

**Ирасханов Атаби Шайхаевич**

**ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ  
НА РАЗВИТИЕ ДИСФУНКЦИИ ШУНТОВ  
И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

**3.1.20. Кардиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2024

Диссертационная работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им А. Н. Бакулева» Минздрава России.

**Научный руководитель:**

д.м.н., профессор, академик РАН

**Бузиашвили Юрий Иосифович**

**Официальные оппоненты:**

**Минушкина Лариса Олеговна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

**Явелов Игорь Семенович** - доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины».

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.Б. Петровского».

Защита диссертация состоится 07 февраля 2025 года в 14:00 на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России - <https://bakulev.ru>, а также на сайте Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) - <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан 06 января 2025 года.

**Ученый секретарь**

диссертационного совета 21.1.038.01

доктор медицинских наук

**Д.Ш. Газизова**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Несмотря на большую историю и опыт применения коронарного шунтирования (КШ), значимой проблемой остается развитие дисфункции коронарного кондуита, в основе которой лежат три процесса: тромбоз, гиперплазия интимы и атеросклероз. Эти процессы, патофизиологически взаимосвязаны.

Важную роль в развитии дисфункции шунтов как в раннем, так и в отсроченном послеоперационном периоде играет активация системной воспалительной реакции. Имеющиеся опубликованные данные подтверждают центральную роль дисфункции эндотелия и активации системной воспалительной реакции в механизмах развития дисфункции коронарных кондуитов. Активация системной воспалительной реакции во время операции АКШ и поддержание ее в последующем является одним из факторов, приводящих к развитию дисфункции коронарных кондуитов. Активация воспалительных сигнальных путей стимулирует секрецию большого количества хемокинов, цитокинов и других провоспалительных медиаторов. Как результат, развитие эндотелиальной дисфункции и/или повреждение сосудистого эндотелия вызывают патологическую пролиферацию гладкомышечных клеток, что приводит к развитию гиперплазии интимы коронарного шунта или инициирует атерогенез, что в итоге формирует сужение просвета коронарного шунта.

В медицинском сообществе сегодня имеется большой интерес к дальнейшему изучению патофизиологических механизмов, лежащих в основе развития дисфункции коронарных шунтов, а также к выявлению новых биомаркеров и разработке новых эффективных стратегий для предотвращения развития дисфункции.

**Целью исследования** являлось — определить влияние активации системной воспалительной реакции на частоту развития дисфункции

коронарных кондуитов и риск сердечно-сосудистых осложнений после операции коронарного шунтирования.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить частоту встречаемости и степень выраженности активации системной воспалительной реакции в когорте больных ИБС, направляемых на плановые операции коронарного шунтирования (КШ), уточнить предрасполагающие факторы и факторы риска.
2. Оценить влияние повышенного уровня высокочувствительного СРБ на особенности течения атеросклеротического процесса и результаты операций КШ в среднеотдаленные сроки наблюдения.
3. Оценить уровни различных маркеров воспалительного ответа (интерлейкинов -1, -6, -18, фактора некроза опухоли, высокочувствительного СРБ, неоптерина, плацентарного фактора роста (PIGF), фракталкина (хемокин-CX3CL1)) у больных ИБС до операции и их динамику в раннем послеоперационном периоде после КШ.
4. Установить влияние активации экспрессии цитокинов (интерлейкинов -1, -6, -18, фактора некроза опухоли) и хемокинов (фракталкина) на риск развития дисфункции шунтов и частоту сердечно-сосудистых осложнений в среднеотдаленные сроки после КШ.
5. Определить роль активации гуморальной иммунной системы (неоптерин) на риск развития дисфункции шунтов и частоту сердечно-сосудистых осложнений в среднеотдаленные сроки после КШ.

### **Научная новизна**

Диссертационная работа является первым комплексным исследованием, изучавшим влияние активации системной воспалительной реакции на риск развития дисфункции коронарных кондуитов и негативных клинических исходов после операции КШ, а также роль в этих

процессах новых биомаркеров воспаления: фракталкина, неоптерина, плацентарного фактора роста, интерлейкина-1 $\beta$ .

Диссертационное исследование впервые показало, что в когорте больных со стабильной ИБС, направляемых на операцию коронарного шунтирования, хроническая активация системной воспалительной реакции определяется у 48% пациентов и установило взаимосвязь хронической активации воспаления с перенесенным в анамнезе COVID-19.

Исследование впервые показало высокую диагностическую и прогностическую роль новых биомаркеров воспаления (вч-СРБ, фракталкина, IL-1 $\beta$ , неоптерина, SIRI, AISI), определило их прогностически значимые уровни, которые могут использоваться в качестве предикторов дисфункции шунтов и негативных исходов реваскуляризации миокарда.

### **Практическая значимость**

На основании проведенного исследования разработан комплексный подход к прогнозированию риска неблагоприятных результатов АКШ у пациентов, направляемых на плановые вмешательства, с учетом их воспалительного статуса. Предложены критерии, позволяющие прогнозировать риск неблагоприятного прогноза результатов АКШ. При оценке воспалительного статуса наряду с традиционными биомаркерами воспаления (вч-СРБ, фибриноген) в качестве новых информативных биомаркеров воспалительной реакции рекомендовано определение IL-1 $\beta$ , фракталкина, неоптерина; а также индексов системного воспаления.

