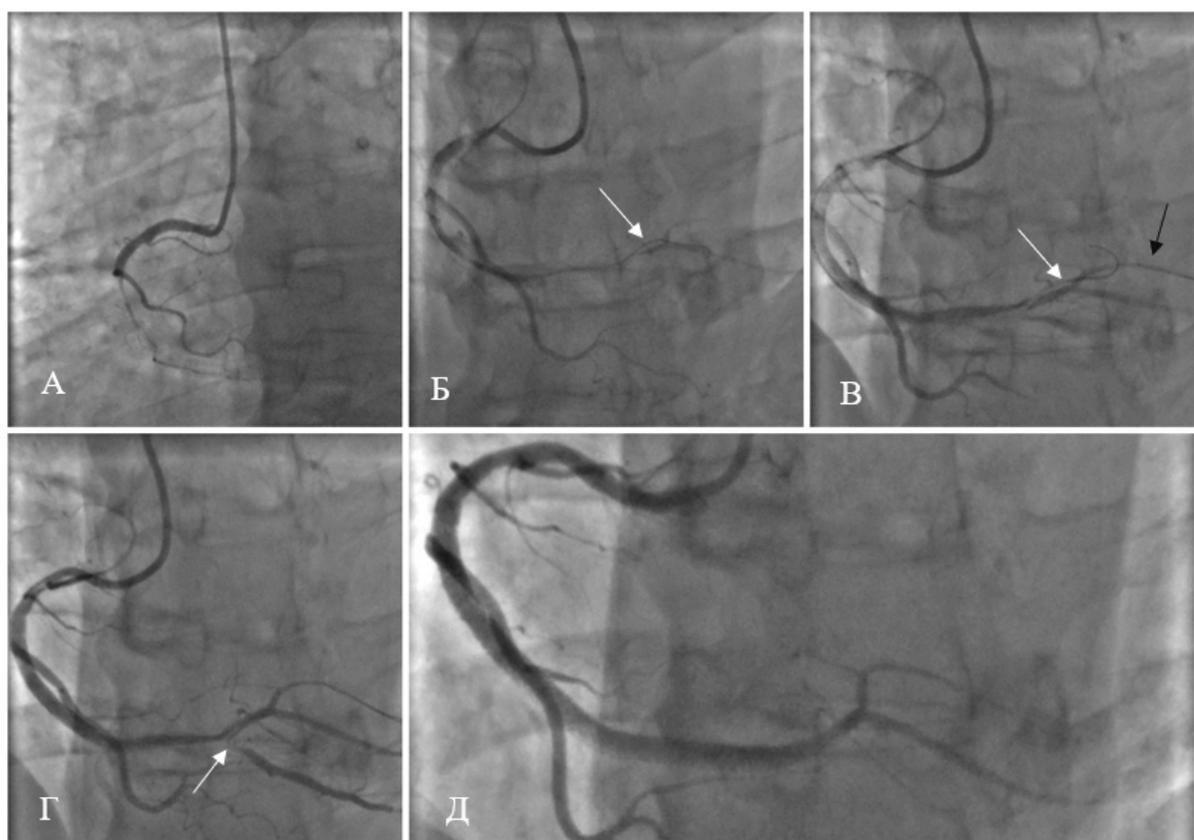


Рисунок 7 – Субинтимальная реканализация ХОКА ПКА с потерей крупной боковой ветви. А – протяженная окклюзия в ср/3 и реокклюзия в д/3 ПКА. Б –

коронарный проводник (указан стрелкой) в субинтимальном пространстве. В – второй коронарный проводник (черная стрелка) параллельно проведен в истинный просвет заднебоковой ветви. Г – после предилатации отмечается контрастирование крупной задней межжелудочковой ветви с субокклюзией в устье (указан стрелкой). Д – попытки проведения проводника в истинный просвет крупной ветви не увенчались успехом и стент был имплантирован с перекрытием и потерей ветви.

2.6 Интраоперационные данные реканализации ХОКА

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. Основные характеристики процедуры реканализации ХОКА в группе инвазивной стратегии приведены в таблице 6.

Таблица 6 - 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	$1,7 \pm 0,88$
Длина стента, мм	$37,3 \pm 19$
Время флюороскопии, мин	$38,1 \pm 19,8$
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.

Процедурный успех составил 81,4 % (57/70). В 2 случаях возникла перфорация коронарной артерии, потребовавшая пункции перикарда. Потеря крупной боковой ветви возникла в 11 случаев (15,7%). Перипроцедурный инфаркт миокарда (тип 4a) возник у 2 пациентов (2,8 %).

2.7. Методы статистического анализа данных

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 клинико-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).

Глава 3. Результаты исследования.

3.1 Изменения качества жизни пациентов в исследуемых группах

Межгрупповой анализ качества жизни через 3 месяца

Показатели качества жизни на основании результатов опросников были оценены через 3 месяца. 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 7).

Таблица 7 - Показатели качества жизни в группах консервативной и инвазивной стратегий 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)	$75,4 \pm 18,1$	$87,3 \pm 10,1$	0,0001

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

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 сохранялась и к 12 месяцам наблюдения (рисунок 7-12).

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 качества жизни через 3 и 12 месяцев

На рисунках 7-12 продемонстрированы изменения показателей качества жизни в двух группах сравнения через 3 и 12 месяцев. 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). В группе консервативной стратегии изменение суммарного балла сиэтловского опросника составило 9,06 (95%ДИ: 7,2 – 10,1; $p = 0,001$) (рисунок 7).

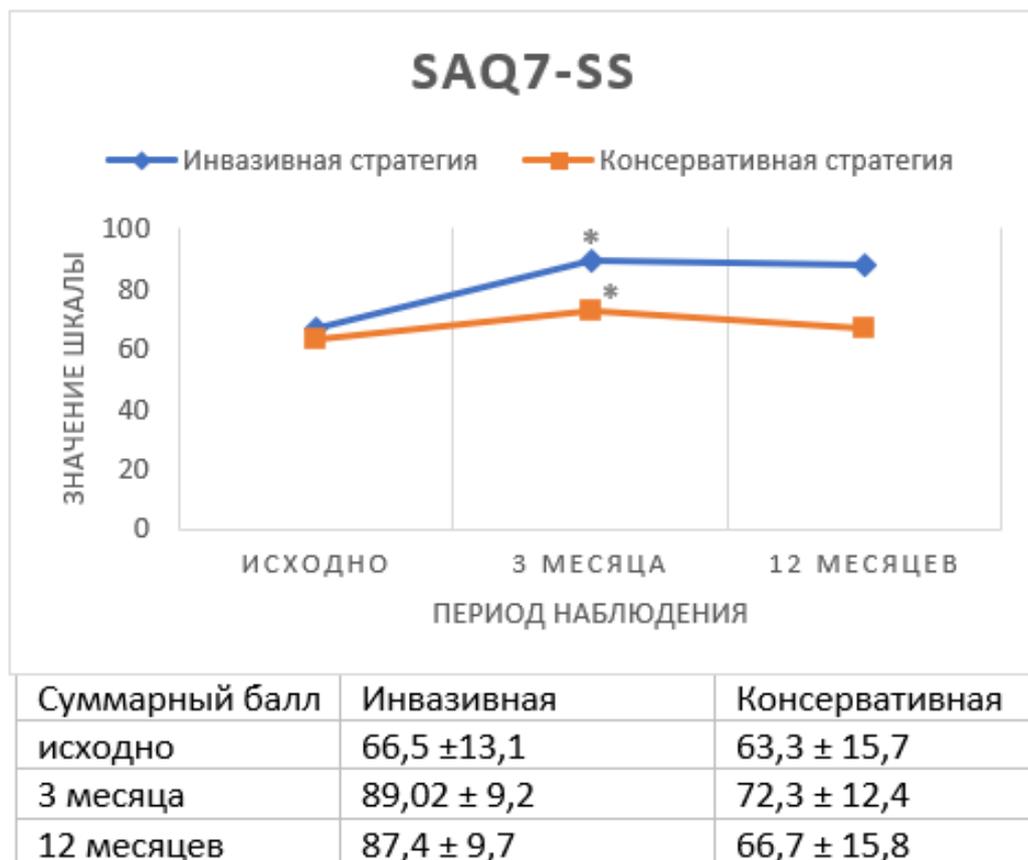


Рисунок 7 - Динамика суммарного балла сизтловского опросника в двух группах исследования.

Примечание - данные представлены в виде средних значений ± среднеквадратическое отклонение; SS – суммарный балл; * - статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателя по сравнению с предыдущим периодом.

Анализ динамики показателя частоты приступов стенокардии через 3 и 12 месяцев продемонстрировал лучший прирост в группе инвазивной стратегии, по сравнению с консервативной. При этом в группе консервативной стратегии прирост показателя по данной шкалы, по сравнению с другими шкалами сизтловского опросника, был наиболее выражен к 3 месяцам: $\Delta = 10,2$ (95% ДИ: 5,1 – 12,3; $p = 0,001$). В то же время, в группе инвазивной стратегии данный прирост составил 18,6 (95% ДИ: 13 – 24,8; $p = 0,001$) (рисунок 8).

