

Оригинальные статьи

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-00.5:616.151.5:575.22

М. Ч. Кубова ✉, Н. И. Булаева, Е. В. Рузина, Е. З. Голухова

Факторы риска развития тромбоза шунтов у больных ишемической болезнью сердца в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

✉ Кубова Маида Чиназовна, науч. сотр., кардиолог; orcid.org/0000-0002-3345-8910,
e-mail: maida.kubova@gmail.com

Булаева Наида Ибадулаевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., кардиолог; orcid.org/0000-0002-5091-0518;

Рузина Евгения Владимировна, кардиолог; orcid.org/0000-0003-0887-7088;

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор;
orcid.org/0000-0002-6252-0322

Резюме

Цель. Выявить предикторы несостоятельности шунтов через 6–12 мес после операции коронарного шунтирования.

Материал и методы. В рамках проспективного наблюдательного одноцентрового когортного исследования было обследовано 127 больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) после коронарного шунтирования. Через 6–12 мес 98 (77%) пациентов прошли контрольную ангиографию.

Результаты. У 9 (9,2%) больных выявлена несостоятельность венозных трансплантатов (НВТ) (окклюзия или стеноз 75% и более). НВТ была ассоциирована с инфарктом миокарда в анамнезе (относительный риск (ОР) 1,01; 0,55–1,85), инсультом (ОР 2,15; 0,29–15,96), сахарным диабетом (ОР 1,16; 0,9–1,49), многососудистым поражением коронарных артерий (ОР 1,13; 0,78–1,63). Больные с НВТ имели более высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1-го типа ($p=0,0012$), антиромбина-III ($p=0,0192$), Р-селектина ($p=0,0001$), С-реактивного белка ($p=0,0001$), интерлейкина-6 ($p=0,0001$) в ранние сроки после операции (1–7 дней); а также более высокие значения степени агрегации тромбоцитов до выписки ($p=0,0745$) и в отдаленном периоде ($p=0,045$) и более высокие значения общего холестерина в отдаленном периоде ($p=0,06$) по сравнению с данными пациентов без НВТ. На НВТ влияли: агрегация тромбоцитов с 5 мкМ аденозиндифосфата (АДФ) на 7-е сутки после операции – 34,5% и выше (AUC 0,574; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,463–0,686; $p=0,0126$) и в отдаленные сроки – 51,5% и выше (AUC 0,626; 95% ДИ 0,38–0,872; $p=0,0253$).

Выводы. Несостоятельность венозных трансплантатов после коронарного шунтирования связана с более высоким уровнем воспаления в раннем послеоперационном периоде, недостаточным подавлением агрегационной активности тромбоцитов, неудовлетворительной коррекцией липидного профиля. Наличие в анамнезе сахарного диабета, перенесенного инфаркта и инсульта также увеличивают риск развития НВТ.

Ключевые слова: коронарное шунтирование; ишемическая болезнь сердца; реваскуляризация миокарда

Для цитирования: Кубова М. Ч., Булаева Н. И., Рузина Е. В., Голухова Е. З. Факторы риска развития тромбоза шунтов у больных ишемической болезнью сердца в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования. *Креативная кардиология*. 2021; 15 (2): 180–93. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-2-180-193

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 01.06.2021

Поступила после доработки 21.06.2021

Принята к печати 25.06.2021

М. Ch. Kubova ✉, N. I. Bulaeva, E. V. Ruzina, E. Z. Golukhova

Risk factors of graft thrombosis in patients with coronary artery disease in the long term after coronary artery bypass grafting

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

✉ Maida Ch. Kubova, Researcher, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-3345-8910,
e-mail: maida.kubova@gmail.com

Naida I. Bulaeva, Cand. Biol. Sci., Senior Researcher, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-5091-0518

Evgenia V. Ruzina, Cardiologist; orcid.org/0000-0003-0887-7088

Elena Z. Golukhova, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Director; orcid.org/0000-0002-6252-0322

Abstract

Objectives. To identify the predictors of graft failure after 6–12 months after coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. This is a prospective, observational, single-center, cohort study. We examined 127 patients who underwent CABG. The 98 (77%) patients underwent angiography in 6–12 months post-CABG.

Results. Only 9 (9.2%) patients had venous grafts failure (VGF) (stenosis $\geq 75\%$ or occlusion) in late postoperative period. There were no signs of arterial conduits failure. The VGF in long-term period was associated with a history of myocardial infarction (relative risk (RR) 1.01; 0.55–1.85), stroke (RR 2.15; 0.29–15.96), diabetes mellitus (RR 1.16; 0.9–1.49), multivessel coronary lesions (RR 1.13; 0.78–1.63). Patients with VGF had higher levels of type 1 plasminogen activator inhibitor ($p=0.0012$), antithrombin-III ($p=0.0192$), P-selectin ($p=0.0001$), C-reactive protein ($p=0.0001$), interleukin-6 ($p=0.0001$) early after surgery (1–7 days). Higher levels of platelet aggregation before discharge ($p=0.0745$) and at late follow-up period ($p=0.045$); higher total cholesterol values late after CABG ($p=0.06$) compared with patients without VGF. Univariate regression analysis revealed critical values of the degree of platelet aggregation with 5 μM adenosine diphosphate (ADP) with a significant effect on the development of VGF at 7th day after surgery 34.5% (AUC 0.574; 95% confidence interval (CI) 0.463–0.686; $p=0.0126$) and 6–12 months after surgery 51.5% (AUC 0.626; 95% CI 0.38–0.872; $p=0.0253$).

Conclusions. The VGF after CABG is associated with a higher level of inflammation in the early postoperative period, insufficient suppression of platelet aggregation activity, and unsatisfactory correction of the lipid profile. A history of diabetes mellitus, myocardial infarction and stroke also increases the risk of VGF.