Разработаны и предложены для клинического использования прогностические модели, позволяющие прогнозировать риск дисфункции коронарных кондуитов и неблагоприятных результатов оперативного вмешательства.

Предложены меры, позволяющие снизить риск развития дисфункции коронарных кондуитов и развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска.

### **Реализация результатов исследования**

Полученные результаты используются в клинической практике клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России. Полученные результаты и практические рекомендации могут быть рекомендованы для передачи в другие кардиохирургические и кардиологические центры и отделения, занимающиеся проблемой лечения больных ИБС.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XXIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2023г.).

Диссертация апробирована на объединенной научной конференции клинико-диагностического отделения и отделения рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов (Москва, 5 июня 2024г.).

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

1. Установлено, хроническая активация системной воспалительной реакции определяется у 48% пациентов, направляемых на операцию коронарного шунтирования.
2. Установлено значимое влияние хронической активации воспаления на риск развития дисфункции коронарных шунтов в среднесрочном периоде после КШ - при активации системной воспалительной реакции шансы развития дисфункции коронарных кондуитов увеличиваются в 5,2 раза.
3. При проведении операции коронарного шунтирования инициируется активация различных механизмов системной воспалительной реакции: повышение уровней вч-СРБ, экспрессии цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18) и

хемокинов (фракталкин), клеточной иммунной системы (неоптерин) с пиком через 24 часа после операции, к 7-суткам после хирургического вмешательства наблюдается снижение гуморальных маркеров воспаления, однако, уровни ряда маркеров (вч-СРБ, IL-18, неоптерин и ПФР) к 7м суткам остаются выше их предоперационных уровней.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 12 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией, 7 тезисов.

**Структура работы.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 рисунками и 35 таблицами. Указатель литературы включает 155 источников, из них работ 19 отечественных авторов и 136 – иностранных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Клиническая характеристика больных.** Исследование включало 84 пациента со стабильной ИБС, которым выполнялась операция изолированного АКШ на работающем сердце (с 2021 по 2022гг.), а также клиническое и лабораторное наблюдение в течение года после КШ. Анализ проведен в двух группах больных:

**1 группа (ДФШ+) (10 больных)** - пациенты, у которых диагностирована дисфункция шунта при контрольной шунтографии в среднесрочном периоде после КШ (через 1 год);

**2 группа (ДФШ-) (74 больных)** - пациенты, у которых определялась нормальная функция коронарных графтов при контрольной шунтографии в среднесрочном периоде после КШ (через 1 год).

***Сравнение клинических и инструментальных данных больных до операции в двух группах, зависимости от развития дисфункции коронарных шунтов в среднесрочном периоде.***

По основным демографическим характеристикам (возраст, половой состав) пациенты двух групп не отличались. Частота встречаемости основных факторов риска атеросклероза и ИБС (табакокурение, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия) не отличалась у пациентов двух анализируемых групп ( $p > 0,05$  при сравнении всех показателей).

При сравнении клинических характеристик течения ИБС у больных двух групп (частота перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе, тяжесть клинических проявлений стенокардии, наличие симптомов хронической сердечной недостаточности, выполнение предшествующих процедур реваскуляризации миокарда - ЧКВ, наличие атеросклеротического поражения двух и более сосудистых бассейнов) также не выявлено значимых различий.

***Эхокардиографические структурно-функциональные показатели ЛЖ до операции в двух группах.***

Эхокардиографические структурно-функциональные показатели левого желудочка (ЛЖ) до операции значимо не отличались у больных двух групп сравнения. Средние значения КДО составили  $125,6 \pm 48,6$  мл и  $127,4 \pm 36,9$  мл, в группах ДФШ (+) и ДФШ (-), соответственно. Средние значения КСО -  $63,1 \pm 27,9$  мл и  $59,7 \pm 22,7$  мл, в группах ДФШ (+) и ДФШ (-), соответственно. Средняя фракция выброса ЛЖ -  $51,0 \pm 6,6\%$  и  $53,2 \pm 5,9\%$ , в группах ДФШ (+) и ДФШ (-), соответственно.

***Характеристика выполненных операций.***

Полнота реваскуляризации миокарда и количество имплантированных коронарных анастомозов были сходными в обеих

группах: в группе ДФШ (+) -  $2,90 \pm 0,99$ , в группе ДФШ (-) -  $2,68 \pm 0,71$  ( $p=0,39$ ).

Всем пациентам выполнялась операция КШ на работающем сердце, части пациентов с применением параллельного искусственного кровообращения (ИК): в группе ДФШ (+) - 10 (30%), в группе ДФШ (-) - 23 (33,3%) ( $p>0,05$ ). Но большинству больных была выполнена операция без использования ИК - МИРМ: в группе ДФШ (+) - 7 (70%), в группе ДФШ (-) - 66,7% ( $p>0,05$ ). Частота применения этих методик КШ в двух группах сравнения значимо не различалась ( $p>0,05$ ).

