

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.12-089.84

© Коллектив авторов, 2022

Б.А. Олейник<sup>1</sup>, В.В. Плечев<sup>1</sup>, В.А. Евдаков<sup>2</sup>, Р.И. Ижбульдин<sup>1</sup>  
**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ  
 БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ  
 РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПОСЛЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ  
 СТИМУЛЯЦИИ НЕОАНГИОГЕНЕЗА**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации  
 и информатизации здравоохранения» Минздрава России, г. Москва

*Цель* – изучить влияние препарата с ангиогенными свойствами 5-оксиметилурацила на функциональный класс стенокардии и недостаточности кровообращения в отдалённом периоде хирургической реваскуляризации миокарда.

*Материал и методы.* В рандомизированное проспективное исследование включены две группы пациентов: основная группа (87 пациентов) – в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (за 5 дней до и в течение 14 дней после операции) в дополнение к стандартной терапии получала препарат 5-оксиметилурацил и контрольная группа (81 пациент) – получала стандартную терапию. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-функциональным характеристикам и особенностям хирургического вмешательства. Определение функционального класса (ФК) стабильной стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов (ССС) и недостаточности кровообращения (НК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА) проводилось больным до операции (при поступлении в отделение хирургии сосудов) и после операции (через 2 месяца и через 15-17 лет).

*Результаты.* Дооперационные показатели пациентов исследуемых групп не отличались между собой ( $p=1,0$ ). В сроке 2 мес. после АКШ средний ФК стенокардии в контрольной группе составил 1,76 (1,0-2,0), в основной – 1,53 (1,0-2,0), средний ФК НК в контрольной группе составил 1,69 (1,0-2,0), в основной – 1,46 (1,0-2,0). В отдалённом периоде (16-18 лет после операции) ФК стенокардии в контрольной группе составил 2,32 (2,0-3,0), в основной – 1,93 (1,0-2,0); ФК НК в контрольной группе – 2,29 (2,0-3,0), в основной – 2,20 (2,0-2,0). При сравнении данных показателей на сроке 2 месяца после аортокоронарного шунтирования (АКШ) средний ФК стенокардии в основной группе был ниже на 13,0% ( $p=0,0359$ ), а на сроке 16-18 лет после операции ниже на 20,2%, чем в контрольной группе ( $p=0,0303$ ). Сравнение средних ФК НК на сроках 2 месяца и 16-18 лет после АКШ не продемонстрировало статистически значимых различий в исследуемых группах.

*Заключение.* Периоперационное применение препарата 5-оксиметилурацил достоверно улучшает функциональный класс стенокардии в раннем послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования, причем, этот эффект сохраняется на всем протяжении наблюдения длительностью до 18 лет, при этом препарат достоверно не влияет на функциональный класс недостаточности кровообращения в течение всего периода наблюдения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, ангиогенез, функциональный класс, стенокардия, недостаточность кровообращения.

B.A. Oleynik, V.V. Plechev, V.A. Evdakov, R.I. Izhbuldin  
**PHYSICAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE  
 IN LONG-TERM MYOCARDIAL SURGICAL REVASCULARIZATION AFTER  
 PHARMACOLOGICAL STIMULATION OF NEOANGIOGENESIS**

*Purpose.* To study the effect of a medication with angiogenic properties of 5-Oxymethyluracil on the functional class of angina and circulatory failure in long-term myocardial surgical revascularization.

*Material and methods.* Two groups of patients have been included in a randomized prospective study as follows: the core group (comprised of 87 patients) has been obtaining 5-Oxymethyluracil medication in the perioperative period of coronary artery bypass graft (CABG) surgery (5 days prior to and within 14 days after the surgical procedure) in addition to standard medical therapy, and the control group (comprised of 81 patients) has been obtaining standard medical therapy. The groups were comparable in terms of a gender, age, principal clinical and functional specifications and features of surgery. The stable angina functional class (FC) was determined according to the classification of the Canadian Cardiovascular Society (CCS), and circulatory failure (CF) was determined according to the classification of the New York Heart Association (NYHA) in patients before surgery (upon admission to the vascular surgery department) and after surgery (after 2 months and after 15-17 years).

*Results.* Preoperative values did not differ between the studied groups of patients ( $p=1.0$ ). Within the period of 2 months after the CABG, the average angina FC amounted to 1.76 (1.0-2.0) in the control group, and to 1.53 (1.0-2.0) in the core group, the average CF FC amounted to 1.69 (1.0-2.0) in the control group; it amounted to 1.46 (1.0-2.0) in the core group. In the long-term period (16-18 years after operation) the angina FC amounted to 2.32 (2.0-3.0) in the control group, and 1.93 (1.0-2.0) in the core group; the CF FC amounted to 2.29 (2.0-3.0) in the control group, it amounted to 2.20 (2.0-2.0) in the core group. While comparing these values within the period of 2 months after the CABG, the average angina FC was 13.0% lower in the core group ( $p=0.0359$ ) and 20.2% lower in 16-18 years postoperatively than in the control group ( $p=0.0303$ ). Comparison of the average CF FCs within the period of 2 months and 16-18 years after the CABG showed no statistically significant differences in the groups studied.

*Conclusion.* The use of 5-Oxymethyluracil in the perioperative period improves the angina functional class in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting, and this effect is maintained throughout the follow-up period up to 18 years, while the medication does not significantly affect the functional class of circulatory failure during the entire follow-up period.

**Key words:** Coronary Artery Disease, coronary artery bypass graft, angiogenesis, functional class, angina, circulatory failure.

