

Факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью при коронарном шунтировании у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В., Иванов С.В., Белик Е.В., Барбараш О.Л.

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово
(директор – д.м.н., проф. О.Л. Барбараш)

Коронарное шунтирование (КШ) остается основным методом реваскуляризации миокарда у больных сахарным диабетом (СД), также актуальным является изучение факторов, влияющих на исходы КШ у данных пациентов.

Цель. Выявить факторы риска госпитальной летальности после КШ в зависимости от наличия СД 2 типа (СД2).

Материалы и методы. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов, подвергшихся КШ в период с 2006 по 2009 гг. Отобраны истории болезни пациентов с СД2 ($n=317$, медиана возраста 59,0 лет). В качестве контрольной группы подобраны 350 пациентов (медиана возраста 58,0 лет) без СД и других нарушений углеводного обмена, сопоставимые по полу, возрасту, условиям проведения КШ. Связь возможных факторов с госпитальной летальностью оценивалась в модели логистической регрессии.

Результаты. Не выявлено различий по частоте послеоперационных осложнений и госпитальной летальности в двух группах ($p>0,05$). В группе СД в послеоперационном периоде КШ умерли 5 пациентов (1,6%), в группе без СД – 7 (2,0%), $p=0,682$. При проведении регрессионного анализа СД2 не являлся предиктором смертельных исходов ($p=0,458$). Среди пациентов с СД2 с повышением риска летального исхода были ассоциированы наличие инсульта в анамнезе (ОШ 21,661; 95% ДИ 1,701–76,521; $p=0,013$) и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI (ОШ 1,512 при снижении на каждые 5 мл/мин/1,73м²; 95% ДИ 1,017–2,257; $p=0,048$), независимо от пола, возраста, трехсосудистого или стенового поражения коронарных артерий. Уровень фибриногена и наличие повторных инфарктов миокарда (ИМ) в анамнезе оказались независимыми предикторами госпитальной летальности по результатам многофакторного анализа у пациентов без диабета: при наличии повторного ИМ в анамнезе риск смерти увеличивался более чем в 10 раз (ОШ 10,272, 95% ДИ 1,258–56,163, $p=0,029$), при увеличении уровня фибриногена на 1 г/л – в 6,8 раза (ОШ 6,802, 95% ДИ 1,283–35,714, $p=0,024$), независимо от пола, возраста, курения, регургитации на митральном клапане.

Заключение. СД2 не является предиктором смертельных исходов в ближайшем периоде после КШ. У пациентов с СД2 независимыми предикторами госпитальной летальности после КШ являются перенесенный инсульт и снижение СКФ. У пациентов без диабета таковыми являются повторный ИМ в анамнезе и дооперационный уровень фибриногена.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; коронарное шунтирование; ранние исходы коронарного шунтирования; предикторы госпитальной летальности

Factors associated with in-hospital mortality after coronary artery bypass grafting in patients with CHD and type 2 diabetes

Bezdenzhnykh N.A., Sumin A.N., Bezdenzhnykh A.V., Ivanov S.V., Belik E.V., Barbarash O.L.

Research Institute of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Coronary artery bypass grafting (CABG) is the main method used for myocardial revascularisation in patients with diabetes mellitus (DM), and determining the factors affecting the outcomes of CABG in these patients is important.

Objective. To identify risk factors for in-hospital mortality after coronary artery surgery (CABG) for patients with and without type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods. A retrospective analysis of the medical records of patients who underwent CABG from 2006 to 2009 was conducted. From these, 317 patients with T2DM were selected (median age: 59,0 years). As a control group, 350 patients (median age: 58,0 years) without diabetes or pre-diabetes, who were matched by sex, age and CABG characteristics, were selected. Logistic regression models were used to identify factors possibly associated with in-hospital mortality.

Results. There were no group differences for the frequency of postoperative complications and in-hospital mortality ($p>0,05$). During the early postoperative period, 5 (1,6%) diabetic and 7 (2,0%) non-diabetic patients died ($p=0,682$). By the logistic regression analysis, T2DM did not predict patient mortality ($p=0,458$). Among the patients with T2DM, a risk of death was associated with a stroke history (OR 21,661; 95% CI 1,701-76,521; $p=0,013$), and a decreased glomerular filtration rate (GFR) as estimated by the CKD-EPI equation (OR 1,512 per 5 ml/min/1,73m² decrease; 95% CI 1,017-2,257; $p=0,048$), independent of gender, age or triple-vessel and

left-main disease. By multivariate analysis for the non-diabetic patients, the risk of death increased by more than 10 times because of reinfarction (OR=10,272; 95% CI: 1,258–56,163; $p=0,029$) and increased by 6,8 times with an increase in preoperative fibrinogen levels of 1 g/l (OR=6,802; 95% CI: 1,283–35,714; $p=0,024$), independent of gender, age, smoking or mitral valve regurgitation.

Conclusions. T2DM was not a predictor of death during the early period after CABG. For the diabetic patients, independent predictors of in-hospital mortality after CABG were stroke history and reduced GFR. For the patients without T2DM, the independent predictors were reinfarction and preoperative fibrinogen levels.

