

УДК 616.132.2-089.168:615.322

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ111931>

Новый фармакологический подход к улучшению показателей качества жизни пациентов после перенесённой операции аортокоронарного шунтирования путём периоперационной стимуляции неоангиогенеза

Б. А. Олейник¹✉, В. А. Евдаков², В. В. Плечев¹, Р. И. Ижбульдин¹¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Несмотря на увеличение объема оказываемой высокотехнологичной помощи и объективное улучшение состояния большинства прооперированных больных, показатели физической активности и трудоспособности у этой категории пациентов остаются невысокими.

Цель. Изучить влияние препарата с ангиогенными свойствами 5-оксиметилурацила на качество жизни пациентов в раннем и отдалённом периоде аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материалы и методы. В рандомизированное проспективное исследование включено две группы пациентов: основная группа (n = 87; в периоперационном (за 5 дней до и в течение 14 дней после операции) периоде АКШ в дополнение к стандартной терапии получала препарат 5-оксиметилурацил) и контрольная группа (n = 81; получали стандартную терапию). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-функциональным характеристикам и особенностям хирургического вмешательства. Качество жизни пациентов определяли по Сиэтлскому опроснику по стенокардии (англ.: *Seattle Angina Questionnaire*, SAQ) до операции АКШ (при поступлении в отделение хирургии сосудов) и после операции (через 2 месяца и через 16–18 лет). Статистически значимых различий в дооперационных показателях качества жизни в контрольной и основной группах не было.

Результаты. В отдалённом периоде хирургической реваскуляризации миокарда (16–18 лет после операции) тяжесть стенокардии по SAQ составила: в контрольной группе — 33,30 (20,00–60,00), в основной — 60,00 (33,30–70,00; p = 0,0407). Другие шкалы опросника SAQ, включая физическую активность, стабильность течения стенокардии, удовлетворенность лечением и восприятие болезни не продемонстрировали различий между изучаемыми группами на сроках 2 месяца или 16–18 лет после операции АКШ.

Заключение. Периоперационное применение 5-оксиметилурацила повлияло на улучшение только одного параметра качества жизни по опроснику SAQ — тяжесть стенокардии, причем статистически значимые различия между группами выявлены в отдалённом периоде АКШ (16–18 лет после операции). Влияния на остальные параметры качества жизни по опроснику SAQ на фоне периоперационного применения исследуемого препарата на всех сроках наблюдения не выявлено.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; аортокоронарное шунтирование; ангиогенез; качество жизни; пиримидины

Для цитирования:

Олейник Б.А., Евдаков В.А., Плечев В.В., Ижбульдин Р.И. Новый фармакологический подход к улучшению показателей качества жизни пациентов после перенесённой операции аортокоронарного шунтирования путём периоперационной стимуляции неоангиогенеза // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2023. Т. 31, № 1. С. 97–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ111931>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ111931>

New Pharmacological Approach to Improvement of Quality of Life of Patients after Coronary Artery Bypass Grafting through Stimulation of Neoangiogenesis

Bogdan A. Oleynik¹✉, Valer'yan A. Evdakov², Vladimir V. Plechev¹,
Ramil' I. Izhbul'din¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

² Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite the increased volume of rendered high-tech assistance and objective improvement of the condition of the majority of operated patients, the parameters of physical activity and working capacity in this category of patients remain low.

AIM: To study the effect of 5-oxymethyluracil with angiogenic properties on the quality of life of patients in the early and long-term period after coronary artery bypass grafting (CABG).

MATERIALS AND METHODS: The randomized prospective study included two groups of patients: the main group (n = 87) which in the perioperative period of CABG (5 days before and 14 days after surgery), in addition to standard therapy, received the drug 5-oxymethyluracil, and the control group (n = 81) which received standard therapy. The groups were comparable in gender, age, basic clinical and functional characteristics and peculiarities of surgical intervention. The quality of life of patients was determined by the Seattle Angina Questionnaire (SAQ) before CABG surgery (upon admission to the vascular surgery department) and after surgery (after 2 months and 16–18 years). There were no statistically significant differences in the preoperative parameters of quality of life in the control and main groups.

RESULTS: In the long-term period of surgical revascularization of the myocardium (16–18 years after the operation) the severity of angina according to SAQ was: in the control group — 33.30 (20.00–60.00), in the main group — 60.00 (33.30–70.00; p = 0.0407). Other scales of SAQ, including physical activity, stability of anginal course, satisfaction with treatment and perception of the disease, did not demonstrate any differences between the studied groups in 2 months or 16–18 years after CABG.

CONCLUSION: Perioperative use of 5-oxymethyluracil influenced the improvement of only one parameter of quality of life according to the SAQ questionnaire — the severity of angina, with statistically significant differences between the groups in the long-term period of CABG (16–18 years after surgery). According to SAQ questionnaire, there was no effect on the remaining parameters of the quality of life with the underlying perioperative use of the studied drug in all follow-up periods.

Keywords: coronary heart disease; coronary artery bypass surgery; angiogenesis; quality of life; pyrimidines

For citation:

Oleynik BA, Evdakov VA, Plechev VV, Izhbul'din RI. New Pharmacological Approach to Improvement of Quality of Life of Patients after Coronary Artery Bypass Grafting through Stimulation of Neoangiogenesis. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(1):97–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ111931>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БСК — болезни системы кровообращения
АКШ — аортокоронарное шунтирование
ИБС — ишемическая болезнь сердца
АД — артериальное давление
ЧСС — частота сердечных сокращений
ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
АТ — ангиотензин
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
КЖ — качество жизни

ФА — физическая активность
СС — стабильность течения стенокардии
ТС — тяжесть стенокардии
УЛ — удовлетворенность лечением
ВБ — восприятие болезни
ССS — Canadian Cardiovascular Society (Канадское сердечно-сосудистое общество)
SAQ — Seattle Angina Questionnaire (Сиэтлский опросник для стенокардии)

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важнейших проблем здравоохранения как России, так и всего мира являются болезни системы кровообращения (БСК) [1]. По данным систематического обзора Мика Т., et al. (2015), БСК определяют наибольшую финансовую нагрузку на систему здравоохранения [2] среди всех групп заболеваний. При этом важно учитывать, что негативный экономический эффект от БСК обусловлен не только текущими прямыми затратами и потерями внутреннего валового продукта, но и торможением ожидаемого роста экономики. Экономический ущерб от ССЗ в Российской Федерации в 2016 г. составил 2,7 трлн руб., что эквивалентно 3,2% внутреннего валового продукта в 2016 г., при этом в структуре ущерба преобладают (свыше 90%) потери, обусловленные преждевременной смертностью и инвалидизацией лиц экономически активного возраста [3].

Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) до настоящего времени является методом выбора при многососудистой ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. В России в 2020 г. произведено 199 437 операций по поводу ИБС, из них 30 230 — АКШ [5]. При АКШ отмечаются низкие показатели смертности, высокая клиническая эффективность и увеличение продолжительности жизни пациентов [6]. Вместе с тем, несмотря на увеличение объема оказываемой высокотехнологичной помощи и объективное улучшение состояния большинства прооперированных больных, показатели физической активности и трудоспособности у этой категории пациентов невысокие. Так, в ряде исследований отмечено выраженное улучшение соматического состояния после АКШ у 90% больных, однако к трудовой деятельности без снижения предоперационного уровня трудоспособности и квалификации возвращаются лишь 40–60% прооперированных [7]. В этой связи проведение проспективных исследований качества жизни пациентов после проведенных кардиохирургических вмешательств представляет научную и практическую значимость [8, 9], а реализация проектов, направленных на улучшение качества и продолжительности жизни населения в условиях рационального использования

ресурсов здравоохранения, заложена в основу «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г.» [10].

Цель — изучить влияние препарата с ангиогенными свойствами 5-оксиметилурацила на качество жизни пациентов в раннем и отдаленном периоде хирургической реваскуляризации миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларацией о правах человека и было одобрено локальным этическим комитетом при Башкирском государственном медицинском университете (Протокол № 186 от 07.11.2006). В пилотное рандомизированное контролируемое одноцентровое исследование было включено 168 пациентов, которым в Республиканском кардиологическом центре (г. Уфа) была проведена хирургическая реваскуляризация миокарда в период с 2004 по 2006 гг. В исследование не включались больные, которым выполнялась пластика аневризмы левого желудочка, операции на клапанном аппарате сердца и симультанные операции в каротидном бассейне.

Больные основной группы ($n = 87$) в дополнение к стандартной терапии в течение 5 дней до операции перорально получали 5-оксиметилурацил в дозе 500 мг 3 раза в сутки. Контрольную группу составил 81 пациент, им проводилась стандартная терапия. Возраст обследуемых больных колебался в границах от 37 до 74 лет; лиц мужского пола было 163 человека, женского пола — 5 человек. У всех больных исходно имелась стенокардия III–IV функционального класса. Для распределения пациентов по группам применяется метод конвертов, который является одним из наиболее распространенных и простых методов рандомизации.

Стандартная терапия включала в себя антиагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), β -блокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ; эналаприл, лизиноприл, периндоприл) или антагонисты рецепторов

антигипертензивная (АТ) II (валсартан, ирбесартан, кандесартан, лозартан, телмисартан), статины (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) и, при необходимости, нитраты короткого и пролонгированного действия (изосорбид динитрат, изосорбид моонитрат). Антиангинальная и липидкорректирующая терапия назначалась в максимально переносимых дозах до достижения целевых значений артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) соответственно.

Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом получали адекватную сахароснижающую терапию.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности заболевания, функциональному классу стенокардии и недостаточности кровообращения, количеству пораженных сосудов, клинико-функциональным показателям и особенностям хирургического вмешательства (при апостериорном сравнении с использованием критерия М-В и углового преобразования Фишера различия статистически незначимы ($p > 0,05$, табл. 1)).

Таблица 1. Исходная клинико-функциональная характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Контрольная группа	Основная группа	p
n	81	87	—
Средний возраст, Ме (Q1–Q3), лет	54,5 (43,0–64,9)	53,9 (43,3–64,9)	0,6145
Функциональный класс стенокардии по CCS, Ме (Q1–Q3)	3,1 (3,0–3,0)	3,1 (3,0–3,0)	0,9613
Давность заболевания, Ме (Q1–Q3), мес	54,9 (44,8–67,6)	62,1 (49,0–73,8)	0,6766
Наличие в анамнезе:			
– инфаркта миокарда, %	69,8	72,3	0,74
– артериальной гипертензии, %	77,0	52,5	0,22
– сахарного диабета, %	2,4	3,7	0,10
Варианты поражения сосудов:			
– однососудистое, %	15,4	18,7	0,87
– двухсосудистое, %	23,7	28,9	0,65
– трехсосудистое, %	60,8	52,3	0,44
Среднее количество пораженных артерий, Ме (Q1–Q3), из них:	2,30 (1,80–2,80)	2,33 (1,89–2,78)	0,4434
– передняя межжелудочковая артерия, %	93,98	93,75	0,97
– огибающая артерия, %	64,1	61,25	0,81
– правая коронарная артерия, %	73,91	78,8	0,69
Среднее количество дистальных анастомозов, Ме (Q1–Q3)	2,39 (1,93–2,82)	2,35 (1,92–2,72)	0,88
Частота выполнения маммаро-коронарного анастомоза, %	91,5	96,2	0,77
Хирургическая реваскуляризация миокарда под искусственным кровообращением, %	51,8	52,5	0,85
Продолжительность времени операции, Ме (Q1–Q3), мин	281,4 (236,2–319,4)	238,4 (184,0–281,1)	0,88
Продолжительность времени искусственного кровообращения, Ме (Q1–Q3), мин	115,4 (96,2–137,1)	114,6 (87,9–136,5)	0,77
Продолжительность времени окклюзии аорты, Ме (Q1–Q3), мин	68,4 (53,4–81,4)	68,7 (54,9–81,3)	0,85
Группы препаратов медикаментозной терапии:			
– антиагреганты, %	100	100	1,0
– б-адреноблокаторы, %	100	100	1,0
– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, %	100	100	1,0
– статины, %	100	100	1,0

Примечание: CCS — Canadian Cardiovascular Society (Канадское сердечно-сосудистое общество)

5-оксиметилурацил — производное пириимидинов — является «минорным» основанием, встречается в значительных количествах транспортной рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот, обладает выраженным иммуностимулирующим действием. В 2002 г. разрешено применение 5-оксиметилурацила под торговым названием «Иммурег®» (ФСП 42-0415-2777-02).