Среднее время искусственного кровообращения и длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) после операции в двух группах также значимо не отличались ( $p>0,05$ ).

***Динамика гуморальных маркеров воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде в двух группах, зависимости от развития дисфункции коронарных шунтов.***

Анализ динамики гуморальных маркеров воспалительной реакции после операции показал, что в группе больных ДФШ+ наблюдались значимо более высокие уровни СРБ, фракталкина, IL-1b, неоптерина во всех временных точках тестирования (до операции, через 24 часа и на 7 сутки после КШ), а динамика IL-18 показала более высокие пиковые значения интерлейкина через 24 часа после операции в данной группе, в сравнении с группой ДФШ-. Что указывает на более выраженную активацию механизмов воспаления, в том числе клеточного (неоптерин) и гуморального (интерлейкины, фракталкин, СРБ) звеньев иммунитета у больных, у которых в последующем развилась дисфункция коронарных шунтов.

Не было выявлено существенных различий между группами по уровням плацентарного фактора роста и фактора некроза опухолей как до

операции, так и при тестировании в раннем послеоперационном периоде ( $p > 0,05$  при сравнении между группами во всех временных точках тестирования). Результаты сравнительного анализа представлены в таблице № 1.

Таблица № 1.

**Динамика уровней цитокинов в раннем послеоперационном периоде.**

| Параметр                          | Дисфункция шунта (+)<br>(n = 10) | Дисфункция шунта (-)<br>(n = 74) | p       |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| IL-6 (до операции), пг/мл         | 7,5 [5,7-16,9]                   | 4,3 [2,2-9,7]                    | 0,089   |
| IL-6 (1-сутки), пг/мл             | 16,4 [14,8-31,6]                 | 18,7 [13,1 -30,0]                | 0,081   |
| IL-6 (7-сутки), пг/мл             | 12,1 [9,3-21,28]                 | 9,3 [3,4-15,1]                   | 0,290   |
| IL-1 $\beta$ (до операции), пг/мл | 7,4 [8,1-16,3]                   | 3,7 [2,0-4,9]                    | <0,001* |
| IL-1 $\beta$ (1-сутки), пг/мл     | 21,7 [19,6-26,7]                 | 4,6 [3,0-7,9]                    | 0,005*  |
| IL-1 $\beta$ (7-сутки), пг/мл     | 16,6 [2,4-18,5]                  | 4,7 [2,5-8,0]                    | 0,367   |
| СРБ (до операции), мг/л           | 7,5 [4,0-8,0]                    | 1,0 [1,0-3,0]                    | <0,001* |
| СРБ (1-сутки), мг/л               | 24,0 [21,0-36,0]                 | 18,0 [16,0-23,0]                 | 0,005*  |
| СРБ (7-сутки), мг/л               | 14,0 [9,0-17,0]                  | 11,0 [8,0-14,0]                  | 0,242   |
| Неоптерин (до операции), нМоль/л  | 11,5 [7,8-14,9]                  | 6,6 [8,1-11,9]                   | 0,236   |
| Неоптерин (1-сутки), нМоль/л      | 21,8 [19,4-27,4]                 | 12,4 [9,3-19,0]                  | 0,025   |
| Неоптерин (7-сутки), нМоль/л      | 11,7 [8,0-14,2]                  | 9,1 [7,8-11,7]                   | 0,600   |
| IL-18 (до операции), пг/мл        | 282,8 [263,0-386,8]              | 296,2 [209,3-401,1]              | 0,531   |
| IL-18 (1-сутки), пг/мл            | 631,3 [509,2-780,8]              | 344,4 [286,8-478,6]              | 0,001*  |
| IL-18 (7-сутки), пг/мл            | 494,7 [489,7 -573,0]             | 369,8 [234,2-448,1]              | 0,079   |
| ПФР (до операции), пг/мл          | 6,7 [6,7-8,7]                    | 8,6 [4,0-14,4]                   | 0,785   |
| ПФР (1-сутки), пг/мл              | 18,9 [15,3-21,4]                 | 17,6 [12,5-22,6]                 | 0,761   |
| ПФР (7-сутки), пг/мл              | 16,2 [12,5-16,8]                 | 12,4 [7,7-16,6]                  | 0,275   |
| TNF $\alpha$ (до операции), пг/мл | 1,2 [1,0-1,2]                    | 0,8 [0,3-1,2]                    | 0,449   |
| TNF $\alpha$ (1-сутки), пг/мл     | 1,8 [1,4-1,9]                    | 1,1 [0,4-1,8]                    | 0,119   |
| TNF $\alpha$ (7-сутки), пг/мл     | 1,1 [0,8-1,2]                    | 0,7 [0,3-0,9]                    | 0,183   |
| Фракталин (до операции), пг/мл    | 26,8 [25,9-35,2]                 | 3,5 [2,2-7,2]                    | <0,001* |
| Фракталин (1-сутки), пг/мл        | 52,0 [49,4-67,1]                 | 12,3 [8,4-17,4]                  | <0,001* |
| Фракталин (7-сутки), пг/мл        | 31,5 [12,9-34,2]                 | 3,2 [2,3-5,0]                    | <0,001* |

**Оценка функционального статуса и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в среднеотдаленном периоде в двух группах, зависимости от развития дисфункции коронарных шунтов.**

Через 1 год после операции было проведено контрольное обследование пациентов, включавшее оценку клинического статуса, анализ данных эхокардиографии, стресс - эхокардиографии с физической нагрузкой на тредмиле и коронаро-шунтографии.

