

Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Галстян Артур Варужанович

**Мультидисциплинарный подход в комбинированном лечении больных
онкологическими заболеваниями
в сочетании с ишемической болезнью сердца**

3.1.1. – Рентгенэндоваскулярная хирургия (медицинские науки)

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Алесян Баграт Гегамович
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Грицкевич Александр Анатольевич
доктор медицинских наук

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Факторы риска развития ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний....	11
1.2 Влияние лучевой, цитотоксической, таргетной и иммунной терапии на ишемическую болезнь сердца	16
1.3 Нарушения системы гемостаза при онкологических заболеваниях.....	18
1.4 Кардиальные осложнения при внесердечных хирургических вмешательствах	21
1.5 Лечение онкологических пациентов с сочетанной ишемической болезнью сердца.....	23
1.5.1 Коронарное шунтирование.....	24
1.5.2 Чрескожные коронарные вмешательства у онкологических пациентов	27
1.5.3 Антиагрегантная терапия у онкологических больных	29
ГЛАВА 2. Материал и методы исследования	32
2.1. Дизайн исследования	32
2.2 Клиническая характеристика пациентов	41
2.3 Роль междисциплинарного консилиума в выборе оптимальной тактики лечения пациентов	53
2.4 Периоперационная антиагрегантная терапия и типы имплантируемых стентов	54
2.5 Критерии оценки результатов исследования.....	55
2.6 Методы статистической обработки результатов исследования	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
3.1 Госпитальные результаты лечения.....	58
3.2 Отдаленные результаты лечения	64
3.3 Клинические примеры	73
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ.....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98
ПРИЛОЖЕНИЕ А	113
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ В	117

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются ведущими причинами смертности во всем мире [100]. Согласно анализу Всемирной организации здравоохранения, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2019 году в мире составила 17,9 миллионов случаев и занимала первое место среди всех причин, в то время как смертность от онкологических заболеваний составляет 9,3 миллиона случаев и занимает вторую строчку [142].

В Российской Федерации в 2022 г. выявлено 624 835 новых случаев (впервые выявленных) злокачественных новообразований (ЗНО): у 283 179 мужчин и 341 656 женщин. В сравнении с 2021 годом (580 415 впервые выявленных ЗНО), рост показателя первичной выявляемости составил 7,6% (Рисунок 1).

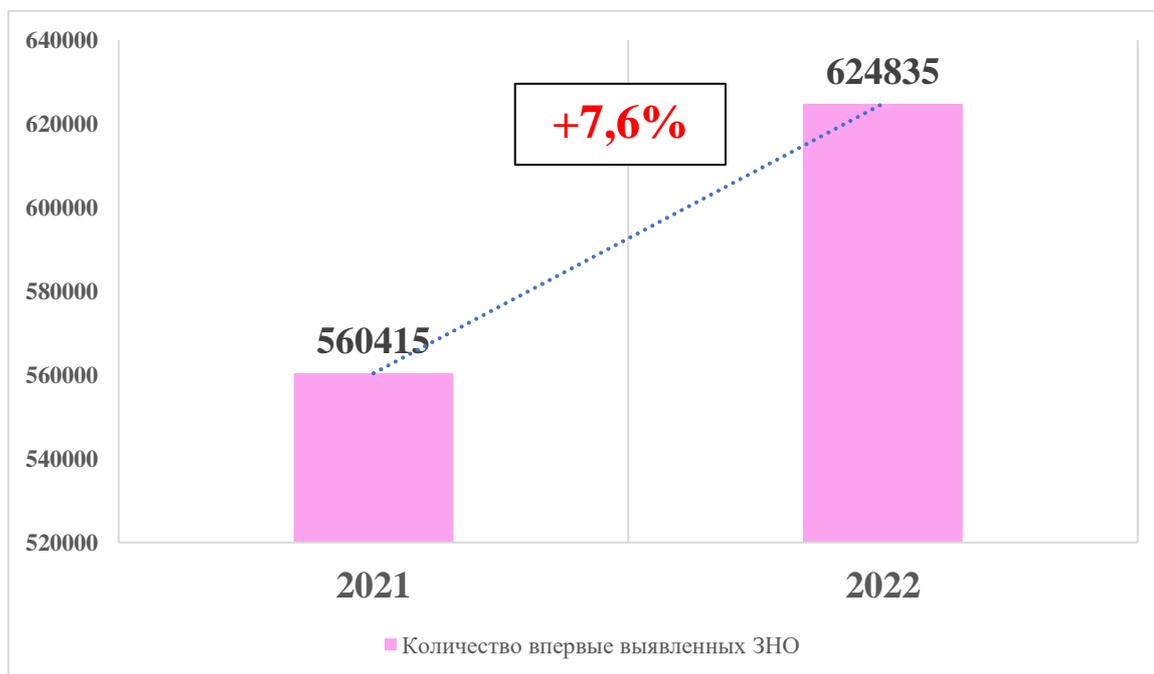


Рисунок 1 – Динамика злокачественных новообразований 2021 и 2022 годы

Основными ЗНО по частоте встречаемости в зависимости от локализации были: кожа (кроме меланомы) (12,7%); молочная железа (12,3%); трахея, бронхи,

легкие (9,2%); предстательная железа (7,5%); ободочная кишка (7,1%); желудок (5,3%); прямая кишка, ректосигмоидное соединение; анус (5%); лимфатическая и кровеносная ткани (4,6%); тело матки (4,5%); почка (3,9%); поджелудочная железа (3,1%); мочевой пузырь (2,6%); шейка матки (2,6%); яичник (2,3%) [5].

Более подробная структура ЗНО у мужчин и женщин представлена на Рисунке 2 и Рисунке 3.

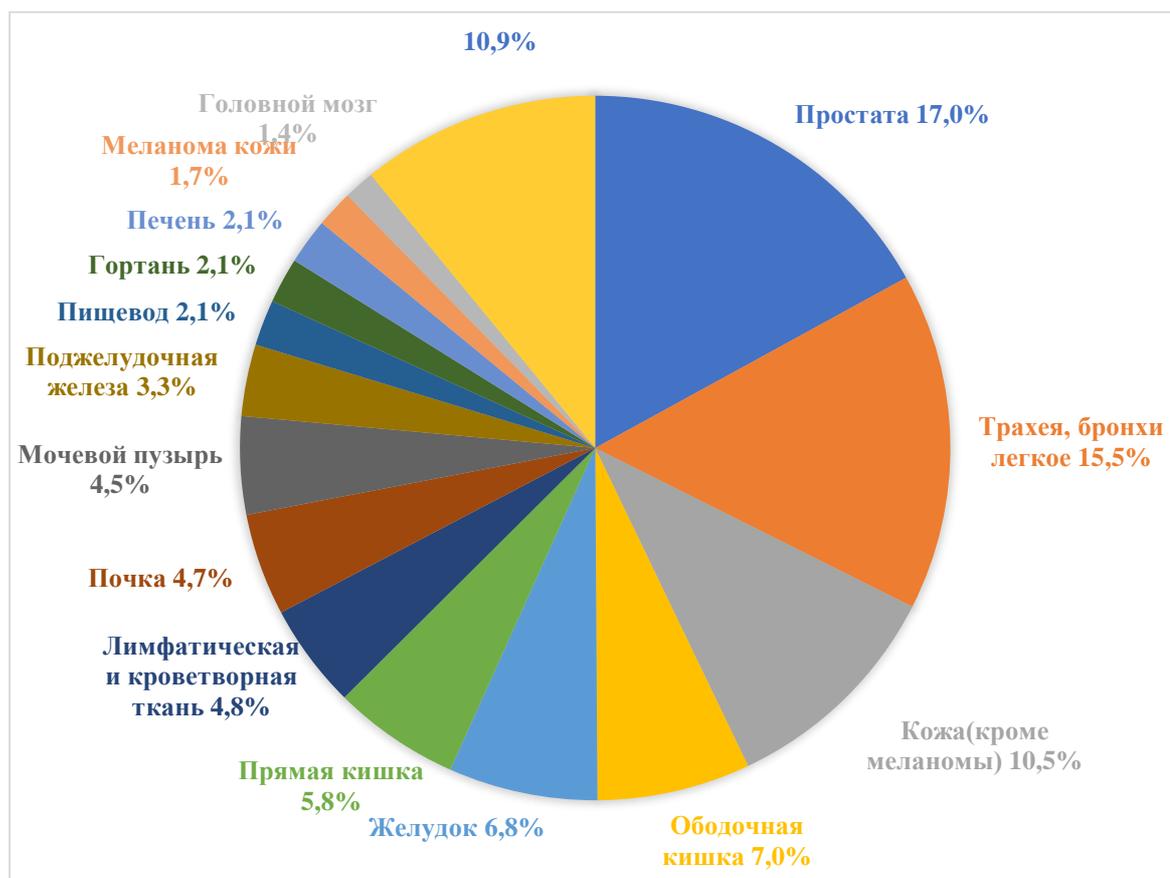


Рисунок 2 – Структура злокачественных новообразований среди мужчин

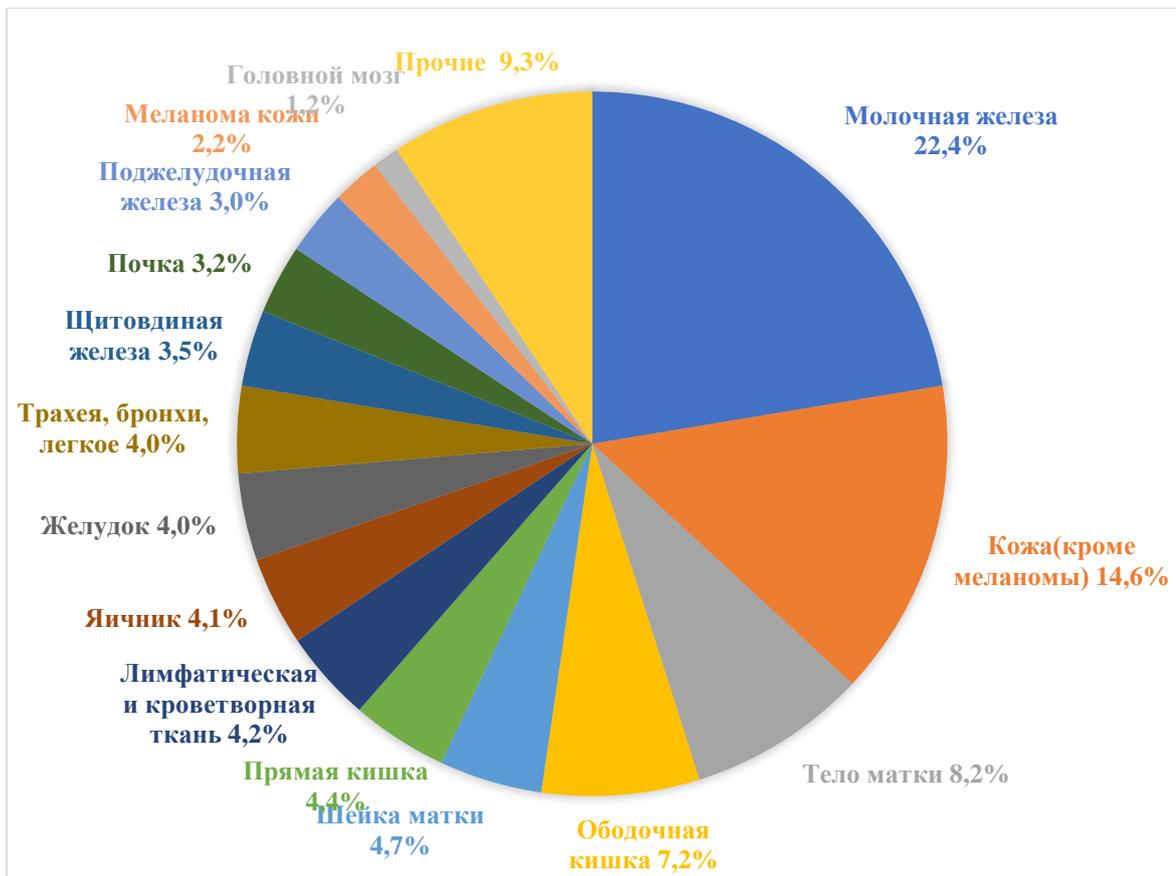


Рисунок 3 – Структура злокачественных новообразований среди женщин

Несмотря на то, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и онкологические заболевания являются самостоятельными нозологическими группами. В последнее время наблюдается нередко их сочетание, наряду с другими ССЗ. Так, согласно исследованию S.G. Al-Kindi с соавторами на базе клиники Мейо, распространенность ИБС у пациентов с раком легких составляет 21%, раком молочной железы – 6%, раком толстой кишки – 12% и раком почек – 17% (Рисунок 4) [11].

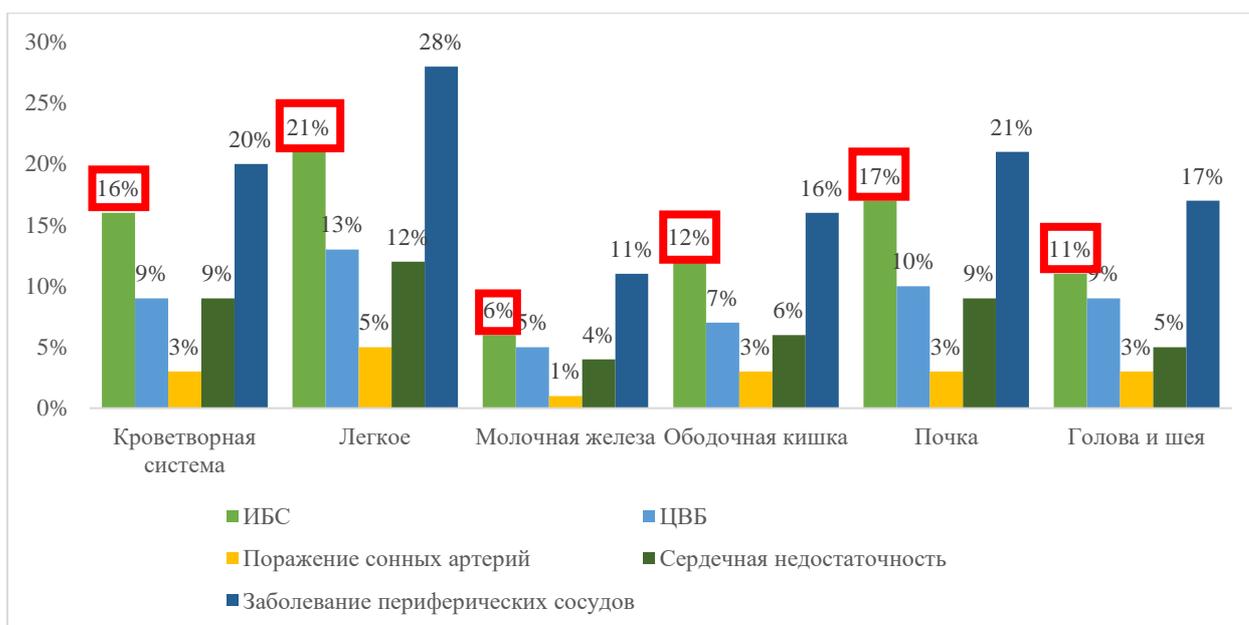


Рисунок 4 – Частота ССЗ у онкологических пациентов

Все более широкое распространение ИБС у пациентов с онкологическими заболеваниями ставит перед клиницистами непростую задачу в виде лечения сочетания различных по нозологическим группам заболеваний, взаимно отягощающих друг друга.

Цель исследования

Определить оптимальную стратегию лечения пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с онкологическим заболеванием.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственные результаты лечения пациентов с ИБС в сочетании с онкологическим заболеванием.
2. Оценить отдаленные результаты лечения пациентов с ИБС в сочетании с онкологическим заболеванием.
3. Определить роль эндоваскулярного подхода в предупреждении сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС в сочетании с онкологическим заболеванием.

4. Определить значение мультидисциплинарного консилиума в лечении пациентов с ИБС в сочетании с онкологическим заболеванием.

Научная новизна

Впервые в стране будут проанализированы и представлены результаты одноцентрового опыта хирургического лечения онкологических заболеваний в сочетании с эндоваскулярным лечением ИБС. Разработаны основные показания к выполнению одномоментных операций у этой группы больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в ходе исследования результаты определяют эффективность рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда и хирургического лечения онкологических заболеваний у пациентов с ИБС в сочетании с онкологическим заболеванием. Анализ различных стратегий лечения и их результатов позволяют оптимизировать подходы к лечению данной группы больных, подчеркивая важность мультидисциплинарной команды. Внедрение новых технологий, таких как стенты с лекарственным покрытием, обеспечивающих сокращение срока двойной антиагрегантной терапии (ДААТ), позволяет безопасно в кратчайшие сроки выполнить назначенное специальное, в том числе хирургическое лечение.

Положения, выносимые на защиту

1. Чрескожное коронарное вмешательство может эффективно и безопасно выполняться у пациентов с ИБС в сочетании с онкологическим заболеванием.
2. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у пациентов с ИБС в сочетании с онкологическим заболеванием позволяет в кратчайшие сроки выполнить пациенту назначенное специальное лечение, в том числе хирургическое.
3. Чрескожное коронарное вмешательство у пациентов с ИБС в сочетании с онкологическим заболеванием помогает снизить частоту крупных сердечно-сосудистых событий и сердечную смертность.

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику отделений абдоминальной и торакальной хирургии, хирургической онкологии, урологии, реконструктивной хирургии пищевода и желудка, рентгенэндоваскулярной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, а также могут быть использованы в опытных многопрофильных центрах, занимающихся лечением пациентов онкологического и сердечно-сосудистого профиля.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на:

1. Второй всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии» ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского», г. Москва, 2023 год
2. Московском международном Конгрессе по рентгенэндоваскулярной хирургии «МРК РОССИЯ», Москва, 2023 год
3. VIII Международной конференции «Минимально инвазивная кардиохирургия и хирургическая аритмология», г. Москва, 2023 год
4. Международный медицинский конгресс ШОС «Инновации и технологии в развитии кардиологии и неинфекционных заболеваний в странах ШОС». Кыргызстан, г. Бишкек, 2024 год
5. XIII Международный интернет конгресс специалистов по внутренним болезням, 2024 год

Публикация результатов исследования

По теме диссертационного исследования опубликованы 4 научные работы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 главы в Национальном руководстве по рентгенэндоваскулярной хирургии под редакцией Б.Г. Алеяна.

Публикации:

1. Лечение рецидивирующего инфаркта миокарда у пациента после панкреатодуоденальной резекции / Карапетян Н.Г., Берелавичус С.В., Раевская М.Б., Галстян А.В., Алекян Б.Г. // Эндovasкулярная хирургия. – 2021. – Т. 8. – №. 4. – С. 412-417.
2. Кардиоонкология: современный взгляд на проблему выбора оптимальной стратегии лечения ишемической болезни сердца в сочетании с онкологическим заболеванием. / Алекян Б.Г., Карапетян Н.Г., Грицкевич А.А., Гёлецын Л.Г., Галстян А.В., Ревшвили А.Ш. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12. – №. 3. – С. 98-108.
3. Непосредственные результаты чрескожных коронарных вмешательств и хирургического лечения онкологических пациентов в сочетании с ишемической болезнью сердца. / Алекян Б.Г., Грицкевич А.А., Ручкин Д.В., Кригер А.Г., Печетов А.А., Карапетян Н.Г., Гёлецын Л.Г., Токмаков Е.В., Галстян А.В., Навалиев Ю.М., Ревшвили А.Ш. // Эндovasкулярная хирургия. – 2023. – Т. 10. – №. 2. – С. 129 –139.
4. Рентгенэндovasкулярная хирургия в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании со злокачественными новообразованиями. / Алекян Б.Г., Грицкевич А.А., Карапетян Н.Г., Ручкин Д.В., Печетов А.А., Марков П.В., Гурмиков Б.Н., Иродова Н.Л., Гёлецын Л.Г., Токмаков Е.В., Галстян А.В., Ревшвили А.Ш. // Южно-Российский онкологический журнал. – 2024. – Т. 5. – №. 3. – С. 39-49.

Личный вклад автора

Автором была проанализирован и подготовлен обзор мировой литературы, разработан дизайн исследования, обработана и систематизирована медицинская документация, составлена база данных, выполнен статистический анализ с последующей их интерпретацией. Также соискатель принимал прямое участие в проведении диагностических процедур у пациентов, ассистенции во время выполнения эндovasкулярного этапа лечения, послеоперационном наблюдении за пациентами.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы, результаты и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 142 источников: в том числе 9 – отечественных и 133 – иностранных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 35 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Факторы риска развития ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний

Воспаление

Морфологическим субстратом для развития ИБС является атеросклеротическая бляшка в коронарной артерии, суживающая её просвет и приводящая к недостаточности кровоснабжения миокарда. Ранние представления об этиологической природе атеросклеротического процесса ограничивались несколькими теориями, в том числе теорией «накопления» липидов [141]. Механизм накопления сводился к трем непрерывно функционирующим процессам: транспортировка липопротеинов в артериальную стенку, связывание липопротеинов с артериальной стенкой, удаление липидов [32; 55].

В настоящее время же известно, что ведущим во всех патогенетических звеньях развития атеросклероза является воспаление. Оно опосредует все процессы: от начала инфильтрации липопротеинов в стенку артерий до разрыва атеросклеротической бляшки [49; 59; 135]. Так, в исследовании Y. Liu с соавторами, изменения уровня таких биомаркёров воспаления, как фибриноген, С-реактивный белок, интерлейкин-6 и галектин-3, статистически значимо повышают риск развития сердечно-сосудистых событий [81].

Это создает предпосылки для развития еще одного направления в лечении сердечно-сосудистых заболеваний – иммунной терапии.

Впервые на связь опухолевого процесса с воспалением еще в 1863 году указал Р. Вирхов, который в гистологическом препарате вокруг патологических опухолевых клеток увидел лейкоцитарную инфильтрацию. Он выдвинул теорию о том, что подобный инфильтрат отражает возникновение рака в местах хронического воспаления [129].

Согласно исследованиям, около 25% всех случаев злокачественных новообразований связано с хроническим воспалением [15]. В отдельную группу выделяют хронические воспаления, вызванные инфекционными агентами. Исследования последних лет показывают взаимосвязь между различными типами ЗНО и вирусными и бактериальными инфекционными агентами: вирус гепатита В, вирус гепатита С (гепатоцеллюлярная карцинома), вирус папилломы человека (рак шейки матки), вирус герпеса человека 4 типа (вирус Эпштейн-Барр) (назофарингиальная карцинома), *Helicobacter pylori* (рак желудка), *Streptococcus bovis* и *Escherichia coli* (колоректальный рак), *Chlamydia pneumoniae* (рак легкого), *Fusobacterium nucleatum* и *Porphyromonas* (колоректальный рак, рак поджелудочной железы) [70; 80; 82; 86; 97; 107; 114; 116; 140].

В локусе хронического воспалительного процесса преимущественными клетками являются макрофаги, тромбоциты, фибробласты. Они в совокупности с другими клетками лейкоцитарного ряда, выделяют большое количество активных форм кислорода и азота для борьбы с инфекционными агентами. Но этот процесс имеет обратную сторону. В результате активные формы кислорода и азота (оксидативный стресс) в условиях продолжающегося повреждения клеток, регенерации и пролиферации может приводить к повреждению структуры ДНК нормальных клеток и их мутацию в здоровых клетках. Что приводит к нарушению дифференцировки, пролиферации и возникновению опухолевых клеток [66].

Также описана связь воспалительных неинфекционных заболеваний с риском развития рака. К таким патологиям относятся: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), воспалительные заболевания кишечника, хронический простатит [58; 73; 110].

Сахарный диабет

Влияние сахарного диабета на сердечно-сосудистую систему, в том числе и на течение ИБС, опосредовано множеством механизмов. Основными из них являются: гликирование белков, дислипидемия, стимуляция оксидативного стресса, активация протеинкиназы С. Ввиду продолжающегося длительного

повышенного уровня глюкозы в крови происходит процесс гликирования и гликоокисления, в том числе и белков. Получившиеся соединения образуют конечные продукты гликирования. Эти молекулы воздействуют на эндотелий, индуцируя синтез молекул адгезии на поверхности клеток, способствуя прикреплению и проникновению макрофагов в субэндотелиальное пространство. Также данные молекулы стимулируют высвобождение макрофагами провоспалительных цитокинов, тем самым поддерживая этот процесс [63; 65; 106].

Сахарный диабет (СД) связан не только со стимулированием воспаления, но и с увеличением продукции активных форм кислорода и азота, а также и с угнетением антиоксидантных системы [84].

Протеинкиназа С является ферментом, который осуществляет фосфорилирование белков и играет важную роль во внутриклеточных сигнальных путях. Одним из активаторов этого фермента является диацилглицерол. При повышении уровня глюкозы в крови увеличивается её поглощение клетками сосудов с образованием в конечном счёте диацилглицерола, который в свою очередь активирует протеинкиназу С. Усиленная активность фермента приводит к снижению продукции оксида азота (NO), нарушению вазодилатации, эндотелиальной дисфункции, нарушению проницаемости сосудистой стенки, увеличению продукции цитокинов и внеклеточного матрикса, все они в совокупности являются мощными проатерогенными агентами [78].

Инсулин – пептидный гормон, который влияет на углеводный и липидный обмен, регулируя поглощение глюкозы клетками. При сахарном диабете инсулин теряет влияние на всасываемость глюкозы, что является инсулинорезистентностью. Это приводит к увеличению синтеза инсулина клетками поджелудочной железы, в ответ на это в печени увеличивается выработка инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который в свою очередь усиливает активацию митогенных сигнальных путей, стимулируя пролиферацию и ингибируя апоптоз предраковых и злокачественных клеток [25; 50; 115].

Этот процесс находит свое проявление в частой выявляемости ЗНО у пациентов с СД. Так недавно был опубликован крупный мета-анализ по изучению

связи между СД и риском развития различных типов ЗНО. По результатам этого исследования была выявлена достоверная значимая связь в отношении СД 2 типа и увеличенным риском развития колоректального и гепатоцеллюлярного рака, рака молочной железы, желчного пузыря, поджелудочной железы и эндометрия [101].

Нарушение обмена липидов

Как уже было представлено выше, одной из теорий атерогенеза является теория «накопления» липидов в стенке артерий. Действительно, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые транспортируют холестерин из печени в периферические ткани, может привести к инициации образования атеросклеротических бляшек в субэндотелиальном пространстве [38]. Там ЛПНП подвергаются окислению, что приводит к модификации молекул. Окисленные формы ЛПНП распознаются специальными рецепторами на поверхности макрофагов. Происходит поглощение окисленных форм ЛПНП макрофагами, превращая их в пенистые клетки, которые в последующем инициируют весь каскад атерогенеза [79]. В ходе большинства исследований продемонстрирована взаимосвязь между изменением нормального уровня липидов плазмы крови и риском развитием сердечно-сосудистых заболеваний [23; 56; 69; 139].

Установлена также корреляция между дислипидемией и риском развития ЗНО. Так, повышенный уровень липидов в плазме крови был ассоциирован с большей частотой развития колоректального рака, рака поджелудочной железы, простаты и молочных желёз [90; 123; 131; 137].

Данный механизм может быть связан с большей потребностью делящихся опухолевых клеток в эндогенном холестероле и его производных. Этот процесс необходим как для построения клеточных мембран, так и для обеспечения активной передачи сигналов, участвующих в пролиферации онкоцитов [43].

Ожирение

Влияние ожирения как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний включает сахарный диабет и гиперинсулинизм, артериальную гипертензию,

дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию, повышение уровня прокоагулянтных факторов (фибриноген, фактор Виллебранда, плазминоген-1, факторы свертывания VII, VIII) [64]. Согласно данным Международного агентства по исследованию рака, имеются достоверные данные указывающие на то, что чрезмерная масса тела связана с повышенным риском развития не менее 13 видов ЗНО: пищевода, желудка, желчного пузыря, эндометрия, яичников, молочной железы, почек и поджелудочной железы, гепатоцеллюлярной карциномы, менингиомы, миеломной болезни, колоректального рака и щитовидной железы [75].