Согласно инструкции по применению препарата, зарегистрированными показаниями для применения являются инфекционно-воспалительные заболевания (в составе антибиотикотерапии): заболевания органов дыхания (пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, абсцесс легких), хронический пиелонефрит, а также профилактика инфекционных

осложнений на фоне химиотерапии хронического лимфолейкоза.

В связи с применением препарата в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда до включения в исследование у каждого пациента было получено письменное информированное согласие.

Отдалённые результаты в исследуемых группах прослежены в течение 16–18 лет после проведенной операции (по состоянию на апрель–май 2022 г.) у 35 пациентов контрольной группы (43,2%) и 57 пациентов основной (65,6%). Причинами выбытия пациентов из исследования в контрольной группе были: смерть по разным причинам — 38 случаев (47%), потеря контакта с пациентом — 8 случаев (9,8%); в основной группе — 25 (28,7%) и 5 (5,7%) случаев соответственно.

Качество жизни (КЖ) пациентов определяли по Сиэтлскому опроснику для стенокардии (англ.: *Seattle Angina Questionnaire*, SAQ), разработанному в 1995 г. Spertus, et al. для оценки качества жизни больных хронической ИБС [11]. Перевод на русский язык и валидизация русского перевода опросника была проведена под руководством профессора А. Л. Сыркина [12].

SAQ состоит из 19 пунктов, которые разделяются на 5 шкал, оценивающих наиболее важные аспекты ИБС:

- ограничение физической активности (ФА);
- стабильность течения стенокардии (СС);
- тяжесть стенокардии (ТС);
- удовлетворенность лечением (УЛ);
- реакция на болезнь (ВБ).

Баллы SAQ варьируются от 0 до 100, причем более высокие баллы указывают на менее частую стенокардию, улучшение функции и улучшение качества жизни. Для поддержки клинической интерпретации итоговый балл SAQ, балл физических ограничений SAQ и балл качества жизни SAQ можно разделить на диапазоны от 0 до 24 (от очень плохого до плохого состояния здоровья), от 25 до 49 (от плохого до хорошего), от 50 до 74 (от хорошего до очень хорошего) и от 75 до 100 (от очень хорошего до отличного).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США). Принимая во внимание, что по результатам теста Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка распределение

признаков в группах не отвечало нормальному, для выявления статистических различий между независимыми выборками использовали непараметрический критерий Манна–Уитни и угловое преобразование Фишера. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q2–Q3). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ качества жизни по шкале ФА показал отсутствие статистически значимых различий между изучаемыми когортами в динамике. Спустя 2 месяца после проведения хирургической реваскуляризации миокарда в обеих исследуемых группах происходит рост показателя ФА — в контрольной группе он составил 85,62 (69,60–99,01) балла, в основной группе — 94,12 (75,68–111,10) балла ($p = 0,7288$). В отдаленные сроки динамика ФА в обеих исследуемых группах пациентов демонстрирует значимое снижение по сравнению с ранним послеоперационным периодом: в контрольной группе показатель составил 35,50 (26,60–37,70) балла, в основной — 37,70 (35,50–53,30) балла ($p = 0,8235$, табл. 2, рис. 1).

На следующем этапе нами изучались показатели КЖ по шкале СС. Исходные дооперационные значения по этой шкале в исследуемых группах больных не различались (табл. 3, рис. 2). Через 2 мес после АКШ регистрировалось увеличение показателя в обеих группах, при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,5544$). В отдаленном периоде показатели СС в контрольной группе составили 60,00 (80,00–66,70) балла, в основной 66,00 (60,00–80,00) балла, статистически значимых различий между ними также не было ($p = 0,6234$, табл. 3, рис. 2).

Показатель ТС в дооперационном периоде продемонстрировал отсутствие различий ($p = 0,9050$), а через 2 месяца после АКШ — рост без значимых различий между группами ($p = 0,8172$). Вместе с тем в отдаленном периоде операции АКШ была зарегистрирована статистически значимая разница между медианами показателями ТС в контрольной и основной группах — 33,30 (20,00–60,00) и 60,00 (33,30–70,00) балла соответственно ($p = 0,0407$, табл. 4, рис. 3).

Таблица 2. Динамика ограничения физической активности по данным Сиэтлского опросника для стенокардии

Время оценки	Контрольная группа		Основная группа		U, p
	Me (Q1–Q3), баллы	n	Me (Q1–Q3), баллы	n	
До операции	45,62 (36,62–52,06)	81	44,84 (37,07–51,27)	87	U = 3345,0, p = 0,9874
Через 2 месяца	85,62 (69,60–99,01)	81	94,12 (75,68–111,10)	87	U = 2931,0, p = 0,7288
Через 16–18 лет	35,50 (26,60–37,70)	27	37,70 (35,50–53,30)	39	U = 302,5, p = 0,8235

