

## СВЯЗЬ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ГОСПИТАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ

Шафранская К. С.<sup>1</sup>, Зыков М. В.<sup>1</sup>, Кашталап В. В.<sup>1,2</sup>, Кузьмина О. К.<sup>2</sup>, Быкова И. С.<sup>1</sup>, Каретникова В. Н.<sup>1,2</sup>, Сумин А. Н.<sup>1</sup>, Иванов С. В.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Оценка частоты выявления гемодинамически незначимого мультифокального атеросклероза (от 30% и более), почечной дисфункции и их влияния на исходы госпитального периода у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ).

**Материал и методы.** Проанализировано течение периоперационного периода 720 пациентов, подвергшихся КШ в период 2011-2012 гг. Всем пациентам перед проведением КШ выполнялось цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей для выявления признаков мультифокального атеросклероза (МФА), определяли концентрацию креатинина в сыворотке крови за сутки до операции и на 7-е сутки после КШ, рассчитывали СКФ по формуле MDRD. Оценивалась частота развития неблагоприятных исходов оперативного вмешательства (инфаркта миокарда, инсульта, острой почечной недостаточности, ремедиастинотомии, смерти) в госпитальном периоде.

**Результаты.** Частота распространенности гемодинамически незначимого МФА (от 30% и более) у пациентов с ИБС, подвергшихся КШ, составила 48%. Почечная дисфункция (ПД), определяемая по снижению СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, развилась у 16% пациентов, подвергшихся КШ. Сочетание МФА и ПД составило 21,3%. Установлено, что у четверти пациентов, подвергшихся КШ, развился неблагоприятный госпитальный исход, который достоверно чаще развивался среди пациентов только с почечной дисфункцией: в 37,9% случаев против 22,3% (p=0,03). Не выявлено достоверных различий по частоте развития неблагоприятного исхода среди пациентов только с МФА. Сочетание МФА и ПД ассоциировалось с большей частотой развития неблагоприятного исхода КШ у пациентов с ИБС: в 39,7% случаев против 23,8% (p=0,006).

**Заключение.** Выявлена высокая распространенность МФА и ПД (21,3%) у пациентов с ИБС, подвергшихся КШ. Сочетание МФА и ПД ассоциируется с развитием неблагоприятного исхода КШ. Установлено, что именно эта группа пациентов характеризуется наибольшим числом ранних осложнений КШ. При этом больший эффект в формировании неблагоприятного раннего исхода КШ оказывает ПД, однако четко разделить степень прогностического влияния МФА и ПД не представляется возможным из-за наличия общих патофизиологических механизмов формирования этих состояний и достаточно сложных механизмов взаимного отягощения.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 72–81  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-72-81

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, почечная дисфункция, коронарное шунтирование, прогноз.

<sup>1</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАН, Кемерово; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, Кемерово, Россия.

Шафранская К. С.\* — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Зыков М. В. — к.м.н., н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Кашталап В. В. — к.м.н., заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Кузьмина О. К. — клинический ординатор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Быкова И. С. — аспирант, Каретникова В. Н. — заведующая лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Сумин А. Н. — д.м.н., профессор, Иванов С. В. — д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор института, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kssh\_83@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АНК — артерии нижних конечностей, АПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, КИМ — комплекс интима-медиа, ККр — клиренс креатинина, ККТ — комбинированная конечная точка, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, МФА — мультифокальный атеросклероз, ПД — почечная дисфункция, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦДС — цветное дуплексное сканирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКА — экстракраниальные артерии, MDRD — Modification of Diet in Renal Disease, REACH — REDuction of Atherothrombosis for Continued Health, SAVE — Survival and Ventricular Enlargement, SOLVD — Studies of Left Ventricular Dysfunction, TRACE — TRAndolapril Cardiac Evaluation, VALIANT — Valsartan in Acute Myocardial Infarction.

Рукопись получена 16.04.2014

Рецензия получена 23.04.2014

Принята к публикации 30.04.2014

## RELATIONSHIP OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS AND RENAL DYSFUNCTION WITH IN-HOSPITAL COMPLICATIONS AFTER CORONARY BYPASS OPERATION IN ISCHEMIC HEART DISEASE

Shafranskaya K. S.<sup>1</sup>, Zykov M. V.<sup>1</sup>, Kashtalap V. V.<sup>1,2</sup>, Kuzmina O. K.<sup>2</sup>, Bykova I. S.<sup>1</sup>, Karetnikova V. N.<sup>1,2</sup>, Sumin A. N.<sup>1</sup>, Ivanov S. V.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,2</sup>

**Aim.** To assess the occurrence of hemodynamically non-significant multifocal atherosclerosis (from 30% and more), renal dysfunction and their influence on the outcomes of in-hospital period of patients underwent coronary bypass surgery (CABG).

**Material and methods.** The perioperational period of 720 patients analyzed, who were operated in 2011-2012 y. Before CABG all patients were assessed by colored duplex scanning of extracranial arteries and arteries of lower extremities to reveal the signs of multifocal atherosclerosis (MFA), also the creatinine concentration was measured in 1 day before and 7 days after CABG, and GFR was calculated by MDRD equation. The prevalence of worse outcomes was assessed after the operation

(myocardial infarction, stroke, acute renal failure, remediastinotomy, death) during in-hospital period.

**Results.** The prevalence of hemodynamically non-significant MFA (30% and more) in patients with CHD after CABG was 48%. Renal dysfunction (RD), by a decrease of GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, developed in 16% of patients underwent CABG. Concomitance of MFA and RD was 21,3%. It was found that in a quarter of patients after CABG there was an adverse outcome that was more prevalent among only those with RD: in 37,9% vs. 22,3% (p=0,03). There were no significant differences found by the prevalence of an adverse outcome in patients only with MFA. Concomitance of MFA and RD was associated with

higher chance of adverse outcome in CABG with CHD: in 39,7% cases vs. 23,8% ( $p=0,006$ ).