Keywords: type 2 diabetes; coronary artery bypass surgery; early outcomes of coronary artery bypass grafting; predictors of in-hospital mortality

DOI: 10.14341/DM2014425-34

Увеличение числа больных сахарным диабетом (СД) является серьезной проблемой настоящего времени, в частности все больше больных ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают СД [1]. Оптимальная тактика реваскуляризации миокарда при многососудистом поражении коронарных артерий в последние годы активно обсуждается в литературе [2–6]. Поскольку известно, что отдаленные результаты коронарного шунтирования (КШ) у больных СД уступают таковым у больных без СД [1, 7, 8], то не прекращаются попытки в качестве альтернативы КШ использовать стентирование коронарных артерий. Проспективное рандомизированное исследование FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease) убедительно показало преимущество КШ по сравнению с чрескатетерными вмешательствами [9], что нашло подтверждение и в проведенных позже мета-анализах [5, 10]. Соответственно, КШ остается основным методом реваскуляризации у больных СД [1] и актуальной задачей совершенствования ведения больных СД перед и во время операции [4, 5, 8, 11–13]. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель

Изучить факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью после КШ у больных СД.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ базы данных 2411 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся КШ в период с января 2006 по ноябрь 2009 г. в ФГБНУ «НИИ КПССЗ». При госпитализации для подготовки к КШ пациенты подписывали информированное согласие на участие в научных программах клиники, дающее право на обезличенную обработку данных. Протокол исследования рассмотрен на проблемной комиссии НИИ 07.04.2010 г. и утвержден на ученом совете НИИ 09.04.2010 г. Среди описанных пациентов выделены больные СД 2 типа (СД2) – 317 человек, далее отобраны 350 пациентов, не имеющих никаких документально подтвержденных нарушений углеводного обмена (НУО), сравнимых по полу, возрасту, сопутствующей патологии, получаемой терапии с больными СД. Проведена

повторная ревизия их историй болезни с формированием новой базы данных из 667 человек: I группа – пациенты с СД2 (n=317, медиана возраста 59 лет), II – пациенты без СД и других нарушений углеводного обмена (n=350, медиана возраста 58 лет). Критерии исключения из исследования – наличие НУО, кроме СД2 (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам, СД1 и др.).

Реваскуляризацию миокарда осуществляли в условиях искусственного кровообращения (ИК) и кардиopleгии, на работающем сердце в условиях параллельного ИК и на работающем сердце по методике OPCAB (off-pump coronary artery bypass) без использования ИК. Операции в условиях параллельного ИК выполняли в режиме системной нормотермии с использованием вакуумных стабилизационных систем Octopus. Решение о проведении КШ принималось мультидисциплинарной командой с учетом действующих на тот момент времени национальных и международных рекомендаций. Всем пациентам не менее чем за 5 дней до КШ отменялась антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель). Пациенты, у которых чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) проводилось менее чем за 12 месяцев до КШ, на этапе предоперационной подготовки получали низкомолекулярный гепарин с переводом на непрерывную внутривенную инфузию нефракционированного гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени за 12–18 часов до операции.

Диагноз СД2 и других НУО устанавливался в соответствии с критериями современной классификации [14, 15]. При необходимости уточнения диагноза перед КШ проводился пероральный тест толерантности к глюкозе и другие диагностические мероприятия в соответствии с действующими на тот момент времени национальными рекомендациями. Предоперационная подготовка пациентов с СД включала достижение компенсации углеводного обмена под контролем эндокринолога, отмену пероральных антигипергликемических препаратов (АГП) и инсулина средней продолжительности действия перед операцией, назначение инсулина короткого действия (подкожно). Периоперационно у всех пациентов проводился контроль гликемии в реанимационном отделении, при необходимости купирование гипергликемии с помощью инсулина короткого действия (внутривенно и подкожно) с последующим

контролем эффективности терапии. Целевые уровни гликемии в периоперационном периоде составляли 6,1–10,0 ммоль/л [15].

Проанализированы данные анамнеза, эхокардиографии (ЭхоКГ), коронарной ангиографии (КАГ), ультразвукового и ангиографического исследования аорты, брахиоцефального и периферического артериальных бассейнов. Подтверждение наличия и оценка распространенности атеросклеротического поражения проводились с помощью цветного дуплексного сканирования (ЦДС) экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК) (аппарат Aloka 5500). По показаниям пациенты подвергались ангиографии БЦА, аортографии и/или селективной периферической ангиографии с целью уточнения локализации и анатомических особенностей окклюзионно-стенотических изменений после выполнения ЦДС. Одновременно с исследованием некоронарных артериальных бассейнов или в предшествующий период времени (но не ранее, чем за 6 месяцев) пациентам проводили КАГ (установки Coroscor, Innova и Artis). Гемодинамически значимыми считали стенозы магистральных коронарных артерий 70% и более, для ствола левой коронарной артерии (ЛКА) – 50% и более. Мультифокальным атеросклерозом (МФА) считалось одновременное наличие стенозов, суживающих просвет артерий не менее 30% в двух и более артериальных бассейнах. Лабораторные показатели анализировались перед операцией, дополнительно оценивались показатели креатинина на 7–8-е сутки после КШ, показатели гликемического профиля в течение 1-х суток после операции. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по сывороточному креатинину с помощью формулы СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Хроническая болезнь почек диагностировалась при наличии любых клинических маркеров повреждения почек или необратимых структурных изменений органа, выявленных при его визуализации/или при стойком снижении СКФ <60 мл/мин/1,73 м², вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек [14, 15]. Всем пациентам с СД2 при поступлении в стационар проводился контроль гликемического профиля, определялся гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) гемолизированной цельной крови турбидиметрическим ингибиторным иммуноанализом.

В качестве осложнений КШ учитывались интра- и послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ), который устанавливался при наличии «нового» зубца Q на ЭКГ, изменений сегмента ST-T, сопровождающихся снижением фракции выброса левого желудочка и/или повышением уровня тропонина I; сердечная недостаточность, требующая длительной инотропной поддержки; пароксизмы фибрилляции предсердий; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность; пневмонии; длительное пребывание на искусственной вентиляции легких (>24 часов); экстракорпоральная коррекция гемостаза; внутриаортальная баллонная контрпульсация

(ВАБК); различные осложнения со стороны стеральной раны: длительная экссудация, гнойные осложнения, диастаз грудины, медиастинит, кровотечение, ремедиастинотомия по поводу кровотечения. Анализировалась госпитальная летальность (все случаи смерти после КШ за время пребывания в стационаре).