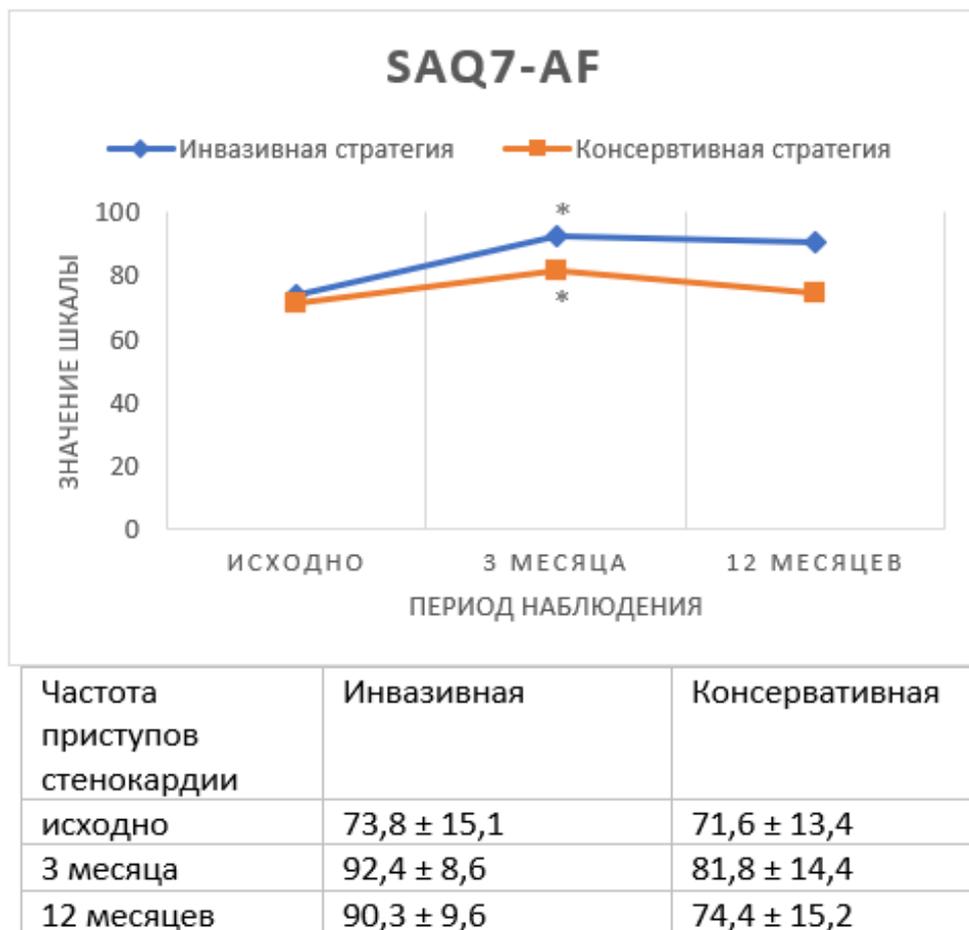


Рисунок 8 - Динамика частоты приступов стенокардии в двух группах исследования.

Примечание - данные представлены в виде средних значений \pm среднеквадратическое отклонение; AF – частота приступов стенокардии; * - статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателя по сравнению с предыдущим периодом.

Показатели шкалы ограничения физической нагрузки в группах инвазивной и консервативной стратегий исходно статистически значимо не различались - $63,4 \pm 12,8$ и $61,9 \pm 14,1$; $p = 0,51$. К 3 месяцам клинически и статистически значимое улучшение наблюдалось в группе инвазивной стратегии ($\Delta = 26,1$; 95% ДИ: 21,1 – 31,2; $p = 0,001$) и такое улучшение сохранялось к 12 месяцам. В группе консервативной стратегии изменение данного показателя составило 6,6 (95% ДИ: 1,6 – 9,3; $p = 0,003$) (рисунок 9).

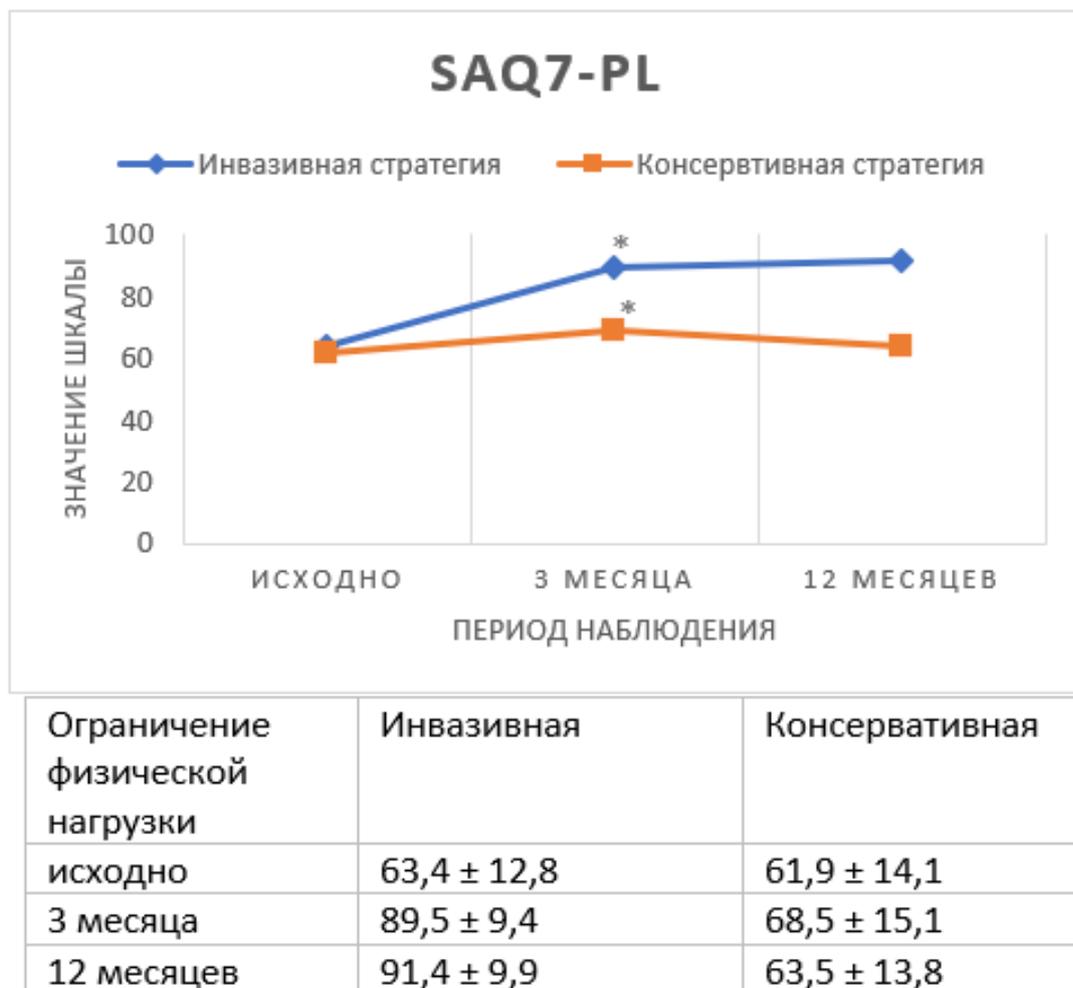


Рисунок 9 - Динамика показателя ограничений физической нагрузки в двух группах исследования.

Примечание - данные представлены в виде средних значений ± среднее квадратическое отклонение; PL – ограничение физической нагрузки; * - статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателя по сравнению с предыдущим периодом.

Динамика показателей шкалы качества жизни также продемонстрировала лучший прирост в группе инвазивной стратегии к 3 месяцам наблюдения ($\Delta = 21,9$; 95%ДИ: 15,6 – 28,2; $p = 0,001$), чем в группе консервативной ($\Delta = 5,7$; 95%ДИ: 1,2 – 8,9; $p = 0,009$). Такая разница сохранялась и к 12 месяцам наблюдения (рисунок 10).

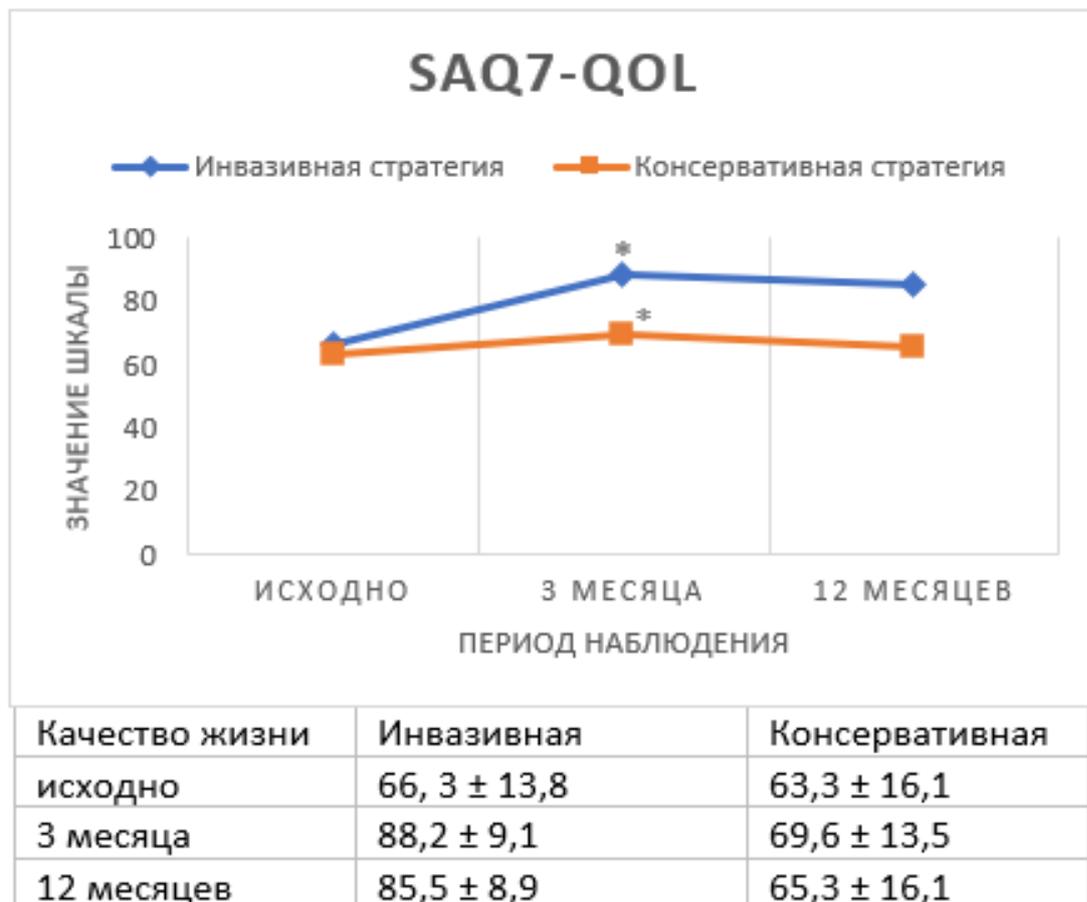


Рисунок 10 - Динамика показателя качества жизни в двух группах исследования.