**Conclusion.** The high prevalence of MFA and RD (21,3%) was revealed in CHD patients, underwent CABG. Concomitance of MFA and RD is associated with the development of adverse outcome in CABG. It is stated that this exact group of patients is characterized by the highest amount of earlier CABG complications. The main influence on this is of RD, however it is not possible to definitely distinguish the grade of prognostic value of MFA and RD due to common pathophysiological factors of the development of both and quite complicated mechanisms of their influence and worsening.

Прогресс в коронарной хирургии позволяет в настоящее время успешно выполнять хирургическое лечение пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) разных возрастных групп с высоким операционным риском [1]. Тем не менее, частота развития почечной дисфункции (ПД) после коронарного шунтирования (КШ) составляет около 30% и является причиной госпитальной летальности и продленной госпитализации [2].

Результаты крупных эпидемиологических исследований (NHANES III, Okinawa Study и др.) последних десятилетий показали высокую распространенность нарушения функций почек в общей популяции (10–20%) [3], что сопоставимо с частотой заболеваний, традиционно рассматриваемых как социально значимые, бронхиальной астмой, ИБС и другими. При этом лишь около ¼ лиц со сниженными скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и клиренсом креатинина (ККр) информированы о наличии у них хронической болезни почек (ХБП) [3]. Снижение скорости клубочковой фильтрации рассматривается в настоящее время в качестве одного из значимых маркеров неблагоприятного прогноза ряда неинфекционных заболеваний, прежде всего — сердечно-сосудистых (ССЗ), что вполне соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений [4].

С другой стороны, в мире непрерывно увеличивается число заболеваний, в основе развития которых лежит атеросклеротическое поражение различных артериальных бассейнов. Мультифокальный атеросклероз (МФА) остается значимой проблемой, лимитирующей, наряду с ПД, эффективность результатов КШ [5]. Выявление периферического атеросклероза во многом зависит от метода диагностики, однако, по данным проведенных исследований, распространенность периферического атеросклероза среди взрослого населения составляет от 13,5% [5] до 94% [6]. Ранее нами показано, что учет гемодинамически незначимых стенозов некоронарной локализации (экстракраниальных артерий (ЭКА) и/или артерий нижних конечностей (АНК) от 30% и выше у пациентов с ИБС может быть полезным в прогнозировании риска развития неблагоприятных исходов как в госпитальном, так и в отдаленном периодах у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию [7].

Недавние исследования установили наличие тесной связи между патологическими изменениями

**Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 72–81**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-72-81>

**Key words:** multifocal atherosclerosis, renal dysfunction, coronary bypass grafting, prognosis.

<sup>1</sup>FSBI Scientific-Research Institute for the Complex Problems of Cardiovascular Diseases of SD RAMS, Kemerovo; <sup>2</sup>SBEI HPE Kemerovo State Medical Academy of the Healthcare Ministry, Kemerovo, Russia.

в сердце, сосудах и почках, а также подтвердили, что они обусловлены одинаковыми факторами риска: артериальной гипертензией (АГ), гипергликемией, дислипидемией и ожирением (Hillege et al., 2002, Anavekar et al., 2004; Stam et al., 2006). Механические и химические повреждения, обусловленные перечисленными факторами риска, ускоряют прогрессирующие сосудистых изменений, начальными проявлениями которых являются эндотелиальная дисфункция и атеросклероз [8]. Многие признают, что одним из важнейших маркеров эндотелиальной дисфункции, играющей ключевую роль в атерогенезе, является показатель толщины комплекса интимы-медии (КИМ) стенки сосуда [9]. Таким образом, оценка функционального состояния почек важна для выбора профилактических и терапевтических мероприятий у пациентов с хронической ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию [10]. Вероятно, выявление доклинических форм и мультифокального атеросклероза (МФА), и ПД у пациентов с ИБС может улучшить существующие подходы к риск-стратификации пациентов перед планируемым коронарным шунтированием. Целью настоящего исследования явилась оценка частоты выявления гемодинамически незначимого мультифокального атеросклероза (от 30% и более), почечной дисфункции и их влияния на исходы госпитального периода у пациентов, подвергшихся КШ.

### Материал и методы

В рамках регистрового исследования проанализировано течение периоперационного периода 720 пациентов (577 мужчин и 143 женщин), подвергшихся КШ в ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН в период с марта 2011 года по апрель 2012г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол регистрового исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Возраст пациентов составил от 33 до 78 (средний возраст —  $59\pm 5$ ) лет. Всем пациентам перед проведением КШ выполнялось цветное дуплексное сканирование (ЦДС) ЭКА и АНК для выявления признаков МФА: определяли концентрацию креатинина в сыворотке крови за сутки до операции и на 7-е сутки после КШ, рассчитывали СКФ по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), а также определяли балл по аддитивной шкале риска EuroSCORE. Критериями МФА считали наличие стенозов экстра-

**Таблица 1**  
**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию**

Показатели	Значения n(%)
Мужчины	577 (80,1%)
Медиана возраста, лет	59,0 (54,0-64,0)
Артериальная гипертензия	636 (88,3%)
Дислипидемия	347 (48,2%)
Курение	249 (34,5%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	61 (8,5%)
Инсульт в анамнезе	57 (7,9%)
Функциональный класс стенокардии	
I	22 (3,0%)
II	238 (33,0%)
III	280 (38,8%)
IV	15 (2,0%)
Нестабильная стенокардия	58 (8,0%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности	
I	27 (3,75%)
II	462 (64,1%)
III	184 (25,5%)
IV	10 (1,4%)
Желудочковые нарушения ритма	100 (13,8%)
Наджелудочковые нарушения ритма	66 (9,1%)
Сахарный диабет 2-го типа	126 (17,5%)
Поражение артерий нижних конечностей	
<50%	217 (30,1%)
>50%	170 (23,6%)
	47 (6,5%)
Поражение экстракраниальных артерий	
<50%	232 (32,2%)
>50%	172 (23,8%)
	60 (8,3%)
Морфологические изменения почек	309 (42,9%)
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> до операции	116 (16,1%)

**Сокращение:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

краниальных и/или артерий нижних конечностей от 30% и выше [13].