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 6.0. Проверка распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Ввиду того, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они описывались с использованием медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей (25 и 75-го процентилей). Для сравнения групп применялся критерий Манна-Уитни и χ^2 (хи-квадрат). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для оценки связи бинарного признака с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты обеих групп были сравнимы по полу, возрасту (табл. 1). Более половины пациентов с СД имели ожирение, в то время как во 2-й группе ожирение имело место лишь у трети больных ($p < 0,001$). Распространенность артериальной гипертензии была выше у пациентов с СД ($p < 0,05$). СД2 на этапе предоперационной подготовки впервые был выявлен у 43 пациентов (13,5%).

Операции КШ в условиях ИК проводились у 77,3% пациентов I группы и у 66,5% II группы ($p > 0,05$), остальным пациентам выполнялись операции на работающем сердце и в условиях параллельного ИК. Группы были сопоставимы по частоте применения ИК и проведения сочетанных операций, длительности ИК и пережатия аорты (табл. 2). Пациенты с СД значимо дольше находились в стационаре после КШ, чем пациенты без НУО ($p < 0,001$).

Группы не различались по объему предоперационной медикаментозной терапии, кроме антигипергликемической (табл. 3). Пероральные АГП в монотерапии или комбинации получали 57,6% пациентов с диабетом, инсулинотерапия до госпитализации проводилась 14,7% пациентов. На этапе предоперационной подготовки пациентам с СД после отмены пероральных АГП и инсулина средней продолжительности действия был назначен инсулин короткого действия с коррекцией дозы под контролем эндокринолога.

Таким образом, инсулин перед операцией получали 68,8% больных СД. Медиана гликированного гемогло-

Таблица 1

Анамнестическая и клиническая характеристика пациентов в выделенных группах			
Показатель	I группа (СД2), n=317	II группа (без СД), n=350	p
Мужчины, n (%)	222 (70)	261 (74,6)	0,187
Возраст, лет, Me [LQ; UQ]	59,0 [53; 65]	58 [54; 66]	0,678
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [LQ; UQ]	30,5 [27,4; 33,3]	28,0 [25,7; 31,0]	<0,001
Ожирение, n (%)	169 (53,3)	109 (31,1)	<0,001
Артериальная гипертензия, n (%)	311 (98,1)	328 (93,7)	0,005
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	236 (74,45)	267 (76,3)	0,583
Повторные инфаркты миокарда в анамнезе, n (%)	71 (22,3)	74 (21,1)	0,765
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	28 (8,8)	30 (8,6)	0,895
Нестабильная стенокардия, n (%)	18 (5,7)	19 (5,4)	0,941
III–IV ФК стенокардии, n (%)	131 (41,3)	144 (41,1)	0,962
III ФК ХСН по NYHA, n (%)	79 (24,9)	88 (25,1)	0,947
Нарушения ритма, n (%)	91 (26,0)	77 (24,3)	0,613
Перебегающая хромота, n (%)	32 (10,1)	27 (7,7)	0,273
Курение, n (%)	96 (30,2)	187 (53,4)	<0,001
Операции на сосудах в анамнезе			
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	156 (49,2)	222 (63,4)	0,821
Вмешательство на каротидных артериях, n (%)	14 (4,4)	8 (2,3)	0,121
Вмешательство на артериях нижних конечностей, n (%)	8 (2,5)	6 (1,7)	0,460
Сопутствующие заболевания			
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	11 (3,5)	15 (4,3)	0,587
Бронхиальная астма, n (%)	3 (0,95)	3 (0,9)	0,903
Дыхательная недостаточность, n (%)	13 (4,1)	17 (4,8)	0,567
Хроническая болезнь почек, n (%)	104 (33,0)	102 (29,1)	0,280
Заболевания щитовидной железы, n (%)	19 (6,0)	20 (5,7)	0,878
Варикозная болезнь, n (%)	18 (5,1)	9 (2,8)	0,132
Злокачественные опухоли различных локализаций, n (%)	5 (1,6)	6 (1,7)	0,869

Примечания: Me [LQ; UQ] – медиана с верхним и нижним квартилем

Таблица 2

Характеристика операции, предоперационная лекарственная терапия и лабораторные данные в выделенных группах			
Показатель	I группа (СД2), n=317	II группа (без СД), n=350	p
Операция в условиях искусственного кровообращения, n (%)	245 (77,3)	233 (66,5)	0,213
Время искусственного кровообращения, минуты, Me [LQ; UQ]	94,0 [79,0; 107,0]	90,0 [75,0; 106,0]	0,166
Время пережатия аорты, минуты, Me [LQ; UQ]	61,0 [51,0; 71,0]	57,5 [47,5; 69,0]	0,124
Количество шунтов, Me [LQ; UQ]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,578
Изолированное коронарное шунтирование, n (%)	299 (94,1)	323 (92,1)	0,840
Сочетанные операции, n (%)	18 (5,7)	27 (7,7)	0,361
Вентрикулопластика, n (%)	9 (2,8)	14 (4,0)	0,409
Радиочастотная абляция, n (%)	6 (1,9)	12 (3,4)	0,219
Коррекция клапанного порока, n (%)	2 (0,6)	3 (0,9)	0,732
Имплантация электрокардиостимулятора, n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	0,286
Пребывание в стационаре после операции >10 дней, n (%)	253 (79,8)	248 (70,1)	0,008
Пребывание в реанимации после операции >2 дней, n (%)	58 (18,3)	59 (16,8)	0,625
EuroSCORE логистический, баллы, Me [LQ; UQ]	2,0 [1,0; 4,0]	3,0 [1,2; 4,1]	0,121
EuroSCORE аддитивный, %, Me [LQ; UQ]	1,9 [1,3; 2,9]	2,2 [1,3; 2,7]	0,074

Примечания: Me [LQ; UQ] – медиана с верхним и нижним квартилем

бина у пациентов с СД составила 6,8%, медиана уровня глюкозы при поступлении – 7,6 ммоль/л (табл. 3).