За период наблюдения в группе ДФШ (+) зарегистрировано 2 (20%) случая внезапной сердечно-сосудистой смерти; у остальных 8 (80%) пациентов данной группы отмечался возврат стенокардии; 4 (40%) пациента перенесли острый инфаркт миокарда в течение года после операции; 8 (80%) больным выполнены повторные процедуры реваскуляризации миокарда - ЧКВ; у 3 (30%) больных регистрировались жизнеугрожающие нарушения ритма сердца - пароксизмы желудочковой тахикардии. В группе ДФШ (-) данных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за период наблюдения не отмечалось.

***Функциональное состояние миокарда и данные стресс-эхокардиографии в отдаленном периоде в двух группах, зависимости от развития дисфункции коронарных шунтов.***

Через год после КШ в группе ДФШ (+) структурно-функциональные показатели ЛЖ были существенно хуже, чем в группе ДФШ (-) (тогда как до проведения операции эти показатели существенно не различались у больных двух групп). Средние значения ФВ ЛЖ составили в группе ДФШ (+)  $45,2 \pm 7,4\%$ , в группе ДФШ (-)  $57,0 \pm 3,9\%$  ( $p < 0,001$ ). Средние значения КДО -  $140,2 \pm 43,9$  мл и  $116,0 \pm 26,2$  мл ( $p = 0,122$ ); КСО -  $75,4 \pm 22,7$  мл и  $49,6 \pm 12,7$  мл ( $p = 0,006$ ), в группах ДФШ (+) и ДФШ (-), соответственно.

Стресс-эхокардиография с тредмил-тестом через год после операции была выполнена 5 больным группы ДФШ (+) и 68 пациентам группы ДФШ (-).

У 4 (80%) пациентов группы ДФШ (+) результат стресс - теста был положительным, у 1 (20%) - отрицательным. В группе ДФШ (-) у 1 (1,5%) пациента результат стресс - теста был положительным, у 67 (98,5%) – отрицательным. Различия между группами по выявлению стресс-индуцированной ишемии миокарда высоко достоверны ( $p < 0,001$ ).

Индекс Дьюка - показатель, отражающий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года, был значительно хуже у больных группы ДФШ (+). В группе ДФШ (+) этот показатель составил -  $5,5 \pm 4,8$ , что свидетельствовало о высоком риске неблагоприятных ССС. В группе ДФШ (-) индекс Дьюка -  $+3,3 \pm 1,9$ , свидетельствовал о низком риске неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года. Различия между группами достоверны ( $p=0,018$ ).

***Результаты коронарошунтографии в среднесрочном периоде в двух группах.***

По результатам контрольной коронарошунтографии, выполненной через 1 год после операции КШ, в группе ДФШ (+) у 7 (70%) пациентов выявлена тромботическая окклюзия венозного шунта, которой не отмечалось по данным интраоперационной шунтографии, т.е. поздний тромбоз венозного шунта; у 3 (30%) больных - гемодинамически значимый стеноз венозного кондуита, который также не определялся при интраоперационной шунтографии.

В группе ДФШ (-) также у 5 (7%) пациентов были выявлены гемодинамически незначимые сужения венозных графтов, не нарушающие функцию шунтов.

Дисфункции артериальных кондуитов не было выявлено среди обследованных больных.

***Прогнозирование риска дисфункции аортокоронарных шунтов с использованием гуморальных биомаркеров воспаления, построение прогностических моделей.***

Для прогнозирования риска развития дисфункции коронарных шунтов в среднеотдаленные сроки после операции КШ был проведен регрессионный анализ Кокса большого спектра клинических и лабораторных показателей.

Предикторное значение показали уровни гуморальных маркеров воспаления. До операции прогностическое значение имели уровни СРБ (OR=1,43 95%ДИ:1,23-1,67,  $p<0,001$ ), IL-1 $\beta$  (OR=1,19 95%ДИ:1,05-1,35,  $p=0,007$ ), фракталкина (OR=1,08 95%ДИ: 1,01-1,14). Через 24 часа после операции предикторное значение показали следующие гуморальные маркеры: СРБ (OR=1,16 95%ДИ: 1,06-1,27,  $p<0,001$ ), IL-1 $\beta$  (OR=1,06 95%ДИ: 1,01-1,11,  $p=0,016$ ), фракталкин (OR=1,06 95%ДИ: 1,02-1,18,  $p=0,009$ ), неоптерин (OR=1,09 95%ДИ: 1,01-1,18,  $p=0,026$ ). На 7 сутки после операции КШ прогностическое значение имели уровни следующих маркеров: IL-1 $\beta$  (OR=1,18 95%ДИ: 1,05-1,33,  $p=0,006$ ) и фракталкина (OR=1,03 95%ДИ: 1,003-1,069,  $p=0,035$ ).