При этом S. Pati с соавторами сообщают, что ожирение ассоциировано с 4–8% случаев ЗНО. Более того, оно приводит к увеличению риска смертности от ЗНО на 17% [98].

Табакокурение

Табачный дым вносит значительный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость, непосредственно воздействуя на звенья атеросклеротического процесса. Под воздействием никотина снижается выработка оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции. В последующем на эндотелиоцитах увеличивается экспрессия молекул адгезии, что обуславливает прилипание тромбоцитов и макрофагов с последующим выбросом провоспалительных агентов. В субэндотелиальном пространстве активные макрофаги поглощают окисленные формы ЛПНП и превращаются в пенистые клетки. Вместе с тем, курение стимулирует ремоделирование окружающих тканей, повышает прокоагулянтную активность и выраженность системных воспалительных сигналов. Эти процессы способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, приводя к сердечно-сосудистым событиям [85; 89].

Табакокурение также имеет прямую связь с некоторыми видами ЗНО [20; 74; 119]. Согласно анализу, проведенному в США, курение занимает лидирующее место среди модифицируемых факторов риска, которые влияют на

онкологическую заболеваемость и смертность. Так, табакокурение ассоциировано с 19% случаев заболеваемости ЗНО и с 28,8% – смертности от них [60].

Как можно заметить, многие факторы риска являются сопутствующими и взаимно отягощают течение друг друга. Несмотря на неполную изученность этиологий обеих нозологических групп, наличие общих факторов риска как ИБС, так и ЗНО, позволяет нам размышлять о схожести их патогенетических механизмов, прогнозировать риски заболеваемости и в последующем разрабатывать методы профилактики и лечения этих болезней.

1.2 Влияние лучевой, цитотоксической, таргетной и иммунной терапии на ишемическую болезнь сердца

Известно, что лечение ЗНО может приводить к прогрессированию ИБС, повышая риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, связанных с лечением. Поэтому раннее выявление ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических пациентов должно являться одной из основных задач [111; 122].

Цитотоксическая, таргетная, иммунная и лучевая терапия в лечении онкологических пациентов ассоциированы с повышенным риском развития или прогрессирования ИБС из-за токсического воздействия на сердце и коронарные сосуды. Основные противоопухолевые препараты, отягощающие течение и проявления ИБС – это антиметаболиты, антимикротубулярные препараты, ингибиторы тирозинкиназы, моноклональные антитела и препараты платины [24; 61; 113]. Так, 5-фторурацил, капецитабин, доцетаксел, паклитаксел, сорафениб, получившие широкое распространение в терапии различных видов ЗНО и входят в стандартные протоколы лечения, приводят к продолжительному спазму коронарных артерий [18; 53; 91]. Препараты платины (цисплатин, карбоплатин), использующиеся в лечении рака шейки матки, мочевого пузыря, яичников и легких [26], можно обнаружить в плазме крови даже через несколько лет после окончания

их приема [22]. Препараты этой группы могут негативно воздействовать достаточно продолжительное время на эндотелиальные клетки сосудов, в том числе и коронарных, приводя к эндотелиальной дисфункции [77; 95].

Средство для таргетной противоопухолевой терапии на основе моноклональных антител бевацизумаб может приводить к коронарному тромбозу [109; 124].

Осложнение приема ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в виде миокардита встречается не часто (1,14%), однако оно почти в половине случаев может приводить к крупным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям [83]. При миокардите возникающие симптомы могут напоминать клиническое проявление острого коронарного синдрома (ОКС) [120] и сопровождаться повышением уровня тропонина, что является неблагоприятным прогностическим признаком течения этого осложнения [13; 83].

При этом противоопухолевые препараты могут воздействовать как по отдельности, так и отягощать проявления друг друга при использовании комбинированных схем лечения. Комбинация винбластина, бевацизумаба и блеомицина увеличивает риск прогрессирования ИБС и развития острого инфаркта миокарда в 1,5–7 раз [44].

Огромную роль в лечении пациентов с ЗНО играет лучевая терапия (радиотерапия). Ей подвергаются не менее 40% онкологических пациентов [121]. Однако, радиотерапия в области грудной клетки увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ИМ. В таком случае развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса может происходить у данных пациентов в отсутствие факторов риска ИБС. При этом поражение коронарных артерий может определяться через десятки лет после лучевой терапии [33]. При данном виде лечения механизмы повреждающего воздействия на коронарные артерии обусловлены прямым действием лучей с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, нарушением тонуса стенки сосудов, активацией прокоагулянтных агентов и системы и факторов воспаления [17; 128]. Степень повреждения коронарных артерий после проведения лучевой терапии напрямую

зависит дозы излучения. Так, S.C. Darby с соавторами сообщают, что при повышении дозы на 1 греЙ, риск развития больших коронарных событий увеличивается на 7,4% ($p < 0,001$) в первые 5 лет после лечения и сохраняется на протяжении не менее 20 лет. Такая закономерность наблюдалась у женщин, как с факторами риска развития ИБС, так и без них [31].

Более того, работа P. Sardar с соавторами, в которой исследовали 289 109 пациенток, показала, что левосторонняя лучевая терапия по поводу рака молочной железы, была ассоциирована с большим риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем правосторонняя (ОР: 1,12, 95% ДИ 1,07–1,18, $p < 0,001$). Различия в сердечно-сосудистой смертности между двумя группами лечения – левой и правой молочной железы отчетливее отмечались после 15 лет наблюдения (ОР: 1,23, 95% ДИ 1,08–1,41, $p < 0,001$) [112].

1.3 Нарушения системы гемостаза при онкологических заболеваниях

Течение ЗНО сопровождается нарушением регуляторных систем свертывания крови. Механизмы этого процесса многогранны, охватывают все патофизиологические компоненты системы гемостаза и носят неспецифический характер [39]. Эти нарушения могут быть представлены как артериальными и венозными тромбозами, так и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови [37; 76].

У пациентов с ЗНО частота развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ) в 4–7 раз выше, по сравнению со здоровыми пациентами [19; 52]. ВТЭ является серьезным осложнением онкологических заболеваний, которая отрицательно влияет на качество жизни пациентов и их выживаемость [42]. Данное состояние с высокой частотой возникает у онкологических больных, подвергшихся не только химиотерапевтическому лечению, но и хирургическому. Так, сообщается, что частота тромбоэмболических осложнений была больше у пациентов, госпитализированных для оперативного вмешательства [67]. Хирургическое

лечение ЗНО увеличивает в 2 раза риск развития тромбоза глубоких вен и в 3 раза риск развития фатальной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) по сравнению с оперативными вмешательствами, проводимыми у неонкологических пациентов [10]. Особо высокому риску развития тромбоэмболических осложнений подвержены пациенты, которым выполнялись операция на органах брюшной полости и малого таза [46; 103]. Тем не менее, на протяжении последних нескольких лет частота развития тромбоэмболических осложнений была снижена. Данный факт обусловлен прежде всего совершенствованием хирургической техники, ранней активизацией пациентов после оперативных вмешательств, проведением профилактики тромбоэмболических осложнений и улучшением послеоперационного ухода [103].

Венозные тромбозы и ВТЭ у онкологических пациентов достаточно хорошо изучены на большом количестве научных работ. Однако, изучению артериальных тромбозов незаслуженно уделялось меньше внимания. В работе В.В. Navi с соавторами, выявили, что совокупная частота артериальных тромбоэмболических осложнений более чем в 2 раза выше у пациентов со ЗНО в течение 6 месяцев – 4,7% (95% ДИ 4,6–4,8%) в онкологической группе по сравнению с 2,2% (95% ДИ 4,6–4,8%) с неонкологической группой ($p < 0,001$). При этом суммарная частота инфаркта миокарда в онкологической группе также была выше, по сравнению с пациентами без ЗНО – 2% и 0,7%, соответственно ($p < 0,001$). Стоит отметить, что пациенты с раком легкого, желудка и поджелудочной железы имели больший риск данных осложнений. Кроме того, поздняя стадия рака была ассоциирована с существенным повышением частоты артериальных тромбоэмболий, а сам факт данного осложнения у онкологических пациентов имеет негативное прогностическое значение – риск смерти увеличивается в 3 раза [92].

Необходимо добавить, что у пациентов с ЗНО тромбоз может наблюдаться и при отсутствии морфологического субстрата в виде атеросклеротической бляшки. Повышенная системная прокоагулянтная активность может инициироваться непосредственно злокачественными клетками. При этом ведущими патофизиологическими механизмами тромбоза являются: экспрессия

гомеостатических белков опухолевыми клетками, синтез провоспалительных цитокинов, факторы ангиогенеза, экспрессия молекул адгезии для связывания тромбоцитов, эндотелиоцитов и лейкоцитов [40].

Риск артериальных тромботических осложнений повышается на фоне приема противоопухолевой терапии. Так, прием цисплатина, нилотиниба, понатиниба, 5-фторурацила и капецитабина был ассоциирован с высокой частотой тромботических событий в коронарном русле [27; 28; 51; 54; 61; 72; 93].

Помимо тромбоза в ряду грозных осложнений у онкологических пациентов со стороны нарушений системы гемостаза могут быть геморрагические осложнения. Они обусловлены как самим злокачественным процессом (местное прорастание опухоли в стенку сосуда, образование патологической сосудистой сетки), так и противоопухолевым лечением, включая лучевую терапию, химиотерапию, нестероидные противовоспалительные препараты [102]. Данное осложнение особенно выражено у пациентов, принимающих антикоагулянтную терапию. В исследовании D.E. Angelini с соавторами, сравнивали частоту кровотечений при приеме различных антикоагулянтов, в том числе низкомолекулярных гепаринов, варфарин и прямых оральных антикоагулянтов у онкологических и неонкологических пациентов. По результатам этого исследования, частота кровотечения была статистически значимо выше у онкологических больных для всех антикоагулянтов ($p < 0,001$). ЗНО органов желудочно-кишечного тракта было связано с большей частотой кровотечений по сравнению с другими типами онкологических вмешательств при применении всех антикоагулянтов [12].

Учитывая вышеописанные нарушения системы гемостаза, при стратификации риска осложнений перед выполнением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у онкологических больных необходимо включать информацию о типе ЗНО, стадии распространения онкологического процесса и режиме противоопухолевого лечения.

1.4 Кардиальные осложнения при внесердечных хирургических вмешательствах

В Российской Федерации около 50,6% пациентов с ЗНО подвергаются радикальному лечению. Хирургическое лечение является ведущим в структуре всех методов лечения, на его долю приходится 59,5%, в то время как доля комбинированного лечения составляет 28,6% [6].

Во всем мире ежегодно выполняется около 330 миллионов хирургических операций [134]. Вместе с тем, число послеоперационных осложнений в первые 30 суток после вмешательств остается на высоком уровне и составляет около 18,9% [41]. Это становится причиной повышенной смертности пациентов [99; 133].

Частота ИМ в периоперационном периоде может составлять до 5% с соответствующим увеличением летальности в первые 30 дней после операций [34]. Стоит отметить, что клинические проявления ишемии миокарда могут и отсутствовать, что ухудшает оптимальную предоперационную оценку риска хирургического вмешательства.

У пациентов с ЗНО в сочетании с ИБС хирургический метод лечения онкологического процесса сопряжен с повышенным сердечно-сосудистым риском. Среди всех послеоперационных осложнений, сердечно-сосудистые события не являются самыми частыми, однако они становятся причиной почти половины всех летальных случаев в периоперационном периоде, приводят к увеличению длительности пребывания в медицинском учреждении, увеличивая стоимость лечения [117].

В крупной работе Ramamoorthy с соавторами изучали частоту развития больших сердечно-сосудистых осложнений (Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events – MACCE) у 2 854 810 онкологических пациентов старше 40 лет, которым проводилось крупное хирургическое вмешательство по поводу злокачественного онкологического процесса. Кумулятивная частота возникновения больших сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном

периоде составила 2,4% (67 316 пациентов). ИМ наблюдался в 0,7–0,8% случаев. В ходе анализа выявлены онкологические хирургические вмешательства, которые были ассоциированы с большим риском развития больших сердечно-сосудистых событий. Лидером по числу осложнений стали операции на пищеводе, далее следует печень, поджелудочная железа, толстая кишка. Реже данные осложнения наблюдались при раке молочной железы и простаты (Рисунок 5).

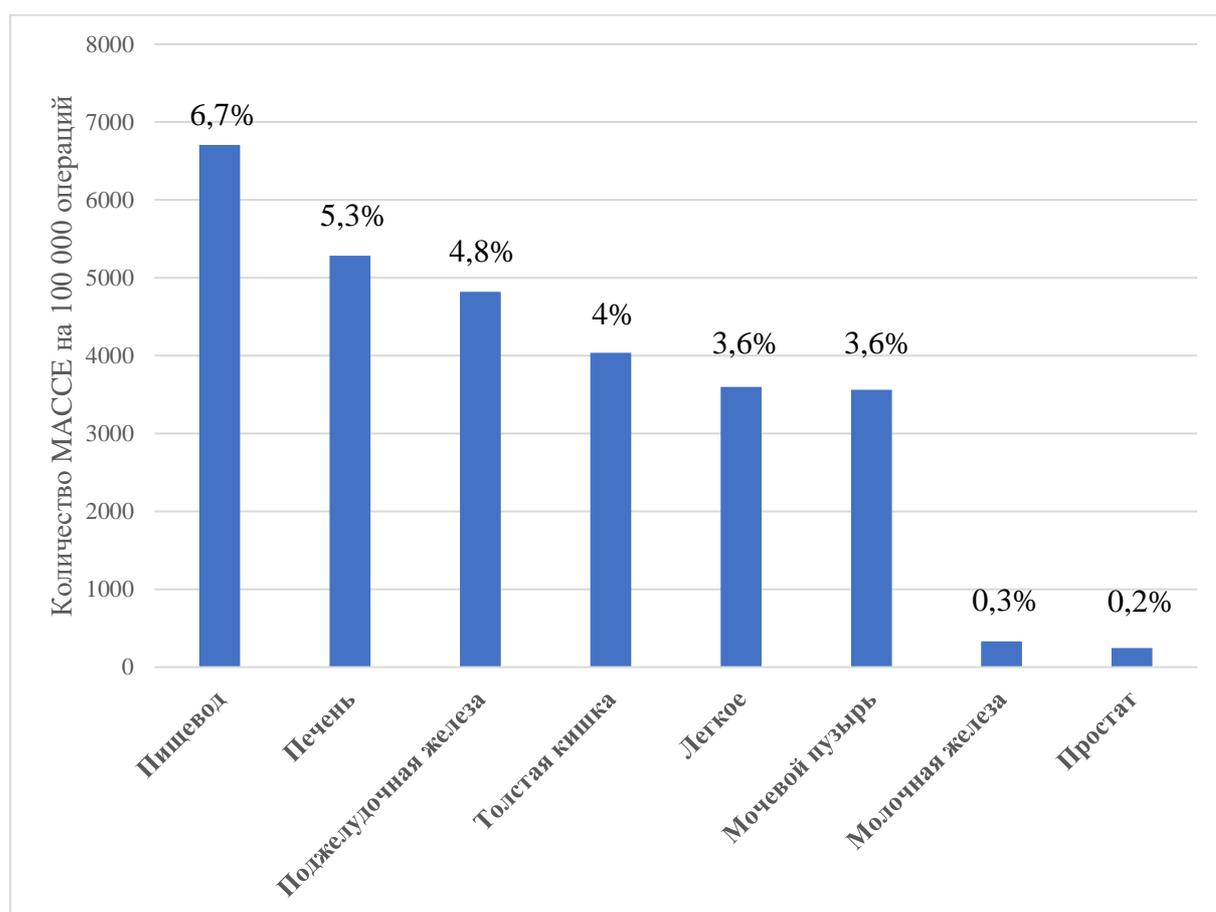


Рисунок 5 – Частота развития МАССЕ при онкологических операциях по данным Ramamoorthy с соавторами

Наличие ИБС у онкологических пациентов было сопряжено с повышенным риском развития осложнений. Так, из 2 854 810 оперированных пациентов, 400 063 (14%) имели ИБС, из них у 31 423 (7,8%) в периоперационном периоде имели место большие сердечно-сосудистые события [108].

В последние годы был идентифицирован кардиальный фактор, ассоциированный с большей летальностью после внесердечных вмешательств. Его определили как повреждение миокарда после некардиальных операций или Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS), то есть повреждение миокарда в результате ишемии, появляющееся в течение 30 дней после оперативного вмешательства [21]. Критерием выявления данного события служит повышение высокочувствительного тропонина в отсутствие клинических проявлений ИМ и признаков повреждения миокарда по данным ЭКГ и ЭхоКГ [35]. Развитие данного осложнения ассоциировано с увеличением летальности, даже при отсутствии у пациентов достоверной стресс-индуцированной ишемии миокарда. Важно отметить, что риск сердечно-сосудистых событий и смертности в течение первого года тем выше, чем выше был уровень тропонина после оперативного вмешательства. А половина всех крупных сердечно-сосудистых осложнений происходила после выписки пациентов из стационара [88]. Исходя из этого, некоторые зарубежные национальные ассоциации рекомендуют оценивать уровень тропонина пациентам старше 45 лет, имеющим сердечно-сосудистые заболевания, и всем пациентам старше 65 лет после внесердечных оперативных вмешательств [36].

1.5 Лечение онкологических пациентов с сочетанной ишемической болезнью сердца

Проблема лечения пациентов с ИБС в сочетании с ЗНО остается до конца нерешенной и составляет большие трудности даже для опытных клиницистов. На этот вопрос пытались ответить недавно опубликованные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов перед внесердечными вмешательствами [47]. Однако, в них нет конкретных позиций, формулирующих предпочтительный метод реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование (КШ) или ЧКВ), порядок и сроки его выполнения. Наиболее оптимальный подход

в лечении данной тяжелой категории больных требует внедрения мультидисциплинарного консилиума в составе сердечно-сосудистых и рентгенэндоваскулярных хирургов, общих хирургов, онкологов, кардиологов, анестезиологов-реаниматологов, химиотерапевтов и других специалистов.

1.5.1 Коронарное шунтирование

Одними из первых в мировой практике лечением пациентов с онкологическими заболеваниями и ИБС в 1987 году стал заниматься Dalton с соавторами, которые рассказали об успешном выполнении одномоментного КШ и резекции легкого у пациента с аденокарциномой [29].

Изучением одномоментного и этапного хирургических подходов в лечении этих пациентов занимались D.L. Miller с соавторами. По результатам их исследования 1- и 5-летняя выживаемость в группе одномоментной методики составила 79,7% и 34,9%, а в группе этапного лечения – 72,7% и 53% соответственно [87].

Вопрос об целесообразности использования аппарата искусственного кровообращения (ИК) при КШ у пациентов с сопутствующим ЗНО, остается нерешенным. Ранние работы, кардиохирургические оперативные вмешательства с ИК в совокупности с лечением рака легкого отметили преимущество выполнения оперативных вмешательств на работающем сердце. Danton с соавторами, на примере 13 пациентов, перенесших одномоментную операцию на сердце и резекцию легкого и заметили, что у двух из них, у которых было проведено шунтирование без ИК, отмечались меньшая кровопотеря и потребность в искусственной вентиляции лёгких, чем у больных оперированных в условиях ИК [30].

Настороженность в использовании аппарата ИК при кардиохирургических операциях у онкологических пациентов может быть обусловлена данными, сообщающими об усилении пролиферации опухолевых клеток у пациентов,

которым проводилось ИК, по сравнению с пациентами без ИК [136]. Однако, результаты исследования S. Suzuki с соавторами, не выявили статистически значимых различий между кардиохирургическими операциями с ИК или без него в отношении рецидива ЗНО, смертности и свободы от онкологической смертности через 2 года и 5 лет после лечения [118]. В этой связи на данный момент нет общепризнанной концепции в отношении использования аппарата ИК при КШ у пациентов с ИБС в сочетании с ЗНО.

Не менее сложный и актуальный вопрос – использование ИК при одномоментных вмешательствах у пациентов с раком легкого и ИБС. В.А. Порханов с соавторами, проанализировали результаты лечения 165 больных, которым выполнялась одномоментная хирургическая операция на легком и сердце. Интраоперационные осложнения наблюдались в 4 (2,4%) случаях. Они были связаны с сердечными аритмиями при работе на корне легкого при отключении аппарата ИК после кардиохирургического этапа. В послеоперационном периоде осложнения наблюдались у 24 (14,5%) больных, а летальность составила 5,5%. Общая выживаемость в течение 5 лет составила 35%. Ведущими причинами смерти в отдаленный период были генерализация онкологического процесса (30%), рецидив или прогрессирование ЗНО (10%). Другие причины не были связаны с онкологическим процессом (инсульты, инфаркты, тромбоэмболии). Учитывая интраоперационные сложности при симультанном подходе, авторы рекомендуют торакальный этап операции также проводить с использованием аппарата ИК [8].

Действительно, одномоментные операции у пациентов с ИБС и раком легкого продемонстрировал свою пользу. Однако, проблема лечения пациентов с другими локализациями ЗНО остается малоизученной. Исследования, оценивающие результаты комбинированного лечения у пациентов с новообразованиями желудка, толстой кишки и поджелудочной железы также показали свою эффективность, но небольшое количество наблюдений не даёт сделать однозначные выводы [71; 94; 96].

В РФ одними из первых вопросами лечения больных ИБС в сочетании ЗНО занимались М.И. Давыдов и Р.С. Акчуринов. В исследовании, включающее 36

пациентов с ЗНО органов средостения и сочетанными ССЗ, ИБС наблюдалась у 30 (83,3%) пациентов, патология клапанов сердца – у 3 (8,3%), поражение внутренней сонной артерии (ВСА) – у 3 (8,3%). Одномоментным хирургическим вмешательствам подверглись 13 (36,1%) пациентов: КШ выполнялось у 10 (76,9%), коррекция митрального клапана – у 2 (15,3%) и каротидная эндартерэктомия – у 1 (7,7%). Этапный подход был определен 23 (63,8%) пациентам, 22 (95,6%) из которых первым этапом выполнялось сердечно-сосудистое вмешательство: 11 (47,8%) было выполнено ЧКВ, 10 (43,4%) – КШ и 2 (8,7%) – КЭАЭ. Совокупная летальность после операций составила 8,3%: при одномоментном подходе — 15,4%, этапном — 4,3%. Стоит отметить, что при выполнении первым этапом сердечно-сосудистых вмешательств, а вторым – онкологических на легких и органах средостения, летальных исходов отмечено не было [4].

С.С. Герасимов с соавторами сообщили о результатах лечения 170 пациентов с ЗНО и тяжелыми сочетанными ССЗ. У 133 (78,2%) пациентов имелась ИБС. Основными ЗНО были рак желудка (35,3%) и рак легкого (31,2%), а также рак толстой кишки (13,5%). Одномоментные операции выполнены у 32 (18,8%), этапные – у 138 (81,2%) пациентов. Реваскуляризация миокарда выполнена 169 пациентам: ЧКВ – 53 (31,3%), КШ – 82 (48,5%). Среди сердечно-сосудистых операций также были: коррекция клапанной патологии, операции по поводу аневризмы аорты, стеноза ВСА, поражений артерий нижних конечностей. Послеоперационные осложнения и летальность у оперированных больных составила 55,3% и 4,1%, соответственно. Отмечалось несколько большее количество послеоперационных осложнений после симультанных вмешательств по сравнению с этапными операциями – 60% и 52,6% соответственно. В отдаленном периоде наблюдения ведущей причиной смерти у пролеченных пациентов было прогрессирование ЗНО – 31,7%, реже сердечно-сосудистые заболевания – 9,8% ($p = 0,001$) [2].

Выполнение операции КШ у пациентов ИБС и сопутствующим ЗНО ассоциировано с немалым риском послеоперационных осложнений и летальности. КШ у этих пациентов связано с продолжительным восстановительным периодом,

что может отсрочить последующее лечение онкологического заболевания, включая проведение химио- и лучевой терапии.

1.5.2 Чрескожные коронарные вмешательства у онкологических пациентов

В течение последнего времени, когда ЧКВ утвердилось как самостоятельный, эффективный и безопасный метод реваскуляризации миокарда, появляется все больше исследований, посвященных эндоваскулярному лечению ИБС у пациентов с сопутствующим онкологическим заболеванием. Действительно, ЧКВ ввиду своей малой инвазивности и коротких сроков реабилитационного периода, может быть более предпочтительным подходом.

Само по себе наличие ЗНО у пациентов с ИБС осложняет течение послеоперационного периода после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Так в работе J. Potts с соавторами, рак легкого был ассоциирован с двукратным повышением внутрибольничной летальности (ОШ 2,81, 95% ДИ 2,37–3,34). В то время как колоректальный рак и рак простаты были связаны с увеличенным риском кровотечений (ОШ 3,65, 95% ДИ 3,07–4,35 и ОШ 1,41, 95% ДИ 1,2–1,65, соответственно) [105].

Поэтапным лечением ИБС и ЗНО занимались L. Valtolini с соавторами. Авторы анализировали итоги лечения 16 пациентов с ИБС и немелкоклеточным раком легких, которым проводилось профилактическое ЧКВ перед выполнением большой резекции легкого. При выполнении ЧКВ применяли голометаллические стенты без лекарственного покрытия (ГМС). В послеоперационном периоде летальных исходов и ИМ не наблюдалось. За 30-месячный период наблюдения ни у одного пациента не было выявлено признаков ишемии миокарда. Пятилетняя выживаемость составила 53%, долгосрочная летальность в основном была связана с прогрессированием онкологического заболевания [130].

Эффективность и безопасность применения эндоваскулярного подхода продемонстрирована в работе Т.Г. Никитиной, с соавторами на примере

41 пациента с ИБС в сочетании с онкологическим заболеванием. Пациентам первым этапом выполнялось реваскуляризация миокарда – ЧКВ, вторым проводилось запланированное специальное онкологическое лечение. Оперативное лечение онкологического заболевания было запланировано 20 (48,8%) пациентам, противоопухолевая или лучевая терапия – 18 (43,9%), комбинированное лечение – 3 (7,3%). Исходя из сроков предполагаемого второго этапа лечения, персонафицировано для каждого пациента определялся тип имплантируемого стента. Таким образом, 25 (61%) пациентов, которым предстояло хирургическое лечение онкозаболевания в ближайшие сроки, имплантировали голOMETаллические стенты (ГМС), 16 (31%) пациентам – стенты с лекарственным покрытием (СЛП). В госпитальном периоде не было зафиксировано ни одного летального исхода после выполнения двухэтапного лечения. В течение 5-летнего периода наблюдения не было зафиксированного ни одного летального исхода, связанного с ИМ. Имел место 1 случай ИМ у пациентки через 3 года после ЧКВ. В первый год после ЧКВ от прогрессирования онкологического процесса умерло 5 (12,2%), а совокупная летальность за 5-летний период наблюдения составила 22% [7].

О результатах стентирования коронарных артерий перед хирургическим лечением у 9 пациентов с ЗНО и сопутствующей ИБС сообщили В.В. Андрушук с соавторами. Первым этапом пациентам проводилось ЧКВ, вторым хирургическое лечение ЗНО. Во время эндоваскулярной операции имплантировались как ГМС, так и СЛП. Длительность между этапами лечения составила $(47,1 \pm 10,6)$ дня). На момент проведения второго этапа лечения пациенты получали ацетилсалициловую кислоту и низкомолекулярные антикоагулянты. В госпитальный период имело место одно большое сердечно-сосудистое событие – ИМ на 13 сутки после торакальной операции, которое в конечном итоге привело к летальному исходу. По мнению авторов, осложнение было обусловлено несоблюдением режима антиагрегантной терапии. В отдаленном периоде пациенты в среднем наблюдались $35 \pm 4,3$ месяца. Общая выживаемость составила $64,8 \pm 16,5\%$, а медиана выживаемости составила $37,2 \pm 4,3$ месяца. В отдаленном периоде наблюдения

умерло четверо пациентов: трое – от прогрессирования онкологического заболевания, один – от желудочно-кишечного кровотечения [1].