При анализе предоперационных лабораторных данных показатели креатинина и СКФ-СКД-ЕРІ в группах не различались ($p>0,05$). В то же время медиана уровня фибриногена была значимо выше в группе СД ($p=0,005$).

Медиана гликемии в 1-сутки после операции была значимо выше в группе с СД ($p<0,001$), но в то же время наличие транзиторной гипергликемии в 1-е сутки после КШ имело место более чем у 20% пациентов без нарушений углеводного обмена, из них у 5,9% имела место выраженная гипергликемия (≥ 14 ммоль/л). При наблюдении

Таблица 3

Предоперационная лекарственная терапия и лабораторные данные в выделенных группах			
Показатель	I группа (СД2), n=317	II группа (без СД), n=350	p
Лекарственная терапия до операции			
β-адреноблокаторы, n (%)	304 (95,9)	311 (88,9)	0,495
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	287 (90,5)	282 (80,6)	0,307
Антагонисты рецептора ангиотензина 2, n (%)	6 (1,9)	8 (2,3)	0,729
Статины, n (%)	184 (58,0)	213 (60,8)	0,710
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	172 (56,1)	151 (43,1)	0,091
Антагонисты альдостероновых рецепторов, n (%)	108 (34,0)	113 (29,0)	0,729
Тиазидоподобные диуретики, n (%)	216 (68,1)	252 (72,0)	0,648
Антигипергликемическая терапия			
Препараты сульфонилмочевины до госпитализации, n (%)	163 (51,5)	-	-
Метформин до госпитализации, n (%)	68 (21,4)	-	-
Инсулин до госпитализации, n (%)	46 (14,7)	-	-
Инсулин во время госпитализации, n (%)	218 (68,8)	-	-
Лабораторные данные			
Фибриноген перед операцией, г/л, Me [LQ; UQ]	3,6 [3,2; 4,0]	3,4 [3,0; 4,0]	0,005
Креатинин перед операцией, мкмоль/л, Me [LQ; UQ]	91,0 [82,0; 109,5]	93 [83,0; 107,0]	0,938
СКФ СКД-ЕРІ перед операцией, мл/мин/1,732 м ² , Me [LQ; Q]	68,9 [57,8; 85,1]	71,5 [61,7; 81,9]	0,185
Почечная дисфункция перед операцией (СКФ СКД-ЕРІ <60 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	92 (29,0)	73 (20,9)	0,014
Глюкоза натощак при поступлении, ммоль/л, Me [LQ; UQ]	7,6 [6,2; 9,7]	5,4 [5,0; 5,8]	<0,001
Суточная гликемия перед операцией, ммоль/л, Me [LQ; UQ]	7,2 [6,1; 9,2]	-	-
Гликированный гемоглобин HbA _{1c} %, Me [LQ; UQ]	6,8 [6,3; 7,6]	-	-
Гликемия в течение 1-х суток после операции, ммоль/л, Me [LQ; UQ]	12,6 [10,3; 14,6]	9,6 [8,7; 12,0]	<0,001
Кол-во пациентов со средним уровнем гликемии в 1-е сутки после операции ≥ 11,0 ммоль/л, n (%)	126 (39,7)	72 (20,5)	<0,001
Кол-во пациентов со средним уровнем гликемии в 1-е сутки после операции ≥ 14,0 ммоль/л, n (%)	38 (11,9)	17 (4,9)	<0,001

Примечания: Me [LQ; UQ] – медиана с верхним и нижним квартилем

Таблица 4

Данные предоперационных инструментальных обследований в выделенных группах			
Показатель	I группа (СД2), n=317	II группа (без СД), n=350	p
Эхокардиография			
Аневризма левого желудочка, n (%)	29 (9,1)	7 (2,0)	<0,001
Регургитация на митральном клапане, n (%)	167 (52,7)	148 (42,4)	0,032
Фракция выброса левого желудочка, %, Me [LQ; UQ]	58,0 [50,0; 63,0]	59,0 [50,0; 64,0]	0,149
Результаты коронарной ангиографии			
1 сосуд*, n (%)	63 (19,9)	102 (29,1)	0,006
2 сосуда, n (%)	121 (38,2)	137 (39,1)	0,788
3 сосуда, n (%)	132 (41,6)	102 (29,1)	<0,001
Стеноз ствола левой коронарной артерии >50%, n (%)	69 (21,8)	54 (15,4)	0,035
Данные инструментальных обследований некоронарных артерий			
Толщина комплекса интима-медиа БЦА, мм, Me [LQ; UQ]	1,2 [1,1; 1,3]	1,1 [1,0; 1,3]	<0,001
Наличие стенозов БЦА 30% и более, n (%)	106 (33,4)	85 (24,3)	0,009
Гемодинамически значимые стенозы артерий нижних конечностей, n (%)	85 (26,8)	50 (14,3)	<0,001
Мультифокальный атеросклероз по данным инструментального обследования, n (%)	146 (46,1)	116 (33,1)	<0,001

Примечания: Me [LQ; UQ] – медиана с верхним и нижним квартилем; БЦА – брахиоцефальные артерии. * – количество пораженных магистральных коронарных артерий.