Под хронической болезнью почек понимали наличие любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение трех и более месяцев: морфологических изменений структуры почечной ткани, выявленные с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) (аномалий развития, гидронефроза, кист, наличия камней в почках); альбуминурии/протеинурии; стойких изменений осадка мочи (эритроцитурии, цилиндрурии, лейкоцитурии); стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [14].

В таблице 1 представлена клинико-anamnestическая характеристика пациентов.

Большинство пациентов — 691 (96,0%) до операции принимали бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента принимали 703 пациента (97,6%), антагонисты кальция — 655 (91,0%), нитраты пролонгированного действия — 259 (36,0%). Только 195 (27,0%) больных принимали ста-

тины. Антиагреганты принимали 720 (100%) пациентов, однако за 7 суток до операции они отменялись, и пациентам с высоким функциональным классом стенокардии назначали низкомолекулярный гепарин.

Большинству пациентов (669, 93,0%) операция коронарного шунтирования выполнялась в плановом порядке. У 24 (3,3%) пациентов реваскуляризация выполнялась по срочным показаниям (без выписки из стационара после проведения коронароангиографии), у них выявлено субтотальное поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) в сочетании с субтотальным стенозом и/или окклюзией ПКА или ПНА, или огибающей артерии (ОА). Экстренное КШ выполнено 3 (0,4%) пациентам по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. В одном случае выполнено спасительное КШ пациенту с кардиогенным шоком.

На 10-12-е сутки после операции оценивали развитие сердечно-сосудистых осложнений (смерти, ИМ, гемодинамически значимых пароксизмальных нарушений ритма, инсульта, транзиторной ишемической атаки, острого повреждения почек или прогрессирования почечной недостаточности, энцефалопатии, прогрессирования ишемии нижних конечностей, выполнения ремедиастинотомии по поводу кровотечения), а также внекардиальных осложнений — желудочно-кишечных (панкреонекроза, кишечной непроходимости, острого холецистита), неотложных операций на других органах (ушивания язвенного дефекта желудка, операций на периферических артериях), гнойно-септических медиастинитов, уретритов, сепсиса. Наличие хотя бы одного из перечисленных событий относили к проявлению неблагоприятного госпитального исхода.

Исследуемая группа пациентов соответствовала нормальному распределению. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS версии 16.0 (США). Для анализа различий частот использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом (OR±95% CL) проводился при выборе соответствующей опции в программе. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25-го и 75-го процентилей) и средней величины. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни, три и более — с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп путем использования теста Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Для определения диагностической ценности прогностической модели использовалась ROC-кривая с последующим определением площади под ней. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Таблица 2

## Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с мультифокальным атеросклерозом, подвергшихся КШ

	Без МФА N=378 (52%)	МФА N=342 (48%)	p
Мужчины	301 (79,6%)	276 (80,7%)	0,7
Средний возраст, медиана	57,0 (53,0-63,0)	61,0 (55,0-66,0)	0,00
Артериальная гипертензия	322 (85,2%)	314 (91,8%)	0,008
Дислипидемия	185 (48,9%)	162 (47,37%)	0,6
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , медиана	28,6 (25,6-31,6)	27,7 (24,8-30,8)	0,03
Курение	123 (32,5%)	126 (36,84%)	0,2
Инфаркт миокарда в анамнезе	23 (6,08%)	38 (11,1%)	0,01
III-IV функциональный класс стенокардии	149 (39,4%)	146 (42,6%)	0,3
Нестабильная стенокардия	22 (5,8%)	36 (10,5%)	0,02
III функциональный класс хронической сердечной недостаточности	93 (25,2%)	91 (27,2%)	0,4
Инсульт в анамнезе	17 (4,5%)	40 (11,7%)	0,0004
Нарушения ритма желудочковые	79 (20,8%) 48 (12,7%)	87 (25,4%) 52 (15,2%)	0,1 0,2
наджелудочковые	31 (8,2%)	35 (10,2%)	0,4
Морфологические изменения почек	151 (39,9%)	158 (46,2%)	0,09
Сахарный диабет 2-го типа	66 (17,4%)	60 (17,5%)	0,9
Коронарное шунтирование в анамнезе	3 (0,8%)	3 (0,8%)	0,1
ЧКВ в анамнезе	25 (6,6%)	40 (11,7%)	0,01
КЭЭ в анамнезе	6 (1,6%)	12 (3,5%)	0,1
Поражение артерий нижних конечностей <50%	0	217 (63,4%) 170 (49,7%)	-
>50%		47 (13,7%)	
Поражение экстракраниальных артерий <50%	0	232 (67,8%)	-
>50%	0	172 (50,3%)	
Медиана фракции выброса,%	59,0 (50,0-64,0)	60,0 (50,0-64,0)	0,2
Медиана концентрации креатинина крови до операции, мкмоль/л	82,0 (68,5-98,0)	88,5 (74,5-104,0)	0,0005
Медиана СКФ до операции, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	83,9 (68,7-101,7)	76,1 (61,9-96,7)	0,0000
Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	43 (11,3%)	73 (21,3%)	0,0003

**Сокращения:** КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3

## Операционные характеристики пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, в зависимости от наличия МФА

Показатели	Без МФА n=378 (52%)	МФА n=342 (48%)	p
Плановое КШ	367 (97,0%)	325 (95,0%)	0,72
Срочное КШ	11 (2,9%)	13 (3,9%)	0,9
Экстренное КШ	1 (0,27%)	2 (0,6%)	0,8
Спасительное КШ	1 (0,27%)	0	-
Искусственное кровообращение	56 (14,8%)	33 (9,6%)	0,04
Средняя длительность искусственного кровообращения, мин	97,9±35,2	102,5±33,1	0,01
Медиана количества шунтов	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,002
Полная реваскуляризация	347 (91,7%)	314 (91,8%)	0,9
Средний балл по EuroSCORE	2,7±1,7	3,6±1,9	0,0000