Хирургическая реваскуляризация миокарда, несмотря на значительный рост эндоваскулярных вмешательств в последние годы, остается методом выбора для пациентов с многососудистым поражением коронарного русла при ишемической болезни сердца (ИБС) и связана с улучшением выживаемости и купированием клинических проявлений стенокардии в данной группе больных [1]. Несмотря на впечатляющие успехи этой операции в плане улучшения клинических исходов ишемической болезни сердца, от 10 до 20% пациентов с предыдущим аортокоронарным шунтированием нуждаются в повторной реваскуляризации в течение 10 лет из-за прогрессирования атеросклероза в графтах и нативных коронарных артериях [2]. При этом в ряде исследований, проведенных в последние годы, показано, что при операции хирургической реваскуляризации миокарда не только шунтируются стенозированные коронарные артерии, но и обеспечивается хирургический «эффект коллатерализации» за счет стимуляции неоангиогенеза, защищающего от рецидива ИМ в случае разрыва бляшки и полной окклюзии коронарного сосуда или графта [3,4]. Исходя из этого, Gutterman [5] недавно выдвинул гипотезу, в соответствии с которой АКШ улучшает ишемическую среду миокарда, обеспечивая «атеростаз» за счет эндогенного высвобождения факторов, обладающих сосудорасширяющими, противовоспалительными, антитромботическими и ангиогенетическими способностями. В этой связи в настоящее время представляется актуальным фармакологическое воздействие на процессы ангиогенеза в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования с целью пролонгации клинических эффектов проведенной операции. Вышесказанное вызывает научный и клинический интерес к изучению производных пиримидинов в качестве проангиогенных лекарственных средств, препаратов данного класса [6], способных оказывать влияние на клинический статус пациентов в отдаленном периоде аортокоронарного шунтирования.

Цель – изучить влияние препарата с ангиогенными свойствами 5-оксиметилурацила на показатели центральной гемодинамики у пациентов в раннем и отдаленном периодах хирургической реваскуляризации миокарда.

#### **Материал и методы**

Данная работа является контролируемым, рандомизированным, одноцентровым пилотным исследованием, которое проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical

Practice) и Хельсинкской декларацией о правах человека и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. В исследовании приняли участие 168 пациентов, перенёвших операцию аортокоронарного шунтирования в период с 2004 по 2006 год в Республиканском кардиологическом центре (г. Уфа). Основная группа пациентов (87 человек) в течение 5 дней до операции и 14 дней после операции получали перорально препарат 5-оксиметилурацил в дозе 500 мг 3 раза в сутки. Контрольную группу составил 81 пациент, которому проводилась стандартная терапия. Рандомизация осуществлялась методом конвертов.

Основными критериями исключения из исследования были выраженная дисфункция клапанов на фоне ИБС, аневризма левого желудочка, острый период инфаркта миокарда, тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса ЛЖ <30%), значимое атеросклеротическое поражение каротидного бассейна (стеноз >70%).

Группы пациентов были сопоставимы по давности заболевания, полу, возрасту, функциональному классу недостаточности кровообращения и стенокардии и особенностям хирургического вмешательства при апостериорном сравнении с использованием критерия M-W или  $\chi^2$  различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Стандартная терапия включала в себя статины (симвастатин, аторвастатин, розувастатин), антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, лизиноприл, периндоприл) и  $\beta$ -блокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол).

В исследование не включались больные, которым выполнялись операции на клапанном аппарате сердца, пластика аневризмы левого желудочка и симультанные операции на каротидном бассейне.

5-оксиметилурацил – производное пиримидинов с выраженным иммуностимулирующим действием, в 2002 г. разрешен для применения под торговым названием «Иммурег» (ФСП 42-0415-2777-02). В ряде научных работ доказана эффективность данного препарата как индуктора неоангиогенеза [7,8].

Отдаленные результаты в исследуемых группах прослежены на сроке 16-18 лет после проведенной операции (по состоянию на апрель–май 2022 года) у 35 (43,2%) пациентов контрольной группы и 57 (65,6%) пациентов основной. Причинами выбытия пациентов кон-

трольной группы из исследования были смерть пациентов по разным причинам в 38 (47%) случаях, не удалось отследить судьбу пациентов в 8

(9,8%) случаях. В основной группе по причине смерти выбыли 25 (28,7%) пациентов, связь по-теряна с 5 (5,7%) больными.

Таблица 1

Клинко-функциональные параметры	Контрольная группа (n=81)	Основная группа (n=87)
Средний возраст больных, лет	54,45 (42,97-64,87)	53,94 (43,27-64,86)
Функциональный класс стабильной стенокардии по ССС	3,08 (3,0-3,0)	3,10 (3,0-3,0)
Давность заболевания, мес	54,9 (44,75-67,60)	62,08 (48,95-73,77)
Наличие в анамнезе:		
постинфарктного кардиосклероза, %	69,86	72,5
артериальной гипертензии, %	77,05	52,5
сахарного диабета, %	2,43	3,74
Варианты поражения сосудов:		
однососудистое, %	15,41	18,75
двухсосудистое, %	23,77	28,9
трехсосудистое, %	60,82	52,35
Среднее количество пораженных артерий, из них:	2,30 (1,80-2,80)	2,33 (1,89-2,78)
ПМЖВ, %	93,98	93,75
ОА, %	64,1	61,25
ПКА, %	73,91	78,8
Среднее количество дистальных анастомозов	2,39 (1,93-2,82)	2,35 (1,92-2,72)
Частота выполнения маммаро-коронарного анастомоза, %	91,58	96,25
Хирургическая реваскуляризация миокарда под ИК, %	51,85	52,5
Продолжительность, мин:		
времени операции	281,43 (236,23-319,40)	238,39 (184,03-281,10)
времени ИК	115,37 (96,23-137,09)	114,63 (87,89-136,54)
времени окклюзии аорты	68,44 (53,41-81,42)	68,7 (54,89-81,34)