1.5.3 Антиагрегантная терапия у онкологических больных

Ведущим фактором, ограничивающим скорейшее проведение хирургического лечения по поводу ЗНО после ЧКВ, является приём ДААТ. Более того, само онкологическое заболевание может быть связано с повышенным риском как кровотечений, так и тромботических событий, приводящих к ишемии после эндоваскулярных операции [45]. Такие же результаты в своей работе получили Y. Ueki с соавторами. В их исследовании с участием 13 647 пациентов, у пациентов с ЗНО, которым выполнялось ЧКВ чаще наблюдались кровотечения, по сравнению с пациентами без онкологического заболевания. Чаще всего подобное осложнение возникало у пациентов с ЗНО легкого, толстой кишки, молочной железы и простаты [125]. В этом случае большие или малые кровотечения были обусловлены местной инвазией опухолевых тканей в сосудистую стенку [40; 62].

Принимая во внимание ранее упомянутые данные, пациенты, которым предполагается выполнение ЧКВ, подвержены повышенному риску как тромботических, так и геморрагических событий.

Передовые технологии в изготовлении коронарных стентов бросили вызов решению данной проблемы, позволив безопасно сократить прием ДААТ до 1 месяца [57; 127; 132]. Устройства нового поколения – бесполимерные стенты с лекарственным покрытием (БПС) были созданы для предотвращения позднего рестеноза и тромбоза, обусловленных полимером, который стандартно применяется как носитель лекарственного препарата в СЛП [16]. В исследовании LEADERS FREE сравнивали эффективность и безопасность БПС и ГМС у пациентов, которым выполнялась эндоваскулярная реваскуляризация миокарда, имеющих высокий риск кровотечений. Все пациенты получали ДААТ в течение 1 месяца после стентирования коронарных артерий с последующим переходом на

монотерапию аспирином. Первичной конечной точкой безопасности являлась комбинация показателя сердечной смерти, ИМ или тромбоза стента. Первичной конечной точкой эффективности исследования была клинически обусловленная реваскуляризация миокарда целевого поражения. Среди всех пациентов, перенесших ЧКВ и имеющих высокий риск кровотечений, БПС имели лучшие результаты в сравнении с ГМС по показателям первичной конечной точки безопасности (9,4% против 12,9% соответственно, $p = 0,005$) и эффективности (5,1% против 9,8% соответственно, $p < 0,001$) [126].

Изучение безопасности использования стентов с биорезорбируемым полимером Synergy (Boston Scientific) с последующей двойной антиагрегантной терапией в течение 1 месяца при ЧКВ у пациентов с высоким риском кровотечения продемонстрировано в исследовании РОЕМ. Первичной конечной точкой были сердечная смерть, ИМ или тромбоз стента в течение 1 года наблюдения. Эффективность сравнивалась с объективным критерием эффективности, основанным на сообщенной ранее частоте первичных конечных точек в течение 1 года, равной 9,4% у пациентов с высоким риском кровотечений, которым имплантировались БПС [126]. Первичная конечная точка через год была достигнута 4,82% (95% ДИ 3,17%–7,31%) пациентов, что соответствовало не меньшей эффективности по сравнению с заранее определенным объективным критерием эффективности 9,4%. Частота сердечной смерти, ИМ и тромбоза стента составила 1,88% (95% ДИ 0,36–2,50%), 3,42% (95% ДИ 2,08–5,62%) и 0,94% (95% ДИ 0,35–2,49%) соответственно [104].

Целесообразность применения стентов Synergy у онкологических пациентов была продемонстрирована в работе D.V. Balanescu с соавторами. Авторы показали, что использование этих стентов позволяет безопасно возобновить назначенное противоопухолевое лечение менее чем через 6 месяцев и даже через 2 недели после ЧКВ. Однако, для такого подхода необходима тщательная оценка ишемических рисков [14].

Таким образом, не смотря на отсутствие в действующих рекомендациях по реваскуляризации миокарда данных об использовании БПС, они могут стать

эффективной альтернативой СЛП и применяться не только у пациентов с высоким риском кровотечений, но также у пациентов, которым в скором времени после выполнения ЧКВ предстоит открытое оперативное вмешательство.

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

2.1. Дизайн исследования

В НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России в период с 1 ноября 2017 года по 10 ноября 2023 года проходили лечение 85 пациентов с онкологическими заболеваниями, у которых при обследовании были выявлены значимые поражения коронарных артерий, требующих реваскуляризации миокарда. Стратегия лечения у всех пациентов обсуждалась и определялась консилиумом мультидисциплинарной команды, функционирующей в Центре, на основании стадии онкологического процесса и степени выраженности поражений коронарных артерий. В состав мультидисциплинарной команды входили хирурги-онкологи, кардиологи, сердечно-сосудистые и рентгенэндоваскулярные хирурги и анестезиологи-реаниматологи. Исходя из выбранной стратегии лечения, пациенты были распределены на три группы (рис.6):

- группа 1 – 45 (52,9%) пациентов – этапное лечение: первым этапом выполнялось ЧКВ, вторым – хирургическое лечение онкологического заболевания;
- группа 2 – 15 (17,6%) пациентов – этапное лечение: первым этапом выполнялось хирургическое лечение онкологического заболевания, а вторым этапом – ЧКВ;
- группа 3 – 25 (29,4%) пациентов, которым ЧКВ и открытое хирургическое вмешательство выполнялись в один день.

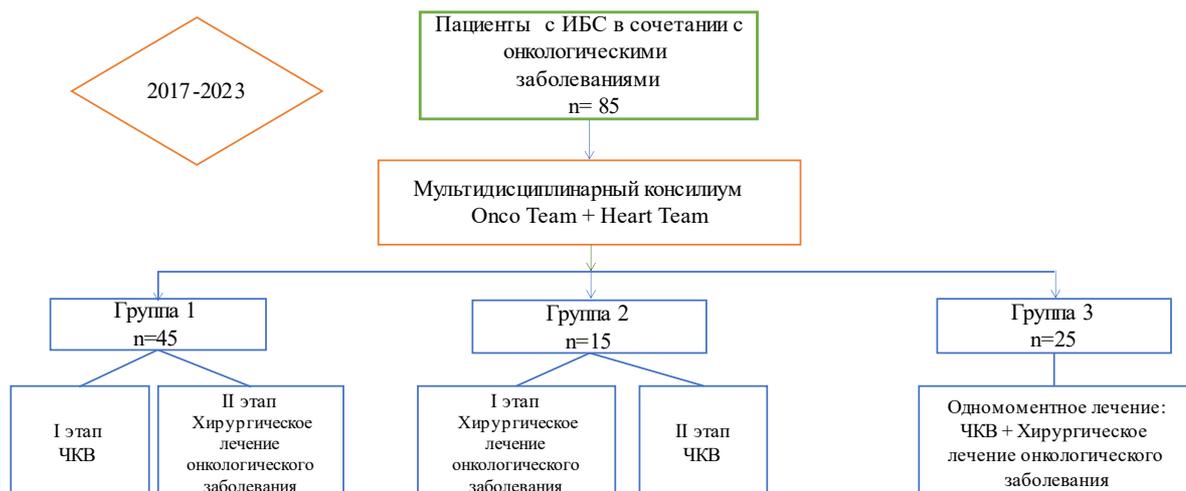


Рисунок 6 – Дизайн исследования

Критериями включения в исследование являлись:

- сочетание активного онкологического процесса и значимого поражения коронарных артерий;
- согласие пациента или его законного представителя на участие в исследовании после получения соответствующей информации о структуре исследования.

Критериями исключения из исследования являлись:

- изолированные поражения венечных артерий,
- наличие только онкологического заболевания;
- наличие противопоказаний к приему двухкомпонентной дезагрегантной терапии;
- острые почечная и печеночная недостаточность;
- острый коронарный синдром на момент госпитализации.

2.2 Методы обследования и лечения

При госпитализации пациентам проводилось всестороннее обследование, которое включало в себя: сбор анамнеза и жалоб, общий осмотр, регистрацию ЭКГ, выполнение ЭхоКГ, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), селективную коронарографию (шунтографию), измерение моментального резерва кровотока, биопсию ЗНО с последующим гистологическим исследованием биоптата, иммуногистохимическое исследование, лабораторные исследования.

1. Общий осмотр проводился согласно стандартному протоколу, включающему в себя сбор жалоб и анамнеза пациента, выявление наследственной отягощенности по основному заболеванию, фоновых и сопутствующих заболеваний, факторов риска сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, аллергических реакций, в том числе на лекарственные препараты, уточнялись условия жизни и труда, наличие вредных привычек и характер питания. Также проводилось комплексное физикальное обследование системы органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, системы органов пищеварения, мочеполовой и эндокринных систем, включающее визуальный осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию.

2. Электрокардиография (ЭКГ) – исследование электрической активности сердца, позволяющее выявить нарушения ритма, проводимости, наличие очаговых или диффузных изменений миокарда. Регистрация ЭКГ проводилась при помощи 12 канального аппарата Schiller AG (Швейцария). Исследование выполнялось в приёмном отделении, в профильном отделении перед вмешательствами, после выполнения операций и перед выпиской пациентов из стационара.

3. Эхокардиография (ЭхоКГ) – ультразвуковой метод исследования структуры и функционального состояния сердца. Исследование проводилось в периоперационном периоде на аппаратах General Electric Vivid 7, Philips CX 50.

Оценивались основные параметры в соответствии с общепринятым протоколом проведения ЭхоКГ. Протокол включал в себя оценку размеров полостей сердца, его стенок, диаметр корня и восходящего отдела аорты, диаметр аортального фиброзного кольца. Объемы левого желудочка (ЛЖ), включая конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО), ударный объем (УО), измерялись из апикальных двухкамерной и четырехкамерной проекциях при помощи модифицированного метода дисков (метод Симпсона). Качественно оценивалась локальная сократительная функция миокарда ЛЖ (нормокинезия, гипокинезия, акинезия, дискинезия), выполнялась количественная оценка глобальной сократимости миокарда (фракция выброса – ФВ), а также гемодинамических и структурных характеристик клапанов сердца. Исследовались диастолическая функция ЛЖ, давление в полости правого желудочка и правого предсердия, наличие межпредсердных и межжелудочковых сбросов крови, наличие жидкости в полости перикарда.

4. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий выполнялось в соответствии с общепринятым протоколом на аппарате Logiq E9 (США). Оценивались проходимость артерий, их размеры (включая степень выраженности стеноза, протяженность и диаметр сосуда), а при наличии атеросклеротической бляшки определялась её структура и степень кальциноза. Оценивались гемодинамические показатели, такие как скоростные характеристики кровотока и его характер.

5. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) проводилась для определения локализации опухоли, её размера, местного распространения онкологического процесса, определения границ образования, наличия экстраорганных компонентов, степень инвазии в окружающие органы и ткани. Также данное исследование предоставляло ценную информацию о наличии и степени распространенности поражения регионарных лимфатических узлов, наличии или отсутствие отдалённых метастазов. Исследование выполнялось пациентам в предоперационном периоде на аппарате Philips Ingenuity 64.

6. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнялась пациентам на органах грудной и брюшной полости, а также малого таза. При подозрении на отдаленное метастазирование выполнялось исследование головного мозга. МРТ позволяло более точно определить морфологическую структуру опухолевых образований.

7. Эндоскопические исследования. Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) проводили для верификации опухолей пищевода и желудка, определения размера опухоли, распространения поражения, наличия или отсутствия кровоточивости образования и в последующем выполнения биопсии для морфологической верификации исследуемого препарата. Основным методом подтверждения диагноза рака мочевого пузыря была цистоскопия с последующей биопсией и морфологическим исследованием полученного материала. Диагностическая бронхоскопия проводилась пациентам с центральным раком легких для точного определения локализации, объема поражения и выполнения биопсии.

8. Морфологические исследования. Полученный путем биопсии материал и удаленные во время онкологического хирургического вмешательства опухолевые ткани и лимфатические узлы направлялись на морфологическое исследование. Оно включало в себя определения структуры опухоли и её тип, степень дифференцировки опухолевых клеток, наличие опухолевых клеток в удаленных лимфатических узлах. При срочном интраоперационном гистологическом исследовании ограничивались определением типа опухоли и поиском патологических клеток в краях резекции удаленного материала, а при плановом исследовании выполняли полный спектр гистологических методов, в том числе иммуногистохимический анализ.

9. Селективная коронарография. Всем пациентам после консультации кардиолога и определения показаний для исследования, в условиях Центра выполнялась селективная коронарография. В начале исследования, после пункции и катетеризации артерии доступа по методу Сельдингера и установки интродьюсера 6F, вводили нефракционированный гепарин в расчете 70 ЕД/кг.

Исследование выполнялось на ангиографической установке Allura Xper FD-10 (Philips, Голландия). Катетеризация устьев целевых коронарных артерий проводилась при помощи катетеров Judkins Left, Judkins Right, BLK, Amplatz Left, Amplatz Right – 5–6F. Для контрастирования коронарного русла в качестве рентгенконтрастного препарата использовались неионные йодсодержащие контрастные вещества: «Омнипак – 350» от GE Healthcare AS (Норвегия); при сниженной функции почек использовался «Визипак – 320» от GE Healthcare AS (Норвегия). Введение контрастного вещества проводилось вручную со скоростью 2–3 мл/с в объеме от 5 до 10 мл. Для полноценной визуализации венечного русла выполнялась полипроекционная коронарография: в системе левой коронарной проводилась коронарография в 6–7 стандартных проекциях:

- каудальная проекция (CAU 30–35°)
- краниальная проекция (CRA 30–40°)
- правая косая краниальная проекция (RAO 25–30°; CRA 30–40°)
- левая косая краниальная проекция (LAO 25–30°; CRA 30–40°)
- левая косая каудальная проекция (LAO 25–30°; CAU 30–40°)
- правая косая каудальная проекция (RAO 25–30°; CAU 30–40°)
- переднезадняя проекция (AP)

Для визуализации системы правой коронарной артерии исследование проводилось 3 стандартных проекциях:

- левая косая проекция (LAO 30°)
- краниальная проекция (CRA 30°)
- правая косая проекция (RAO 30°)

При необходимости выполнялась ангиография в дополнительных проекциях.

Оценка коронарного русла проводилась по сегментам: ствол левой коронарной артерии (ствол ЛКА), проксимальный, средний и дистальный сегменты передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), её боковые ветви (диагональная артерия), проксимальный, средний и дистальный сегменты огибающей ветви (ОВ) и её ветви (ветви тупого края), проксимальный, средний и дистальный сегменты правой коронарной артерии, задней межжелудочковой и

заднебоковой артерий. Тип коронарного кровоснабжения определялся в зависимости от отхождения задней межжелудочковой и заднебоковой артерий от системы левой или правой коронарных артерий. Оценка состояния коронарного русла и степени поражения артерий проводилась в двух ортогональных проекциях.

10. Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, общий билирубин, креатинин, мочевины, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, калий, натрий), липидограмма (триглицериды, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, индекс атерогенности), коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген, международное нормализованное отношение), клинический анализ мочи, анализ группы крови, анализ маркеров инфекционных возбудителей (ВИЧ, гепатит В, С, сифилис).

11. Чрескожное коронарное вмешательство было выполнено всем 85 пациентам. Основные этапы стентирования коронарных артерий выполнялись по традиционной методике: в начале операции выполнялась пункция и катетеризация лучевой, плечевой или бедренной артерии по методу Сельдингера, устанавливался интродьюсер. Пациентам болюсно вводился раствор гепарина натрия из расчета 100 ЕД/кг массы тела. По стандартному J-образному проводнику в устье коронарной артерии устанавливался проводниковый катетер. Для левой коронарной артерии использовались проводниковые катетеры Judkins Left, Extra Backup, Contralateral Support; для правой коронарной артерии – Judkins Right, Amplatz Left, Amplatz Right.

После катетеризации устьев коронарных артерий выполнялась коронарография в нескольких проекциях для достижения наилучшей визуализации целевого поражения. Затем предварительно сформированный под необходимым рабочим углом коронарный проводник проводился вначале непосредственно в зону стенотического поражения для определения длины поражения и выбора соответствующей длины стента, после чего проводник позиционировался в

дистальных отделах целевой артерии. Использовались следующие проводники: Fielder («Asahi», Япония), Soft («Asahi», Япония), Whisper LS, Whisper MS («Abbott Vascular», США), Sion Blue («Asahi», Япония), Sion Black («Asahi», Япония). При механических реканализациях хронических тотальных окклюзий коронарных артерий использовались следующие проводники: Fielder («Asahi», Япония), Gaia First («Asahi», Япония), Gaia Second («Asahi», Япония), HT Progress 40 («Abbott Vascular», США), HT Progress 80 («Abbott Vascular», США), PT2 («Boston Scientific», США).

При необходимости выполнялась преддилатация пораженного участка баллонными катетерами диаметром 2–2,5 мм под давлением 10–14 атм. Применялись следующие баллонные катетеры: Trek, Mini Trek («Abbott Vascular», США), Sprinter Legend («Medtronic», США).

По проводнику в зону поражения от интактного до интактного участка проводился, позиционировался и имплантировался стент. При возникновении трудностей в проведении стента, использовался удлинитель проводникового катетера Guidezilla II («Boston Scientific», США). При выборе диаметра стентов пользовались данными цифровой количественной ангиографии. Имплантация стента достигалась нагнетанием давления в индефляторе от 9 до 18 атм. После имплантации стента для полного его раскрытия и достижения максимальной аппозиции выполнялось оптимизация стентированного участка некомплаентным баллонным катетером высокого давления. Стентирование ствола ЛКА проводилось под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ). По данным ВСУЗИ оценивались: полнота раскрытия стента, наличие или отсутствие диссекций, мальпозиций страт стента, площадь просвета артерии. При выполнении ЧКВ применяли стенты с лекарственным покрытием Promus Element Plus (Boston Scientific, США), Xience Xpedition (Abbot Vascular, США), Resolute Integrity (Medtronic, США), бесполимерные стенты с лекарственным покрытием CRE8 (CID, Италия), стенты с биорезорбируемым полимером («Synergy» Boston Scientific, США), голометаллические стенты Rebel (Boston Scientific, США), Driver Sprint (Medtronic, США).

После интракоронарного вмешательства инструменты удалялись из венечного русла и выполнялась контрольная коронарография как минимум в двух ортогональных проекциях. При достижении оптимального ангиографического результата, оперативное вмешательство завершалось. Критериями оптимального ангиографического результата были:

- устранение ангиографически значимого стеноза;
- полное антеградное гомогенное контрастирование целевой артерии;
- резидуальный стеноз не более 10–15%;
- отсутствие ангиографически диссекций, экстравазаций рентгенконтрастного вещества, эмболизации дистальный сегментов.

После контрольной коронарографии инструменты удалялись из артериального русла. Выполнялся гемостаз с последующим наложением асептической давящей повязки. После оперативного вмешательства пациенты группы 1 и группы 2 переводились в профильное отделение под наблюдение лечащего врача, а пациенты группы 3 переводились непосредственно в операционный блок для выполнения второго этапа – хирургического лечения онкологического заболевания или в отделение реанимации и интенсивной терапии для краткосрочной предоперационной подготовки с последующей транспортировкой в операционный блок для выполнения второго этапа.

При выборе метода и объема онкологической хирургической операции применялся персонализированный подход, основываясь на данных инструментальных методах лечения, размере, распространенности, типе и степени злокачественности опухолевого процесса, степени поражения регионарных лимфатических узлов, наличии отдаленных метастазов, согласно действующим рекомендациям по каждой онкологической нозологии. Также объем и метод хирургического вмешательства был основан на опыте оперирующего хирурга.

2.2 Клиническая характеристика пациентов

Из 85 пациентов мужчин было 74 (87,1%), женщин – 11 (12,9%). Средний возраст больных составил $69,07 \pm 7,06$ года (95% ДИ 67,55– 70,59) (Рисунок 7).

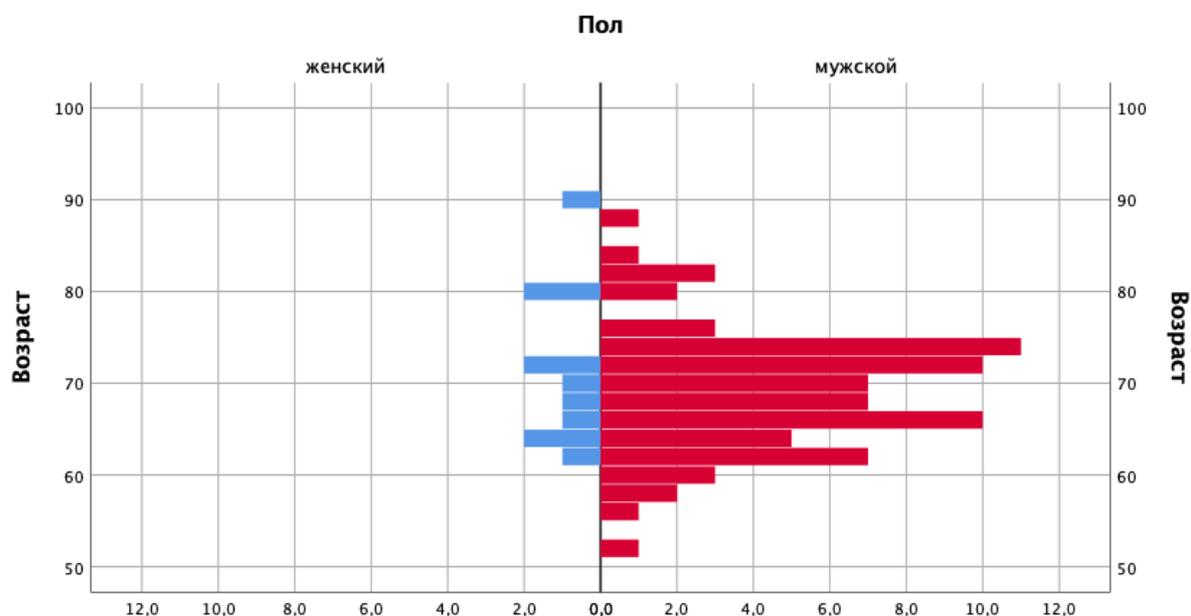


Рисунок 7 – Возрастно – половой состав пациентов

Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) имел место у 35 (41,2%) пациентов, стенокардия напряжения III–IV функционального класса – 22 (25,9%) пациентов. Сахарный диабет наблюдался у 23 (27,1%) пациентов, артериальная гипертензия – у 71 (83,5%). У 20 (23,5%) пациентов имели ожирение первой и выше степеней.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов

Параметры	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 45		Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 15		Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 25		p
	n	%	n	%	n	%	
Мужской пол	41	91,1	12	80	21	84	0,416

Параметры	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 45		Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 15		Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 25		p
	n	%	n	%	n	%	
Женский пол	4	8,9	3	20	4	16	
Возраст, лет	68,56±6,79	-	68,07±6,65	-	70,6±7,77	-	0,429
ИМТ	26,43±3,45	-	28,33±4,76	-	27,57±5,6	-	0,309
Артериальная гипертензия	35	77,8	13	86,7	23	92	0,637
III-IV класс стенокардии	13	28,9	3	20	6	24	0,843
Безболевая форма	23	51,1	6	40	15	60	0,492
ПИКС	21	46,7	8	53,3	6	24	0,109
Нарушения ритма сердца	10	22,7	0	0	6	24	-
Сахарный диабет	9	20	6	40	8	32	0,257
Хроническая болезнь почек, СКФ ≤ 59,9 мл/мин/1,73 м ²	10	22,2	6	40	7	28	0,389

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Как представлено в Таблице 1, по основным клиническим характеристикам пациентов группы статистически значимо не отличались.

Характеристика поражений коронарных артерий

Все 85 пациентов имели ангиографические поражения венечных артерий более 75%: однососудистое поражение имело место у 28 (33,8%) пациентов, двухсосудистое у 27 (31,7%), а трёхсосудистое у 30 (35,2%) пациентов. Поражение ствола левой коронарной артерии наблюдалось у 10 (11,7%) пациентов, хроническая тотальная окклюзия коронарных артерий была выявлена у 22 (25,8%) (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика поражений коронарных артерий

Характеристика	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 45		Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 15		Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 25	
	n	%	n	%	n	%
Однососудистое	15	33,3	6	40	7	28
Двухсосудистое	15	33,3	7	46,7	5	20
Трёхсосудистое	15	33,3	2	13,3	13	52
Ствол ЛКА	5	11,1	0	0	5	20
ПМЖВ	31	68,9	11	73,3	24	96
ОВ	29	64,4	8	53,3	15	60
ПКА	27	60	7	46,7	17	68
Хроническая тотальная окклюзия	11	24,4	4	26,7	7	28

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ОВ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия

Онкологическая заболеваемость

Ведущими онкологическими заболеваниями по частоте встречаемости были: рак желудка – 15 (17,6%), рак почки – 13 (15,3%), рак простаты – 13 (15,3%), колоректальный рак – 11 (12,9%) и рак лёгкого – 9 (10,6%) пациентов.

Таблица 3 – Распределение злокачественных новообразований по локализации

Вид новообразования	n	%
Желудок	15	17,6
Почка	13	15,3
Простата	13	15,3
Толстая кишка	11	12,9

Вид новообразования	n	%
Лёгкие	9	10,6
Пищевод	7	8,2
Поджелудочная железа	4	4,7
Мочевой пузырь	3	3,5
Неорганное забрюшинное образование	2	2,4
Надпочечник	2	2,4
Меланома	1	1,2
ГИСО	1	1,2
Первично-множественный рак:	4	4,7
Почка + мочевой пузырь	1	1,2
Поджелудочная железа+ толстая кишка	1	1,2
Почка + молочная железа	1	1,2
Простата + Пищевод	1	1,2

Примечание: ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено следующим образом: I стадия выявлена у 22 (25,9%) пациентов, II стадия – у 23 (27,1%), III стадия у – 30 (35,3%), IV стадия – у 10 (11,8%). Неoadьювантная противоопухолевая терапия проводилась 11 пациентам, а отдаленные метастазы наблюдались у 9 (10,6%) пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 – Стадии онкологического процесса

Стадия	n	%
I	22	25,9
II	23	27,1
III	30	35,3
IV	10	11,8
Неoadьювантная противоопухолевая терапия	11	12,9

Стадия	n	%
Отдаленные метастазы	8	9,4
Кровотечение	9	10,6

Стоит отметить, что у 9 (10,6%) пациентов опухолевый процесс сопровождался кровотечением, из которых 6 (66,7%) пациентов были с ЗНО желудка, 1 (11,1%) с ЗНО поджелудочной железы с прорастанием в стенку желудка, 1 (11,1%) с раком почки и 1 (11,1%) с раком мочевого пузыря.

Структура ЗНО IV стадии представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Структура злокачественных новообразований IV стадии

Вид новообразования	n	%
Толстая кишка	2	20
Желудок	1	10
Почка	1	10
Простата	1	10
Мочевой пузырь	1	10
Надпочечник	1	10
Меланома	1	10
ПМР: почка + мочевой пузырь	1	10
ПМР: поджелудочная железа+ толстая кишка	1	10
Всего	10	100

Примечание: ПМР – первично-множественный рак

Отдаленные метастазы у 4 (4,7%) пациентов наблюдались в печени, у 2 (2,4%) – в отдалённых лимфатических узлах, у 1 (1,2%) – в лёгких и у 1 (1,2%) – имелись метастазы в надпочечнике, лёгком и мочевом пузыре.

Характеристика выполненных оперативных вмешательств

Всего 85 пациентам было проведено 172 первичных оперативных вмешательств: 86 – ЧКВ и 86 – хирургических операций в связи со злокачественным процессом. Пациенту из группы 1 с многососудистым поражением коронарного русла было выполнено ЧКВ в два этапа: стентирование ПМЖВ и ОВ первым этапом и стентирование ПКА – вторым этапом. Пациентке из группы 2 было выполнено лечение первично-множественного рака в два этапа: первым – мастэктомия, вторым – резекция почки.