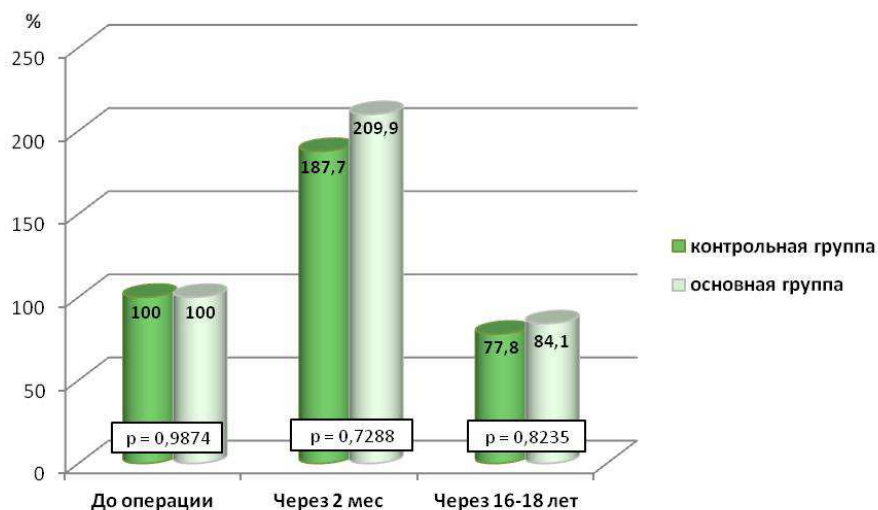


Рис. 1. Динамика ограничения физической активности после хирургической реваскуляризации миокарда по данным Сиэтлского опросника для стенокардии, в % по отношению к дооперационным значениям.

Таблица 3. Динамика показателя «стабильность течения стенокардии» по данным Сиэтлского опросника для стенокардии

Время оценки	Контрольная группа		Основная группа		U, p
	Me (Q1–Q3), баллы	n	Me (Q1–Q3), баллы	n	
До операции	67,01 (54,33–77,38)	81	66,38 (55,87–75,49)	87	U = 3271,0, p = 0,8708
Через 2 месяца	89,68 (71,66–110,77)	81	100,57 (78,20–119,42)	87	U = 2891,0, p = 0,5544
Через 16–18 лет	60,00 (80,00–66,70)	27	66,00 (60,00–80,00)	39	U = 395,0, p = 0,6234

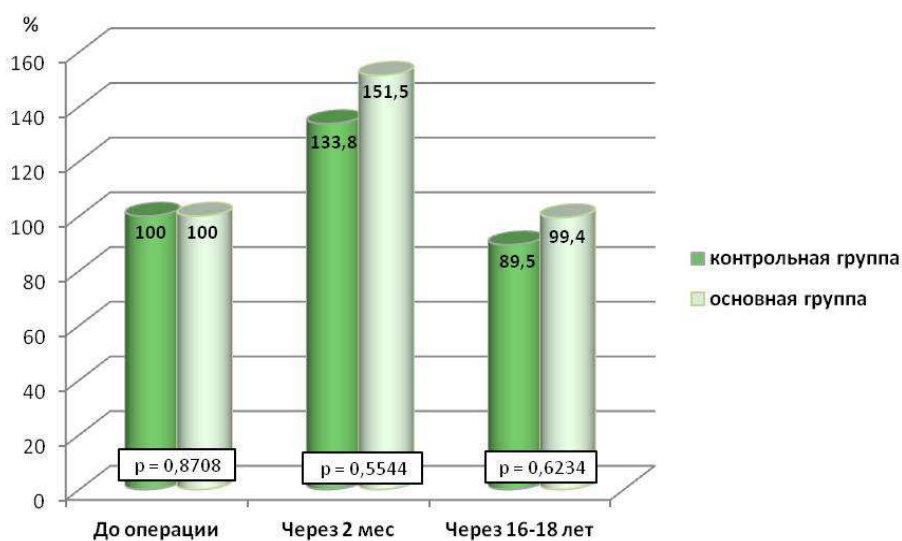


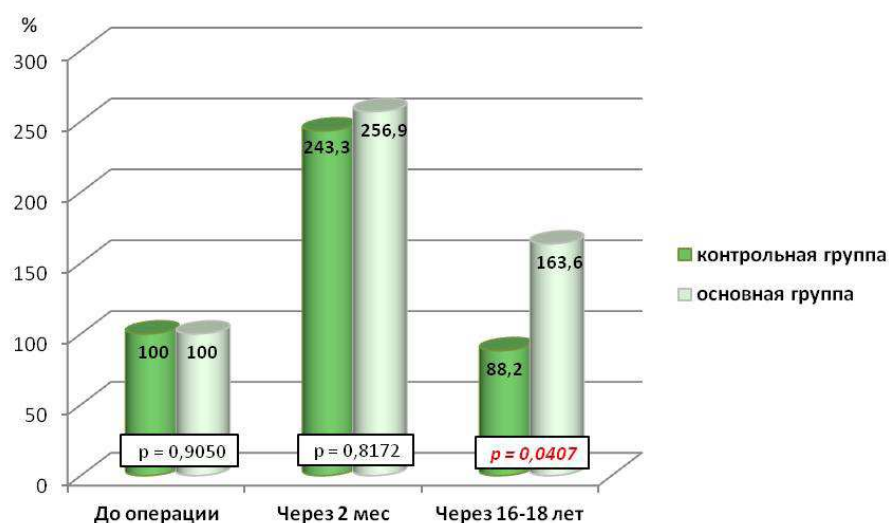
Рис. 2. Динамика показателя «стабильность течения стенокардии» после хирургической реваскуляризации миокарда по данным Сиэтлского опросника для стенокардии, в % по отношению к дооперационным значениям.

При оценке КЖ по шкалам УЛ и ВБ наблюдалась схожая динамика — увеличение показателей через 2 мес после АКШ и последующее снижение через 16–18

лет наблюдения при отсутствии статистически значимых различий между группами в течение всего периода наблюдения (табл. 5, 6, рис. 4, 5).