Определение функционального класса недостаточности кровообращения (НК) проводилось по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) и функционального класса стабильной стенокардии – по классификации Канадской ассоциации кардиологов (ССС).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0. Принимая во внимание, что по результатам теста Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка распределение признаков в группах не отвечало нормальному, для выявления статистических различий между неза-

висимыми выборками использовали непараметрический критерий Манна–Уитни и угловое преобразование Фишера. Данные представляли в виде медианы Ме и межквартильного интервала (Q2-Q3). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Дооперационные показатели в исследуемых группах пациентов не отличались между собой ( $p=1,0$ , критерий Манна–Уитни). Так, средний функциональный класс (ФК) стенокардии у пациентов контрольной группы составил 3,08 (3,0-3,0), у пациентов основной группы – 3,10 (3,0-3,0) (табл. 2).

Таблица 2

ФК	До операции		Через 2 месяца		Через 16-18 лет	
	Контрольная группа (n=83)	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=83)	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=31)	Основная группа (n=45)
I	-	-	36	47	1	13
II	2	4	32	25	19	22
III	72	64	11	7	11	10
IV	9	12	4	1	-	-
Ме (25%-75%)	3,08 (3,0-3,0)	3,10 (3,0-3,0) $p=1,0$	1,76 (1,0-2,0) $p1 < 0,0001$	1,53(1,0-2,0) $p=0,0359$ $p1 < 0,0001$	2,32(2,0-3,0) $p2=0,0006$ $p3 < 0,0001$	1,93 (1,0-2,0) $p=0,0303$ $p2 < 0,0001$ $p3=0,5157$

Примечание.  $p$  – статистическая значимость различий между контрольной и основной группами, критерий Манна–Уитни;  $p1$  – между соответствующими группами до лечения и через 2 месяца после лечения;  $p2$  – между группами до лечения и через 16-18 лет после лечения;  $p3$  – между группами через 2 месяца и 16-18 лет после лечения, критерий Крускала–Уоллиса, множественное сравнение средних рангов.

Пациентов, относящихся к I ФК стенокардии, до выполнения операции не было ни в одной исследуемой группе. К II ФК были отнесены

2,4% пациентов контрольной группы и 5% пациентов основной группы. Большинство больных анализируемых групп относились к III и IV ФК,

что является закономерным явлением и согласуется с данными, представленными в российских и международных клинических рекомендациях по стабильной ишемической болезни сердца.

Так, к III ФК были отнесены 86,8% больных контрольной группы и 80,5% основной группы, к IV ФК 10,8% пациентов контрольной группы и 14,5% основной группы (рис. 1).