Примечание - данные представлены в виде средних значений ± среднеквадратическое отклонение; QOL – качество жизни; * - статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателя по сравнению с предыдущим периодом.

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; $p = 0,001$). 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 11-12).

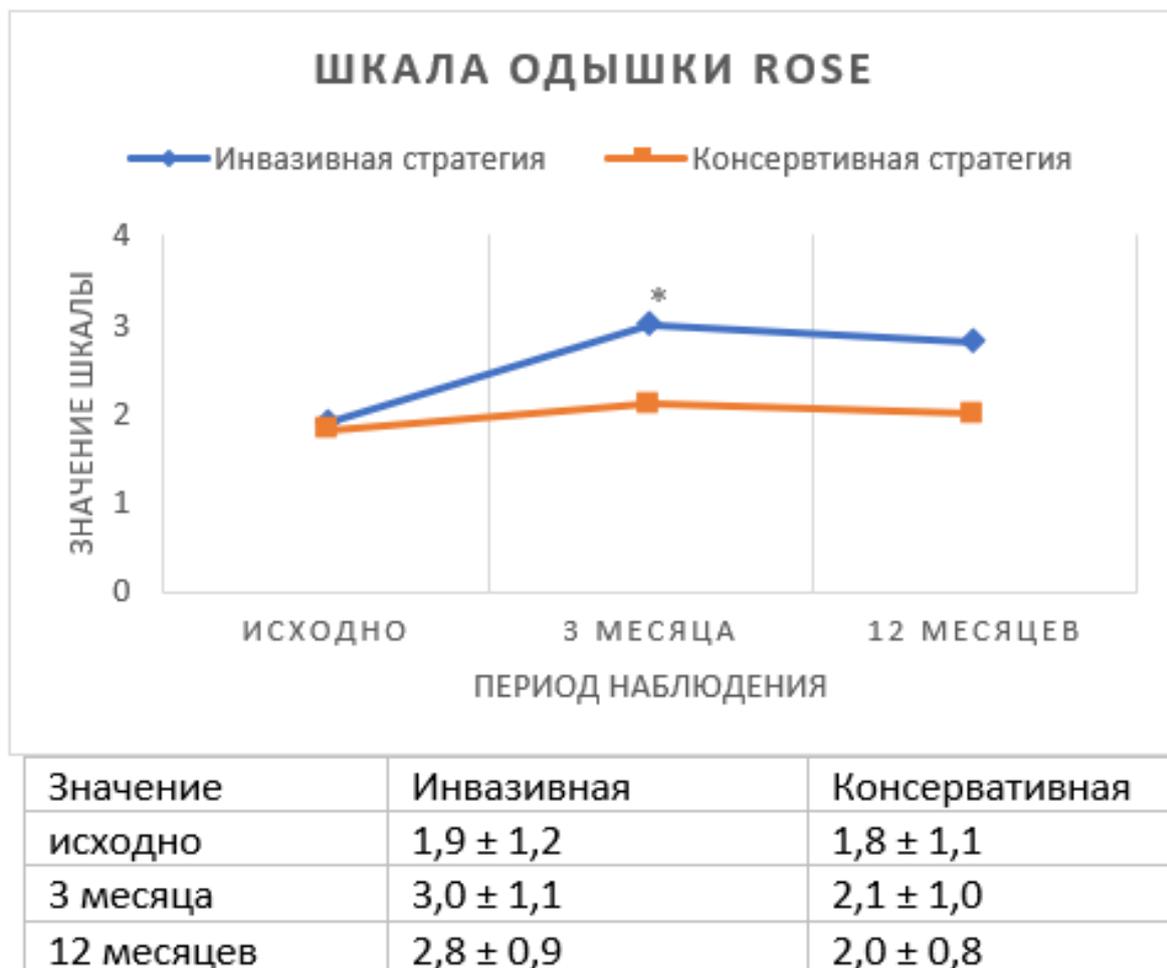


Рисунок 11 - Динамика показателей шкалы Rose двух группах исследования.

Примечание - данные представлены в виде средних значений ± среднеквадратическое отклонение; * - статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателя по сравнению с предыдущим периодом.

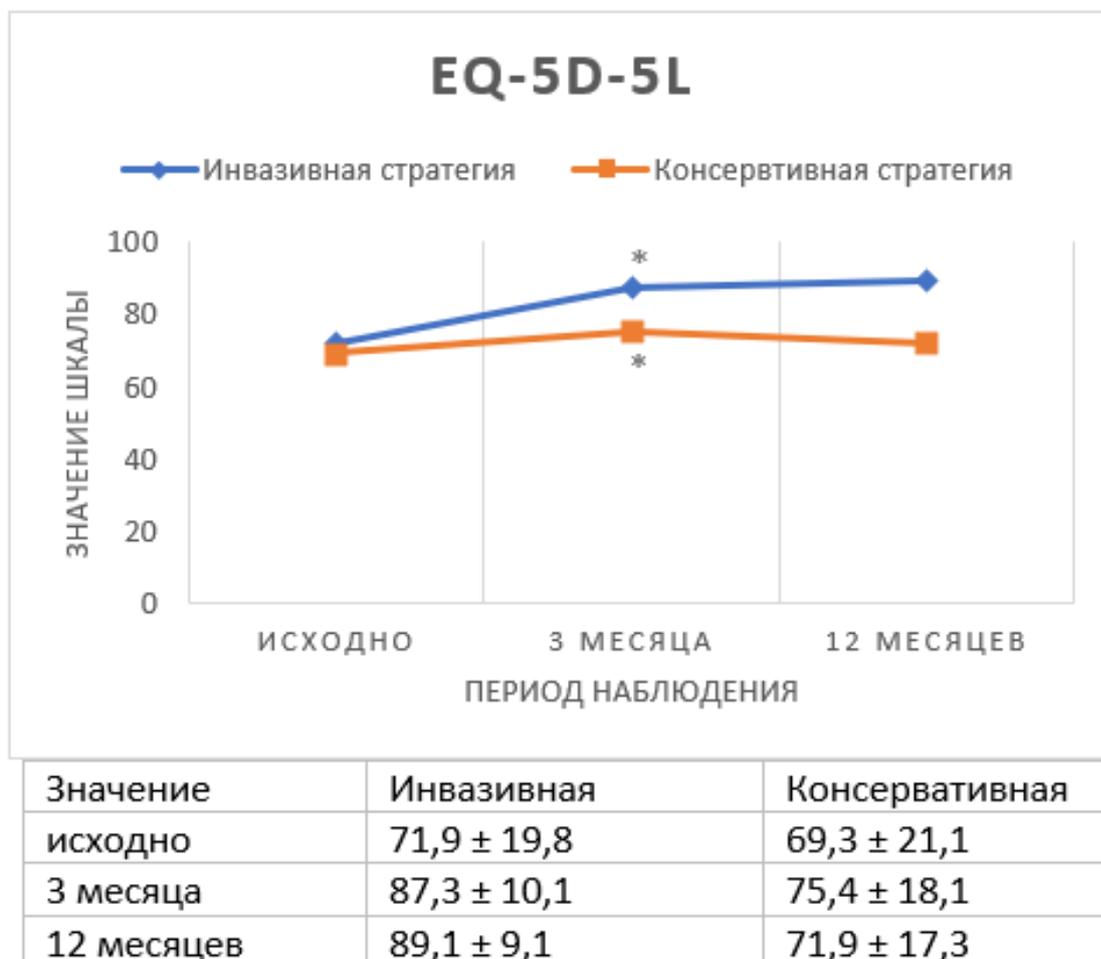


Рисунок 12 - Динамика показателей визуально-аналоговой шкалы EQ-5D-5L двух группах исследования.

Примечание - данные представлены в виде средних значений ± среднеквадратическое отклонение; * - статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателя по сравнению с предыдущим периодом.

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 наблюдался только у пациентов в группе инвазивной стратегии.

Медикаментозная терапия в исследуемых группах через 12 месяцев

В группе консервативной стратегии число пациентов, принимающих нитраты как короткого, так и длительного действия было больше, чем в группе инвазивной

стратегии: 42,9 % (30/70) против 12,9 % (9/70), $p=0,001$ и 15,7 % (11/70) против 2,9 % (2/70), $p=0,02$, соответственно. В таблице 8 представлена медикаментозная терапия исследуемых групп через 12 месяцев наблюдения.

Таблица 8 - Медикаментозная терапия в группах консервативной и инвазивной стратегий через 12 месяцев

	Консервативная стратегия (n=70)	Инвазивная стратегия (n=70)	p
Аспирин	64 (91,4)	63 (90)	0,99
Блокатор АДФ	11 (15,7)	61 (87,1)	0,001
Антикоагулянты (ОАК)	6 (8,5)	6 (8,5)	0,99
Статины	60 (85,7)	64 (91,4)	0,42
Аторвастатин и его аналоги	49 (70)	50 (71,4)	0,99
Розувастатин и аналоги	11 (15,7)	20 (28,5)	0,1
В-блокаторы	58 (82,8)	55 (78,6)	0,66
Са-блокаторы	22 (31,4)	17 (24,3)	0,45
Нитраты короткого действия	30 (42,9)	9 (12,9)	0,001
Нитраты длительного действия	11 (15,7)	2 (2,9)	0,02
Общее количество антиангинальных препаратов. медиана (межкв. интервал)	2 [1-2]	1 [1-1]	0,01

Примечание - Данные указаны в виде абсолютного числа пациентов (%), если не указано иное.

