ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

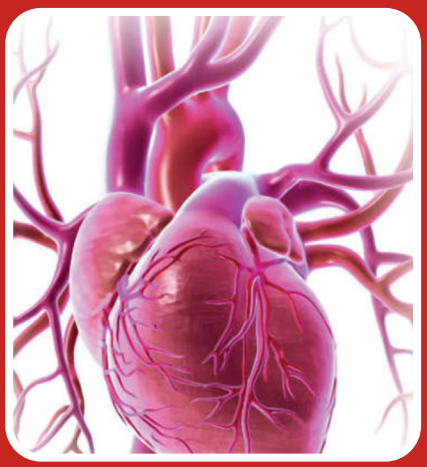
Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

CardioSomatics

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

Том Vol. 12 №3 | 2021



- ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАЗНЫХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА
- НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ГОТОВНОСТИ ПАЦИЕНТОВ К КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ
- ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РосОКР

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

РосОКР Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

Том 12 №3
2021

CardioСоматика (КардиоСоматика)

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioСоматика (КардиоСоматика)» **– рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере кардиологии, терапии, общей кардиологической, кардиосоматической и общей реабилитации, вторичной профилактики, коморбидной патологии. Год основания журнала – 2010.**

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 12 февраля 2019 г. №21-р.

Журнал включен в базы данных Высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), электронную библиотеку «Google Scholar».
Журнал индексируется в базах данных РИНЦ.

Главный редактор

Аронов Давид Меерович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-0484-9805

Заместитель главного редактора

Бубнова Марина Геннадьевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Международная редакционная коллегия

Burgarella Flavio, профессор, Бергамо, Италия
Downey Fred H., профессор, Техас, США. ORCID: 0000-0002-7280-1021
Manukhina Eugenia B., профессор, Техас, США. ORCID: 0000-0002-8102-173X
Suceveanu Mihaela C., профессор, Ковасна, Румыния
Tenenbaum Alexander, профессор, Тель-Авив, Израиль. ORCID: 0000-0002-0010-4200
Zelveian Parounak H. профессор, Ереван, Армения. ORCID: 0000-0002-6513-6772
Saner Hugo, профессор, Берн, Швейцария. ORCID: 0000-0002-8025-7433
Kurbanov Ravshanbek D., профессор, Ташкент, Узбекистан. ORCID: 0000-0001-7309-2071

Редакционная коллегия

Арутюнов Григорий Павлович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-6645-2515
Барбараш Ольга Леонидовна, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия. ORCID: 0000-0002-4642-3610
Бузиашвили Юрий Иосифович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7016-7541
Дегтярева Елена Александровна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3219-2145
Иоселиани Давид Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6425-7428
Задионченко Владимир Семенович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2377-5266
Карпов Ростислав Сергеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-7011-4316
Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-8736-5851
Мартынов Анатолий Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-0783-488X
Перепеч Никита Борисович, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-4057-5813
Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2087-6483
Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Редакционный совет

Болдуева Светлана Афанасьевна, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-1898-084X
Галявич Альберт Сарварович, д.м.н., профессор, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-4510-6197
Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-9488-6900
Иванова Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3180-5525
Закирова Аляра Нурмухаметовна, д.м.н., профессор, Уфа, Россия. ORCID: 0000-0001-7886-2549
Калинина Анна Михайловна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2458-3629
Кухарчук Валерий Владимирович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7028-362X
Лямина Надежда Павловна, д.м.н., профессор, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0001-6939-3234
Мазаев Александр Павлович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4907-7805
Мазаев Владимир Павлович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9782-0296
Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-6968-7627
Перова Наталья Вячеславовна, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1598-5407
Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7123-0645
Сыркин Абрам Львович, д.м.н., профессор, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-9602-292X
Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0002-2810-6531
Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3070-8424
Шульман Владимир Абрамович, д.м.н., профессор, Красноярск, Россия. ORCID: 0000-0002-1968-3476

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-64546
Периодичность: 4 раза в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Журнал распространяется бесплатно и по подписке.
Общий тираж: 5 тыс. экз.
Каталог «Пресса России» 13100.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором:
https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice
К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов.
Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя. Все права защищены. 2021 г.

РЕДАКЦИЯ:

Адрес: 125252, Россия, Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59
E-mail: e.gorbacheva@cardiosomatics.ru

Выпускающий редактор:
Екатерина Горбачева

Литературные редакторы-корректоры:
Марина Витвицкая, Виктория Гусовская

Дизайн и верстка:
Вероника Заломенкова

Адрес типографии:
ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, литера А, помещение 1Н

Сайт: https://eco-vector.com

Телефон: +7 (812) 648-83-67
E-mail: info@eco-vector.com

Коммерческий отдел
E-mail: sales@omnidoctor.ru

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidoctor.ru

ISSN 2221-7185 (Print)
ISSN 2658-5707 (Online)

РосОКР Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

Vol. 12 No. 3
2021

Diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention

Scientific and practical peer-reviewed Journal of Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention

CardioSomatics

cardiosomatics.orscience.ru

«CardioSomatics» – **is a peer-reviewed scientific and practical periodical publication for healthcare professionals that provides a methodical, analytical, scientific and practical information on cardiology, therapy, cardiosomatic rehabilitation, secondary prevention and comorbid pathology, which is based on the principles of evidence-based medicine. The Journal was founded in 2010.**

The Journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications, in which the main scientific results of dissertations for Candidate of Sciences degree or Doctor of Sciences degree have to be published, by order of the Ministry of Education and Science of Russia dated February 12, 2019 No. 21-r.

The Journal indexing in CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Worldcat, CyberLeninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Google Scholar, Russian Science Citation Index (RSCI) on Web of Science platform.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI).

Editor-in-Chief

David M. Aronov, M.D., Ph.D., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-0484-9805

Deputy Editor-in-Chief

Marina G. Bubnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2250-5942

Editorial Board

Gregory P. Arutyunov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6645-2515
Olga L. Barbarash, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0002-4642-3610
Yuriy I. Buziashvili, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7016-7541
Elena A. Degtyareva, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-3219-2145
David G. Ioseliani, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6425-7428
Vladimir S. Zadionchenko, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2377-5266
Rostislav S. Karpov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7011-4316
Leonid B. Lazebnik, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-8736-5851
Anatoly I. Martynov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-0783-488X
Nikita B. Perepech, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0003-4057-5813
Svetlana A. Shalnova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2087-6483
Marina V. Shestakova, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5057-127X

Editorial Council

Svetlana A. Boldueva, M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0002-1898-084X
Albert S. Galyavich, M.D., Ph.D., Professor, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-4510-6197
Alla A. Garganeeva, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9488-6900
Galina E. Ivanova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3180-5525
Aliara N. Zakirova, M.D., Ph.D., Professor, Ufa, Russia. ORCID: 0000-0001-7886-2549
Anna M. Kalinina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-2458-3629
Valeriy V. Kukharchuk, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7028-362X
Nadezhda P. Lyamina, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6939-3234
Alexander P. Mazaev, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4907-7805
Vladimir P. Mazaev, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9782-0296
Svetlana Yu. Nikulina, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6968-7627
Natalia V. Perova, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-1598-5407
Aleksey N. Repin, M.D., Ph.D., Professor, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7123-0645
Abram L. Syrkin, M.D., Ph.D., Professor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-9602-292X
Galina A. Chumakova, M.D., Ph.D., Professor, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0002-2810-6531
Sergey V. Shlyk, M.D., Ph.D., Professor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3070-8424
Vladimir A. Shulman, M.D., Ph.D., Professor, Krasnoyarsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1968-3476

International Editorial Board

Flavio Burgarella, M.D., Professor, Bergamo, Italy
Fred H. Downey, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-7280-1021
Eugenia B. Manukhina, M.D., Professor, Texas, USA. ORCID: 0000-0002-8102-173X
Mihaela C. Suceveanu, M.D., Professor, Covasna, Romania
Alexander Tenenbaum, M.D., Professor, Tel-Aviv, Israel. ORCID: 0000-0002-0010-4200
Zelveian Parounak H. M.D., Professor, Yerevan, Armenia. ORCID: 0000-0002-6513-6772
Saner Hugo, M.D., Professor, Bern, Switzerland. ORCID: 0000-0002-8025-7433
Kurbanov Ravshanbek D., M.D., Professor, Academician of Academy of Science of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. ORCID: 0000-0001-7309-2071

The Journal is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.
Registration certificate: PI No. FS77-64546
Publication frequency: 4 times a year.
FOUNDER: MEDICAL EDITIONS CJSC

The Journal is distributed free of charge and by subscription.
Total circulation: 5 thousand copies.
Catalog "Press of Russia" 13100.

Authors submitting articles for publication must be familiar with the instructions for authors and the public author's agreement:
https://cardiosomatics.orscience.ru/2221-7185/about/submissions#copyrightNotice
Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication.
By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement.
The articles represent the point of view of the authors, which may not coincide with the opinion of the editorial board of the Journal.
The editors are not responsible for the content of advertising materials.
According to Roskomnadzor recommendations, the publication and distribution of this production and practical publication is allowed without placing a sign of information products.
Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher. All rights reserved. 2021.

EDITORIAL OFFICE:
Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59
E-mail: e.gorbacheva@cardiosomatics.ru

Production Editor:
Ekaterina Gorbacheva

Literary editors-proofreaders:
Marina Vitvitskaya, Victoria Gusovskaya

Design and layout:
Veronica Zalomenkova

Printing House:
Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st.,
Tver, Russia

PUBLISHER:
Eco-Vector LLC
Address: 3Ar1N Aptekarsky lane, Saint Petersburg, Russia

WEB: https://eco-vector.com

Phone: +7 (812) 648-83-67
E-mail: info@eco-vector.com

Sales Department
E-mail: sales@omnidoctor.ru

Subscribtion:
subscribe@omnidoctor.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Изучение маркеров системного воспаления (матриксной металлопротеиназы-9, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* на госпитальном и амбулаторном этапах

И.Н. Заковряшина, В.А. Суроедов, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, А.С. Самакаев

124

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований при различных механизмах развития инфаркта миокарда 2-го типа

Д.В. Облавацкий, С.А. Болдуева

132

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Новые подходы к оценке кардиореспираторной готовности пациентов после операций аортокоронарного шунтирования для участия в программах кардиореабилитации

Т.Т. Какучая, Т.Г. Джитава, А.М. Куулар, Н.В. Пачуашвили, З.К. Токаева

139

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние физической реабилитации на показатели кислородного и лактатного статуса у «инотроп-зависимых» больных с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса

М.А. Борцова, Е.А. Демченко, А.Е. Баутин, П.А. Федотов, А.О. Маричев, М.А. Федорова, Л.О. Корнева, М.Ю. Ситникова

147

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Антитромботическая терапия и ее влияние на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших инфаркт миокарда. Данные многолетнего наблюдения

М.В. Соловьева, С.А. Болдуева

158

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Патогенетические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний: на приеме пациент с фибрилляцией предсердий. Данные пилотного исследования

Н.В. Балашова, Л.Д. Гулиа, Р.М. Бения

166

ОБЗОР

Основные тенденции и закономерности формирования инвалидности вследствие ишемической болезни сердца в Российской Федерации за 2006–2017 годы

С.А. Чандирли, С.Н. Пузин

170

ОБЗОР

Кардиотоксические эффекты, вызванные применением антиметаболитов в химиотерапии онкологических заболеваний

А.А. Алябьева, Г.С. Маль

177

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLE

Study of markers of systemic inflammation (matrix metalloproteinase-9, vascular endothelial adhesion molecules of type 1) in patients with *ST*-segment elevation myocardial infarction at the hospital and outpatient stages

Irina N. Zakovryashina, Vladislav A. Suroedov, Larisa A. Khaisheva, Sergey V. Shlyk, Azat S. Samakaev

124

ORIGINAL ARTICLE

Characteristics of clinical signs, laboratory and instrumental examinations in various mechanisms of development of type 2 myocardial infarction

Dmitrii V. Oblavatckii, Svetlana A. Boldueva

132

ORIGINAL ARTICLE

Novel approaches to the assessment of cardiorespiratory readiness of patients after coronary artery bypass surgery aimed to the efficient cardiac rehabilitation performance

Tea T. Kakuchaya, Tamara G. Dzhitava, Arjana M. Kuular, Nona V. Pachuashvili, Zarina K. Tokaeva

139

ORIGINAL ARTICLE

Influence of physical rehabilitation on oxygen and lactate status in "inotrope-dependent" patients with chronic heart failure in class III-IV

Maria A. Bortsova, Elena A. Demchenko, Andrey E. Bautin, Petr A. Fedotov, Aleksandr O. Marichev, Maria A. Fedorova, Lubov O. Korneva, Maria Yu. Sitnikova

147

ORIGINAL ARTICLE

Antithrombotic therapy and its impact on prognosis in patients with atrial fibrillation and myocardial infarction. Long-term observation results

Mariia V. Soloveva, Svetlana A. Boldueva

158

ORIGINAL ARTICLE

Pathogenetic aspects of cardiovascular diseases: at the reception of a patient with atrial fibrillation. Pilot study data

Natalia V. Balashova, Leonid D. Gulia, Roland M. Benyia

166

REVIEW

Main trends and regularities of the formation of disability due to ischemic heart disease in Russia in 2006–2017

Sevda A. Chandirli, Sergey N. Puzin

170

REVIEW

Cardiotoxic effects induced by the use of antimetabolites in the chemotherapy of oncological diseases

Alina A. Aliab'eva, Galina S. Mal

177

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201046

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Изучение маркеров системного воспаления (матриксной металлопротеиназы-9, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* на госпитальном и амбулаторном этапах

И.Н. Заковряшина, В.А. Суроедов, Л.А. Хаишева✉, С.В. Шлык, А.С. Самакаев

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Цель. Изучить уровень матриксной металлопротеиназы (ММП) 9-го типа (ММП-9) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (vascular cellular adhesion molecule 1 – VCAM-1) у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента *ST* (ОИМп*ST*) на госпитальном этапе и через год от индексного события в зависимости от развития осложнений и изменения индекса массы тела (ИМТ) и объема талии (ОТ).

Материал и методы. В исследование включены 126 человек с ОИМп*ST* после чрескожного коронарного вмешательства, а также 27 человек – в группу контроля. Проведен анализ уровня ММП-9 и VCAM-1 в периферической крови. Помимо стандартных методов обследования и диагностики выполнено измерение ИМТ и ОТ для выделения групп с висцеральным ожирением. Выполнена оценка частоты и характера осложнений после ОИМп*ST*.

Результаты. Уровни биомаркеров VCAM-1 и ММП-9 повышаются в острый период инфаркта миокарда с подъемом сегмента *ST*, статистически значимо снижаются, но остаются повышенными через 12 мес от индексного события, причем VCAM-1 – в 3,5 раза, а ММП – почти в 2 раза по сравнению с начальными значениями. Уровень ММП-9 значимо выше при избыточном ИМТ и увеличенном ОТ, а VCAM-1 не имеет связи с висцеральным ожирением. VCAM-1 и ММП-9 повышаются у пациентов с летальным исходом, а также при повышении тяжести острой сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности. Уровень ММП-9 имеет сильную связь при летальном исходе и повторном инфаркте миокарда, а VCAM-1 имеет связь сильнее с тяжестью хронической сердечной недостаточности.

Заключение. В статье изучались маркеры системного воспаления (ММП-9 и VCAM-1) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* в зависимости от наличия ожирения на госпитальном и амбулаторном этапах. Одновременное определение уровней ММП-9 и VCAM-1 можно использовать для оценки интенсивности воспалительного процесса и риска развития неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом *ST*, маркеры системного воспаления, матриксная металлопротеиназа-9, молекула сосудистой адгезии 1-го типа

Для цитирования: Заковряшина И.Н., Суроедов В.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Самакаев А.С. Изучение маркеров системного воспаления (матриксной металлопротеиназы-9, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* на госпитальном и амбулаторном этапах. CardioСоматика. 2021; 12 (3): 124–131. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201046

Введение

Как известно из результатов эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, более чем у двух третей исследуемых всех возрастных групп выявлено ожирение, что укладывается в мировую тенденцию пандемии ожирения. Ожирение является одним из факторов сердечно-сосудистого риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. В течение последних десятилетий проводились исследования, в которых показано, что у пациентов с избыточной массой тела или ожирением может регистрироваться более благоприятный прогноз риска смертности, чем у лиц с нормальной массой тела населения в целом [3]. Интересно, что накопление висцеральной жировой ткани характеризуется более высоким сердечно-сосудистом риском [4]. Результаты исследований NHANES III и MONICA свидетельствуют о том, что с учетом объема талии (ОТ) абдоминальное ожирение верифицируется у 14% пациентов с нормальными значениями индекса массы тела (ИМТ) и до 25% – у лиц с повышенной массой тела [5].

Ожирение является триггером экспрессии молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (vascular cellular adhesion molecule 1 – VCAM-1), которые обеспечивают фиксацию на эндотелиоцитах циркулирующих в крови моноцитов и лимфоцитов, любое депо жировой ткани продуцирует провоспалительные

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВКМ – внеклеточный матрикс
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМп*ST* – инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*
ИМТ – индекс массы тела
ММП – матриксные металлопротеинкиназы
ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9-го типа
НРС – нарушение ритма сердца
ОИМ – острый инфаркт миокарда
ОИМп*ST* – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента *ST*
ОТ – объем талии
ОСН – острая сердечная недостаточность
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule 1) – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201046

ORIGINAL ARTICLE

Study of markers of systemic inflammation (matrix metalloproteinase-9, vascular endothelial adhesion molecules of type 1) in patients with *ST*-segment elevation myocardial infarction at the hospital and outpatient stages

Irina N. Zakovryashina, Vladislav A. Suroedov, Larisa A. Khaisheva✉, Sergey V. Shlyk, Azat S. Samakaev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. To study thelevel of MMP-9 and VCAM-1 in patients with AMI with *ST*-segment elevation at the hospital stage and one year after the index event, depending on the development of complications and changes in BMI and waist size (WS).

Material and methods. The study included 126 people with *ST*EMI after PCI, as well as 27 people in the control group. Thelevel of MMP-9 and VCAM-1 in peripheral blood was analyzed. In addition to the standard methods of examination and diagnosis, BMI and WS were measured to identify groups with visceral obesity. The assessment of the frequency and nature of complications after *ST*EMI was performed.

Results. Thelevels of biomarkers of vascular endothelial adhesion molecule type 1 and matrix metalloproteinase type 9 are increased in the acute period of *ST*EMI, statistically significantly reduced, but remain elevated 12 months after the index event, with VCAM-1 by 3.5 times, and MMP by almost 2 times compared to the initial values. Thelevel of MMP-9 is significantly higher in excess body mass index and waist size, and VCAM-1 has no association with visceral obesity. Vascular endothelial adhesion molecules of type 1 and matrix metalloproteinases of type 9 are increased in patients with a fatal outcome, as well as with an increase in the severity of OSN and CHF. Thelevel of matrix metalloproteinase has a strong relationship with fatal outcome and repeated MI, and the vascular endothelial adhesion molecule type 1 has a stronger relationship with the severity of CHF.

Conclusion. The article studied markers of systemic inflammation (matrix metalloproteinase type 9 and vascular endothelial adhesion molecules type 1) in patients with *ST*-segment elevation myocardial infarction, depending on the presence of obesity at the hospital and outpatient stages. Simultaneous determination of MMP-9 and VCAM-1levels can be used to assess the intensity of the inflammatory process and the risk of adverse outcomes.

Keywords: acute myocardial infarction, markers of systemic inflammation, matrix metalloproteinase type 9, vascular endothelial adhesion molecules of type 1

For citation: Zakovryashina IN, Suroedov VA, Khaisheva LA, Shlyk SV, Samakaev AS. Study of markers of systemic inflammation (matrix metalloproteinase-9, vascular endothelial adhesion molecules of type 1) in patients with *ST*-segment elevation myocardial infarction at the hospital and outpatient stages. Cardiosomatics. 2021; 12 (3): 124–131. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201046

цитокины [6]. Молекула VCAM-1 экспрессируется на активированных эндотелиальных клетках, она быстро индуцируется в ответ на воспалительные стимулы, а также при проатеросклеротических состояниях [7, 8]. VCAM-1 способствует миграции и адгезии лейкоцитов к кровеносным сосудам, играет важную роль в накоплении мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической, а также в развитии мононуклеарной инфильтрации при атеросклерозе, у практически здоровых людей повышенное содержание VCAM-1 связывают с высоким риском развития острого инфаркта миокарда (ОИМ). Есть данные, что в физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии, не происходит деградации внеклеточного матрикса (ВКМ) и, соответственно, не активируется воспалительный процесс [7].

Матриксные металлопротеинкиназы (ММП) регулируют миграцию воспалительных клеток за счет снижения экспрессии VCAM-1. Активация группы ММП, ассоциированных с эндотелиальными клетками (1, 3, 9-й типы), вызывает связывание лимфоцитов с VCAM-1, в свою очередь, ингибирование ММП на эндотелиальных клетках, но не на лимфоцитах, блокирует VCAM-1-зависимую миграцию лимфоцитов через эндотелиальные клетки, что вызывает эндотелиальную дисфункцию. Связь между экспрессией молекул клеточной адгезии и секрецией ММП не прямая, ее обеспечивает CD40, вовлекаемый в процессы деградации ВКМ [9]. Группа ММП изменяет механизм связывания лимфоцитов с VCAM-1 [10]. Моноциты являются важным источником ММП 9-го типа (ММП-9) и играют важную роль в ремоделировании сосудов при атеросклерозе [11]. После чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) эндотелиальная травма или эндотелиальный стресс могут привести к инфильтрации циркулирующих моноцитов в стентированные артерии [12–14]. Затем благодаря присутствию молекул клеточной адгезии, таких как молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), моноциты прикрепляются к эндотелиальным клеткам и впоследствии мигрируют в интиму.

Ведущую роль в трансмиграции нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов при воспалении играет ММП-9. ММП-9 играет главную роль в деградации ВКМ при различных физиологических и патофизиологических процессах, которые включают ремоделирование ткани, также вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки [15]. ММП-9 рассматривается как биомаркер острого процесса инфаркта миокарда (ИМ) и как прогностический фактор осложненного течения послеоперационного периода интервенционных коронарных вмешательств, участвует в процессе повреждения атеросклеротической бляшки [16]. ИМ запускает системный всплеск сосудистого воспаления у людей, что приводит к вторичным ишемическим осложнениям и высокой смертности [17].

Цель исследования – изучить уровень ММП-9 и VCAM-1 у больных с ОИМ с подъемом сегмента *ST* (ОИМп*ST*) на госпитальном этапе и через год от индексного события в зависимости от развития осложнений и изменения ИМТ и ОТ.

Материал и методы

Исследование проведено на базе МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону». Все пациенты дали информированное согласие на участие и обработку результатов обследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО РостГМУ.

Критерии включения:

1) подписанное пациентом информированное согласие;

2) возраст старше 18 лет;

3) наличие ИМ с подъемом сегмента *ST* (ИМп*ST*) согласно критериям Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов [18];

4) выполненное ЧКВ при поражении не более двух сосудов, установлено не более двух стентов.

Критерии исключения:

1) наличие клинически значимой сопутствующей патологии (печеночной недостаточности, острой или хронической почечной недостаточности, тяжелой хронической обструктивной болезни легких, аутоиммунных, психических, онкологических, острого инфекционного заболевания или обострения хронических заболеваний, заболеваний надпочечников и щитовидной железы);

2) ОИМ, развившийся после интервенционного/хирургического вмешательства;

3) сахарный диабет 2-го типа;

4) злокачественные заболевания в анамнезе за последние 5 лет.

Всем пациентам выполняли стандартные методы обследования и диагностики. Для оценки ожирения мы использовали ИМТ, ОТ как критерий висцерального ожирения. Значения ОТ для избыточной массы тела у мужчин >94 см, для ожирения у мужчин >102 см [19]. Использование ОТ позволяет выделить группу «метаболически толстых» пациентов из числа лиц с нормальным ИМТ [12].

У всех пациентов при поступлении в стационар, а также через год от начала заболевания определяли содержание в сыворотке крови ММП-9, VCAM-1 методом количественного иммуноферментного анализа реактивами Bender MedSystems (для ММП-9 чувствительность 0,05 нг/мл, диапазон измерения 0,05–15,0 нг/мл, для VCAM-1 диапазон измерения 0,6–100,0 нг/мл, чувствительность 0,6 нг/мл).

В исследование включены 126 мужчин. Средний возраст исследуемых составил 59,9±8,7 года (доверительный интервал – ДИ [8,53–8,87]). Также нами набрана группа контроля, сопоставимая по возрасту, без хронической патологии, включавшая 27 человек с нормальным ИМТ, средний возраст 58,7±6,3 (ДИ [5,90–6,70]).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Excel 2007, Statistica 12. Оценка гипотезы нормальности проведена критерием Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществляли с помощью t-теста. Результаты представлены в виде M±SD, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, либо медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей – в случае ненормального распределения. Также проведен непараметрический дисперсионный анализ. Сравнение групп по показателям осуществляли с помощью метода Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считались при $p<0,05$.