Таблица 4. Динамика показателя «тяжесть стенокардии» по данным опросника Сиэтлского опросника для стенокардии

Время оценки	Контрольная группа		Основная группа		U, p
	Me (Q1–Q3), баллы	n	Me (Q1–Q3), баллы	n	
До операции	37,76 (27,89–43,33)	81	36,67 (30,13–44,83)	87	U = 3211,0, p = 0,9050
Через 2 месяца	91,87 (71,66–104,94)	81	94,19 (78,70–119,37)	87	U = 3148,0, p = 0,8172
Через 16–18 лет	33,30 (20,00–60,00)	27	60,00 (33,30–70,00)	39	U = 352,0, p = 0,0407

**Рис. 3.** Динамика показателя «тяжесть стенокардии» после хирургической реваскуляризации миокарда по данным Сиэтлского опросника для стенокардии, в % по отношению к дооперационным значениям.**Таблица 5.** «Удовлетворенность лечением» по данным опросника Сиэтлского опросника для стенокардии

Время оценки	Контрольная группа		Основная группа		U, p
	Me (Q1–Q3), баллы	n	Me (Q1–Q3), баллы	n	
До операции	67,52 (54,24–83,26)	81	69,26 (54,83–81,19)	87	U = 3251,0, p = 0,8188
Через 2 месяца	93,28 (75,88–114,49)	81	91,12 (75,28–115,91)	87	U = 3193,0, p = 0,6733
Через 16–18 лет	58,70 (47,50–70,00)	27	70,00 (55,00–80,00)	39	U = 345,0, p = 0,1175

Таблица 6. Динамика показателя «восприятие болезни» по данным опросника Сиэтлского опросника для стенокардии

Время оценки	Контрольная группа		Основная группа		U, p
	Me (Q1–Q3), баллы	n	Me (Q1–Q3), баллы	n	
До операции	45,82 (35,87–59,83)	81	47,52 (38,14–56,86)	87	U = 6569,0, p = 0,9022
Через 2 месяца	88,18 (69,33–108,27)	81	88,64 (73,09–108,54)	87	U = 6887,0, p = 0,9888
Через 15 лет	41,60 (33,30–50,00)	27	46,60 (40,00–66,70)	39	U = 391,0, p = 0,2221

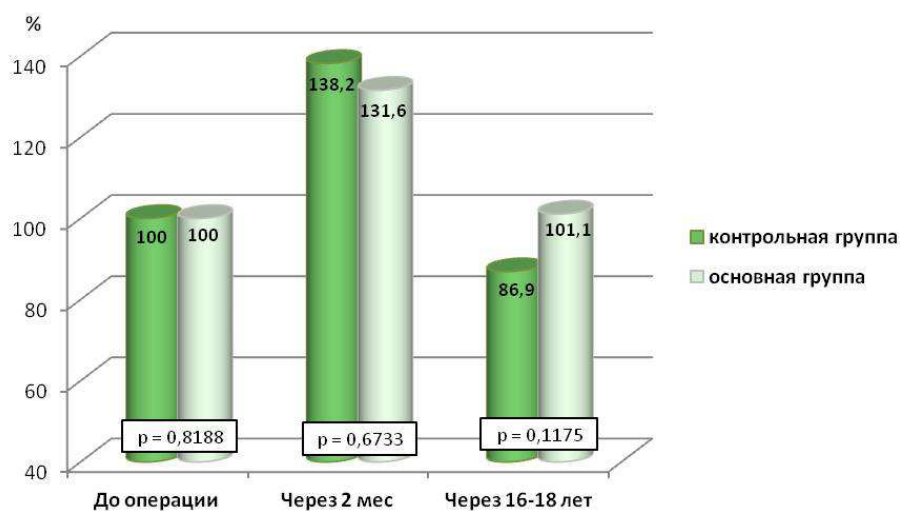


Рис. 4. Динамика показателя «удовлетворенность лечением» после хирургической реваскуляризации миокарда по данным Сиэтлского опросника для стенокардии, в % по отношению к дооперационным значениям.

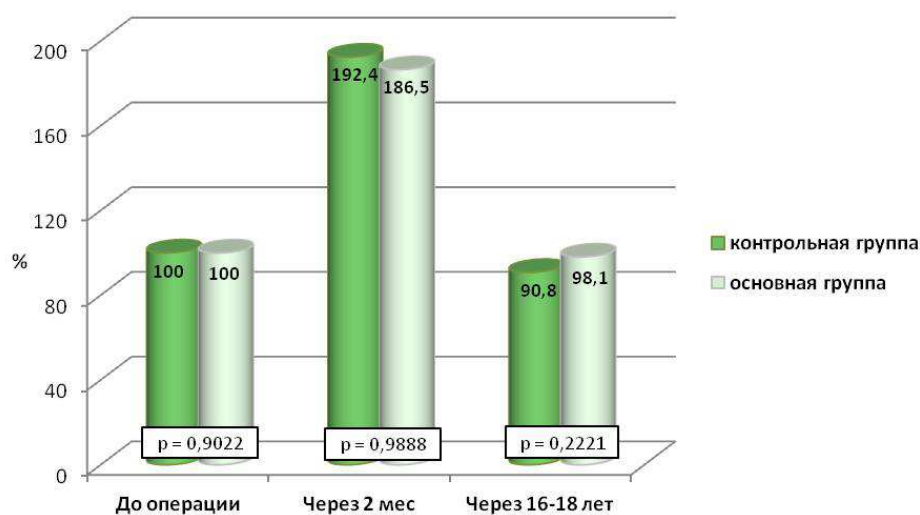


Рис. 5. Динамика показателя «восприятие болезни» после хирургической реваскуляризации миокарда по данным опросника Сиэтлского опросника для стенокардии, в % по отношению к дооперационным значениям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рост показателя ФА в обеих анализируемых группах в раннем послеоперационном периоде АКШ — явление логичное и ожидаемое, которое связано со значительным уменьшением или исчезновением стенокардитического синдрома. С другой стороны, выявленное снижение показателя ФА в отдаленном периоде хирургической реваскуляризации миокарда также закономерно и связано с ограничением ФА из-за преклонного возраста пациентов, длительного течения ИБС, наличия ее осложнений, а также множества

сопутствующих заболеваний, которые успели развиться в горизонте наблюдения за пациентами в течение 16–18 лет после операции.

При анализе результатов исследования по шкале СС в раннем послеоперационном периоде в обеих группах был выявлен положительный *тренд* динамики КЖ, что, как и в случае с предыдущим показателем, говорит о значительном снижении клинических проявлений стенокардии после проведенной реваскуляризации. В отдаленном периоде операции АКШ качество жизни пациентов по шкале СС приблизилось

к дооперационным значениям, практически нивелировав эффект проведенной операции.