Таким образом, количество принимаемых антиангинальных медикаментов (медиана и интерквартильная широта) в группе консервативной стратегии равнялось 2 (от 1 до 2 препаратов) и было статистически значимо выше, чем в группе инвазивной стратегии – 1 (от 1 до 1; $p=0,01$).

3.2 Предикторы улучшения качества жизни в исследуемых группах

Корреляционный анализ продемонстрировал слабую по силе статистически значимую связь между выраженностью коллатерального кровотока, оцениваемого по классификации Rentrop, и исходными показателями качества жизни по суммарному баллу SAQ-7 ($r=0,27$, $p=0,002$; $R^2=0,07$). Анализ зависимости между качеством жизни и локализацией окклюзии выявил только среднюю по силе отрицательную связь ХОКА ПНА и исходным показателем суммарного балла SAQ-7 ($r=-0,41$, $p=0,01$; $R^2=0,17$).

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализов предикторов улучшения качества жизни в группах сравнения представлены в таблицах 9-10.

Таблица 9 - 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 10 - Предикторы улучшения качества жизни в группе консервативной стратегии через 12 месяцев

Предиктор	Однофакторный анализ, p	Многофакторный анализ		
		ОШ	95% ДИ	p
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:1,2-11,1-0,84, $p=0,04$), 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, $p=0,02$).

3.3 Субинтимальная и внутрипросветная реканализация ХОКА и качество жизни пациентов в исследуемых группах

Технический успех процедуры в группе инвазивной стратегии составил 87,1 % (61/70). Из 61 успешных реканализаций у 12 пациентов (19,7%) реканализация ХОКА проводилась субинтимально. В группе субинтимальной реканализации ХОКА статистически чаще встречалась в бассейне ОА (41,7% против 12,2%, $p=0,03$), имела большую протяженность ($30,1\pm 16,8$ против $18,9\pm 15,4$, $p=0,03$), неопределенную/тупую культю (75% против 33%, $p=0,01$), а также более выраженную извитость в теле (41,7% против 14,2%, $p=0,04$), чем в группе внутрипросветной реканализации. Как следствие, показатели сложности ХОКА по шкале J-СТО были выше в группе субинтимальной реканализации ($2,4\pm 0,6$ против $1,2\pm 1,0$, $p=0,03$) (таблица 11).

Таблица 11 - Ангиографические и процедурные характеристики пациентов в группе субинтимальной и внутрипросветной реканализаций.

Параметр	Субинтимальная реканализация n=12	Внутрипросветная реканализация n = 49	p
Локализация ХОКА			
ПНА	1 (8,3)	11 (22,4)	0,4
ОА	5 (41,7)	6 (12,2)	0,03
ПКА	6 (50)	32 (65,3)	0,34
Длина окклюзии, мм	30,1±16,8	18,9±15,4	0,03
Диаметр сосуда, мм	3,1±0,75	2,9±1,07	0,54
Умеренный или выраженный кальциноз	6 (50)	15 (30,6)	0,3
Извитость тела окклюзии	5 (41,7)	7 (14,2)	0,04
Неопределенная или тупая форма культи	9 (75)	16 (33)	0,01
Шкала J – СТО	2,4±0,6	1,2±1,0	0,001
Процедурные результаты			
Количество стентов	2,2±1,0	1,2±0,7	0,001
Длина стента, мм	42,5±8,1	32,1±9,9	0,001
Острая окклюзия боковой ветви	4 (33,3)	5 (10,2)	0,06
Время флюороскопии, мин	45,2±21,9	31±17,4	0,02

Примечание - Качественные данные указаны в виде абсолютного числа пациентов (%), количественные данные в виде среднего значения ± среднееквадратическое отклонение. ХОКА – хроническая окклюзия коронарной

артерии; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

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 внутрисосудистой – $2,2 \pm 1,0$ 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.

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

Таблица 12 - Показатели качества жизни в группах субинтимальной и внутрисосудистой реканализаций через 12 месяцев.

Параметр	Субинтимальная реканализация n=12	Внутрисосудистая 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±8,8	89,6±9,4	0,73
---	----------	----------	------

Примечание - Данные представлены в виде среднего значения ± среднеквадратическое отклонение.

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

3.4 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). В группе инвазивной стратегии за период наблюдения отмечался 1 случай кровотечения, потребовавшего переливания крови (тип 3а по классификации BARC) (таблица 13).

Таблица 13 - 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			1,0
экстренная	1 (1,4)	2 (2,8)	
Реваскуляризация целевого поражения, n (%)	8 (11,4)	1 (1,4)	0,03

Кровотечение (BARC тип 3а), n (%)	0 (0)	1 (1,4)	1,0
--------------------------------------	-------	---------	-----

Примечание - Данные указаны в виде абсолютного числа пациентов (%). ССС – 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, $p = 0,80$.

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

За последние годы был достигнут значительный прорыв в эндоваскулярном лечении ХОКА. Разработка высокоэффективных алгоритмов и стратегий реканализации, усовершенствование технического оснащения и накопление опыта привели к показателям технического успеха, сравнимым с неокклюзионными поражениями коронарных артерий [141]. Проблема выбора стратегии ведения пациента с ХОКА – инвазивная или консервативная – во многом связана не с технической сложностью реканализации ХОКА, а неопределенностью в отношении пользы реваскуляризации миокарда. Современные клинические руководства при определении показаний к реваскуляризации миокарда выделяют два направления: улучшение прогноза и качества жизни [97]. Крупные рандомизированные исследования в разрез ретроспективным регистровым не продемонстрировали улучшение прогноза у пациентов с успешной реканализацией ХОКА [107].

По результатам представленного исследования через 3 месяца наблюдения качество жизни, определенное по суммарному баллу сизтловского опросника, у пациентов в группе инвазивной стратегии было 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 сохранялась на протяжении 12 месяцев. Одновременно, инвазивная стратегия лечения ХОКА, по сравнению с консервативной, приводила к лучшим показателям качества жизни через 3 месяца по данным как визуально-аналоговой шкалы EQ-5D-5L ($87,3 \pm 10,1$ против $75,4 \pm 18,1$), так и опросника Rose ($3,0 \pm 1,1$ против $2,1 \pm 1,0$). В тоже время частота МАССЕ в течение 12 месяцев наблюдения в исследуемых группах статистически значимо не различалась ($12,8\%$ (9/70) в группе инвазивной стратегии и $7,1\%$ (5/70) в группе консервативной стратегии, $p = 0,80$). Следует отметить, что частота клинически обусловленной реваскуляризации миокарда в консервативной группе составила $11,4\%$ (8/70).

Наши данные о положительном влиянии реканализации ХОКА на качество жизни пациентов согласуются с результатами нерандомизированных исследований, продемонстрировавших улучшение таких показателей, как частота приступов стенокардии, ограничение физической нагрузки и качество жизни у пациентов, у которых реканализация ХОКА была успешной [142-145]. При этом, как отмечали авторы, степень улучшения показателей сиэтловского опросника качества жизни были сопоставимы с изменениями качества жизни после ЧКВ или АКШ неокклюзионных поражений. Также, в метаанализе, проведенном Joyal с соавторами было показано, что успешная реканализация ХОКА ассоциировалась со значительным снижением остаточной/возвратной стенокардии (ОШ 0,45, 95%ДИ: 0,3 – 0,67) [146]. В единственном рандомизированном исследовании Euro-СТО также была продемонстрировано статистически более значимое улучшение качества жизни в группе ЧКВ, чем в группе только ОМТ – полная свобода от приступов стенокардии 71,6% против 57,8% ($p = 0,008$) [106].

При внутригрупповом анализе динамики изменения качества жизни было выявлено статистически значимое его улучшение не только в группе инвазивной стратегии, но и в группе консервативной стратегии (от $63,3 \pm 15,7$ до $72,3 \pm 12,4$, $p=0,001$). Однако, данное улучшение не достигло порога клинически значимого, с верхней границей 95% доверительного интервала в 10,1 ($\Delta = 9,06$). Способность ОМТ положительно влиять на качество жизни ранее была продемонстрирована в крупном исследовании COURAGE, включившего пациентов с одно- и многососудистыми поражениями коронарных артерий рандомизированных на группы ОМТ или ЧКВ+ОМТ [147]. Как отмечают авторы, качество жизни в группе по основным показателям сиэтловского опросника хоть и статистически значимо отличалось в пользу группы ЧКВ, данное различие было слабо выражено и обе группы имели значительное улучшение качества жизни, а к 36 месяцам данное различие вовсе исчезало.

Сложности интерпретации и экстраполяции результатов исследования COURAGE обусловлены рядом факторов. Так, в исследовании отмечался крайне высокий процент частоты приёма основных медикаментозных препаратов, достигающий значений 90% и более, что безусловно, является показателем высокого качества исследования, но резко не согласуется с реальной клинической практикой. В данном отношении, показатели приема антиангинальных препаратов в нашем исследовании были несколько ближе к тем, о которых сообщались в регистровом исследовании REACH, включившем пациентов со стабильной формой ИБС [148]. Хотя и более худшие показатели качества жизни в группе консервативной стратегии в исследовании могут быть связаны с менее оптимальной медикаментозной терапией, важно отметить, что они более приближены к реальной клинической практике. Другим аспектом, влияющим на интерпретацию результатов COURAGE, является высокая частота кроссовера из группы ОМТ в группу ЧКВ, которая составила 33% (почти треть пациентов). Такая высокая частота кроссовера в клинических исследованиях затрудняет оценку межгрупповых различий влияния изучаемого эффекта и может скрывать долгосрочные различия в симптомах в ходе intention-to-treat анализа. В данной работе частота кроссовера (клинически обусловленной реваскуляризации миокарда в консервативной группе) составила 11,4 % (8/70) и сопоставима с данными исследования Euro-СТО (18%).