Для изучения влияния висцерального ожирения у пациентов с ОИМп*ST* наши пациенты разделены на следующие группы:

– 1-я группа – нормальный ИМТ и нормальный ОТ (24 человека);

– 2-я группа – нормальный ИМТ и повышенный ОТ (21 человек);

– 3-я группа – избыточный ИМТ и повышенный ОТ (20 человек);

– 4-я группа – избыточный ИМТ и нормальный ОТ (23 человека);

– 5-я группа – ожирение 1–2-й степени и повышенный ОТ (38 человек).

Нами не выделена группа лиц с ожирением и нормальными значениями ОТ, поскольку такие пациенты отсутствовали. На этапе годового наблюдения произошла незначимая ротация числа пациентов в группах распределения: 1-я группа – 23 человека; 2-я группа – 19 человек; 3-я группа – 18 человек; 4-я группа – 27 человек; 5-я группа – 38 человек. Ожидаема установленная прямая положительная связь повышения ОТ с увеличением ИМТ ($p<0,05$, r=0,84).

На госпитальном этапе по наличию осложнений пациенты распределились следующим образом: острая сердечная недостаточность (ОСН) Killip I – 107 (84,9%) человек, Killip II – 9 (7,2%) человек, Killip III – 10 (7,9%) человек, нарушение ритма сердца (НРС) – 12 (9,5%) человек; на этапе годового наблюдения: хроническая сердечная недостаточность – ХСН I – 65 (56,5%) человек, ХСН IIa – 38 (33,1%), ХСН IIb – 12 (10,4%) человек, НРС – 8 (6,96%) человек, повторный ОИМ – 8 (6,96%) человек, острое нарушение мозгового кровообращения – у 2 (1,7%) человек. Под НРС мы учитывали впервые возникшие эпизоды фибрилляции предсердий, желудочковые нарушения ритма высокой градации по Лауну–Вольфу (IVA, IVB, V). За год наблюдения умерли 11 пациентов (общая смертность 8,7%), на госпитальном этапе – 5 (3,97%) человек, далее – еще 6 (5,2%) человек.

Результаты

При изучении уровня молекул сосудистой адгезии VCAM-1 у пациентов с ИМп*ST* на госпитальном этапе выявлено значимое повышение данного показателя (82,89±5,58 ДИ [81,91–83,87]) по сравнению с уровнем группы контроля (11,5±1,7 ДИ [10,69–12,39]); **рис. 1.** Уровень VCAM-1 статистически значимо снижается, но остается повышенным через 1 год после индексного события (24,51±2,81 ДИ [24,00–25,02]; $p<0,05$).

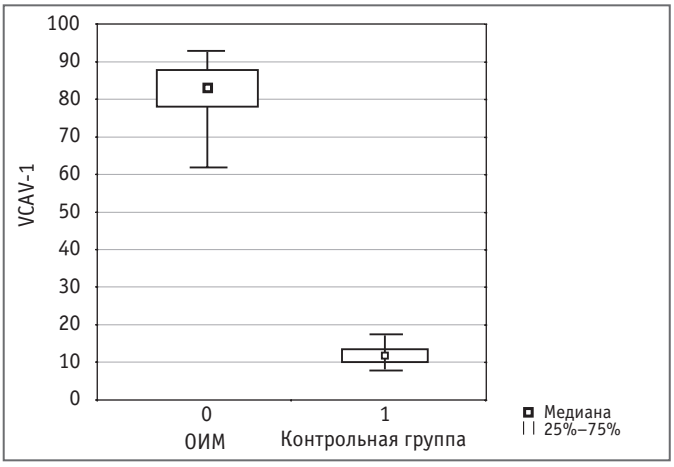


Рис. 1. Уровень VCAM-1 у пациентов с ИМп*ST* и у контрольной группы на госпитальном этапе.

Fig. 1. The level of VCAM-1 in patients with myocardial infarction and in the control group at the hospital stage.

Таблица 1. Параметры висцерального ожирения в зависимости от уровня биомаркеров
Table 1. Parameters of visceral obesity depending on the level of biomarkers

I этап (n=126)			II этап (n=115)		
Показатель	VCAM-1, нг/мл	ММП-9, нг/мл	Показатель	VCAM-1, нг/мл	ММП-9, нг/мл
ИМТ, кг²/см	83,88±4,30	13,03±1,57	ИМТ, кг²/см	24,52±2,87	7,52±0,67
28,49±4,47			28,48±4,16		
ОТ, см			ОТ, см		
102,83±11,24			102,61±11,02		
Примечание: n – число человек на этапе наблюдения.					

Таблица 2. Группы пациентов с висцеральным ожирением и уровень изучаемых биомаркеров
Table 2. Groups of patients with visceral obesity and the level of biomarkers studied

Группа	VCAM-1	
	I этап	II этап
1-я (n=24)	25,45±4,0	23,98±2,66
	[87,75–86,15]	[23,49–24,47]
2-я (n=21)	82,54±0,33	24,57±3,09
	[82,48–82,60]	[24,01–25,13]
3-я (n=20)	84,79±4,7	24,7±2,7
	[83,97–85,61]	[24,21–25,19]
4-я (n=23)	85,34±4,06	24,34±2,7
	[84,63–86,05]	[23,85–24,83]
5-я (n=38)	82,36±83,22	24,45±3,06
	[81,50–83,2]	[23,89–25,01]
Примечание. [ДИ] – 95% ДИ для набора данных, n – число человек, I – госпитальный этап, II – амбулаторный этап.		

При изучении уровня VCAM-1 у пациентов с ИМп*ST* в зависимости от повышения ИМТ или ОТ статистически значимых связей не выявлено ни на госпитальном этапе, ни на этапе наблюдения через год от индексного события **(табл. 1)**.

При изучении уровня VCAM-1 у пациентов с ИМп*ST* в зависимости от выделенных групп висцерального ожирения статистически значимых связей не выявлено **(табл. 2)**.

У пациентов на госпитальном этапе в зависимости от степени тяжести ОСН выявлено статистически значимое повышение уровня VCAM-1 при Killip III (p<0,05, r=0,24); **рис. 2.**

При изучении молекул адгезии на амбулаторном этапе через год от индексного события у пациентов с ХСН, при увеличении степени тяжести ХСН наблюдается повышение уровня VCAM-1 (p<0,05); **рис. 3**. При анализе уровня VCAM-1 выявлено, что у умерших пациентов (83,99±1,17 нг/мл), а также с повторным ОИМ (84,56±2,01 нг/мл) на госпитальном этапе показатель выше, чем у остальных пациентов (p<0,03, p<0,02).

Связь между экспрессией молекул клеточной адгезии и секрецией группы ММП, вовлекаемых в процессы деградации ВКМ, через CD40 опосредует воспалительную реакцию после ОИМ. В исследовании на мышах показано, что в развитии сосудистого воспаления необходима VCAM-1-зависимая миграция

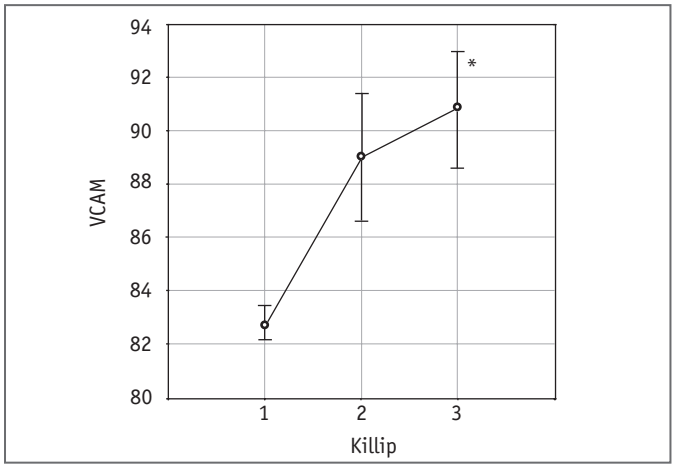


Рис. 2. Значение уровня VCAM-1 у пациентов с разной степенью тяжести ОСН.
Fig. 2. The value of the VCAM-1 level in patients with varying degrees of acute heart failure severity.

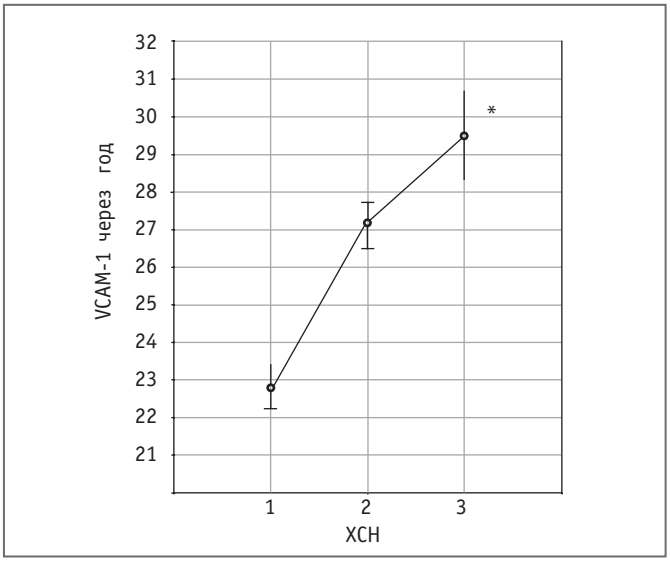


Рис. 3. Значение уровня VCAM-1 у пациентов с ХСН на амбулаторном этапе.
Fig. 3. The value of the VCAM-1 level in patients with CHF at the outpatient stage.

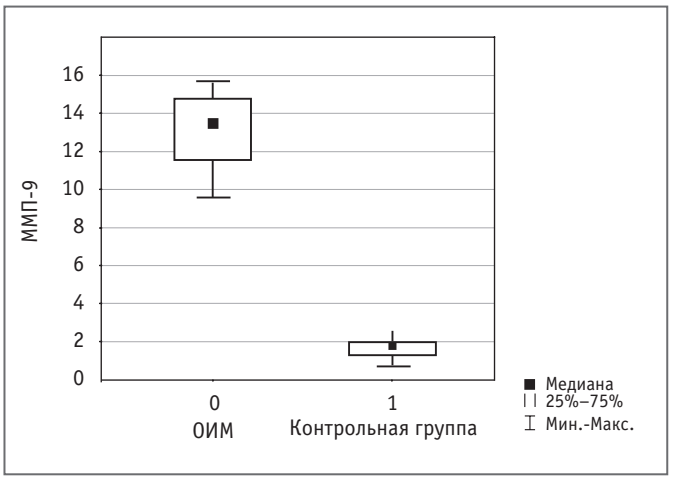


Рис. 4. Уровень ММП-9 у больных с ОИМ и у группы контроля.
Fig. 4. The level of MMP-9 in patients with acute myocardial infarction in the control group.

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201046

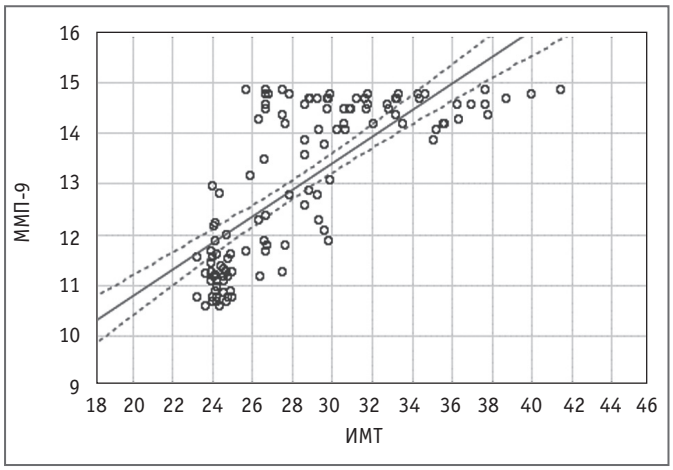


Рис. 5. Уровень ММП-9 у пациентов с ОИМ в зависимости от ИМТ.
Fig. 5. The level of MMP-9 in patients with acute myocardial infarction, depending on the body mass index.

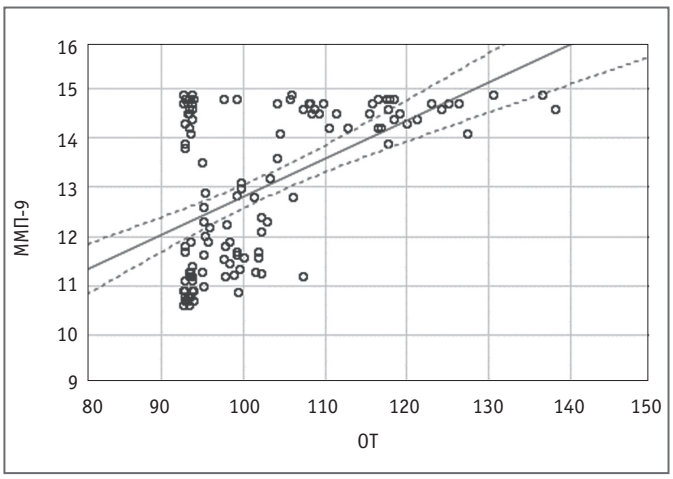


Рис. 6. Уровень ММП-9 у пациентов с ОИМ в зависимости от ОТ.
Fig. 6. The level of MMP-9 in patients with acute myocardial infarction, depending on the waist size.

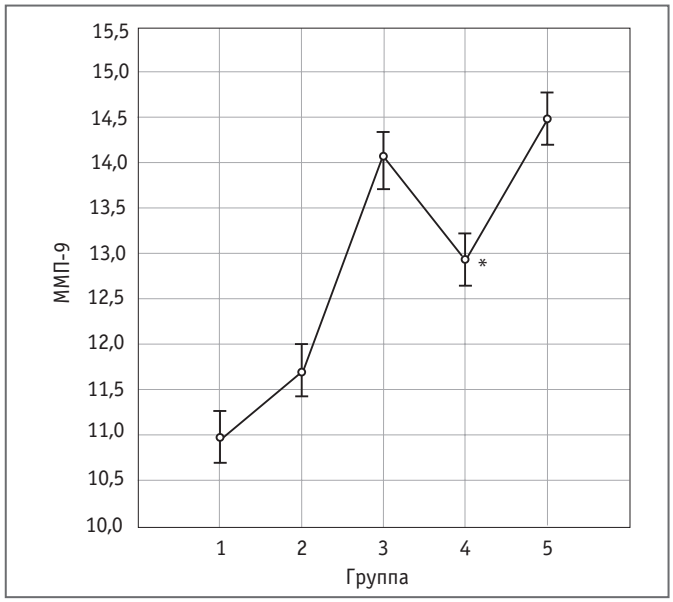


Рис. 7. Уровень ММП-9 в группах висцерального ожирения на госпитальном этапе ИМп*ST*.
Fig. 7. The level of MMP-9 in the groups of visceral obesity at the hospital stage of myocardial infarction.

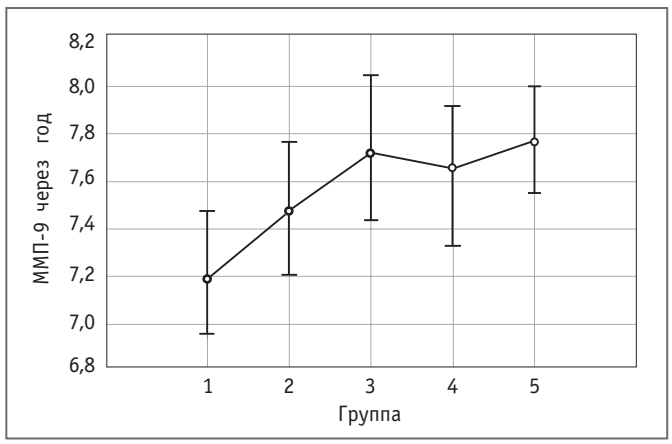


Рис. 8. Уровень ММП-9 в группах висцерального ожирения через год после ИМп*ST*.
Fig. 8. The level of MMP-9 in the groups of visceral obesity one year after myocardial infarction with *ST*-segment elevation.

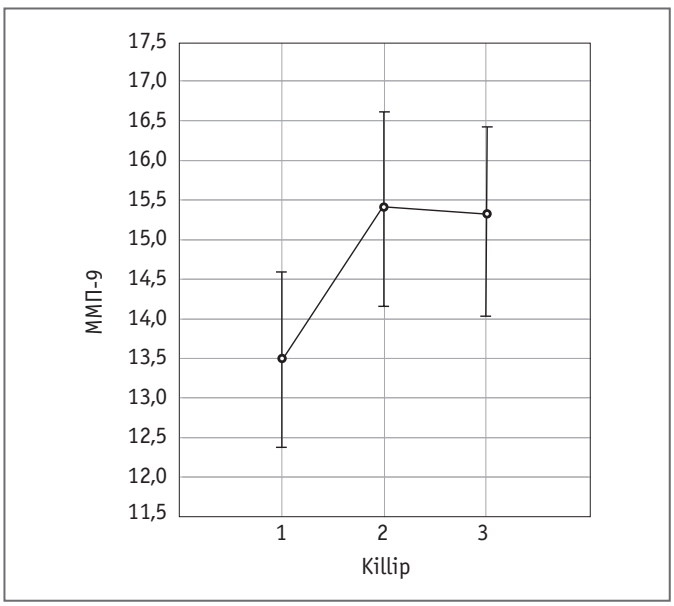


Рис. 9. Уровень ММП-9 у пациентов с Killip I–III.
Fig. 9. The level of MMP-9 in patients with Killip I–III.

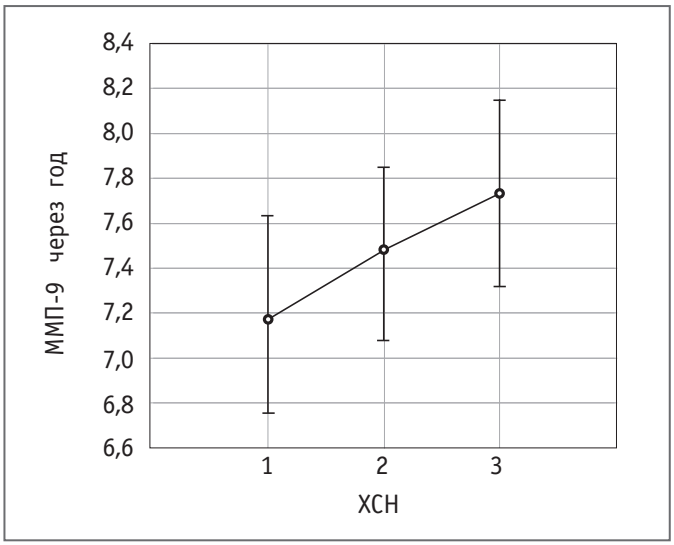


Рис. 10. Уровень ММП-9 у пациентов с ХСН I–III.
Fig. 10. The level of MMP-9 in patients with CHF I–III.

лейкоцитов, которая невозможна без активации ММП, связанных с эндотелием (1, 3, 9-й типы) [20].

При изучении уровня ММП-9 выявлено значимое повышение показателя в острый период ИМ (13,12±8,40 нг/мл) по сравнению с группой контроля (1,67±0,43 нг/мл; p<0,05); **рис. 4**.

При исследовании через год после индексного события у пациентов уровень ММП-9 (7,59–0,67 нг/мл) статистически значимо снизился по сравнению с острой фазой ИМ (p<0,05), однако остается повышенным.

При изучении уровня ММП-9 и ИМТ выявлена прямая положительная связь между данными показателями (p<0,05, r=0,74), также имеется прямая положительная связь между ОТ и уровнем ММП-9 (p<0,05, r=0,55). При изучении уровня ММП-9 через год от индексного события и ИМТ и для ОТ сохраняется прямая положительная связь (p<0,05, r=0,34; p<0,05, r=0,30); **см. табл. 1**; **рис. 5, 6**.

При изучении ММП-9 в зависимости от групп висцерального ожирения выявлено, что уровень ММП-9 значимо выше при избыточном ИМТ и ОТ (p<0,05), группа пациентов с избыточным ИМТ и нормальным ОТ имела значимо меньшие показатели ММП-9 в крови (p<0,05, r=0,82); **рис. 7**.

При анализе уровня ММП-9 через год после индексного события сохраняются повышенные показатели ММП при повышении ИМТ и ОТ (p<0,05, r=0,82), но не выявлено статистически значимых отличий в группах с избыточным ИМТ и ОТ **(рис. 8)**.

При изучении ММП-9 у пациентов в зависимости от осложнений ОИМ выявлено, что на госпитальном этапе уровень ММП-9 повышается при Killip II по сравнению с Killip I и остается значимо, но сопоставимо повышенным при Killip III **(рис. 9**; p<0,02). Уровень ММП-9 статистически не изменяется в зависимости от наличия других осложнений ИМп*ST*.

На этапе амбулаторного наблюдения через год также выявлено значимое повышение уровня ММП-9 в зависимости от стадии ХСН, при повышении стадии ХСН мы наблюдали статистически значимое повышение уровня ММП-9 (p<0,4, r=0,17); **рис. 10**. Оценивая уровень ММП-9 на госпитальном этапе у пациентов умерших в течение года, установили, что показатель ММП-9 (13,02±1,09 нг/мл) значимо выше, чем у остальных пациентов (p<0,03).

Обсуждение

Проблема неблагоприятных исходов и осложнений ОИМ является актуальной многие десятилетия, но в последние годы акцент направлен на клеточно-молекулярный уровень ответа на индексное событие. Гибель поврежденного миокарда определяет возникновение и дальнейшее прогрессирование ХСН – главной детерминанты сердечно-сосудистой летальности у пациентов, переживших ОИМ. Это событие зависит от перехода атеросклеротической бляшки в «уязвимое» состояние, важная роль в котором отводится обмену ВКМ с участием в первую очередь ММП и молекул клеточной адгезии [17]. Некоторые исследователи указывали, что циркулирующие молекулы адгезии клеток увеличиваются при ОИМ и являются потенциальными предикторами повышенного риска последующих сердечно-сосудистых событий [21]. Нами исследованы пациенты с ОИМп*ST* после ЧКВ, у которых выявлено повышение VCAM-1 в острый период ИМ по сравнению с группой «здоровых» пациентов. Повышение молекулы VCAM-1 в острый период ИМ говорит о сосудистом воспалении и, соответственно, отсутствует у «здоровых» людей группы контроля, что подтверждается данными литературы [7, 21]. Согласно многоцентровому исследованию MESA, VCAM-1 достоверно связана с сердечной недостаточностью в течение длительного наблюдения [22]. Некоторые исследования предлагают использовать VCAM-1 для стратификации риска у пациентов с ХСН и при скрининге для выявления субъектов с риском событий, связанных с сердечной недостаточностью [14]. Анализ уровня VCAM-1 у группы наших пациентов с ОИМп*ST* показал влияние маркера сосудистого воспаления на тяжесть острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН) в остром периоде индексного события, а также на тяжесть ХСН в течение годового наблюдения. У пациентов с повторным ОИМ после индексного события уровень VCAM-1 выше, чем у пациентов без этого события. Многими исследователями рассматривалось влияние ожирения на течение ОИМ, где ИМТ использовали для оценки массы тела, но наиболее информативным методом оценки ожирения помимо ИМТ являлась оценка ОТ, которая отражает тип ожирения. Факт влияния ожирения на эндотелиальную дисфункцию не вызывает сомнения [1, 2, 23]. Нами получены результаты связи уровня ММП-9 не только с измененными значениями ИМТ, но и с повышенными показателями ОТ по сравнению с группой пациентов без изменения данных параметров. А.А. Турна при изучении активности ММП-9 у больных с ОКС отмечала максимальную выраженность биомаркера у лиц с ОИМ по сравнению с группой контроля [24]. В нашем исследовании также выявлено повышение уровня ММП-9 в группе пациентов с ОИМ по сравнению с группой контроля. Некоторыми авторами выявлено, что сывороточный уровень ММП-9 является чувствительным маркером неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний [23]. В исследовании AtheroGene установлено, что ММП-9 является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС [16]. Уровень ММП-9 у умерших пациентов нашего исследования выше, чем у «живых» пациентов с ОИМ. Динамика уровня ММП-9 у больных с ОССН нуждается в дальнейшем изучении, получены данные о повышении ММП-9 при повышении тяжести ОССН согласно степени по Killip. По данным литературы, авторы неоднократно связывали ММП-9 с ремоделированием миокарда сердца, которое приводит к ХСН [4, 17]. Установлено повышение уровня ММП-9 при ухудшении стадии ХСН. E. Zouridakis и соавт. продемонстрировали, что ММП-9 и VCAM-1 – независимые предикторы быстрого прогрессирования ИБС. Полученные нами результаты позволяют предположить, что наличие у пациентов с ОИМп*ST* высокого уровня ММП-9, VCAM-1 можно рассматривать в качестве высокого риска развития неблагоприятных исходов ОИМ [25].