Таким образом, применение 5-оксиметилурацила в периоперационном периоде хирургической реваскуляризации миокарда не оказывает значимого влияния на динамику КЖ по шкалам ФА и СС на всем протяжении наблюдения.

С другой стороны, методика проведения тестирования пациентов учитывает изменение частоты ангинозных приступов только во временном промежутке в 4 недели, что, разумеется, не отражает динамику тяжести стенокардии по сравнению, например, с дооперационным периодом. В этой связи отсутствие эффекта препарата на КЖ по шкале СС при известном его влиянии на уменьшение ФК стенокардии по ССС мы связываем с особенностями конкретного опросника, что, по нашему мнению, не отражает истинной картины влияния 5-оксиметилурацила на динамику тяжести ангинозного синдрома.

Зарегистрированный рост качества жизни по шкале ТС в раннем послеоперационном периоде в обеих исследуемых группах свидетельствует о значительном уменьшении или исчезновении ангинозного синдрома, что нашло отражение и в значимом снижении функционального класса стенокардии по ССС.

Вместе с тем вызывает некоторые вопросы отсутствие статистически значимых различий между показателями тяжести стенокардии в исследуемых группах в точке наблюдения «2 месяца» после операции ($p = 1,0$), при том что зарегистрированы различия в ФК стенокардии на том же сроке ($p = 0,0359$). Указанное несоответствие может быть связано с особенностями опросника SAQ, который по данной шкале оценивает частоту возникновения приступов стенокардии без привязки к выполняемой ФА, тогда как функциональный класс по ССС отражает именно *пороговую нагрузку*, при которой возникает ангинозный приступ. Естественно, оцениваемый на данном этапе временной период включает восстановление пациента после проведенного объемного хирургического вмешательства, накладывающий значительные ограничения на ФА, что, по нашему мнению, *не позволило получить объективную картину вклада стенокардитического синдрома в показатели по шкале ТС и проявиться ангиогенному эффекту препарата 5-оксиметилурацил*.

Статистически значимое улучшение качества жизни по шкале ТС на фоне применения 5-оксиметилурацила в отдаленном периоде АКШ в целом коррелирует с показателями ФК стенокардии на данном сроке наблюдения и свидетельствует о положительном влиянии препарата на выраженность ангинозного синдрома, что мы связываем с более выраженным развитием микроциркуляторного русла в основной группе пациентов.

В целом, эффект от проведенной операции в части влияния на физический компонент SAQ сильно

зависит от исходного состояния пациентов. Так, в работе J. A. Spertus, et al. (2020) показано, что лучший результат операции выявлен в группе больных с исходно более тяжелыми проявлениями стенокардии [13], это необходимо учитывать при планировании подобных исследований.

При оценке психологического компонента КЖ после АКШ обратил на себя внимание рост УЛ через 2 месяца после проведения реваскуляризации миокарда в обеих исследуемых группах, который, по нашему мнению, связан с исчезновением или значительным снижением частоты и интенсивности ангинозных приступов, что закономерно отражается в положительной реакции пациентов при проведении анкетирования. Отсутствие различий по указанному показателю между группами на данном сроке наблюдения, по всей видимости, связано с резким улучшением состояния пациента вследствие проведенной операции, и тонкие изменения в микроциркуляции на фоне применения 5-оксиметилурацила, которые мы замечали, например, при оценке функционального класса стенокардии, не проявились при оценке такого психологического параметра КЖ, как УЛ.

Очевидно, что снижение удовлетворенности лечением у пациентов обеих групп в отдаленном периоде АКШ связано с возвратом стенокардии, и это находит подтверждение при анализе других шкал опросника SAQ, отражающих физическое состояние пациентов, таких как ФА, тяжесть и стабильность стенокардии. Кроме того, мы полагаем, что при оценке УЛ пациенты склонны обобщать свою реакцию на систему здравоохранения в целом, не выделяя свое отношение к лечению ИБС как таковой. За период наблюдения длительностью 16–18 лет у пациентов появляется множество сопутствующих заболеваний, терапевтические подходы к лечению которых даже при современном уровне развития отечественного здравоохранения не имеют таких эффективных методов, как АКШ при ИБС, что закономерно влияет на результат определения КЖ по данной шкале.

Улучшение ВБ в раннем послеоперационном периоде связано с купированием основных проявлений ИБС, таких как загрудинные боли и одышка при физической нагрузке. Это подтверждается увлечением показателей и по другим шкалам SAQ, ответственным как за физическое, так и за психологическое состояние пациентов — ФА, СС, ТС и УЛ. Отсутствие различий в КЖ по шкале ВБ на данном сроке наблюдения между контрольной и основной группами, как и в случае с УЛ, мы видим в том, что восприятие болезни у пациентов формируется с участием множества факторов (медицинского, психологического, социального и т. д.), и тонкие изменения кровоснабжения миокарда, отражающиеся большей частью в проявлениях ангинозного синдрома, не способны значимо повлиять на изучаемый показатель.

Отрицательная динамика восприятия болезни в отдалённом периоде хирургической реваскуляризации миокарда в анализируемых группах закономерна, т. к. на нее влияет целый ряд негативных факторов — возврат стенокардии, наличие осложнений как самой ИБС, так и множества сопутствующих заболеваний, которые пациенты приобрели за время участия в клиническом исследовании на протяжении 16–18 лет.

Применение препарата 5-оксиметилурацил в периоперационном периоде не оказывает влияния по величине показателя КЖ по шкале ВБ как в раннем, так и в отдалённом периоде хирургической реваскуляризации миокарда. Причину этого мы видим в особенностях формирования восприятия болезни пациентом как квинтэссенции различных, порой взаимоисключающих воздействий физической, психической и социальной природы, и даже такой важный фактор, как выраженность ангинозного синдрома, не способен существенно изменить суммарную оценку показателя качества жизни по шкале ВБ.