**Сокращение:** КШ — коронарное шунтирование.

## Результаты

По данным ЦДС некоронарных бассейнов наличие признаков мультифокального атеросклероза с учетом стенозов от 30% и более определено у 342

(48%) пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Так, пациенты с МФА чаще имели в анамнезе артериальную гипертензию (АГ), меньшую массу тела, инфаркт миокарда, инсульт, неста-

Таблица 4

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, подвергшихся КШ, в зависимости от предоперационного уровня СКФ**

	СКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=604 (84%)	СКФ $\leq 59,9$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=116 (16%)	p
Мужчины	467 (77,3%)	109 (94,0%)	0,09
Средний возраст	59,3 (33,0-81)	58,5 (33,0-76,0)	0,07
Артериальная гипертензия	525 (86,9%)	110 (94,8%)	0,3
Дислипидемия	293 (48,5%)	53 (45,6%)	0,1
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , медиана	27,9 (25,1-31,2)	28,4 (25,2-31,14)	0,5
Курение	206 (34,1%)	51 (44,0%)	0,1
ИМ в анамнезе	46 (7,6%)	15 (13,0%)	0,1
III-IV ФК стенокардии	246 (40,7%)	48 (41,3%)	0,4
Нестабильная стенокардия	50 (8,2%)	8 (6,8%)	0,4
III ФК ХСН	155 (25,6%)	28 (24,1%)	0,3
Инсульт в анамнезе	48 (7,9%)	9 (7,7%)	0,8
Нарушения ритма желудочковые	83 (13,7%)	17 (14,6%)	0,8
наджелудочковые	52 (8,6%)	14 (12,0%)	0,4
Морфологические изменения почек	243 (40,2%)	65 (56,0%)	0,03
Сахарный диабет 2-го типа	106 (17,5%)	20 (17,2%)	0,5
КШ в анамнезе	5 (0,8%)	1 (0,8%)	0,9
ЧКВ	54 (8,9%)	11 (9,4%)	0,8
Каротидная эндартерэктомия	15 (2,4%)	3 (2,5%)	0,8
Поражение АНК	178 (29,4%)	39 (33,6%)	0,9
<50%	155 (25,6%)	15 (12,9%)	0,003
>50%	23 (3,8%)	24 (20,6%)	0,000
Поражение ЭКА	192 (31,7%)	40 (34,4%)	0,8
<50%	147 (24,3%)	25 (21,5%)	0,3
>50%	45 (7,4%)	15 (13,0%)	0,2
Медиана фракции выброса, %	60,0 (50,0-64,0)	60,0 (49,0-64,0)	0,5
Медиана концентрации креатинина крови до операции, мкмоль/л	80,5 (79,1-81,8)	131,6 (124,8-138,8)	0,0001
Медиана СКФ до операции, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	91,6 (89,6-93,6)	48,9 (47,2-50,6)	0,0001

**Сокращения:** АНК — артерии нижних конечностей, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКА — экстракраниальные артерии.

билльную стенокардию, предшествующее чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты с МФА имели более высокие концентрации креатинина в сыворотке крови до операции и ниже СКФ по сравнению с пациентами без МФА (табл. 2). Распространенность почечной дисфункции среди пациентов с МФА была достоверно выше и составила 21,3% по сравнению с пациентами без МФА — 11,3% (p=0,0003).

Средний балл по шкале EuroSCORE у пациентов с МФА был достоверно выше по сравнению с пациентами без МФА: 3,6±1,9 против 2,7±1,7 (p=0,0001). У пациентов с мультифокальным атеросклерозом медиана числа шунтов оказалась больше по сравнению с пациентами без МФА (p=0,002). Выявлены статистически значимые различия между пациентами с МФА и без МФА по частоте выполнения операций с искусственным кровообращением и длительности ИК (табл. 3).

По результатам лабораторных анализов у пациентов с МФА после операции концентрация креати-

нина была достоверно выше по сравнению с пациентами без МФА: 107,5 (96,0-120,0) против 102,0 (94,0-117,0) (p=0,05). Показатель СКФ, оцененный по формуле MDRD, после КШ составил у пациентов с МФА 62,1 (51,6-72,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у пациентов без МФА — 64,8 (55,0-74,6) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p=0,06).

На основании расчета СКФ все пациенты были распределены на две группы: с наличием и отсутствием исходной — предоперационной — почечной дисфункции, которая определялась как снижение СКФ до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Такое снижение СКФ после коронарного шунтирования выявлено у 116 (16%) пациентов. Не было получено статистически значимых различий большинства показателей исходной оценки предоперационного статуса у пациентов двух групп (табл. 4). Однако пациенты со СКФ — менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — чаще имели в анамнезе морфологические изменения почек по данным УЗИ. Кроме того, пациенты со сниженной СКФ чаще имели гемодинамически значимые



Таблица 5

**Операционные характеристики пациентов,  
подвергшихся коронарному шунтированию, в зависимости от исходной СКФ**

Показатели	СКФ >60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=604 (84%)	СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=116 (16%)	p
Плановое КШ	565 (93,5%)	103 (88,7%)	0,72
Срочное КШ	20 (3,3%)	4 (3,4%)	-
Экстренное КШ	2 (0,3%)	1 (0,8%)	-
Спасительное КШ	1 (0,1%)	0	-
Искусственное кровообращение	515 (85,3%)	100 (86,2%)	0,63
Средняя длительность искусственного кровообращения, мин	99,5 (96,6-102,4)	103,8 (96,1-111,5)	0,67
Медиана количества шунтов	2 (2-3)	3 (2-3)	0,003
Полная реваскуляризация	543 (90,0%)	98 (84,4%)	0,13
Средний балл по EuroSCORE	3,1 (2,9-3,3)	3,9 (3,4-4,3)	p=0,0006