Заключение

Уровни биомаркеров VCAM-1 и ММП-9 повышаются в острый период ИМп*ST*, статистически значимо снижаются, но остаются повышенными через 12 мес от индексного события, причем VCAM-1 – в 3,5 раза, а ММП – почти в 2 раза по сравнению с начальными значениями.

Уровень ММП-9 значимо выше при избыточном ИМТ и ОТ, а VCAM-1 не имеет связи с висцеральным ожирением.

VCAM-1 и ММП-9 повышаются у пациентов с летальным исходом, а также при повышении тяжести ОСН и ХСН. Уровень ММП-9 имеет сильную связь с летальным исходом и повторным ИМ, а VCAM-1 имеют связь сильнее с тяжестью ХСН.

Таким образом, VCAM-1 и ММП-9 – предикторы неблагоприятного исхода ОИМ, ММП-9 – на госпитальном этапе, а VCAM-1 – на амбулаторном. Одновременное определение уровней ММП-9 и VCAM-1 можно использовать для оценки интенсивности воспалительного процесса и риска развития неблагоприятных исходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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

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

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Хаишева Лариса Анатольевна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: katelnitskay@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2419-4319

✉**Larisa A. Khaisheva** – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: katelnitskay@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2419-4319

Заковряшина Ирина Николаевна – врач-кардиолог, аспирант каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0001-5487-5847

Irina N. Zakovryashina – Graduate Student, Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0001-5487-5847

Суроедов Владислав Александрович – аспирант каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0001-7850-6544

Vladislav A. Suroedov – Graduate Student, Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0001-7850-6544

Шлык Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Sergey V. Shlyk – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Самакаев Азат Сафаевич – аспирант каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-9127-7253

Azat S. Samakaev – Graduate Student, Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0002-9127-7253

Литература/References

1. Kashtalap V, Fedorova N, German A, et al. Lipid metabolism disorders in myocardial infarction patients with preserved left ventricular ejection fraction depending on the presence of obesity. *Atherosclerosis*. 2018;275:e247-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.787
2. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Проф. медицина.* 2014;5:42-52 [Balanova JA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors of cardiovascular diseases in the Russian population the research results of the ESSE-RF. *Preventive medicine.* 2014;5:42-52 (in Russian)].
3. Chumakova GA, Pokutnev AP, Veselovskaya NG. Specifics of myocardial infarction in obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;4:75-80. DOI:10.15829/1560-4071-2017-4-75-80
4. Wang L, Liu W, He X, et al. Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(2):220-8. DOI:10.1038/ijo.2015.176
5. Meisinger C, Doring A, Thorand B, et al. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(3):483-9. DOI:10.1093/ajcn/84.3.483
6. Ахмедов В.А., Шевченко А.С., Исаева А.С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. *РМЖ. Мед. обозрение.* 2019;1(2):57-62 [Akhmedov VA, Shevchenko AS, Isaeva AS. Sovremennye vzgliady na faktory vozniknoveniia i progressirovaniia ateroskleroza. *RMZh. Med. obozrenie*. 2019;1(2):57-62 (in Russian)].
7. Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Зотова О.В. Диагностическое значение молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013;4:62-5 [Belokopytova IS, Moskalets OV, Paleev FN, Zotova OV. Diagnosticheskoe znachenie molekul adgezii sICAM-1 i sVCAM-1 pri ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2013;4:62-5 (in Russian)].
8. Касаткина С.Г., Панова Т.Н. Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и уровня молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа. *Рос. кардиол. журн.* 2012;3:47-50 [Kasatkina SG, Panova TN. Intima-media thickness and adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: clinical and diagnostic value. *Russian Journal of Cardiology.* 2012;3:47-50 (in Russian)].
9. Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко А.О. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(7):101-11 [Shevchenko OP, Prirodova OF, Shevchenko AO. Clinical value of soluble CD40 ligand in coronary heart disease patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2006;5(7):101-11 (in Russian)].
10. Grachev NI, Krasnikov VE, Turmova EP, et al. Analisis of matrix metallopeptidase 9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinases type 1 (TIMP-1) and MMP-9/TIMP-1 complex in patients with acute myocardial infraction after percutaneous coronary interventions. *Pacific Medical Journal.* 2018;4:45-8. DOI:10.17238/pmj1609-1175.2018.4.45-48
11. Mueller C. Biomarkers and ST-elevation myocardial infarction. *Heart.* 2013;99(16):1143. DOI:10.1136/heartjnl-2013-303667
12. Yeh TL, Hsu HY, Tsai MC, et al. Association between metabolically healthy obesity/overweight and cardiovascular disease risk: A representative cohort study in Taiwan. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246378. DOI:10.1371/journal.pone.0246378. PMID: 33524067. PMCID: PMC7850496.
13. Путятина А.Н., Ким Л.Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (ч. 1). *Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та.* Сер.: Мед.-биол. науки. 2016;4:54-66 [Putiatina AN, Kim LB. Vnekletochnyi matriks serdtsa i postinfarktnyi reparativnyi fibroz (ch. 1). *Vestn. Sev. (Arktich.) feder. un-ta*. Ser.: Med.-biol. nauki. 2016;4:54-66 (in Russian)]. DOI:10.17238/issn2308-3174.2016.4.54
14. Fang L, Moore XL, Dart AM, Wang LM. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(3):305-12. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.020. PMCID: PMC4460175.
15. Swetha R, Gayen C, Kumar D, et al. Biomolecular basis of matrix metalloproteinase-9 activity. *Future Med Chem.* 2018;10(9):1093. DOI:10.4155/fmc-2017-0236
16. Wang Y, Fu R, Wang Z, et al. Assessing the Quality of Care for Patients With Acute Myocardial Infarction in China. *Clin Cardiol.* 2015;38(6):327-32. DOI:10.1002/clc.22405
17. Pecherina TB, Barbarash OL. Clinical and prognostic significance of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infraction. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;4(2):84-94. DOI:10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94
18. Клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». М., 2020 [Clinical guidelines "Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram". Moscow, 2020 (in Russian)].

19. Brel NK, Kokov AN, Gruzdeva OV. Advantages and disadvantages of different methods for diagnosis of visceral obesity. ***Obesity and Metabolism*.** 2019;15(4):3-8. DOI:10.14341/omet9510
20. Zhang R, Jiang F, Chen CS, et al. Serum levels of IL-1β, IL-6, TGF-β, and MMP-9 in patients undergoing carotid artery stenting and regulation of MMP-9 in a new in vitro model of THP-1 cells activated by stenting. *Mediators Inflamm*. 2015;956082. DOI:10.1155/2015/956082
21. Macías C, Villaescusa R, del Valle L, et al. Endothelial adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome. ***Rev Esp Cardiol*.** 2003;56(2):137-44. DOI:10.1016/s0300-8932(03)76837-7. PMID: 12605758.
22. Patel RB, Colangelo LA, Bielinski SJ, et al. Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc*. 2020;9:22. DOI:10.1161/jaha.120.019390. PMID: 33161805.
23. Жито А.В., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., и др. Структурные нарушения микроциркуляции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него. Материалы XXII Научно-практической конференции «Российская наука в современном мире» (Москва, 29 мая 2019 г.). М.: НИЦ «Актуальность РФ», 2019; с. 102-4 [Zhito AV, Belenkov YuN, Privalova EV, et al. Structural microcirculation disorders in patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes and without it. Materials of the XXII Scientific and Practical Conference "Russian Science in the Modern World" (Moscow, May 29, 2019). Moscow: Research Center "Relevance of the Russian Federation", 2019; p. 102-4 (in Russian)].
24. Tourna AA. Diagnostic significance of the matrix metalloproteinases 9 activity (gelatinase B) in acute coronary syndrome. *Arterial Hypertension*. 2010;16(6):582-6. DOI:10.18705/1607-419X-2010-6
25. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;110(13):1747-53. DOI:10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92. PMID: 15381646.

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.04.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021
Статья опубликована / Article published: 30.09.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201042

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований при различных механизмах развития инфаркта миокарда 2-го типа

Д.В. Облавацкий✉, **С.А. Болдуева**

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности клинического течения различных вариантов инфаркта миокарда 2-го типа (ИМ-2) в зависимости от механизма его развития.

Материал и методы. Изучены 4168 историй болезни пациентов с диагнозом ИМ, госпитализированных в различные отделения многопрофильного стационара за 10-летний период. У 353 пациентов диагноз соответствовал критериям ИМ-2 и отсутствовали признаки атеротромбоза коронарных артерий (КА). В исследуемой группе изучены особенности клинических и лабораторно-инструментальных проявлений заболевания.

Результаты. Случаи ИМ-2 были подразделены на 4 клинико-патогенетических варианта (КПВ): 1-КПВ, при котором ИМ-2 развивался на фоне повышения потребности миокарда в кислороде; 2-КПВ, возникающий из-за снижения обеспечения миокарда кислородом; 3-КПВ, связанный с локальным нарушением коронарного кровообращения; 4-КПВ, развивающийся из-за комбинированного кислородно-энергетического дисбаланса. У 72 (20,4%) больных выявлен 1-КПВ, вызванный гипертоническим кризом и/или тахиаритмиями; 2-КПВ, развивающийся при гипотензии, анемии, микроваскулярной дисфункции, дыхательной недостаточности, отмечен у 73 (20,68%) пациентов; 3-КПВ, обусловленный спазмом и эмболией КА выявлен в 47 (13,31%) случаев; у 161 (45,61%) пациента ИМ-2 связан с повышенной потребностью миокарда в кислороде при его сниженной доставке на фоне различной декомпенсированной патологии. Гендерная структура пациентов и факторы риска во всех группах были сопоставимы. Средний возраст пациентов при 1-КПВ и 3-КПВ оказался меньше и составил 65,7 и 56,5 года против 70,2 и 73,8 года в группах 2-КПВ и 4-КПВ. Типичные клинические и лабораторно-инструментальные признаки ИМ характеризовали больных с 1-КПВ и 3-КПВ. При 2-КПВ и 4-КПВ чаще имелись предшествующая хроническая декомпенсированная патология и многососудистое поражение КА, а типичная клиническая картина и достоверные ишемические изменения на электрокардиограмме встречалась реже.

Заключение. Клинические проявления и результаты обследования пациентов с ИМ-2 зависят от механизма его развития.

Ключевые слова: инфаркт миокарда 2-го типа, вазоспастический инфаркт, эмбологенный инфаркт

Для цитирования: Облавацкий Д.В., Болдуева С.А. Особенности клинической картины и результатов лабораторно-инструментальных исследований при различных механизмах развития инфаркта миокарда 2-го типа. CardioСоматика. 2021; 12 (3): 132–138.
DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201042

Введение

Проблема инфаркта миокарда 2-го типа (ИМ-2) вызывает большой интерес клиницистов и исследователей в связи с ее недостаточной изученностью. Имеющиеся результаты научных исследований, посвященных проблеме ИМ-2, демонстрируют большое разнообразие клинических проявлений заболевания у этих пациентов, неоднородность данных лабораторно-инструментального обследования, высокую вариабельность показателей распространенности и летальности [1–3]. Неоднозначность существующей информации по данному вопросу связана с разнообразием механизмов развития ИМ-2, которые, несомненно, влияют на течение заболевания, а также – с редким проведением таким больным коронарографии, что не позволяет полностью исключить из исследуемой группы возможные случаи ИМ 1-го типа (ИМ-1) и обусловливает неоднородность исследуемой популяции.

Единой и общепринятой классификации различных вариантов ИМ-2 в настоящее время не существует. Попытки подразделения повреждения миокарда при ИМ-2 на диффузное и локальное, а также ишемическое и комбинированное носят по большей части теоретический характер и не находят практического применения. С другой стороны, имеющееся в клинической практике разнообразие причин, способных вызывать ИМ-2, не может быть положено в основу классификации ИМ-2, так как данная классификация получится громоздкой и неудобной в использовании. Вместе с тем пренебречь ролью ведущей

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДА – дисперсионный анализ
ДИ – доверительный интервал
ИМ – инфаркт миокарда
ИМ-1 – инфаркт миокарда 1-го типа
ИМ-2 – инфаркт миокарда 2-го типа
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
КА – коронарные артерии
КПВ – клинико-патогенетический вариант
ЛЖ – левый желудочек
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201042

ORIGINAL ARTICLE

Characteristics of clinical signs, laboratory and instrumental examinations in various mechanisms of development of type 2 myocardial infarction

Dmitrii V. Oblavatckii✉, **Svetlana A. Boldueva**

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To identify different pathogenetic variants of myocardial infarction type 2 (MI-2).

Material and methods. Reviewed 4168 cases of MI admitted in multidisciplinary hospital for 10 years. 353 patients met the criteria for MI-2 without signs of coronary atherothrombosis (CA). In the study group, the features of clinical andlaboratory-instrumental manifestations were evaluated.

Results. Cases of IM-2 were subdivided into 4 clinical-pathogenic variants (CPV): 1-CPV developed due an increasing in myocardial oxygen demand; 2-CPV, arising from a decrease in the supply of oxygen; 3-CPV associated withlocal coronary circulation disorder; 4-CPV developed due to the combined oxygen-energy imbalance. In 72 (20.4%) cases, 1-CPV was detected, caused by a hypertensive crisis and/or tachyarrhythmias; 2-CPV observed in 73 (20.68%) patients with hypotension, anemia, microvascular dysfunction, respiratory failure; 3-CPV caused by spasm and embolism of CA was detected in 47 (13.31%) cases; in 161 (45.61%) patients, IM-2 is associated with increased myocardial oxygen demand with reduced oxygen delivery. The gender and risk factors in groups are comparable. The average age of 1-CPV- and 3-CPV-patients wasless and amounted to 65.7 and 56.5 versus 70.2 and 73.8 years in the 2-CPV and 4-CPV. Typical clinical andlaboratory-instrumental signs of MI were common for patients with 1-CPV and 3-CPV, while 2-CPV and 4-CPV more often had chronic severe pathology, multivessel coronary disorder, and the clinical presentation and ischemic signs wereless common.

Conclusion. Clinical manifestations and results of examination of patients with MI-2 depend on the mechanism of its development.

Keywords: type 2 myocardial infarction, vasospastic infarction, embologenous infarction

For citation: Oblavatckii DV, Boldueva SA. Characteristics of clinical signs,laboratory and instrumental examinations in various mechanisms of development of type 2 myocardial infarction. Cardiosomatics. 2021; 12 (3): 132–138. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201042

причины ишемического повреждения миокарда также нельзя, так как механизм развития ИМ-2 следует учитывать не только при диагностике, но и при выборе тактики ведения больного. В связи с этим в данном исследовании предпринята попытка выделения клинико-патогенетических вариантов (КПВ) ИМ-2. Такой подход, сочетающий в себе единство этиологического фактора и патофизиологического механизма развития ИМ-2, на наш взгляд, удобен как для понимания проблемы, так и для решения диагностических и лечебных задач.

Материал и методы

Данное исследование является продольным ретроспективно-проспективным описательно-аналитическим и посвящено изучению всех случаев верифицированного ИМ-2 среди пациентов, госпитализированных в различные отделения крупного многопрофильного стационара за 10-летний период. Исследование включало ретроспективную (2009–2015 гг.) и проспективную (2016–2018 гг.) когорты. Обязательным условием для отнесения клинических случаев в исследуемую группу являлось не только соответствие существующим критериям диагностики ИМ-2 [3, 4], но и наличие информации о состоянии коронарных артерий (КА), представленной диагностической коронарографии, дополненной в ряде случаев оптической когерентной томографией и внутрисосудистым ультразвуковым исследованием, а также данными аутопсии, проведенной умершим пациентам с ИМ. Результаты этих исследований позволяли максимально исключить из анализируемой группы случаи ИМ, связанные с атеротромбозом КА и нарушением целостности атеросклеротической бляшки, что характерно для ИМ-1. Поскольку указания на тип имеющегося ИМ нередко отсутствовали в историях болезни пациентов, особенно госпитализированных в 2009–2012 гг., то в анализе таких случаев принимала участие группа экспертов, представленная двумя кардиологами, заведующим отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, а также заведующим патологоанатомическим отделением. Клинический случай включался в исследование при наличии диагностических критериев ИМ-2 согласно «Четвертому универсальному определению ИМ» [3, 4] при обязательном совпадении мнений экспертов относительно 2-го типа имеющегося ИМ. В исследование не включались больные с ИМ-2 при отсутствии информации о состоянии КА.

Проверка нулевой статистической гипотезы проводилась с помощью дисперсионного анализа (ДА). В зависимости от типа распределения изучаемых признаков выполнялся непараметрический (ранговый) ДА по Краскелу–Уоллису или параметрический ДА по Фишеру. В случае значимых различий групповых дисперсий использован ДА по Фишеру в модификации Уэлча (Welch). При отсутствии достоверных различий между средними анализируемых групп ($p>0,05$) попарные сравнения групп не проводились. При наличии статистически значимых различий ($p<0,05$) между средними анализируемых групп проводилось апостериорное сравнение. При попарных сравнениях использовался критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони (Bonferroni), для которого вводился новый уровень значимости p', определяемый как $p'=0,05/n$, где n – количество сравниваемых групп (в данном случае 4), а критическое значение ошибки первого ранга, отвергающее нулевую гипотезу, соответствовало $p'<0,0125$. Также использовались критерий наименьшей значимой разности и критерий Тьюки для неравных групп, при которых в качестве порогового значения нулевой статистической гипотезы принималось традиционное значение $p=0,05$.

Результаты

За исследуемый период диагноз ИМ установлен 4168 пациентам, госпитализированным в различные отделения многопрофильного стационара. Из 681 случая предполагаемого ИМ-2 (16,34% всех ИМ за 10 лет) соответствие критериям включения в исследование (диагностические признаки ИМ-2 при обязательном исключении атеротромбоза по данным визуализации КА) имелись у 353 больных, вошедших в анализируемую группу.

КПВ ИМ 2-го типа. Подразделение случаев ИМ-2 на различные КПВ производилось на основании ведущего патогенетического механизма, вызывающего нарушение коронарного кровообращения. В результате этого выделены следующие КПВ:

1-КПВ – ИМ-2, связанный с преимущественным повышением потребности миокарда в кислороде, выявлен у 72 больных – 20,4%;

2-КПВ – ИМ-2, возникающий в результате преимущественного снижения обеспечения миокарда кислородом, характерен для 73 случаев – 20,68%;

3-КПВ – ИМ-2, развивающийся в результате острого локального нарушения коронарного кровообращения без признаков атеротромбоза, наблюдался у 47 пациентов – 13,31%;

4-КПВ – ИМ-2, возникающий из-за дисбаланса, обусловленного как повышением потребности миокарда в кислороде, так и снижением его доставки, обнаружен у 161 больного – 45,61%.

Характер причин, вызывающих различные КПВ, специфичен для каждой группы. Так, для 72 клинических случаев ИМ-2, развивающегося из-за преимущественного повышения потребности миокарда в кислороде (1-КПВ), основными причинами являлись гипертонический криз, выявленный у 35 (48,6%) больных, пароксизмальные формы тахиаритмий, представленные фибрилляцией предсердий (ФП), – 21 (29,2%) случай, суправентрикулярной тахикардией – 4 (5,5%) случая и пароксизмом желудочковой тахикардии – 2 (2,8%) случая. У 10 (13,9%) пациентов развитие 1-КПВ ИМ-2 вызвано резким повышением энергетических потребностей миокарда, возникших в результате сочетания гипертонического криза и пароксизма тахиаритмии.

Среди 73 случаев 2-КПВ лишь у 16 пациентов имелась одна основная причина развития ИМ-2, у остальных больных отмечались различные сочетания состояний, способствующих снижению обеспечения миокарда кислородом. К самостоятельным причинам 2-КПВ относились первичная микроваскулярная дисфункция – 9 (12,33%) случаев и в 7 (9,59%) случаях – стойкая медикаментозная гипотензия. Первичная микроваскулярная дисфункция верифицирована у всех пациентов после выписки с помощью нагрузочных тестов, позитронно-эмиссионной томографии с холодовой пробой и пробой с аденозином, а также периферической тонометрией (Endo-PAT 2000), подтверждающей наличие нарушений эндотелий-зависимой вазодилатации [5]. Однако чаще всего при развитии этого варианта ИМ-2 важную роль играла тяжелая декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН), протекающая с гипотензией, сочетающаяся в 26 (35,6%) случаях с острой кровопотерей, у 12 (16,4%) пациентов – с обострением хронической бронхолегочной патологии и тяжелой дыхательной недостаточностью, у 9 (12,3%) больных – с хроническими анемиями, в 10 (13,7%) случаях – с критическим аортальным стенозом (АС). Необходимо отметить, что течение ХСН и аортального стеноза в данной группе больных сопровождались выраженной гипотензией, снижением сердечного выброса при отсутствии тахикардии, то есть при нормальной частоте сердечных сокращений или тенденции к брадикардии, что обусловливало механизм развития ИМ-2, который при 2-КПВ характеризовался преимущественным снижением обеспечения миокарда кислородом.

Причинами 3-КПВ, возникающего в результате острого локального нарушения коронарного кровообращения, являлись вазоспазм, выявленный у 26 (55,3%) пациентов и подтвержденный типичной клинической картиной и данными суточного мониторования электрокардиограммы (ЭКГ); коронарная эмболия, доказанная с помощью оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования, имевшая место у 20 (42,6%) больных; в 1 (2,1%) случае отмечена спонтанная диссекция КА с формированием стойкой обструкции просвета КА.

К самой многочисленной группе – 4-КПВ – отнесен 161 случай ИМ-2. Для этого варианта ИМ-2 характерны разнообразные комбинации причин, патологических состояний и заболеваний, приводящих к стойкому кислородно-энергетическому дисбалансу в миокарде, следствием которого являлось развитие ИМ-2. Зачастую выделить единственную причину или конкретное заболевание, приводящие к развитию ИМ-2 у таких пациентов, не представлялось возможным. В этой группе больных изначально имелась тяжелая хроническая сердечно-сосудистая патология, которая обусловливала повышенную потребность миокарда в кислороде и представлена персистирующими тахисистолическими нарушениями ритма – 59,6%, декомпенсированной ХСН – 40,4%, стенокардией высокого функционального класса (ФК) – 38,6%, тяжелым и критическим аортальным стенозом – 19,6%. Возникновение у таких пациентов различного рода заболеваний или состояний, приводящих к гипоксии респираторного или гемического происхождения, выраженной гипотензии и снижению коронарной перфузии, способствовало развитию 4-КПВ ИМ-2. Данные состояния представлены тяжелым хроническим анемическим синдромом, наблюдавшимся у 27,9% больных, массивной кровопотерей – у 21,1%, тяжелым системным инфекционно-воспалительным процессом – 44,1%, в том числе с доказанным сепсисом – 5,0%, тромбоэмболией легочной артерии –14,9%, выраженной дыхательной недостаточностью на фоне бронхолегочной патологии – 12,7%, терминальной стадией почечной недостаточности – 13,0%, синдромом полиорганной недостаточности – 11,2%.

Демографическая характеристика и данные анамнеза у обследованных больных. Гендерная структура пациентов с различными КПВ не продемонстрировала значимых различий по полу (p=0,29), хотя при 1-КПВ и 3-КПВ преобладают пациенты мужского пола: 54,2 и 59,6% соответственно, а в группах 2-КПВ и 4-КПВ 52,1 и 54,7% пациентов – женщины.

Средний возраст больных значимо различался: при 2-КПВ и 4-КПВ преобладали лица пожилого и старческого возраста, а в группах 1-КПВ и 3-КПВ, напротив, большинство пациентов относились к средней возрастной группе **(табл. 1)**.

Таблица 1. Средний возраст пациентов с различными КПВ ИМ-2
Table 1. Mean age of patients with different clinical-pathogenetic variant (CPV) of type 2 myocardial infarction (MI-2)

Показатель	1-КПВ	2-КПВ	3-КПВ	4-КПВ	ДА	p
Средний возраст	65,7±11,4	70,2±12,6	56,5±15,0	73,8±10,9	22,41	<0,001
Значимость p при сравнении групп	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{11-4}	p_{12-3}	p_{12-4}	p_{13-4}
	0,024	<0,001	<0,001	<0,001	0,03	<0,001

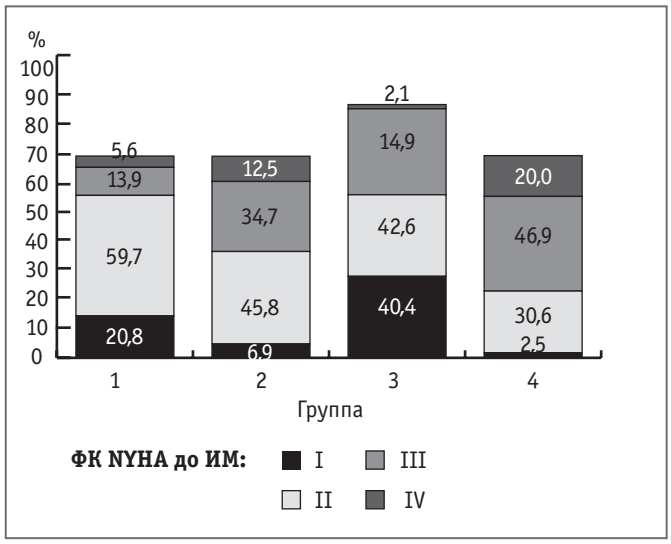


Рис. 1. Характер ХСН у пациентов при различных КПВ ИМ-2.
Fig. 1. The features of chronic heart failure (CHF) in patients with different CPV of MI-2.