Кроме того, предикторное значение на риск развития дисфункции шунтов оказывали повышенные уровни фибриногена (OR=1,94 95%ДИ: 1,28-2,93,  $p=0,002$ ) и креатинина сыворотки крови (OR=1,02 95%ДИ: 1,002-1,042,  $p=0,029$ ), а также показатель EURO SCORE II (OR=1.72 95%ДИ: 1,34-2.21,  $p<0,001$ ).

**Модель 1. Прогнозирование неблагоприятных исходов оперативного вмешательства в зависимости от значений уровня фракталкина до операции.** В результате дискриминантного анализа была получена следующая модель (1):

$$YHC = -1,019 + 0,165 * \Phi, \quad (1)$$

где YHC – дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия неблагоприятных событий,  $\Phi$ - уровень фракталкина.

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе с отсутствием неблагоприятных событий -0,238, а при наличии неблагоприятных событий 1,097. Соответственно, константа дискриминации равна 0,429.

При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента  $\lambda$  Уилкса, были установлены статистически значимые различия ( $p=0,012$ ).

Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска АГ определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции (1): при значении функции более 0,429 пациент относился к группе высокого риска неблагоприятных событий, при значении функции менее 0,429 – относился к группе низкого риска.

Чувствительность модели составила 80%, специфичность – 91,3%.

**Модель 2. Прогнозирование неблагоприятных исходов оперативного вмешательства в зависимости от значений индекса Дьюка.** В результате дискриминантного анализа была получена следующая модель (2):

$$YHC = -1,286 + 0,772 * D, \quad (2)$$

где YHC – дискриминантная функция, характеризующая вероятность наличия неблагоприятных событий, D- индекс Дьюка.

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе с отсутствием неблагоприятных событий 2,18, а при наличии неблагоприятных событий -10,02. Соответственно, константа дискриминации равна -6,1.

При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента  $\lambda$  Уилкса, были установлены статистически значимые различия ( $p<0,001$ ).

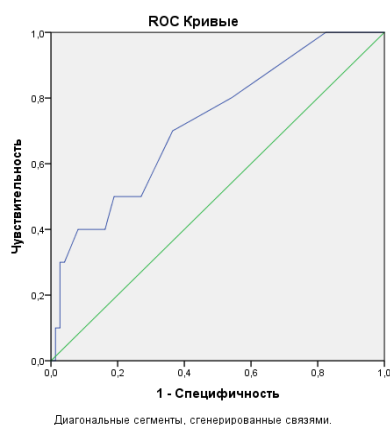
Принадлежность пациентов к группе высокого или низкого риска неблагоприятных ССС определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции (1): при значении функции более -0,263 пациент относился к группе высокого риска неблагоприятных событий, при значении функции менее -0,263 – относился к группе низкого

риска. Чувствительность модели составила 76,9%, специфичность – 100,0%

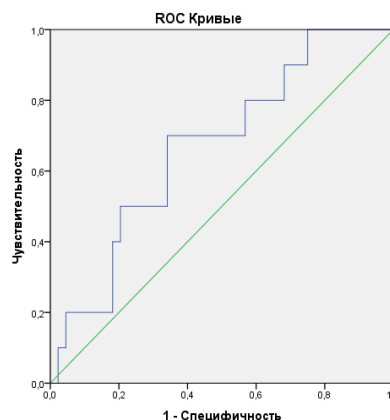
Методом ROC- кривых установлена диагностическая значимость уровня вч-СРБ до операции при пороговом значении равном 2,5 мг/л. При значении вч-СРБ равном или превышающем данное значение прогнозируется высокий риск развития ДФШ и неблагоприятных ССС в течение 1 года после АКШ (риск возрастает в 2 раза).

Также определена диагностическая значимость уровня вч-СРБ через 24 часа при пороговом значении 16,34 мг/л. При значении вч-СРБ равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск развития ДШ и неблагоприятных ССС в течение 1 года после АКШ (риск возрастает в 3,45 раза). Чувствительность и специфичность метода составили 70% и 64%, соответственно (см. Рис. №1).

ROC-кривая диагностической значимости уровня вч-СРБ до операции при прогнозировании дисфункции шунтов и неблагоприятных ССС



ROC-кривая диагностической значимости уровня вч-СРБ через 24 часа после операции при прогнозировании дисфункции шунтов и неблагоприятных ССС



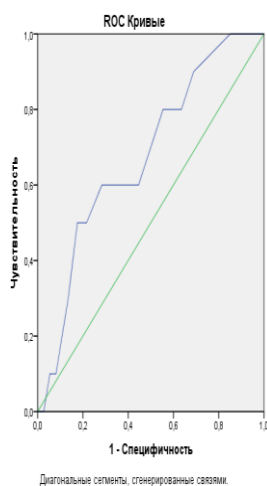
Диагностическая значимость уровня высокочувствительного СРБ до операции и через 24 часа после АКШ в определении риска развития дисфункции шунтов. Рисунок №1.