в течение госпитализации у пациентов II группы стойкие НУО не подтвердились.

При анализе данных Эхо-КГ (табл. 4) частота регургитации на митральном клапане (МК) и аневризмы ЛЖ была значимо выше среди больных диабетом (p=0,032

и p <0,001 соответственно). По результатам КАГ неблагоприятное трехсосудистое поражение у пациентов с СД выявлялось чаще (p<0,001). Частота гемодинамически значимого стеноза ЛКА в I группе также была выше, чем во II (p=0,032).

Таблица 5

Послеоперационные осложнения в выделенных группах			
Показатель	I группа (СД2), n=317	II группа (без СД), n=350	p
Все осложнения, n (%)	191 (60,2)	168 (48,0)	0,003
Инфаркт миокарда, n (%)	7 (2,2)	9 (2,6)	0,763
Фибрилляция предсердий, n (%)	50 (15,8)	71 (20,3)	0,129
Сердечная недостаточность, потребовавшая длительной инотропной поддержки, n (%)	31 (9,8)	34 (9,7)	0,976
Применение внутриаортальной баллонной контрпульсации, n (%)	4 (1,3)	3 (0,9)	0,613
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	4 (1,3)	6 (1,7)	0,633
Пневмония, n (%)	42 (13,3)	45 (12,9)	0,876
Пункция плевральной полости, n (%)	6 (1,9)	7 (2,0)	0,921
Медиастинит, n (%)	2 (0,6)	1 (0,3)	0,501
Длительная экссудация из стеральной раны, n (%)	38 (12,0)	20 (5,7)	0,004
Гнойные осложнения стеральной раны, n (%)	4 (1,26)	0 (0)	0,106
Кровотечение из операционной раны, n (%)	8 (2,5)	5 (1,4)	0,314
Диастаз грудины, n (%)	2 (0,6)	4 (1,1)	0,481
Ремедиастинотомия, n (%)	7 (2,2)	11 (3,1)	0,456
Острая почечная недостаточность, n (%)	9 (2,8)	9 (2,6)	0,829
Потребность в экстракорпоральной коррекции гемостаза, n (%)	13 (4,1)	7 (2,0)	0,108
Синдром полиорганной недостаточности, n (%)	17 (5,5)	15 (4,3)	0,478
Длительная искусственная вентиляция легких, n (%)	9 (2,8)	8 (2,3)	0,266
Кровотечения из желудочно-кишечного тракта, n (%)	2 (0,6)	3 (0,8)	0,727
Госпитальная летальность, n (%)	5 (1,6)	7 (2,0)	0,682

При анализе инструментальных данных медиана толщины комплекса интима-медиа (КИМ) БЦА в группе СД была значимо выше ($p < 0,001$). Стенозы каротидных артерий от 30% и более были выявлены у каждого третьего пациента с диабетом, в группе без диабета – у каждого четвертого, различия были статистически значимыми ($p = 0,009$, табл. 4). Гемодинамически значимые стенозы АНК среди пациентов с СД отмечались чаще ($p < 0,001$).

По совокупности данных МФА, т.е. одновременное поражение двух и более артериальных бассейнов, выявлялся у пациентов с диабетом значимо чаще СД ($p < 0,001$).

При анализе послеоперационных осложнений (табл. 5) общее число осложнений в I группе значимо превышало таковое во II группе ($p = 0,003$). Данное раз-

личие достигалось за счет осложнений со стороны послеоперационной раны: длительная экссудация из раны была самым частым из раневых осложнений и отмечалась у 12% больных диабетом и у 5,8% пациентов без диабета ($p = 0,004$). По частоте других осложнений различий между группами выявлено не было. Наиболее частым осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы в обеих группах являлась фибрилляция предсердий (табл. 5). Периоперационный ИМ развился у 2,2% пациентов с СД и у 2,6% пациентов без СД ($p = 0,762$).

Количество летальных исходов в ближайшем послеоперационном периоде КШ составило 1,6 и 2,0% соответственно ($p = 0,682$). У четырех из пяти умерших пациентов с СД развился периоперационный ИМ, у одного – ОНМК (рис. 1). Среди пациентов без СД у троих имел место ИМ, у троих – ОНМК, у одного – смерть в результате полиорганной дисфункции, развившейся после гемодинамически значимой фибрилляции предсердий с нарастанием сердечной недостаточности. Различий по числу летальных осложнений между группами не было ($p > 0,05$).

Предикторы госпитальной смерти были различными в зависимости от наличия СД (табл. 6). Так, среди пациентов с СД2 по результату однофакторного анализа связь с неблагоприятным прогнозом показали ЧКВ в анамнезе, увеличение ФК ХСН по NYHA, время пережатия аорты, наличие трехсосудистого или стволового поражения по КАГ либо их сочетание. Также с повышением риска смертельного исхода были ассоциированы наличие ОНМК в анамнезе и снижение СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕPI, причем они остались независимыми предикторами смерти и при многофакторном анализе: при перенесенном ОНМК риск увеличивался

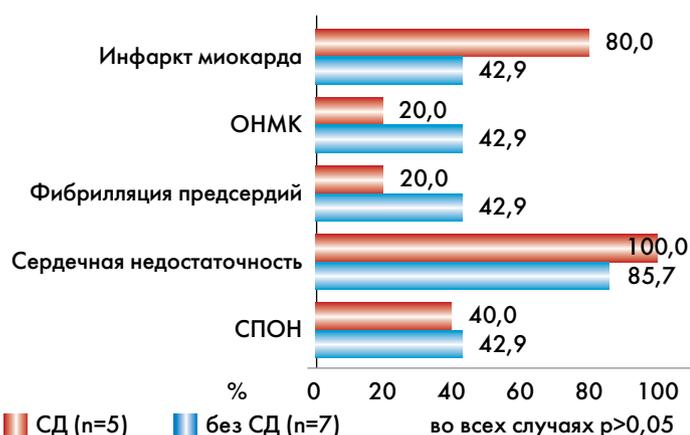


Рис. 1. Анализ летальных исходов в стационаре после КШ в выделенных группах.