Несмотря на значительный прогресс в улучшении показателей частоты успешных эндоваскулярных вмешательств, вопрос отбора пациентов на инвазивную или консервативную стратегию остается открытым. Во многом это обусловлено ограниченным количеством исследований, направленных на выявление объективных критериев для выбора той или иной стратегии, в результате чего последний осуществляется в соответствии с личными соображениями и опытом лечащего врача. Так, по данным реестровых исследований частота направления пациентов на ЧКВ ХОКА достигает всего 3,8% [135]. Поиски объективных

критериев направления пациентов с ХОКА на инвазивную или консервативную стратегию лечения становятся все более актуальной в современной медицине.

Результаты данной работы продемонстрировали, что в группе инвазивной стратегии независимым предиктором улучшения качества жизни является технический успех процедуры (ОШ:5,8, 95%ДИ: 3,26-9,18 $p = 0,001$), а в группе консервативной – отсутствие сахарного диабета (ОШ: 0,19, 95%ДИ:0,09-0,84, $p = 0,04$), 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 внутрисосудистая методики реканализации ХОКА приводят к сопоставимым показателям качества жизни как в ближайшем, так и в отдаленном периодах наблюдения.

Положительное влияние успешной реканализации ХОКА на качество жизни было не раз продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях, большинство из которых носили ретроспективный характер и в основном сравнивали безуспешную ЧКВ с успешной [149-150]. В метаанализе, проведенном Abuzeid с соавторами, было продемонстрировано улучшение показателей качества жизни по данным сизтловского опросника в группе реваскуляризации ХОКА (как ЧКВ, так и АКШ) по сравнению с медикаментозной группой. Более того, авторы показали, что по степени улучшения качества жизни реканализация ХОКА сопоставима с реваскуляризацией неокклюзионных поражений (с 53,2 до 80,3 и с 56,5 до 80,6, соответственно; $p < 0,05$) [151]. Рандомизированное исследование Euro-СТО также продемонстрировало более высокие показатели качества жизни в группе ЧКВ ХОКА по сравнению с группой ОМТ – полная свобода от приступов стенокардии 71,6% против 57,8% ($p = 0,008$) [106]. Результаты данной работы согласуются с вышеперечисленными и улучшение качества жизни было выраженнее в группе успешной реканализации ХОКА (ОШ:5,8, 95%ДИ: 3,26-9,18; $p = 0,001$).

Анализируя литературу, касающуюся проблемы качества жизни у пациентов ХОКА, можно заметить, что подавляющее большинство из них фокусируются на сравнение успешной реканализации ХОКА с неуспешной или с отсутствием реваскуляризации вовсе. В то же время, наиболее актуальной на сегодняшний день является более эффективное определение и отбор тех пациентов, у которых та или иная стратегия будет более предпочтительной. Если проанализировать результаты крупных исследований, то видно, что в состав композитной неблагоприятной точки во всех случаях включается кроссовер из группы ОМТ в группу ЧКВ, иногда достигающий 20% (Decision-СТО), что нивелирует разницу в МАССЕ в группах сравнения [152]. Своевременное выявление данных пациентов позволит повысить эффективность исходной стратегии ведения ХОКА и снизить частоту незапланированных реваскуляризаций, а также улучшить показатели качества жизни. Так, в результате данной работы предикторами улучшения качества жизни в группе консервативной стратегии являлись отсутствие сахарного диабета, локализация ХОКА не в бассейне ПНА и исходно более высокое качество жизни по данным суммарного балла сизтловского опросника.

Роль сахарного диабета в улучшении качества жизни у пациентов с ИБС исследовалась в ряде работ. Так, по данным регистрового исследования Open-СТО качество жизни пациентов с ХОКА после эндоваскулярной реканализации отличалось в группах с сахарным диабетом и без ($83,01 \pm 1,54$ против $82,70 \pm 1,68$; $p = 0,73$) [153]. В то же время детальный анализ исследования COURAGE, проведенный Zhang с соавторами, выявил статистически значимое негативное влияние наличия сахарного диабета на показатели качества жизни по данным сизтловского опросника у пациентов с ИБС [154]. Возможным объяснением подобного влияния на эффективность ОМТ может быть микроваскулярная дисфункция, резко ограничивающая терапевтический эффект антиангинальных препаратов [155]. Так, в рандомизированном исследовании TIME с участием 301 пациента с симптоматической ИБС, с диабетом (23% от общей когорты) принимали

такие же антиангинальные препараты, что и пациенты без диабета, однако хуже переносили физическую нагрузку и чаще возникали приступы стенокардии [156].

Оценке клинических исходов лечения ХОКА в зависимости от целевого сосуда посвящены лишь небольшое количество работ. Так, в исследовании Mitomo с соавторами у 1424 пациентов с ХОКА было показано, что успешная реканализация ХОКА ПНА и ПКА приводит к лучшим показателям выживаемости по сравнению с безуспешной (2,6% против 9,7%, $p = 0,01$, 2,6% против 27,3%, $p < 0,01$, соответственно) [47]. В другом исследовании, посвященном изучению лечения ХОКА не в бассейне ПНА, не было продемонстрировано превосходство ЧКВ над ОМТ в снижении показателей смертности и инфаркта миокарда [157]. Лишь несколько исследований касались изучению качества жизни в зависимости от целевой артерии. В исследовании Sun с соавторами было продемонстрировано статистически значимое улучшение качества жизни после успешной реканализации ХОКА ПНА (ограничение физической нагрузки: с $54,5 \pm 16,2$ до $78,5 \pm 15,9$, $p < 0,01$) при наличии исходной ишемии по данным неинвазивных тестов [158]. Подобное влияние ПНА на клинические исходы может быть обусловлено объемом миокарда, кровоснабжаемого данной артерией (от 45 до 55% массы миокарда). В результате представленной работы локализация ХОКА в бассейне ПНА была независимым предиктором отсутствия клинического улучшения в группе консервативной стратегии. Выделение данной группы больных может потенциально улучшить результаты лечения больных с ХОКА и помочь с отбором на первичную инвазивную стратегию.

Внедрение в практику методов субинтимальной реканализации ХОКА позволило бы значительно улучшить показатели технического успеха у данной группы пациентов. Тем не менее, влияние субинтимальной реканализации в сравнении с внутрисосудистой на отдаленные показатели эффективности остается предметом дискуссий. Так, по данным регистра ISAR-OCT-CTO внутрисосудистая и субинтимальная реканализации характеризовались сопоставимыми

ангиографическими результатами проходимости целевой артерии (среднее значение поздней потери просвета 0,23 и 0,21 мм, соответственно, $p = 0,84$) через 12 месяцев [159]. В то же время, в исследовании Капо с соавторами, субинтимальная реканализация в среднем через 4,7 лет наблюдения была независимым предиктором реокклюзии (ОР: 5,40; 95% ДИ: 2,11–13,80; $p < 0,001$) [160]. Более высокая частота реокклюзии в отдаленном периоде потенциально может привести к рецидиву симптомов стенокардии. Результаты данной работы продемонстрировали, что пациенты после успешной реканализации, независимо от методики, отмечали значимое улучшение качества жизни.

Одним из частых аргументов против направления пациента с ХОКА на эндоваскулярную реканализацию является высокий риск перипроцедурных осложнений [161-163]. На ранних этапах освоения методик реканализации ХОКА в самом деле отмечалась высокая частота перипроцедурных осложнений, по сравнению с неокклюзионными поражениями коронарных артерий, что во многом определяла выбор в пользу АКШ при наличии показаний к реваскуляризации миокарда. Однако, современный этап развития эндоваскулярной хирургии ХОКА характеризуется относительно низкой частотой осложнений, что подтверждается данными крупных международных регистровых исследований. Так, частота перипроцедурных осложнений по данным регистра PROGRESS-СТО составляет 3% и сопоставима с данными регистра японских коллег (J- СТО) [137]. Частота перипроцедурных осложнений в результате данной работы составила 5,7% (4/70).

Заключение

За последние годы произошел значительный прогресс в лечении пациентов с ХОКА и, наряду с увеличением частоты успешных реканализаций, уменьшилась и частота осложнений. Однако, вопрос о реваскуляризации ХОКА остается дискуссионным в силу противоречивых результатов клинических исследований. По данным литературы и результатам представленной работы инвазивная стратегия у данной группы пациентов приводит к значимому улучшению качества

жизни. Однако и консервативная стратегия у определенных подгрупп пациентов может быть эффективным в улучшении показателей качества жизни. В связи с этим необходимо продолжить клинические исследования, направленные на изучение положительного влияния на клинику стенокардии двух методов стратегий ведения пациентов с ХОКА. Важно внедрять полученные знания в рутинную клиническую практику для оптимизации оказания персонифицированной помощи больным с ХОКА.

Ограничения результатов исследования

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, основной нагрузочный тест, используемый в данном исследовании, был тредмил-тест, имеющий меньшую чувствительность и специфичность, по сравнению со сцинтиграфией миокарда и стресс-ЭХО, в детекции ишемии миокарда.