Прогностическую значимость в определении риска развития дисфункции шунтов показали и новые расчётные индексы системного воспаления. Определена диагностическая значимость уровня SIRS до операции при пороговом значении 1,35. При значении SIRS равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск развития

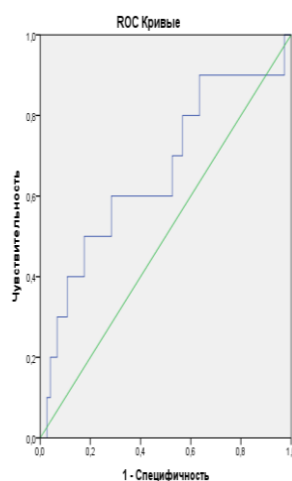
ДШ и неблагоприятных ССС в течение 1 год после АКШ (риск возрастает в 3 раза).

Установлена диагностическая значимость уровня AISI до операции при пороговом значении равном 319. При значении AISI равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск развития ДШ и неблагоприятных ССС в течение 1 год после АКШ (риск возрастает в 3 раза) (См. Рис. № 2).

ROC-кривая диагностической значимости SIRI до операции при прогнозировании дисфункции шунтов и неблагоприятных ССС



ROC-кривая диагностической значимости AISI до операции при прогнозировании дисфункции шунтов и неблагоприятных ССС

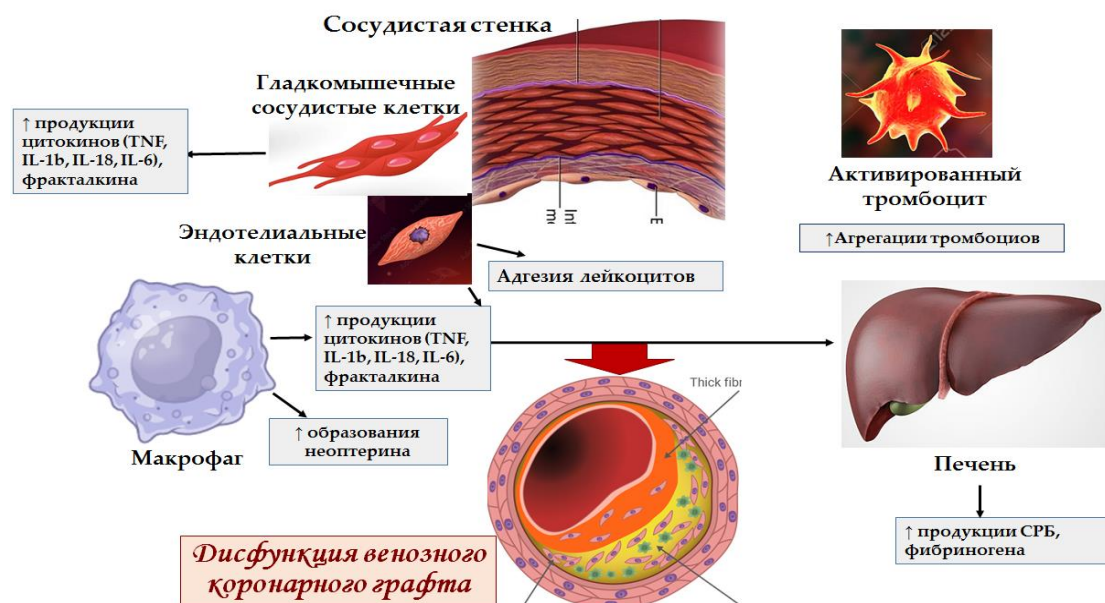


Диагностическая значимость показателей системного воспаления SIRI и AISI до операции в определении риска развития дисфункции шунтов.

Рисунок № 2.

Таким образом, проведенное исследование подтвердило ведущую роль воспаления в запуске и поддержании основных механизмов, определяющих повреждение сосудистой стенки коронарных кондуитов после КШ, что является основой развития дисфункции шунтов.

Это позволяет рассматривать воспаление в качестве самостоятельной причины сосудистого повреждения, а установленные нами значимые биомаркеры воспаления (**вч-СРБ, фракталкин, IL-1b, неоптерин**) в качестве предикторов дисфункции шунтов и негативных исходов реваскуляризации миокарда (см. Рис. № 3).



Роль воспаления и его гуморальных маркеров в патогенезе дисфункции коронарных шунтов.

Рисунок № 3.

## Выводы

1. В когорте больных со стабильной ИБС, направляемых на операцию коронарного шунтирования, хроническая активация системной воспалительной реакции определяется у 48% пациентов. Установлена взаимосвязь хронической активации воспаления с перенесенным в анамнезе COVID-19, шансы активации хронического воспаления у пациентов, перенесших COVID-19, увеличиваются в 4 раза (ОШ=3,97; 95%ДИ-1,59-9,87).
2. Хроническое повышение уровней высокочувствительного СРБ оказывает влияние на распространенность коронарного атеросклероза (Syntax Score) и формирование критического прогностически неблагоприятного поражения коронарного русла- риск развития гемодинамически значимого сужения ствола ЛКА повышается в 6 раз (ОШ=5,9; 95%ДИ:1,89-18,5).
3. При проведении операции коронарного шунтирования инициируется активация различных механизмов системной воспалительной реакции: повышение уровней вч-СРБ, экспрессии цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18) и

хемокинов (фракталкин), клеточной иммунной системы (неоптерин) с пиком через 24 часа после операции, к 7-суткам после хирургического вмешательства наблюдается снижение гуморальных маркеров воспаления, однако, уровни ряда маркеров (вч-СРБ, IL-18, неоптерин и ПФР) к 7м суткам остаются выше их предоперационных уровней.