**Сокращение:** КШ — коронарное шунтирование.

Таблица 6

**Госпитальные исходы у больных с различной СКФ в зависимости от наличия или отсутствия МФА**

	Пациенты без МФА		Пациенты с МФА		p
	СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=335	СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=43	СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=269	СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=73	
	1	2	3	4	
Средний возраст, лет	57,3 (56,4-58,1)	60,1 (58,2-62,1)	60,0 (59,1-60,9)	63,3 (61,5-65,1)	1-4=0,001
Неблагоприятный прогноз	71 (21,19%)	15 (34,88%)	64 (23,79%)	29 (39,73%)	1-2=0,04 3-4=0,006
Летальный исход	5 (1,49%)	0	2 (0,74%)	5 (6,85%)	1-2=0,41 3-4=0,001

**Сокращения:** МФА — мультифокальный атеросклероз, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

стенозы артерий нижних конечностей по сравнению с пациентами с нормальной СКФ: 20,6% против 3,8% больных (p=0,000).

Средний балл по шкале EuroSCORE у пациентов со сниженной СКФ ( $\leq 59,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) был достоверно выше по сравнению с пациентами со СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>: 3,9 (3,4-4,3) против 3,1 (2,9-3,3) (p=0,0006). У пациентов со сниженной СКФ медиана числа шунтов оказалась больше по сравнению с пациентами с нормальной СКФ (p=0,003). В то же время не выявлено статистически значимых различий в частоте выполнения реваскуляризации с искусственным кровообращением, времени пережатия арты в зависимости от наличия ПД (табл. 5).

По результатам лабораторных анализов, у пациентов со сниженной СКФ после операции медиана концентрации креатинина была достоверно выше по сравнению с пациентами с нормальной СКФ: 119,5 (107,7-131,2) против 105,7 (103,7-107,8) мкмоль/л (p=0,001). Показатель СКФ, оцененный по формуле MDRD, после КШ составил у пациентов со сниженной СКФ 53,4 (50,1-59,7) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у пациентов с нормальной СКФ — 68,8 (66,2-69,7) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (p=0,001).

Таким образом, выявлена высокая распространенность мультифокального атеросклероза и почечной

дисфункции у пациентов с ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию. Кроме того, среди пациентов с МФА и сниженной СКФ чаще выявляются морфологические изменения почек и более высокие показатели концентрации креатинина в дооперационном и послеоперационном периоде.

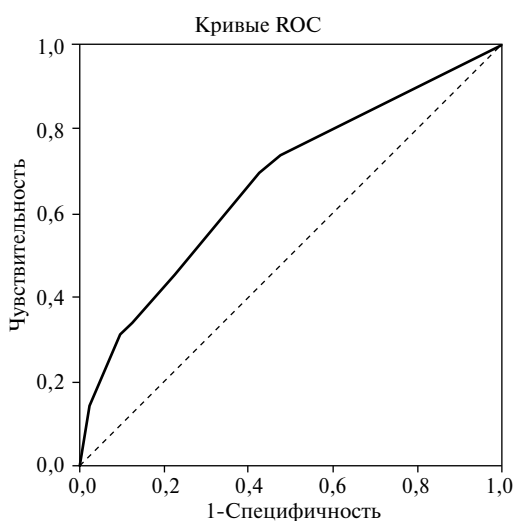
При анализе госпитального периода у 179 (24,8%) пациентов зарегистрирован неблагоприятный госпитальный исход. Периоперационный ИМ развился у 5 (1,4%) пациентов с МФА и у 1 (0,2%) пациента без МФА (p=0,1); в группе с сохранной СКФ у 5 (0,8%) пациентов и у 1 (0,8%) пациента со сниженной СКФ (p=0,9). Инсульт развился у 3 (0,8%) больных без МФА и у 5 (1,4%) больных с МФА (p=0,6); у 7 (1,1%) пациентов в группе с нормальной СКФ и у 1 (0,8%) пациента в группе со сниженной СКФ (p=0,9). Острая почечная недостаточность зарегистрирована у 5 (1,3%) больных без МФА и у 14 (4,1%) больных с МФА (p=0,03); у 13 (2,1%) больных с нормальной СКФ и у 6 (5,2%) больных со сниженной СКФ (p=0,1). Ремедиастинотомия по поводу кровотечения чаще выполнялась среди пациентов с МФА по сравнению с пациентами без МФА: 9 (2,6%) против 6 (1,6%) больных (p=0,4); и у больных с нормальной СКФ по сравнению с пациентами со сниженной СКФ: 10 (1,6%) против 5 (4,3%) больных (p=0,06).

Таблица 7

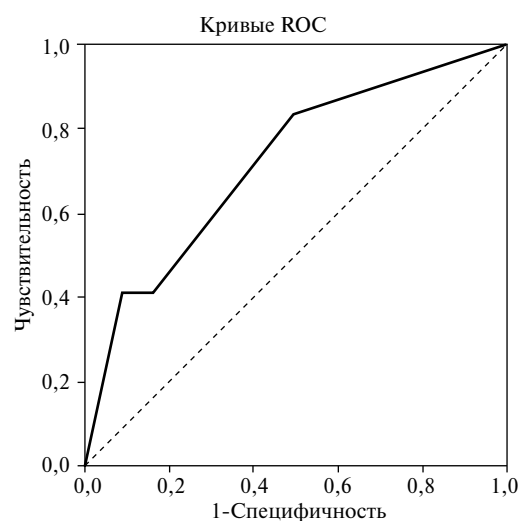
**Госпитальные исходы у больных с различной СКФ в зависимости от наличия или отсутствия МФА, уравненных по возрасту**

	Пациенты без МФА		Пациенты с МФА		p
	СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=283 1	СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=43 2	СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=269 3	СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> n=55 4	
Средний возраст, лет	59,7 (58,9-60,4)	60,1 (58,2-62,1)	60,0 (59,1-60,9)	60,3 (58,6-62,1)	1-4=0,21
Неблагоприятный прогноз	65 (22,96%)	15 (34,88%)	64 (23,79%)	22 (40,0%)	1-2=0,09 3-4=0,01 2-4=0,52 1-3=0,93 1-4=0,008
Летальный исход	5 (1,77%)	0	2 (0,74%)	5 (9,1%)	3-4=0,0001 1-4=0,003 1-3=0,28

**Сокращения:** МФА — мультифокальный атеросклероз, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

**Рис. 1.** Оценка риска развития неблагоприятного прогноза у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с помощью Roc-кривой.

**Рис. 2.** Оценка риска развития летального исхода в период госпитализации у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с помощью Roc-кривой.

У пациентов с МФА частота развития неблагоприятного госпитального исхода составила 27,2%, у пациентов без МФА — 22,7% (p=0,1). При разделении пациентов в зависимости от наличия ПД неблагоприятный госпитальный исход зарегистрирован у 135 (22,3%) больных с нормальной СКФ и у 44 (37,9%) пациентов со сниженной СКФ (p=0,03). Учитывая фактор нарушения функций почек, среди пациентов с МФА и сниженной СКФ неблагоприятный исход зарегистрирован у 29 (39,7%) больных, в то время как среди пациентов с МФА и нормальной СКФ неблагоприятный исход зарегистрирован у 64 (23,8%) больных (p=0,006). Летальный исход среди пациентов с сохранной СКФ развился у 7 (1,1%) пациентов, со сниженной СКФ — у 5 (4,3%) пациентов (p=0,01) (табл. 6). Общий показатель госпитальной летальности пациентов, подвергшихся КШ, составил 1,7%.

После уравнивания групп по оцениваемым факторам риска, которые могли самостоятельно влиять на ранний прогноз КШ, путем исключения пациентов старше 70 лет в группе больных с МФА и сниженной СКФ и моложе 50 лет в группе без МФА и нормальной СКФ установлено, что у пациентов с МФА снижение СКФ влияло на развитие неблагоприятного прогноза (табл. 7). Следует отметить, что у пациентов без МФА и нарушения функций почек прогноз такой же, как у больных с МФА и также без нарушения функции почек. Вероятно, наличие субклинической почечной дисфункции оказывает более значимое влияние на формирование раннего неблагоприятного прогноза коронарного шунтирования, чем наличие гемодинамически незначимого мультифокального атеросклероза.

При проведении многофакторного анализа, куда включались все факторы, которые могли повлиять

на прогноз (возраст, АГ, перенесенные ИМ, инсульт, сниженная ФВ, нарушения ритма, ожирение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, СД, дислипидемия, курение, заболевания почек, экстракраниальные стенозы и стенозы артерий нижних конечностей, перенесенные операции КШ, каротидной эндактерэктомии, стентирования коронарных артерий, сниженная СКФ), в конечную модель оценки неблагоприятного прогноза включены наиболее существенные факторы риска — возраст старше 60 лет, наличие фибрилляции предсердий и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Значение площади под ROC-кривой составило 0,66 (0,62-0,71) (рис. 1). Мультифокальный атеросклероз не вошел в итоговую модель прогноза. Вероятно, он оказывает свое влияние посредством почечной дисфункции и других факторов риска.

При оценке риска развития смерти в период госпитализации установлено, что наиболее существенным был вклад таких факторов, как наличие заболеваний мочевыводящей системы и снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Значение площади под Roc-кривой составило 0,72 (0,57-0,81) (рис. 2).

### Обсуждение

Общепринята точка зрения, что ХБП и гемодинамически значимые стенозы некоронарных бассейнов (МФА) относятся к факторам, осложняющим течение ИБС, влияющим на прогноз заболевания и затрудняющим выполнение эффективной коронарной реваскуляризации [11]. По результатам ряда крупномасштабных исследований, в том числе послуживших материалом для формирования одной из самых распространенных шкал оценки риска развития госпитальных осложнений КШ — EuroSCORE [7], периферический атеросклероз и почечная дисфункция являются достаточно распространенными феноменами у пациентов с ИБС и могут ухудшать ближайшие результаты коронарной реваскуляризации. Тем не менее, частота встречаемости сочетания этих состояний у пациентов с ИБС и вклад каждого из них в снижение эффективности КШ остаются в настоящее время актуальными темами для изучения.

Под термином “мультифокальный атеросклероз” в литературе подразумевают особую категорию пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов, обуславливающим тяжесть заболевания, затрудняющим выбор оптимальной лечебной тактики, ставящим под сомнение оптимистичность прогноза [12]. По данным регистра REACH у 26,2% пациентов с ИБС и ишемической болезнью мозга, а также атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей симптомы атеротромбоза имеются более чем в одном сосудистом бассейне, а у 2% больных клинические симптомы поражения имеются во всех

3 бассейнах. По данным российских авторов, частота выявления МФА варьирует от 45 до 95% [5, 11]. Результаты регистра REACH показали, что частота развития комбинированной конечной точки (ККТ) в течение 3-х лет наблюдения (ИМ, инсульта, кардиоваскулярной смерти, повторных госпитализаций) была значительно выше у пациентов с мультифокальным атеросклерозом (40,5 против 25,5%,  $p < 0,001$ ), однако данное исследование оценивало лишь симптомное проявление атеросклероза того или иного бассейна [6]. Ранее нами продемонстрировано влияние мультифокального атеросклероза на развитие неблагоприятного исхода у пациентов, подвергшихся КШ. Установлено, что наличие как гемодинамически значимых (более 50%), так и гемодинамически незначимых (от 30% и более) стенозов некоронарной локализации оказывает неблагоприятное влияние на госпитальный и отдаленный (через 1 год) прогноз у пациентов с ИБС, подвергшихся КШ [5].

Как известно, стойкое снижение СКФ и наличие мультифокального атеросклероза (МФА) являются независимыми предикторами повышенного риска сердечно-сосудистой смертности [13]. Таким образом, предполагается, что пациенты с ИБС, подвергшиеся коронарному шунтированию, имеющие сочетанную патологию (периферический атеросклероз и хроническую болезнь почек), являются группой более высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, нежели пациенты, имеющие только одно из этих заболеваний. Однако в настоящее время не существует исследований, посвященных взаимному влиянию почечной дисфункции и бессимптомных проявлений мультифокального атеросклероза на прогноз пациентов, перенесших коронарное шунтирование.

По данным некоторых авторов, риск сердечно-сосудистой смертности у пациентов с хронической болезнью почек на 10-20% выше, чем у их сверстников без поражения почек [8]. В больших популяционных исследованиях даже легкое и умеренное снижение функций почек коррелирует с повышенной заболеваемостью и сердечно-сосудистой смертностью [14]. При проведении крупных рандомизированных исследований SOLVD, TRACE, SAVE, VALIANT выявлена связь снижения почечных функций с достоверно более высокой кардиологической смертностью у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Эта связь прослеживается несмотря на то, что больные с самыми тяжелыми нарушениями функций почек в исследования не включались (одним из критериев исключения при отборе пациентов было повышение уровня креатинина более 2,5 мг/дл) [2, 28]. По данным исследования, проведенного JP Liew et al. [10], оценивших 6-летнюю летальность пациентов, имевших ХБП и/или симптомные проявления МФА, леталь-



ность в целом составила 28% (n=284). При этом среди пациентов, имевших МФА и ХБП, регистрировался наиболее высокий процент 6-летней смертности — 45%. У пациентов, имевших только ХБП, смертность за 6-летний период составила 28%, имевших только МФА — 26%. Среди пациентов, не имевших ни МФА, ни ХБП, смертность составила 18%. По некоторым данным [14], распространенность почечной дисфункции до операции среди пациентов, подвергшихся первичному коронарному шунтированию, составляет 10%.

Умеренная почечная дисфункция является неблагоприятным прогностическим признаком у пациентов с ИБС [15]. В наиболее распространенных прогностических шкалах риска госпитальных осложнений при коронарном шунтировании умеренная почечная дисфункция (сывороточный креатинин >200 мкмоль/л) или ее терминальная стадия учитываются как одни из самых важных факторов, влияющих на летальность [5]. По данным зарубежных авторов [14, 15], определено, что даже умеренное повышение уровня креатинина сыворотки крови после коронарного шунтирования является неблагоприятным прогностическим фактором. Кроме того, выявленная в дооперационном периоде почечная дисфункция приводит к пролонгированию госпитализации после КШ и необходимости в почечно-заместительной терапии. Чем хуже функции почек, тем выше операционная летальность — от 1,9% при нормальных функциях почек до 9,3% при тяжелой почечной недостаточности и 9% — при диализе [8]. Кроме того, установлено, что нарушение функций почек ухудшает и отдаленный прогноз — в течение 5 лет после коронарного шунтирования риск смерти при СКФ 60-90, 30-60 и <30 мл/мин увеличился в 1,2, 1,8 и 5,2 раза, соответственно, по сравнению с нормальными функциями почек (СКФ >90 мл/мин) [10, 14]. Частота умеренного, потенциально обратимого или, по крайней мере, стабилизируемого снижения СКФ значительно превосходит частоту терминальной почечной недостаточности [1, 2]. Назначение медикаментозной терапии способно снизить риск развития ССО и почечных осложнений, замедлить прогрессирование нарушений функции почек [3].

Таким образом, и мультифокальный атеросклероз, и почечная дисфункция могут рассматриваться как универсальные механизмы неблагоприятного исхода коронарного шунтирования. При этом существует связь между степенью проявлений МФА и дисфункцией почек.

В проведенном нами исследовании в качестве порогового значения СКФ выбран уровень 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, который продемонстрировал значимое влияние на ближайшие исходы у больных, подвергшихся КШ [4].

Частота распространенности гемодинамически незначимого мультифокального атеросклероза (от 30% и более) у пациентов с ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию, по нашим данным, составила 48%. Почечная дисфункция, определяемая по снижению СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, развивалась у 16% пациентов, подвергшихся КШ. Сочетание МФА и ПД, по данным настоящего исследования, составило 21,3%. Нами выявлены достоверные различия в дооперационном статусе пациентов, подвергшихся КШ. Так, пациенты с мультифокальным атеросклерозом старше по возрасту, с меньшей массой тела чаще имели артериальную гипертензию, инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе. Кроме того, пациентам с МФА коронарное шунтирование чаще выполнялось по поводу клиники нестабильной стенокардии. Среди пациентов с МФА чаще встречалась почечная дисфункция по сравнению с пациентами без МФА.

Нами не выявлено достоверных различий в предоперационном статусе между пациентами с ПД и без ПД. Однако средний балл по шкале EuroSCORE у пациентов со сниженной СКФ (≤59,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) был достоверно выше по сравнению с пациентами со СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. У пациентов со сниженной СКФ медиана числа шунтов оказалась больше по сравнению с пациентами с нормальной СКФ.

При анализе госпитального периода установлено, что у четверти пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, развился неблагоприятный исход. Не было получено статистически достоверных различий в частоте развития инфаркта миокарда, инсульта, выполнения ремедиастинотомии между пациентами с МФА и без МФА, с ПД и без ПД. Среди пациентов с ПД в послеоперационном периоде не выявлено значимых различий в частоте развития острой почечной недостаточности по сравнению с пациентами без ПД, в то время как у пациентов с МФА острая почечная недостаточность развивалась чаще по сравнению с пациентами без МФА.

В целом неблагоприятный госпитальный исход достоверно чаще развивался среди пациентов только с почечной дисфункцией: в 37,9% случаев против 22,3% (p=0,03). Не выявлено достоверных различий по частоте развития неблагоприятного исхода среди пациентов только с МФА. Напротив, сочетание МФА и ПД ассоциировалось с большей частотой развития неблагоприятного исхода коронарного шунтирования у пациентов с ИБС: в 39,7% случаев против 23,8% (p=0,006).

С помощью проведенного многофакторного анализа установлено, что наличие мультифокального атеросклероза не оказало существенного влияния на развитие неблагоприятного исхода госпитального

периода. По результатам настоящего исследования, развитие неблагоприятного исхода ассоциируется с такими факторами риска, как возраст старше 60 лет, наличие фибрилляции предсердий и почечной дисфункции, оцененной по СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Кроме того, наличие мультифокального атеросклероза не оказало значимого влияния на частоту развития госпитальных случаев смерти, что не противоречит полученным ранее данным, так как механизмы влияния МФА на прогноз разнонаправленные. Вероятно, мультифокальный атеросклероз, как своеобразный кластер, оказывает свое влияние на формирование раннего неблагоприятного прогноза пациентов после коронарного шунтирования опосредованно, путем преимущественного воздействия почечной дисфункции и других факторов риска. Вероятно, имеет место взаимное отягощение патофизиологических феноменов. Так, по собственным данным, распространенность ПД у пациентов с МФА была больше, чем в группе без МФА и составила 18%. Вопрос о первичности того или иного патофизиологического феномена в формировании неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у больных после КШ заслужи-

вает пристального внимания и дальнейшего изучения. Необходимо изучение универсальных биохимических маркеров формирования мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции, с помощью которых будет возможно прогнозирование неблагоприятных исходов коронарного шунтирования.

### Заключение

В настоящей работе выявлена высокая распространенность мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции (21,3%) у пациентов с ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию. Сочетание мультифокального атеросклероза и почечной дисфункции ассоциируется с развитием неблагоприятного исхода коронарного шунтирования. Установлено, что именно эта группа пациентов характеризуется наибольшим числом ранних осложнений КШ. При этом больший эффект в формирование неблагоприятного раннего исхода КШ оказывает ПД, однако четко разделить степень прогностического влияния МФА и ПД не представляется возможным из-за наличия общих патофизиологических механизмов формирования этих состояний и достаточно сложных механизмов взаимного отягощения.

### Литература

1. Plyusch MG, Yarustovskiy MB, Abramyan MV, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin — an early marker of acute kidney injury in patients undergone open heart an vessels surgery. *Bulletin of Bakulev CCVS RAMS*, 2012; 3: 53-9. Russian (Плющ М.Г., Ярустовский М.Б., Абрамян М.В. и др. Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин — ранний маркер острого повреждения почек у пациентов после открытых операций на сердце и сосудах. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012; 3: 53-9).
2. Ko B, Garcia S, Mithani S, et al. Risk of acute kidney injury in patients who undergo coronary angiography and cardiac surgery in close succession. *Eur Heart J* (2012) 33 (16): 2065-70.
3. Berezin AE. Cardiorenal syndrome. *News of medicine and pharmacy, Cardiology* 2011; 359: 24-32. Russian (Березин А.Е. Кардиоренальный синдром // *Новости медицины и фармации. Кардиология* 2011; 359: 24-32).
4. National guidelines. Chronic renal disease: main provision, definition, diagnostics, screening, prevention and treatment approaches. <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>. Russian (Национальные рекомендации "Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению" <http://journal.nephrolog.ru/ckd/>).
5. Shafranskaya KS, Barbarash OL, Ivanov SV, et al. The incidence rate of adverse cardiovascular events in patients with polyvascular disease of different severity undergone coronary artery bypass grafting. *Medicine in Kuzbass* 2011; 3(10): 40-6. Russian (Шафранская К.С., Барбараш О.Л., Иванов С.В., и др. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом различной степени выраженности, подвергшихся коронарному шунтированию. *Медицина в Кузбассе* 2011; 3(10): 40-6).
6. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, et al. The reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry: an international, prospective investigation in subject at risk for atherothrombotic events-study design. *Am. Heart J.* 2006; 4(151): 1-10.
7. Shafranskaya KS, Barbarash OL, Barbarash LS, et al. Possibility to use EUROSCORE modified scale for assessment of annual coronary artery bypass grafting prognosis in patients polyvascular disease. *Circulation pathology and cardiosurgery*. 2010; 2: 52-6. Russian (Шафранская К.С., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. и др. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010; 2: 52-6).
8. Belyalov FI. Diagnostics and treatment of ischemic heart disease in chronic renal disease. 2010. <http://therapy.irkutsk.ru> Russian (Белялов Ф.И. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца при хронической болезни почек. 2010. <http://therapy.irkutsk.ru>).
9. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med* 2008; 40: 21-44.
10. Liew JP, Bartholomew JR, Demirjian S, et al. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology*. 2008; 3(4): 1084-9.
11. Barbarash OL, Zykov MV, Bykova IS, et al. Role of renal dysfunction and polyvascular disease in prognosis assessment in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Cardiology* 2013; 9(53): 26-32. Russian (Барбараш О.Л., Зыков М.В., Быкова И.С. и др. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология* 2013; 9(53): 26-32).
12. Akberov RF, Sharafiev AZ, Mikhailov MK, et al. Progressive polyvascular disease: etiology, clinical and radiodiagnosis, modern aspects of treatment. Kazan: Idel-Press, 2008. 214. Russian (Акберов Р.Ф., Шарафиев А.З., Михайлов М.К. и др. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клиничко-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. Казань: Идел-Пресс, 2008. 214).
13. Van Kuijk JP, Flu WJ, Chonchol M, et al. The prevalence and prognostic implications of polyvascular atherosclerotic disease in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1882-8.
14. Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, et al. Relation Between Mild Renal Dysfunction and Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation* 2005; 112: 270-5.
15. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: Modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int.* 2005; 67: 1112-9.