В-пятых, 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 $75,4 \pm 18,1$, $p=0,0001$) и опросника Rose ($3,0 \pm 1,1$ против $2,1 \pm 1,0$, $p=0,001$).
3. Исходный показатель качества жизни (ОШ: 0,9, 95%ДИ: 0,84-0,96, $p=0,004$) и технический успех реканализации ХОКА (ОШ: 5,8, 85%ДИ: 3,26-9,18, $p=0,001$) являются независимыми предикторами 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 кардиальных и цереброваскулярных 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: выраженность клинических проявлений 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 литературы

1. Al-Mawali A. Non-Communicable Diseases: Shining a Light on Cardiovascular Disease, Oman's Biggest Killer // *Oman Med J.* – 2015. V. 30(4). – P. 227–228.
2. *Здравоохранение в России. 2018: Стат.сб.* // Росстат. – М., 2018.
3. Марцевич С.Ю., Семенова Ю.В., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Загрельный А.В., Фокина А.В., Даниэльс Е.В. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС–3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС–1 // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2017. – №13(1). – С. 63–68.
4. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – №25(11). – С. 201–250.
5. Knuuti J. Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – №25. – С. 119–135.
6. Калугина Л. С., Урванцева И. А. Реваскуляризация миокарда при многососудистом атеросклеротическом поражении коронарного русла // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2016. – №20(3). – С. 14–19.
7. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, et al. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy // *Am J Cardiol.* - 2005. – V.95. – P. 1088-1091.
8. Bagnall A, Spyridopoulos I. The evidence base for revascularisation of chronic total occlusions // *Curr Cardiol Rev.* - 2014. – V. 10. – P. 88-98.
9. I. Akin, M. Borggrefe. Chronic total occlusion: a black-box? // *EP Europace.* – 2017. - V.19. – P. 1071–1072.
10. André R, Dumonteil N, Lhermusier T, et al. In-hospital and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in elderly

- patients: A consecutive, prospective, single-centre study // Arch Cardiovasc Dis. - 2016. – V.109. – P.13-21.
- 11.Guo L, Zhang X, Lv H, et al. Long-Term Outcomes of Successful Revascularization for Patients With Coronary Chronic Total Occlusions: A Report of 1,655 Patients // Front Cardiovasc Med. – 2020. – V.7. – P. 1-16.
- 12.Berger PB, Bell MR, Garratt KN, et al. Initial results and long-term outcome of coronary angioplasty in chronic mild angina pectoris // Am J Cardiol. – 1993. – V.71. – P. 1396-1401.
- 13.Patel MR, Gutierrez JA. Chronic Total Occlusion Trials: A Step in the Right Direction // JACC Cardiovasc Interv. – 2017. – V.10. – P. 2171-2173.
- 14.Рузанов И.С., Шитиков И.В., Титков И.В., Глухов Е.А., Санбаев А.К., Журавель М.С., Олейник А.О. Клиническая эффективность реканализации хронических окклюзий коронарных артерий билатеральным способом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. - №11. – С. 33-37.
- 15.Глухов Е.А., Баратова К.Ю., Шитиков И.В., Титков И.В., Олейник А.О., Рузанов И.С., Самитин В.В., Сорокина Е.Н. Клиническая эффективность коронарной ангиопластики хронической окклюзии у больных с перенесенным в анамнезе инфарктом миокарда с патологическим зубцом Q // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – №4. – С. 668-673.
- 16.Hirai T, Grantham JA, Sapontis J, et al. Quality of Life Changes After Chronic Total Occlusion Angioplasty in Patients With Baseline Refractory Angina // Circ Cardiovasc Interv. – 2019. – V. 12. - e007558.
- 17.Joyal D , Afilalo J , Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis // Am Heart J. – 2010. – V. 160. – P.179–187.

- 18.Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине: Учеб. Пос./ Под ред. Ю.Л. Шевченко. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
- 19.Драпкина О.М. Качество жизни у больных ИБС // Трудный пациент. – 2014. – №7. – С.12-15.
- 20.Стабильная ишемическая болезнь сердца. Методические рекомендации для врачей амбулаторной практики. – М.: ООО «Медиком», 2015. – 28 с.
- 21.Galassi AR, Werner GS, Boukhris M, et al. Percutaneous recanalisation of chronic total occlusions: 2019 consensus document from the EuroCTO Club // EuroIntervention. – 2019. – V.15. – P. 198-208.
- 22.Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry // J Am Coll Cardiol. – 2012. – V.59. – P. 991–997.
- 23.Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting // Am Heart J. – 1993. – V.126. – P. 561–564.
- 24.Christopoulos G, Karpaliotis D, Alaswad K, et al. Application and outcomes of a hybrid approach to chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in a contemporary multicenter US registry // Int J Cardiol. – 2015. – V.198. – P. 222–228.
- 25.Rathore S, Katoh O, Matsuo H et al. Retrograde percutaneous recanalization of chronic total occlusion of the coronary arteries: procedural outcomes and predictors of success in contemporary practice // Circ Cardiovasc Interv.- 2009. – V.2. – P.124-32.
- 26.Harjai KJ, Kondareddy S, Pinkosky B, et al. Everolimus-eluting stents versus sirolimus- or paclitaxel-eluting stents: two-year results from the Guthrie Health Off-Label Stent (GHOST) registry // J Interv Cardiol. – 2013. V. 26. – P.153-62.

27. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, et al. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE) // *J Am Coll Cardiol.* - 2003. – V.41. – P. 1672–1678.
28. Grantham JA, Marso SP, Spertus J, et al. Chronic total occlusion angioplasty in the United States // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2009. – V.2. – P. 479-86.
29. Azzalini L, Torregrossa G, Puskas JD, et al. Percutaneous revascularization of chronic total occlusions: Rationale, indications, techniques, and the cardiac surgeon's point of view // *Int J Cardiol.* - 2017. – V.15. – P.90-96.
30. Dash D. Coronary chronic total occlusion intervention: A pathophysiological perspective // *Indian Heart J.* - 2018. – V.70. – P. 548-555.
31. Suzuki T, Hosokawa H, Yokoya K, et al. Time-dependent morphologic characteristics in angiographic chronic total coronary occlusions // *Am J Cardiol.* – 2001. – V.88. – P.167-169.
32. Katsuragawa M, Fujiwara H, Miyamae M, et al. Histologic studies in percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total occlusion: comparison of tapering and abrupt types of occlusion and short and long occluded segments // *J Am Coll Cardiol.* – 1993. – V.21. – P. 604-611.
33. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis // *Circulation.* – 2002. – V.105. – P. 297-303.
34. Ehara M, Terashima M, Kawai M, et al. Impact of multislice computed tomography to estimate difficulty in wire crossing in percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion // *J Invasive Cardiol.* – 2009. – V. 21. – P. 575-582.

35. Strauss BH, Goldman L, Qiang B, et al. Collagenase plaque digestion for facilitating guide wire crossing in chronic total occlusions // *Circulation*.- 2003. – V.108. – P. 1259–1262.
36. Strauss BH, Osherov AB, Radhakrishnan S, et al. Collagenase Total Occlusion-1 (CTO-1) trial: a phase I, dose-escalation, safety study // *Circulation*.- 2012. – V.125. – P. 522-528.
37. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Predictors of successful chronic total occlusion percutaneous coronary interventions: a systematic review and meta-analysis // *Heart*. – 2018. – V.104. – P. 517-524.
38. Васильев Д.К., Руденко Б.А., Шаноян А.С., Шукуров Ф.Б., Фещенко Д.А. Предикторы безуспешной эндоваскулярной реканализации хронических окклюзий коронарного русла // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. - №20. – С. 49-56.
39. Веселова Т.Н., Азнаурова Н.К., Терновой С.К. Определение предикторов успешной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий методом компьютерной коронарографии // *Терапевтический архив*. - 2018. - № 9. – С. 133-137.
40. Li R, Yang S, Tang L, et al. Meta-analysis of the effect of percutaneous coronary intervention on chronic total coronary occlusions // *J Cardiothorac Surg*.- 2014. – V. 9:41.
41. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents // *Circulation*. – 2006. – V.113. – P. 2293–300.
42. Jihun Ahn, Seung-Woon Rha, ByoungGeol Choi et al. Impact of Chronic Total Occlusion Lesion Length on Six-month Angiographic and 2-year Clinical Outcomes // *PLoS One*.- 2018. – V.13:e0198571.

43. Kato M, Kimura T, Morimoto T, et al. Comparison of five-year outcome of sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusions versus for non-chronic total occlusion (from the j-Cypher registry) // *Am J Cardiol.*- 2012. – V. 110. – P. 1282–1289.
44. Hoye A, Tanabe K, Lemos PA, et al. Significant reduction in restenosis after the use of sirolimus-eluting stents in the treatment of chronic total occlusions // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – V.43. – P. 1954–1958.
45. Christopoulos G, Kandzari DE, Yeh RW, et al. Development and validation of a novel scoring system for predicting technical success of chronic total occlusion percutaneous coronary interventions: the PROGRESS CTO (Prospective Global Registry for the Study of Chronic Total Occlusion Intervention) Score // *JACC Cardiovasc Interv.*- 2016. – V.9. – P. 1–9.
46. Choo EH, Koh YS, Seo SM, et al. Comparison of successful percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion // *J Cardiol.* – 2019. – V.73. – P. 156-162.
47. Mitomo S, Naganuma T, Jabbour RJ et al. Impact of target vessel on long-term cardiac mortality after successful chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: Insights from a Japanese multicenter registry // *Int J Cardiol.*- 2017. – V.15. – P. 77-82.
48. Christian Seiler. The human coronary collateral circulation // *Eur J Clin Invest.* – 2010. – V.40. – P. 465–476.
49. Козлова Е. В., Старостин И. В., Булкина О. С. и др. Клиническое значение коллатерального коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Доктор.Ру.* – 2016. - № 11. – С. 17–22.
50. Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, et al. The collateral circulation of the heart // *BMC Med.* – 2013. – V.11:143.

51. Marfella R., Esposito K., Nappo F., et al. Expression of angiogenic factors during acute coronary syndromes in human type 2 diabetes // *Diabetes*. - 2004. – V. 53. – P. 2383–2391.
52. de Marchi S.F. Determinants of human coronary collaterals // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2014. – V.10. – P. 24–28.
53. Karrowni W., El Accaoui R.N., Chatterjee K. Coronary collateral circulation: its relevance // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2013. – V.82. – P. 915–928.
54. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects // *J Am Coll Cardiol.* – 1985. – V.5. – P. 587–592.
55. Werner G.S., Ferrari M., Heinke S., et al. Angiographic assessment of collateral connections in comparison with invasively determined collateral function in chronic coronary occlusions // *Circulation.* – 2003. – V.107. – P. 1972–1977.
56. Werner GS. The role of coronary collaterals in chronic total occlusions // *Curr Cardiol Rev.* – 2014. – V.10. – P. 57-64.
57. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses // *N Engl J Med.* – 1996. – V.334. – P. 1703-1708.
58. Werner, G.S., Surber, R., Ferrari, M., et al. The functional reserve of collaterals supplying long-term chronic total coronary occlusions in patients without prior myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2006. - V.27. – P. 2406–2412.
59. Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, et al. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2014. – V.83. – P. 9-16.
60. Claessen BE, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular

function in patients after primary percutaneous coronary intervention // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2009. – V.2. – P. 1128-34.