В целом, ограниченное влияние операции АКШ на психологический компонент SAQ по шкалам УЛ и ВБ был отмечен в ряде других исследований, авторы которых на основе анализа большого количества баз данных MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Cochrane Library и PsycINFO с 2010 по 2020 гг. (всего 2586 исследований) показали влияние проведенного АКШ через 1 год после операции только на физический компонент SAQ — ТС, тогда как психологический компонент КЖ существенно не улучшился [14].

Подобные результаты в части ограниченного влияния стимуляции ангиогенеза при ИБС на качество жизни по опроснику SAQ продемонстрированы в работе Simons M., et. al. [15], так через 90 дней после введения в миокард пациентов ангиотерапевтического агента статистически значимого результата по сравнению с плацебо удалось достичь только по шкале частоты приступов стенокардии (общий $p = 0,035$; попарный $p = 0,08, 0,004$ и $0,05$ для групп с низкими, средними и высокими дозами соответственно). Однако разница между группами, получавшими ангиотерапевтический агент, и группами, получавшими плацебо, была потеряна через 180 дней из-за продолжающегося улучшения в группе плацебо. Другие области шкалы SAQ, включая способность к физической нагрузке, УЛ и ВБ, не продемонстрировали существенной разницы между группами, получавшими изучаемый препарат и плацебо, через 90 или 180 дней. Ограниченная клиническая эффективность на течение стенокардии также была продемонстрирована при применении генной терапии с использованием плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислоты или аденовирусных векторов или введением рекомбинантного белка на основе семейства VEGF-A [16, 17]. По мнению ряда авторов,

недостаточный клинический эффект терапевтического ангиогенеза при ИБС может быть результатом низкой эффективности переноса генов, низких уровней экспрессии, недостаточной биологической активности экспрессируемого белка, субоптимальной фармакокинетики с конститутивными промоторами и неточного нацеливания на ишемизированный, но жизнеспособный миокард [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя динамику качества жизни пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда по Сиэтлскому опроснику для стенокардии, можно сделать вывод о том, что периоперационное применение препарата 5-оксиметилурацил статистически значимо повлияло на улучшение только одного параметра качества жизни — тяжесть стенокардии, причем статистически значимые различия выявлены в отдалённом периоде хирургической реваскуляризации миокарда (16–18 лет после операции).

Влияния на остальные параметры качества жизни по указанному опроснику на фоне периоперационного применения исследуемого препарата на всех сроках наблюдения не выявлено.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Олейник Б. А., Изжубльдин Р. И. — сбор и анализ первичного материала; Олейник Б. А., Евдаков В. А. — клиническая интерпретация результатов исследования; Олейник Б. А., Евдаков В. А. — статистический анализ; Олейник Б. А. — написание статьи; Плечев В. В. — дизайн исследования. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: B. A. Oleynik, R. I. Izhibul'din — collection and analysis of primary material; B. A. Oleynik, V. A. Evdakov — clinical interpretation of the study results; B. A. Oleynik, V. A. Evdakov — statistical analysis; B. A. Oleynik — writing an article; V. V. Plechev — research design. The authors confirm the correspondence of their authorship to the ICMJE International Criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update: A Report from the American Heart Association // *Circulation*. 2019. Vol. 139, No. 10. P. e56–e528. doi: [10.1161/CIR.0000000000000659](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659)
2. Muka T., Ima D., Jaspers L., et al. The global impact of non-communicable diseases on healthcare spending and national income: a systematic review // *European Journal of Epidemiology*. 2015. Vol. 30, No. 4. P. 251–277. doi: [10.1007/s10654-014-9984-2](https://doi.org/10.1007/s10654-014-9984-2)
3. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018. Т. 14, № 2. С. 156–166. doi: [10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166)
4. Neuman F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization // *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40, No. 2. P. 87–165. doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394)
5. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., и др. Сердечно-сосудистая хирургия — 2021. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России; 2021.
6. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014 // *Российский кардиологический журнал*. 2015. № 8 (124). С. 7–66. doi: [10.15829/1560-4071-2015-08-7-66](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-7-66)
7. Лубинская Е.И., Николаева О.Б., Демченко Е.А. Сопоставление клинической и социальной эффективности кардиореабилитации больных, перенесших коронарное шунтирование // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2012. Т. 37, № 1. С. 218–223.
8. Ратова Л.Г., Парижская Е.Н., Ковалева К.А., и др. Обсервационное исследование по оценке исходов планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной стенокардией: исходная характеристика пациентов // *Российский кардиологический журнал*. 2018. № 12. С. 52–56. doi: [10.15829/1560-4071-2018-12-52-56](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-52-56)
9. Ратова Л.Г., Парижская Е.Н., Ковалева К.А., и др. Оценка исходов лечения пациентами со стабильной стенокардией после планового чрескожного коронарного вмешательства (пилотные результаты) // *Российский кардиологический журнал*. 2017. № 12. С. 8–13. doi: [10.15829/1560-4071-2017-12-8-13](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-8-13)
10. Немытых О.Д., Ковалева К.А. Социально-экономические аспекты лекарственного обеспечения пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями в постоперационном периоде. В кн.: Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации», Санкт-Петербург, 9–10 ноября 2016 г. СПб.; 2016. С. 445–447.
11. Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A., et al. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease // *Journal of the American College of Cardiology*. 1995. Vol. 25, No. 2. P. 333–341. doi: [10.1016/0735-1097\(94\)00397-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00397-9)
12. Сыркин А.П., Печорина Е.А., Дриницина С.В. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца — стабильной стенокардией напряжения // *Клиническая медицина*. 1998. Т. 76, № 6. С. 52–58.
13. Spertus J.A., Jones P.G., Maron D.J., et al. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease // *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, No. 15. P. 1408–1419. doi: [10.1056/NEJMoa1916370](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370)
14. Creber R.M., Dimagli A., Spadaccio C., et al. Effect of coronary artery bypass grafting on quality of life: a meta-analysis of randomized trials // *European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes*. 2022. Vol. 8, No. 3. P. 259–268. doi: [10.1093/ehjqcco/qcab075](https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab075)
15. Simons M., Annex B.H., Laham R.J., et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial // *Circulation*. 2002. Vol. 105, No. 7. P. 788–793. doi: [10.1161/hc0802.104407](https://doi.org/10.1161/hc0802.104407)
16. Giacca M., Zacchigna S. VEGF gene therapy: therapeutic angiogenesis in the clinic and beyond // *Gene Therapy*. 2012. Vol. 19. P. 622–629. doi: [10.1038/gt.2012.17](https://doi.org/10.1038/gt.2012.17)
17. Gaffney M.M., Hynes S.O., Barry F., et al. Cardiovascular gene therapy: current status and therapeutic potential // *British Journal of Pharmacology*. 2007. Vol. 152, No. 2. P. 175–188. doi: [10.1038/sj.bjp.0707315](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707315)
18. Ylä-Herttuala S., Bridges C., Katz M.G., et al. Angiogenic gene therapy in cardiovascular diseases: dream or vision? // *European Heart Journal*. 2017. Vol. 38, No. 18. P. 1365–1371. doi: [10.1093/eurheartj/ehw547](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw547)