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда

Все пациенты имели значимые поражения коронарных артерий и были подвергнуты ЧКВ. Стентирование ствола ЛКА во всех случаях выполнялось под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) в соответствии с действующими рекомендациями по реваскуляризации миокарда.

Основным доступом при выполнении ЧКВ были: лучевая артерия (76–89,4%), реже была плечевая артерия – (5–5,9%) и общая бедренная артерия – (4–4,7%) (Таблица 6).

Таблица 6 – Артериальный доступы при ЧКВ

Артерия доступа	Группа 1 ЧКВ → ОНКО n = 45		Группа 2 ОНКО → ЧКВ n = 15		Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 25	
	n	%	n	%	n	%
Лучевая артерия	40	88,9	14	93,3	22	88
Плечевая артерия	3	6,7	0	0	1	4
Бедренная артерия	2	4,4	1	6,7	2	8

Всего 85 пациентам было имплантировано 129 стентов (1,5 стента на пациента) в 125 коронарных артериях.

Таблица 7 – Характеристика стентированных коронарных артерий

Характеристика	Группа 1 n = 45	Группа 2 n = 15	Группа 3 n = 25
Количество реваскуляризированных артерий	69	17	39
Количество имплантированных стентов	73	17	39
Количество стентов на 1 пациента	1,62	1,13	1,56

Стентирование одной коронарной артерии было выполнено 51 (60%) пациенту, двух – 29 (34,1%) и трёх – 5 (5,9%) пациентам, реканализацию хронической тотальной коронарной окклюзии выполняли 12 (14,1%) больным, а стентирование ствола ЛКА – 7 (8,2%) пациентам. Распределение операций по группам представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика выполненных ЧКВ

Характеристика поражения	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 45		Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 15		Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 25	
	n	%	n	%	n	%
Однососудистое	24	53,3	13	86,7	14	56
Двухсосудистое	19	42,2	2	13,3	8	32
Трёхсосудистое	2	4,4	0	0	3	12
Ствол ЛКА	3	6,7	0	0	4	16
Реканализация ХОКА	8	17,8	2	13,3	2	8

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии

Из Таблицы 8 видно, что в группах 1 и 3 были пациенты с более тяжелым поражением коронарных артерий. В группе 1 21 (46,6%) пациенту было выполнено двух- и трёхсосудистое ЧКВ, а 3 (6,7%) пациентам – стентирование ствола ЛКА, в то время как в группе 3 двух- и трёхсосудистое ЧКВ и ЧКВ ствола ЛКА было

проведено 11 (44%) и 4 (16%) больным, соответственно. Двум пациентам (4,4%) из группы 1 и одному пациенту (4%) из группы 3 интраоперационно было выполнено ВСУЗИ, по данным которого показаний для стентирования ствола ЛКА не было выявлено, им выполнялось ЧКВ других значимых поражений.

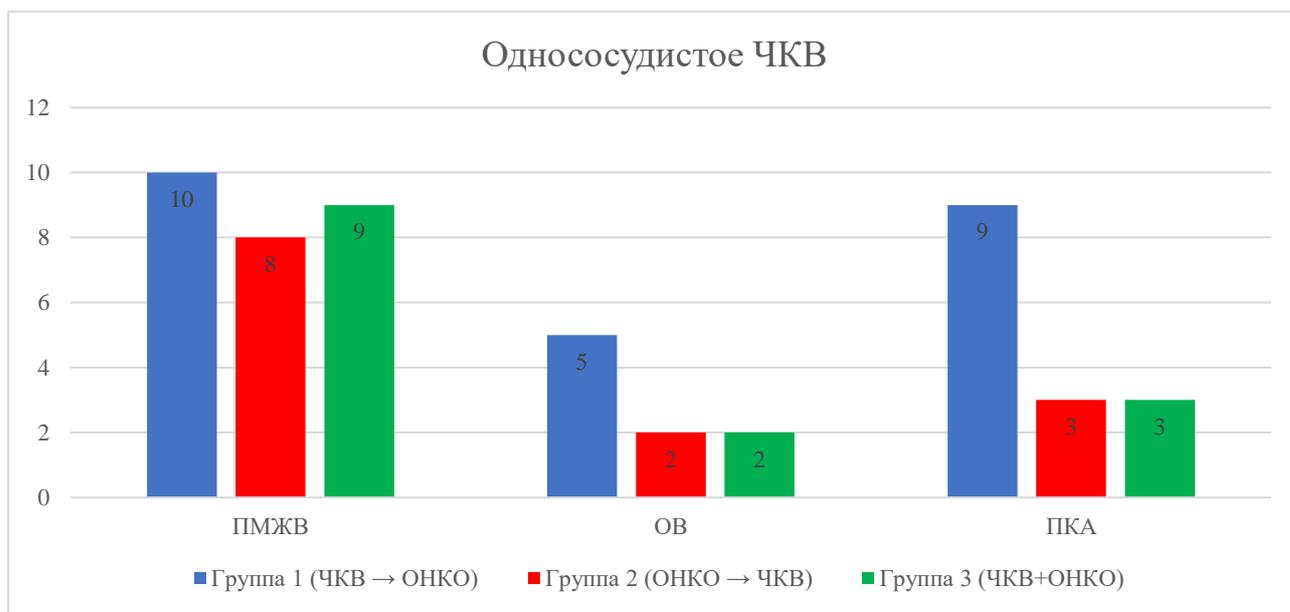


Рисунок 8 – Распределение выполненных ЧКВ по бассейнам

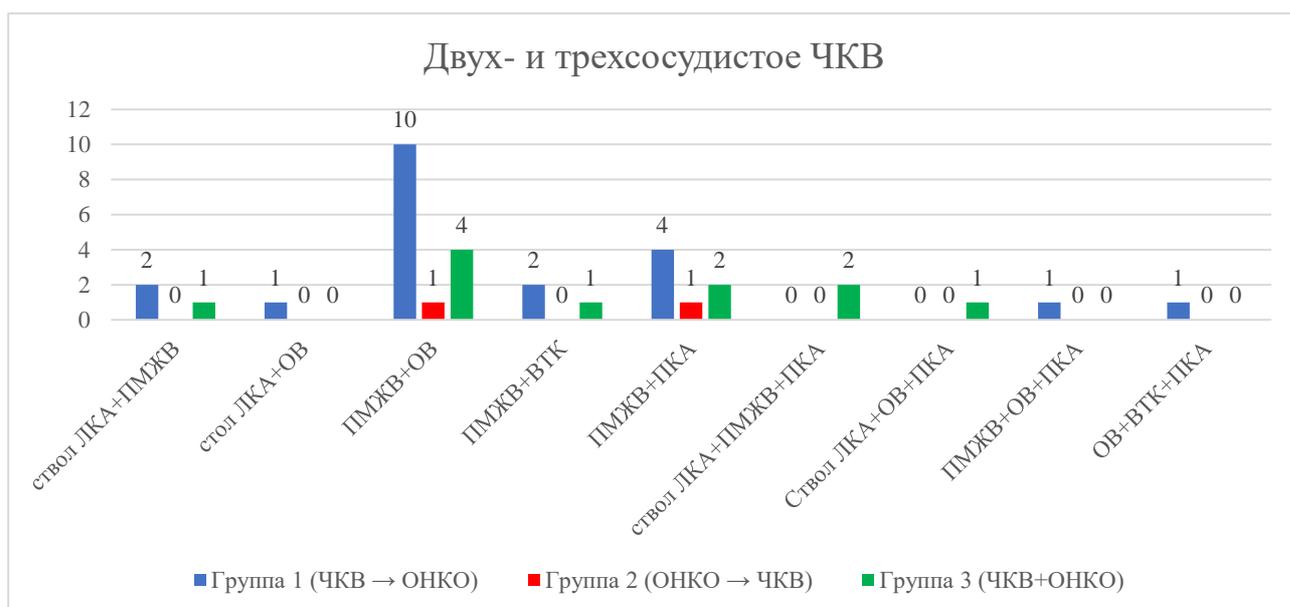


Рисунок 9 – Распределение выполненных ЧКВ по бассейнам

Оперативное вмешательство в бассейне ПМЖВ выполнено 58 (68,2%) пациентам, в бассейне ОВ – 31 (36,5%) пациенту, а в бассейне ПКА – 27 (37,8%) пациентам. Распределение ЧКВ по бассейнам представлено на Рисунке 8 и Рисунке 9. В среднем продолжительность ЧКВ составила $57,3 \pm 28,9$ минут (Me 50 [40–65]; 95% ДИ 63,5–51) (Таблица 9).

Таблица 9 – Длительность ЧКВ

Параметр	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 45	Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 15	Группа 3 ЧКВ+ОНК n = 25	p
Длительность ЧКВ (мин), Me (Q1–Q3)	50 (40–75)	50 (37,5–62,5)	50 (40–60)	0,619

Характеристика онкологических вмешательств

Во время выполнения онкологического этапа лечения, пациенты находились в профильных по нозологиям отделениях. Объем оперативного вмешательства определялся решением онкологического консилиума на основании стадии опухолевого процесса, количества пораженных регионарных лимфатических узлов, наличия отдалённых метастазов и рисков предполагаемых осложнений. Из 86 открытых вмешательств самыми частыми были: 13 (15,1%) – простатэктомий, 11 (12,8%) – резекций желудка, 8 (9,3%) – лобэктомий лёгкого, 7 (8,1%) – гемиколэктомий, 7 (8,1%) – резекций почки, 6 (7%) – гастрэктомий, 6 (7%) – нефрэктомий. Одной (1,2%) пациентке было выполнено лечение первично-множественного рака в два этапа: первым – мастэктомия, вторым – резекция почки. Общая структура выполненных онкологических вмешательств представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Оперативные вмешательства онкологического этапа

Вид вмешательства	n	%
Простатэктомия	13	15,1
Резекция желудка	11	12,8
Лобэктомия лёгкого	8	9,3
Гемиколэктомия	7	8,1
Резекция почки	7	8,1
Гастрэктомия	6	7
Нефрэктомия	6	7
Экстирпация пищевода	4	4,7
Резекция мочевого пузыря	3	3,5
Панкреатодуоденальная резекция	2	2,3
Криоабляция/криодеструкция ПЖ	2	2,3
Резекция сигмовидной кишки	2	2,3
Резекция легкого	2	2,3
Нефрадреналэктомия	2	2,3
Резекция печени	1	1,2
Резекция подвздошной кишки	1	1,2
Мезоколэктомия	1	1,2
Мастэктомия	1	1,2
Резекция пищевода+гастрэктомия	1	1,2
Резекция пищевода + резекция желудка	1	1,2
Резекция ПЖ+гастрэктомия	1	1,2
Удаление ЗНО + нефрэктомия	1	1,2
Нефрэктомия и тромбэктомия из НПВ	1	1,2
Цистпростэктомия	1	1,2
Эзофагэктомия	1	1,2

Примечание: ПЖ – поджелудочная железа; ЗНО – злокачественное новообразование; НПВ – нижняя полая вена

Двум (2,3%) пациентам с ЗНО поджелудочной железы интраоперационно было принято решение отказаться от расширенного радикального вмешательства. Им была выполнена криодеструкция опухолевого образования поджелудочной железы.

Длительность онкологического вмешательства в среднем составила $207,9 \pm 88,9$ минут (Me 200 [140–265]; 95% ДИ 227,05–188,7) (Таблица 11).

Таблица 11 – Длительность онкологических вмешательств

Параметр	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 45	Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 15	Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 25	p
Длительность онкологической операции (мин), M ± SD	223,89 ± 96,3	171,67 ± 73,6	200,8 ± 78,4	0,128

Этапность операций

Этапность выполнения реваскуляризации миокарда и открытого хирургического лечения онкологического заболевания определялись на мультидисциплинарном сердечно-сосудистом и онкологическом консилиумах, основываясь на стадии онкологического процесса, его распространенности, наличия осложнений в виде кровотечения, предполагаемого срока операбельности, степени поражений коронарных артерий и клинических проявлениях ИБС.

В группу 1 входили пациенты с тяжелым поражением коронарных артерий (15 (33,3%) пациентов – имели трёхсосудистое поражение коронарных артерий и 5 (11,1%) пациентов – поражение ствола ЛКА) и ЗНО, которое позволяло выполнить отсроченную радикальную операций. Данным пациентам первым этапом выполнялось ЧКВ с использованием в 36 (80%) случаях стентов, позволяющих сократить прием двойной антиагрегантной терапии до 1 месяца: голометаллические и бесполимерные стенты. Вторым этапом пациентам выполняли хирургическое лечение онкологического заболевания.

В группе 2 у 13 (86,7%) пациентов имелось одно- и двухсосудистое поражение и не наблюдалось поражение ствола ЛКА. Этой группе первым этапом выполняли хирургическое лечение онкологического заболевания, а далее ЧКВ. Всем 15 пациентам данной группы имплантировались стенты с лекарственным покрытием, и больные переводились на полноценную ДААТ.

В группу 3 также входили пациенты с тяжелым поражением коронарных артерий (13 (52%) пациентов имели трёхсосудистое поражение, 5 (20%) – поражение ствола ЛКА, а 24 (96%) пациента имели поражение ПМЖВ) и онкологическими заболеваниями, которые требовали скорейшего радикального лечения, поскольку прогрессирование онкологического процесса могло привести к нерезектабельности опухоли и появлению отдаленных метастазов (19 (76%) пациентов). У 6 (24%) пациентов ЗНО было осложнено кровотечением из опухолевых тканей. Поэтому назначение им ДААТ было ассоциировано с развитием тяжелых труднокупируемых кровотечений. В свою очередь, выполнение первым этапом онкологической операции при выраженных поражениях коронарных артерий представляло собой значительный риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений во время оперативного вмешательства. Поэтому мультидисциплинарным консилиумом было принято решение выполнить обе операции в один день. За 120 минут до эндоваскулярной операции пациентам давали нагрузочную дозу клопидогрела (600 мг) и ацетилсалициловой кислоты (300 мг). Выполнялось ЧКВ, после чего пациенты сразу же переводились в хирургической блок для выполнения оперативного лечения онкологического заболевания. Длительность между этапами лечения пациентов по группам представлена в Таблице 12.

Таблица 12 – Длительность между этапами лечения

Параметр	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
	ЧКВ→ОНКО n = 45	ОНКО→ЧКВ n = 15	ЧКВ+ОНКО n = 25	
Средняя длительность между этапами, дни Me (Q1–Q3)	54 (41–67)	43 (31,5–75)	-	0,349

2.3 Роль междисциплинарного консилиума в выборе оптимальной тактики лечения пациентов

В НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского еженедельно проводятся заседания сердечно-сосудистого и онкологического консилиумов, где персонифицировано проводится разбор, обсуждение и принятие решение о выборе метода лечения пациентов. Все пациенты без исключения с онкологическими заболеваниями в сочетании с ИБС обсуждаются на каждом из консилиумов по отдельности, где им определяется оптимальная стратегия лечения с точки зрения профиля консилиума. В состав мультидисциплинарного консилиума входят: кардиолог, кардиохирург, сосудистый хирург, рентгенэндоваскулярный хирург, анестезиолог-реаниматолог, абдоминальный и торакальный хирурги, хирург-уролог, онколог, химиотерапевт, специалист по лучевой диагностике. При необходимости приглашаются специалисты других профилей: эндокринолог, аллерголог, иммунолог и гематолог. Заключительное решение официально оформляется согласно действующему в Центре протоколу за подписью членов, ответственного секретаря и председателя консилиума (Приложение А и Б).

2.4 Периоперационная антиагрегантная терапия и типы имплантируемых стентов

Режим антиагрегантной терапии зависел от типа имплантируемых стентов, который в свою очередь определялся сроком и этапностью выполнения онкологической хирургической операции.

В группе 1 пациентам на раннем этапе нашего исследования в 14 (31,1%) случаях имплантировались голометаллические стенты, а в последующем – бесполимерные стенты в 22 (48,9%) случаях. Имплантация данных стентов позволила сократить прием ДААТ после ЧКВ до 1 месяца и далее перевести пациентов на монотерапию аспирином для безопасного проведения онкологического этапа лечения. В случае, когда пациенту имплантировался стент с лекарственным покрытием, а хирургическое вмешательство ввиду его срочности надо было выполнить в течение 6 месяцев, за 5–7 дней перед операцией пациенты переводились на монотерапию аспирином. Спустя 48 часов после проведения хирургического лечения, пациенты вновь возобновляли прием ДААТ.

В группе 2 пациентам ЧКВ выполнялось после хирургического лечения ЗНО. В виду этого необходимость в укороченном режиме ДААТ отсутствовала. Всем пациентам этой группы имплантировались стенты с лекарственным покрытием и ДААТ назначалась на срок не менее 6 месяцев с последующей консультацией кардиолога для оценки риска геморрагических, ишемических событий и продления ДААТ.

Особый подход к режиму ДААТ, разработанный в Центре, имел место у пациентов группы 3. В день оперативных вмешательств за 120 минут до начала ЧКВ пациенты принимали нагрузочную дозу клопидогрела (600 мг) и ацетилсалициловой кислоты (300 мг). Стентирование коронарных артерий в данной группе длилось в среднем $51 \pm 15,2$ минут. На момент вмешательства пациентам проводилась системная гепаринизация в дозировке 100 ЕД/кг массы тела. ЧКВ выполнялось под контролем анализа агрегационной активности тромбоцитов на аппарате Multiplate Analyzer и активного время свертывания крови. Пациентам данной группы в 21 (84%) случае

имплантировались стенты с лекарственным покрытием, в 2 (8%) случаях – бесполимерные стенты, в 2 (8%) случаях – стенты с биорезорбируемым полимером, в 3 (12%) случаях – голометаллические стенты (Таблица 13). После ЧКВ пациенты переводились в операционной блок для выполнения онкологической операции.

Таблица 13 – Характеристика имплантированных стентов

Параметр	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 45	Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 15	Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 25
Стенты с лекарственным покрытием	10 (22,2%)	15 (100%)	21 (84%)
Бесполимерные стенты (CRE8)	22 (48,9%)	0 (0%)	2 (8%)
Стенты с биорезорбируемым полимером (Synergy)	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)
Голометаллические стенты	14 (31,1%)	0 (0%)	3 (12%)

2.5 Критерии оценки результатов исследования

Оценка результатов исследования проводилась как в госпитальном, так и в отдаленном периодах. Госпитальный период определялся как время от момента госпитализации до выписки пациента из Центра для каждого этапа лечения. Отдаленный период определялся как время от выписки пациента из Центра до наступления смерти или последнего контакта с пациентом.

Критериями оценки госпитальных результатов лечения являлись следующие конечные точки:

- совокупная частота развития больших сердечно-сосудистых осложнений (МАССЕ) – смерть, ОИМ, ОНМК ишемического или геморрагического типа;

- совокупная частота развития больших хирургических осложнений (MASC) – смерть, кровотечение, повторная операция, инфекционные осложнения, дисфункции органов.

Хирургические осложнения также были оценены согласно классификации хирургических осложнений Clavien – Dindo.

Анализ отдаленного периода проводился на основании опроса, анкетирования (Приложение В), повторных приемов и госпитализаций, результатов консультаций в других медицинских учреждениях, результатов выполнения МСКТ, МРТ, анализов онкомаркёров, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, стресс-тестов и коронарографии.

Критериями оценки отдаленных результатов лечения являлись:

- конечные точки:
 - совокупная частота развития больших сердечно-сосудистых осложнений (MACCE) – смерть, ОИМ, ОНМК ишемического или геморрагического типа;
 - совокупная частота развития больших хирургических осложнений (MASC) – смерть, кровотечение, повторная операция, инфекционные осложнения, дисфункции органов;
- общая выживаемость;
- безрецидивная выживаемость.

2.6 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.

Для описания количественных переменных, данные объединяли в вариационные ряды и проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) или медиан (Me) и интерквартильного размаха (ИКР) в зависимости от нормальности распределения. Расчет нормальности

распределения выполнялся с использованием критерия Шапиро – Уилка. Номинальные данные описывались с помощью абсолютных величин и процентных долей. В сравнении независимых выборок при наличии нормального распределения, использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), в отсутствие нормального распределения использовался критерий Краскела – Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера в зависимости от числа наблюдаемых явлений менее 5. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Госпитальные результаты оценивались по частоте развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, ОНМК, а также хирургических осложнений (кровотечения, инфекционные осложнения, дисфункция органов) и малых осложнений (анемия, брадикардия, аритмия, гипотония).

Отдаленные результаты оценивались по частоте развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, ОНМК, онкологической смертности, прогрессирования онкологического заболевания, повторных реваскуляризация миокарда. Для оценки общей и безрецидивной выживаемости, а также свободы от сердечно-сосудистых событий (МАССЕ, ИМ) и повторных эндоваскулярных вмешательств использовали построении кривых методом Каплан – Мейер; при сравнении групп использовался Log – rank тест.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Госпитальные результаты лечения

За госпитальный период при проведении ЧКВ и онкологических операций (всего 172 вмешательства) отмечено 3 (3,5%) летальных исхода: 2 (4,4%) – в группе 1 (пациенты, которым первым этапом выполнялось ЧКВ, вторым – онкологическая операция), 1 (4%) – в группе 3 (пациенты, которым выполнялись одномоментные вмешательства), причинами которых были осложнения, возникшие после онкологических хирургических вмешательств (Таблица 14). В группе 1 один (2,2%) пациент умер от массивного кровотечения после резекции почки (пациент во время проведения онкологического этапа оперативного вмешательства получал монотерапию – аспирин). У второго (2,2%) пациента летальный исход наступил на 5 сутки после резекции желудка, вследствие полиорганной недостаточности на фоне фульминантного инфекционно-токсического шока. В группе 3 – 1 (4%) пациент умер на 5 сутки после резекции сигмовидной кишки вследствие полиорганной недостаточности на фоне фульминантного инфекционно-токсического шока.

Большое сердечно-сосудистое событие имело место только у 1 (1,2%) пациента и было связано с периоперационным ИМ. Данному пациенту изначально было запланировано одномоментное выполнение ЧКВ и онкологического вмешательства. Однако, стентирование голометаллическим стентом ПМЖВ у пациента осложнилось развитием отека лёгких, что потребовало перевода пациента в реанимационное отделение. После стабилизации его состояния через 3 суток ему была выполнена гастрэктомия на фоне двойной антиагрегантной терапии. На 10 сутки после гастрэктомии у больного возник острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST, в связи с чем он был экстренно переведен в рентгеноперационную, для выполнения коронарографии. По результатам КГ выявлен был выявлен тромбоз ранее имплантированного стента в ПМЖВ.

Произведена успешная реканализация и повторное стентирование ПМЖВ с достижением оптимального ангиографического результата, восстановлен антеградный кровоток ТІМІ 3. В последующем на госпитальном этапе у пациента не возникали нарушения коронарного кровоснабжения.

Таблица 14 – Осложнения на госпитальном этапе

Параметр	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 45		Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 15		Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 25		p
	n	%	n	%	n	%	
Сердечно-сосудистые осложнения							
МАССЕ	1	2,2	0	0	0	0	–
ИМ	1	2,2	0	0	0	0	–
ОНМК	0	0	0	0	0	0	–
Хирургические осложнения							
Кровотечение	1	2,2	1	6,7	4	16	0,098
Дисфункция органа	3	6,7	0	0	4	16	–
Инфекционное осложнение	4	8,9	1	6,7	2	8	0,963
Повторное хирургическое вмешательство	2	4,4	2	13,3	3	12	0,398
Малые осложнения: аритмия, гипотония, брадикардия, анемия	17	37,8	6	40	18	72	0,02
Летальный исход	2	4,4	0	0	1	4	–

Примечание: МАССЕ – Major Adverse Cardiac Events (большие сердечно-сосудистые осложнения); ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Объем кровопотери при онкологической операции для каждой из групп представлен в Таблице 15.

Таблица 15 – Объем кровопотери при онкологической операции

Параметр	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 45	Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 15	Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 25	p
Объем кровопотери, мл Me (Q1–Q3)	300 (100 – 500)	200 (125–400)	400 (100–600)	0,506

Достоверных различий по данному показателю между тремя группами нами не было выявлено ($p = 0,506$).

Кровотечение после хирургического лечения онкологического заболевания развилось у 6 (7,06%) пациентов: у 2 (2,4%) (из группы 2 и 3) источником кровотечения была послеоперационная рана. Было выполнено повторное ушивание послеоперационной раны в обоих случаях. У 1 (1,17%) пациента из группы 1 источником кровотечения была паренхима почки после резекции опухолевого образования, что в конечном итоге привело к летальному исходу, у 1 (1,17%) пациента из группы 3 осложнение потребовало повторного оперативного вмешательства, однако источник кровотечения при релапаротомии не выявили (выполнена санация и дренирование брюшной полости). В последующем в госпитальном периоде у этого пациента рецидива кровотечения не наблюдалось. У 2 (2,4%) пациентов из группы 3 с желудочно-кишечным и геморроидальным кровотечением проведено успешное консервативное лечение.

Всего на момент хирургического онкологического вмешательства 27 (31,7%) пациентов принимали ДААТ: 2 (4,4%) пациента в группе 1, и все 25 (100%) пациентов – в группе 3. При сравнении частоты кровотечения в зависимости от приема на момент хирургического вмешательства ДААТ, статистически значимых различий не было получено ($p = 0,078$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Частота кровотечений у пациентов в зависимости от приема ДААТ

Фактор риска	Частота кровотечения				p
	Пациенты, принимающие ДААТ (n = 27)		Пациенты без ДААТ (n = 58)		
	n	%	n	%	
ДААТ	4	14,8	2	3,4	0,078

Примечание: ДААТ – двойная антиагрегантная терапия

Повторным хирургическим вмешательствам подверглись 7 (8,2%) пациентов в связи с развитием осложнений. Структура выполненных повторных операций представлена в Таблице 17.

Таблица 17 – Повторные хирургические вмешательства

Вид повторного вмешательства	n	%
Повторное наложение бронхиального анастомоза	1	1,2
Ревизионная релапаротомия	2	2,4
Санация и удаление гематомы плевральной полости	1	1,2
Ликвидация подвесной еюностомы	1	1,2
Эвакуация гематомы, ушивание эвентрации кишки	1	1,2
Санация и дренирование брюшной полости	1	1,2

Малые осложнения после хирургического этапа лечения онкологического заболевания имели место у 41 (48,2%) пациента, из них: у 17 (37,8%) – в группе 1, у 6 (40%) – в группе 2, у 12 (72%) – в группе 3, (p = 0,02). К малым осложнениям относили: нарушения ритма сердца, гипотонию, брадикардию и анемию.

Наиболее часто среди них наблюдалась анемия. Так анемия со снижением гемоглобина менее 90 г/л имела место у 30 (35,3%). При сравнительном анализе

частоты возникновения анемии после онкологической операции у пациентов, которые принимали ДААТ, по сравнению с теми, кто её не принимал выявлена статистически значимая разница ($p = 0,014$). Шансы развития анемии у пациентов, принимающих ДААТ увеличивались в 3,58 раз (95% ДИ 1,37–9,36). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя сила связи ($V = 0,289$).

Таблица 18 – Частота развития анемии в зависимости от приема ДААТ

Фактор риска	Частота развития анемии				p	ОШ; 95% ДИ
	Пациенты, принимающие ДААТ (n = 27)		Пациенты без ДААТ (n = 58)			
	n	%	n	%		
ДААТ	15	55,6	15	25,9	0,014	3,58; 1,37–9,36

Примечание: ДААТ – двойная антиагрегантная терапия

Все малые осложнения на госпитальном этапе были пролечены консервативно.

Тяжесть развившихся осложнений согласно классификации Clavien – Dindo представлена следующим образом: II степень имела место у 29 (34,1%) пациентов, IIIА класс – у 4 (4,7%) пациентов, IIIВ степень у 6 (7,1%) пациентов, IVА степень – у 3 (3,5%), V степень – у 3 (3,5%) пациентов (Таблица 19).