4. Дисфункция коронарных кондуитов определяется у 12% пациентов через 1 год после КШ, которая обусловлена: в 70% случаев тромботической окклюзией венозного шунта, в 30%- гемодинамически значимым стенозом шунта. У этих пациентов определялись значимо более высокие уровни СРБ, фракталкина, IL-1 $\beta$ , неоптерина во всех временных точках тестирования (до операции, через 24 часа и на 7 сутки после КШ), что указывает на более выраженную активацию механизмов воспаления.

5. Установлено значимое влияние хронической активации воспаления на риск развития дисфункции коронарных шунтов в среднесрочном периоде после КШ - при активации системной воспалительной реакции шансы развития дисфункции коронарных кондуитов увеличиваются в 5,2 раза (ОШ=5,2; ДИ 1,03-26,3).

6. Предикторный анализ установил значимую роль уровней гуморальных маркеров воспаления как факторов риска развития дисфункции коронарных шунтов в среднесрочном периоде после операции КШ.

*До операции* прогностическое значение имели уровни:

СРБ (ОР=1,43 95%ДИ:1,23-1,67,  $p < 0,001$ ); IL-1 $\beta$  (ОР=1,19 95%ДИ:1,05-1,35,  $p=0,007$ ); фракталкин (ОР=1,08 95%ДИ: 1,01-1,14).

*Через 24 часа после операции:* СРБ (ОР=1,16 95%ДИ: 1,06-1,27,  $p < 0,001$ ); IL-1 $\beta$  (ОР=1,06 95%ДИ: 1,01-1,11,  $p=0,016$ ); фракталкин (ОР=1,06 95%ДИ: 1,02-1,18,  $p=0,009$ ); неоптерин (ОР=1,09 95%ДИ: 1,01-1,18,  $p=0,026$ ).

**На 7 сутки после операции КШ:** IL-1 $\beta$  (OR=1,18 95%ДИ: 1,05-1,33, p=0,006); фракталкин (OR=1,03 95%ДИ: 1,003-1,069, p=0,035).

Установлено предикторное значение параметров липидограммы на риск развития дисфункции коронарных кондуитов:

- повышение ЛПНП (OR=5,05 95%ДИ: 1,76-14,48, p=0,003);
- повышение общего холестерина (OR=4,15 95%ДИ: 1,46-11,81, p=0,008);
- снижение ЛПВП (OR=0,001 95%ДИ: 0,0001-0,819, p=0,044).

### **Практические рекомендации**

1. С целью стратификации и прогнозирования риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, пациентам, направляемым на операцию коронарного шунтирования, необходимо проводить оценку воспалительного статуса до операции, мониторинг в раннем послеоперационном периоде и при динамическом наблюдении после операции, что позволит улучшить результаты лечения.

▪ При оценке воспалительного статуса наряду с традиционными биомаркерами воспаления (**вч-СРБ, фибриноген**) в качестве новых информативных биомаркеров воспалительной реакции можно рекомендовать определение **IL-1  $\beta$ , фракталкина, неоптерина**;

а также индексов системного воспаления:

**SIRI** (индекс системного воспалительного ответа), который вычисляется по формуле: *(количество нейтрофилов  $\times$  количество моноцитов)/количество лимфоцитов*) и

**AISI** (совокупный индекс системного воспаления), вычисляется по формуле: *(количество нейтрофилов  $\times$  количество моноцитов  $\times$  количество тромбоцитов)/количество лимфоцитов*).

2. При стратификации риска развития дисфункции коронарных шунтов и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий рекомендуется ориентироваться на следующие прогностические показатели:

**до операции:** повышенные уровни вч-СРБ, IL-1 $\beta$ , фракталкина, SIRI, AISI. (уровни фракталкина более 8,59 нг/мл; вч-СРБ более 2,5 мг/л; SIRI более 1,35; AISI более 319 свидетельствуют о высоком риске);

**через 24 часа после операции:** повышенные уровни вч-СРБ, IL-1 $\beta$ , фракталкина, неоптерина. (уровень вч-СРБ более 16,34 мг/л свидетельствует о высоком риске);

**на 7 суток после операции:** повышенные уровни IL-1 $\beta$ , фракталкина;

**на всех этапах наблюдения:** повышение ЛПНП, повышение общего холестерина, снижение ЛПВП.

3. Пациентам, имеющим хроническую активацию воспалительной реакции и высокий риск развития дисфункции коронарных кондуитов и неблагоприятных ССС, необходимо проводить регулярный динамический контроль после операции КШ, который должен включать:

- а) оценку воспалительного статуса с определением уровней вч-СРБ, IL-1 $\beta$ , фракталкина, SIRI, AISI;
- б) контроль липидограммы;
- в) контроль агрегации тромбоцитов;
- г) контроль скрининговой коагулограммы (фибриноген, АЧТВ);
- д) проведение стресс-эхокардиографии с вычислением прогностического Индекса Дьюка.