Примечание: КШ – коронарное шунтирование, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СПОН – синдром полиорганной недостаточности.

Таблица 6

Предикторы летальных исходов в послеоперационном периоде КШ в выделенных группах

Однофакторный анализ				
Вероятные предикторы	I группа (СД2), n=317		II группа (без СД), n=350	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Инсульт в анамнезе	17,101 (2,709–76,439)	0,003	1,098 (0,961–1,234)	0,261
ЧКВ в анамнезе	7,944 (1,256–39,182)	0,047	1,267 (0,147–1,872)	0,833
Функциональный класс ХСН по NYHA	5,401 (1,031–25,152)	0,043	2,583 (0,653–10,221)	0,179
Регургитация на митральном клапане	3,845 (0,627–23,569)	0,140	8,638 (1,021–73,068)	0,015
Курение	2,871 (0,763–5,643)	0,141	5,935 (1,005–31,851)	0,043
Повторный инфаркт миокарда в анамнезе	2,614 (0,424–16,090)	0,328	4,782 (1,042–21,951)	0,045
Трехсосудистое и/или стволочное поражение по коронарографии	2,494 (1,231–6,834)	0,011	1,684 (0,369–7,678)	0,496
Женский пол	1,714 (0,187–15,682)	0,615	1,182 (0,224–6,223)	0,845
Время пережатия аорты (при увеличении на каждые 10 минут)	1,459 (1,001–2,125)	0,047	1,074 (0,905–1,274)	0,438
СКФ СКД-ЕРІ при снижении на каждые 5 мл /мин/1,73 м ²	1,260 (1,004–1,641)	0,044	0,998 (0,955–1,044)	0,947
Фракция выброса (при уменьшении на каждый %)	1,033 (0,949–1,125)	0,457	1,081 (1,019–1,144)	0,013
Возраст (при увеличении на 1 год)	1,032 (0,989–1,077)	0,238	1,141 (1,018–1,276)	0,013
Фибриноген (при увеличении на 1 г/л)	1,013 (0,348–2,948)	0,979	2,771 (1,002–8,928)	0,048
Мультифокальный атеросклероз	1,023 (0,874–1,985)	0,432	1,076 (0,672–1,263)	0,681
Многофакторный анализ				
Предикторы	ОШ (95% ДИ)		p	
I группа (СД2, n=317), независимо от пола, возраста, ЧКВ в анамнезе, трехсосудистого и стволочного поражения; p=0,036 (для модели)				
Инсульт в анамнезе	21,661 (1,701–76,521)		0,013	
СКФ СКД-ЕРІ при снижении на каждые 5 мл/мин/1,73 м ²	1,512 (1,017–2,257)		0,048	
II группа (без СД, n=350), независимо от пола, возраста, курения, регургитации на митральном клапане; p=0,002 (для модели)				
Повторный инфаркт миокарда в анамнезе	10,272 (1,258–56,163)		0,029	
Уровень фибриногена (при увеличении на 1 г/л)	6,802 (1,283–35,714)		0,024	

Примечания: ОШ – отношение шансов возникновения события, ДИ – доверительный интервал, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

в 21 раз (p=0,013), при снижении СКФ на каждые 5 мл/мин/1,73 м² – в 1,5 раза (p=0,048).

У пациентов II группы при однофакторном анализе повышался риск смертельного исхода при наличии регургитации на МК, курении, снижении ФВ ЛЖ. Уровень фибриногена и наличие повторных ИМ в анамнезе оказались независимыми предикторами смертельного исхода по результатам многофакторного анализа у пациентов без диабета: при наличии повторного ИМ риск смерти увеличивался более чем в 10 раз (p=0,029), при увеличении уровня фибриногена на 1 г/л – в 6,8 раза (p=0,024).

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что частота развития летальных исходов после КШ не различалась в группах больных с наличием и отсутствием СД, сопоставимых между собой по полу и возрасту. Однако отмечались различия между группами по факторам, ассоциированным с развитием летального исхода: у больных с наличием СД это были инсульт в анамнезе и снижение функции почек, у больных без СД – повторный ИМ в анамнезе и повышение уровня фибриногена.

На фоне усовершенствования оперативной техники и более качественного периоперационного ведения больных СД непосредственные результаты КШ у данной кате-

гории больных практически не отличаются от пациентов без СД. Так, Filsoofi F. с соавт. сообщают, что уровень смертности среди больных диабетом значительно снизился с 3% в период 1998–2002 гг. до 1% в период 2003–2005 гг., также исследование данных авторов выявило отсутствие влияния СД на летальность при многофакторном анализе [7]. В настоящем исследовании госпитальная смертность среди больных диабетом составила 1,6%, что даже несколько ниже, чем среди пациентов без диабета (2,0%). Можно отметить, что конкретные цифры госпитальной летальности после КШ могут значительно варьироваться в зависимости от когорты обследуемых. Например, среди пациентов 80 лет и старше этот показатель составил 16,2% при наличии СД и 13,6% при его отсутствии (p=0,554) [3].