Таблица 19 – Тяжесть осложнений по классификации Clavien – Dindo

Степень	Группа 1 ЧКВ→ОНКО (n = 45)		Группа 2 ОНКО→ЧКВ (n = 15)		Группа 3 ЧКВ+ОНКО (n = 25)		p
	n	%	n	%	n	%	
II степень	11	24,4	4	26,7	13	52	0,059
IIIА степень	5	11,1	0	0	0	0	–
IIIВ степень	1	2,2	2	13,3	3	12	0,113
IVА степень	1	2,2	0	0	2	8	–
IVВ степень	0	0	0	0	0	0	–
V степень	2	4,4	0	0	1	4	–

Медиана количества койко-дней после стентирования коронарных артерий в группе 1 составила 5 (4–9) дней, в группе 2 – 4 (3–5) дня, в группе 3 – 14 (12–17,5) дней, так как эндоваскулярный и онкологический этап были совмещены ($p < 0,01$). Медиана количества койко-дней после онкологической хирургической операции в группе 1 составила 17 (13–21) дней, в группе 2 – 14 (11,5–15,5) дней, в группе 3 – 14 (12–17,5) дней ($p = 0,058$). Среднее количество дней пребывания в ОРИТ после хирургического лечения в группе 1 составило 1 (1–1) день, в группе 2 – 1 (1–1) день, в группе 3 – 2 (1–3) дня ($p = 0,07$) (Таблица 20). Таким образом, длительность пребывания в ОРИТ пациентов после онкологических операций, которым выполнялись одномоментные вмешательства была статистически значимо больше, чем у пациентов, которым выполнялись этапные вмешательства.

Таблица 20 – Среднее количество койко-дней после операций

Параметры	Группа 1 ЧКВ→ОНКО (n = 45)	Группа 2 ОНКО→ЧКВ (n = 15)	Группа 3 ЧКВ+ОНКО (n = 25)	p
Количество дней после ЧКВ, Me (Q1–Q3)	5 (4–9)	4 (3–5)	14 (12–17,5)	< 0,01
Количество дней после хирургического лечения, Me (Q1–Q3)	17 (13–21)	14 (11,5–15,5)		0,058
Количество дней в ОРИТ после ЧКВ, Me (Q1–Q3)	-	-	2 (1–3)	-
Количество дней в ОРИТ после хирургического лечения, Me (Q1–Q3)	1 (1–1)	1 (1–1)		0,007

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Из центра в удовлетворительном состоянии были выписаны 82 (96,4%) пациента под наблюдение кардиологов и хирургов-онкологов по месту жительства.

3.2 Отдаленные результаты лечения

Отдаленные результаты лечения были оценены у 71 (86,5%) из 82 пациентов, выписанных из Центра на основании амбулаторных осмотров, повторных госпитализаций, данных телефонного анкетирования. Пациенты, с которыми не удалось установить контакт, были исключены из анализа отдаленных результатов исследования. Статистическая обработка данных проводилась исходя из величины общей выборки n = 71: группа 1 – n = 39 (54,9%), группа 2 – n = 14 (19,7%), группа 3 – n = 18 (25,4%).

Длительность периода наблюдения в среднем в группе 1 составила $31,9 \pm 19,6$ месяцев (Ме 24,4 [16,3–49,2]; 95% ДИ 25,6–38,3), в группе 2 – $42,5 \pm 12,8$ месяцев (Ме 41,6 [34,8–53,3]; 95% ДИ 35,1–49,9), в группе 3 – $33,6 \pm 18,4$ месяцев (Ме 28,7 [24–45]; 95% ДИ 24,5–42,3), ($p = 0,101$).

Всего в отдалённом периоде умерло 19 (26,8%) пациентов (Таблица 21), из которых 13 (18,3%) от онкологического процесса, а 6 (8,4%) от других причин. В группе 1 имело место 10 (25,6%) смертей: 6 (15,4%) – от прогрессирования ЗНО, 1 (2,6%) – от ОНМК геморрагического типа на фоне затяжного гипертонического криза, 1 (2,6%) – от осложнений новой коронавирусной инфекции, установить причину смерти еще одного (2,6%) пациента не удалось. В группе 2 было зарегистрировано 2 (14,3%) смерти от прогрессирования ЗНО. В группе 3 имело место 7 (38,9%) летальных исходов: 5 (27,8%) – от прогрессирования онкологического заболевания, 1 (5,6%) – от осложнений новой коронавирусной инфекции, 1 (5,6%) – от кровотечения вследствие осложнения после операции по поводу мочекаменной болезни.

Таблица 21 – Отдаленные результаты лечения

Параметр	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 39		Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 14		Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 18		Всего n = 71		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Смерть от всех причин:	10	25,6	2	14,3	7	38,9	19	26,8	0,435
ИМ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ОНМК	1	2,6	-	-	-	-	1	1,4	-
ЗНО	6	15,4	2	14,3	5	27,8	13	18,3	0,506
COVID-19	1	2,6	-	-	1	5,6	2	2,8	-
ТЭЛА	1	2,6	-	-	-	-	1	1,4	-

Кровотечение	-	-	-	-	1	5,6	1	1,4	-
Другие причины	1	2,6	-	-	-	-	1	1,4	-
МАССЕ:	2	5,1	1	7,1	1	5,6	4	5,6	1
ИМ	1	2,6	1	7,1	-	-	2	2,8	-
ОНМК	1	2,6	-	-	1	5,6	2	2,8	-

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЗНО – злокачественное новообразование, COVID-19 – новая коронавирусная инфекция; ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии; МАССЕ – Major Adverse Cardiac Events (большие сердечно-сосудистые осложнения)

Среди больших сердечно-сосудистых осложнений наблюдались: 1 (2,6%) ИМ в группе 1 и ещё 1 (7,1%) ИМ – в группе 2. В обоих случаях пациенты были госпитализированы в лечебное учреждение, где им было выполнено успешное стентирование коронарных артерий. Стоит особо отметить, что в отдалённом периоде не было зафиксировано ни одного летального исхода от ИМ.

В отдалённом периоде прогрессирование онкологического заболевания было отмечено у 19 (26,8%) пациентов: в группе 1 – у 11 (28,2%) пациентов, в группе 2 – у 3 (21,4%) человек, в группе 3 – у 5 (27,8%) пациентов. Повторным онкологическим вмешательствам подверглись 4 (10,2%) пациента из группы 1. После оперативных вмешательств адъювантному противоопухолевому лечению подверглись 22 (31%), лучевой терапии – 8 (11,3%) пациентов (Таблица 22).

Таблица 22 – Онкологический статус пациентов в отдаленном периоде

Параметр	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 39		Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 14		Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 18		Всего n = 71		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Прогрессирование ЗНО	11	28,2	3	21,4	5	27,8	19	26,8	0,937

Параметр	Группа 1 ЧКВ→ОНКО n = 39		Группа 2 ОНКО→ЧКВ n = 14		Группа 3 ЧКВ+ОНКО n = 18		Всего n = 71		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Повторные вмешательства	4	10,2	-	-	-	-	1	1,4	-
Адьювантное противоопухолевая лечение	12	30,8	3	21,4	7	38,9	22	31	
Лучевая терапия	7	17,9	0	0	1	5,6	8	11,3	-

Общая выживаемость пациентов с ИБС в сочетании с онкологическим заболеванием, которым выполнялось эндоваскулярная реваскуляризация и онкологическая операция, в отдалённом периоде была оценена методом Каплан – Мейера (Рисунок 10) и составила 73,2%: в группе 1 – 74,4%, в группе 2 – 85,7%, в группе 3 – 61,1%. При проведении Log – rank теста различий между группами статистически значимо не было выявлено ($p = 0,245$).

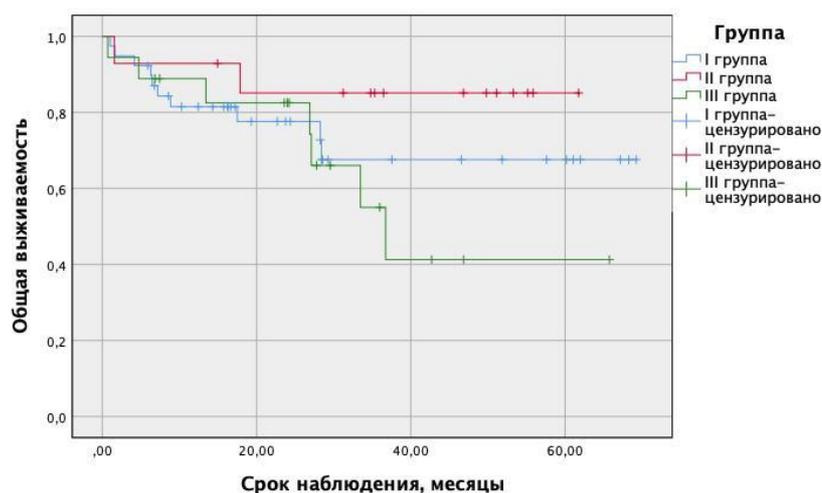


Рисунок 10 – Общая выживаемость пациентов

Безрецидивная выживаемость пациентов (Рисунок 11) после проведения двух этапов лечения составила 66,2%: в группе 1 – 64,1%, в группе 2 – 78,6%, в группе 3 – 61,1% ($p = 0,302$).

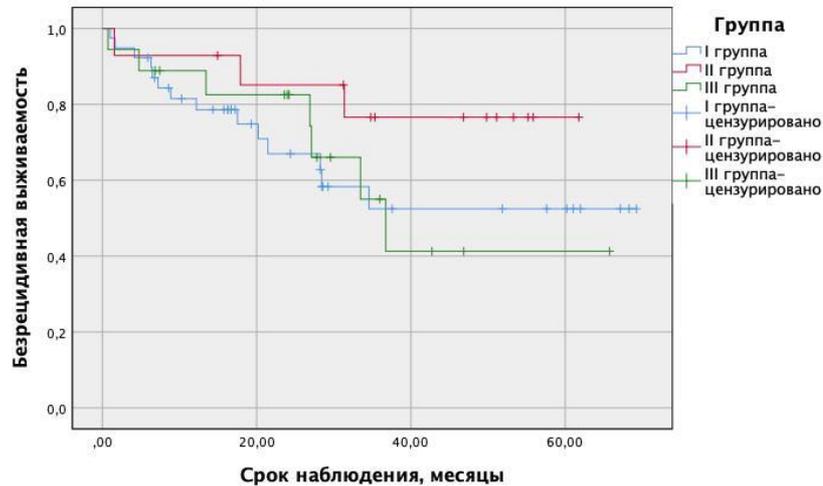


Рисунок 11 – Безрецидивная выживаемость пациентов по группам

Безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии онкологического процесса (Рисунок 12) составила для пациентов с I стадией 81%, со II стадией – 68,4%, с III стадией 54,5%, с IV стадией – 55,6%, ($p = 0,28$).

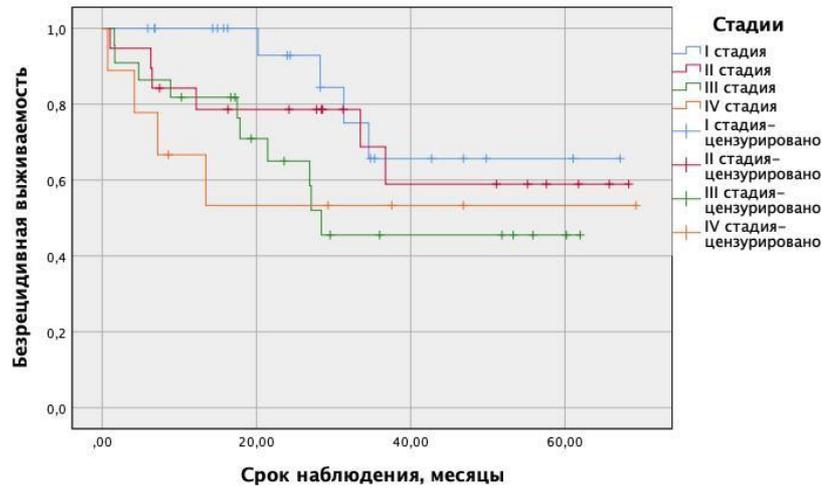


Рисунок 12 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от стадии онкологического процесса

Большие сердечно-сосудистые осложнения (МАССЕ) наблюдались у 4 (5,6%) пациентов: 2 ОНМК (по одному случаю в группе 1 и 3) и 2 ИМ (по одному случаю в группе 1 и 2). Свобода от больших сердечно-сосудистых осложнений составила 94,4% и представлена на Рисунке 13.

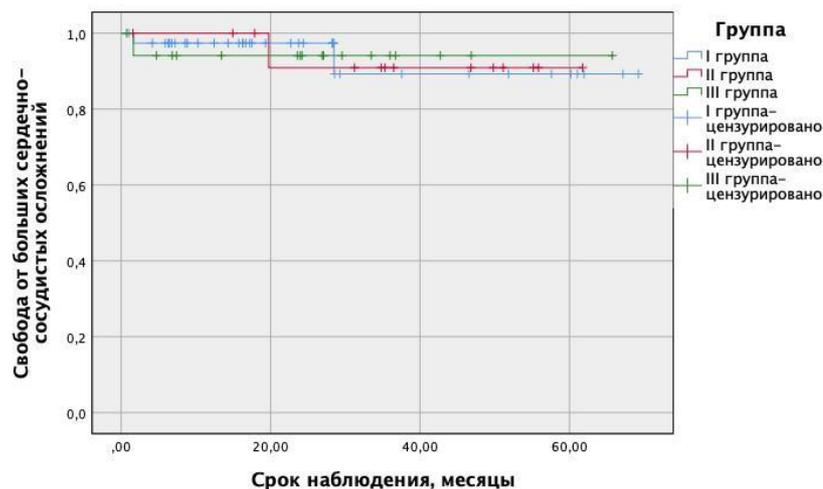


Рисунок 13 – Выживаемость, свободная от МАССЕ

Общая свобода от ИМ (Рисунок 14) у пролеченных пациентов составила 97,2%: в группе 1 – 97,4%, в группе 2 – 92,9%, в группе 3 – 100% ($p = 0,657$).

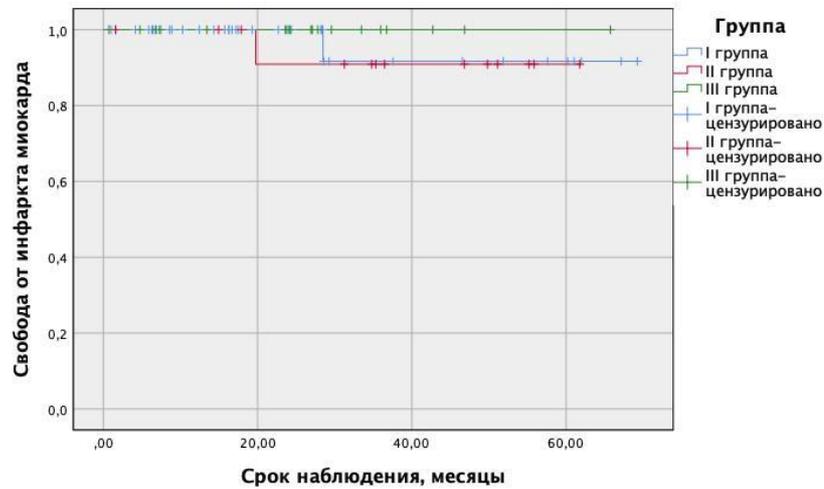


Рисунок 14 – Выживаемость, свободная от ИМ

Всего в отдаленном периоде повторной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда были подвергнуты 8 (11,3%) пациентов: 2 (2,8%) пациентам ЧКВ выполнялось по экстренным показаниям в связи с развитием ОКС, остальным 6 (8,5%) пациентам ЧКВ выполнялось в плановом порядке по показаниям. Таким образом, выживаемость, свободная от реваскуляризации миокарда (Рисунок 15) составила 88,7%: в группе 1 – 82,1%, в группе 2 – 92,9%, в группе 3 – 100% ($p = 0,066$).

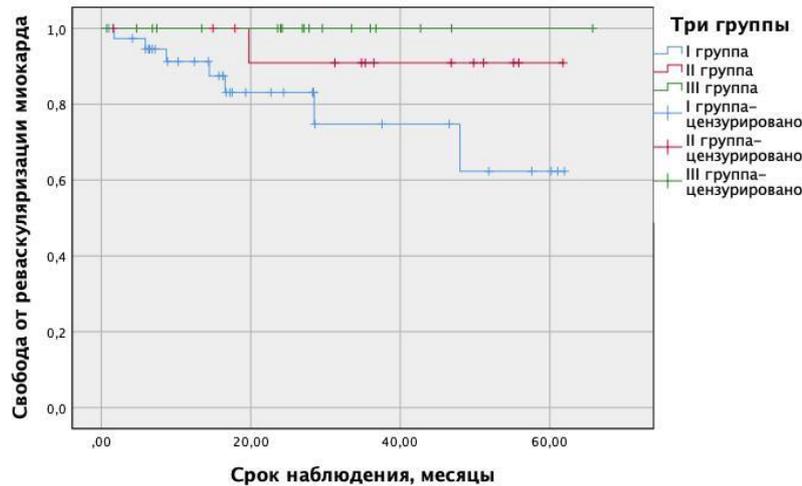


Рисунок 15 – Выживаемость, свободная от повторной реваскуляризации миокарда

Анализ результатов лечения пациентов с ИБС в сочетании с онкологическими заболеваниями продемонстрировал эффективность мультидисциплинарного подхода в лечении этой тяжелой группы больных. Первичное ЧКВ позволило пациентам безопасно перенести онкологическую операцию. Одномоментный подход (выполнение ЧКВ и хирургического лечения ЗНО) показал свою эффективность и безопасность в отсутствии кардиальной смертности на госпитальном этапе; не было выявлено статистически значимой разницы по частоте кровотечений ($p = 0,098$), инфекционных осложнений ($p = 0,963$), повторных хирургических вмешательств ($p = 0,398$) по сравнению с другими подходами лечения. Увеличенная частота малых осложнений в группе 3 ($p = 0,02$) в большей степени обусловлена анемией, которая была ассоциирована с приемом пациентами в периоперационном хирургическом периоде ДААТ ($p = 0,014$; ОШ 3,58, 95% ДИ 1,37–9,36). При этом все малые осложнения были купированы консервативно на госпитальном этапе.

Более низкие показатели общей и безрецидивной выживаемости группы 3 (61,1% и 61,1%, соответственно), статистически значимо не различались по сравнению с другими группами ($p = 0,245$ и $p = 0,302$, соответственно). Эндоваскулярный подход в лечении пациентов с ИБС в сочетании с

онкологическими заболеваниями позволил избежать 94,4% пациентов больших сердечно-сосудистых событий, 97,2% ИМ, а также продемонстрировал полную свободу от кардиальной смертности в отдаленном периоде.

3.3 Клинические примеры

Клиническое наблюдение №1

Пациент Е. 68 лет, поступил в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в плановом порядке с жалобами на загрудинные боли, одышку при умеренной физической нагрузке, эпизодические ноющие боли в поясничной области слева. Из анамнеза известно, что в апреле 2021 года перенес новую коронавирусную инфекцию с пневмонией (степень поражения лёгких КТ – 2), во время госпитализации получал лечебную дозу антикоагулянтов – ривароксабан 20 мг, на фоне которого отмечалась макрогематурия. По данным МСКТ выявлено объемное образование левой почки. После выписки из стационара стал отмечать загрудинные боли и одышку при умеренной физической нагрузке, проходящие в покое. В конце мая был госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом: декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В Центре пациенту выполнили повторное МСКТ, по данным которой выявлено новообразование левой почки с опухолевым тромбом в просвете левой почечной вены (Рисунок 16).



Рисунок 16 – МСКТ с контрастированием, красным кругом обведено опухолевое образование левой почки с тромбом

Учитывая анализы и жалобы, пациент был консультирован кардиологом. По данным ЭхоКГ: размеры всех полостей сердца увеличены (левая атриомегалия); субтотальная гипокинезия миокарда ЛЖ. ФВ по Симпсону составила 28–32%, КДО = 192 мл, КСО = 138 мл, митральная недостаточность (МН) 2–3 ст., трикуспидальная недостаточность (ТН) 2–3 ст., лёгочная гипертензия (ЛГ) 1 ст. Пациенту было рекомендовано выполнить сцинтиграфию миокарда, по результатам которой определялся дефект перфузии (площадь 14%) верхушки и апикальных сегментов передней, передне-перегородочной и боковой стенок ЛЖ (ФВ 19%).

В Центре эндоваскулярной хирургии пациенту выполнена коронарография, по данным которой выявлено многососудистое поражение: хроническая тотальная окклюзия ПКА, хроническая тотальной окклюзия ПМЖВ, стеноз ВТК-2 60%, тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax Score – 25,5 баллов (Рисунок 17.1, Рисунок 17.2 и Рисунок 17.3).

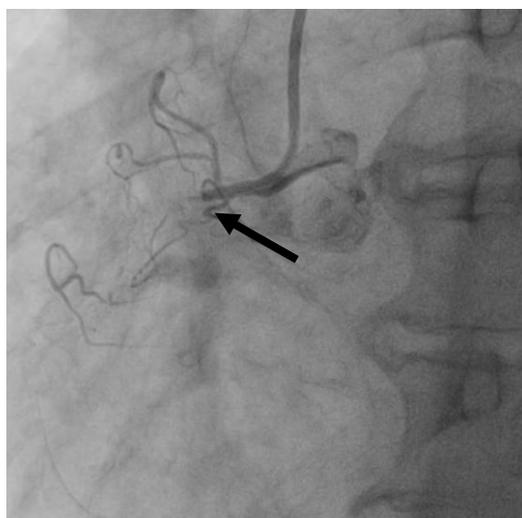


Рисунок 17.1 – Хроническая окклюзия ПКА

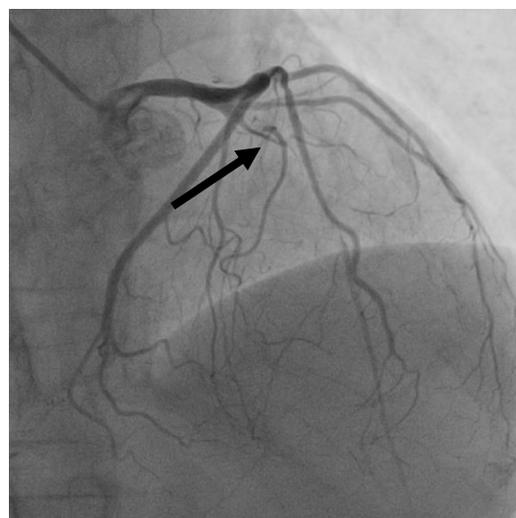


Рисунок 17.2 – Хроническая окклюзия ПМЖВ

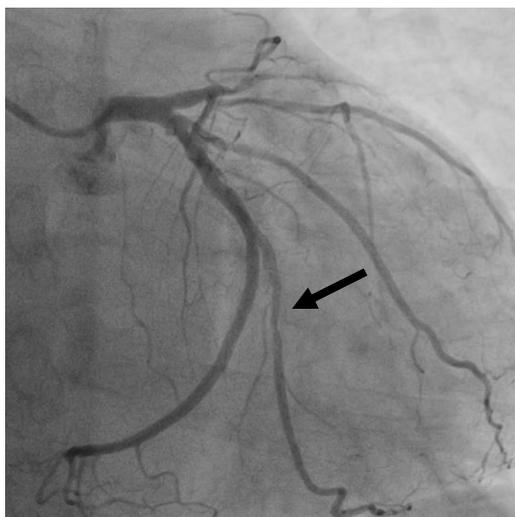


Рисунок 17.3 – Стеноз ВТК-2

На основании данных жалоб, анамнеза и дополнительных исследований был сформулирован диагноз: ЗНО левой почки, T3bN0M0, III ст. Опухолевый тромб левой почечной вены. ИБС. ПИКС неизвестной давности. Стенокардия напряжения II ФК. Артериальная гипертензия III стадии, III степени, риск ССО 4. ХСН со сниженной ФВ II А стадии, II ФК по NYHA.

Пациент был обсуждён на онкологическом и сердечно-сосудистом консилиумах. Учитывая в анамнезе макрогематурию на фоне приема антикоагулянтов, наличие клиники стенокардии, тяжелого поражения коронарного русла, а также стадии опухолевого процесса, принято решение о выполнении вмешательств в один день: ЧКВ ПМЖВ и левосторонней нефрэктомии.

В день оперативных вмешательств трансрадиальным доступом пациенту было успешно выполнены механическая реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование проксимального и среднего сегментов ПМЖВ стентом с лекарственным покрытием Xience Xpedition 2,5x48 мм (Рисунок 18.1 и Рисунок 18.2).

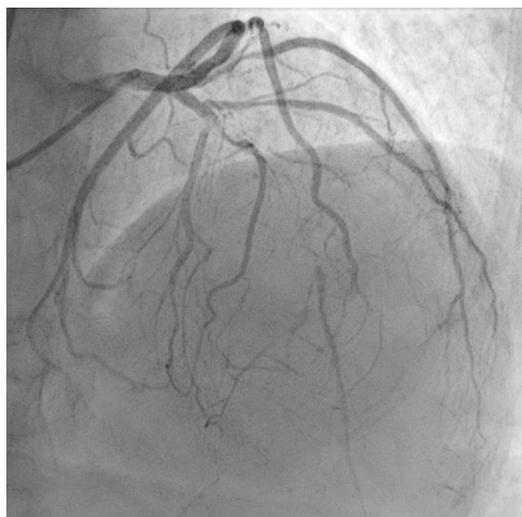


Рисунок 18.1 – Хроническая окклюзия ПМЖВ



Рисунок 18.2 – Механическая реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование ПМЖВ

После ЧКВ пациент был незамедлительно переведен в хирургическую операционную. Урологической бригадой были выполнены левосторонняя нефрэктомия с тромбэктомией из левой почечной вены, парааортальная лимфаденэктомия. Операция длилась 105 минут. Кровопотеря при операции составила 100 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент был выписан на 13 сутки после оперативных вмешательств. Спустя 2 года после выписки из Центра пациент чувствует себя удовлетворительно, загрудинных болей не отмечает, с периодичностью наблюдается у онколога и кардиолога по месту жительства. Повторных реваскуляризаций миокарда и вмешательств по поводу онкологических заболеваний не было.

Клиническое наблюдение №2

Пациент Б., 74 лет поступил в Центр в плановом порядке с жалобами на сухой кашель. Пациенту была выполнена МСКТ органов грудной клетки, по данным

которой в S2 сегменте правого легкого визуализируется новообразование с неровными бугристыми контурами, размерами 6,6 см в диаметре (Рисунок 19).