Keywords: coronary artery bypass grafting; coronary artery disease; myocardial revascularization

For citation: Kubova M.Ch., Bulaeva N.I., Ruzina E.V., Golukhova E.Z. Risk factors of graft thrombosis in patients with coronary artery disease in the long term after coronary artery bypass grafting. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (2): 180–193 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-2-180-193

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received June 01, 2021

Revised June 21, 2021

Accepted June 25, 2021

Введение

Коронарное шунтирование (КШ) — одна из наиболее часто выполняемых хирургических процедур на сердце во всем мире [1]. Хотя КШ улучшает выживаемость и улучшает симптомы у отдельных пациентов [1–3], успех операции зависит от продолжительности проходимости шунтов, а несостоятельность кондуита связана с худшими результатами [4, 5]. Трансплантаты подкожной вены остаются наиболее широко используемым материалом во время КШ. По данным литературы, отмечается достаточно высокая частота несостоятельности венозного трансплантата (НВТ) в течение первых 12–18 мес после операции, достигающая 25% [6–10].

Большое количество исследований по изучению факторов, связанных с НВТ, не последовательно сообщали о связи между множеством клинических и хирургических

характеристик и непроходимостью шунтов [11–15]. Однако развитие технологий и фармакологической поддержки, усовершенствование хирургических подходов позволяют предположить улучшение проходимости трансплантатов в будущем. Поэтому мы стремились исследовать факторы, связанные с нарушением функции шунтов, оценивая их с помощью как клинических, лабораторных методов, так и коронарной ангиографии через 6–12 мес после КШ.

Материал и методы

Популяция пациентов и дизайн исследования

В наше проспективное обсервационное одноцентровое когортное исследование было включено 127 пациентов, перенесших изолированную операцию коронарного шунтирования в НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева в период с 2015 по 2016 г.

Все пациенты были информированы об условиях исследования и дали добровольное согласие на участие в нем.

Дизайн исследования включал несколько этапов: подбор когорт пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, оценку количественных и функциональных показателей системы гемостаза, уровня маркеров системного воспаления больных до операции, на 1-е, 7-е сутки, а также через 6–12 мес после вмешательства (рис. 1).

Критериями включения стали: первая и изолированная операция коронарного шунтирования, атеросклеротическое поражение по меньшей мере двух коронарных сосудов, возраст 18–85 лет, отсутствие воспалительных синдромов и гематологических нарушений, отмена клопидогрела не менее чем за 5 сут до операции.

Критериями исключения были: кальцификация и интрамиокардиальные коро-

нарные артерии, экстренная или неотложная операция, необходимость этапного лечения или вмешательства на клапанах и/или аорте, недавний инфаркт миокарда (менее 10 дней), нестабильная стенокардия с внутривенным введением препаратов и предоперационная внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), прием клопидогрела за 1–5 сут до оперативного вмешательства; непреносимость аспирина и/или клопидогрела, недавние травмы или обширные хирургические вмешательства в течение 1 мес до включения в исследование, число тромбоцитов менее 100 и более $450 \times 10^9/\text{л}$, гематокрит менее 30%, гемоглобин менее 100 г/л, почечная недостаточность (уровень креатинина в сыворотке 2,0 мг/дл и более или необходимость проведения гемодиализа), наличие сопутствующих воспалительных (активный инфекционный процесс, системные болезни соединительных тканей) и/или онкологи-

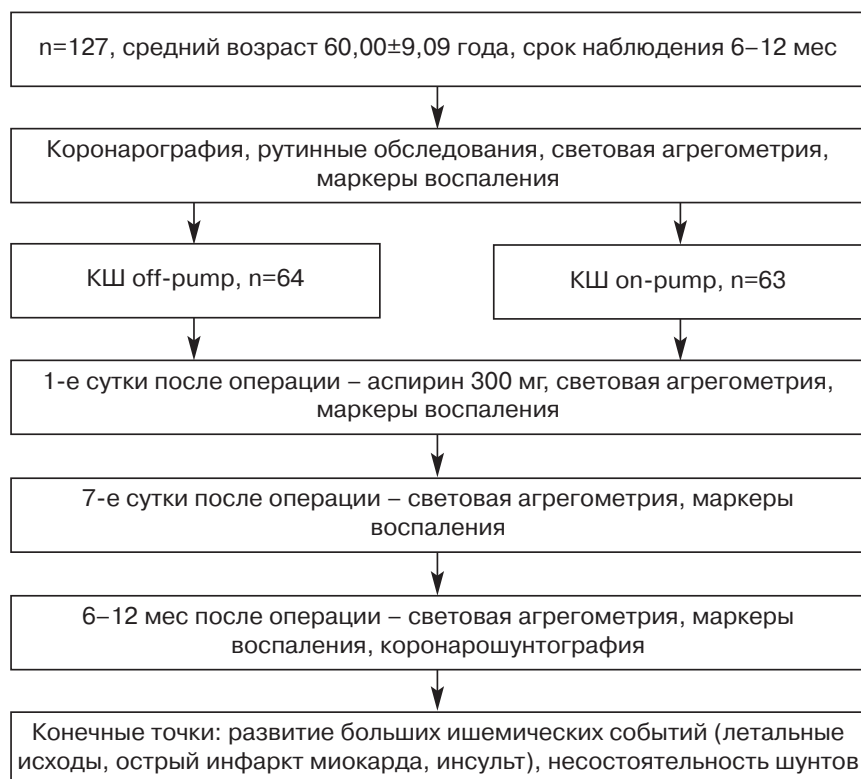


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

ческих заболеваний, недавнее или текущее лечение стероидами, отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам (n=127) производилось стандартное клинико-инструментальное обследование – результаты представлены в таблице 1. Все пациенты в первые 6 ч после операции получали стандартную антиагрегантную терапию – ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут. По результатам световой агрегометрии с 5 мкмоль/л аде-нозиндифосфата (АДФ), выполненной на

5–7-е сутки после операции, пациентам с недостаточным подавлением агрегационной активности тромбоцитов (степень агрегации тромбоцитов более 50%) дополнительно назначали клопидогрел в дозе 75 мг/сут. К моменту выписки у всех пациентов отмечалось «целевое» значение степени агрегации тромбоцитов по данным световой агрегометрии с 5 мкмоль/л АДФ (менее 50%).