REFERENCES

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(2):e56–e528. doi: [10.1161/CIR.0000000000000659](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659)
2. Muka T, Ima D, Jaspers L, et al. The global impact of non-communicable diseases on healthcare spending and national income: a systematic review. *European Journal of Epidemiology*. 2015;30(4):251–77. doi: [10.1007/s10654-014-9984-2](https://doi.org/10.1007/s10654-014-9984-2)
3. Kontsevaya AV, Drapkina OM, Balanova YuA, et al. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(2):156–66. (In Russ). doi: [10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166](https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166)
4. Neuman F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394)
5. Bokeriya LA, Miliyevskaya EB, Pryanishnikov VV, et al. *Serdechno-sosudistaya khirurgiya — 2021. Bolezni i vrozhdennyye anomalii sistemy krovoobrashcheniya*. Moscow; 2021. (In Russ).
6. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(8):7–66. (In Russ). doi: [10.15829/1560-4071-2015-08-7-66](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-7-66)
7. Lubinskaya EI, Nikolaeva OB, Demchenko EA. Clinical and social effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation program in patient after coronary artery bypass surgery. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;37(1):218–23. (In Russ).
8. Ratova LG, Parizhskaya EN, Kovaleva KA, et al. An observational study to assess the outcomes of treatment of patients with stable angina after planned percutaneous coronary intervention: baseline patient characteristics. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(12):52–6. (In Russ). doi: [10.15829/1560-4071-2018-12-52-56](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-52-56)

9. Ratova LG, Parizhskaya EN, Kovaleva KA, et al. Evaluation of the outcomes of stable angina management after selective percutaneous coronary intervention (pilot results). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(12):8–13. (In Russ). doi: [10.15829/1560-4071-2017-12-8-13](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-8-13)
10. Nemyatykh OD, Kovaleva KA. Sotsial'no-ekonomicheskie aspekty lekarstvennogo obespecheniya patsientov s serdechno-sosudistymi patologiyami v postoperatsionnom periode. In: *Sbornik materialov IV Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Innovatsii v zdorov'e natsii»: Saint-Petersburg, 9–10 November 2016*. Saint-Petersburg; 2016. P. 445–7. (In Russ).
11. Spertus JA, Winder JA, Dewhurst TA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new functional status measure for coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;25(2):333–41. doi: [10.1016/0735-1097\(94\)00397-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00397-9)
12. Syrkin AL, Pechorina EA, Drinitsina SV. Quality of life determination in patients with ischemic heart disease-stable angina pectoris. *Clinical Medicine*. 1998;76(6):52–8. (In Russ).
13. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *The New*

- England Journal of Medicine*. 2020;382(15):1408–19. doi: [10.1056/NEJMoa1916370](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370)
14. Creber RM, Dimagli A, Spadaccio C, et al. Effect of coronary artery bypass grafting on quality of life: a meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal. Quality of Care & Clinical Outcomes*. 2022;8(3):259–68. doi: [10.1093/ehjqcco/qcab075](https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab075)
15. Simons M, Annex BH, Laham RJ, et al. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation*. 2002;105(7):788–93. doi: [10.1161/hc0802.104407](https://doi.org/10.1161/hc0802.104407)
16. Giacca M, Zacchigna S. VEGF gene therapy: therapeutic angiogenesis in the clinic and beyond. *Gene Therapy*. 2012;19:622–9. doi: [10.1038/gt.2012.17](https://doi.org/10.1038/gt.2012.17)
17. Gaffney MM, Hynes SO, Barry F, et al. Cardiovascular gene therapy: current status and therapeutic potential. *British Journal of Pharmacology*. 2007;152(2):175–88. doi: [10.1038/sj.bjp.0707315](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707315)
18. Ylä-Herttua S, Bridges C, Katz MG, et al. Angiogenic gene therapy in cardiovascular diseases: dream or vision? *European Heart Journal*. 2017;38(18):1365–71. doi: [10.1093/eurheartj/ehw547](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw547)

ОБ АВТОРАХ

***Олейник Богдан Александрович**, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4144-3946>;
eLibrary SPIN: 9249-9187; e-mail: bogdan-ufa@mail.ru

Евдаков Валерьян Алексеевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5836-4427>;
eLibrary SPIN: 8294-2939; e-mail: evdakov41@mail.ru

Плечев Владимир Вячеславович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6716-4048>;
eLibrary SPIN: 2052-4587; e-mail: angio02@mail.ru

Ижбульдин Рамиль Ильдусович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2935>;
e-mail: doctor263@rambler.ru

AUTHOR'S INFO

***Bogdan A. Oleynik**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4144-3946>;
eLibrary SPIN: 9249-9187; e-mail: bogdan-ufa@mail.ru

Valer'yan A. Evdakov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5836-4427>;
eLibrary SPIN: 8294-2939; e-mail: evdakov41@mail.ru

Vladimir V. Plechev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6716-4048>;
eLibrary SPIN: 2052-4587; e-mail: angio02@mail.ru

Ramil' I. Izhbul'din, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2935>;
e-mail: doctor263@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author