4. Для прогнозирования неблагоприятных результатов оперативного вмешательства можно рекомендовать следующие прогностические модели, использующие уровни фракталкина и индекс Дьюка:

***Модель 1. Прогнозирование неблагоприятных исходов оперативного вмешательства в зависимости от значений уровня фракталикина до операции.***

***Модель 2. Прогнозирование неблагоприятных исходов оперативного вмешательства в зависимости от значений индекса Дьюка.***

5. Меры, позволяющие снизить риск развития дисфункции коронарных кондуитов и развитие неблагоприятных ССС у пациентов высокого риска, должны включать следующие мероприятия:

- а) достижение целевых значений липидного спектра на фоне приема гиполипидемической терапии (статины, комбинация статин+фибрат, при необходимости добавление к терапии блокаторов PCSK9);
- б) достижение целевых показателей агрегации тромбоцитов на фоне приема дезагрегантов (комбинация аспирина+клопидогрел);
- в) целесообразно проведение противовоспалительных стратегий (назначение колхицина);
- г) снижение провоспалительного статуса путем коррекции модифицируемых факторов риска (снижение веса при ожирении, компенсация углеводного обмена у больных с сахарным диабетом и др.).

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Ирасханов А.Ш., Кокшенёва И.В., Идрисова З.М., Ахмедов М.Б. Дисфункция коронарных шунтов: патофизиологические аспекты и методы профилактики. Клиническая физиология кровообращения. 2022; 2 (19): 109-118. DOI: 10.24022/1814-6910-2022-19-2-109-118
2. Ирасханов А.Ш., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Тугеева Э.Ф., Голубев Е.П., Ибрагимов Р.М. и др. Влияние плазменных уровней фракталикина на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного

шунтирования. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2023; 5 (24): 479-491. DOI: 10.24022/1810-0694-2023-24-5-479.

3. Кокшенева И.В., Капленко Л.И., Голубев Е.П., Ибрагимов Р.М., Турахонов Т.К., Гришенков А.В., Жертовская Е.В., Ирасханов А.Ш. Структурно-функциональная дисфункция левого предсердия у больных ишемической болезнью сердца: механизмы развития, влияние на течение раннего послеоперационного периода после коронарного шунтирования. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2023; 6 (24): 569-585. DOI: 10.24022/1810-0694-2023-24-6-569-585.

4. Ирасханов А.Ш., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Тугеева Э.Ф., Тимербулатова Т.Р. Значение медиаторов воспалительной реакции в механизмах атерогенеза и их влияние на результаты реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Креативная кардиология. 2023; 17 (3): 330–40. DOI: 10.24022/1997-3187-2023-17-3-330-340.

5. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Голубев Е.П., Тугеева Э.Ф., Ирасханов А.Ш., Авхадов У.С. Использование гуморальных биомаркеров воспаления в прогнозировании дисфункции аортокоронарных шунтов. Креативная кардиология. 2024; 18 (3): 262–274. DOI: 10.24022/1997-3187-2024-18-3-00-00.

6. Влияние плазменных уровней фракталкина на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС после коронарного шунтирования / А. Ш. Ирасханов Ю. И. Бузиашвили И. В. Кокшенева [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2023; 24 (6): 42.

7. Роль хемокинового рецептора CCR5 и его влияние на результаты чрескожных коронарных вмешательств / И. Т. Закарая, Ю. И. Бузиашвили,

И. В. Кокшенева, А.Ш. Ирасханов] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2023; 24 (3): 47.

8. Случай успешной реканализации подключичных артерий у пациента с мультифокальным атеросклерозом / А. Ш. Ирасханов, Ю. И. Бузиашвили, В. С. Аракелян [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2023; 24 (3): 71.

9. Влияние носительства генетических маркеров воспалительной реакции на риск мультифокального атеросклероза / Т. Р. Тимербулатова Ю. И. Бузиашвили И. В. Кокшенева. Ирасханов А.Ш. [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2023; 24(6): 87.

10. Роль фракталкина в развитии дисфункции коронарных шунтов и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца / А. Ш. Ирасханов Ю. И. Бузиашвили И. В. Кокшенева [и др.] // Кардиологический вестник. 2024; 19(2-2): 173.

11. Использование гуморальных биомаркеров воспаления в прогнозировании дисфункции аортокоронарных шунтов / А. Ш. Ирасханов Ю. И. Бузиашвили И. В. Кокшенева [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2024; 25 (3): 65.

12. Фракталкин как предиктор развития дисфункции коронарных шунтов в среднеотдаленные сроки после коронарного шунтирования / А. Ш. Ирасханов Ю. И. Бузиашвили И. В. Кокшенева [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2024; 25 (3): 70.