Кроме того, производился забор венозной крови до операции, в 1-е, на 7-е сутки

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical characteristics of patients

Признак	КШ на работающем сердце (1-я группа), n=63	КШ в условиях ИК (2-я группа), n=64	p
Средний возраст, лет	59,69±8,81	60,16±9,13	NS
ИМТ, кг/м ²	28,96±3,47	29,07±2,87	NS
<i>Данные анамнеза</i>			
ИМ в анамнезе	42 (66,7)	37 (57,8)	NS
ФК стенокардии			
III	32 (50,8)	44 (68,8)	NS
IV	27 (42,8)	18 (28,1)	NS
Артериальная гипертензия	56 (88,9)	62 (96,8)	NS
Сахарный диабет 2-го типа	17 (27,0)	11 (17,2)	0,06
Дислипидемия	51 (81,2)	50 (78,1)	NS
<i>Данные клинико-инструментального обследования</i>			
ФВ ЛЖ, %	56,78±12,89	55,93±8,9	NS
СКФ по формуле СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	87,03±22,83	79,42±20,76	0,055
<i>Операция</i>			
Количество шунтируемых артерий	2,73±0,52	2,78±0,68	NS
Количество шунтов	3,10±0,52	2,95±0,68	NS
Длительность операции, мин	140,82±149,57	135,01±170,96	NS
Время пережатия аорты, мин	–	55,41±11,68	
Кровопотеря интраоперационная, мл	355,32±193,59	439,34±240,74	0,035
Кровопотеря по дренажам, мл	203,9±159,7	257,14±244,3	0,076
<i>Медикаментозная терапия в периоперационном периоде и в отдаленные сроки</i>			
Аспирин	63 (100)	64 (100)	NS
Статины	62 (98)	64 (100)	NS

Примечание. ИК – искусственное кровообращение; ИМТ – индекс массы тела; КШ – коронарное шунтирование; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; NS – not significant (статистически не значимое различие, p>0,05). Результаты представлены в виде M±SD, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Качественные показатели оформлены в виде n (%), где n – число больных.

после вмешательства, а также через 6–12 мес после выписки из стационара. Степень реактивности тромбоцитов определялась с помощью световой агрегометрии с 5 мкмоль/л АДФ (двухканальный лазерный анализатор агрегации тромбоцитов «230LA» НПФ «Биола» (Россия)). Исследование проводилось без антиагрегантной терапии. Исследовались также воспалительные маркеры: высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) в сыворотке определялся с помощью иммунохимической системы IMMAGE (Beckman Coulter, Ирландия); P-селектин – с помощью иммуноферментного набора для количественного определения человеческого sP-селектина в плазме (eBioscience, Австрия), высокочувствительный интерлейкин-6 (ИЛ-6) – с помощью иммуноферментного набора для количественного определения человеческого ИЛ-6 в плазме (eBioscience, Австрия), антиген ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) в плазме определялся с использованием набора TECHNOZYM «Pai-1-antigen-ELISA» (Technoclone GmbH, Австрия).

Контрольное обследование началось через 6 мес после операции. Срок наблюдения составил $7,0 \pm 4,5$ мес. Наблюдение осуществлялось при амбулаторном обследовании или повторном поступлении пациента в стационар, в ходе которого производился забор крови для определения реактивности тромбоцитов, маркеров воспаления и тромбообразования, проба с дозированной физической нагрузкой. 98 (77,16%) пациентам проводилась контрольная селективная коронарошунтография. За несостоятельность трансплантата принималась полная окклюзия шунта либо стеноз дистального и/или проксимального анастомоза или тела шунта 75% и более.

Конечные точки исследования

Для нашего исследования была выбрана комбинированная конечная точка – «неблагоприятное кардиальное событие», которая включала: «большие кардиальные события» (смерть от кардиальных причин,

нефатальный острый инфаркт миокарда, реваскуляризацию целевого сосуда и инсульт), а также тромбоз шунта, возврат или прогрессирование стенокардии. Все случаи смерти условлено было расценивать как кардиальные, если не было установлено другой причины. Диагноз острого инфаркта миокарда устанавливался при наличии признаков ишемии по данным электрокардиограммы (ЭКГ) в сочетании с повышением уровня кардиомаркеров (тропонина I и T). Тромбоз шунта устанавливался на основании результатов контрольной коронарошунтографии.

Статистический анализ

Были изучены исходные характеристики и данные пациентов раннего и отдаленного периодов наблюдения после операции КШ, проведенной различными методами, и проанализированы в соответствии с отсутствием или наличием нарушения функционирования трансплантатов через 6–12 мес после КШ. Непрерывные переменные были суммированы с использованием медианы и межквартильного диапазона (IQR), тогда как категориальные переменные были представлены в виде частот и процентов. Сравнения внутри групп с непрерывными и категориальными переменными проводились с использованием двухвыборочного теста Вилкоксона и критерия χ^2 соответственно.

Затем были подобраны модели логистической регрессии с использованием выбранных переменных для оценки связи каждого фактора с несостоятельностью шунта и представлены отношения шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ).

Результаты

Из 127 пациентов, включенных в наше исследование, 98 (77,16%) были обследованы в отдаленном периоде через 6–12 мес после КШ, среди которых у 9 (9,2%) больных в позднем послеоперационном периоде выявлена НВТ (4 (6,25%) – у пациентов

после КШ с искусственным кровообращением (ИК) (64 пациента), 5 (7,9%) – в группе без искусственного кровообращения (63 пациента), $p=0,39$). Все выявленные поражения относились к венозным трансплантатам. Непроходимости артериальных шунтов в нашем исследовании не было обнаружено. Демографические характеристики и сопутствующие заболевания были сходными между пациентами обеих групп (см. табл. 1).

В нашем исследовании из запланированных в качестве первичной точки за выбранный срок наблюдения исходов были зарегистрированы только тромбозы венозных шунтов, которые устанавливались при контрольной коронарошунтографии и клинически проявлялись как возврат или прогрессирование стенокардии. Случаи смерти, несостоятельность артериальных трансплантатов, нефатального острого инфаркта миокарда зафиксированы не были.