61. Leone AM, De Caterina AR, Basile E, et al. Influence of the amount of myocardium subtended by a stenosis on fractional flow reserve // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2013. – V.6. – P. 29–36.
62. Tigen K, Durmuş E, Sari I. Recanalization of a total occlusion with marked retrograde collateral supply: impact of collateral circulation on fractional flow reserve measurements of donor artery // *J Invasive Cardiol.* – 2014. – V.26. – P. 70-75.
63. Werner GS, Richartz BM, Gastmann O, et al. Immediate changes of collateral function after successful recanalization of chronic total coronary occlusions // *Circulation.* – 2000. – V.102. – P. 2959-65.
64. Zimarino M, Ausiello A, Contegiacomo G, et al. Rapid decline of collateral circulation increases susceptibility to myocardial ischemia: the trade-off of successful percutaneous recanalization of chronic total occlusions // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – V.48. – P. 59-65.
65. Moriuchi I, Mifune J, Takahashi Y, et al. Reappearance of collateral vessels in patients with chronic total coronary occlusion // *J Cardiol.* – 1993. – V.23. – P. 311-8.
66. Perera D, Kanaganayagam GS, Saha M, et al. Coronary collaterals remain recruitable after percutaneous intervention // *Circulation.* – 2007. – V.115. – P. 2015-2021.
67. Maeremans J, Walsh S, Knaapen P, et al. The Hybrid Algorithm for Treating Chronic Total Occlusions In Europe. The RECHARGE Registry // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – V.68. – P. 1958-1970.

68. Suero JA, Marso SP, Jones PG, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – V.38. – P. 409-414.
69. Reifart N. Challenges in Complicated Coronary Chronic Total Occlusion Recanalisation // *Interv Cardiol.* – 2013. – V.8. – P. 107-111.
70. Carlino M, Latib A, Godino C, et al. CTO recanalization by intraocclusion injection of contrast: the microchannel technique // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2008. – V.71. – P. 20–26.
71. Morino Y, et al. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: The J-CTO (Multicenter CTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool // *JACC Cardiovascular Interventions.* – 2011. – V.4. – P. 213-221.
72. Kahn JK, Hartzler GO. Retrograde coronary angioplasty of isolated arterial segments through saphenous vein bypass grafts // *Cathet Cardiovasc Diagn.* – 1990. – V.20. – P. 88–93.
73. Muramatsu T, Tsukahara R, Ito Y, et al. Changing strategies of the retrograde approach for chronic total occlusion during the past 7 years // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2013. – V. 81. – P. 178-185.
74. Yamane M, Muto M, Matsubara T, et al. Contemporary retrograde approach for the recanalisation of coronary chronic total occlusion: on behalf of the Japanese Retrograde Summit Group // *EuroIntervention.* – 2013. – V.9. – P. 102-109.
75. Mashayekhi K, Behnes M, Valuckiene Z, et al. Comparison of the ipsi-lateral versus contra-lateral retrograde approach of percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2017. – V.89. – P. 649-655.

76. Mashayekhi K, Behnes M, Akin I, et al. Novel retrograde approach for percutaneous treatment of chronic total occlusions of the right coronary artery using ipsilateral collateral connections: a European centre experience // *EuroIntervention*. – 2016. – V.11. – P. 1231-1236.
77. Dash D. A step-by-step guide to mastering retrograde coronary chronic total occlusion intervention in 2018: The author's perspective // *Indian Heart J*. – 2018. – V.70. – P.446-455.
78. Whitlow P.L., Burke M.N., Lombardi W.L. Use of a novel crossing and re-entry system in coronary chronic total occlusions that have failed standard crossing techniques: results of the FAST-CTO (Facilitated Antegrade Steering technique in Chronic Total Occlusions) trial // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2012. – V.5. – P. 393–401.
79. Phuong-Khanh J. Nguyen-Trong, Bavana V. Ranga et al. Predictors and Outcomes of Side-Branch Occlusion in Coronary Chronic Total Occlusion Interventions // *J Invasive Cardiol*. – 2016. – V.28. – P. 168-173.
80. Kim JH, Kim BK, Kim S, et al. Incidence, predicting factors, and clinical outcomes of periprocedural myocardial infarction after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion in the era of new-generation drug-eluting stents // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2018. – V.92. – P. 477-485.
81. Hasegawa K, Tsuchikane E, Okamura A, et al. Incidence and impact on midterm outcome of intimal versus subintimal tracking with both antegrade and retrograde approaches in patients with successful recanalisation of chronic total occlusions: J-PROCTOR 2 study // *EuroIntervention*. – 2017. – V.12. – P. 1868-1873.
82. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur Heart J*. – 2019. – V.40. – P. 87-165.

83. William Wijns, Philippe Kolh, Nicolas Danchin, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur Heart J.* – 2010. – V.31. – P. 2501-55.
84. Authors/Task Force members, Stephan Windecker, Philippe Kolh, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Eur Heart J.* – 2014. – V.35. – P. 2541-619.
85. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – V.58. – P. 44–122.
86. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW et al. ACCF/ SCAI/ STS/ AATS/ AHA/ ASNC/ HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2012. - V.143. – P.- 780-803.
87. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology,

Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons // *J Nucl Cardiol.* – 2017. – V.24. – P. 1759-1792.

88. Galassi A, Grantham A, Kandzari D, et al. Percutaneous treatment of coronary chronic total occlusions. Part 1: rationale and outcomes // *Interv Cardiol Rev.* - 2014. – V.9. – P. 195-200.
89. Suero JA, Marso SP, Jones PG, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience // *J Am Coll Cardiol.* - 2001. – V.38. – P. 409–414.
90. Baks T, van Geuns RJ, Duncker DJ, et al. Prediction of left ventricular function after drug-eluting stent implantation for chronic total coronary occlusions // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – V.47. – P. 721–25.
91. Hoebbers LP, Claessen BE, Elias J, et al. Meta-analysis on the impact of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions on left ventricular function and clinical outcome // *Int J Cardiol.* – 2015. – V.187. – P. 90-96.
92. Choi JH, Chang SA, Choi JO, et al. Frequency of myocardial infarction and its relationship to angiographic collateral flow in territories supplied by chronically occluded coronary arteries // *Circulation.* – 2013. – V.127. – P. 703-709.
93. Galassi AR, Boukhris M, Toma A, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusions in Patients With Low Left Ventricular Ejection Fraction // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – V.10. – P. 2158-2170.
94. Toma A, Stähli BE, Gick M, et al. Comparison of Benefit of Successful Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion in Patients With Versus Without Reduced ($\leq 40\%$) Left Ventricular Ejection Fraction // *Am J Cardiol.* – 2017. – V.120. – P.1780-1786.

95. Henriques JP, Hoebbers LP, Råmunddal T, et al. Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI: The EXPLORE Trial // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – V.68. – P. 1622-1632.
96. Mashayekhi K, Nührenberg TG, Toma A, et al. A Randomized Trial to Assess Regional Left Ventricular Function After Stent Implantation in Chronic Total Occlusion: The REVASC Trial // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2018. – V.11. – P. 1982-1991.
97. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva, Anders Ahlsson, et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur Heart J.* – 2019. – V.40. – P. 87-165.
98. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography // *Circulation.* – 2003. – V.107. – P. 2900–2907.
99. Rossello X, Pujadas S, Serra A, et al. Assessment of Inducible Myocardial Ischemia, Quality of Life, and Functional Status After Successful Percutaneous Revascularization in Patients With Chronic Total Coronary Occlusion // *Am J Cardiol.* – 2016. – V.117. – P. 720-726.
100. David M. Safley, Sindhu Koshy, J. Aaron Grantham, et al. Changes in Myocardial Ischemic Burden Following Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusions // *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* – 2011. – V.78. – P. 337–343.
101. Khan MF, Wendel CS, Thai HM, et al. Effects of percutaneous revascularization of chronic total occlusions on clinical outcomes: a meta-analysis comparing successful versus failed percutaneous intervention for chronic total occlusion // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2013. – V.82. – P. 95-107.

102. Tsai TT, Stanislawski MA, Shunk KA, et al. Contemporary incidence, management, and long-term outcomes of percutaneous coronary interventions for chronic coronary artery total occlusions: insights from the VA CART program // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – V.10 – P. 866–875.
103. Hocheol Shin, Jae-Sik Jang, Han-Young Jin, et al. Impact of Successful Recanalization of Chronic Total Occlusions using Coronary Stents on Long-Term Clinical Outcomes: A Meta-Analysis // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2016. – V. 68 (18 Supplement):B114
104. Christakopoulos GE, Christopoulos G, Carlino M, et al. Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions // *Am J Cardiol.* – 2015. – V.115. – P. 1367-1375.
105. Ramunddal T, Hoebbers LP, Henriques JP, et al. Chronic total occlusions in Sweden: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) // *PLoS One.* – 2014. – V.9:e103850.
106. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions // *Eur Heart J.* – 2018. – V.39. – P. 2484-2493.
107. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, et al. Randomized Trial Evaluating Percutaneous Coronary Intervention for the Treatment of Chronic Total Occlusion // *Circulation.* – 2019. – V.139. – P. 1674-1683.
108. Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П., Дмитриева Н.А., Марцевич С.Ю. Приверженность больных хронической ишемической болезнью сердца к врачебным рекомендациям (по данным амбулаторного регистра профиль) // *Российский кардиологический журнал.* – 2017. - №3. – С.14-19.