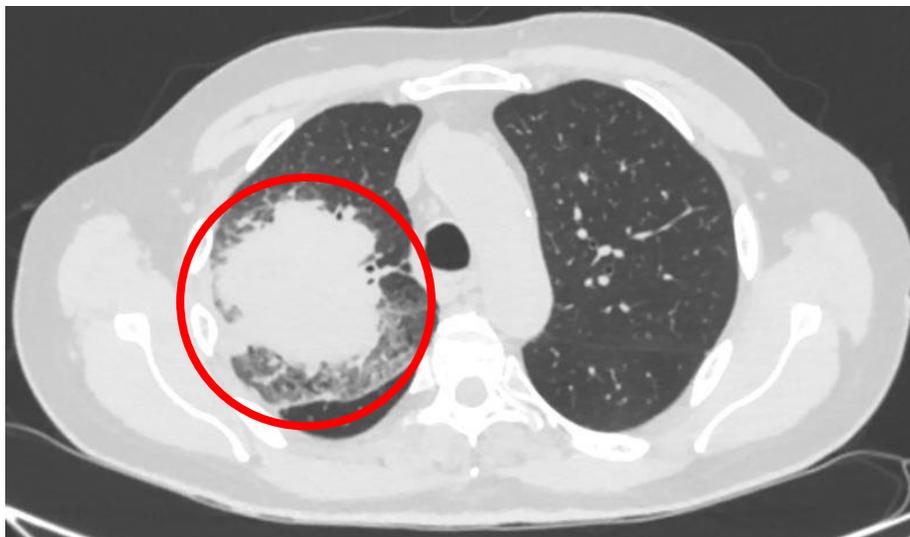


Рисунок 19 – МСКТ органов грудной клетки, образование правого лёгкого

В отделении торакальной хирургии выполнена трансторакальная биопсия, по результатам гистологического исследования в опухолевом материале верифицирован неороговевающий плоскоклеточный рак. Был консультирован кардиологом, предъявлял жалобы на боли в икроножных мышцах при ходьбе на дистанцию до 300 м, снижение толерантности к физическим нагрузкам, а также нерегулярные сжимающие боли за грудиной. По данным ЭхоКГ: ФВ:64%, КДО = 109мл, отмечается акинез базального и гипокинез средне-нижнего сегментов ЛЖ с компенсаторной гиперкинезией остальных сегментов, умеренная митральная и небольшая трикуспидальная регургитации. Согласно результатам МСКТ с контрастным усилением, у пациента отмечалась окклюзия общей и наружной подвздошных артерий слева, окклюзии поверхностных бедренных артерий с обеих сторон. С учетом ограничения выполнения стресс-тестов в виде хронической ишемии нижних конечностей, пациент был направлен на выполнение коронарографии. По данным коронарографии были выявлены хронические окклюзии в средних сегментах ПМЖВ, ПКА и ОБ, Syntax Score составил

39,5 баллов. Пациент был обсужден на онкологическом и сердечно-сосудистом консилиумах, принято решение о выполнении ЧКВ с использованием БПС, а спустя месяц верхнюю лобэктомию справа.

Первым этапом были выполнены механическая реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование среднего сегмента ПМЖВ бесполимерным стентом Cre8 2,75x38 мм (Рисунок 20.1 и Рисунок 20.2), а также механическая реканализация, баллонная ангиопластика и стентирование проксимального и среднего сегмента ОВ бесполимерным стентом Cre8 2,50x46 мм с достижением антеградного кровотока в обоих бассейнах, TIMI 3. (Рисунок 20.3 и Рисунок 20.4).

После ЧКВ пациент отметил улучшение самочувствия в виде повышения толерантности к физическим нагрузкам. Выписан на 5 сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Поступил в торакальное отделение спустя 33 дня после ЧКВ. За 7 дней до открытого хирургического вмешательства пациент был переведён на монотерапию аспирином. Оперативное вмешательство выполнено в объеме расширенной верхней лобэктомии справа. Длительность операции составила 170 мин, кровопотеря – 100 мл. В послеоперационном периоде наблюдалась длительная недостаточность аэростаза. Плевральный дренаж из переднего плеврального синуса удален на 4 сутки после операции. На 11 сутки после операции отмечено нарастание подкожной эмфиземы. Выполнено МСКТ ОГК, лёгкое расправлено, выявлена эмфизема мягких тканей. На фоне продолжительного дренирования плевральной полости отмечалась положительная динамика. Плевральный дренаж из заднего синуса удален на 15 сутки после операции. На контрольной рентгенограмме лёгкие расправлены, жидкости в плевральных полостях нет. Пациент выписан 17 сутки после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии.

Спустя 19 месяцев после выписки из Центра состояние пациента удовлетворительное. По данным контрольных исследований прогрессирования онкологического заболевания не отмечено. Болевых ощущений в грудной клетке не отмечает, повторных реваскуляризаций миокарда не было.

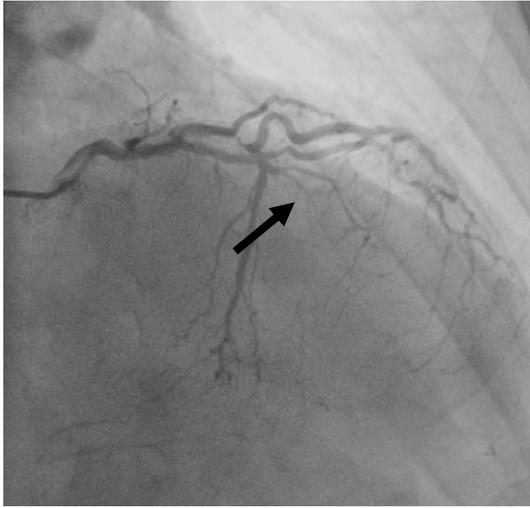


Рисунок 20.1 – Хроническая окклюзия ПМЖВ

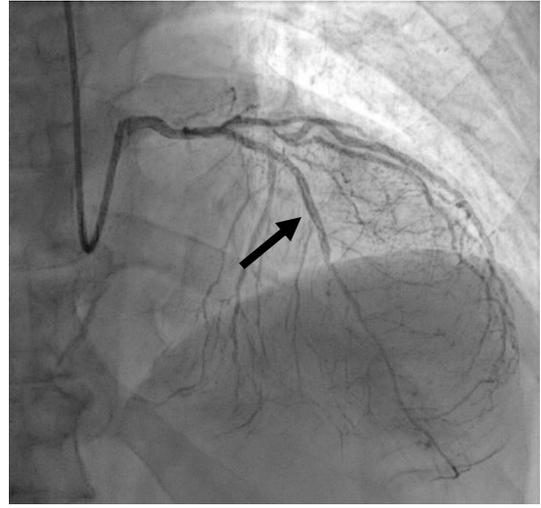


Рисунок 20.2 – Реканализация, ангиопластика и стентирование ПМЖВ

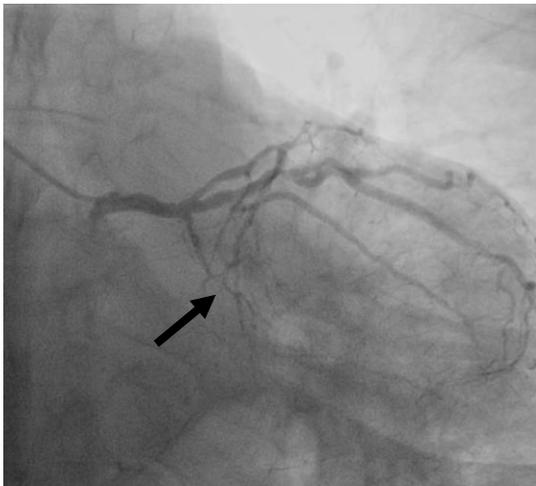


Рисунок 20.3 – Хроническая окклюзия ОВ

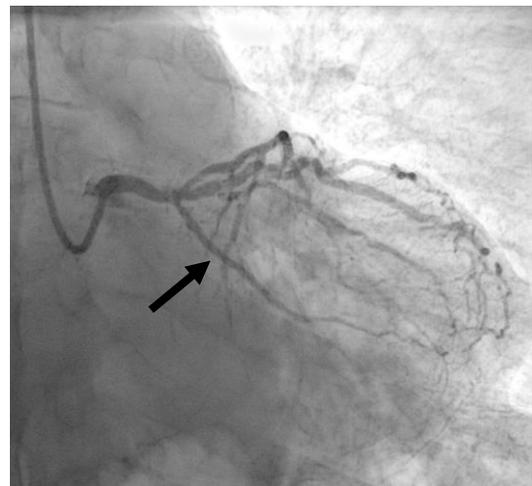


Рисунок 20.4 – Реканализация, ангиопластика и стентирование ОВ

Клиническое наблюдение №3

Пациент Т. 82 лет госпитализирован в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с жалобами на одышку при незначительное физической нагрузке, проходящую в покое. Из анамнеза: ранее пациент перенес ИМ, давность которого не известна, в 2020 году отмечен пароксизм фибрилляции предсердий (ФП). В 2020 году выполнена коронарография, по данным которой выявлено многососудистое поражение коронарного русла, проведено стентирование ПКА. По данным ЭхоКГ: дегенеративно-кальцинированный порок аортального клапана с формированием тяжелого стеноза и легкой недостаточности (пиковый градиент – 86 мм рт. ст., средний градиент – 45 мм рт. ст., ЕОА = 0,64 см²). Глобальная систолическая функция ЛЖ снижена, ФВ ЛЖ = 44% по Симпсону; нарушения локальной сократимости: выраженный гипокинез-акинез среднего и верхушечного передне-перегородочного сегмента. В ходе предоперационного обследования, пациенту была выполнена ЭГДС, по результатам которой выявлена аденома желудка с дисплазией высокой степени. Пациенту было рекомендовано эндоскопическое электрохирургическое удаление образования желудка.

В Центре эндоваскулярной хирургии была выполнена коронарография, по результатам которой выявлено многососудистое кальцинированное поражение коронарного русла: критические стенозы в проксимальном сегменте ПМЖВ с хронической тотальной окклюзией в среднем сегменте, стеноз ОВ 80%, стеноз ПКА 80%. Пациент был обсуждён на консилиуме, учитывая тяжелую сочетанную кардиальную патологию (тяжелый аортальный стеноз и распространённое поражение коронарных артерий), принято решение выполнить первым этапом ЧКВ, вторым – транскатетерную имплантацию аортального клапана и третьим – эндоскопическое электрохирургическое удалением образования желудка.

Пациенту в два этапа была выполнена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Первым этапом проведено прямое стентирование ОВ стентом Cre8 2,75x16 мм (Рисунок 21.1 и Рисунок 21.2), и прямое стентирование ПКА с имплантацией бесполимерного стента Cre8 2,5x12 мм (Рисунок 21.3 и Рисунок 21.4). Данные стенты были имплантированы с целью обеспечения

возможности проведения краткосрочной ДААТ (1 месяц) с последующим выполнением хирургического лечения. Достигнут оптимальный ангиографический результат.

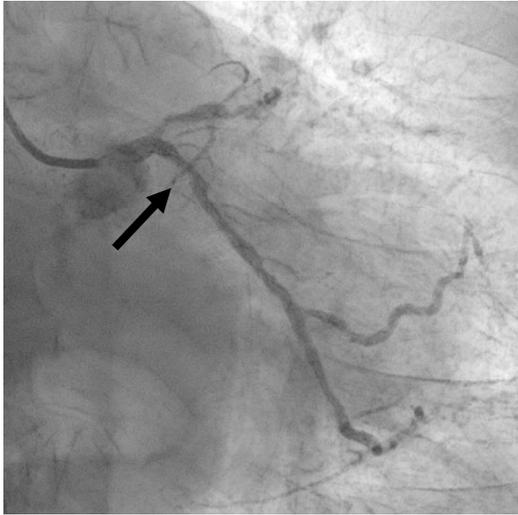
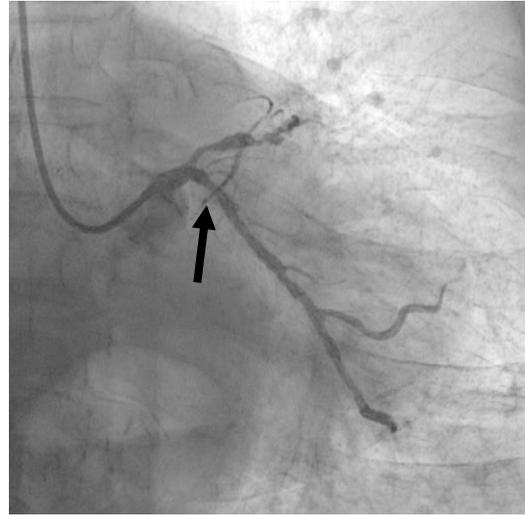


Рисунок 21.1 – Стеноз ОВ



**Рисунок 21.2 – Стентирование
ОВ**



Рисунок 21.3 – Стеноз ПКА



**Рисунок 21.4 – Стентирование
ПКА**

Спустя 5 дней после реваскуляризации бассейна ПКА и ОВ, пациенту выполнены механическая реканализация, ротационная атерэктомия устройством Rotalink Burr 1,5 мм с последующей баллонной ангиопластикой и имплантацией 3 бесполимерных стентов Cre8 2,75x25 мм, Cre8 2,75x38 мм, Cre8 2,25x25 мм в проксимальный – средний сегменты ПМЖВ (Рисунок 22.1 и Рисунок 22.2).

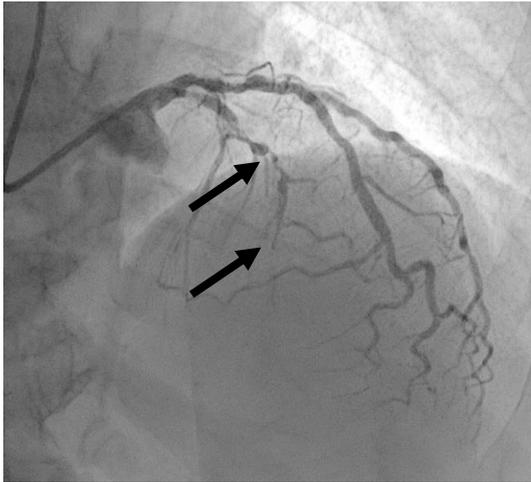


Рисунок 22.1 – Поражение ПМЖВ

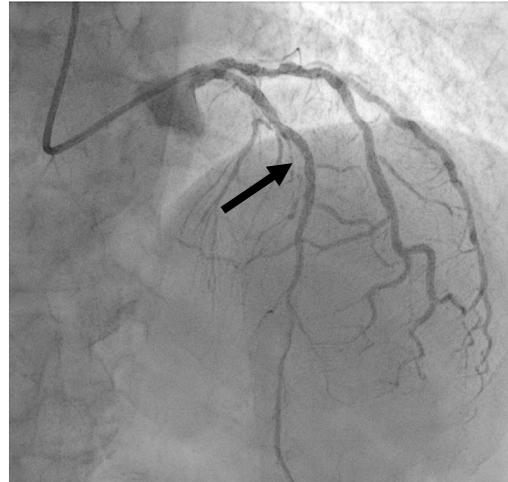


Рисунок 22.2 – Стентирование ПМЖВ

Послеоперационный период протекал без особенностей, пациент выписан на 2 сутки после ЧКВ. Госпитализирован спустя 2 недели для выполнения эндоваскулярной коррекции тяжелого аортального стеноза.

В центре эндоваскулярной хирургии в условиях местной анестезий пациенту была выполнена баллонная аортальная вальвулопластика с последующей имплантацией самораскрывающегося протеза аортального клапана Acurate neo L (Рисунок 23).

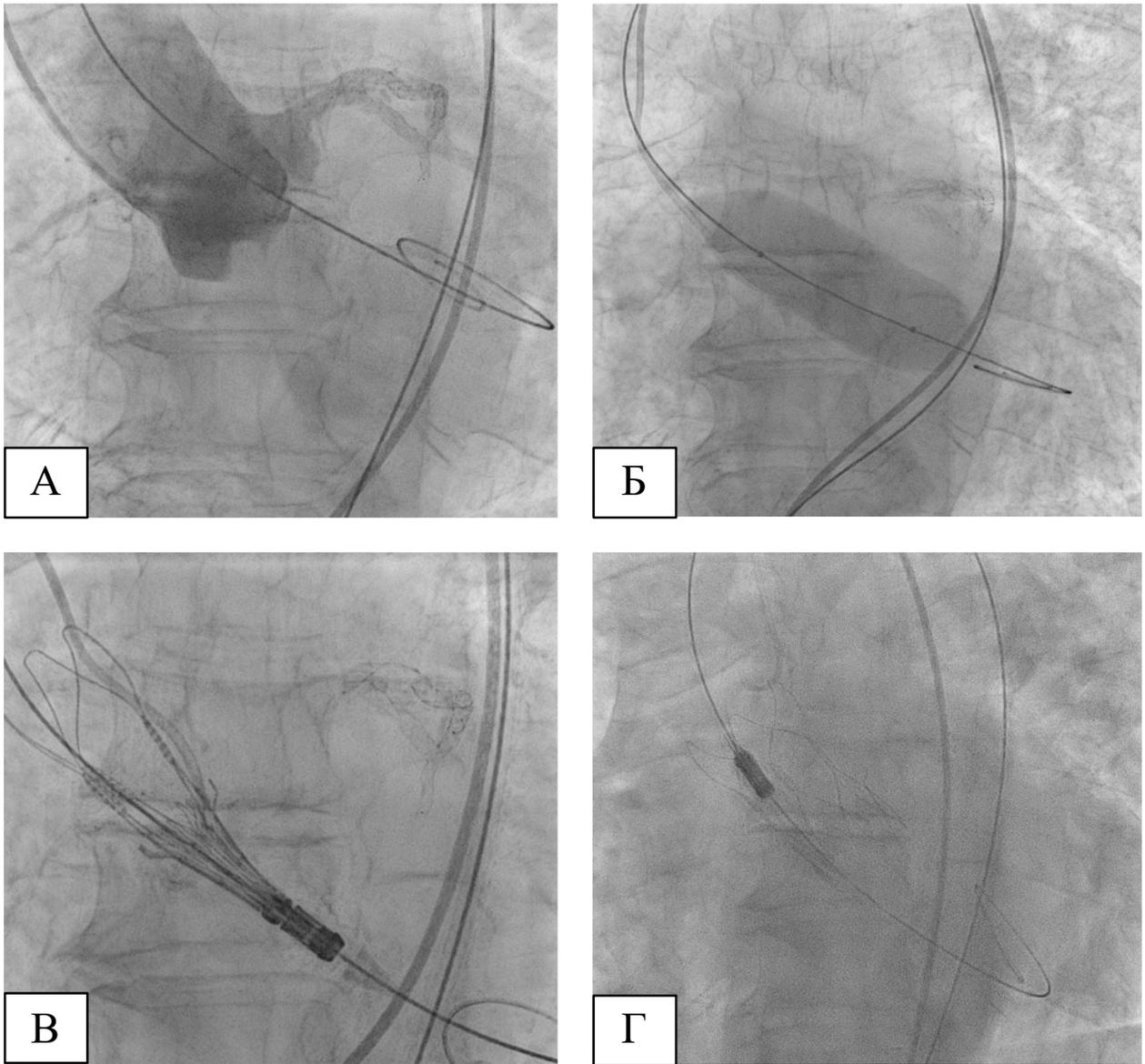


Рисунок 23 – Этапы ТИАК: А – аортография из некоронарного синуса; Б – преддилатация аортального клапана под высокочастотной стимуляцией (190 уд/мин) баллонным катетером 25x40 мм; В – частичное раскрытие клапан; Г – полное раскрытие клапана

По данным интраоперационной ЭхоКГ: пиковый градиент на протезе аортального клапана составил 13 мм рт. ст., средний – 7 мм рт. ст.; аортальная регургитация 1–1,5 степени. В раннем послеоперационном периоде у пациента по данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ) отмечались паузы на фоне синусового ритма с максимальной длительностью 3,837 с. В связи с чем выполнена имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС).

Пациент выписался на 9 сутки после оперативного вмешательства, с полным купированием кардиальных жалоб.

Спустя 8 месяцев пациент поступил в плановом порядке в отделение интервенционной эндоскопии для удаления образования желудка. Выполнена ЭГДС, по данным которой в антральном отделе по передней стенке, ближе к малой кривизне, визуализируется очаг инфильтрации неправильной формы, размерами 2,5х3 см, с гиперемированной бугристой поверхностью и участком депрессии в центре, с контактной кровоточивостью; при осмотре с увеличением и в узкоспектральном режиме сосудистый и ямочный рисунки нерегулярные, на отдельных участках отсутствуют; по задней стенке, ближе к малой кривизне, определяется плоско-приподнятое эпителиальное образование овальной формы, размерами 0,7х1,5 см, поверхность его незначительно гиперемирована (Рисунок 24).



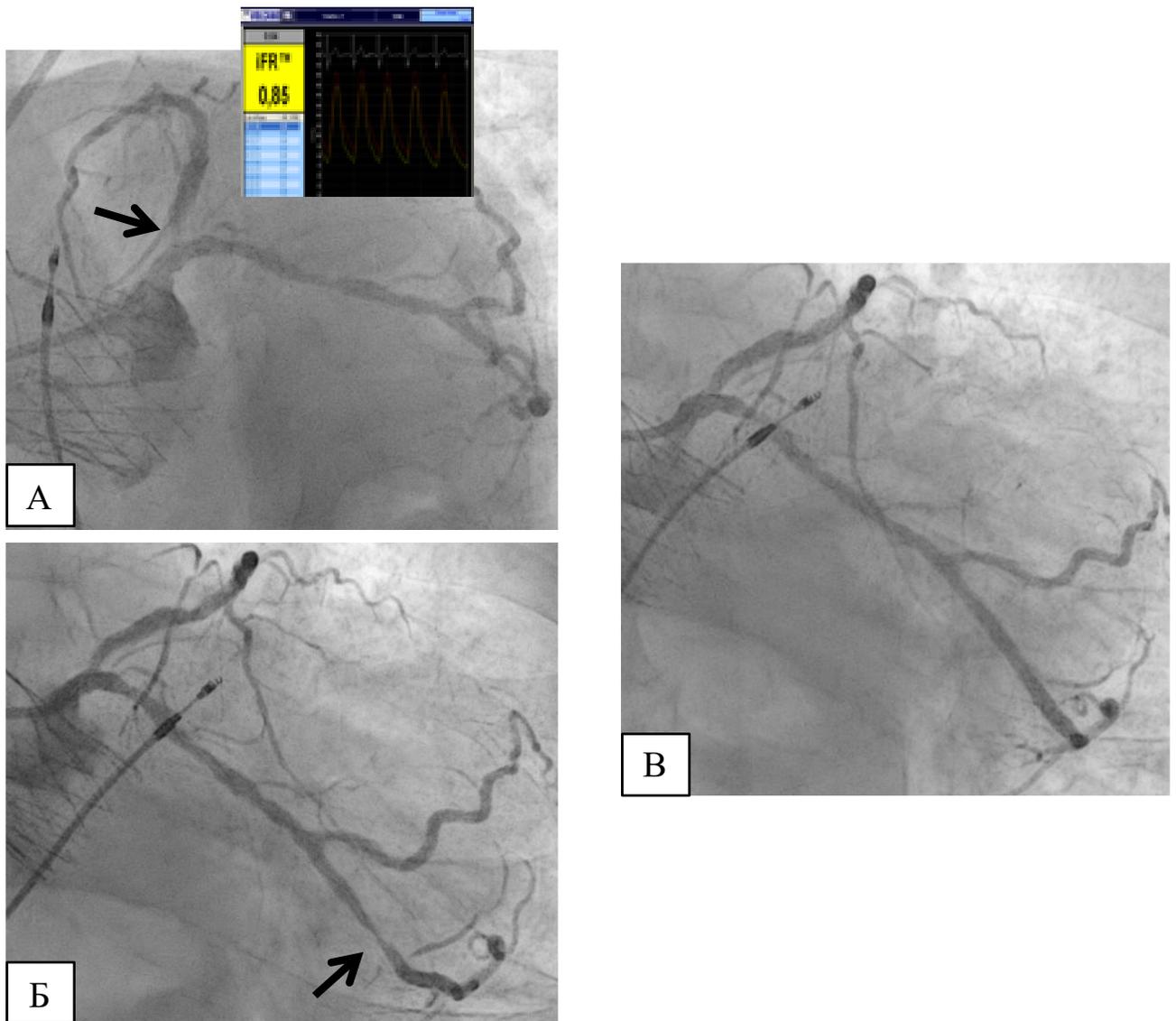
Рисунок 24 – ЭГДС. Инфильтративный очаг малой кривизны желудка

Выполнено эндоскопическое электрохирургическое удаление опухоли желудка и расширенная биопсия из образований. По данным гистологического выявлена аденокарцинома. Выставлен диагноз: Рак антрального отдела желудка

T₂N₀M₀. Пациенту перед планирующимся онкологическим вмешательством выполнена коронарография, по данным которой отмечался стеноз дистального сегмента ОВ «de novo» 85%, стеноз устья ПМЖВ 65%. Пациент обсуждён на онкологическом и сердечно-сосудистом консилиумах, принято решение выполнить ЧКВ, вторым этапом дистальную резекцию желудка.

В рентгенооперационной было выполнено стентирование дистального сегмента ОВ бесполимерным стентом Cre8 2,75x25 мм. При измерении моментального резерва кровотока в ПЖМВ, значение составило 0,85, что свидетельствовало о гемодинамической значимости стеноза. Было выполнено стентирование проксимального сегмента ПМЖВ от устья бесполимерным стентом Cre8 2,75x12 мм. Достигнут оптимальный ангиографический результат (Рисунок 25).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Спустя 57 дней после ЧКВ, пациент госпитализирован в отделение реконструктивной хирургии пищевода и желудка. Выполнено хирургическое вмешательство в объеме субтотальной дистальной резекции желудка по Бильрот-I с видеоассистенцией, лимфодиссекции D2 и холецистэктомии. Послеоперационный период на 1 и 4 сутки осложнился эпизодами фибрилляции предсердий, которые были купированы введением амиодарона. По данным инструментальных методов исследования на 3 и 5 сутки – гастродуоденоанастомоз состоятелен, проходим. Пациент был выписан на 9 сутки после операции. Через 14 месяцев после выписки из Центра пациент отмечал удовлетворительное самочувствие, имелись жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке. По данным контрольных исследований прогрессирование онкологического заболевания не отмечено.



**Рисунок 25 – Этапы ЧКВ: А – стеноз устья ПМЖВ (значение мРК – 0,85),
Б – стеноз дистального сегмента ОБ, В – Стентирование ПМЖВ и ОБ**

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пациенты с ЗНО зачастую исключались из большинства крупных кардиологических исследований и регистров. В связи с этим точной информации о стратегии лечения больных ИБС в сочетании с онкологическими заболеваниями у пациентов в настоящий момент недостаточно. Таким образом, лечение данной тяжёлой группы больных в большей степени эмпирическое и основывается на опыте отдельных групп специалистов и специализированных центров.

Тем не менее, одним из ключевых принципов, определяющих выживаемость этих пациентов в долгосрочной перспективе, является инициация ранее назначенного лечения онкологического заболевания [68].

В работе Т. Yun с соавторами, оценивали результаты этапного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого и сочетанным поражением коронарных артерий. Исходя из сроков выполняемых вмешательств, пациенты были распределены между двумя группами: в группу 1 вошли пациенты, которым первым этапом выполняли ЧКВ, а вторым – лобэктомия в течение 3 месяцев; в группу 2 – пациенты, которым первым этапом выполняли ЧКВ, а вторым – лобэктомия через 3 месяца. В госпитальном периоде по длительности торакального оперативного вмешательства, объёму кровопотери и продолжительности пребывания в стационаре, группы статистически значимо не отличались между собой ($p > 0,05$). В группе ранней лобэктомии у пациентов отмечался больший объём отделяемого по дренажам и большая продолжительность стояния дренажей в грудной клетке, по сравнению с группой поздней лобэктомии ($p < 0,001$). При оценке отдалённых результатов было отмечено, что по сравнению с пациентами, которые перенесли лобэктомия в течение 3 месяцев после ЧКВ, выживаемость в течение 5 лет была выше у пациентов, которым лобэктомия выполнялась в течение 3 месяцев после ЧКВ (27,3% против 17,9%, $p < 0,039$). Авторы пришли к выводу, что у пациентов с

немелкоклеточным раком легких в сочетании с ИБС лобэктомия целесообразно выполнять в раннем периоде после ЧКВ [138].

Действительно, отсрочка в лечении ЗНО может снижать отдалённую выживаемость. Результаты крупного мета-анализа Т.Р. Hanna с соавторами, подтвердили, что задержка в лечении ЗНО даже на 4 недели, увеличивает смертность при хирургическом, системном и лучевом методах лечения [48].

В нашем исследовании начало запланированного онкологического хирургического лечения проводилось как можно скорее. Пациентам на более ранних стадиях с низкоагрессивными формами ЗНО, которым имелась возможность отсрочить выполнение радикального хирургического лечения хотя бы на 4 недели, во время ЧКВ использовали голометаллические стенты, а в последующем – стенты следующей генерации – бесполимерные (Cre8, CID, Италия) и стенты с биорезорбируемым полимером (Synergy, Boston Scientific, США) (группа 1). Благодаря применению этих стентов, стало возможным безопасно сократить прием ДААТ до 1 месяца и выполнить 2 этап лечения – хирургическую операцию по поводу ЗНО.