Таблица 2

Факторы риска развития тромбоза венозных трансплантатов в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования (параметрические методы статистического анализа)

Table 2. Risk factors for vein graft thrombosis in the long term after coronary artery bypass grafting (parametric methods of statistical analysis)

Фактор риска	Тромбозы шунтов, n=9	Без тромбоза шунтов, n=89	p
<i>7-е сутки после операции</i>			
РАI-1, нг/мл	135,76±16,33	98,54±112,29	0,0012
P-селектин, нг/мл	168,99±22,21	74,86±27,61	0,0000
Антитромбин-III, %	72,33±23,23	87,25±22,00	0,0192
Агрегация тромбоцитов, %	55,36±6,32	47,35±13,19	0,0745
СРБ, мг/л	9,31±2,59	3,08±3,26	0,0001
ИЛ-6, пг/мл	31,46±20,82	4,7±3,96	0,0001
<i>6 мес после операции</i>			
Агрегация тромбоцитов, %	47,11±10,20	39,68±10,47	0,045
Холестерин общий, ммоль/л	4,81±0,72	4,1±1,11	0,06

Примечание. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Таблица 3

Факторы риска развития тромбоза венозных трансплантатов в отдаленные сроки после операции коронарного шунтирования (непараметрические методы статистического анализа)

Table 3. Risk factors for vein graft thrombosis in the long term after coronary artery bypass grafting (nonparametric methods of statistical analysis)

Фактор риска	Тромбозы шунтов, n=9	Отношение шансов	Относительный риск
Инфаркт миокарда в анамнезе (до КШ)	5 (55,6)	1,02 (0,26–3,98)	1,01 (0,55–1,85)
Инсульт в анамнезе (до КШ)	1 (11,1)	2,29 (0,25–21,43)	2,15 (0,29–15,96)
Многососудистое поражение коронарного русла (3 и более коронарные артерии)	7 (77,8)	1,58 (0,31–7,98)	1,13 (0,78–1,63)
Сахарный диабет	8 (88,9)	2,43 (0,29–20,28)	1,16 (0,9–1,49)

Примечание. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений диапазона. Качественные показатели оформлены в виде n (%).

Факторы, связанные с несостоятельностью шунтов представлены в таблицах 2, 3. Мы исследовали факторы, связанные с нарушением функции шунтов через 6–12 мес после КШ во всей исследуемой популяции (98 пациентов) без разделения на группы. Наличие в анамнезе инфаркта миокарда (относительный риск (ОР) 1,01; 0,55–1,85), перенесенного инсульта (ОР 2,15; 0,29–15,96), сахарного диабета (ОР 1,16; 0,9–1,49), многососудистого поражения коронарного русла (ОР 1,13; 0,78–1,63) были достоверно связаны с НВТ. Также значимое влияние на развитие НВТ оказали более высокие показатели воспалительного ответа в ранние сроки

после операции (1–7-е сутки): ингибитора активатора плазминогена 1-го типа ($p=0,0012$), антитромбина-III ($p=0,0192$), Р-селектина ($p=0,0001$), С-реактивного белка ($p=0,0001$), ИЛ-6 ($p=0,0001$). Пациенты, перенесшие тромбоз шунтов в отдаленном периоде, имели более высокие значения степени агрегации тромбоцитов перед выпиской из стационара ($p=0,0745$) и через 6 мес после операции ($p=0,045$), а также более высокие показатели общего холестерина через 6 мес после КШ ($p=0,06$) в сравнении с пациентами без НВТ.

С целью определения критических значений количественных показателей, ока-

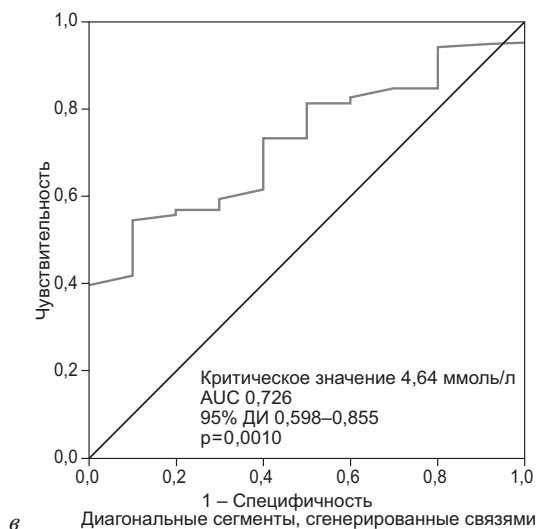
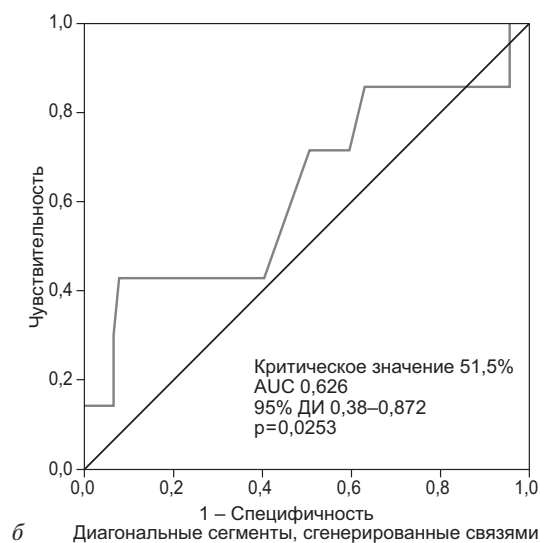
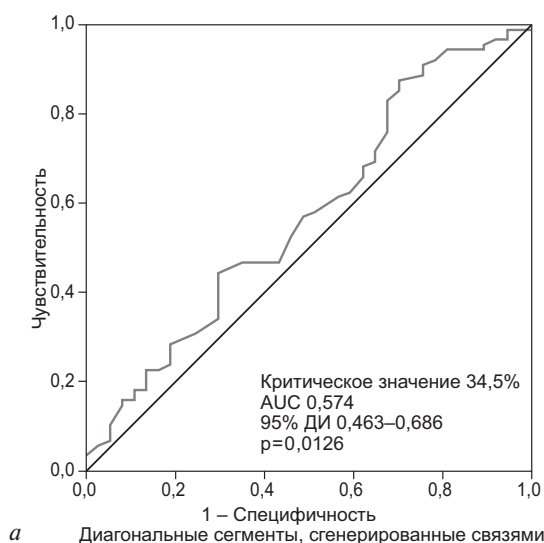