109. Gehi AK, Ali S, Na B, et al. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease The Heart and Soul Study // *Arch Intern Med.* – 2007. – V.167. – P. 1798-1803.
110. Chase JA, Bogener JL, Ruppert TM, et al. The Effectiveness of Medication Adherence Interventions Among Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-analysis // *J Cardiovasc Nurs.* – 2016. – V.31. – P. 357-366.
111. Соболева М.С. Факторы приверженности к терапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным современных исследований // *Клиницист.* – 2017. - №11. – С. 33-39.
112. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – V.68. – P. 789–801.
113. Bucher H.C., Hengstler P., Schindler C., et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomized control trials // *BMJ.* – 2000. – V.321. – P. 73—77.
114. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // *N Engl J Med.* – 2007. – V.356. – P. 1503-1516.
115. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease // *N Engl J Med.* – 2020. – V.382. – P.1395-1407.
116. Iannaccone, M, D'ascenzo, F, Piazza, F, et al. Optimal medical therapy vs. coronary revascularization for patients presenting with chronic total occlusion: A meta-analysis of randomized controlled trials and propensity score adjusted studies // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2019. – V.93. – P. 320– 325.

117. М. Е. Гурылева, М. В. Журавлева, Г. Н. Алеева. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 10. – С. 761–763
118. Safley DM, Grantham JA, Hatch J, et al. Quality of life benefits of percutaneous coronary intervention for chronic occlusions // Catheter Cardiovasc Interv. – 2014. – V.84. – P. 629-634.
119. Grantham JA, Jones PG, Cannon L et al. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the FlowCardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2010. – V.3. – P. 284-290.
120. Wijeyesundera HC, Norris C, Fefer P, et al. Relationship between initial treatment strategy and quality of life in patients with coronary chronic total occlusions // EuroIntervention. – 2014. – V.9. – P. 1165-1172.
121. Shah A. Chronic Total Occlusion Coronary Intervention: In Search of a Definitive Benefit // Methodist Debaquey Cardiovasc J. – 2018. – V. 14. – P. :50-59.
122. Borgia F, Viceconte N, Ali O, et al. Improved cardiac survival, freedom from MACE and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions // Int J Cardiol. – 2012. – V.161. – P. 31-38.
123. Finci L, Meier B, Favre J, et al. Long-term results of successful and failed angioplasty for chronic total coronary arterial occlusion // Am. J. Cardiol. – 1990. – V.66. – P. 660–662.
124. Borgia F., Viceconte N., Ali O., et al. Improved cardiac survival, freedom from MACE and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions // Int. J. Cardiol. – 2012. – V.161. – P. 31–38.

125. Abdullah SM, Hastings JL, Amsavelu S et al. Percutaneous Coronary Intervention of Coronary Chronic Total Occlusions Improves Peak Oxygen Uptake During Cardiopulmonary Exercise Testing // *J Invasive Cardiol.* – 2017. – V.29. – P. 83-91.
126. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease // *Am Heart J.* – 2008. – V.156. – P. 292-300.
127. Mashayekhi K, Neuser H, Kraus A, et al. Successful Percutaneous Coronary Intervention Improves Cardiopulmonary Exercise Capacity in Patients With Chronic Total Occlusions // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – V. 69. – P. 1095-1096.
128. Birkhofer A, Schmidt G, Förstl H. et al. Relationships between mental and cardiac diseases // *MMW Fortschr Med.* – 2005. – V.147. – P. 40-43.
129. Geovanini GR, Gowdak LH, Pereira AC, et al. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease // *Chest.* – 2014. – V.146. – P. 73–80.
130. Huang C-J, Hsieh M-H, Hou W-H, et al. Depression, antidepressants, and the risk of coronary heart disease: a population based cohort study // *Int J Cardiol.* – 2013. – V.168. – P. 4711–4716.
131. Bruckel JT, Jaffer FA, O'Brien C, et al. Angina severity, depression, and response to percutaneous revascularization in patients with chronic total occlusion of coronary arteries // *J Invasive Cardiol.* – 2016. – V.28. – P. 44–51.
132. Yeh RW, Tamez H, Secemsky EA, et al. Depression and Angina Among Patients Undergoing Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: The OPEN-CTO Registry // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2019. – V.12. – P. 651-658.

133. Sapontis J, Salisbury AC, Yeh RW, et al. Early procedural and health status outcomes after chronic total occlusion angioplasty: a report from the OPEN-CTO Registry (Outcomes, Patient Health Status, and Efficiency in Chronic Total Occlusion Hybrid Procedures) // JACC Cardiovasc Interv. – 2017. – V.10. – P. 1523–1534.
134. Maeremans J, Walsh S, Knaapen P, et al. The hybrid algorithm for treating chronic total occlusions in Europe: the RECHARGE Registry // J Am Coll Cardiol. – 2016. – V.68. – P. 1958–1970.
135. Brilakis ES, Banerjee S, Karpaliotis D, et al. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) // JACC Cardiovasc Interv. – 2015. – V.8. – P. 245–253.
136. Хелимский Д. А., Крестьянинов О. В., Бадоян А. Г., Пономарев Д. Н., Покушалов Е. А. Проспективное рандомизированное исследование реканализации хронических окклюзий коронарных артерий с использованием шкалы CHOICE // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. - № 22. – С. 72-79.
137. Tajti P, Karpaliotis D, Alaswad K, et al. The Hybrid Approach to Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention: Update From the PROGRESS CTO Registry // JACC Cardiovasc Interv. – 2018. – V.11. – P. 1325-1335.
138. Chan PS, Jones PG, Arnold SA, et al. Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2014. – V.7. – P. 640-647.
139. Акулова А.И., Гайдукова И.З., Ребров А.П. Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56. – С. 351-355.

140. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods // Monogr Ser World Health Organ. – 1968. – V.56. – P. 1-188.
141. van der Werf HW, Vlaar PJ, van der Harst P, et al. Development and first results of a dedicated chronic total occlusion programme // Neth Heart J. – 2021. – V.29. – P. 14-21.
142. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, et al. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the FlowCardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2010. – V.3. – P. - 284–290.
143. Khariton Y, Airhart S, Salisbury AC, et al. Health Status Benefits of Successful Chronic Total Occlusion Revascularization Across the Spectrum of Left Ventricular Function: Insights From the OPEN-CTO Registry // JACC Cardiovasc Interv. – 2018. – V.11. – P. 2276-2283.
144. Ybarra LF, Dautov R, Gibrat C, et al. Midterm Angina-Related Quality of Life Benefits After Percutaneous Coronary Intervention of Chronic Total Occlusions // Can J Cardiol. – 2017. – V.(12). – P. 1668-1674.
145. Borgia F, Viceconte N, Ali O, et al. Improved cardiac survival, freedom from MACE and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions / Int J Cardiol. – 2012. – V.161. – P. 31-38.
146. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis // Am Heart J. – 2010. – V.160. – P. 179–187.
147. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy // Circulation. - 2008. – V.117. – P. 1283– 1291.

148. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry // *Eur Heart J.* – 2009. – V.30. – P. 2318-2326.
149. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, et al. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention // *Circulation.* – 2004. – V.110. – P. 3789-3794..
150. de Quadros AS, Lima TC, Rodrigues AP, et al. Quality of life and health status after percutaneous coronary intervention in stable angina patients: results from the real-world practice // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2011. – V.77. – P. 954-960.
151. Abuzeid W, Zivkovic N, Elbaz-Greener G, et al. Association between revascularization and quality of life in patients with coronary chronic total occlusions: A systematic review // *Cardiovasc Revasc Med.* – 2020. – V. 19. – P. 1553-1555.
152. Khanra D, Mishra V, Jain B, et al. Percutaneous coronary intervention provided better long term results than optimal medical therapy alone in patients with chronic total occlusion: A meta-analysis // *Indian Heart J.* – 2020. – V. 72. – P. 225-231.
153. Salisbury AC, Sapontis J, Grantham JA, et al. Outcomes of Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Diabetes: Insights From the OPEN CTO Registry // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – V. 10. – P. 2174-2181.
154. Zhang Z, Jones P, Weintraub WS, et al. Predicting the Benefits of Percutaneous Coronary Intervention on 1-Year Angina and Quality of Life in Stable Ischemic Heart Disease: Risk Models From the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* – 2018. – V.11:e003971.

155. Sara JD, Taher R, Kolluri N, et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with poor glycemic control amongst female diabetics with chest pain and non-obstructive coronary artery disease // *Cardiovasc Diabetol.* – 2019. – V.28: 22.
156. Pfisterer M. Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME) // *Circulation.* – 2004. – V.110. – P.1213-1218.
157. Rha, Seung-Woon et al. TCTAP A-161 Impact Of Percutaneous Coronary Intervention On 12-Month Chronic Total Occlusion Outcomes In Patients With Non-Lad Disease // *Journal Of The American College Of Cardiology.* – 2014. – V. 63. – P.46.
158. Sun D, Wang J, Tian Y, et al. Multimodality imaging evaluation of functional and clinical benefits of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion lesion // *Theranostics.* – 2012. – V.2. – P.788-800.
159. Xhepa E, Cassese S, Rroku A, et al. Subintimal Versus Intraplaque Recanalization of Coronary Chronic Total Occlusions: Mid-Term Angiographic and OCT Findings From the ISAR-OCT-CTO Registry // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2019. -V.12. – P.1889-1898.
160. S Kano, K Nasu, M Habara, et al. Impact of intimal tracking for recanalization of CTO lesions on long-term clinical outcomes // *European Heart Journal.* – 2019. – V.40.
161. Xin Zhong, Hua Li, Hongbo Yang, et al. Clinical outcomes and risk factors of periprocedural myocardial injury after successful percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion // *European Heart Journal Supplements.* – 2015. - V. 17. – P. 57–64.

162. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2013. – V.6. – P.128-36.
163. Danek BA, Karatasakis A, Tajti P, et al. Incidence, Treatment, and Outcomes of Coronary Perforation During Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention // *Am J Cardiol.* – 2017. – V.120. – P.1285-1292.