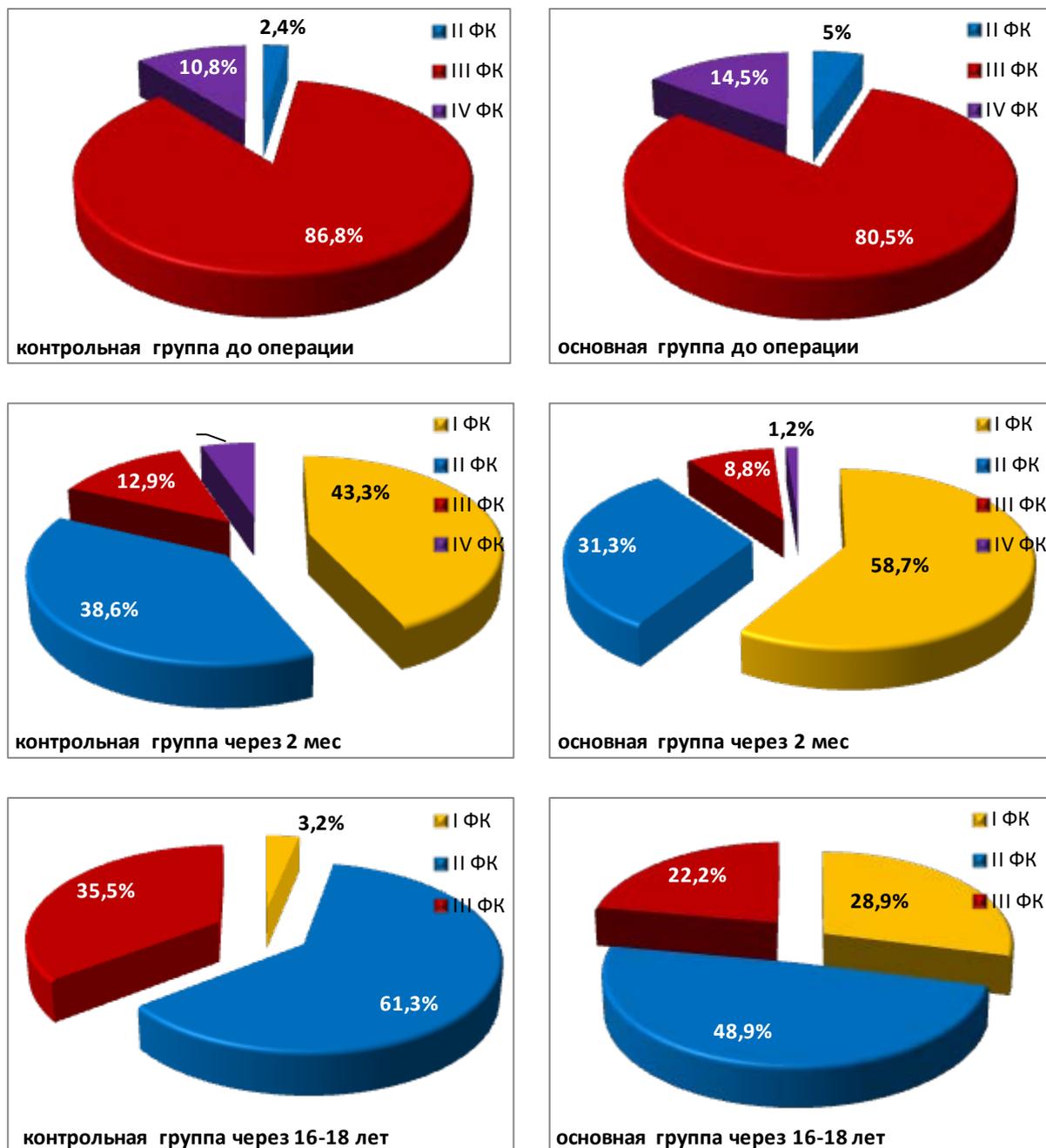


Рис. 1. Функциональный класс стенокардии по CCS в динамике наблюдения после хирургической реваскуляризации миокарда в процентах по отношению к общему количеству пациентов

Учитывая ограниченный временной клинический эффект аортокоронарного шунтирования, особый интерес вызывают результаты анализа динамики показателя функционального класса стенокардии, полученные в отдаленном периоде после операции пациентов исследуемых групп через 16-18 лет. Средний ФК стенокардии составил в основной группе 1,93 (1,0-2,0), а на фоне применения 5-оксиметилурацила – 2,32 (2,0-3,0), что на 20,2% ниже, чем в кон-

трольной группе ( $p=0,0303$ ) (табл. 2). У пациентов контрольной группы средний ФК стенокардии в отдаленном периоде был на 24,6% ниже дооперационных значений ( $p=0,0006$ ) и на 31,8% выше ранних послеоперационных показателей ( $p<0,0001$ ). В основной группе пациентов на фоне применения 5-оксиметилурацила при сравнении с дооперационными показателями также отмечается статистически значимое улучшение функционального класса стенокар-

дии на 37,7% ( $p < 0,0001$ ). В свою очередь при сравнении с ранним послеоперационным периодом происходит ухудшение данного показателя на 26,1%. Однако в отличие от контрольной группы это увеличение ФК статистически не значимо ( $p = 0,5157$ ). Распределение пациентов исследуемых групп по функциональным классам стенокардии также было различным. Так, на данном сроке наблюдения 64,5% пациентов контрольной группы были отнесены к II ФК, 32,3% к III ФК и только 3,2% к I ФК. В основной группе в распределении пациентов наблюдалась отчетливая тенденция к более легкому

течению стенокардии – у 73,3% выявлялся II ФК, у 22,2% – III ФК и у 4,5% – I ФК. Таким образом, достоверность различий между основной и контрольной группами, впервые выявленная через 2 месяца после операции, сохранялась и спустя длительное время.

Оценка дооперационных показателей среднего функционального класса недостаточности кровообращения по NYHA показала отсутствие статистически значимых различий между исследуемыми группами. Так, средний ФК в контрольной группе составил 2,00 (2,0-2,0), в основной – 1,94 (2,0-2,0) ( $p = 1,0$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика распределения пациентов по функциональным классам недостаточности кровообращения (NYHA)

ФК	До операции		Через 2 месяца		Через 16-18 лет	
	Контрольная группа (n=83)	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=83)	Основная группа (n=80)	Контрольная группа (n=31)	Основная группа (n=45)
I	17	20	31	44	1	2
II	49	45	46	35	20	33
III	17	15	6	1	10	10
Me (25%-75%)	2,00 (2,0-2,0)	1,94 (2,0-2,0) $p = 1,0$	1,69 (1,0-2,0) $p1 = 0,0177$	1,46 (1,0-2,0) $p = 0,4985$ $p1 = 0,0005$	2,29 (2,0-3,0) $p2 = 0,8665$ $p3 = 0,0017$	2,20 (2,0-2,0) $p = 1,0$ $p2 = 0,6811$ $p3 < 0,0001$

Примечание. p – статистическая значимость различий между контрольной и основной группами, критерий Манна-Уитни; p1 – между соответствующими группами до лечения и через 2 месяца после лечения; p2 – между группами до лечения и через 16-18 лет после лечения; p3 – между группами через 2 месяца и 16-18 лет после лечения, критерий Крускала-Уоллиса, множественное сравнение средних рангов.

Большинство пациентов исследуемых групп относились к II ФК – 49% в контрольной группе и 45% в основной. К I ФК были отнесены 20,5% пациентов контрольной группы и 20% основной, к III ФК – 20,5% пациентов контрольной и 15% основной групп. Пациентов с IV ФК в обеих исследуемых группах не было (рис. 2).

Через 2 месяца после операции показатели ФК недостаточности кровообращения претерпели статистически значимые изменения в обеих анализируемых группах. В контрольной группе данный показатель уменьшился на 15,5% и составил  $1,69 \pm 0,60$  ( $p = 0,0177$ ), в основной группе также произошло улучшение ФК на 24,7% ( $p = 0,0005$ ) по сравнению с дооперационными показателями, последний составил –  $1,46 \pm 0,53$ .