Рис. 2. ROC-кривые:

a, б – для степени агрегации тромбоцитов после операции: *a* – на 7-е сутки; *б* – через 6–12 мес; *в* – уровня общего холестерина

Fig. 2. ROC curves:

a, b – for the degree of platelet aggregation after the surgery: *a* – on the 7th day; *b* – after 6–12 months; *c* – total cholesterol level

завших достоверное влияние на развитие НВТ, был выполнен дополнительный анализ с построением характерных кривых (ROC-кривые). Так как в настоящее время отсутствуют общепринятые пороговые значения для данных показателей относительно их влияния на функционирование венозных трансплантатов, в качестве «критических» мы рассмотрели значения с максимальной чувствительностью и специфичностью. По результатам ROC-анализа были определены статистически достоверные критические значения для 3 показателей: степень агрегации тромбоцитов перед выпиской из стационара и через 6–12 мес после операции, уровень холестерина в отдаленном периоде (рис. 2).

В ходе исследования определить факторы риска развития тромбоза шунтов в группах в зависимости от типа проведенной операции, выявить с высокой достоверностью не удалось, в связи с чем результаты в графической и письменной форме в данной статье не представлены.

Обсуждение

В этом анализе, который включал 98 пациентов, их систематическое клиническое и лабораторно-инструментальное наблюдение в течение 6–12 мес, мы обнаружили, что более высокий уровень воспаления в раннем послеоперационном периоде, недостаточное подавление агрегационной активности тромбоцитов, неудовлетворительная коррекция липидного профиля, а также наличие в анамнезе сахарного диабета, перенесенного инфаркта и инсульта связаны с несостоятельностью венозных трансплантатов. Эти данные могут быть клинически полезными по улучшению проходимости венозных шунтов в будущем.

Важным ограничением КШ является тромбоз трансплантата подкожной вены (ТПВ), который связан с рецидивом стенокардии, необходимостью повторной коронарной реваскуляризации, инфаркта миокарда (ИМ) и смерти [1, 2]. Использование

в качестве трансплантата внутренней грудной артерии было связано с улучшением результатов из-за большей долгосрочной проходимости [3]. Десятилетняя проходимость шунта внутренней грудной артерии колеблется в пределах 85–91% [3, 4]. Напротив, тромбоз ТПВ через год после операции колеблется в пределах 10–25% [4, 5]. Через 1 год – 5 лет после КШ закроются дополнительные 5–10% ТПВ, и через 6–10 лет после КШ потерпят крах 20–25% венозных шунтов [6]. Таким образом, через 10 лет уровень проходимости ТПВ составляет приблизительно 50%, и только половина из них свободна от атеросклероза [7]. Таким образом, можно выделить раннюю (в течение 1 мес после КШ), промежуточную (в течение первого года) или позднюю несостоятельность трансплантата подкожной вены [8].

Интерес к пониманию факторов, связанных с НВТ после КШ, существует давно, но предыдущие усилия были ограничены [15]. Предшествующие исследования определили некоторые характеристики пациентов в качестве предикторов НВТ, в том числе молодой возраст [11, 12], женский пол [12, 13], предшествующую сердечную недостаточность или низкую фракцию выброса [12, 13] и повышенный уровень холестерина в сыворотке крови [11, 16]. Раннее нарушение проходимости трансплантата, возникающее в течение первого месяца, в основном связано с хирургическими техническими ошибками или тромбозом, чаще всего на месте анастомоза. Эндотелиальное повреждение является ключевым фактором ранней недостаточности трансплантата, поскольку воздействие субэндотелия на кровь способствует адгезии тромбоцитов и тромбозу. Первичный забор вены нарушает *vasa vasorum* и адвентицию, что может вызвать повреждение эндотелия из-за гипоксии [9]. Кроме того, интраоперационная оценка целостности трансплантата растяжением под высоким давлением также может вызвать повреждение эндотелия [10, 11] и, таким образом, подвергнуть

субэндотелий провоспалительным и прокоагулянтным реакциям, даже до имплантации аортокоронарного трансплантата [12].

Промежуточная недостаточность трансплантата, которая возникает в период между одним месяцем и одним годом после КШ, вызвана главным образом прогрессирующим неоинтимальным утолщением, как клеточным, так и внеклеточным. Основным провоцирующим фактором является воздействие артериального давления на вены, которое, вероятно, в некоторой степени влияет на все ТПВ [13, 14]. Артериальный кровоток повреждает эндотелий вены, приводя к высвобождению факторов роста и цитокинов, а также к инициации адгезии и активации тромбоцитов и макрофагов. Гладкомышечные клетки мигрируют и гипертрофируются. Мигрированные гладкомышечные клетки высвобождают внеклеточный матрикс, что способствует неоинтимальному утолщению [15]. Факторы, способствующие пролиферации гладкомышечных клеток, включают снижение синтеза оксида азота, продуцируемого эндотелием, а также выброс простагландинов и аденозина [15, 17]. Миграция и пролиферация клеток гладких мышц и фибробластов, а также отложение внеклеточного матрикса способствуют неоинтимальной гиперплазии, которая проникает в просвет и способствует поздней недостаточности трансплантата из-за атеросклероза [18].

Поздняя недостаточность трансплантата, которая возникает более чем через год после КШ, в основном вызвана прогрессирующим атеросклерозом. Эндотелиальное повреждение и неоинтимальная гиперплазия инициируют этот процесс. Атеросклероз венозного трансплантата отличается от нативной атеромы коронарной артерии тем, что он имеет тенденцию быть более диффузным и концентрическим, но менее кальцинированным [19]. Атеросклероз ТПВ возникает в двух основных местах:

в области анастомоза с аортой и в главном стволе трансплантата. Повреждения ствола были связаны с повышением уровня смертности и инфаркта миокарда, поскольку они демонстрируют большую частоту разрыва бляшки и феномена no-reflow [19, 20].