В тех ситуациях, когда задержка в выполнении онкологического вмешательства была сопряжена с риском быстрого прогрессирования и метастазирования опухолевого процесса, либо имелось ЗНО, сопровождающееся рецидивирующими кровотечениями, что в свою очередь было преградой для безопасного назначения полноценной ДААТ, нами впервые было предложено выполнение ЧКВ и хирургического онкологического вмешательства в один день (группа 3). Пациентам этой группы в большинстве случаев (84%) имплантировались стенты с лекарственным покрытием (Resolute Integrity, Xience Xpedition, Promus Premier).

Вопреки различиям в сроках выполнения онкологических операций, в каждой группе достоверных различий между группами в отношении смертей от всех причин, смертей от прогрессирования ЗНО выявлено не было ($p = 0,435$ и $p = 0,506$, соответственно).

Принимая во внимание важность периоперационного периода в лечении пациентов с ЗНО в сочетании с ИБС, не стоит забывать о последующей реабилитации и ведении их после оперативных вмешательств, особенно в ближайшем послеоперационном периоде. В работе W. Guo с соавторами, оценивали развитие крупных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде у пациентов с ЗНО и неонкологических пациентов, которым проводилось ЧКВ. Авторы выявили, что частота встречаемости ОИМ (16,1% против 8%; $p < 0,001$), тромбоза стента (6% против 2,3%; $p < 0,001$) и повторной реваскуляризации миокарда (21,2% против 10%; $p < 0,001$) в течение 5 лет была выше в онкологической группе, по сравнению с пациентами без ЗНО. Отдельно стоит подчеркнуть, что наиболее часто имел место поздний тромбоз стента (52%), что определяет важность первого года наблюдения после ЧКВ у онкологических пациентов [45].

В нашем исследовании было два случая ОИМ. В первом случае у пациентки спустя 19,8 месяцев после стентирования коронарных артерий возник ОКС с подъемом сегмента ST из-за тромбоза ранее имплантированного СЛП в ПМЖВ на фоне заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Пациентка была госпитализирована в стационар, проведены успешная реканализация и повторное стентирование ПМЖВ с полным восстановлением проходимости коронарной артерии и достижением оптимального ангиографического результата. Второе событие отмечено у пациента спустя 28,5 месяцев после вмешательства. У него развился ОКС без подъема сегмента ST, вследствие чего он был госпитализирован. Пациенту были выполнены баллонная ангиопластика и стентирование стеноза «de novo» в среднем сегменте ПМЖВ. В последствии у обоих пациентов ОИМ не рецидивировали. Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании в отдаленном периоде от ОИМ не умер ни один пациент, что еще раз подчеркивает важность реваскуляризации миокарда у этой тяжелой группы больных.

Пациентам с ЗНО нередко отказывают в выполнении радикального хирургического лечения из-за сопутствующих ССЗ, что приводит к уменьшению их выживаемости. Однако, зачастую данный подход не оправдан.

Отечественные коллеги на примере 134 пациентов изучили периоперационные и отдаленные результаты хирургического лечения двух групп пациентов: пациенты с раком легкого и сочетанной ИБС, которые подверглись первичной реваскуляризации миокарда (49% пациентам выполнялось КШ, 51% – ЧКВ) и пациенты с раком легкого, не имеющие ИБС. Сравнительный анализ госпитального периода не показал статистически значимой разницы в частоте развития послеоперационных осложнений в целевой и контрольной группах (33,3% против 25,4%, $p = 0,453$), а также в частоте летальных исходов (1,6% против 4,2%, $p = 0,385$). Более того, несмотря на более отягощенный статус пациентов с ИБС, не было зафиксировано статистически значимой разницы в развитии тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (6,3% против 12,5%, $p = 0,460$). Основной причиной смерти в отдаленном периоде было прогрессирование ЗНО в обеих группах (46,2% против 12,5%, $p = 0,460$). В тоже время, частота крупных сердечно-сосудистых событий была несколько выше в группе пациентов без ИБС (25,6% против 26,7%), но без статистической значимости ($p = 0,942$) [9].

Изучением влияния реваскуляризации миокарда у пациентов с раком легкого, имеющих сопутствующую ИБС, занимались С.С. Герасимов с соавторами. В исследование вошли 65 пациентов со значимым поражением коронарных артерий, которым было показано выполнение хирургического лечения ЗНО легкого. В качестве метода реваскуляризации миокарда, КШ было выполнено 31 (47,7%) пациенту, ЧКВ – 34 (52,3%) пациентам. Одномоментному подходу подверглись 5 (7,7%) пациентов, этапному – 60 (92,3%) пациентов. В госпитальный период осложнения возникли у 22 (33,8%) пациентов, летальный исход – у 3 (3,1%) человек, при этом периоперационный ИМ имел место у 4 (6,2%) пациентов, 2 (3,1%) случая из которых привели к летальному исходу. При выполнении первичной реваскуляризации миокарда, частота развития ИМ и летальности от ИМ составили 3,3% и 1,6%, соответственно. В отдаленном периоде ведущей причиной смерти было прогрессирование ЗНО – 18 (45%). От ССЗ умерло 11 (27,5%) пациентов (в 4 случаях от ИМ) [3].

В нашей работе при лечении 85 пациентов был 1 случай ИМ у пациента в госпитальном периоде, который развился у пациента спустя 10 дней после ЧКВ, ввиду острого тромбоза стента. Пациент был успешно пролечен повторным стентированием целевой артерии. Всего имело место 3 (3,5%) летальных исхода, обусловленные осложнениями после хирургических вмешательств: в группе 11 (2,2%) пациент умер от массивного кровотечения после резекции почки и 1 (2,2%) пациент умер от инфекционно-токсического шока на 5 сутки после резекции желудка; в группе 3 – 1 (4%) пациент умер на 5 сутки от инфекционно-токсического шока после резекции сигмовидной кишки. В отдалённом периоде наблюдения от прогрессирования ЗНО умерло 13 (18,3%) пациентов, от ССЗ – 1 (1,4%) пациент. Имели место 2 (2,8%) случая ИМ, которые были пролечены эндоваскулярным методом. Летальность от ИМ в отдаленном периоде в нашем исследовании зарегистрировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания и ЗНО являются ведущими причинами смертности во всём мире. Сочетание ИБС и ЗНО встречается всё чаще, они взаимно отягощают течение и проявления друг друга, увеличивая частоту осложнений. Как для пациентов с ИБС, так и для пациентов с онкологическими заболеваниями всех локализаций имеются действующие рекомендации по лечению. Однако, как лечить пациентов, у которых имеется сочетание обеих нозологий? В настоящее время нет единого подхода в решении данной проблемы.

Целью нашей работы было провести анализ различных стратегий рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с ИБС в сочетании с хирургическим лечением онкологических заболеваний посредством анализа госпитальных и отдаленных результатов лечения различных подходов. Всего в исследование было включено 85 пациентов. Решение о выполнении оперативных вмешательств и их этапности принималось на онкологическом и сердечно-сосудистом консилиумах. В зависимости от выбранной стратегии лечения, пациенты были распределены в три группы: группа 1 (45 – 52,9% пациентов) – этапное лечение: первым этапом выполнялось ЧКВ, вторым – хирургическое лечение онкологического заболевания; группа 2 (15 – 17,6% пациентов) – этапное лечение: первым этапом выполнялось хирургическое лечение онкологического заболевания, а вторым этапом – ЧКВ; группа 3 (25 – 29,4% пациентов) – пациенты, которым ЧКВ и открытое хирургическое вмешательство выполнялись в один день.

В Центре 85 пациентам первично было выполнено 172 оперативных вмешательства: 86 ЧКВ (одному пациенту из первой группы было выполнено ЧКВ в два этапа – стентирование ПМЖВ и ОВ первым этапом, стентирование ПКА – вторым) и 86 хирургических операций по поводу ЗНО. В госпитальном периоде при проведении двух этапов лечения (172 первичных вмешательства) было отмечено 3 (3,5%) летальных исхода: 2 (4,4%) – в группе 1, 1 (4%) – в группе 3, причинами которых были осложнения, возникшие после хирургических

вмешательств. Имел место ИМ в госпитальном периоде у 1 (2,2%) пациента из группы 1 на 10 сутки после гастрэктомии, который возник вследствие тромбоза ранее имплантированного стента в ПМЖВ. Данному пациенту было успешно выполнено повторное ЧКВ ПМЖВ. Кровотечение после онкологической хирургической операции развилось у 6 (7,05%) пациентов: у 1 (2,2%) – в группе 1, у 1 (6,7%) – в группе 2, у 4 (16%) – в группе 3, частота кровотечений статистически значимо не различалась между группами ($p = 0,098$). Частота инфекционных осложнений, органных дисфункций и реопераций также существенно не различались между группами.

В отдалённом периоде, средняя длительность которого составила $34,5 \pm 18,4$ месяцев (Me 31,2 [19,7–50,5]; 95% ДИ 30,1–38,8), оценены данные 71 (86,5%) из 82 пациентов. В отдалённом периоде умерло 19 (26,8%) пациентов, из которых 13 (18,3%) человек от онкологического процесса, а 6 (8,4%) человек от других причин. В группе 1 имело место 10 (25,6%) смертей, 6 (15,4%) из которых – от прогрессирования ЗНО, 1 (2,6%) – от ОНМК геморрагического типа на фоне затяжного гипертонического криза, 1 (2,6%) – от осложнений новой коронавирусной инфекции, установить причину смерти еще одного пациента (2,6%) не удалось. В группе 2 было зарегистрировано 2 (14,3%) смерти от прогрессирования ЗНО. В группе 3 имело место 7 (38,9%) летальных исходов: 5 (27,8%) – от прогрессирования онкологического заболевания, 1 (5,6%) – от осложнений новой коронавирусной инфекции, 1 (5,6%) – от кровотечения вследствие осложнения после операции по поводу мочекаменной болезни. При сравнении трёх групп между собой не выявлено статистически значимой разницы в частоте онкологической смертности ($p = 0,506$).

Среди больших сердечно-сосудистых осложнений наблюдались: 1 (2,6%) ОИМ в группе 1 и 1 (7,1%) ОИМ в группе 2. Стоит отдельно отметить, что в отдаленном периоде не было ни одного летального исхода от ИМ.

При анализе общей и безрецидивной выживаемости методом Каплан – Мейера и проведении Log – rank теста, статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,245$ и $p = 0,302$, соответственно).

Эндоваскулярный подход в лечении пациентов с ИБС в сочетании с ЗНО позволил избавить 94,4% пациентов от больших сердечно-сосудистых событий, 97,2% пациентов – от ИМ и полностью избавить пациентов от кардиальной смертности в отдаленном периоде.

ЧКВ наиболее часто является единственным возможным методом реваскуляризации миокарда и мостом, позволяющим пациенту в дальнейшем пройти хирургический этап лечения злокачественных опухолей различных локализаций и реализовать запланированное специализированное лечение. Проведённое исследование продемонстрировало важность тщательной периоперационной оценки рисков у пациентов с ИБС в сочетании с ЗНО. Персонализированный подход с участием мультидисциплинарного консилиума позволил для каждого пациента определить оптимальную стратегию и последовательность выполнения оперативных вмешательств и послеоперационное ведение этой тяжелой группы больных.

На основании полученных нами результатов, можно констатировать, что выполнение ЧКВ у пациентов с ИБС и ЗНО позволяет в короткие сроки безопасно выполнить хирургическое лечение онкологических заболеваний без значимого увеличения числа интра- и послеоперационных осложнений, в том числе кровотечений. Данный подход позволяет избавить пациентов от кардиальной смертности как в госпитальный, так в и отдаленный периоды наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. В госпитальном периоде было отмечено 3 (3,5%) летальных исхода: 2 (4,4%) – в группе 1, 1 (4%) – в группе 3, причинами которых были осложнения, возникшие после хирургических онкологических вмешательств. Отмечалось одно большое сердечно-сосудистое осложнение – ОИМ у 1 (2,2%) пациента группы 1.

2. В отдаленном периоде было выявлено 19 (26,8%) летальных исходов, 13 (68,4%) из которых были связаны с прогрессированием онкологического заболевания. Только у 1 (1,4%) из 71 пациентов, имел место летальный исход, связанный с сердечно-сосудистым событием (острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу). Острый инфаркт миокарда возник у 2 (2,8%) пациентов, который был успешно пролечен эндоваскулярным методом. Не было выявлено статистически значимой разницы между тремя группами по таким показателям как смерть от всех причин ($p = 0,435$) и онкологическая смертность ($p = 0,506$).

3. В отдаленном периоде не было зафиксировано ни одного летального исхода от инфаркта миокарда, что подтверждает важность и целесообразность выполнения реваскуляризации миокарда у пациентов со значимым поражением коронарных артерий и сопутствующим злокачественным новообразованием. Одномоментный подход позволяет безопасно выполнить ЧКВ и хирургическое лечение онкологических заболеваний без значимого увеличения числа интра- и послеоперационных осложнений, в том числе кровотечений.

4. Мультидисциплинарный подход в лечении пациентов с ИБС в сочетании с ЗНО помогает персонализировано определить оптимальную стратегию и последовательность выполнения оперативных вмешательств, позволив тяжелой группе больных безопасно пройти запланированное онкологическое лечение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с тяжелым поражением коронарных артерий и ЗНО, сопровождающимся кровотечениями, можно безопасно выполнять реваскуляризацию миокарда и хирургическую онкологическую операцию в один день.
2. Решение о выполнении последовательности вмешательств необходимо принимать на мультидисциплинарном консилиуме
3. ЧКВ и онкологические хирургические вмешательства у пациентов с ИБС в сочетании с ЗНО должны выполняться в специализированных центрах опытными рентгенэндоваскулярными специалистами и хирургами
4. Всем пациентам со значимым поражением коронарных артерий в сочетании с ЗНО стоит выполнять ЧКВ с применением стентов нового поколения – бесполимерных стентов и стентов с биорезорбируемым полимером, для возможной безопасной отмены ДААТ спустя 1 месяц после реваскуляризации миокарда.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВТК – ветвь тупого края

ДААТ – двойная антиагрегантная терапия

ЗНО – злокачественные новообразования

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ОВ – огибающая ветвь

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ – фракция выброса

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

МАССЕ – Major Adverse Cardiac Events – большие сердечно-сосудистые события

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрущук В.В. Стентирование коронарных артерий у пациентов с опухолями основных локализаций и сопутствующей ишемической болезнью сердца / Андрущук В.В., Полонецкий О.Л., Островский Ю.П. // Кардиология в Беларуси – 2020 - Т. 12 – № 4 – С.483–494.
2. Герасимов С.С. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / Герасимов С.С., Давыдов М.И., Давыдов М.М. // Российский онкологический журнал – 2018. – Т. 23 – С.3–6.
3. Герасимов С.С. Результаты хирургического лечения больных раком легкого с сопутствующей ИБС / Герасимов С.С., Серебрянская М.В., Давыдов М.И. // Практическая онкология – 2023. – Т. 24 – № 1 – С.80–93.
4. Давыдов М.И. Сочетанное хирургическое лечение онкологических больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями при опухолевых поражениях легких и средостения / Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2010. – № 8 – С.4–10.
5. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. – 2023.
6. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. – 2022.
7. Никитина Т.Г. Стентирование коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца и онкопатологией / Никитина Т.Г., Домбровский М.М., Алекян Б. Г. // Креативная кардиология – 2016. – Т. 10 – № 4 – С.296–305.
8. Порханов В.А. Симультантные операции при сочетании рака легкого и ишемической болезни сердца / Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия – 2016. – Т. 58 – № 2 – С.114–121.
9. Серебрянская М.В. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения больных раком лёгкого с сопутствующей ИБС после профилактической

реваскуляризации миокарда и больных раком лёгкого без ИБС / Серебрянская М.В., Герасимов С.С., Бузиашвили Ю.И. // Московский хирургический журнал – 2023. – Т. 3 – С.104–115.

10. Agnelli G. A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery / Agnelli G., Bolis G., Capussotti L. // *Annals of Surgery* – 2006. – Т. 243 – № 1 – P. 89–95.

11. Al-Kindi S.G. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients with Different Types of Cancer the Unmet Need for Onco-Cardiology / Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. // *Mayo Clinic Proceedings* – 2016. – Т. 91 – № 1 – P. 81–83.

12. Angelini D.E. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation / Angelini D.E., Radivoyevitch T., McCrae K.R. // *American Journal of Hematology* – 2019. – Т. 94 – № 7 – P. 780–785.

13. Awadalla M. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis / Awadalla M., Mahmood S.S., Groarke J.D. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2020. – Т. 75 – № 5 – P. 467–478.

14. Balanescu D.V. Cancer treatment resumption in patients with new-generation drug-eluting stents / Balanescu D.V., Aziz M.K., Donisan T. // *Coronary Artery Disease* – 2021. – Т. 32 – № 4 – P. 295–301.

15. Balkwill F.R. Cancer-related inflammation: Common themes and therapeutic opportunities / Balkwill F.R., Mantovani A. // *Seminars in Cancer Biology* – 2012. – Т. 22 – № 1 – P. 33–40.

16. Baquet M. Polymer-free drug-eluting stents for coronary artery disease / Baquet M., Jochheim D., Mehilli J. // *Journal of Interventional Cardiology* – 2018. – Т. 31 – № 3 – P. 330–337.

17. Baselet B. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction / Baselet B., Sonveaux P., Baatout S. // *Cellular and Molecular Life Sciences* – 2019. – Т. 76 – № 4 – P. 699–728.

18. Bathina J.D. 5-Fluorouracil-induced coronary vasospasm / Bathina J.D., Yusuf S.W. // *Journal of Cardiovascular Medicine* – 2010. – Т. 11 – № 4 – P. 281–284.

19. Blom J.W. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis / Blom J.W. // *JAMA* – 2005. – T. 293 – № 6 – P. 715.
20. Botteri E. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis / Botteri E., Borroni E., Sloan E.K. // *American Journal of Gastroenterology* – 2020. – T. 115 – № 12 – P. 1940–1949.
21. Botto F. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery / Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T.V. // *Anesthesiology* – 2014. – T. 120 – № 3 – P. 564–578.
22. Brouwers E.E.M. Long-term platinum retention after treatment with cisplatin and oxaliplatin / Brouwers E.E.M., Huitema A.D.R., Beijnen J.H. // *BMC Clinical Pharmacology* – 2008. – T. 8 – № 1 – P. 7.
23. Bulbulia R. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial / Bulbulia R., Bowman L., Wallendszus K. Heart Protection Study Collaborative Group // *The Lancet* – 2011. – T. 378 – № 9808 – P. 2013–2020.
24. Cameron A.C. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy / Cameron A.C., Touyz R.M., Lang N.N. // *Canadian Journal of Cardiology* – 2016. – T. 32 – № 7 – P. 852–862.
25. Chiefari E. Insulin Resistance and Cancer: In Search for a Causal Link / Chiefari E., Mirabelli M., Vignera S. La // *International Journal of Molecular Sciences* – 2021. – T. 22 – № 20 – P. 11137.
26. Cimino G.D. Personalized Medicine for Targeted and Platinum-Based Chemotherapy of Lung and Bladder Cancer / Cimino G.D., Pan C., Henderson P.T. // *Bioanalysis* – 2013. – T. 5 – № 3 – P. 369–391.
27. Cortes J.E. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias / Cortes J.E., Kim D.W., Pinilla-Ibarz J., // *New England Journal of Medicine* – 2013. – T. 369 – № 19 – P. 1783–1796.
28. Cutsem E. Van Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil / Cutsem E. Van, Hoff P.M., Blum J.L. // *Annals of Oncology* – 2002. – T. 13 – № 3 – P. 484–485.

29. Dalton M.L. Concomitant coronary artery bypass and major noncardiac surgery / Dalton M.L., Parker T.M., Jacques Mistrot J.// *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* – 1978. – T. 75 – № 4 – P. 621–624.
30. Danton M. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection: presentation of series and review of literature / Danton M. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* – 1998. – T. 13 – № 6 – P. 667–672.
31. Darby S.C. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer / Darby S.C., Ewertz M., McGale P.// *New England Journal of Medicine* – 2013. – T. 368 – № 11 – P. 987–998.
32. Dayton S. Recent advances in molecular pathology: A review / Dayton S., Hashimoto S. // *Experimental and Molecular Pathology* – 1970. – T. 13 – № 2 – P. 253–268.
33. Demirci S. Radiation-Induced Cardiac Toxicity After Therapy for Breast Cancer: Interaction Between Treatment Era and Follow-Up Duration / Demirci S., Nam J., Hubbs J.L. // *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* – 2009. – T. 73 – № 4 – P. 980–987.
34. Devereaux P.J. Characteristics and Short-Term Prognosis of Perioperative Myocardial Infarction in Patients Undergoing Noncardiac Surgery / Devereaux P.J. // *Annals of Internal Medicine* – 2011. – T. 154 – № 8 – P. 523.
35. Devereaux P.J. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management / Devereaux P.J., Szczeklik W. // *European Heart Journal* – 2020. – T. 41 – № 32 – P. 3083–3091.
36. Duceppe E. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery / Duceppe E., Parlow J., MacDonald P. // *Canadian Journal of Cardiology* – 2017. – T. 33 – № 1 – P. 17–32.
37. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: risk factors and outcomes / Eichinger S. // *Thrombosis Research* – 2016. – T. 140 – P. S12–S17.
38. Elshourbagy N.A. Cholesterol: The Good, the Bad, and the Ugly - Therapeutic Targets for the Treatment of Dyslipidemia / Elshourbagy N.A., Meyers H.

V., Abdel-Meguid S.S. // *Medical Principles and Practice* – 2014. – T. 23 – № 2 – P. 99–111.

39. Falanga A. The mechanisms of cancer-associated thrombosis / Falanga A., Marchetti M., Russo L. // *Thrombosis Research* – 2015. – T. 135 – № S1. P. S8-S11.

40. Falanga A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects / Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* – 2013. – T. 11 – № 2 – P. 223–233.

41. Fowler A.J. Long-term mortality following complications after elective surgery: a secondary analysis of pooled data from two prospective cohort studies / Fowler A.J., Wan Y.I., Prowle J.R. // *British Journal of Anaesthesia* – 2022. – T. 129 – № 4. P. 588-597.

42. Fuentes H.E. Cancer-associated thrombosis / Fuentes H.E., Tafur A.J., Caprini J.A. // *Disease-a-Month* – 2016. – T. 62 – № 5 – P. 121–158.

43. Gabitova L. Molecular Pathways: Sterols and Receptor Signaling in Cancer / Gabitova L., Gorin A., Astsaturov I. // *Clinical Cancer Research* – 2014. – T. 20 – № 1 – P. 28–34.

44. Gugic J. Treatment-related cardiovascular toxicity in long-term survivors of testicular cancer / Gugic J., Zaletel L.Z., Oblak I. // *Radiology and Oncology* – 2017. – T. 51 – № 2 – P. 221–227.

45. Guo W. Cancer Patients Have a Higher Risk of Thrombotic and Ischemic Events After Percutaneous Coronary Intervention / Guo W., Fan X., Lewis B.R. // *JACC: Cardiovascular Interventions* – 2021. – T. 14 – № 10 – P. 1094–1105.

46. Hakkim A. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation / Hakkim A., Fuchs T.A., Martinez N.E. // *Nature Chemical Biology* – 2011. – T. 7 – № 2 – P. 75–77.

47. Halvorsen S. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery / Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S. // *European Heart Journal* – 2022. – T. 43 – № 39 – P. 3826–3924.

48. Hanna T.P. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis / Hanna T.P., King W.D., Thibodeau S. // *BMJ* – 2020. – T. 371 – P. m4087.
49. Hansson G.K. The immune system in atherosclerosis / Hansson G.K., Hermansson A. // *Nature Immunology* – 2011. – T. 12 – № 3 – P. 204–212.
50. Hartog H. Prognostic value of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3 blood levels in breast cancer / Hartog H., Boezen H.M., Jong M.M. de // *The Breast* – 2013. – T. 22 – № 6 – P. 1155–1160.
51. Haugnes H.S. Cardiovascular Risk Factors and Morbidity in Long-Term Survivors of Testicular Cancer: A 20-Year Follow-Up Study / Haugnes H.S., Wethal T., Aass N. // *Journal of Clinical Oncology* – 2010. – T. 28 – № 30 – P. 4649–4657.
52. Heit J.A. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism / Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. // *Archives of Internal Medicine* – 2000. – T. 160 – № 6 – P. 809.
53. Henry D. Capecitabine-Induced Coronary Vasospasm / Henry D., Rudzik F., Butts A. // *Case Reports in Oncology* – 2016. – T. 9 – № 3 – P. 629–632.
54. Herrmann J. Vascular Toxicities of Cancer Therapies / Herrmann J., Yang E.H., Iliescu C.A. // *Circulation* – 2016. – T. 133 – № 13 – P. 1272–1289.
55. Hollander W. Recent advances in experimental and molecular pathology / Hollander W. // *Experimental and Molecular Pathology* – 1967. – T. 7 – № 2 – P. 248–258.
56. Holmes M. V. Lipids, Lipoproteins, and Metabolites and Risk of Myocardial Infarction and Stroke / Holmes M. V., Millwood I.Y., Kartsonaki C. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2018. – T. 71 – № 6 – P. 620–632.
57. Hong S.J. 1-Month Dual-Antiplatelet Therapy Followed by Aspirin Monotherapy After Polymer-Free Drug-Coated Stent Implantation / Hong S.J., Kim J.S., Hong S.J. // *JACC: Cardiovascular Interventions* – 2021. – T. 14 – № 16 – P. 1801–1811.
58. Huang L.C. Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease / Huang L.C., Merchea A. // *Surgical Clinics of North America* – 2017. – T. 97 – № 3 – P. 627–639.

59. Ilatovskaya D. V. Adaptive immunity-driven inflammation and cardiovascular disease / Ilatovskaya D. V., Halade G. V., DeLeon-Pennell K.Y. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* – 2019. – T. 317 – № 6 – P. H1254–H1257.
60. Islami F. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States / Islami F., Goding Sauer A., Miller K.D. // *CA: A Cancer Journal for Clinicians* – 2018. – T. 68 – № 1 – P. 31–54.
61. Jensen S.A. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine / Jensen S.A., Sørensen J.B. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* – 2006. – T. 58 – № 4 – P. 487–493.
62. Kamphuisen P.W. Bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer / Kamphuisen P.W., Beyer-Westendorf J. // *Thrombosis Research* – 2014. – T. 133 – № SUPPL. 2 – P. S49–S55.
63. Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus / Katakami N. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* – 2018. – T. 25 – № 1 – P. 27–39.
64. Katta N. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging / Katta N., Loethen T., Lavie C.J. // *Current Problems in Cardiology* – 2021. – T. 46 – № 3 – P. 100655.
65. Khan M.I. Evidence Supporting a Role for Endoplasmic Reticulum Stress in the Development of Atherosclerosis in a Hyperglycaemic Mouse Model / Khan M.I., Pichna B.A., Shi Y. // *Antioxidants & Redox Signaling* – 2009. – T. 11 – № 9 – P. 2289–2298.2
66. Khansari N. Chronic Inflammation and Oxidative Stress as a Major Cause of Age- Related Diseases and Cancer / Khansari N., Shakiba Y., Mahmoudi M. // *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* – 2009. – T. 3 – № 1 – P. 73–80.
67. Khorana A.A. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States / Khorana A.A., Dalal M., Lin J. // *Cancer* – 2013. – T. 119 – № 3 – P. 648–655.