Распределение больных контрольной группы в раннем послеоперационном периоде после АКШ выглядело следующим образом – количество пациентов с II ФК практически не изменилось – 55,5%, однако выросло количество больных с I ФК – 37,2% за счет снижения количества больных с III ФК – 7,3%. В основной группе также произошли сходные изменения, но более выраженные: большинство пациентов оказалось с I ФК – 55%, количество больных с II ФК и III ФК уменьшилось до 43,8% и 1,2% соответственно за счет перехода их в более легкие классы по NYHA.

На следующем этапе нашего исследования анализировались показатели ФК недоста-

точности кровообращения в отдаленном периоде АКШ – 16-18 лет. В контрольной группе средний ФК вернулся к дооперационным значениям – 2,29 (2,0-3,0) и даже их превысил на 14,5%, однако эти различия были статистически не значимы ( $p = 0,8665$ ), а по сравнению с ранним послеоперационным показателем ухудшение ФК было уже статистически значимым ( $p = 0,0017$ ) и составило 35,5%. Распределение пациентов по ФК недостаточности кровообращения на данном сроке наблюдения выглядело следующим образом – большинство пациентов были с II ФК (64,5%), но значительно выросло количество больных с III ФК – до 32,3% за счет уменьшения пациентов с I ФК (3,2%).

У пациентов основной группы на фоне применения препарата 5-оксиметилурацил показатель среднего ФК НК на данном сроке наблюдения, как и в контрольной группе, практически вернулся к дооперационным значениям (превысил на 13,4% и составил 2,20 (2,0-2,0),  $p = 0,6811$ ). Динамика по сравнению с ранним послеоперационным периодом, как и в контрольной группе, была статистически значимая – рост составил 50,68% ( $p < 0,0001$ ).

Распределение пациентов по ФК недостаточности кровообращения в целом было схожим с контрольной группой. Состояние большинства больных соответствовало II ФК – 73,3%, пациентов с III ФК было 22,2%, с I – 4,5%.

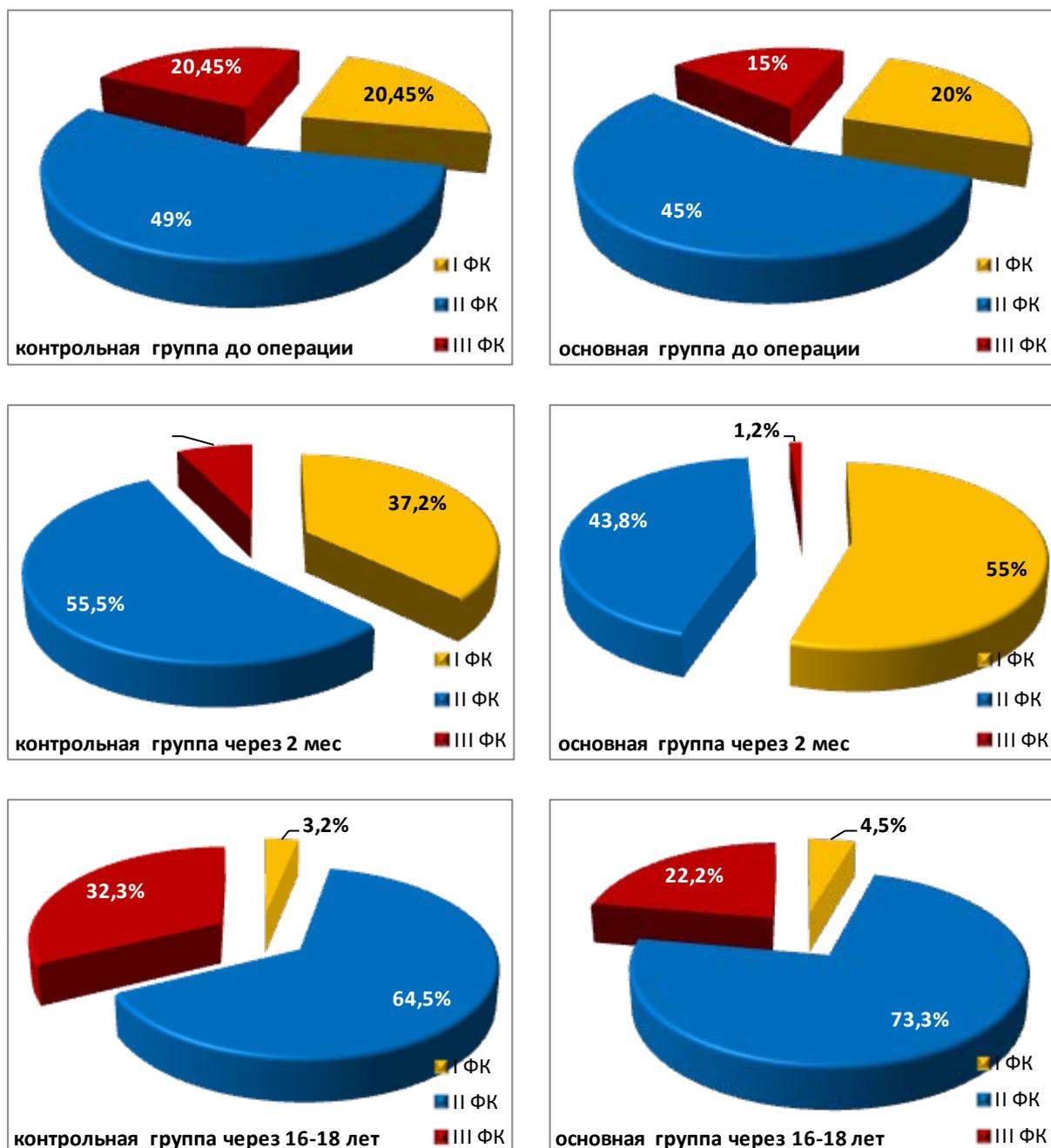


Рис. 2. Функциональный класс недостаточности кровообращения по NYHA в динамике наблюдения пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда в процентах по отношению к общему количеству пациентов

### Обсуждение

Снижение функционального класса стенокардии после операции аортокоронарного шунтирования наряду с повышением выживаемости и профилактикой нежелательных ишемических событий, является одной из основных целей проведенного вмешательства и свидетельствует об эффективности восстановления коронарного кровообращения. Так, например, в работе [9] было показано значительное уменьшение пациентов с III и IV ФК за счет увеличения пациентов с 0 и I ФК через 3 месяца после хирургической реваскуляризации миокарда. Такая тенденция сохранялась

как минимум в течение 3-4 лет после операции. Сходные данные получены и в более ранних исследованиях на заре в период широкого внедрения в клиническую практику операции аортокоронарного шунтирования. По данным ряда отечественных и зарубежных авторов полное исчезновение или уменьшение приступов стенокардии наблюдается у 75-95% оперированных больных [10,11].

Вместе с тем определенный научно-практический интерес вызывает механизм различий, выявленных нами в показателях среднего функционального класса стенокардии через 2 месяца после хирургической рева-

скуляризации миокарда у больных контрольной и основной групп. У пациентов на фоне периоперационного применения препарата 5-оксиметилурацил средний ФК стенокардии был ниже на 13,0%, причем данное различие было статистически значимым ( $p=0,0359$ ). Это свидетельствует о более полном восстановлении кровоснабжения миокарда у пациентов в раннем послеоперационном периоде на фоне применения препарата и, по нашему мнению, связано с индукцией процессов ангиогенеза.

При анализе изменения ФК стенокардии в отделенном периоде хирургической реваскуляризации миокарда (спустя 16-18 лет) в исследуемых группах больных обращает на себя внимание негативная динамика показателя в контрольной группе пациентов, причем как при сравнении отдаленных значений с дооперационными, так и с данными, полученными в раннем послеоперационном периоде – через 2 месяца после АКШ. Подобная отрицательная динамика тяжести стенокардии обусловлена ограниченным временным влиянием операции на выраженность ангинозного синдрома и в первую очередь связана с проходимость коронарных шунтов [12,13].

Так, в ряде исследований показано, что от 10 до 20% пациентов с предыдущим аортокоронарным шунтированием нуждаются в повторной процедуре реваскуляризации в течение 10 лет из-за возврата стенокардии [2]. Принимая во внимание результаты исследования [14], констатирующие, что окклюзия венных шунтов в течение 1 года после операции наблюдается у 20-30% больных. В дальнейшем в течение 5-7 лет закрываются около 2% шунтов в год, после этого срока – около 5% в год. Учитывая длительность наших наблюдений (16-18 лет после операции), можно предположить, что количество закрытых графтов к концу этого отрезка времени составит примерно 80-90%. Данным фактом во многом объясняется утяжеление течения стенокардии у пациентов контрольной группы в отдаленном периоде по сравнению с ранним послеоперационным периодом.

Схожая ситуация наблюдается в основной группе пациентов на фоне применения 5-оксиметилурацила. При сравнении с дооперационными показателями также отмечается статистически значимое ухудшение функционального класса стенокардии, однако при сравнении с ранним послеоперационным периодом ухудшение данного показателя, в отличие от контрольной группы, было статистически не значимым, что говорит о некоторой стабилизации проявлений стенокардии в от-

далённом периоде аортокоронарного шунтирования. Анализируя динамику функционального класса стенокардии у пациентов основной группы, можно подчеркнуть, что данный показатель демонстрировал лучшие по сравнению с контрольной группой, значения во всех точках наблюдения, причем данные отличия были статистически значимы.

Подобные эффекты применения исследуемого препарата в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда, по всей видимости, связаны со способностью 5-оксиметилурацила стимулировать ангиогенез и рост сосудистой сети [8] и, следовательно, улучшать кровоснабжение миокарда, что клинически проявляется в уменьшении тяжести стенокардии. Важной особенностью данного клинического эффекта данного препарата, по нашему мнению, является его долгосрочное воздействие, которое было нами прослежено в сроки, включающие 18 лет после операции, что подчеркивает важность фармакологического воздействия на процессы ангиогенеза именно в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования, когда идет активная биологическая проангиогенная сигнализация, связанная с перераспределением коронарного кровотока и паракринным влиянием венозных и особенно аутоартериальных графтов [5].

Выявленная нами положительная динамика ФК недостаточности кровообращения через 2 месяца после хирургической реваскуляризации миокарда является закономерным явлением, связанным с улучшением кровоснабжения миокарда, что способствует включению в сократительную функцию участков сердечной мышцы, ранее находящихся в гибернированном или станнированном состоянии [15]. Данный тезис подтверждается работами [16], которые показали улучшение теста с 6-минутной ходьбой через 3 месяца после хирургической реваскуляризации миокарда с  $359,35 \pm 9,00$  до  $538,31 \pm 13,48$  метров ( $p < 0,02$ ).

Обращает на себя внимание факт отсутствия статистически значимых различий в функциональном классе НК по NYHA в анализируемых группах через 2 месяца после операции АКШ ( $p=0,4985$ ). Данный факт, по видимому, свидетельствует об ограниченном влиянии 5-оксиметилурацила на клинические проявления недостаточности кровообращения, в отличие от проявлений стенокардии напряжения, при которой препарат показал статистически значимый эффект на том же сроке наблюдения.

Вместе с тем в отдаленные сроки наблю-

дения за пациентами, получавшими в периоперационном периоде АКШ 5-оксиметилурацил так же, как и в раннем послеоперационном периоде, обращает внимание отсутствие значимых различий в ФК НК с контрольной группой ( $p=1,0$ ). Ограниченный временной эффект операции АКШ в части влияния на клинику недостаточности кровообращения нашел отражение в уже упомянутой нами работе [16], в которой авторы наблюдали, что ФК НК достоверно не зависел от медикаментозной терапии уже по прошествии 6-12 месяцев после операции, при этом авторы отмечают более тяжелое течение болезни у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. В этой связи выглядит закономерным наблюдаемое нами значительное утяжеление проявлений недостаточности кровообращения в горизонте наблюдения 16-18 лет после хирургической ревакуляризации миокарда, тем более что более 55% наблюдаемых пациентов контрольной группы перенесли то или иное ишемическое событие.

Таким образом, подводя итог влияния препарата на динамику ФК НК, можно сделать вывод, что применение 5-оксиметилурацила не оказало значимого влияния на клинические проявления недостаточности кровообращения на всем протяжении наблюдения.

#### **Заключение**

Периоперационное применение препарата 5-оксиметилурацил достоверно улучшает функциональный класс стенокардии в раннем послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования, причем этот эффект сохраняется на всем протяжении наблюдения длительностью до 18 лет, при этом препарат достоверно не влияет на функциональный класс недостаточности кровообращения в течение всего периода наблюдения.

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Олейник Богдан Александрович** – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина. 3. E-mail: bogdan-ufa@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4144-3946.

**Плечев Владимир Вячеславович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина. 3. ORCID: 0000-0002-6716-4048.

**Евдаков Валерий Алексеевич** – главный научный сотрудник, д.м.н., профессор отдела научных основ организации здравоохранения ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Адрес: 127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, 11. ORCID: 0000-0002-5836-4427.

**Ижбульдин Рамиль Ильдусович** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина. 3. ORCID: 0000-0001-6216-2935.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Neuman F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. [et al.] 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019; 40: 79–80.
2. Cosgrove D.M., Loop F.D., Lytle B.W. [et al.] Predictors of reoperation after myocardial revascularization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1986; 92(5): 811–821.
3. Doenst T., Haverich A., Serruys P. [et al.] PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 73(8), 964–976.
4. Spadaccio C., Antoniadis C., Nenna A. [et al.] Preventing treatment failures in coronary artery disease: What can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? *Cardiovascular Research*. 2020; 116(3): 505–519.
5. Gutterman D. D., Chabowski D. S., Kadlec A. O. [et al.] The Human Microcirculation. *Circulation Research*. 2016; 118(1): 157–172.
6. Satterwhite C. M., Angela M. F., Bradley M. E. Chemotactic, mitogenic, and angiogenic actions of UTP on vascular endothelial cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1999; 276(3): 1091–1097.
7. Плечев, В.В. Новые возможности стимуляции неоангиогенеза при остром инфаркте миокарда у кроликов / В.В. Плечев, А. Олейник, Р.Ю. Рисберг [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012, № 7(4). – С. 54–57.
8. Oleynik B.A., Plechev V.V., Bayburina G.A. [et al.] 5-Охуметилурацил Stimulate Neoangiogenesis in Postinfarction Cardiosclerosis Model in Rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79: S15.
9. Perek B., Malińska A., Ostalska-Nowicka D. [et al.] Cytokeratin 8 in venous grafts: A factor of unfavorable long-term prognosis in coronary artery bypass grafting patients. *Cardiology Journal*. 2013; 20(6): 583–591.
10. Бураковский, В.И. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца (опыт 1200 операций) и перспективы его развития / В.И. Бураковский, В.С. Работников, Д.Г. Иоселиани // Грудная хирургия. – 1985, № 5. – С. 5–10.
11. Akins, C. W. Reoperation for Stenotic Saphenous Vein Bypass Grafts Without Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1983; 35(2): 201–206.
12. Bulckley, B. Why coronary bypass grafts fail: early and late pathologic changes. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 1980; 5: 1025–1040.
13. Elayda M.A., Hall R.J., Gray, A.G. [et al.] Coronary revascularization in the elderly patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984; 3: 1398 – 1402.
14. Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batyraliev T.A. [et al.] Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology*. 1997; 48(5): 413–22.
15. Burn S., Walters M., Caplin J. The hibernating heart: reversible left ventricular dysfunction in chronic heart failure. *Postgraduate Medical Journal*. 1999; 75(885): 419–21.
16. Толкачёв, И.М. Влияние аортокоронарного шунтирования на течение хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / И.М. Толкачёв, Р.И. Сайфутдинов // Медицинский альманах. – 2011, № 2. – С. 182–185.

#### **REFERENCES**

1. Neuman F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019; 40: 79–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy855.

2. Cosgrove D.M., Loop F.D., Lytle B.W. [et al.] Predictors of reoperation after myocardial revascularization. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1986 ;92(5): 811–821. DOI: 10.1016/s0022-5223(19)35839-8.
3. Doenst T., Haverich A., Serruys P. [et al.] PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. Journal of the American College of Cardiology. 2019; 73(8), 964–976. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.053.
4. Spadaccio C., Antoniadis C., Nenna A. [et. al.] Preventing treatment failures in coronary artery disease: What can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? Cardiovascular Research. 2020; 116(3): 505–519. DOI: 10.1093/cvr/cvz214
5. Gutterman D. D., Chabowski D. S., Kadlec A. O. [et. al.] The Human Microcirculation. Circulation Research. 2016; 118(1): 157–172. DOI: 10.1161/circresaha.115.3053646.
6. Satterwhite C. M., Angela M. F., Bradley M. E. Chemotactic, mitogenic, and angiogenic actions of UTP on vascular endothelial cells. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1999; 276(3): 1091–1097. DOI:10.1152/ajpheart.1999.276.3.h1091.
7. Plechev V.V., Oleynik B.A., Risberg R.Yu. [et al.] Novel Opportunities to Stimulate Neoangiogenesis in Rabbits with Acute Myocardial Infarction. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2012; 7(4): 54–57. (In Russ).
8. Oleynik B.A., Plechev V.V., Bayburina G.A. [et al.] 5-Oxymethyluracil Stimulate Neoangiogenesis in Postinfarction Cardiosclerosis Model in Rabbits. Journal of the American College of Cardiology. 2022; 79: S15. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.03.034
9. Perek B., Malińska A., Ostalska-Nowicka D. [et. al.] Cytokeratin 8 in venous grafts: A factor of unfavorable long-term prognosis in coronary artery bypass grafting patients. Cardiology Journal. 2013; 20(6): 583–591. DOI: 10.5603/cj.2013.0142
10. Burakovskiy V.I., Rabotnikov V.S., Ioseliani D.G. Surgical treatment of ischemic heart disease (experience with 1200 operations) and the prospects for its development. Russian Journal of Thoracic Surgery. 1985; 5: 5 - 10. (In Russ).
11. Akins, C. W. Reoperation for Stenotic Saphenous Vein Bypass Grafts Without Cardiopulmonary Bypass. The Annals of Thoracic Surgery. 1983; 35(2): 201–206. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)61462-2
12. Bulckley, B. Why coronary bypass grafts fail: early and late pathologic changes. Journal of Cardiovascular Medicine. 1980; 5: 1025 – 1040.
13. Elayda M.A., Hall R.J., Gray,A.G. [et al.] Coronary revascularization in the elderly patients. Journal of the American College of Cardiology. 1984; 3: 1398 – 1402. DOI: 10.1016/s0735-1097(84)80277-6.
14. Birand A., Kudaiberdieva G.Z., Batyraliev T.A. [et. al.] Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. Angiology. 1997; 48(5): 413-22. DOI: 10.1177/000331979704800505.
15. Burn S., Walters M., Caplin J. The hibernating heart: reversible left ventricular dysfunction in chronic heart failure. Postgraduate Medical Journal. 1999; 75(885): 419–421. DOI: 10.1136/pgmj.75.885.419
16. Tolkachev I.M., Sayfutdinov R.I. Impact of coronary artery bypass grafting on the course of CHF among patients with CHD. Medical almanac. 2011; 2: 182-185. (In Russ).

УДК 616-089-059

© Коллектив авторов, 2022

Г.Т. Гумерова, И.В. Верзакова, Г.М. Губайдуллина,  
Н.С. Сулейманова, О.В. Верзакова, Ф.Р. Нагаев, А.Г. Сафаргалина  
**КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ,  
МИНИИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ  
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**  
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Уфа*

*Цель.* Изучить показания и определить оптимальные сроки последовательного применения этаноловой склеротерапии и радиочастотной абляции у пациентов с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы.

*Материал и методы.* Органосохраняющие методы: этаноловая склеротерапия (ЭС) и радиочастотная абляция (РЧА) последовательно были проведены 78 пациентам с доброкачественными узловыми образованиями щитовидной железы на базе Клиники БГМУ и МЦ МЕГИ (г. Уфа) в период с 2019 до 2021 гг.

*Результаты и обсуждение.* По результатам ультразвуковых исследований, все пациенты имели солидно-жидкостную структуру узлов. Проведено сравнение эффективности последовательного применения ЭС и РЧА в сроки от 1 до 3 месяцев и установлено, что ЭС с последующей РЧА дает больший эффект при их проведении с интервалом не более месяца.

*Заключение.* Под УЗ-навигацией можно выполнять вмешательства на узлах щитовидной железы с максимальным сохранением неизменной ткани органа и парашитовидных желез. В узлах щитовидной железы с жидкостным компонентом эффективность выше при последовательном применении ЭС и РЧА в интервале не более одного месяца. Проведение манипуляций возможно в амбулаторных условиях [4].

**Ключевые слова:** доброкачественный узел, щитовидная железа, склеротерапия, радиочастотная абляция, узловой зоб.

G.T. Gumerova, I.V. Verzakova, G.M. Gubaidullina,  
N.S. Suleimanova, O.V. Verzakova, F.R. Nagaev, A.G. Safargalina  
**COMPLEX APPLICATION OF ORGAN-PRESERVING, MINIMALLY INVASIVE  
METHODS OF TREATMENT OF BENIGN THYROID NODULES**

*Objective* is to study the indications and determine the optimal timing of the sequential use of ethanol sclerotherapy and radiofrequency ablation in patients with benign thyroid nodules.

*Material and methods.* Organ-preserving methods, ethanol sclerotherapy (ES) and radiofrequency ablation (RFA), were consistently performed in 78 patients with benign thyroid nodules at the BSMU Clinic and MC MEGI Ufa, during the period from 2019 to 2021.

*Results and discussion.* According to ultrasound characteristics, all patients had solid-liquid node structure. The effectiveness of sequential use of ES and RFA in terms of 1 to 3 months was compared. It was found that the method of sclerotherapy followed by RFA gives a greater effect when they are carried out sequentially with an interval of no more than 1 month.