Традиционно считается, что факторы риска развития периоперационных осложнений у больных СД существенно не различаются по сравнению с пациентами без СД [1]. Обычно это снижение насосной функции сердца, выраженное поражение коронарного русла и наличие сопутствующей патологии. Например, наличие распространенного атеросклероза ухудшает результаты КШ (все-таки это более характерно для отдаленных, но не непосредственных результатов). В недавнем исследовании было показано, что наличие почечной дисфункции (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) приводило к большей частоте развития в раннем послеоперационном периоде после

КШ летальных исходов, инфарктов миокарда, прогрессирования почечной недостаточности, кровотечений, являющихся причиной ремедиастинотомии, а также внесердечных осложнений [16]. С другой стороны, у больных СД после КШ чаще отмечались почечные осложнения, чем у пациентов без СД (5,5% против 1,4%; $p < 0,001$, $OR = 4,2$) [17]. Так, показано, что уже при его уровне $> 5,9\%$ после КШ отмечается большая частота развития острого повреждения почек (11,9% против 1,8%; $p = 0,0001$). В группе с повышенным HbA_{1c} чаще возникали почечные осложнения ($OR 4,608$); повышение его уровня на каждый 1% свыше 5,9% повышало риск развития почечных осложнений на 23,6% [12]. Также наличие поражения почек ухудшало пятилетнюю выживаемость больных после КШ (отношение рисков (OR) 1,32; 95% ДИ 1,08–1,61), как и наличие СД (OR 1,30; 95% ДИ 1,06–1,59). Наиболее неблагоприятным было сочетание этих факторов, что удваивало риск смерти (OR 2,04; 95% ДИ 1,65–2,53) при сравнении с пациентами без этой патологии [18]. По-видимому, именно через сочетание нарушений углеводного обмена и почечной дисфункции реализовалось неблагоприятное влияние снижения СКФ на госпитальную летальность среди пациентов с СД в настоящем исследовании.

Какие факторы еще необходимо учитывать для улучшения результатов КШ у больных СД? По-видимому, это, прежде всего, клинические особенности СД и степень его компенсации. Во-первых, усилия должны быть направлены на тщательную диагностику нарушений углеводного обмена. Хотя литературные данные несколько противоречивы, но показано негативное влияние на развитие сердечно-сосудистых событий после КШ не только наличия СД, но и нарушения толерантности к глюкозе по сравнению с пациентами с нормогликемией (OR 1,40; 95% ДИ 1,01–1,96; $p = 0,045$) [8]. Во-вторых, необходимо достигать в максимальной степени компенсации СД. Среди предикторов сердечно-сосудистых осложнений после операций на сердце отмечали повышение уровня гликированного гемоглобина до операции $\geq 6,5\%$ (OR 1,6; 95% ДИ 1,1–2,3; $p = 0,02$) [13]. В систематическом обзоре 11 исследований по оценке влияния уровня гликированного гемоглобина на результаты КШ как среди больных СД, так и без него, и в смешанной когорте, несмотря на имеющиеся противоречия между теми или иными работами, его авторы пришли к заключению, что повышенный уровень гликированного гемоглобина является строгим предиктором смертности и развития осложнений, независимо от предыдущего диабетического статуса. В частности, риск летального исхода при КШ возрастает в 4 раза при уровне $HbA_{1c} > 8,6\%$ [4].

В-третьих, необходим строгий контроль гликемии в послеоперационном периоде. За счет этого, по мнению авторов одного из исследований, удалось добиться того, что число периоперационных осложнений КШ не различалось среди больных СД при различной терапии (диета, сахароснижающие препараты, инсулин) ($p = 0,74$) или при уровне гликированного гемоглобина $< 7\%$ и $\geq 7\%$ ($p = 0,23$) [11]. И наоборот, предикторами сердечно-сосудистых осложнений после кардиальных операций были

лабильность уровня глюкозы (OR 1,3; 95% ДИ 1,1–1,5; $p = 0,03$) и повышение среднего уровня глюкозы в первые 4 ч после операции (OR 1,2; 95% ДИ 1,0–1,4; $p = 0,03$) [13].

Еще одним направлением исследований по реваскуляризации миокарда у больных СД будет в ближайшее время вопрос о возможности использования стентов новых поколений. Об этом свидетельствуют данные недавно опубликованного мета-анализа 68 рандомизированных исследований по реваскуляризации миокарда с включением 24 015 больных СД [6]. Было показано, что в отличие от голометаллических стентов и стентов с лекарственным покрытием первого поколения, использование кобальт-хромовых стентов, выделяющих эверолимус, не повышало смертность в отдаленном периоде по сравнению с КШ (OR 1,11; 95% ДИ 0,67–1,84). При таком стентировании коронарных артерий чаще, но статистически незначимо, возникала необходимость в повторных реваскуляризациях (OR 1,31; 95% ДИ 0,74–2,29) по сравнению с КШ. В то же время КШ было связано с большим числом инсультов [6].

Клиническое значение настоящего исследования видится в том, что в российской когорте больных операция КШ у больных СД по сравнению с больными без СД, сопоставимыми по полу и возрасту, не приводит к увеличению числа послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений и госпитальной летальности. Этот факт является важным, поскольку в российских условиях пациенты отличаются большей распространенностью факторов риска, сопутствующей патологии, меньшей склонностью выполнять рекомендации врача, худшими социально-экономическими условиями по сравнению с западными странами. Поэтому не все положения, основанные на международных исследованиях, применимы в отечественной клинической практике. Следует признать также, что культуральные и этнические различия в подходах и результатах лечения не являются чисто российской спецификой, имеются они и в других странах [19].