68. Khorana A.A. Time to initial cancer treatment in the United States and association with survival over time: An observational study / Khorana A.A., Tullio K., Elson P. // PLOS ONE – 2019. – T. 14 – № 3 – P. e0213209.
69. Kim M.K. Cholesterol variability and the risk of mortality, myocardial infarction, and stroke: a nationwide population-based study / Kim M.K., Han K., Kim H.S. // European Heart Journal – 2017. – T. 38 – № 48 – P. 3560–3566.
70. Koliarakis I. Oral Bacteria and Intestinal Dysbiosis in Colorectal Cancer / Koliarakis I., Messaritakis I., Nikolouzakis T.K. // International Journal of Molecular Sciences – 2019. – T. 20 – № 17 – P. 4146.
71. Komokata T. Simultaneous operation for cardiac disease and gastrointestinal malignancy / Komokata T. // World Journal of Gastrointestinal Surgery – 2014. – T. 6 – № 8 – P. 146.
72. Kosmas C. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study / Kosmas C., Kallistratos M.S., Kopterides P. // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology – 2008. – T. 134 – № 1 – P. 75–82.
73. la Garza M.M. De COPD-Type lung inflammation promotes K-ras mutant lung cancer through epithelial HIF-1 α mediated tumor angiogenesis and proliferation / la Garza M.M. De, Cumpian A.M., Daliri S. // Oncotarget – 2018. – T. 9 – № 68 – P. 32972–32983.
74. Land S.R. Cigarette Smoking, Physical Activity, and Alcohol Consumption as Predictors of Cancer Incidence among Women at High Risk of Breast Cancer in the NSABP P-1 Trial / Land S.R., Liu Q., Wickerham D.L. // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention – 2014. – T. 23 – № 5 – P. 823–832.
75. Lauby-Secretan B. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group / Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. // New England Journal of Medicine – 2016. – T. 375 – № 8 – P. 794–798.
76. Levi M. Cancer-related coagulopathies / Levi M. // Thrombosis Research – 2014. – T. 133 – № SUPPL. 2 – P. S70–S75.

77. Li M. ATF3 and PRAP1 play important roles in cisplatin-induced damages in microvascular endothelial cells / Li M., Zhai G., Gu X. // *Gene* – 2018. – T. 672 – P. 93–105.
78. Lien C.F. Potential Role of Protein Kinase C in the Pathophysiology of Diabetes-Associated Atherosclerosis / Lien C.F., Chen S.J., Tsai M.C. // *Frontiers in Pharmacology* – 2021. – T. 12. P. 716332.
79. Linton M.F. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis / Linton M.F., Yancey P.G., Davies S.S. // *Science* – 2019. – T. 111 – № 2877.
80. Liu X. Inflammation and cancer: paradoxical roles in tumorigenesis and implications in immunotherapies / Liu X., Yin L., Shen S. // *Genes & Diseases* – 2023. – T. 10 – № 1 – P. 151–164.
81. Liu Y. Inflammation biomarkers are associated with the incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis / Liu Y., Guan S., Xu H. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine* – 2023. – T. 10.
82. Lu B. Helicobacter pylori eradication for preventing gastric cancer / Lu B. // *World Journal of Gastroenterology* – 2014. – T. 20 – № 19 – P. 5660.
83. Mahmood S.S. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors / Mahmood S.S., Fradley M.G., Cohen J. V. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2018. – T. 71 – № 16 – P. 1755–1764.
84. Marco E. Di. Are reactive oxygen species still the basis for diabetic complications? / Marco E. Di, Jha J.C., Sharma A. // *Clinical Science* – 2015. – T. 129 – № 2 – P. 199–216.
85. Messner B. Smoking and Cardiovascular Disease / Messner B., Bernhard D. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* – 2014. – T. 34 – № 3 – P. 509–515.
86. Michaud D.S. Role of bacterial infections in pancreatic cancer / Michaud D.S. // *Carcinogenesis* – 2013. – T. 34 – № 10 – P. 2193–2197.
87. Miller D.L. Combined operation for lung cancer and cardiac disease / Miller D.L., Orszulak T.A., Pairolero P.C. // *The Annals of Thoracic Surgery* – 1994. – T. 58 – № 4 – P. 989–994.

88. Mol K.H.J.M. Postoperative troponin release is associated with major adverse cardiovascular events in the first year after noncardiac surgery / Mol K.H.J.M., Hoeks S.E., Liem V.G.B. // *International Journal of Cardiology* – 2019. – T. 280 – P. 8–13.
89. Morris P.B. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes / Morris P.B., Ference B.A., Jahangir E. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2015. – T. 66 – № 12 – P. 1378–1391.
90. Murtola T.J. Serum cholesterol and prostate cancer risk in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer / Murtola T.J., Kasurinen T.V.J., Talala K. // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* – 2019. – T. 22 – № 1 – P. 66–76.
91. Naib T. Sorafenib-associated multivessel coronary artery vasospasm / Naib T., Steingart R.M., Chen C.L. // *Herz* – 2011. – T. 36 – № 4 – P. 348–351.
92. Navi B.B. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer / Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H. // *Journal of the American College of Cardiology* – 2017. – T. 70 – № 8 – P. 926–938.
93. Numico G. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine / Numico G., Garrone O., Dongiovanni V. // *Cancer* – 2005. – T. 103 – № 5 – P. 994–999.
94. Nurözler F. Off-Pump Coronary Bypass for Patients With Concomitant Malignancy / Nurözler F., Kutlu S.T., Küçük G. // *Circulation Journal* – 2006. – T. 70 – № 8 – P. 1048–1051.
95. Nuver J. Vascular damage in testicular cancer patients: A study on endothelial activation by bleomycin and cisplatin in vitro / Nuver J., Haas E.C. De, Zweeden M. Van // *Oncology Reports* – 2010. – T. 23 – № 1 – P. 247–253
96. Ochi M. Role of Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Malignant Neoplastic Disease / Ochi M., Yamada K., Fujii M. // *Japanese Circulation Journal* – 2000. – T. 64 – № 1 – P. 13–17.
97. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer / Okunade K.S. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology* – 2020. – T. 40 – № 5 – P. 602–608.

98. Pati S. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management / Pati S., Irfan W., Jameel A. // *Cancers* – 2023. – T. 15 – № 2 – P. 485.
99. Pearse R.M. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study / Pearse R.M., Moreno R.P., Bauer P. // *The Lancet* – 2012. – T. 380 – № 9847 – P. 1059–1065.
100. Pearse R.M. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries / Pearse R.M., Clavien P.A., Demartines N. // *British Journal of Anaesthesia* – 2016. – T. 117 – № 5 – P. 601–609.
101. Pearson-Stuttard J. Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies / Pearson-Stuttard J., Papadimitriou N., Markozannes G. // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* – 2021. – T. 30 – № 6 – P. 1218–1228.
102. Pereira J. Management of Bleeding in Patients with Advanced Cancer / Pereira J., Phan T. // *The Oncologist* – 2004. – T. 9 – № 5 – P. 561–570.
103. Piovella F. Deep-vein thrombosis rates after major orthopedic surgery in Asia. An epidemiological study based on postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography / Piovella F., Wang C.J., Lu H. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* – 2005. – T. 3 – № 12 – P. 2664–2670.
104. Pivato C.A. One-Month Dual Antiplatelet Therapy After Bioresorbable Polymer Everolimus-Eluting Stents in High Bleeding Risk Patients / Pivato C.A., Reimers B., Testa L. // *Journal of the American Heart Association* – 2022. – T. 11 – № 6. P. e023454.
105. Potts J.E. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States / Potts J.E., Iliescu C.A., Lopez Mattei J.C. // *European Heart Journal* – 2019. – T. 40 – № 22 – P. 1790–1800.
106. Poznyak A. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation / Poznyak A., Grechko A. V., Poggio P. // *International Journal of Molecular Sciences* – 2020. – T. 21 – № 5 – P. 1835.

107. Premachandra N.M. Chlamydia pneumoniae infections and development of lung cancer: systematic review / Premachandra N.M., Jayaweera J.A.A.S. // *Infectious Agents and Cancer* – 2022. – T. 17 – № 1 – P. 11.

108. Ramamoorthy V. Prevalence and trends of perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events during cancer surgeries / Ramamoorthy V., Chan K., Appunni S. // *Scientific Reports* – 2023. – T. 13 – № 1 – P. 2410.

109. Ranpura V. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials / Ranpura V., Hapani S., Chuang J. // *Acta Oncologica* – 2010. – T. 49 – № 3 – P. 287–297.

110. Roon A.C. Von The Risk of Cancer in Patients with Crohn's Disease / Roon A.C. Von, Reese G., Teare J. // *Diseases of the Colon & Rectum* – 2007. – T. 50 – № 6 – P. 839–855.

111. Ruddy K.J. Cardiovascular Health during and after Cancer Therapy / Ruddy K.J., Patel S.R., Higgins A.S. // *Cancers* – 2020. – T. 12 – № 12 – P. 3737.

112. Sardar P. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis / Sardar P., Kundu A., Chatterjee S. // *Clinical Cardiology* – 2017. – T. 40 – № 2 – P. 73–81.

113. Schmidinger M. Cardiac Toxicity of Sunitinib and Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma / Schmidinger M., Zielinski C.C., Vogl U.M. // *Journal of Clinical Oncology* – 2008. – T. 26 – № 32 – P. 5204–5212.

114. Shang F.-M. Fusobacterium nucleatum and colorectal cancer: A review / Shang F.M., Liu H.L. // *World Journal of Gastrointestinal Oncology* – 2018. – T. 10 – № 3 – P. 71–81.

115. Shanmugalingam T. Is there a role for IGF -1 in the development of second primary cancers? / Shanmugalingam T., Bosco C., Ridley A.J. // *Cancer Medicine* – 2016. – T. 5 – № 11 – P. 3353–3367.

116. Shen C. Hepatitis Virus and Hepatocellular Carcinoma: Recent Advances / Shen C., Jiang X., Li M. // *Cancers* – 2023. – T. 15 – № 2 – P. 533.

117. Smilowitz N.R. Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events Associated With Noncardiac Surgery / Smilowitz N.R., Gupta N., Ramakrishna H. // *JAMA Cardiology* – 2017. – T. 2 – № 2 – P. 181.

118. Suzuki S. Effect of Cardiopulmonary Bypass on Cancer Prognosis / Suzuki S., Usui A., Yoshida K. // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* – 2010. – T. 18 – № 6 – P. 536–540.

119. Thandra C. K. Epidemiology of lung cancer / Thandra C.K., Barsouk A., Saginala K. // *Współczesna Onkologia* – 2021. – T. 25 – № 1 – P. 45–52.

120. Thompson J.A. NCCN Guidelines Insights: Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2020 / Thompson J.A., Schneider B.J., Brahmer J. // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* – 2020. – T. 18 – № 3 – P. 230–241.

121. Thompson M.K. Practice-changing radiation therapy trials for the treatment of cancer: where are we 150 years after the birth of Marie Curie? / Thompson M.K., Poortmans P., Chalmers A.J. // *British Journal of Cancer* – 2018. – T. 119 – № 4 – P. 389–407.

122. Totzeck M. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease / Totzeck M., Schuler M., Stuschke M. // *International Journal of Cardiology* – 2019. – T. 280 – P. 163–175.

123. Touvier M. Cholesterol and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / Touvier M., Fassier P., His M. // *British Journal of Nutrition* – 2015. – T. 114 – № 3 – P. 347–357.

124. Tsai H.-T. Bevacizumab use and risk of cardiovascular adverse events among elderly patients with colorectal cancer receiving chemotherapy: a population-based study / Tsai H.T., Marshall J.L., Weiss S.R. // *Annals of Oncology* – 2013. – T. 24 – № 6 – P. 1574–1579.

125. Ueki Y. Ischemia and Bleeding in Cancer Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention / Ueki Y., Vögeli B., Karagiannis A. // *JACC: CardioOncology* – 2019. – T. 1 – № 2 – P. 145–155.

126. Urban P. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk / Urban P., Meredith I.T., Abizaid A. // *New England Journal of Medicine* – 2015. – T. 373 – № 21 – P. 2038–2047.

127. Valgimigli M. Duration of antiplatelet therapy after complex percutaneous coronary intervention in patients at high bleeding risk: a MASTER DAPT trial sub-analysis / Valgimigli M., Smits P.C., Frigoli E. // *European Heart Journal* – 2022. – T. 43 – № 33 – P. 3100–3114.

128. Venkatesulu B.P. Radiation-Induced Endothelial Vascular Injury: A Review of Possible Mechanisms // *JACC Basic to Transl. Sci.* – 2018. – T. 3. – № 4.

129. Virchow R. As Based upon Physiological and Pathological Histology / Virchow R. // *Nutrition Reviews* – 2009. – T. 47 – № 1 – P. 23–25.

130. Voltolini L. Lung resection for non-small cell lung cancer after prophylactic coronary angioplasty and stenting: Short- and long-term results / Voltolini L., Rapicetta C., Luzzi L. // *Minerva Chirurgica* – 2012. – T. 67 – № 1 – P. 77–85.

131. Wang Q.-L. Temporal Association of Total Serum Cholesterol and Pancreatic Cancer Incidence / Wang Q.L., Khil J., Hong S. // *Nutrients* – 2022. – T. 14 – № 22 – P. 4938.

132. Watanabe H. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI / Watanabe H., Domei T., Morimoto T. // *JAMA* – 2019. – T. 321 – № 24 – P. 2414.

133. Weiser T.G. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data / Weiser T.G., Regenbogen S.E., Thompson K.D. // *The Lancet* – 2008. – T. 372 – № 9633 – P. 139–144.

134. Weiser T.G. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes / Weiser T.G., Haynes A.B., Molina G. // *The Lancet* – 2015. – T. 385 – P. S11.

135. Wolf D. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis / Wolf D., Ley K. // *Circulation Research* – 2019. – T. 124 – № 2 – P. 315–327.

136. Yamamoto S. In Vitro Evaluation of the Effect of Cardiac Surgery on Cancer Cell Proliferation / Yamamoto S., Yoshimasu T., Nishimura Y. // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* – 2011. – T. 17 – № 3 – P. 260–266.96.

137. Yang Z. Relationship between serum lipid level and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis / Yang Z., Tang H., Lu S. // *BMJ Open* – 2022. – T. 12 – № 6 – P. e052373.

138. Yun T. Comparison of perioperative characteristics and prognostic performance in patients with pulmonary lobectomy in early or later period after percutaneous coronary intervention / Yun T., Tang Y., Yang B. // *Translational Cancer Research* – 2019. – T. 8 – № 5 – P. 2073–2078.

139. Yusuf S. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease / Yusuf S., Lonn E., Pais P. // *New England Journal of Medicine* – 2016. – T. 374 – № 21 – P. 2032–2043.

140. Zhang J. EBV Infection and Glucose Metabolism in Nasopharyngeal Carcinoma / Zhang J., Jia L., Tsang C. M. // *Infectious Agents Associated Cancers: Epidemiology and Molecular Biology* – 2017. – P. 75–90

141. Zilvermit D.B. Mechanisms of cholesterol accumulation in the arterial wall / Zilvermit D.B. // *The American Journal of Cardiology* – 1975. – T. 35 – № 4 – P. 559–566.

142. World Health Organization et al. World health statistics 2021. – 2021

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Приложение № 3 к Приказу от « 10 » апреля 2019г. № 102



ФГБУ "НМИЦ ХИРУРГИИ им А.В.ВИШНЕВСКОГО"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
 Москва, Большая Серпуховская, д.27

ПРОТОКОЛ № _____
Консилиум врачей по профилю «Сердечно-сосудистая хирургия»

Пациент: _____ Дата рождения: _____ Отделение: _____

Канал финансирования: _____ Дата: _____
Консультация кардиолога Вес: _____ Рост: _____ ИМТ: _____

Диагноз: _____

Рекомендации: _____

Группа ВМП: _____ Код по МКБ: _____
 Врач: _____ Подпись: _____ Дата: _____

Консультация кардиохирурга
 Предполагаемая операция согласно Рекомендациям: _____
 Причина отказа при невозможности выполнения операции: _____
 Дополнительно: _____

Группа ВМП: _____ Код по МКБ: _____
 Врач: _____ Подпись: _____ Дата: _____

Консультация сосудистого хирурга
 Предполагаемая операция согласно Рекомендациям: _____
 Причина отказа при невозможности выполнения операции: _____
 Дополнительно: _____
 Врач: _____ Подпись: _____ Дата: _____

Консультация эндоваскулярного хирурга
 Предполагаемая операция согласно Рекомендациям: _____
 Причина отказа при невозможности выполнения операции: _____
 Дополнительно: _____

Рисунок А.1 – Форма протокола консилиума врачей по профилю «Сердечно-сосудистая хирургия», страница 1

Группа ВМП:	Код по МКБ:	
Врач: _____	Подпись: _____	Дата: _____
Заключение консилиума врачей по профилю «Сердечно-сосудистая хирургия» по выбору метода лечения		
По решению консилиума, пациенту		

Канал финансирования:	Группа ВМП:	

Директор ФГБУ «Института хирургии им. А.В. Вишневского»	Ревишвили А. Ш.	
Академик РАН	Алемян Б. Г.	
Руководитель центра рентгенэндоваскулярной хирургии	Чупин А. В.	
академик РАН	Попов В. А.	
Зав. отделением сосудистой хирургии		
д.м.н.		
Зав. отделом сердечно-сосудистой хирургии		
Профессор		

Рисунок А.2 – Форма протокола консилиума врачей по профилю «Сердечно-сосудистая хирургия», страница 2

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Приложение № 1
к приказу от 30.12.2021 г. №364



ФГБУ "НМИЦ ХИРУРГИИ им А.В.ВИШНЕВСКОГО"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
 Москва, Большая Серпуховская, д.27

ПРОТОКОЛ КОНСИЛИУМА ВРАЧЕЙ (онкологического)

№ _____

1	Дата проведения:					
2	Форма проведения: (очная/заочная)					
3	Консилиум проведен с применением телемедицинских технологий:	ДА				
4	Консилиум в составе:					
	Председатель:					
	Лечащий врач:					
	Врач-химиотерапевт:					
	Врач-химиотерапевт:					
	Врач-радиотерапевт:					
	Члены консилиума:					
	Секретарь:					
5	Фамилия, имя, отчество пациента:					
6	Пол пациента: мужской					
7	Дата рождения пациента:					
8	Диагноз основного заболевания:					
	Сопутствующее заболевание					
	Код по МКБ-10					
8.1	Классификация по TNM, с/р:	T	N	M		
8.2	Сведения о причинах проведения консилиума:					
8.3	История заболевания:					
	Гистологическое исследование:					
	Результаты КТ:					
	Результаты МРТ:					
	Сопутствующая патология:					

Рисунок Б.1 – Форма протокола онкологического консилиума врачей,
страница 1

9	Решение консилиума:	
10	Особое мнение участника консилиума:	
11	Подписи участников консилиума:	

Председатель: _____

Лечащий врач: _____

Врач-химиотерапевт: _____

Врач-химиотерапевт: _____

Врач-радиотерапевт _____

Заведующий отл. _____

Секретарь: _____

**Рисунок Б.2 – Форма протокола онкологического консилиума врачей,
страница 2**

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
**Национальный медицинский исследовательский
центр хирургии им. А. В. Вишневского**

Уважаемый _____, ранее Вы проходили лечение в Институте Хирургии им А.В. Вишневского.

Нам важно знать о состоянии Вашего здоровья и оценить результаты лечения. Ответьте, пожалуйста, на вопросы анкеты и отправьте нам заполненную форму удобным для Вас способом:

- на электронную почту
- с помощью интернет- мессенджеров по номеру тел.

или

- на адрес: 117997 Москва, Б. Серпуховская, д 27, ФГБУ «НМИЦ Хирургии им А.В. Вишневского» МЗ РФ, отдел рентгенэндоваскулярной хирургии.

При возникновении вопросов по заполнению анкеты или при желании передать информацию о вашем состоянии по телефону и задать интересующие вопросы доктору, Вы можете позвонить по номеру: _____ (в будние дни с 10:00 до 17:00).

При наличии приложите, пожалуйста, к письму *ксерокопии/ фотографии* выписных эпикризов, если за период **после выписки** из нашей Клиники были госпитализации. Также приложите результаты инструментальных исследований (компьютерной томографии, ПЭТ-КТ, сцинтиграфии, УЗИ) и лабораторных исследований, которые Вы проходили **после выписки** из нашей Клиники.

В случае смерти адресата, просьба родственников связаться по номеру тел. _____ и сообщить дату и причину смерти. Это **ОЧЕНЬ** важно для развития науки и медицины нашей страны!

С уважением и благодарностью,
Руководитель отдела рентгенэндоваскулярной хирургии,
академик РАН Алекаян Баграт Гегамович



1

**Рисунок В.1 – Форма анкетирования для сбора данных в отдалённом периоде,
страница 1**

АНКЕТА

1. ФИО _____

2. Возраст _____

3. Опишите, пожалуйста, как изменилось Ваше самочувствие после проведенного лечения в Институте хирургии им. А. В. Вишневского (по сравнению с состоянием до операции)

- улучшилось
 не изменилась
 ухудшилось

4. Как бы в целом оценили состояние вашего здоровья в настоящее время?

- Отличное
- Очень хорошее
- Хорошее
- Посредственное
- Плохое

5. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?

- Значительно лучше, чем год назад
- Несколько лучше, чем год назад
- Примерно так же, как год назад
- Несколько хуже, чем год назад
- Гораздо хуже, чем год назад

6. После выписки из Института Хирургии им А.В. Вишневского переносили ли Вы инфаркт миокарда

ДА НЕТ

Если ДА, то укажите, пожалуйста, дату _____ и приложите ксерокопию или фотографию выписного этикриза при наличии

7. После выписки из Института Хирургии им А.В. Вишневского были ли у Вас стентирования сосудов сердца \ или аорто-коронарное шунтирование?

ДА НЕТ

Если ДА, то укажите, пожалуйста, дату и, если известно, название операции

Приложите, пожалуйста, ксерокопию или фотографию выписного этикриза.

8. После выписки из Института Хирургии им А.В. Вишневского переносили ли Вы инсульт/ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА)?

Рисунок В.2 – Форма анкетирования для сбора данных в отдалённом периоде, страница 2

ДА НЕТ

Если ДА, то укажите, пожалуйста, дату _____ *Приложите к письму ксерокопию или фотографию выписного эпикриза.*

9. С момента выписки из Института Хирургии им А.В.Вишневского по настоящее время были ли госпитализации в кардиологические, терапевтические, сосудистые или неврологические, онкологические, хирургические отделения в связи с такими состояниями как стенокардия\кровотечения (кроме случаев, связанных с инфарктом миокарда, инсультом, транзиторной ишемической атакой)?

ДА НЕТ

Если ДА, то *приложите, пожалуйста, к письму ксерокопию или фотографию выписного эпикриза.*

10. Ощущаете ли Вы в настоящее время дискомфорт, давящие, сжимающие боли, чувство жжения за грудиной, одышку при ходьбе?

ДА НЕТ

Если ДА, то при каких нагрузках, возникают данные жалобы?

Выберите одно из нижеперечисленных состояний, наиболее точно, отражающее Ваше самочувствие.

- Жалобы возникают только при интенсивной, активной работе
- Жалобы возникают при быстрой ходьбе или быстром подъеме по лестнице:
 - при ходьбе на расстояние более 300 м;
 - при ходьбе на подъем или подъеме более 1-2лестничных пролетов;
 - при эмоциональном напряжении;
- Жалобы возникают при ходьбе менее 300 м по ровной местности:
 - при подъеме менее 1-2 лестничных пролетов обычных ступенек;
- Жалобы могут возникать при минимальной нагрузке и в покое

11. Перечислите пожалуйста ВСЕ препараты с дозировками, которые принимаете на настоящий момент?

12. Как долго Вы принимаете или принимали Клопидогрел – содержащий препарат (Клопидогрел, Зилт, Плавикс, Плагрил или др) или Брилинту ?

13. Как часто Вы посещаете кардиолога?

Рисунок В.3 – Форма анкетирования для сбора данных в отдалённом периоде, страница 3

- 1-2 раза в 3-6 месяцев
- 1 раз в 12 месяцев
- 1 раз в 1-3 года
- Не посещаю

14. Выполняли ли Вы после выписки из Центра хирургии А.В. Вишневского стресс-пробу (беговая дорожка или велосипед с электрокардиограммой\эхокардиографией или сцинтиграфию миокарда)

ДА НЕТ

15. Выполняли ли Вы после выписки из Центра хирургии А.В. Вишневского селективную коронарографию?

ДА НЕТ

Если ДА, то *приложите, пожалуйста, к письму ксерокопию или фотографию протокола коронарографии*

16. Как часто Вы проходите ультразвуковое обследование артерий шеи (брахиоцефальных артерий)?

- 1-2 раз в 6 месяцев
- 1 раз в 12 мес
- 1 раз в 1-3 года месяцев
- Не прохожу контрольные обследования\ не имею возможностей проходить обследования (подчеркните)

17. Как часто Вы сдаете анализ крови на определение уровня «вредного» холестерина (ЛПНП):

- 1-2 раз в 6 месяцев
- 1 раз в 12 мес
- 1 раз в 1-3 года
- Не контролирую \не слежу за уровнем вредного холестерина\ в поликлинике определяют только уровень общего холестерина (подчеркните)

Если у Вас есть результаты анализов: уровень общего холестерина и «вредного» холестерина (ЛПНП), то напишите, пожалуйста, значения:

- общий холестерин _____

- ЛПНП _____

18. Если у вас есть САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, контролируете ли Вы регулярно (1 раз в 3-4 мес) уровень гликированного гемоглобина

ДА НЕТ

Если ДА, напишите, пожалуйста, значения гликированного гемоглобина _____%

19. Курите ли Вы в настоящее время?

ДА НЕТ

Рисунок В.4 – Форма анкетирования для сбора данных в отдалённом периоде, страница 4

20. Как вы можете охарактеризовать Вашу физическую активность:

- Прогулки 1-3 раза в неделю по 30 мин
- Прогулки ежедневно не менее 30 мин
- Нет регулярной физической активности

21. Состоите ли вы на учете в онкологическом диспансере?

ДА НЕТ

Если ДА, приложите, пожалуйста, выписку из онкологического диспансера, консультацию онколога и результаты последних исследований

22. Как часто Вы посещаете врача-онколога?

- 1-2 раза в 3-6 месяцев
- 1 раз в 12 месяцев
- 1 раз в 1-3 года
- Не посещаю

23. Посещаете ли вы врачей других специальностей?

Если ДА, напишите, пожалуйста, каких специалистов вы посещаете и с какой целью

24. Проходили ли вы после хирургического лечения онкологического заболевания химиотерапию?

ДА НЕТ

Если ДА, напишите, пожалуйста, сколько курсов и какими препаратами проводили химиотерапию. Приложите, пожалуйста, выписку из онкологического диспансера _____

25. Проходили ли вы после хирургического лечения онкологического заболевания лучевую терапию?

ДА НЕТ

Если ДА, приложите, пожалуйста, выписку из учреждения, в котором вам выполнялась лучевая терапия. *Приложите, пожалуйста, ксерокопию или фотографию выписки из онкологического диспансера*

26. Выполнялись ли Вам после выписки из Центра хирургии А.В. Вишневского какие-либо хирургические вмешательства?

ДА НЕТ

Если ДА, напишите, пожалуйста, дату и наименование хирургических вмешательств. *Приложите, пожалуйста, ксерокопию или фотографию выписки из стационара, в котором вам выполнялось вмешательство*

Рисунок В.5 – Форма анкетирования для сбора данных в отдалённом периоде, страница 5

27. Отмечаются ли у вас в последнее время нарастание слабости, ухудшение аппетита, повышение температуры, не связанные с инфекционными заболеваниями?

ДА НЕТ

28. Сдавали ли вы в последнее время (3-6 месяцев): общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму?

ДА НЕТ

Если ДА, то укажите, пожалуйста, дату _____ *Приложите, пожалуйста, к письму ксерокопию или фотографию результатов исследований.*

Дата заполнения

Подпись/ _____

Расшифровка/ _____

Рисунок В.6 – Форма анкетирования для сбора данных в отдалённом периоде, страница 6