Наше исследование расширяет знания в этой области несколькими способами. Во-первых, этот анализ совокупности факторов, как клинических, так и лабораторных. Во-вторых, наш анализ был основан на данных, представляющих более современную практику, и был подкреплен подробными клиническими и процедурными данными. Наконец, мы определили статистически достоверные критические значения для 3 количественных показателей, выявленных как факторы риска развития НВТ.

Патологоанатомические исследования показали, что атеросклероз является основной этиологией позднего (более 12 мес) НВТ, тогда как ранняя (менее 1 мес) и подострая (до 12 мес) несостоятельность трансплантата возникает из-за тромбоза, хирургических технических ошибок и гиперплазии интимы [21]. Интраоперационные процессы взятия венозного трансплантата, манипуляции с трансплантатом и имплантации трансплантата могут привести к эндотелиальной дисфункции, воспалению и в конечном итоге к тромбозу и окклюзии трансплантата [15]. Соответственно, есть возможность объяснить результаты нашего исследования. Выполнение операции высококвалифицированными хирургами с большим опытом (более 100 операций) объясняет сравнительно низкий процент тромбозов венозных трансплантатов и отсутствие артериальных тромбозов в нашем исследовании.

Наличие в анамнезе цереброваскулярного заболевания и перенесенного ИМ в нашем анализе показали себя как факторы риска развития НВТ, что может быть маркером как более запущенного сосудистого заболевания, так и плохого оттока

дистальных отделов сосудов. Мы также обнаружили, что более высокая степень агрегации тромбоцитов как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде была связана с повышенным риском НВТ.

Пациенты с сахарным диабетом представляют собой особую группу высокого риска, характеризующуюся прогрессирующим атеросклеротическим заболеванием, низкоуровневым системным воспалением и кластеризацией нескольких других сопутствующих заболеваний, что объясняет выявление этого заболевания в качестве предиктора нарушения функции венозных трансплантатов в нашем исследовании.

Операция КШ сама по себе является мощным провоцирующим фактором сердечно-сосудистых событий, поскольку она вызывает серьезный эндокринный стресс и системный воспалительный ответ, который включает выделение белков острой фазы и сепсисоподобных симптомов во время послеоперационного выздоровления [22, 23]. Воспалительный ответ во время шунтирования коронарных артерий может быть связан, по крайней мере частично, с использованием ИК, которое вызывает активацию лейкоцитов и тромбоцитов, тромбина и плазмин-опосредованный прокоагулянтный и фибринолитический эффекты и быстрое и длительное многократное увеличение циркулирующих уровней провоспалительных медиаторов [24]. Вопрос о том, может ли избегание искусственного кровообращения уменьшить или даже устранить системную воспалительную реакцию после операции, является спорным. Исследования, в которых оценивались циркулирующие уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) после операции с ИК и на работающем сердце, показали противоречивые результаты [22, 26–29]. Было высказано предположение, что воспаление играет важную роль в определении ранних послеоперационных осложнений (например, синдром низкого выхода, повреждение миокарда и фибрил-

ляция предсердий или инсульт). Действительно, повышенные предоперационные уровни СРБ независимо связаны с ранней и поздней смертностью у пациентов с КШ [30]. В рандомизированном контролируемом исследовании КШ на работающем сердце ассоциировалось со значительно меньшим повреждением миокарда и увеличением медиаторов воспаления по сравнению с КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) [22, 23], хотя показатели ранней смертности существенно не различались [31]. В нашем исследовании нам не удалось получить различия в зависимости от метода КШ, однако выявлена зависимость между факторами воспаления и НТВ, что позволяет нам задуматься о попытках модулировать воспаление в периоперационном периоде для улучшения проходимости венозных трансплантатов и послеоперационного клинического исхода после коронарного шунтирования.

Учитывая патологический вклад тромбоза в раннюю НВТ, можно ожидать, что антиагрегантная терапия снизит частоту тромбоза шунтов, и рандомизированные данные свидетельствуют о том, что использование аспирина улучшает проходимость трансплантата [32, 33]. Данные, подтверждающие использование клопидогрела для улучшения ранней проходимости венозного кондуита после КШ, ограничены [34, 35], и этот препарат чаще назначают пациентам с острым коронарным синдромом, пациентам, перенесшим КШ на работающем сердце [36–38]. Результаты нашего исследования заставляют задуматься о выборе более агрессивной стратегии подавления агрегационной активности тромбоцитов с целью улучшения проходимости венозных трансплантатов.

В исследовании PREVENT IV большинство явлений НВТ протекали без клинических проявлений [39]. Только у 7,1% пациентов с несостоятельностью венозных шунтов тромбоз шунта был идентифицирован во время ранней повторной ангио-

графии по клиническим показаниям [39]. Тем не менее исследования показали, что НВТ, выявленная во время клинической или рутинной контрольной ангиографии, связана с высокой заболеваемостью [4, 5, 10, 40, 41]. Таким образом, снижение НВТ после КШ является важной целью, которая может улучшить исходы для пациентов и повысить долгосрочность операции реваскуляризации.

На сегодняшний день исследовательские усилия сосредоточены на многогранном подходе к профилактике НВТ, включая изменения в поведении пациентов, особенно отказ от курения, и изучение оптимальных послеоперационных режимов антитромбоцитарных препаратов, поскольку большая часть пациентов, перенесших КШ, устойчивы к аспирину [15]. Учитывая широкий диапазон прогнозируемого риска НВТ в нашем исследовании, эти данные могут помочь идентифицировать пациентов с более высоким риском тромбоза шунтов, за которыми следует более внимательно следить после КШ, или рассматривать этих больных для проведения операции с использованием только артериальных кондуитов без венозных трансплантатов. Высокий уровень НВТ также подчеркивает важность разработки методов для уменьшения повреждения трансплантата вены, таких как поддержка трансплантата подкожной вены с помощью стентирования или фибринового клея, исследование новых молекулярных методов лечения на основе генов для уменьшения НВТ и разработка синтетических трансплантатов [15].

Ограничения

В нашем исследовании изучались пациенты, которым проводилась клиническая коронарная ангиография, которая может недооценивать или переоценивать частоту и влияние факторов, связанных с НВТ. Оценка нарушений проходимости трансплантатов проводилась при нали-

чии клинических признаков ишемии миокарда (инструментально доказанной) с помощью селективной ангиографии через 6–12 мес после КШ. Нам не удалось оценить НВТ у пациентов без доказанной ишемии миокарда, а также у тех, кто умер до ангиографии или не вернулся на ангиографию в соответствии с протоколом, и исключили таких больных из анализа. Мы не выявили несостоятельности артериальных кондуитов в нашем исследовании и, соответственно, не смогли изучить факторы, связанные с недостаточностью артериального трансплантата, которые, по данным литературы, также могут различаться [19, 42, 43]. Наше исследование включало только пациентов, перенесших первое КШ. Мы не смогли учесть кластеризацию по конкретному хирургу, так как каждый вид вмешательства (off-pump и on-pump) выполнялся одним хирургом с опытом более 100 операций в год данным методом. Все эти факторы могут ограничить возможность обобщения наших результатов.

Выводы

Несостоятельность венозного трансплантата – обычное явление, связанное с более высоким уровнем воспаления в раннем послеоперационном периоде, недостаточным подавлением агрегационной активности тромбоцитов, неудовлетворительной коррекцией липидного профиля. Наличие в анамнезе сахарного диабета, перенесенного инфаркта и инсульта также увеличивают риск развития тромбоза венозных шунтов. Кроме того, отсутствие различий в 1-й и 2-й группах дает нам основание полагать, что метод коронарного шунтирования не влияет на частоту развития тромбоза венозных шунтов.

Эти данные могут помочь выявить пациентов с факторами риска для развития несостоятельности венозных шунтов и дать информацию для разработки мероприятий по снижению НВТ в будущем.

Литература [References]

1. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2011; 124: 2610–42. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.04.001
2. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P., Fisher L.D., Takaro T., Kennedy J.W. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet*. 1994; 344: 563–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)91963-1
3. Davis K.B., Chaitman B., Ryan T., Bittner V., Kennedy J.W. Comparison of 15-year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1000–9. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00518-u
4. Halabi A.R., Alexander J.H., Shaw L.K., Lorenz T.J., Liao L., Kong D.F. et al. Relation of early saphenous vein graft failure to outcomes following coronary artery bypass surgery. *Am. J. Cardiol.* 2005; 96: 1254–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.067
5. Lopes R.D., Mehta R.H., Hafley G.E., Williams J.B., Mack M.J., Peterson E.D. et al. Relationship between vein graft failure and subsequent clinical outcomes after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2012; 125: 749–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.040311
6. Allen K., Cheng D., Cohn W., Connolly M., Edgerton J., Falk V. et al. Endoscopic vascular harvest in coronary artery bypass grafting surgery: a consensus statement of the international society of minimally invasive cardiothoracic surgery (ISMICS) 2005. *Innovations*. 2005; 1: 51–9. DOI: 10.1097/01.gim.0000196315.32179.82
7. Bjork V.O., Ekestrom S., Henze A., Ivert T., Landou C. Early and late patency of aortocoronary vein grafts. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1981; 15: 11–21. DOI: 10.3109/14017438109101020
8. Cataldo G., Braga M., Pirotta N., Lavezzari M., Rovelli F., Marubini E. Factors influencing 1-year patency of coronary artery saphenous vein grafts. *Circulation*. 1993; 88 (II): 93–5.
9. Roth J.A., Cukingnan R.A., Brown B.G., Gocka E., Carey J.S. Factors influencing patency of saphenous vein grafts. *Ann. Thorac. Surg.* 1979; 28: 176–5. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)63777-0
10. Fitzgibbon G.M., Kafka H.P., Leach A.J., Keon W.J., Hooper G.D., Burton J.R. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 616–10. DOI: 10.1016/0735-1097(96)00206-9
11. Goldman S., Zadina K., Moritz T., Ovitt T., Sethi G., Copeland J.G. et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a department of veterans affairs cooperative study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 2149–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.064
12. Shah P.J., Gordon I., Fuller J., Seevanayagam S., Rosalion A., Tatoulis J. et al. Factors affecting saphenous vein graft patency: clinical and angiographic study in 1402 symptomatic patients operated on between 1977 and 1999. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 1972–7. DOI: 10.1016/s0022-5223(03)01276-5
13. Paz M.A., Lupon J., Bosch X., Pomar J.L., Sanz G. Predictors of early saphenous vein aorto-coronary bypass graft occlusion. *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 56: 1101–6. DOI: 10.1016/0003-4975(95)90024-1
14. Domanski M.J., Borkowf C.B., Campeau L., Knatterud G.L., White C., Hoogwerf B. et al. Prognostic factors for atherosclerosis progression in saphenous vein grafts: The postcoronary artery bypass graft (POST-CABG) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1877–7. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00973-6
15. Harskamp R.E., Lopes R.D., Baisden C.E., de Winter R.J., Alexander J.H. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann. Surg.* 2013; 257: 824–9. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318288c38d
16. Goldman S., Zadina K., Krasnicka B., Moritz T., Sethi G., Copeland J. et al. Predictors of graft patency 3 years after coronary artery bypass graft surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1563–5. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)82539-9
17. Alexander J.H., Hafley G., Harrington R.A., Peterson E.D., Ferguson T.B. Jr., Lorenz T.J. et al. Efficacy and safety of difoligide, an e2f transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294: 2446–8. DOI: 10.1001/jama.294.19.2446
18. Mehta R.H., Ferguson T.B., Lopes R.D., Hafley G.E., Mack M.J., Kouchoukos N.T. et al. Saphenous vein grafts with multiple versus single distal targets in patients undergoing coronary artery bypass surgery: one-year graft failure and five-year outcomes from the project of ex-vivo vein graft engineering via transfection (PREVENT) IV trial. *Circulation*. 2011; 124: 280–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.991299
19. Boos D.D., Stefanski L.A., Wu Y. Fast FSR variable selection with applications to clinical trials. *Biometrics*. 2009; 65: 692–8. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2008.01127.x
20. Sabik J.F., III, Lytle B.W., Blackstone E.H., Houghtaling P.L., Cosgrove D.M. Comparison of saphenous vein and internal thoracic artery graft patency by coronary system. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 544–7. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2004.07.047
21. Parang P., Arora R. Coronary vein graft disease: pathogenesis and prevention. *Can. J. Cardiol.*

- 2009; 25(e): 57–5. DOI: 10.1016/s0828-282x(09)70486-6
22. Wan I.Y.P., Arifi A.A., Wan S., Yip J.H.Y., Sihoe A.D.L., Thung K.H. et al. Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 1624–7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.10.043
23. Czerny M., Baumer H., Kilo J., Lassnigg A., Hamwi A., Vukovich T. et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000; 17: 737–5. DOI: 10.1016/s1010-7940(00)00420-6
24. Greilich P.E., Brouse C.F., Rinder H.M., Jessen M.E., Rinder C.S., Eberhart R.C. et al. Monocyte activation in on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2008; 22: 361–7. DOI: 10.1053/j.jvca.2007.08.009
25. Neshar N., Frolkis I., Vardi M., Sheinberg N., Bakir I., Caselman F. et al. Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J. Card. Surg.* 2006; 21: 395–7. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2006.00272.x
26. Ghorbel M.T., Cherif M., Mokhtari A., Bruno V.D., Caputo M., Angelini G.D. Off-pump coronary artery bypass surgery is associated with fewer gene expression changes in the human myocardium in comparison with on-pump surgery. *Physiol. Genomics.* 2010; 42: 67–8. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00174.2009
27. Rogers C.A., Pike K., Angelini G.D., Reeves B.C., Glauber M., Ferrarini M., Murphy G.J. An open randomized controlled trial of median sternotomy versus anterolateral left thoracotomy on morbidity and health care resource use in patients having off-pump coronary artery bypass surgery: the Sternotomy Versus Thoracotomy (STET) trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 146: 306–3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.04.020
28. Meng F., Ma J., Wang W., Lin B. Meta-analysis of interleukin 6, 8, and 10 between off-pump and on-pump coronary artery bypass groups. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 2017; 17: 85–9. DOI: 10.17305/bjbm.2017.1505
29. Jongman R.M., Zijlstra J.G., Kok W.F., van Harten A.E., Mariani M.A., Moser J. et al. Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study. *Shock.* 2014; 42: 121–7. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000190
30. Van Straten A.H.M., Soliman Hamad M.A., van Zundert A.J., Martens E.J., Schonberger J.P.A.M., de Wolf A.M. Preoperative C-reactive protein levels to predict early and late mortalities after coronary artery bypass surgery: eight years of follow-up. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 138: 954–4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.03.050
31. Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D., Taggart D.P., Hu S., Paolasso E. et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1489–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1200388
32. Goldman S., Copeland J., Moritz T., Henderson W., Zadina K., Ovitt T. et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and of antiplatelet therapy. Results of a Veterans Administration cooperative study. *Circulation.* 1989; 80: 1190–7. DOI: 10.1161/01.cir.80.5.1190
33. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ.* 1994; 308: 235–11. DOI: 10.1136/bmj.308.6923.235
34. Gao G., Zheng Z., Pi Y., Lu B., Lu J., Hu S. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 1639–4. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.104
35. Williams J.B., Lopes R.D., Hafley G.E., Bruce Ferguson T., Jr., Mack M.J., Michael Gibson C. et al. Relationship between postoperative clopidogrel use and subsequent angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2013; 36: 384–9. DOI: 10.1007/s11239-013-0904-1
36. Gurbuz A.T., Zia A.A., Vuran A.C., Cui H., Aytac A. Postoperative clopidogrel improves midterm outcome after off-pump coronary artery bypass graft surgery: a prospective study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29: 5. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.11.033
37. Jneid H., Anderson J.L., Wright R.S., Adams C.D., Bridges C.R., Casey D.E., Jr. et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update. *Circulation.* 2012; 126: 875–35. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318256f1e0
38. Кисляк О.А., Атаканова А.Н., Тарас Е.С., Касатова Т.Б. Антитромботическая терапия у пациентов с хроническими коронарными синдромами и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Лечебное дело.* 2020; 4: 28–9. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12268 [Kislyak O.A., Atakanova A.N., Taras E.S., Kasatova T.B. Antithrombotic therapy in patients with chronic coronary syndromes and atrial fibrillation in real clinical practice. *Medical Care.* 2020; 4: 28–9 (in Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12268]
39. Hess C.N., Lopes R.D., Gibson C.M., Hager R., Wojdyla D.M., Englum B.R., Alexander J.H. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: insights from PREVENT IV. *Circulation.* 2014; 130 (17): 1445–6. DOI: 10.1161/circulationaha.113.008193
40. Lytle B.W., Loop F.D., Taylor P.C., Simpfendorfer C., Kramer J.R., Ratliff N.B. et al. Vein graft

- disease: the clinical impact of stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992; 103: 831-9.
41. Lytle B.W., Loop F.D., Taylor P.C., Goormastic M., Stewart R.W., Novoa R. et al. The effect of coronary reoperation on the survival of patients with stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993; 105: 605-7.
 42. Desai N.D., Cohen E.A., Naylor C.D., Femes S.E. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2302-7. DOI: 10.1056/NEJMoa040982
 43. Cameron A., Kemp H.G., Jr., Green G.E. Bypass surgery with the internal mammary artery graft: 15 year follow-up. *Circulation.* 1986; 74 (III): 30-6.

Вклад авторов: Кубова М.Ч. — разработка дизайна исследования, сбор клинического материала для статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Булаева Н.И. — проверка критически важного содержания, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Рузина Е.В. — получение данных для анализа, написание текста рукописи; Голухова Е.З. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Contribution: Kubova M.Ch. — study concept and design, data processing, analysis and interpretation, review of critically important material, selection of materials for the article, text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Bulaeva N.I. — review of critically important material, text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Ruzina E.V. — material collection and processing, text of the manuscript; Golukhova E.Z. — study concept and design, review of critically important material, supervision and validation.