Заключение

Наличие СД2 не влияет на госпитальную летальность после операции КШ. В группе СД она составила 1,6%, в сопоставимой по полу и возрасту группе больных без СД – 2,0% ($p = 0,682$). Независимыми предикторами летального исхода после КШ в группе больных СД были инсульт в анамнезе ($p = 0,013$) и снижение функции почек ($p = 0,048$), у больных без СД – повторный инфаркт миокарда в анамнезе ($p = 0,029$) и повышенный уровень фибриногена ($p = 0,024$). По-видимому, для улучшения непосредственных результатов КШ у больных СД целесообразно учитывать состояние функции почек.

Дополнительная информация

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с данной статьей.

Исследование проводилось за счет средств, выделенных на реализацию утвержденной в ФГБНУ «НИИ КПССЗ» темы научно-исследовательской работы.

Список литературы

- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/ehf108
- Дедов ИИ, Терехин СА. Реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2010;(4):18–23. [Dedov II, Terekhin SA. Myocardial revascularization in diabetic patients. *Diabetes mellitus*. 2010;(4):18–23.] doi: 10.14341/2072-0351-6052
- Pivatto Júnior F, Pereira EMC, Valle FH, Teixeira Filho GF, Nesralla IA, Sant'anna JRM, et al. Does diabetes mellitus increase immediate surgical risk in octogenarian patients submitted to coronary artery bypass graft surgery. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 2012;27(4):600–606. doi: 10.5935/1678-9741.20120102
- Tennyson C, Lee R, Attia R. Is there a role for HbA_{1c} in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2013;17(6):1000–1008. doi: 10.1093/icvts/ivt351
- Lee BJ, Herbison P, Wong C. Is the advantage of coronary bypass graft surgery over percutaneous coronary intervention in diabetic patients with severe multivessel disease influenced by the status of insulin requirement? *J Geriatr Cardiol* 2014;11(1):83–89. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.009
- Bangalore S, Toklu B, Feit F. Outcomes With Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention for Patients With Diabetes Mellitus: Can Newer Generation Drug-Eluting Stents Bridge the Gap? *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7(4):518–525. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001346
- Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Mechanick JI, Sharma SK, Adams DH. Diabetes is not a risk factor for hospital mortality following contemporary coronary artery bypass grafting. *Interact. Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(6):753–758. doi: 10.1510/icvts.2007.158709.
- Petursson P, Herlitz J, Lindqvist J, Sjöland H, Gudbjörnsdóttir S. Prevalence and severity of abnormal glucose regulation and its relation to long-term prognosis after coronary artery bypass grafting. *Coron Artery Dis* 2013;24(7):577–582. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283645c94
- Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes. *N Engl J Med* 2012;367(25):2375–2384. doi: 10.1056/NEJMoa1211585
- Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc* 2013;2(4):e000354. doi: 10.1161/JAHA.113.000354
- Strahan S, Harvey RM, Campbell-Lloyd A, Beller E, Mundy J, Shah P. Diabetic control and coronary artery bypass: effect on short-term outcomes. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 2013;21(3):281–287. doi: 10.1177/0218492312451983
- Gumus F, Polat A, Sinikoglu SN, Yektas A, Erkalp K, Alagol A. Use of a Lower Cut-Off Value for HbA_{1c} to Predict Post-operative Renal Complication Risk in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2013;27(6):1167–1173. doi: 10.1053/j.jvca.2013.02.030
- Subramaniam B, Lerner A, Novack V, Khabbaz K, Paryente-Wiesmann M, Hess P, et al. Increased glycemic variability in patients with elevated preoperative HbA_{1c} predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg* 2014;118(2):277–287. doi: 10.1213/ANE.000000000000100
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34(1):11–61. doi: 10.2337/dc11-S011.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2013;(1s):1–121. [Dedov I, Shestakova M, Aleksandrov A, Galstyan G, Grigoryan O, Esayan R, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition). *Diabetes mellitus*. 2013;(1S):1–120.] doi: 10.14341/DM20131S1-121
- Шафранская КС, Зыков МВ, Быкова ИС, Калаева ВВ, Евсеева МВ, Иванов СВ, и др. Связь почечной дисфункции с госпитальными осложнениями у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Креативная кардиология* 2013;(2):5–14. [Shafranskaja KS, Zykov MV, Bykova IS, Kalaeva VV, Evseeva MV, Ivanov SV, Kashtalap VV, Karetnikova VN, Barbarash OL. Communication with renal dysfunction hospital complications in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Creative cardiology*. 2013; (2): 5–14.]
- Koochemeshki V, Salmanzadeh HR, Sayyadi H, Amestajani M, Salehi Ardabili S. The effect of diabetes mellitus on short term mortality and morbidity after isolated coronary artery bypass grafting surgery. *Int Cardiovasc Res J* 2013;7(2):41–45. PubMed PMID: 3987431.
- Gallagher S, Kapur A, Lovell MJ, Jones DA, Kirkwood A, Hassan S, et al. Impact of diabetes mellitus and renal insufficiency on 5-year mortality following coronary artery bypass graft surgery: a cohort study of 4869 UK patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45(6):1075–1081. PubMed PMID: 24448075. doi: 10.1093/ejcts/ezt630.
- Beohar N, Sansing VV, Davis AM, Srinivas VS, Helmy T, Althouse AD, et al. Race/ethnic disparities in risk factor control and survival in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes (BARI 2D) trial. *Am J Cardiol* 2013;112(9):1298–1305. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.071

Сумин Алексей Николаевич	д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация E-mail: sumian@cardio.kem.ru
Безденежных Наталья Александровна	н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация
Безденежных Андрей Викторович	к.м.н., с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация
Иванов Сергей Васильевич	д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация
Белик Екатерина Владимировна	м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация
Барбараш Ольга Леонидовна	д.м.н., профессор, директор, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация