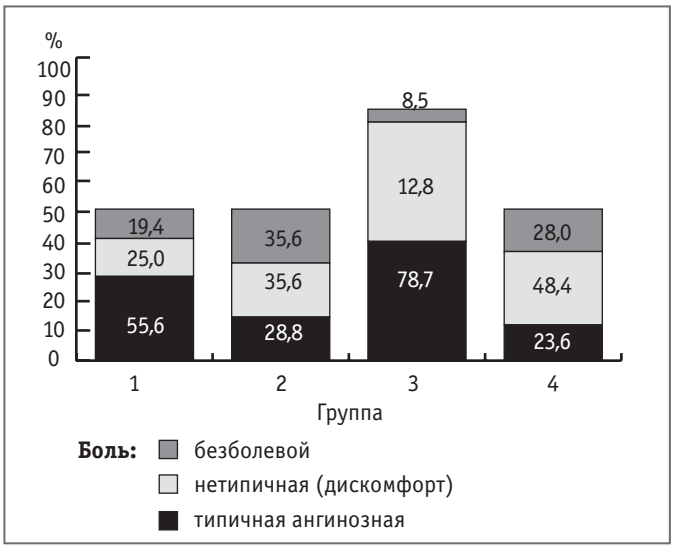


Рис. 2. Характер болевого синдрома при различных КПВ ИМ-2.
Fig. 2. The features of pain syndrome in patients with different CPV of MI-2.

Значимость *p* при сравнении групп по характеристике боли	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}	p_{1-4}	p_{2-4}	p_{3-4}
Типичная ангинозная	0,0011	0,0097	<0,001	<0,001	0,40	<0,001
Нетипичная	0,16	0,10	0,0057	<0,001	0,067	<0,001
Безболевой	0,029	0,10	<0,001	0,17	0,24	0,0057

Данные анамнеза пациентов при исследуемых КПВ показали значимые различия в отношении перенесенного ранее ИМ, клиники стенокардии напряжения и степени выраженности ХСН до индексной госпитализации, которые наиболее часто встречались у пациентов с 2- и 4-КПВ ИМ-2 (p<0,05). В то же время предшествующая реваскуляризация КА, степень и стадия гипертонической болезни сопоставимы во всех группах больных.

Предсуществующая ФП чаще встречалась в группах 1-КПВ – 45,8% случаев и 4-КПВ – 56% случаев, тогда как среди 2 и 3-й групп распространенность ФП составила 16,7 и 27,7% соответственно (p=0,027).

Таблица 2. Результаты некоторых лабораторных исследований пациентов с различными КПВ ИМ-2
Table 2. Results of some laboratory tests in patients with different CPV of MI-2

Показатели и нормы	Группа				ДА
	1	2	3	4	*p*
Тропонин, 0–100 пг/мл	232 [139; 469]	226 [147; 412]	922 [601; 2737]	321 [158; 894]	<0,001
КФК-МВ, 0–25 Е/л	31 [20; 48]	48 [26; 155]	44 [29; 67]	53 [32; 121]	0,017
Креатинин, 45–106 мкмоль/мл	87 [76; 100]	110 [74; 200]	94 [77; 122]	156 [106; 297]	<0,001
СКФ, 80–130 мл/мин/1,73 м^2	72 [57; 81]	52 [24; 81]	75 [49; 86]	35 [16; 50]	<0,001
Эритроциты, 3,7–5,0×10^{12} клеток/л	4,59 [4,30; 4,93]	4,05 [2,85; 4,57]	4,66 [4,40; 5,03]	3,52 [2,8; 4,22]	<0,001
Гемоглобин, 120–160 г/л	142 [132; 151]	87 [72; 123]	144 [135; 156]	91 [75; 114]	<0,001

Примечание. КФК-МВ – миокардиальная креатинфосфокиназа.

Таблица 3. Результаты ЭКГ пациентов с различными КПВ ИМ-2
Table 3. Results of ECG in patients with different CPV of MI-2

Характер ЭКГ-изменений	1-КПВ	2-КПВ	3-КПВ	4-КПВ	*p*
Элевация *ST*, %	1,7	1,4	95,0	2,6	<0,001
Депрессия *ST*, %	96,4	96,4	4,8	94,1	<0,001
Недиагностические изменения *ST*, %	1,9	2,2	0,2	3,3	0,067
Отрицательный *T*, %	50,0	89,4	53,3	89,5	<0,001
Патологический *Q*, %	28,2	47,9	57,4	57,0	<0,001

Степень выраженности явлений ХСН **(рис. 1)** на момент госпитализации также различалась: у больных с 2-КПВ и 4-КПВ ИМ-2 в 47,2 и 66,9% случаев соответственно на момент госпитализации имелись признаки субкомпенсированной или декомпенсированной ХСН, соответствующей III и IV ФК, в то время как в 1 и 3-й группах доля таких больных составляла 19,5 и 17,0% (p=0,012).

Клинические проявления ИМ и результаты лабораторного обследования. Клиническая картина при различных КПВ ИМ-2 характеризовалась типичными ангинозными болями у большинства пациентов 1 и 3-й группы, тогда как среди больных 2 и 4-й групп чаще наблюдались нетипичные симптомы и безболевая форма ИМ **(рис. 2)**. Также во 2 и 4-й группах чаще име-

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201042

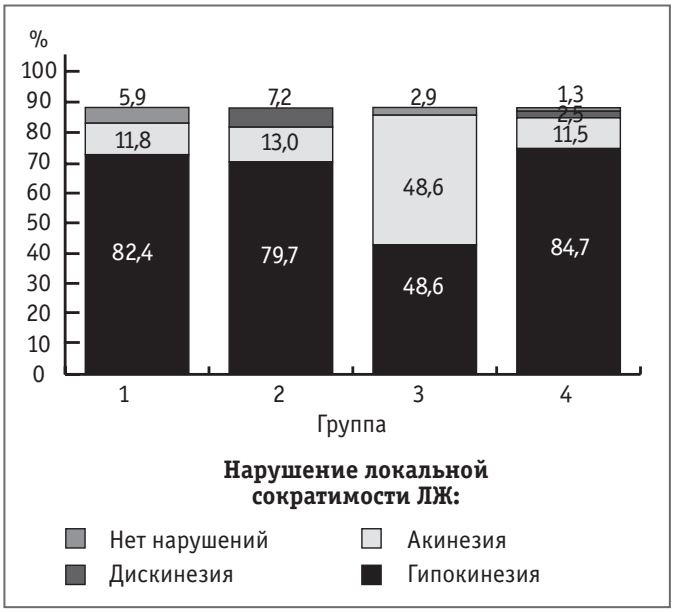


Рис. 3. Характер нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ при различных КПВ ИМ-2.

Fig. 3. The features of disorders of LV myocardium local contractility in different CPV of MI-2.

Характер нарушения сократимости	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}	p_{1-4}	p_{2-4}	p_{3-4}
Гипокинезия	0,75	0,0032	0,0011	0,73	0,35	<0,001
Акинезия	0,85	<0,001	<0,001	0,96	0,74	<0,001

Таблица 4. Распространенность значимо измененных КА при разных КПВ ИМ-2

Table 4. Prevalence of significantly altered CA in different CPV of MI-2

Стенозы более 50%/КПВ	1-КПВ ИМ-2		2-КПВ ИМ-2		3-КПВ ИМ-2		4-КПВ ИМ-2	
	%	95% ДИ	%	95% ДИ	%	95% ДИ	%	95% ДИ
Однососудистое поражение	46,5	21,3–67,1	39,6	18,2–56,1	81,5	54,3–96,7	36,0	26,7–41,8
Поражение двух КА	32,1	17,9–50,7	17,0	9,2–29,2	11,1	3,9–28,1	17,6	11,9–25,2
Многососудистое и/или стволовое поражение	21,4	10,2–39,5	43,4	31,0–56,7	7,4	2,1–23,4	46,4	37,9–55,1

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

лись дополнительные жалобы в виде нехватки воздуха, одышки и субъективного ощущения сердцебиения.

Достоверные различия получены при сравнении уровней тропонина, которые достоверно выше у больных с 3-КПВ ИМ-2. Значимое повышение уровня креатинина с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) достоверно чаще встречалось при 2- и 4-КПВ. Также в этих группах отмечены изменения клинического анализа крови, характерные для анемического синдрома, присущего этим вариантам ИМ-2. Результаты лабораторных исследований в различных группах больных с ИМ-2 приведены в **табл. 2**.

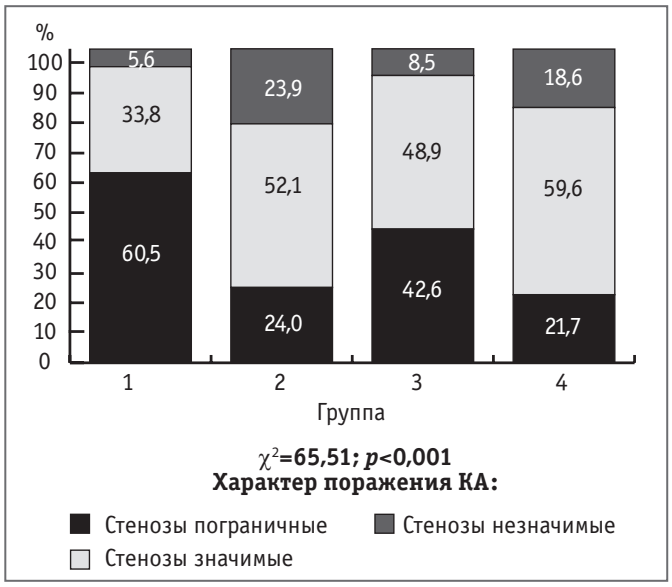


Рис. 4. Характер поражения КА при различных КПВ ИМ-2.

Fig. 4. The features of coronary artery (CA) lesions in different CPV of MI-2.

Результаты инструментального обследования. Результаты ЭКГ пациентов различных КПВ ИМ-2 показали, что стойкая элевация сегмента *ST* с соответствующими дискордантными изменениями значительно чаще наблюдалась при 3-КПВ и регистрировалась у 95,0% больных этой группы. В остальных группах, напротив, чаще регистрировалась депрессия *ST*. Инверсия зубцов *T* в зоне текущего ИМ-2, оказалась более характерной для 2 и 4-й групп. Высокая частота формирования патологического зубца *Q* при ИМ-2 чаще наблюдалась у пациентов 3 и 4-й групп. Недиагностические изменения *ST* в виде диффузных неспецифических изменений и полной блокады левой ножки пучка Гиса во всех группах встречались одинаково редко **(табл. 3)**.

Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) у большинства пациентов анализируемых групп с ИМ-2 свидетельствовали о появлении новой зоны нарушения локальной сократимости, чаще всего представленной гипокинезией миокарда левого желудочка (ЛЖ). Однако при 3-КПВ достоверно чаще отмечалась акинезия миокарда ЛЖ, а при 1-КПВ в 5,9% случаев зона нарушения сократимости отсутствовала **(рис. 3)**.

Степень гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), оцениваемая по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) при ЭхоКГ или по толщине стенок миокарда ЛЖ и массе сердца при аутопсии, также продемонстрировала значимые различия: у 60,8% пациентов с 4-КПВ имелась выраженная (ИММЛЖ>173 г/м^2) ГЛЖ, тогда как у большинства больных 1, 2 и 3-й групп наблюдалась легкая (ИММЛЖ 135–151 г/м^2) или умеренная (ИММЛЖ 152–172 г/м^2) ГЛЖ (p=0,003).

Анализ состояния КА при различных вариантах ИМ-2 показал достоверные отличия характера и распространенности поражения КА при отсутствии значимых различий в локализации выявленных изменений. Не наблюдалось значимых стенотических изменений КА чаще при 1-КПВ ИМ-2, в то время как при остальных вариантах ИМ-2 чаще обнаруживались значимые и пограничные стенозы КА **(рис. 4)**.

По распространенности поражения КА больные с разными КПВ ИМ-2 также различались **(табл. 4)**. Значимое поражение одной КА являлось характерным для пациентов 1- и 3-КПВ ИМ-2, в то время как многососудистое поражение достоверно чаще встречалось у больных со 2-КПВ и 4-КПВ (χ^2=44,33; p<0,001).

Обсуждение

Проблема ИМ-2 является актуальной проблемой кардиологии, так как эта форма ИМ выделена относительно недавно.

Как указывалось, по данным литературы описания клинических проявлений ИМ-2 и результатов обследования больных в имеющихся исследованиях существенно различаются, что прежде всего объясняется разнообразием причин ИМ-2 [6–8]. В этой связи описание симптоматики заболевания в целом по группе ИМ-2, на наш взгляд, является не совсем корректным, в связи с чем нами выделены и проанализированы основные КПВ ИМ-2.

Важным объяснением неоднозначности данных литературы по изучаемому вопросу является также проблема неоднородности включенных в исследования больных из-за того, что далеко не у всех пациентов исключалось отсутствие атеротромбоза КА. Наконец, постановка диагноза ИМ-2 не всегда представляется простой и зачастую требует коллегиального мнения [3].

В настоящем исследовании мы решили избежать приведенных выше ограничений и включали в исследование клинические случаи ИМ-2 при обязательном наличии информации о состоянии КА, подтверждающей отсутствие атеротромботического генеза ИМ, а также критерием включения стало единое мнение экспертов о типе ИМ.

В данной статье в связи с имеющимся лимитом объема не приводятся подробные данные о своевременности постановки диагноза ИМ-2, характере и профиле госпитализации больных, виде оперативных вмешательств, при которых развивался ИМ, о чем мы частично писали ранее [9]. В представленной публикации освещен только клинический материал, касающийся различных вариантов ИМ-2.

Полученные в настоящей работе результаты согласуются с описанием популяции больных с ИМ-2 в целом, которая характеризуется более пожилым возрастом больных [1, 2], высокой распространенностью ИМ-2 среди женщин [6–8], наличием у пациентов тяжелой сопутствующей патологии [2, 7, 10] и худшим в сравнении с ИМ-1 прогнозом [10–12] из-за высокого профиля кардиоваскулярных рисков, обусловленных длительным анамнезом гипертонической болезни, высокой частотой нарушений ритма, выраженными явлениями ХСН, различными формами ишемической болезни сердца, включая перенесенный ИМ и стенокардию напряжения,а также тяжелой сопутствующей патологией.

Вместе с тем клинические проявления ИМ-2 и результаты обследования больных с этой патологией зависят от механизма развития ИМ-2.

При развитии ИМ-2 на фоне преимущественного повышения потребности миокарда в кислороде (1-КПВ), возникновение которого в основном связано с выраженной и стойкой гипертензией и тахисистолическими нарушениями ритма, клиническая картина представлена кардиальными жалобами, отражающими непосредственную причину повреждения миокарда, а результаты исследований в этом случае, как правило, демонстрируют развитие зоны локального некроза в бассейне измененной КА, что сопровождается умеренным повышением уровней кардиомаркеров, признаками очаговых непроникающих изменений при ЭКГ и ЭхоКГ, характеризующимися ишемической депрессией *ST*, инверсией *T* и гипокинезией 1–2-го смежных сегментов.

Наиболее яркие клинические и инструментальные признаки острой ишемии миокарда характерны для ИМ-2, развивающегося в результате острого локального нарушения коронарного кровотока, обусловленного спазмом или эмболией КА (3-КПВ). Этот вариант ИМ-2 зачастую неотличим от классического атеротромботического ИМ-1, что обусловлено аналогичным механизмом развития некроза, заключающимся в острой обструкции КА. При этом в большинстве случаев наблюдается типичная клиническая картина ИМ, а результаты лабораторно-инструментального обследования характеризуются наличием стойкой элевации сегмента *ST* на ЭКГ, появлением отчетливой зоны акинезии при ЭхоКГ и выраженным повышением кардиомаркеров.

В случае возникновения ИМ-2 по механизму снижения обеспечения миокарда кислородом (2-КПВ) или на фоне дисбаланса, обусловленного повышением потребности миокарда в кислороде в условиях его пониженной доставки (4-КПВ), тяжесть состояния и клинические проявления прежде всего обусловлены той патологией, на фоне которой развился ИМ-2. В качестве этих патологических состояний часто выступают гипоксия и гипоксемия, возникающие на фоне выраженной дыхательной недостаточности и тяжелых анемий различного происхождения. Нередко указанные варианты ИМ-2 развиваются у хирургических пациентов с массивной интраоперационной кровопотерей, выраженным интоксикационно-воспалительным процессом и сепсисом. У многих больных имеется декомпенсация хронической коморбидной патологии, проявляющаяся синдромом полиорганной недостаточности с явлениями нестабильной гемодинамики и тахикардией, приводящими к снижению коронарной перфузии. При этом жалобы пациентов зачастую носят неспецифический характер и представлены ощущением нехватки воздуха, одышкой и учащенным сердцебиением. Результаты лабораторных иинструментальных исследований свидетельствуют об основной патологии, на фоне которой развивается диффузное ишемическое повреждения миокарда, что проявляется умеренным повышением тропонина, стертыми клиническими и инструментальными проявлениями ишемии.

Заключение

Как показали результаты проведенного исследования, разнообразие причин и клинических состояний, способных провоцировать развитие ИМ-2, влияют на его клинические проявления и лабораторно-инструментальные данные. Выделение патогенетических вариантов ИМ-2 позволит оптимизировать диагностическую и лечебную стратегию при данном заболевании. Однако механизмы повреждения миокарда при различных патогенетических вариантах ИМ-2 требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Облавацкий Дмитрий Вячеславович** – врач-кардиолог клиники кардиологии для лечения больных инфарктом миокарда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», аспирант каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: dimi1987@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-1628-0193

Болдуева Светлана Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».
ORCID: 0000-0002-1898-084X

✉**Dmitrii V. Oblavatckii** – Graduate Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: dimi1987@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-1628-0193

Svetlana A. Boldueva – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0002-1898-084X

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE.

Облавацкий Д.В. – обзор литературы, сбор материала, статистическая обработка, обобщение и систематизация полученных результатов, написание текста статьи;

Болдуева С.А. – внесение редакционных правок, научное руководство при выполнении диссертационного исследования (по материалам которого написана статья).

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Dmitrii V. Oblavatckii – literature review, collecting data, statistical processing, generalization and systematization of the data obtained, writing the text of the manuscript;

Svetlana A. Boldueva – editorial correction, academic advising in dissertation research (on the basis of which the manuscript was written).

Источник финансирования. Бюджетное финансирование, плановая научно-исследовательская и публикационная деятельность СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Funding source. Budget funding, planned research and publication activities of Mechnikov North-Western State Medical University.

Литература/References

1. Radovanovic D, Pilgrim T, Seifert B, et al. Type 2 myocardial infarction: incidence, presentation, treatment and outcome in routine clinical practice. *J Cardiovasc Med.* 2017;18(5):341-7. DOI:10.2459/JCM.0000000000000504
2. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clin Chem.* 2017;63(1):101-7. DOI:10.1373/clinchem.2016.255521
3. Thygesen K, Jaffe AS, Chaitman BR, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy46
4. Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа. *Рос. кардиол. журн.* 2019;24(6):7-21 [Averkov OV, Barbarash OL, Boytsov SA, et al. Differentiated approach to diagnosis, formulation of the diagnosis, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction. *Russian journal of cardiology.* 2019;24(6):7-21 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-6-7-21
5. Болдуева С.А., Леонова И.А. Первичная микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром Х): клинические проявления, прогноз, диагностика, лечение. *Сердце*. 2016;5(91):307-19 [Boldueva SA, Leonova IA. Primary microvascular angina (cardiac syndrome X): clinical manifestations, prognosis, diagnosis, treatment. *Heart.* 2016;5(91):307-19 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhj.2016.5.2199
6. McCarthy CP, Vaduganathan M, Januzzi JL. Type 2 Myocardial Infarction – Diagnosis, Prognosis, and Treatment. *JAMA.* 2018;320(5):433-4. DOI:10.1001/jama.2018.7125
7. Neumann JT, Sörensen NA, Rübsamen N, et al. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2017;38(47):3514-20.
8. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, et al. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart.* 2015;101:101-6. DOI:10.1136/heartjnl-2014-306093
9. Облавацкий Д.В., Болдуева С.А., Соловьева М.В., и др. Распространенность инфаркта миокарда 2-го типа в структуре летальности по данным многопрофильного стационара за 7 лет. *Кардиология.* 2020;60(6):76-83 [Oblavatsky DV, Boldueva SA, Solovieva MV, et al. Prevalence of type 2 myocardial infarction in the structure of mortality according to the data of a multidisciplinary hospital for 7 years. *Cardiology.* 2020;60(6):76-83 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.6.n896
10. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation.* 2018;137(12):1236-45. DOI:10.1161/circulationaha.117.031806
11. Lambrecht S, Sarkisian L, Saaby L, et al. Different Causes of Death in Patients with Myocardial Infarction Type 1, Type 2, and Myocardial Injury. *Am J Med.* 2018;131(5):548-54.
12. Cediel G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, et al. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart.* 2017;103(8):616-22.

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021

Статья опубликована / Article published: 30.09.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201045

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Новые подходы к оценке кардиореспираторной готовности пациентов после операций аортокоронарного шунтирования для участия в программах кардиореабилитации

Т.Т. Какучая✉, Т.Г. Джитава, А.М. Куулар, Н.В. Пачуашвили, З.К. Токаева

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

Аннотация

Цель. Разработка новых подходов для отбора и стратификация риска пациентов после операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) до проведения аэробных кардиореспираторных тренировок (КРТ).

Материал и методы. Обследованы 137 пациентов через 4 нед после операций АКШ. В протокол обследования помимо традиционных показателей включены шкала RARE (risk of activity related events – оценка риска развития неблагоприятных событий, связанных с выполнением физических тренировок), ФИТ-тредмил-индекс (FIT treadmill score), лабораторные показатели – гемоглобин и аланинаминотрансфераза.

Результаты. Определена логичная закономерность взаимосвязи определенных показателей (в том числе физическая готовность, кардиореспираторная готовность, частота сердечных сокращений) с оценкой кардиореспираторной пригодности и вероятным риском развития неблагоприятных событий в результате аэробных КРТ. Разработан протокол отбора больных после АКШ, выявлены группы с низким и высоким уровнем готовности к выполнению аэробных КРТ согласно многофакторному регрессионному анализу.

Заключение. Протокол включает следующие клинико-инструментальные и лабораторные показатели: толерантность к физическим нагрузкам в METS, шкалу RARE, ФИТ-тредмил-индекс, фракцию выброса левого желудочка сердца, уровень гемоглобина и аланинаминотрансферазы.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, шкала RARE, гемоглобин, аланинаминотрансфераза, физическая готовность, кардиореспираторная готовность, частота сердечных сокращений, аэробные кардиореспираторные тренировки, протокол отбора и стратификации риска

Для цитирования: Какучая Т.Т., Джитава Т.Г., Куулар А.М., Пачуашвили Н.В., Токаева З.К. Новые подходы к оценке кардиореспираторной готовности пациентов после операций аортокоронарного шунтирования для участия в программах кардиореабилитации. CardioСоматика. 2021; 12 (3): 139–146. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201045

ORIGINAL ARTICLE

Novel approaches to the assessment of cardiorespiratory readiness of patients after coronary artery bypass surgery aimed to the efficient cardiac rehabilitation performance

Tea T. Kakuchaya✉, Tamara G. Dzhitava, Arjana M. Kuular, Nona V. Pachuashvili, Zarina K. Tokaeva

Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To develop novel strategies of patients' selection and risk stratification after coronary artery bypass surgery before starting aerobic cardiorespiratory training programs.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АКШ – аортокоронарное шунтирование
АЛТ – аланинаминотрансфераза
ДИ – доверительный интервал
ЖТ – желудочковая тахикардия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИК – искусственное кровообращение
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КА – коронарная артерия
КРТ – кардиореспираторные тренировки
ЛЖ – левый желудочек
НС – неблагоприятное событие
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТФН – толерантность к физическим нагрузкам
ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

Material and methods. One hundred thirty seven patients 4 weeks after coronary artery bypass surgery were included in our study. RARE scale (risk of activity related events), ergospirometric test, FIT treadmill score and certain laboratory parameters like hemoglobin and alaninaminotransferase were used.
Results. Logical interdependence is revealed between certain indicators of cardiorespiratory capacity and risk of developing unfavorable events due to aerobic training activities. Comprehensive protocol is developed based on multifactorial regression analysis, which allows to differentiate patients into low and high class of readiness to physical activities, including aerobic cardiorespiratory training programs.
Conclusion. The protocol includes following variables METs, RARE scale, FIT treadmill score, left ventricular ejection fraction, hemoglobin and alaninaminotransferase levels. It is very user friendly, easy, practical and efficient.

Keywords: coronary artery bypass surgery, RARE scale, hemoglobin, alaninaminotransferaze, physical readiness, cardiorespiratory readiness, heart rate, aerobic cardiorespiratory training, risk stratification protocol
For citation: Kakuchaya TT, Dzhitava TG, Kuular AM, Pachuashvili NV, Tokaeva ZK. Novel approaches to the assessment of cardiorespiratory readiness of patients after coronary artery bypass surgery aimed to the efficient cardiac rehabilitation performance. Cardiosomatics. 2021; 12 (3): 139–146. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201045

Введение

Механизмы положительного влияния физических тренировок на сердечно-сосудистую систему при различной кардиальной патологии многогранны и до конца не изучены. Известно, что физические нагрузки увеличивают потребление кислорода при хронической сердечной недостаточности (ХСН), минимизируют стресс миокарда, улучшают функцию эндотелия и метаболизм скелетных мышц. Они также приводят к снижению уровня циркулирующих в крови ангиотензина II и предсердного натрийуретического пептида, уменьшают влияние активности симпатической нервной системы и повышают активность парасимпатической нервной системы, нормализуют барорефлекторный ответ.

Научное обоснование роли физических тренировок в лечении пациентов со стенокардией дано еще в 1772 г. известным английским врачом Уильямом Геберденом. В XIX в. американский кардиолог Пол Дадли Уайт, лечивший 34-го президента США Дуайта Эйзенхауэра, перенесшего 7 инфарктов миокарда (ИМ), утверждал, что «активная ходьба по 8 км в день может принести больше пользы взрослому больному человеку, чем все медикаменты и психологи в мире». Президент Эйзенхауэр прожил до 79 лет, а Пол Дадли Уайт вошел в историю как основатель превентивной кардиологии [1].

В настоящее время аэробные кардиореспираторные тренировки (КРТ) показаны большинству пациентов не только с ишемической болезнью сердца (ИБС), но и с ХСН как с сохранной, так и с умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца, и имеют высокий уровень доказательной базы (класс I, уровень доказательности А) [2]. Показано, что риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) прогрессивно уменьшался с ростом уровня кардиореспираторной подготовленности, особенно среди индивидуумов с высокими и очень высокими показателями кальциевого индекса по Агатсону **(рис. 1)**. Все известные и накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о причинно-следственной связи между высоким уровнем физической и кардиореспираторной подготовленности и сниженной смертностью от сердечно-сосудистых причин. Все это говорит о том, что нетренированность, малая физическая активность и низкая подготовка служат независимыми факторами риска развития ИБС.

По сравнению с больными со стабильно протекающими ИБС и ХСН пациенты, перенесшие операции на сердце, в том числе аортокоронарное шунтирование (АКШ), имеют ряд особенностей, таких как ухудшение функции внешнего дыхания со снижением дыхательного объема, боли при незначительной физической нагрузке, при дыхании, снижение мышечной силы вследствие иммобилизации. Данной популяции больных рекомендована активизация, включающая как активные, так и пассивные упражнения. В случае положительной динамики в послеоперационном периоде целесообразно начать обычные физические аэробные тренировки, постепенно могут быть включены и силовые упражнения.

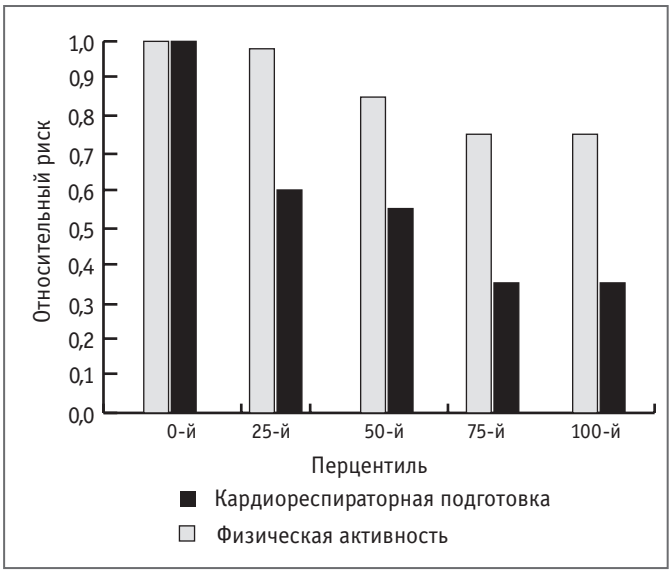


Рис. 1. Риски ИБС и ССЗ уменьшаются более чем в 2 раза в линейной зависимости с ростом перцентилей физической активности и кардиореспираторной подготовленности. Напротив, снижение риска ИБС и ССЗ прерывается при низкой и очень низкой кардиореспираторной готовности. Адаптировано с разрешения [28].
Fig. 1. The risks for coronary artery disease (CAD) and cardiovascular disease (CVD) decrease by more than 2 times linearly with an increase in physical activity and cardiorespiratory readiness percentiles. Reduction in the risks for CAD and CVD is interrupted at low and very low cardiorespiratory readiness. Adapted with permission [28].

В последние годы растущий интерес к аэробным КРТ оправдывает увеличение количества предлагаемых программ физической кардиореабилитации. Однако заключающиеся в них рекомендации по отбору больных и выбору вида, интенсивности, продолжительности физических нагрузок противоречивы для больных кардиохирургического профиля, в частности после АКШ. Дифференцированный, персонализированный подход, учитывающий вид и сложность хирургической реваскуляризации миокарда, исходное состояние и сопутствующую патологию, а также ряд других показателей, лег в основу создания новой концепции отбора больных после операций для эффективного и безопасного проведения аэробных КРТ.

Материал и методы

Всего 90,4% пациентов после операций АКШ, выполненных в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», отнесены к I функциональному классу (ФК) ХСН. Из включенных в исследование

Таблица 1. Характеристика пациентов после АКШ, участвовавших в кардиореабилитации

Table 1. Characteristics of patients after coronary artery bypass grafting who underwent cardiac rehabilitation

Показатели	Больные после АКШ
Число больных, n	137
АКШ с ИК/без ИК, %	47,8/52,2
Мужчины, %	51
Женщины, %	49
Средний возраст, лет	68,5±8,3
ИМТ	26,8±5
METs	6,3±0,3
Средняя ФВ ЛЖ, %	58±5,6
ФК ХСН по NYHA I класс/II класс, %	90,4/9,6

137 пациентов 70 – мужчины и 67 – женщины. Средний возраст составил 68,5±8,3 года. Всем пациентам после операции проводились необходимые клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования. Из исследования исключены пациенты, не способные выполнить 6-минутный тест с ходьбой (ТШХ), с уровнем гемоглобина менее 95 г/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) более 40 Ед/л, с гепатитами, дисфункцией печени, циррозом печени, болезнью Жильбера. Также из исследования исключены пациенты с неврологическими (перенесшие неврологический дефицит), ортопедическими нарушениями и выраженным стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, что ограничивало их возможности для участия в тренировочных программах. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Программы с использованием аэробных физических тренировок на велоэргометре или тредмиле начинали проводить через 4 нед после АКШ при среднем прогностическом уровне METs [уровень метаболизма (потребление O_2) в покое] 6,3±0,3 до 8,5±1,1. Курс тренировок продолжался 4 нед по 150 мин в неделю. Интенсивность и режим тренировок подбирались индивидуально в зависимости от уровня физической готовности пациентов. Далее пациентам рекомендовано продолжить физические тренировки в подобранном для каждого из них режиме. Дистанционный мониторинг за тренирующимися пациентами в рамках исследования продолжался от 4 мес (120 дней) до 1 года для оценки выживаемости, летальности и заболеваемости.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ SPSS 22.0 и SAS, версия 9.3. Показатели представлены данными среднего и стандартного отклонений (M±SD). Качественные показатели представлялись в виде доли (%) от общего числа больных по выборке или в соответствующей группе. Выполнялся однофакторный регрессионный анализ с помощью критерия χ^2 и t-критерия Стьюдента. Статистически достоверные параметры (p<0,05) вносили в многофакторный регрессионный анализ (обобщенная логистическая модель) для выявления независимых предикторов. Кривые выживаемости оценивались по методу Каплана–Майера и соотношению рисков с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Роль шкалы RARE (risk of activity related event). Пациенты разделены на группы в зависимости от низкого или высокого риска развития неблагоприятных событий (НС) согласно шкале оценке рисков, связанных с выполнением физических тренировок (RARE score) [3]. В шкале RARE учитываются частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое, артериальное давление (АД) в покое, функциональная активность в METs, ишемические события по общеизвестной классификации стенокардии и изменениям сегмента *ST*, ФВ ЛЖ и наличие или отсутствие аритмий. Каждому из показателей присваивается значение от 0 до 4 баллов за исключением ЧСС и АД, которым присваивается 2 балла. Шкала RARE определяется путем суммирования баллов всех шести перечисленных показателей и может составлять от 0 до 20 баллов **(схема)**. Пациенты, набирающие ≥4 баллов, относятся к группе высокого риска развития НС, а пациенты с числом баллов <4 относятся к группе низкого риска.

В шкале RARE выделяют 5 больших критериев, каждому из которых присваивается по 4 балла: 1) толерантность к физическим нагрузкам (ТФН)<6,0 METs, ФВ ЛЖ<20%, 2) рецидивирующая желудочковая тахикардия (ЖТ)/фибрилляция желудочков при отсутствии острого ИМ, 3) тяжелая ишемия (III–IV ФК по Канадской классификации CCS, 4) депрессия сегмента *ST* более 2 мм, 5) многососудистое поражение коронарных артерий – КА/проксимальный значимый стеноз передней межжелудочковой ветви или стеноз ствола левой КА).

В нашем исследовании к группе более высокого риска развития НС во время физических тренировок по шкале RARE относились пациенты старшей возрастной группы, женского пола, с диабетом и артериальной гипертензией и высоким индексом массы тела (ИМТ).

Одной из основных конечных точек нашего исследования являлось определение предиктивной роли шкалы RARE в развитии НС, обусловленных физическими тренировками, на примере нашего контингента больных после АКШ. Также в конечные точки входило определение групп больных с низким и высоким уровнем физической готовности к проведению аэробных физических КРТ разной интенсивности на основании использования таких клинико-инструментальных и лабораторных показателей, как ФИТ-тредмил-индекс (FIT treadmill score), АЛТ и уровень послеоперационной анемии.

В исследовании зарегистрировано всего 11 НС, из них 8 – в группе высокого риска и 3 – в группе низкого риска. Все это были малые события – симптомная гипотензия, гипертензия, симптомная тахикардия, в одном случае короткий эпизод фибрилляции предсердий, желудочковая бигеминия и депрессия *ST* до 2 мм по переднебоковой стенке ЛЖ **(табл. 2)**. Риск развития НС в нашем исследовании, связанный с аэробными КРТ, низкий – 0,8% (из расчета 11 НС на 1370 ч тренировок).

Кривые развития НС по Каплану–Майеру в течение 120 дней показали достоверную разницу в частоте вероятного развития НС между пациентами групп высокого и среднего риска по шкале RARE (p=0,035). Согласно линейному регрессионному анализу отмечалась тенденция повышения риска развития НС с увеличением шкалы RARE (относительный риск 4,2; χ^2=5,12; p=0,024, мощность 0,62). Анализ зависимости чувствительности шкалы от частоты ложноположительных результатов показал диагностическую надежность порогового значения шкалы RARE≥4 баллов в оценке риска развития НС, обусловленных физическими тренировками. По данным линейного регрессионного анализа принадлежность к группе высокого риска обладала значительной предиктивной значимостью в развитии НС [R (коэффициент корреляции) – 0,09, B (показатель предиктивности зависимой величины от независимой величины) – 0,023, p=0,024]. Низкое положительное предиктивное значение шкалы RARE по данным линейного регрессионного анализа указывает на то, что необходимо сконцентрироваться на выявлении пациентов, имеющих низкий, а не высокий риск развития НС во время физических тренировок. В этом отношении шкала RARE точно позволяет определять пациентов с низким риском, так как ни у одного из пациентов этой группы не отмечалось больших/значимых осложнений и подавляющее большинство были свободны от каких-либо событий и в отдаленном периоде.

Схема. Показатели шкалы вероятности риска развития НС, обусловленных физическими тренировками RARE
Scheme. Indicators of the probability scale for the risk of adverse events due to physical training RARE

1. ЧСС, уд/мин, в покое		
ЧСС		**Баллы по шкале RARE**
<40		2
40–99		0
100–119		1
≥120		2
2. АД, мм рт. ст., в покое		
АД		**Баллы по шкале RARE**
<90		2
90–139		0
140–179		1
≥180		2
3. Исходная ТФН или функциональная активность в METs		
METs		**Баллы по шкале RARE**
≥12		0
9–11,9		1
6,0–8,9		2
<6,0		4
4. ФВ ЛЖ, %		
≥50		0
35–49		1
20–34		2
<20		4
5. Ишемические события		
Признаки		**Баллы по шкале RARE**
Нет	Нет стенокардии	0
	Нет стресс-индуцированной ишемии	
Незначительные	I ФК стенокардии по CCS	1
	≤1 мм депрессия *ST* по данным стресс-теста	
	Одно сосудистое поражение КА	
Умеренные	II–III ФК стенокардии	2
	1–2 мм депрессии *ST* по данным стресс-теста	
	Двухсосудистое поражение КА	
Значимые	III–IV ФК стенокардии	4
	≥2 мм депрессия *ST* по данным стресс-теста	
	Многососудистое поражение КА или прокс. ПМЖВ	
6. Нарушения ритма сердца		
Нет аритмий		0
Предсердные аритмии		2
Неустойчивая ЖТ		2
Рецидивирующая ЖТ	4	
Анамнез ФЖ		
	С ИМ	2
	Без ИМ	4

Примечание. ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ФЖ – фибрилляция желудочков.

Таблица 2. НС, ассоциирующиеся с физическими тренировками
Table 2. Exercise-related adverse events

НС	Количество НС	
	группа низкого риска по шкале RARE (n=96)	**группа высокого риска по шкале RARE (n=41)**
Тахи-форма ФП со снижением АД до 90/60 мм рт. ст. (комбинация 2 малых событий)	0	1
Малые события		
Симптомная гипотензия	1	4
Симптомная гипертензия	0	1
Симптомная тахикардия	0	2
Желудочковая бигеминия	1	0
Депрессия *ST* до 2 мм по переднебоковой стенке ЛЖ	1	0
Суммарно	3	8

При определении роли ***лабораторных показателей*** для отбора групп после АКШ с целью оценки уровня кардиореспираторной и физической готовности к проведению аэробных КРТ внимание акцентировано на 2 показателях – ***уровне гемоглобина и АЛТ.***

Роль АЛТ. *Интересна и пока еще не до конца изучена роль АЛТ в оценке реабилитационного потенциала больных после АКШ.* Доказано и известно, что пороговый уровень АЛТ, ассоциирующийся с повышенной вероятностью отдаленной летальности у больных с ИБС, составляет ⩽17 Ед/л [4, 5]. АЛТ имеет тенденцию к снижению после 70 лет. Высокая АЛТ повышает смертность в 8 раз, как ни парадоксально, только если при этом у человека ИМТ ниже среднего – менее 22, а при ИМТ от 22 и выше АЛТ выше нормы не связана со смертностью. Интересно также, что АЛТ сначала повышается к 50 годам, а потом имеет тенденцию к снижению. Это, видимо, потому, что к 50 годам люди набирают лишний вес, что отражается на АЛТ: печень выбрасывает в кровь больше АЛТ из поврежденных клеток. А после 50 лет количество клеток печени уменьшается, и уменьшается синтезируемый ими АЛТ. Снижение АЛТ с возрастом также, возможно, связано с саркопенией (из-за снижения мышечной АЛТ), так как есть корреляция между АЛТ и мышечной массой. Снижение АЛТ с возрастом связано именно с уменьшением количества клеток печени – с ее старением. АЛТ имеет потенциальную ценность в качестве нового биомаркера старения. В 2 крупномасштабных исследованиях показана взаимосвязь АЛТ с повышенной дряхлостью, риском летальности у пожилых и повышенным риском смертности как среди здоровых людей пожилого возраста, так и у больных с ИБС. В исследованиях АЛТ<14–17 Ед/л как у возрастных людей, так и у молодых повышает риск смертности. АЛТ в рамках нормы ниже среднего связана с более высокой смертностью, чем АЛТ выше среднего в рамках нормы [6, 7].

Таблица 3. Сравнительный анализ параметров стресс-тестов на тредмиле по протоколу Mode-BRUCE с уровнем АЛТ
Table 3. Comparative analysis of parameters of trademile stress test according to Mode-BRUCE protocol and ALT levels

Показатели стресс-тредмил-теста	Уровень АЛТ, Ед/л		
	10<АЛТ<17 Ед/л	17<АЛТ<40 Ед/л	*p*
METs	6,86±0,2	7,83±1,5	0,01
Длительность теста	6 мин 41 с ± 1,5 мин	8 мин 44 с ± 2,5 мин	0,01
ЧСС в покое, уд/мин	72±13	65±10	0,01
АД в покое, мм рт. ст.	126±24	124±19	0,1
Резервная ЧСС, уд/мин	49±24	54±24	0,01
Максимальное систолическое АД, мм рт. ст.	164±34	161±27	0,44

Мы разделили исследуемых пациентов на группы в зависимости от уровня сывороточного АЛТ. В нашем центре определены следующие референтные значения АЛТ – 10–40 Ед/л. Оказалось, что пороговый уровень АЛТ≤17 Ед/л отмечался достоверно чаще у женщин, чем у мужчин, в более старшей возрастной категории (67,3±5,2 года), а также статистически достоверно ассоциировался со сниженным ИМТ, курением в настоящее время и хронической обструктивной болезнью легких, с более низким уровнем триглицеридов крови и общей креатининфосфокиназы. Систолическая функция ЛЖ, определяемая ФВ ЛЖ, а также ФК стенокардии по CCS значимо не отличались в группах с уровнем АЛТ менее и более 17 Ед/л.

Оказалось, что в группе больных с уровнем АЛТ≤17 Ед/л достоверно ниже были ТФН, измеренная в METs, длительность нагрузки, достоверно выше была ЧСС в покое и достоверно ниже – резервная ЧСС **(табл. 3)**. Кроме того, с уровнем АЛТ≤17 Ед/л наиболее значимо (p<0,001) ассоциировались старший возраст (≥67 лет), ИМТ (≤25,8), женский пол, уровень общей креатининфосфокиназы 80,4±53 Ед/л.

Роль гемоглобина. Логично предположить, что уровень гемоглобина в крови ассоциируется с ТФН. Когда уровень гемоглобина значительно снижается, уменьшается и оксигенация периферических мышц. Это потенциально приводит к снижению физической работоспособности. До недавнего времени подтверждалось негативное влияние умеренной и тяжелой анемии (с уровнем гемоглобина 7,0–9,9 и менее 7,0 г/дл соответственно) на кардиореспираторную систему [8, 9], и в литературе очень мало исследований, посвященных изучению влияния незначительной анемии на физическую работоспособность [10].

В нашем исследовании уровень гемоглобина 100 г/л выявлен у 55 (40,15%) из 137 пациентов (из них 10 женщин и 45 мужчин) до начала КРТ. В исследование не включались пациенты с уровнем гемоглобина <95 г/л. У 82 (60%) пациентов значение гемоглобина было >100 г/л и варьировало от 100 до 130 г/л. При сравнительном анализе интересуемых показателей у пациентов после АКШ с искусственным кровообращением (ИК) и без ИК достоверной разницы между ними не выявлено. До начала аэробных КРТ в подгруппе пациентов с гемоглобином 95–100 г/л среднее расстояние во время ТШХ составило 258±106 м, в то время как в подгруппе пациентов с гемоглобином >100 г/л – 306±101 м (p=0,007). Максимальный METs на тредмиле, максимальная и пороговая ЧСС были достоверно ниже в группе гемоглобина 95–100 г/л. Депрессия сегмента *ST* неишемического характера, а также инверсия Т-волны и единичные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) во время нагрузки также достоверно чаще возникали у пациентов с гемоглобином 95–100 г/л. Выявлена кубическая кривая зависимости между значением гемоглобина до начала КРТ и проходимым расстоянием по данным ТШХ (r^2=0,59, p<0,001). При уровне гемоглобина 100 г/л и меньше достоверно ниже было проходимое расстояние в метрах по данным ТШХ, и у этих больных отмечалось значимое увеличение проходимого расстояния за 6 мин по окончании цикла КРТ. У всех больных среднее расстояние в течение 6 мин с 298±100 м (до начала КРТ) увеличилось до 431±90 м по окончании курса КРТ (p=0,001); **табл. 4**. Таким образом, даже если ТФН снижена при значении гемоглобина >100 г/л, абсолютные значения ТШХ приемлемы (>200 м). Более того, этот «провал» в ТФН полностью восстанавливается через 7 нед (49 дней) КРТ, когда физическая тренированность уже не зависит от значений гемоглобина.

Таблица 4. Расстояние (м) по данным ТШХ в группах с разной концентрацией гемоглобина до начала аэробных КРТ и по окончании цикла аэробных КРТ
Table 4. Distance (m) in 6-minute walk test in groups with different hemoglobin concentrations before the onset of aerobic cardiorespiratory training (CRT) and at the end of aerobic CRT cycle

Гемоглобин, г/л	До КРТ (средние значения)	*p* (между группами)	После курса КРТ (средние значения)	*p* (между группами)
95–100	258±106	0,007	415±73	0,166
100–130	306±101		437±95	

Роль ФИТ-тредмил-индекса. *С возникновением фитнесса появилась возможность установления надежного показателя выживаемости у пациентов, занимающихся им, т.е. аэробными кардиореспираторными и другими видами тренировок.* В рамках Проекта Генри Форда по тестированию или оценке физических тренировок рассчитан показатель ФИТ-тредмил-индекса. Он позволяет клиницистам рассчитать и предсказать 10-летний риск выживаемости и летальности у здоровых лиц и пациентов, занимающихся фитнессом [11].

ФИТ-тредмил-индекс – 85% максимальной предиктивной ЧСС+12×(METs)–4×(возраст)+43, если пациент женщина.

По категориям риска до начала программ кардиореабилитации с использованием аэробных КРТ у 70% пациентов отмечался низкий вероятный риск летальности (соответственно, высокий расчетный показатель выживаемости) и у 30% пациентов – промежуточный вероятный риск летальности по данным ФИТ-тредмил-индекса. С учетом среднего возраста наших пациентов 68,5±8,3 года и почти равных долей мужчин и женщин (70 мужчин, 67 женщин) исходный средний показатель ФИТ-тредмил-индекса составил 69±59,5. После 4-недельного курса аэробных КРТ средний показатель ФИТ-тредмил-индекса составил 30,9±63,3. Таким образом, среднее улучшение ФИТ-тредмил-индекса составило на 38,1±10,2 балла (p≤0,05). Всего 30% пациентов, имевших исходно вероятный промежуточный риск летальности по данным ФИТ-тредмил-индекса (у них же отмечался относительный высокий риск развития НС по шкале RARE>4), после 4-недельного курса аэробных КРТ с использованием постоянных нагрузок умеренной интенсивности перешли в группу с низким вероятным риском развития летальности.

При сравнительном анализе чувствительности, специфичности и предсказательной надежности показателей METs, процента максимальной предиктивной ЧСС и ФИТ-тредмил-индекса статистически наиболее надежным оказался ФИТ-тредмил-индекс. При анализе степени улучшения ФИТ-тредмил-индекса после аэробных КРТ мы выявили пороговое значение увеличения

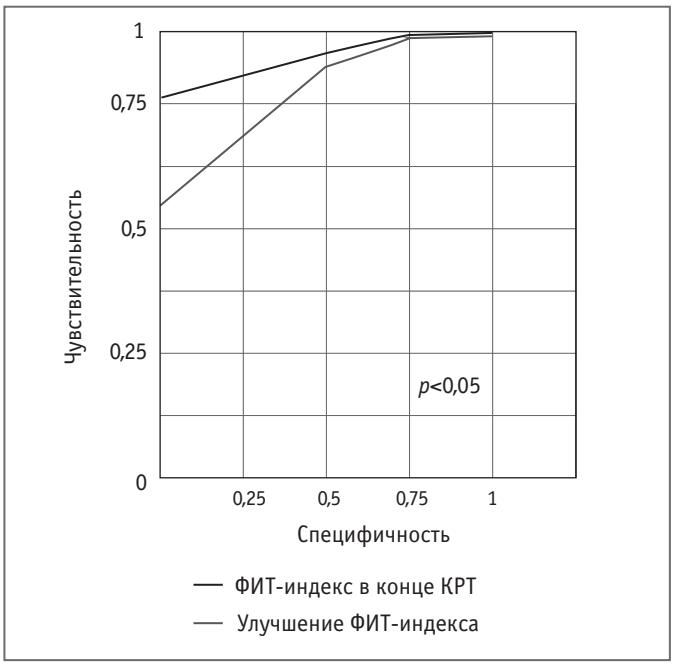


Рис. 2. Сравнение площади под кривой ФИТ-тредмил-индекса в конце цикла аэробных КРТ и улучшения ФИТ-тредмил-индекса в предсказании выживаемости.

Fig. 2. Comparison of the area under FIT treadmill score curve at the end of aerobic CRT cycle and the improvement in the FIT treadmill score in predicting survival.

ФИТ-тредмил-индекса на 18,2 балла со специфичностью 76% (ДИ 68,1–80,49%) и чувствительностью 68% (ДИ 52,9–79,7%). Расчетные показатели выживаемости показаны на 1 год **(рис. 2)**.

Таким образом, ФИТ-тредмил-индекс обеспечивает количественное измерение кардиореспираторной пригодности и позволяет предсказать отдаленную выживаемость. Очевидно, что участие в программе кардиореабилитации достоверно улучшает ФИТ-тредмил-индекс. Его можно использовать для расчета отдаленной выживаемости, так как он является наиболее мощным предиктором летальности с прогностической мощностью, не зависимой от возраста, пола, ФВ ЛЖ и других традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Его легко рассчитывать. Он не зависит от симптомов и не ограничивается электрокардиографическими изменениями.

Заключительный протокол отбора пациентов после АКШ, позволяющий дифференцированно подходить к проведению аэробных КРТ разной интенсивности. Проведение однофакторного и затем многофакторного регрессионного анализа позволило сформировать алгоритм отбора и стратификации риска пациентов после АКШ для безопасного и эффективного участия в программах аэробных КРТ.

Достоверно значимыми показателями на основании однофакторного регрессионного анализа (95% ДИ для критерия χ^2 2,7–27,5) оказались возраст, стресс-тест на тредмиле, METs, резервная ЧСС, пиковое потребление кислорода, ФИТ-тредмил-индекс, ФВ ЛЖ, уровень АЛТ, гемоглобина и показатель осложненного/неосложненного послеоперационного течения.

В многофакторном регрессионном анализе наиболее значимыми показателями в оценке пригодности к проведению аэробных КРТ оказались возраст, стресс-тест на тредмиле, ТФН (METs), ФИТ-тредмил-индекс, шкала RARE, пиковое потребление кислорода, резервная ЧСС, ФВ ЛЖ, уровень гемоглобина, уровень АЛТ, осложненное/неосложненное послеоперационное течение.

Высокий уровень готовности к аэробным КРТ и низкий риск развития НС после АКШ обусловливали один или несколько следующих показателей:

– неосложненное послеоперационное течение;
– ТФН≥7 METs;
– <4 баллов по шкале RARE;
– отсутствие ишемии миокарда;
– ФВ ЛЖ>50%;
– отсутствие желудочковых аритмий высоких градаций по Lown;
– уровень ФИТ-тредмил-индекса 1–100;
– уровень АЛТ крови ≥17 Ед/л;
– уровень гемоглобина в крови ≥100 г/л.

Низкий уровень готовности к аэробным КРТ и средний риск развития НС после АКШ обусловливали один или несколько следующих показателей:

– наличие болей стенокардитического характера;
– обратимые отклонения по результатам стресс-теста на тредмиле;
– ТФН 6–7 METs;
– ≤4 баллов по шкале RARE;
– ФВ ЛЖ 45–50%;
– уровень ФИТ-тредмил-индекса 56,9–30,9 (≤0 до 100);
– уровень АЛТ крови ≤17 Ед/л;
– уровень гемоглобина в крови ≤100 г/л.

При внесении в многофакторный регрессионный анализ гемоглобин ≤100 г/л и АЛТ≤17 Ед/л независимо друг от друга и от других показателей ассоциировались со сниженной ТФН и, таким образом, – со сниженной кардиореспираторной пригодностью у больных после АКШ для проведения КРТ.

Основываясь на простых, но всеобъемлющих клинико-инструментальных и лабораторных показателях, определили 2 группы пациентов после АКШ с низким и высоким уровнем готовности к выполнению аэробных КРТ. Это необходимо для установления того, каким пациентам могут быть рекомендованы аэробные КРТ умеренной или высокой интенсивности в постоянном или интервальном режимах. В настоящее время доказано превосходство высокоинтенсивных интервальных физических тренировок перед постоянными тренировками средней интенсивности [12]. Известно также, что чем длительнее тренировки, тем лучше показатели выживаемости больных [13].

Всего 96 пациентам с высоким уровнем готовности к аэробным КРТ и низким риском развития НС предложен переход от аэробных КРТ средней интенсивности в течение 2 дней к интервальным высокоинтенсивным аэробным КРТ. Так, 41 пациенту с низким уровнем готовности к физическим тренировкам и средним риском развития НС предложены только аэробные КРТ умеренной/средней интенсивности. Аэробные КРТ рекомендовано проводить не менее 7 нед.

Обсуждение

В мировой литературе опубликовано 8 международных протоколов по стратификации кардиального риска с целью проведения эффективных и безопасных тренировочных программ у взрослых больных с кардиальной патологией, преимущественно с ИБС. Это протокол Американской ассоциации по сердечно-сосудистой и легочной реабилитации, протокол Американского колледжа по спортивной медицине, Американской ассоциации сердца, протокол Фредерика Пашкова, протоколы Бразильского общества кардиологов, Французского общества кардиологов и 2 протокола Испанского общества кардиологов [14–20]. Анализ этих программ показал отсутствие единых стандартов и полной согласованности в данном вопросе [21]. Различия оценивались в диапазоне статистической значимости 5%, и в большинстве протоколов проводились дополнительные исследования для выявления кардиального риска сердечно-сосудистых событий. Наиболее часто применяемым исследованием для этих целей являлся эргоспирометрический тест. Этот метод обладает высокой специфичностью и надежностью, позволяет

выявить ишемию миокарда, аритмии и, что самое главное, дает значение показателя MET (метаболического эквивалента) [22].

Указанный анализ не позволил определить наилучший протокол стратификации риска пациентов для участия в тренировочных программах. Протокол стратификации риска Испанского общества кардиологов является единственным, который в качестве критерия классификации использует повторный ИМ, а протоколы Американской ассоциации сердца, Французского общества кардиологов и протокол Американской ассоциации по сердечно-сосудистой и легочной реабилитации используют в качестве критерия классификации историю внезапной сердечной смерти. Протокол Французского общества кардиологов отличается от других протоколов еще и тем, что использует классификацию Lown на основании данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Сцинтиграфия миокарда применяется в протоколах стратификации риска Испанского, Бразильского, Французского обществ кардиологов и в протоколе Пашкова, в последних двух также применяется стресс-эхокардиография. В протокол Американской ассоциации сердца, несмотря на применение обширной методологии стратификации риска пациентов, включены не все существующие ССЗ, поэтому невозможно определить риск для всех пациентов, включенных в тренировочные программы. Более того, в данном протоколе не учитывается сопутствующая патология.

M. Paul-Labrador и соавт. [23] провели анализ, могут ли протоколы по стратификации риска Американской ассоциации по сердечной и легочной реабилитации и Американской ассоциации сердца представлять ценность в прогнозе осложнений во время физических тренировок. Анализ показал, что ни один из этих протоколов не обладал эффективностью в таком прогнозе и не позволял причислить пациентов к высокому риску развития осложнений ввиду низкой положительной предиктивной значимости и низкой чувствительности. Авторы проведенного анализа отмечают, что такие не обнадеживающие результаты обусловлены сочетанием отсутствия потенциальных предикторов риска и низкой частотой возникновения серьезных осложнений в их исследовании.

J. Zoghbi и соавт. [24] провели комбинированный анализ протокола Американской ассоциации по сердечной и легочной реабилитации и шкалы индекса коморбидности по Charlson (балльную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний). Оказалось, что предиктивная значимость протоколов была наибольшей при их комбинированном использовании. Таким образом, при стратификации риска различных осложнений целесообразно и наиболее эффективно как применение кардиальных факторов риска, так и оценка несердечных сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, цереброваскулярные заболевания и заболевания периферических артерий.

При анализе протокола стратификации риска Французского общества кардиологов в 65 кардиореабилитационных центрах Франции B. Pavy и соавт. [25] не смогли определить предиктивную значимость риска осложнений во время тренировочных программ. P. Vongvanich и соавт. [26] также не смогли определить предиктивную значимость риска осложнений во время тренировочных программ при анализе протокола стратификации риска Американской ассоциации по сердечной и легочной реабилитации. Авторы объясняют такие результаты низкой частотой развития серьезных осложнений во время тренировочных программ. Хотя несколько протоколов предлагают стратификацию риска с применением критериев, ассоциирующихся с повышенной заболеваемостью и летальностью в общей популяции. Таким образом, пока остается неясным, является ли общий риск кардиальных событий и риск во время тренировочных программ одним и тем же явлением.

В Российских клинических рекомендациях по кардиореабилитации и вторичной профилактике больных после АКШ представлена градация по функциональным классам ХСН для определения реабилитационного потенциала, включающая кардиореспираторную и общую физическую готовность [27]. С учетом сказанного мы решили расширить возможности и разработать новые подходы к оценке кардиореспираторной готовности для эффективного проведения аэробных КРТ после операций АКШ. Отличительной чертой нашего протокола является возможность оценки логичной закономерности взаимосвязи определенных показателей с кардиореспираторной пригодностью и возможным риском развития НС в результате КРТ, а также вероятность оценки отдаленной выживаемости у активно тренирующихся и не тренирующихся пациентов. Определены группы пациентов после АКШ с низким и высоким уровнем готовности к физической кардиореабилитации. Это необходимо для безопасного и эффективного проведения аэробных КРТ умеренной или высокой интенсивности в постоянном или интервальном режимах. Предложенный нами для практического использования протокол ведения больных после операций АКШ содержит кратность, конкретные сроки контроля эффективности проводимых мероприятий, предикторы, по которым можно оценить качество и эффективность каждого индивидуального случая. Программы аэробных КРТ после АКШ следует начинать через 4 нед после операции, при неосложненном послеоперационном течении и уровне ТФН в диапазоне от 6,3±0,3 до 8,5±1,1 METs. Длительность аэробных КРТ должна составлять 150 мин в неделю, продолжительность курса – не менее 7 нед. Рекомендуемый протокол отбора больных после АКШ для определения уровня готовности к выполнению аэробных КРТ согласно многофакторному регрессионному анализу должен включать спектр клинико-инструментальных и лабораторных показателей: ТФН в METs, шкалу RARE, ФИТ-тредмил-индекс, ФВ ЛЖ сердца, уровень гемоглобина и АЛТ.

Для оценки состояния пациентов, перенесших операции АКШ, и выбора оптимальной тренировочной программы ключевое значение отводится анализу риска развития НС, связанных с физическими тренировками, а также кардиореспираторной готовности. Внедрение стратегически новых алгоритмов подготовки больных кардиохирургического профиля к физическим тренировочным программам разной интенсивности с переходом от постоянных тренировок умеренной интенсивности к интервальным тренировкам высокой интенсивности позволяет принципиально изменить медицинские подходы в кардиореабилитации после операций на открытом сердце.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Какучая Теа Тамазовна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием кардиохирургического лечения и реабилитации взрослых больных с сердечной патологией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: ttkakuchaya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9383-2073

Джитава Тамара Георгиевна – канд. мед. наук, зам. зав. отд-нием кардиохирургического лечения и реабилитации взрослых больных с сердечной патологией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-6141-2231

✉**Tea T. Kakuchaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. E-mail: ttkakuchaya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9383-2073

Tamara G. Dzhitava – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-6141-2231

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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

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

Куулар Аржана Макаровна – канд. мед. наук, науч. сотр., врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-2133-9674

Пачуашвили Нона Важаевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-0076-775X

Токаева Зарина Казбековна – канд. мед. наук, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-8852-8197

Arjana M. Kuular – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-2133-9674

Nona V. Pachuashvili – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-0076-775X

Zarina K. Tokaeva – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-8852-8197

Литература/References

1. Messerli FH, Messerli AW, Lüscher TF. Eisenhower's Billion-Dollar Heart Attack – 50 Years Later. *N Eng J Med*. 2005;353:1205-7.
2. Кардиореабилитация и вторичная профилактика. Под ред. Д.М. Аронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Cardiac Rehabilitation and secondary prevention. Ed. DM Aronov. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
3. Lacombe SP, LaHaye SA, Hopkins-Rosseel D, et al. Identifying patients at low risk for activity-related events: the RARE Score. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014;34(3):180-7. DOI:10.1097/HCR.0000000000000045
4. Schooling CM, Kelvin EA, Jones HE. Alanine transaminase has opposite associations with death from diabetes and ischemic heart disease in NHANES III. *Ann Epidemiol*. 2012;22(11):789-98.
5. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis*. 2007;191(2):391-6.
6. Kogan M, Klempfnerb R, Lotana D, et al. Low ALT blood levels are associated with lower baseline fitness amongst participants of a cardiac rehabilitation program. *J Exerc Sci Fit*. 2018;16(1):1-4. DOI:10.1016/j.jesf.2017.11.002
7. Peltz-Sinvani N, Klempfner R, Ramaty E, et al. Low ALT Levels Independently Associated with 22-Year All-Cause Mortality Among Coronary Heart Disease Patients. *J Gen Intern Med*. 2015;31(2):209-14.
8. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998;279(3):217-21. DOI:10.1001/jama.279.3.217
9. Mani A, Singh T, Calton R, et al. Cardiovascular response in anemia. *Indian J Pediatr*. 2005;72:297-300.
10. Ranucci M, La Rovere MT, Castelvecchio S, et al. Postoperative anemia and exercise tolerance after cardiac operations in patients without transfusion: what hemoglobin level is acceptable? *Ann Thorac Surg*. 2011;92(1):25-31.
11. Cuenza LR, Yap EML, Ebba E. Assessment of the prognostic utility of the FIT treadmill score in coronary artery disease patients undergoing cardiac rehabilitation. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2019;11(1):8-13. DOI:10.15171/jcvtr.2019.02
12. Бокерия Л.А., Какучая Т.Т., Джитава Т.Г., и др. Эффективность современных аэробных интервальных физических тренировок в реабилитации взрослых больных после операций на открытом сердце. *Новости сердечно-сосудистой хирургии*. 2019;3(3):161-72 [Bockeria LA, Kakuchaya TT, Dzhitava TG, et al. Efficiency of comprehensive aerobic interval trainings in adult patients after open heart surgery. *News of Cardiovascular Surgery*. 2019;3(3):161-72 (in Russian)]. DOI:10.24022/2588-0284-2019-3-3-161-172
13. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. 10-Year Exercise training in Chronic Heart Failure: A Randomized Controlled Trial. *JACC*. 2012;60:1521-8.
14. American College of Sports Medicine. Diretrizes do ACSM para o teste de esforço e sua prescrição. Taranto G, translator. 7th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
15. Moraes RS. Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(5):431-40.
16. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104(14):1694-740. DOI:10.1161/hc3901.095960
17. Pashkow FJ. Issues in contemporary cardiac rehabilitation: a historical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(3):822-34. DOI:10.1016/0735-1097(93)90116-I
18. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Diretrizes para reabilitação cardíaca e programas de prevenção secundária. Marx AG, translator. 4th ed. São Paulo: Roca, 2007.
19. Monpère C, Sellier P, Meurin P, et al. Recommandations de la Société française de cardiologie concernant la pratique de la réadaptation cardiovasculaire chez l'adulte. Version 2. *Arch Mal Coeur*. 2002;95(10):962-97.
20. Velasco JA, Cosín J, Maroto JM, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevencíon cardiovascular y rehabilitación cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(8):1095-120. DOI:10.1016/S0300-8932(00)75211-0
21. Santos AAS, Silva AKF, Vanderlei FM. Analysis of agreement between cardiac risk stratification protocols applied to participants of a center for cardiac rehabilitation. *Braz J Phys Ther*. 2016;20(4):298-305.
22. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(2):191-225.
23. Paul-Labrador M, Vongvanich P, Merz CNB. Risk stratification for exercise training in cardiac patients: do the proposed guidelines work? *J Cardiopulm Rehabil*. 1999;19(2):118-25. DOI:10.1097/00008483199903000006
24. Zoghbi GJ, Sanderson B, Breland J, et al. Optimizing risk stratification in cardiac rehabilitation with inclusion of a comorbidity index. *J Cardiopulm Rehabil*. 2004;24(1):8-13.
25. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, et al. Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation. *Arch Intern Med*. 2006;166(21):2329-34.
26. Vongvanich P, Paul-Labrador MJ, Merz CNB. Safety of medically supervised exercise in a cardiac rehabilitation center. *Am J Cardiol*. 1996;77(15):1383-5.
27. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца. Реабилитация и вторичная профилактика. *CardioСоматика*. 2016;7(3-4):5-71 [Bockeria LA, Aronov DM. Russian clinical guidelines. Coronary bypass surgery in patients with ischemic heart disease. Rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3-4):5-71 (in Russian)].
28. Radford NB, DeFina LF, Leonard D, et al. Cardiorespiratory fitness, coronary artery calcium, and cardiovascular disease events in a cohort of generally healthy middle-age men: results from the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2018;137:1888-95. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032708

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021

Статья опубликована / Article published: 30.09.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201027

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние физической реабилитации на показатели кислородного и лактатного статуса у «инотроп-зависимых» больных с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса

М.А. Борцова✉, Е.А. Демченко, А.Е. Баутин, П.А. Федотов, А.О. Маричев, М.А. Федорова, Л.О. Корнева, М.Ю. Ситникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние физической реабилитации на динамику показателей кислородного и лактатного статуса у «инотроп-зависимых» пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса (ФК).

Материал и методы. Рандомизированное проспективное исследование включило 120 мужчин 18–65 лет, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в связи с ХСН III–IV ФК, фракцией выброса левого желудочка ≤30%, артериальным давлением ≥90/60 мм рт. ст. Пациенты, получавшие добутамин или допамин ≥2 нед, рандомизированы на 3 группы: 1-я – участие в программе физической реабилитации (ПФР), 2-я – без участия; 3-я группа – пациенты без инотропной поддержки, участвующие в ПФР.

Результаты. Коэффициент экстракции кислорода ($КЭО_2$) в покое был повышен, а сатурация центральной венозной крови ($ScvO_2$) снижена во всех группах исходно, через 3 и 6 мес. Исходно в покое лактат центральной венозной крови (лактат) был в норме во всех группах. К 6-му месяцу лактат во 2-й группе стал выше, чем в 1 (p=0,005) и 3-й (p=0,008). Исходно, через 3 и 6 мес на пике физической нагрузки (ФН) в 1 и 3-й группах лактат и $КЭО_2$ увеличивались, а $ScvO_2$ снижался без развития жизнеугрожающих нежелательных явлений. К 6-му месяцу в 1 и 3-й группах увеличились дистанция теста с 6-минутной ходьбой (p=0,004 и p<0,00001) и сила мышц кисти (p=0,01 и p=0,005 соответственно).

Заключение. У больных с ХСН III–IV ФК в покое вне зависимости от участия в ПФР и инотропной терапии имелись сопоставимые нарушения кислородного статуса, характеризующиеся снижением $ScvO_2$ и повышением $КЭО_2$ при отсутствии снижения сатурации артериальной крови. На пике аэробной ФН легкой и средней интенсивности у больных с терминальной ХСН вне зависимости от инотропной поддержки происходило сопоставимое увеличение уровня лактата и $КЭО_2$, а также снижение $ScvO_2$, что не сопровождалось жизнеугрожающими нежелательными явлениями. Участие «инотроп-зависимых» пациентов в ПФР ассоциировано с уменьшением лактата крови в покое, что наряду с увеличением мышечной силы кисти и толерантности к ФН может свидетельствовать в пользу улучшения состояния мышечной ткани.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, допамин, добутамин, реабилитация, лактат, экстракция кислорода

Для цитирования: Борцова М.А., Демченко Е.А., Баутин А.Е., Федотов П.А., Маричев А.О., Федорова М.А., Корнева Л.О., Ситникова М.Ю. Влияние физической реабилитации на показатели кислородного и лактатного статуса у «инотроп-зависимых» больных с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса. CardioСоматика. 2021; 12 (3): 147–157.
DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201027

Введение

Многие десятилетия терминальное течение сердечной недостаточности (СН) считалось противопоказанием к физической реабилитации (ФР) [1]. Несмотря на появление доказательств эффективности и безопасности физических тренировок (ФТ) у больных с хронической СН (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) [2, 3], участие в программе ФР (ПФР) до настоящего времени рекомендовано больным только в случае отсутствия потребности в инотропной терапии [3, 4]. Данные рекомендации основаны на отсутствии доказательной базы по безопасности и эффективности ФР у этой категории больных и имеющихся

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
ИМТ – индекс массы тела
КОС – кислотно-основное состояние
$КЭО_2$ – коэффициент экстракции кислорода
ЛА – легочная артерия
ЛЖ – левый желудочек
НЯ – нежелательные явления
ПЖ – правый желудочек
ПФР – программа физической реабилитации
СН – сердечная недостаточность
СНС – симпатическая нервная система
ТМТ – тощая масса тела
ТС – трансплантация сердца
ТФН – толерантность к физической нагрузке
ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФН – физическая нагрузка
ФР – физическая реабилитация
ФТ – физическая тренировка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ – эхокардиография
NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид
pH – концентрация ионов водорода
$ScvO_2$ – сатурация кислородом центральной венозной крови
SpO_2 – сатурация кислородом артериальной крови
SvO_2 – сатурация кислородом венозной крови

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201027

ORIGINAL ARTICLE

Influence of physical rehabilitation on oxygen and lactate status in "inotrope-dependent" patients with chronic heart failure in class III–IV

Maria A. Bortsova✉, Elena A. Demchenko, Andrey E. Bautin, Petr A. Fedotov, Aleksandr O. Marichev, Maria A. Fedorova, Lubov O. Korneva, Maria Yu. Sitnikova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To assess the effect of physical rehabilitation on dynamics of oxygen andlactate status indicators in "inotrope-dependent" patients with stable chronic heart failure (CHF) of III–IV functional class (FC).

Material and methods. A randomized prospective study included 120 men, aged 18–65, hospitalized at Almazov National Medical Research Centre due to CHF III–IV FC,left ventricular ejection fraction (LVEF) ⩽30%; with blood pressure (BP)⩾90/60 mm Hg. Patients who received dobutamine or dopamine for ⩾2 weeks were randomized into 3 groups: 1st – participating in the program of physical training (PPT), 2nd – not participating; 3rd group – patients without inotropic support participating in PPT.

Results. Oxygen extraction ratio (O_2ER) at rest was increased, while central venous oxygen saturation ($ScvO_2$) was decreased in all groups at baseline, after 3 and 6 months. Initially, at rest, central venous bloodlactate (lactate) was normal in all groups. By the 6th month,lactate in group 2 became higher than in group 1 (p=0.005) and group 3 (p=0.008). Initially, after 3 and 6 months, at peak of exercise in groups 1 and 3,lactate and O_2ER increased, and $ScvO_2$ decreased without development oflife-threatening adverse events. By the 6th month, in groups 1 and 3, the distance of 6-minute walk test increased: p=0.004 and p<0.00001 and the strength of hand muscles increased: p=0.01 and p=0.005.

Conclusion. In patients with CHF III–IV FC at rest, regardless of participation in PPT and inotropic therapy, there were comparable disturbances of oxygen status, characterized by decreasedlevel of $ScvO_2$ and increasedlevel of O_2ER, in the absence of decrease in arterial blood saturation. At peak of aerobic exercise of mild and moderate intensity in patients with advanced CHF, regardless of inotropic support, there was a comparable increase in thelevel oflactate and O_2ER, as well as a decrease in $ScvO_2$, which was not accompanied bylife-threatening adverse events. The participation of "inotrope-dependent" patients in PPT is associated with decrease in blood lactate at rest, which, along with increase in hand muscle strength and exercise tolerance, may indicate an improvement in condition of muscle tissue.

Keywords: chronic heart failure, dopamine, dobutamine, rehabilitation,lactate, oxygen extraction

For citation: Bortsova MA, Demchenko EA, Bautin AE, Fedotov PA, Marichev AO, Fedorova MA, Korneva LO, Sitnikova MYu. Influence of physical rehabilitation on oxygen andlactate status in "inotrope-dependent" patients with chronic heart failure in class III–IV. Cardiosomatics. 2021; 12 (3): 147–157. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201027

предположениях о повышенном риске развития нежелательных явлений (НЯ) во время ФТ на фоне инотропной терапии [5].

Неблагоприятные эффекты инотропных препаратов опосредованы стимуляцией β-адренорецепторов, повышением уровня катехоламинов, которые, в свою очередь, увеличивают потребность миокарда в кислороде и риск ишемии, потенцируют апоптоз кардиомиоцитов, обусловливают ухудшение функции левого желудочка (ЛЖ) и прогрессирование СН [6], а также увеличивают риск желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [7].

На пике физической нагрузки (ФН) у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ также происходит активация симпатической нервной системы (СНС), направленная на прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС), поддержание сердечного выброса и уровня артериального давления (АД) [8].

Таким образом, предположение о взаимоотягощающем негативном влиянии на сердечно-сосудистую систему инотропных препаратов и активации СНС на пике ФН до настоящего времени не позволило включить в рекомендации использование ФТ у «инотроп-зависимых» больных с ХСН III–IV ФК.

Тем не менее нами найдены опубликованные одиночные нерандомизированные исследования и клинические случаи, показывающие положительное влияние ФТ на скелетную мускулатуру и хорошую переносимость ФР у больных с ХСН III–IV ФК, получающих добутамин [9–11].

Первые результаты проведенного нами пилотного исследования у «инотроп-зависимых» пациентов со стабилизацией течения ХСН на уровне III–IV ФК опубликованы ранее [12, 13] и показали клиническую эффективность и безопасность применения ФТ у этих пациентов.

Ключевую роль в ограничении ФН у больных с низкой ФВ играет уменьшение доставки кислорода, обусловленное нарушением функции ЛЖ, и снижение способности утилизации кислорода вследствие мышечной атрофии и ферментативных нарушений в митохондриях [14–16]. В конечном счете одним из маркеров интенсификации использования анаэробного метаболизма при ФН служит значительное увеличение уровня лактата крови, как правило, выше 6 ммоль/л [17], обозначаемого как лактатный порог [18, 19]. Увеличение уровня лактата крови приводит к развитию лактат-ацидоза, нарушению функционирования ферментативных систем, повреждению мембран мышечных клеток [17, 20, 21], обусловливающих развитие симптомов, лимитирующих ФН.

Нормальные значения коэффициента экстракции кислорода ($КЭО_2$) в покое составляют около 20–30%. У пациентов с ХСН этот показатель в покое может быть как нормальным, так и повышенным. На пике ФН у больных с ХСН происходит увеличение экстракции кислорода тканями, сопровождающееся снижением насыщения кислородом венозной крови (SvO_2) [8, 22].

Среди имеющейся литературы нами не найдено работ, посвященных сравнительной оценке уровня лактата крови и величины экстракции кислорода у «инотроп-зависимых» пациентов и больных, не нуждающихся в инотропной терапии, а также изменению этих показателей на пике ФН в зависимости от потребности в инотропной поддержке [16, 23–25].

Цель исследования – сравнительная оценка динамики показателей кислородного, лактатного статуса и показателей кислотно-основного состояния (КОС) на фоне ФТ у «инотроп-зависимых» и «инотроп-независимых» пациентов с ХСН III–IV ФК.

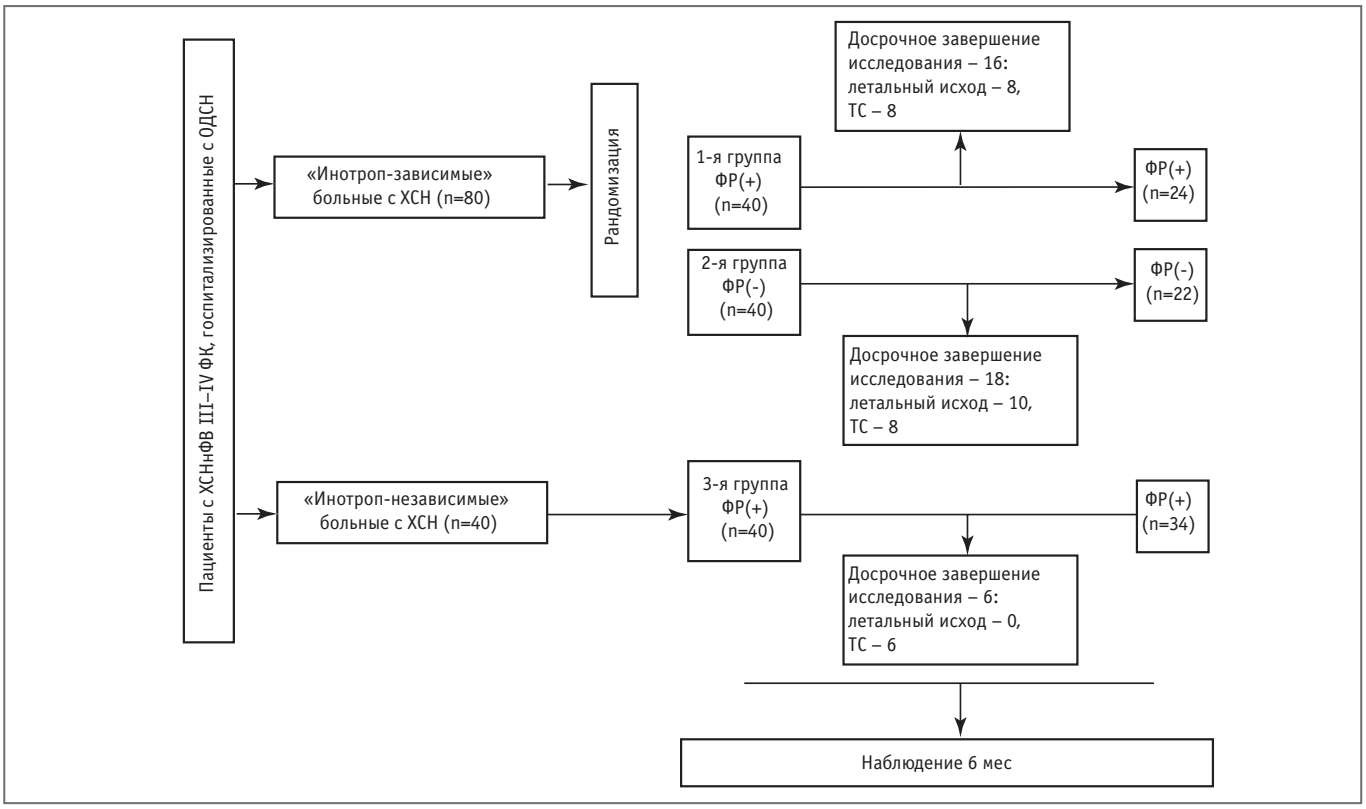


Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. ХСНнФВ – ХСН с низкой ФВ, ОДСН – острая декомпенсированная СН, ФР(+) – группа пациентов, участвующих в ПФР, ФР(-) – группа пациентов, не участвующих в ПФР.

Fig. 1. Design of the study.

Материал и методы

Проспективное рандомизированное исследование, одобренное Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (протоколы №122 от 16.06.2014 и №145 от 13.08.2018), включило 120 человек.

Критерии включения: мужчины 18–65 лет, стационарное лечение в связи с декомпенсацией терминальной ХСН III–IV ФК в специализированных кардиологических отделениях для больных с СН ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с ФВ ЛЖ≤30% (по Симпсону) вследствие ишемической болезни сердца или дилатационной кардиомиопатии, АД, измеренное сидя, ≥90/60 мм рт. ст., оптимальная медикаментозная терапия ХСН, терапия допамином или добутамином в течение ≥2 нед – при наличии показаний.

Критерии невключения: нестабильность гемодинамики, потребность в комбинированной инотропной поддержке или увеличении доз инотропных или мочегонных препаратов; пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии; ЧСС в покое на момент включения >100 уд/мин; предшествующие состояния: нестабильная стенокардия в течение 1 мес, инфаркт миокарда – 3 мес, острое нарушение мозгового кровообращения – 6 мес; сопутствующая патология, влияющая на 6-месячный прогноз жизни; низкая комплаентность и выраженные интеллектуально-мнестические нарушения.

Методы исследования. Толерантность к ФН (ТФН) оценивали с помощью теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), структурно-функциональные характеристики миокарда оценивали при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате General Electric Vivid 7 (США); уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas e 411 (Roche, Швейцария); забор крови для оценки уровня лактата крови, КОС, газового состава осуществляли из центрального венозного катетера, расположенного в верхней полой вене, оценка показателей производилась на анализаторе кислотно-щелочного и газового состава крови ABL800 FLEX (Radiometer Medical, Дания). За нормальные значения лактата крови в покое принимали уровень лактата ≥2,2 ммоль/л, показателем кислотности считали отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов водорода (pH), за нормальные значения которого принимали pH в пределах 7,3–7,4 ед; сатурацию артериальной крови (SpO_2) измеряли пульсоксиметром мониторов пациента Beneview T5, Mindray (Германия); расчет $КЭО_2$ производили по формуле: $[(SpO_2\text{-}ScvO_2)/SpO_2]\times100$, где SpO_2 – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (%); $ScvO_2$ – насыщение гемоглобина центральной венозной крови кислородом (%); 100 – коэффициент пересчета в проценты.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела (кг)/рост ($м^2$). Оценка тощей массы тела (ТМТ) проводилась методом Durnin–Womersley [26] с помощью калипера GPM (DKSH, Швейцария) путем измерения 4 кожно-жировых складок в стандартных точках (на уровне средней трети плеча над бицепсом и над трицепсом; на уровне нижнего угла лопатки; в правой паховой области на 2 см выше средней пупартовой связки). Выявление отклонений ТМТ определяли исходя из следующих норм: мужчины в возрасте 18–34 лет – 59,9±5,4 кг, в возрасте 35–54 лет – 59,4±5,4 кг, в возрасте 55–74 лет – 57,7±5,5 кг [27]. Мышечную силу рук оценивали с помощью кистевого динамометра (ДК-100, АО «Нижнетагильский медико-инструментальный завод»), силовой индекс (%) рассчитывали по формуле: сила кисти (кг)/масса тела (кг) × 100%, где сила кисти (кг) = сила кисти (даН) × 0,98[1], где показатель <65% – ниже среднего.

[1]Письмо Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 5 мая 2012 г. №14-3/10/1-2819 Об утверждении методических рекомендаций «Оказание медицинской помощи взрослому населению в Центрах здоровья».

Дизайн и ход исследования. После подписания информированного согласия пациенты, которые получали инотропную терапию допамином или добутамином, рандомизированы методом случайных чисел на 2 группы: 1-я группа участвовала в ПФР, 2-я группа не участвовала в ПФР. В группу 3 включены пациенты с терминальной ХСН, не нуждающиеся в инотропной поддержке, но участвующие в ПФР. Дизайн исследования представлен на **рис. 1**.

Изучаемые параметры. Исходно, через 3 и 6 мес исследования у пациентов всех групп оценивали дистанцию ТШХ, ИМТ, ТМТ, мышечную силу предплечья, показатели ЭхоКГ. Также исходно, через 3 и 6 мес в покое оценивались показатели кислородного статуса, КОС и уровень лактата: SpO_2 (%), сатурация центральной венозной крови кислородом – $ScvO_2$ (%), $КЭО_2$, показатель кислотности – отрицательный десятичный логарифм (pH), лактат центральной венозной крови, а у больных 1 и 3-й групп эти же показатели определяли и *на пике ФН*. Параметры центральной гемодинамики оценивали исходно и через 6 мес исследования.

Метод ФР. Принципы ФР описаны нами ранее [12, 13]. ПФР инициировалась с аэробных ФТ очень низкой интенсивности с последующим их увеличением до средней интенсивности.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Результаты представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения от среднего (M±SD) для нормального распределения или значения медианы и нижнего и верхнего квартилей Me [LQ; UQ] для распределения, не отвечающего нормам нормального распределения. Эффект сдвига и достоверность различий (p) оценивали с использованием непараметрических критериев Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для независимых выборок, Фридмана и Вилкоксона – для зависимых выборок. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Сравнение частот бинарного признака проводилось с помощью таблиц сопряженности с оценкой точного критерия Фишера («Фишера p») в несвязанных группах и оценкой критерия МакНемера («МакНемера p») в связанных группах. В случае множественных сравнений использовалась поправка Холма–Бонферрони. Так, при сравнении 3 групп для 1-го (наименьшего) уровня значимости $p=0,017$, для 2-го уровня $p=0,025$, для 3-го – $p=0,05$.

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в **табл. 1**.

При включении в исследование больные 1 и 2-й групп были сопоставимы по основным показателям тяжести состояния, таким как ФВ ЛЖ, ФК ХСН, уровень NT-proBNP, ЧСС, частота дыхательных движений (ЧДД), показателям гемодинамики, SpO_2 и $ScvO_2$, $КЭО_2$, значению pH, BE и лактата крови **(см. табл. 1)** и характеру проводимой терапии **(табл. 2 и 3)**.

Инотропная терапия допамином или добутамином в 1 и 2-й группах назначалась в соответствии с имеющимися рекомендациями [2, 28, 29] больным с сохранением клиники ХСН на уровне III–IV ФК несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, уровнем АД≤100/70 мм рт. ст и признаками гипоперфузии тканей. Отмена инотропных препаратов осуществлялась постепенно у больных, достигших регресса отечного синдрома, при стабилизации АД на уровне ≥90/60 мм рт. ст., с разрешением признаков органной недостаточности и не имеющих признаков декомпенсации состояния на фоне снижения доз инотропных препаратов.

При включении в исследование средние дозы допамина составляли 3,0 [2,0; 5,0] мкг/кг/мин в 1-й группе и 3,0 [2,5; 4,0] мкг/кг/мин во 2-й, а добутамина – 4,0 [3,5; 6,0] и 3,5 [3,0; 5,0] мкг/кг/мин в 1 и 2-й группах соответственно **(см. табл. 2)**.

Результаты

К 6-му месяцу закончили наблюдение 24 (60%) и 22 (55%) пациента 1 и 2-й групп соответственно ($p>0,05$), а в 3-й группе – 34 (85%) пациента, что в 1,4 и 1,5 раза превышало этот показатель в 1 и 2-й группах ($p_1=0,02$, $p_2=0,006$). Причинами досрочного окончания наблюдения стали трансплантация сердца (ТС), которая выполнена у 8, 8 и 6 человек в 1, 2 и 3-й группах соответственно, и смерть больных. Летальный исход в течение 6 мес исследования наступил у сопоставимого числа пациентов в 1 и 2-й группах (8 и 10 человек соответственно, $p>0,05$). В 3-й группе летальных случаев не было, что имело значимые различия как с 1 ($p=0,005$), так и со 2-й ($p=0,001$) группами.

Длительность инотропной поддержки сопоставима в 1 и 2-й группах ($p>0,05$) и составила 51 [37; 90] и 69 [32; 104] дней соответственно ($p=0,72$), а ее отмена стала возможна у 22 (55%) больных 1-й группы и 16 (40%) пациентов 2-й ($p=0,26$).

К 6-му месяцу наблюдения дозовый уровень β-адреноблокаторов повысился у пациентов всех групп при отсутствии значимых межгрупповых различий по числу больных, получающих эти препараты: 20 (87%) в 1, 19 (86%) во 2 и 31 (91%) в 3-й группах, а также достигнутому дозовому уровню, который составил в 1, 2 и 3-й группах соответственно 50,0 [37,5; 75,0], 31,3 [12,5; 43,8] и 62,5 [37,5; 100,0]% целевого.

Динамика ТФН. При включении в исследование дистанция ТШХ в 1 и 2-й группах была сопоставима и статистически значимо ниже, чем в 3-й группе **(см. табл. 3)**.

К 6-му месяцу наблюдения в 1 и 3-й группах отмечалось значимое увеличение дистанции ТШХ. Во 2-й группе прирост ТФН статистической значимости не достиг.

Динамика показателей ИМТ и ТМТ. Исходно, через 3 и 6 мес исследования пациенты всех групп не различались по ИМТ и ТМТ **(табл. 4)**. ТМТ сопоставимо снижена у больных всех исследуемых групп, тем не менее ни в одной из групп не было средних значений ИМТ, соответствующих кахексии.

При внутригрупповом анализе к 6-му месяцу наблюдения выявлена тенденция, не достигшая статистической значимости, к увеличению ИМТ и ТМТ в 1-й группе и к снижению во 2-й группе; в 3-й группе динамика отсутствовала.

Показатель мышечной силы кисти (силовой индекс) исходно, через 3 и 6 мес исследования был сопоставимо снижен по сравнению с нормальными значениями у больных всех групп. При внутригрупповом анализе к 6-му месяцу исследования выявлено значимое увеличение силового индекса мышц кисти только в группах больных, участвующих в ПФР.

Динамика ЭхоКГ-показателей. При включении в исследование **(см. табл. 1)**, а также через 3 и 6 мес пациенты всех 3 групп не различались по основным ЭхоКГ-параметрам и имели значимое снижение ФВ ЛЖ. Внутригрупповой анализ не выявил существенной динамики ФВ ЛЖ (по Симпсону), конечно-диастолического объема ЛЖ, конечно-систолического объема ЛЖ, ударного объема (УО), расчетного давления в легочной артерии – ЛА (мм рт. ст.), размера правого желудочка (ПЖ) в 4-камерной позиции и его сократимости ни в одной из исследуемых групп. Через 6 мес наблюдения в 3-й группе уменьшилась выраженность трикуспидальной недостаточности – ТН ($p=0,007$).

Динамика показателей кислородного статуса. Исходно, через 3 и 6 мес *в покое* SpO_2 была в пределах нормы во всех исследуемых группах **(табл. 5)**. При внутригрупповом анализе к 3 и 6-му месяцам не произошло значимых изменений SpO_2 в покое ни в одной из групп.

На пике ФН у пациентов 1-й группы исходно, через 3 и 6 мес не выявлялось значимого снижения SpO_2. В 3-й группе исходно и через 3 мес происходило статистически значимое ($p=0,003$

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient's characteristics

Показатель	Группа			*p*
	1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)	
Возраст (лет), Me [LQ; UQ]	53,5 [46,0; 57,5]	55,0 [52,0; 58,0]	56,5 [51,0; 59,0]	н/з
Выраженность ХСН				
ФК ХСН, Me [LQ; UQ]	3 [3; 4]	3 [3; 4]	3 [3; 4]	$p_{1,3}$=0,002
ХСН III ФК, человек (%)	30 (75)	36 (90)	38 (95)	н/з
ХСН IV ФК, человек (%)	10 (25)	4 (10)	2 (5)	
NT-proBNP (пг/мл), Me [LQ; UQ]	4394 [2381; 5009]	3812 [2299; 9907]	3063 [1611; 4376]	н/з
Анамнез				
Длительность ХСН (годы), Me [LQ; UQ]	2,0 [0,9; 5,0]	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 6,0]	н/з
ИБС, человек (%)	22 (55)	18 (45)	24 (60)	н/з
ДКМП, человек (%)	18 (45)	22 (55)	16 (40)	н/з
ФП и/или ТП, человек (%)	23 (58)	14 (35)	17 (43)	н/з
СД, человек (%)	12 (30)	12 (30)	8 (20)	н/з
ОНМК, человек (%)	6 (15)	1 (3)	8 (20)	н/з
ХОБЛ, человек (%)	14 (35)	10 (25)	15 (38)	н/з
Коронарное шунтирование, человек (%)	4 (10)	8 (20)	10 (25)	н/з
ЧКВ, человек (%)	16 (40)	6 (15)	12 (30)	н/з
СРТ-Д, человек (%)	14 (35)	9 (23)	4 (10)	н/з
ИКД, человек (%)	6 (15)	6 (15)	12 (30)	н/з
Гемодинамические показатели и ЧДД (сидя, в покое)				
АДс (мм рт. ст.), Me [LQ; UQ]	96 [90; 99]	95 [90; 100]	100 [95; 106]	н/з
АДср (мм рт. ст.), Me [LQ; UQ]	74 [70; 79]	73 [70; 80]	79 [72; 83]	н/з
АДд (мм рт. ст.), Me [LQ; UQ]	62 [60; 70]	63 [60; 65]	66 [60; 72]	н/з
ЧСС (уд/мин), Me [LQ; UQ]	81 [75; 94]	83 [76; 91]	71 [63; 80]	$p_{1,3}$=0,02 $p_{2,3}$=0,001
ЧДД (дыханий/мин), Me [LQ; UQ]	17 [16; 18]	17 [16; 18]	16 [16; 17]	н/з
Лабораторные показатели				
Гемоглобин (г/л), Me [LQ; UQ]	121 [112; 143]	132 [116; 151]	141 [130; 150]	н/з
Гематокрит (%), Me [LQ; UQ]	36,5 [34,1; 42,3]	40,4 [36,2; 44,6]	41,5 [38,9; 45,0]	н/з
Общий белок (г/л), Me [LQ; UQ]	69 [63; 74]	71 [68; 75]	72 [68; 75]	н/з
Альбумин (г/л), Me [LQ; UQ]	41 [37; 44]	39 [36; 44]	41 [42; 44]	н/з
pH (ед.), Me [LQ; UQ]	7,38 [7,36; 7,41]	7,41 [7,37; 7,44]	7,39 [7,35; 7,41]	н/з
BE (ммоль/л), Me [LQ; UQ]	-1,1 [-3,0; 1,3]	0,9 [-0,5; 3,0]	-0,3 [-2,0; 1,0]	н/з
Лактат в покое (ммоль/л), Me [LQ; UQ]	1,7 [1,3; 1,8]	1,8 [1,2; 2,2]	1,1 [0,8; 1,3]	$p_{1,3}$=0,01 $p_{2,3}$=0,009
SpO_2 (%), Me [LQ; UQ]	97 [96; 98]	97 [95; 98]	97 [96; 98]	н/з
$ScvO_2$ (%), Me [LQ; UQ]	57 [46; 65]	57 [50; 67]	55 [51; 65]	н/з
$КЭО_2$ (%), Me [LQ; UQ]	42 [32; 53]	42 [29; 49]	44 [33; 47]	н/з
Инструментальные показатели				
ЭхоКГ				
ФВ ЛЖ по Симпсону (%), Me [LQ; UQ]	21 [17; 29]	21 [17; 25]	24 [18; 26]	н/з
КДО ЛЖ (мл), Me [LQ; UQ]	215 [176; 270]	242 [202; 287]	244 [209; 299]	н/з
КСО ЛЖ (мл), Me [LQ; UQ]	170 [125; 220]	175 [152; 220]	184 [148; 238]	н/з
УО (мл), Me [LQ; UQ]	45 [36; 52]	42 [37; 61]	57 [44; 75]	н/з
ПЖ, 4-камерная позиция (мм), Me [LQ; UQ]	44 [38; 48]	44 [40; 48]	42 [38; 47]	н/з
Сократимость ПЖ, TAPSE (мм), Me [LQ; UQ]	9 [7; 17]	12 [10; 12]	14 [11; 16]	н/з
МН (степень), Me [LQ; UQ]	2,5 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,5; 3,0]	н/з

Таблица 1. Характеристика пациентов (Окончание)
Table 1. Patient's characteristics (The ending)

Показатель	Группа			*p*
	1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)	
ТН (степень), Me [LQ; UQ]	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	н/з
Расчетное давление в ЛА (мм рт. ст.), Me [LQ; UQ]	45 [37; 65]	45 [39; 54]	57 [40; 70]	н/з
ТФН и показатели мышечной системы				
ТШХ (м), Me [LQ; UQ]	147 [68; 180]	120 [30; 156]	280 [176; 295]	$p_{1,3}$=0,00002
				$p_{2,3}$=0,0002
ИМТ (кг/м^2), Me [LQ; UQ]	24,3 [20,5; 7,0]	25,2[22,7; 26,8]	26,0 [23,4; 29,3]	н/з
ТМТ (кг), Me [LQ; UQ]	53,2 [42,8; 57,6]	52,9 [49,3; 61,6]	54,2 [50,4; 60,1]	н/з
Сила мышц предплечья (даН), Me [LQ; UQ]	32 [29; 34]	34 [31; 38]	36 [30; 38]	н/з

Примечание. АДс – АД систолическое, АДд – АД диастолическое, АДср – АД среднее, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, МН – митральная недостаточность, ТН – трикуспидальная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора, ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. Здесь и далее в табл. 2–5: 1-я группа – «инотроп-зависимые» пациенты, участвующие в ПФР, 2-я группа – «инотроп-зависимые» пациенты, не участвующие в ПФР, 3-я группа – «инотроп-независимые» пациенты, участвующие в ПФР; LQ; UQ – нижний (25-й) и верхний (75-й) процентиль, н/з – незначимые различия (p>0,05).

Таблица 2. Медикаментозная терапия на момент включения в исследование
Table 2. Drug therapy when included into research

Препараты	Группа			*p* между группами
	1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)	
ИАПФ/АРА, человек (%)	6 (15)	8 (20)	34 (85)	$p_{1,3}$=0,0001
				$p_{2,3}$=0,0001
ИАПФ/АРА, процент рекомендованной дозы	12,5 [6,3; 12,5]	10,2 [6,2; 18,8]	25,0 [12,5; 50,0]	н/з
β-Адреноблокаторы, n (%)	36 (90)	40 (100)	33 (8%)	н/з
β-Адреноблокаторы (процент целевой дозы), Me [LQ; UQ]	25,0 [12,5; 50,0]	21,9 [6,3; 43,8]	50,0 [25,0; 68,8]	p_{3}=0,023
				$p_{2,3}$=0,007
АМКР, n (%)	40 (100)	34 (85)	38 (95)	н/з
Фуросемид внутривенно (Лазикс), n (%)	22 (55)	28 (70)	6 (15)	p_{3}=0,008
				$p_{2,3}$=0,008
Фуросемид таблетки, n (%)	4 (10)	8 (20)	18 (45)	$p_{1,3}$=0,01
Торасемид, n (%)	28 (70)	20 (50)	18 (45)	н/з
Гидрохлортиазид, n (%)	14 (35)	8 (20)	5 (13)	н/з
Ацетазоламид, n (%)	14 (35)	14 (35)	11 (28)	н/з
Дигоксин, n (%)	2 (5)	8 (20)	1 (3)	н/з
Ивабрадин, n (%)	6 (15)	8 (20)	0	н/з
Амиодарон, n (%)	22 (55)	16 (40)	6 (15)	$p_{1,3}$=0,009
Допамин, n (%)	22 (55)	31 (78)	–	н/з
Дозы допамина, мкг/кг/мин	3,0 [2,0; 5,0]	3,0 [2,5; 4,0]	–	н/з
Добутамин, n (%)	18 (45)	9 (23)	–	н/з
Дозы добутамина, мкг/кг/мин	4,0 [3,5; 6,0]	3,5 [3,0; 5,0]	–	н/з

Примечание. ИАПФ/АРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Таблица 3. Динамика ТШХ
Table 3. Dynamics of 6-minute walk

Признак	Точки исследования	Группа			*p*
		1-я (n=40)	2-я (n=40)	3-я (n=40)	
ТШХ (м), Me [LQ; UQ]	A. Исходно	147 [68; 180]	120 [30; 156]	280 [176; 295]	$p_{1,3}$=0,00002
					$p_{2,3}$=0,0002
	B. 3 мес	250 [150; 310]	157 [100; 276]	300 [290; 350]	$p_{2,3}$=0,006
	C. 6 мес	435 [300; 520]	246 [120; 350]	360 [310; 415]	н/з
p (внутри группы)		$p_{A,B}$=0,0001	н/з	$p_{A,B}$<0,00001	
		$p_{A,C}$=0,004		$p_{A,C}$<0,00001	
		$p_{B,C}$=0,004		$p_{B,C}$<0,00001	

Таблица 4. Динамика ИМТ, ТМТ, силы мышц предплечья
Table 4. Dynamics of body mass index, lean body mass and forearm muscle strength

Признак	Точки исследования	Группа			*p*
		1-я	2-я	3-я	
ИМТ (кг/м^2), Me [LQ; UQ]	A. Исходно	24,3 [20,5; 27,0]	25,2 [22,7; 26,8]	26,0 [23,4; 29,3]	н/з
	B. 3 мес	24,2 [22,5; 25,9]	24,5 [22,5; 28,4]	25,6 [22,8; 28,4]	н/з
	C. 6 мес	25,3 [23,3; 27,6]	24,4 [24,0; 26,2]	25,9 [22,9; 29,4]	н/з
ТМТ (кг), Me [LQ; UQ]	A. Исходно	53,2 [42,8; 57,6]	52,9 [49,3; 61,6]	54,2 [50,4; 60,1]	н/з
	B. 3 мес	54,5 [48,3; 61,6]	51,0 [49,5; 58,0]	54,3 [48,5; 59,5]	н/з
	C. 6 мес	54,1 [48,0; 60,8]	51,6 [49,3; 59,2]	54,5 [47,2; 59,8]	н/з
Силовой индекс (%), Me [LQ; UQ]	A. Исходно	43 [37; 48]	42 [36; 49]	42 [38; 49]	н/з
	B. 3 мес	47 [40; 53]	42 [38; 46]	46 [44; 50]	н/з
	C. 6 мес	48 [38; 52]	45 [44; 49]	48 [45; 55]	н/з
p (внутри группы)	$p_{A,B}$=0,04	н/з	$p_{A,B}$=0,0005		
	$p_{A,C}$=0,01		$p_{A,C}$=0,005		
			$p_{B,C}$=0,02		

для обеих точек), но не патологическое (не ниже 90%) снижение SpO_2, однако через 6 мес снижения SpO_2 не наблюдалось.

При межгрупповом анализе исходно, через 3 и 6 мес значения SpO_2 были сопоставимы во всех группах *в покое*, а также в 1 и 3-й группах *на пике ФН* и через 1 ч после нее.

$ScvO_2$ *в покое* была сопоставимо снижена во всех группах как исходно, так и на 3 и 6-м месяцах исследования и соответствовала значениям <60% **(см. табл. 5)**. Внутригрупповой анализ *в покое* к 3 и 6-му месяцам не выявил значимой динамики среднего уровня $ScvO_2$ у пациентов 1 и 3-й групп, в то время как у пациентов 2-й группы наблюдалась тенденция к его снижению (с 57 до 50%), не достигшая статистической значимости.

На пике ФН исходно, через 3 и 6 мес наблюдения у больных 1 и 3-й групп отмечалось сопоставимое значимое снижение $ScvO_2$, которое не сопровождалось НЯ, потребовавшими прекращения участия в ПФР. При межгрупповом анализе в 1 и 3-й группах исходно, через 3 и 6 мес значимых различий в $ScvO_2$ *на пике ФН* не выявлялось.

$КЭО_2$ исходно, через 3 и 6 мес в покое был значительно сопоставимо повышен во всех трех группах **(рис. 2)**. При внутригрупповом анализе к 6-му месяцу наблюдения в 1 и 3-й группах не было выявлено значимой динамики $КЭО_2$ *в покое*; во 2-й группе наблюдалась статистически незначимая тенденция к его увеличению (с 42 до 47%).

На пике ФН в 1 и 3-й группах имело место значимое сопоставимое увеличение $КЭО_2$ как исходно, так и на 3 и 6-м месяцах наблюдения. В 1 и 3-й группах в течение всего исследования на фоне ФН у сопоставимого числа пациентов имели место НЯ, потребовавшие прекращения проводимого занятия и коррекции интенсивности ФТ, но не прекращения участия в ПФР: нарастание одышки – у 3 (7,5%) пациентов 1-й группы и у 2 (5%) – в 3-й; общая слабость – у 8 (20%) больных в каждой группе, приступы стенокардии – у 2 (5%) больных в каждой группе; снижение систолического АД – у 4 (10%) пациентов только в 1-й группе. Различия между числом осложнений в 1 и 3-й группах были статистически не значимы (p>0,05).

Динамика уровня лактата крови. Средний уровень лактата центральной венозной крови *исходно в покое* находился в пределах нормальных значений (<2,2 ммоль/л) во всех 3 группах пациентов **(рис. 3)**, не различался в 1 и 2-й группах, но был статистически значимо ниже у больных 3-й группы по сравнению с 1 (p=0,01) и 2-й (p=0,009).

К 3-му месяцу исследования средние значения лактата *в покое* во всех группах стали сопоставимы и не превышали 2,2 ммоль/л.

Таблица 5. Динамика показателей кислородного статуса в течение исследования
Table 5. Dynamics of oxygen markers during the study

Признак		Группа					*p* внутри группы
		1-я		2-я	3-я		
		в покое	на пике ФН	в покое	в покое	на пике ФН	
		1	2	3	4	5	
SpO_2 (%), Me [LQ; UQ]	A. Исходно	97 [96; 98]	97 [93; 98]	97 [95; 98]	97 [96; 98]	95 [93; 96]	$p_{4,5}$=0,003
	B. 3 мес	98 [96; 98]	97 [96; 97]	98 [95; 98]	97 [97; 98]	96 [95; 96]	$p_{4,5}$=0,01
	C. 6 мес	97 [97; 98]	97 [95; 98]	97 [96; 97]	98 [96; 99]	96 [95; 98]	н/з
p (внутри группы)		н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	
$ScvO_2$ (%), Me [LQ; UQ]	A. Исходно	57 [46; 65]	37 [26; 57]	57 [50; 67]	55 [51; 65]	39 [31; 45]	$p_{1,2}$=0,01 $p_{4,5}$=0,03
	B. 3 мес	58 [50; 62]	39 [34; 42]	52 [45; 60]	57 [47; 64]	38 [32; 46]	$p_{1,2}$=0,008 $p_{4,5}$=0,008
	C. 6 мес	57 [50; 65]	41 [37; 43]	50 [39; 57]	61 [57; 73]	44 [41; 49]	$p_{1,2}$=0,006 $p_{1,3}$=0,01 $p_{4,5}$=0,006
p (внутри группы)		н/з	н/з	н/з	н/з	н/з	

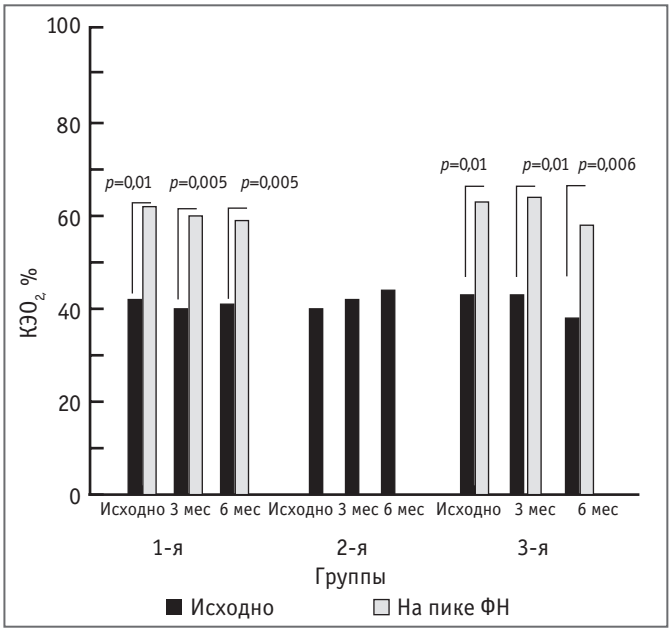


Рис. 2. Динамика КЭО2 в покое и на пике ФН в течение исследования.
Fig. 2. Dynamics of oxygen extraction ratio at rest and at the peak of exercise during the study.

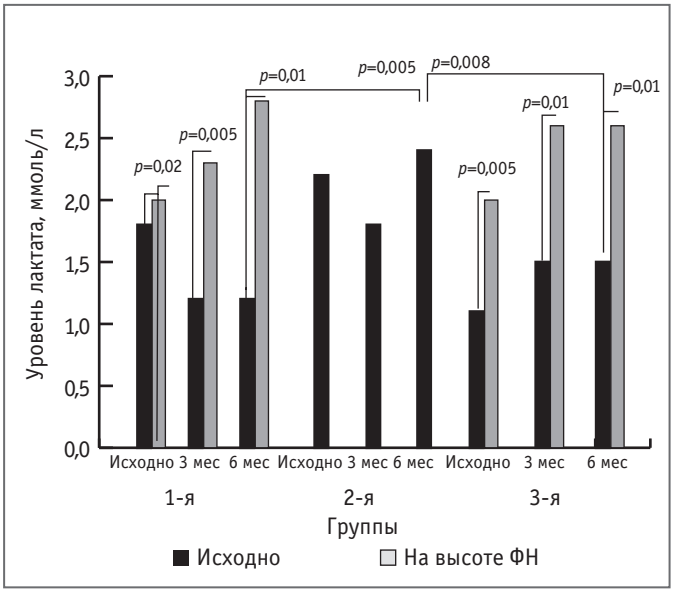


Рис. 3. Динамика уровня лактата центральной венозной крови в покое и на пике ФН в течение исследования.
Fig. 3. Dynamics of the central venous blood lactate level at rest and at the peak of exercise during the study.

К 6-му месяцу наблюдения *в покое* во 2-й группе выявлено увеличение среднегруппового значения лактата, который составил 2,3 ммоль/л, в то время как в 1-й группе отмечалась тенденция к его снижению до 1,1 ммоль/л; в 3-й группе динамики не было. Таким образом, к 6-му месяцу исследования уровень лактата центральной венозной крови стал значимо выше во 2-й группе по сравнению с 1 (p=0,005) и 3-й (p=0,008) группами.

На пике ФН в 1 и 3-й группах отмечалось значимое нарастание уровня лактата центральной венозной крови по сравнению с уровнем, определенным в покое, среднее значение которого в обеих группах не превышало 3 ммоль/л как исходно, так и на 3 и 6-м месяцах наблюдения.

При включении в исследование средний уровень pH центральной венозной крови в покое был в пределах нормальных значений, не различался во всех 3 группах и составлял: 7,38 [7,36; 7,41], 7,4 [7,37; 7,44] и 7,39 [7,35; 7,41] ед. в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

На пике ФН у пациентов 1 и 3-й групп исходно, через 3 и 6 мес не отмечалось значимого снижения pH крови. При этом бессимптомный ацидоз *на пике ФН* развился только у 1 (3%) пациента каждой группы на 3-м месяце исследования.

Обсуждение

Несмотря на многочисленные доказательства положительного влияния ФТ у пациентов с ХСН III–IV ФК [2, 3] предположение об усугублении активации СНС *на пике ФН* [8] на фоне использования добутамина [5] до настоящего времени не позволило включить в рекомендации применение ФТ у «инотроп-зависимых» больных с ХСН III–IV ФК. Данных о влиянии ФТ на клинико-функциональный статус больных с ХСН III–IV ФК, получающих допамин, нами не найдено.

В связи с отсутствием доказательной базы по применению ФТ у «инотроп-зависимых» больных первостепенной задачей нашего исследования стало получение доказательств безопасности применяемого немедикаментозного метода лечения.

Лимитирующие физическую активность симптомы (одышка и слабость) появляются у больных с ХСН III–IV ФК при выполнении минимальных физических нагрузок и во многом обусловлены повышением уровня лактата крови и лактат-ацидозом, развивающимися вследствие как снижения доставки кислорода, так и нарушения его утилизации тканями. Лактат-ацидоз, в свою очередь, потенцирует развитие гипервентиляции, ингибирование мышечных ферментов, снижение сократимости миокарда, активацию СНС, периферическую вазодилатацию артериол, вазоконстрикцию ЛА и периферических вен и резистентность к катехоламинам [20, 21]. Таким образом, выраженность изменений кислородного и лактатного статуса может являться критерием безопасности при выполнении ФН у больных с терминальной ХСН.

По выраженности сдвига SpO_2, SvO_2, $КЭО_2$, уровня лактата крови и их величине можно судить о безопасности выполняемой ФН и преимущественном использовании аэробного или анаэробного метаболизма.

В нашем пилотном рандомизированном исследовании получены первые результаты безопасности применения индивидуально разработанных ПФР у «инотроп-зависимых» пациентов, основанные на анализе показателей лактатного и кислородного статуса.

На протяжении всего исследования в 1 и 3-й группах *на пике ФН* не отмечалось снижения SpO_2<90%, что соответствовало общепринятым безопасным значениям при выполнении ФН [30].

Исходно, через 3 и 6 мес *в покое* во всех 3 группах больных выявлялось существенное (<65%) снижение уровня SvO_2 до 50–61%, подтверждающее компенсированное состояние экстракции кислорода у пациентов с тяжелым течением ХСН [31]. Исследований, посвященных выявлению границ безопасного уровня снижения SvO_2 *на пике ФН* у пациентов, получающих инотропную терапию, нами не найдено. В проведенном нами исследовании в течение всего времени наблюдения *на пике ФН* отмечалось сопоставимое в 1 и 3-й группах снижение SvO_2, достигающее минимально 37 [26; 57]% в 1-й группе и 39 [31; 45]% – в 3-й, что не сопровождалось жизнеугрожающими НЯ, потребовавшими полного прекращения участия в ПФР.

Проведенные ранее исследования описывают повышение $КЭО_2$ в покое у больных с ХСН III и IV ФК без длительной инотропной поддержки до 39±9 и 48±10% соответственно, а *на пике ФН* – до 71±5% при III ФК и 75±8% – при IV ФК [8]. Нами получены сопоставимые с этим исследованием данные: у пациентов всех 3 групп на протяжении всего исследования $КЭО_2$ был повышен в покое до 37–42% и нарастал *на пике ФН*, не превышая значений, полученных в исследовании, проведенном K. Weber и соавт. (1982 г.) [8].

Величина $КЭО_2$ зависит не только от уровня доставки кислорода, но и от способности мышечной и других тканей организма его утилизировать, что напрямую взаимосвязано с состоянием этих тканей, их кровоснабжением, митохондриальным аппаратом и диффузионной способностью [14, 25].

Одним из сложных моментов в оценке и интерпретации величины $КЭО_2$ у больных с ХСН является выраженная вариабельность его ответа на ФН. При снижении доставки кислорода может отмечаться как повышение, так и снижение экстракции кислорода мышечной тканью вследствие ухудшения диффузии кислорода, обусловленного ухудшением кровоснабжения, митохондриальными и ферментативными нарушениями [15, 16]. Таким образом, при развитии значительной кахексии в мышечной ткани снижается возможность утилизировать кислород. В такой ситуации *на пике ФН* не будет отмечаться значительного увеличения уровня экстракции кислорода, а показателем, характеризующим несоответствие доставки кислорода метаболическим потребностям, будет служить значительное повышение уровня лактата крови.

Наше исследование выявило, что исходно у «инотроп-зависимых» больных отмечался более высокий, хотя и не превышающий нормальных значений уровень лактата крови по сравнению с «инотроп-независимыми» пациентами, что представляется логичным, поскольку лактат является одним из показателей, отражающих недостаточность кровообращения и сопряженную с ней гипоперфузию тканей.

Известно, что при выполнении ФН транзиторное повышение уровня лактата крови до 5–6 ммоль/л не приводит к патологическим изменениям [17]. В проведенном нами исследовании в группах тренирующихся пациентов *на пике ФН* отмечалось сопоставимое значимое нарастание среднего уровня лактата крови, составлявшее <3 ммоль/л как исходно, так и на 3 и 6-м месяцах наблюдения, в большинстве случаев не сопровождавшееся развитием ассоциированного с ФТ лактат-ацидоза. Эти изменения, с одной стороны, свидетельствуют в пользу преимущественно аэробного характера выполняемой пациентами ФН, а с другой стороны, подтверждают ее безопасность.

В нашем пилотном исследовании у пациентов на фоне участия в ПФР не произошло обратного ремоделирования сердца, увеличения ФВ ЛЖ, существенной динамики ИМТ, а также $КЭО_2$ *в покое* ни в одной из групп, что представляется логичным, исходя из представления о терминальной СН, характеризующейся исчерпанностью резервов методов лечения, в том числе и ФР, в отношении улучшения структурных изменений миокарда [32]. Следует учитывать, что увеличение ТМТ было показано при использовании силовых/резистивных ФТ высокой интенсивности [5], которые не могли быть применимы у включенных в наше исследование больных в силу тяжести течения ХСН.

Улучшение структурно-функциональных показателей сердца при использовании аэробных ФТ у больных с ХСН I–III ФК было показано в исследованиях с продолжительностью >6 мес [33, 34], в то время как наблюдение в нашем исследовании было ограничено 6 мес в силу предполагаемой высокой вероятности досрочного его завершения вследствие ТС или летального исхода [35, 36].

Тем не менее отсутствие отрицательной динамики ИМТ, тенденция к снижению уровня лактата центральной венозной крови и нарастанию ТМТ у «инотроп-зависимых» больных с ХСН в сочетании с увеличением мышечной силы кисти и улучшением ТФН целесообразно рассматривать как положительный результат ФР.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали отсутствие критических изменений кислородного и лактатного статуса при участии «инотроп-зависимых» пациентов с терминальной стадией ХСН в индивидуализированной ПФР, выполняемой на аэробном уровне, и показали эффективность в отношении улучшения функционального статуса этих больных.

Заключение

У пациентов со стабильным течением ХСН III–IV ФК в покое вне зависимости от участия в ПФР и инотропной терапии выявлялись сопоставимые нарушения кислородного статуса, характеризующиеся существенным снижением $ScvO_2$ и повышением $КЭО_2$ при нормальном значении SpO_2.

На пике ФН низкой и средней интенсивности, выполняемой на аэробном уровне, у больных с терминальной ХСН вне зависимости от терапии инотропными препаратами происходило сопоставимое увеличение уровня лактата и $КЭО_2$, а также снижение $ScvO_2$, не сопровождавшиеся развитием лактат-ацидоза и клинически значимых НЯ и не требующие прекращения участия в ПФР.

Участие «инотроп-зависимых» пациентов с ХСН III–IV ФК в индивидуализированной ПФР ассоциировалось с уменьшением уровня лактата центральной венозной крови в покое, что наряду

с увеличением мышечной силы кисти и ТФН может свидетельствовать об улучшении состояния мышечной ткани у этих больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Госзадание номер АААА-А18-118042390120-3, 2018–2020 гг.

Funding. The study was supported by the Governmental Task, assignment number АААА-А18–118042390120–3 (2018–2020).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, протокол №122 от 16.06.2014, протокол №145 от 13.08.2018. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Compliance with ethical principles. The study was approved by the local ethics committee of Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia, protocol №122, on 16.06.2014 and protocol №145 on 13.08.2018. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Борцова Мария Александровна** – зав. кардиологическим отд-нием №8 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: marja_@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9694-7850

Демченко Елена Алексеевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. реабилитации, проф. каф. внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru; ORCID: 0000-0002-7173-0575

Баутин Андрей Евгеньевич – д-р мед. наук, доц., зав. науч.-исслед. лаб. анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: abautin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5031-7637

Федотов Петр Алексеевич – канд. мед. наук, вед. научн. сотр., зав. науч.-исслед. лаб. высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: drheart@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-1971

Маричев Александр Олегович – канд. мед. наук, зав. отд-нием анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии №7 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: marichevalexander@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7753-118X

Федорова Мария Александровна – мл. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, врач-кардиолог кардиологического отд-ния №8 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: skada-14@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3291-6884

Корнева Любовь Олеговна – мл. науч. сотр. науч.-исслед. лаб. высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, врач-кардиолог кардиологического отд-ния № 8 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: ljubovkornewa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6503-0310

Ситникова Мария Юрьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., рук. науч.-исслед. отд. сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: drsitnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0139-5177

✉**Maria A. Bortsova** – Head of Cardiology Department №8, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: marja_@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9694-7850

Elena A. Demchenko – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. E-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru; ORCID: 0000-0002-7173-0575

Andrey E. Bautin – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: abautin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5031-7637

Petr A. Fedotov – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. E-mail: drheart@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-1971

Aleksandr O. Marichev – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre. E-mail: marichevalexander@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7753-118X

Maria A. Fedorova – Res. Assist., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: skada-14@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3291-6884

Lubov O. Korneva – Res. Assist., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: ljubovkornewa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6503-0310

Maria Yu. Sitnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Centre. E-mail: drsitnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0139-5177

Литература/References

1. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:362-72. DOI:10.1016/0735-1097(88)90407-X
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
3. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3-40 [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Heart Failure*. 2017;18(1):3-40 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
4. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т, Арутюнов Г.П., и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 г., на Правлении ОССН 31 марта 2013 г. и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 г. *Сердечная недостаточность*. 2013;14(7):379-472 [Mareev VIu, Ageev FT, Arutiunov G.P., et al. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyi peresmotr). Utverzhdeny na Kongresse OSSN 7 dekabria 2012 g., na Pravlenii OSSN 31 marta 2013 g. i Kongresse RKO 25 sentiabria 2013 g. *Heart Failure*. 2013;14(7):379-472 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj.2013.7.1860
5. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):347-57. DOI:10.1093/eurjhf/hfr017
6. Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in endstage heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335(16):1182-9. DOI:10.1056/NEJM199610173351603
7. Krell MJ, Kline EM, Bates ER, et al. Intermittent, ambulatory dobutamine infusions in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J*. 1986;112(4):787-91. DOI:10.1016/0002-8703(86)90475-8

8. Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982;65(6):1213-23. DOI:10.1161/01.cir.65.6.1213
9. Kataoka T, Keteyian SJ, Marks CR, et al. Exercise training in a patient with congestive heart failure on continuous dobutamine. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(6):678-81. DOI:10.1249/00005768-199406000-00004
10. Amiya E, Taya M. Is Exercise Training Appropriate for Patients With Advanced Heart Failure Receiving Continuous Inotropic Infusion? A Review. *Clin Med Insights Cardiol*. 2018;12:1179546817751438. DOI:10.1177/1179546817751438
11. Taya M, Amiya E, Hatano M, et. al. High-intensity aerobic interval training can lead to improvement in skeletal muscle power among in-hospital patients with advanced heart failure. *Heart Vessels*. 2018;33(7):752-9. DOI:10.1007/s00380-018-1120-x
12. Борцова М.А., Демченко Е.А., Федотов П.А., и др. Безопасность и эффективность физических тренировок у инотроп-зависимых пациентов с компенсацией хронической сердечной недостаточности на уровне III–IV функционального класса. *CardioСоматика*. 2019;10(3):6-12 [Bortsova MA, Demchenko EA, Fedotov PA, et al. Safety and effectiveness of physical training in inotrop-dependent patients with compensation for chronic heart failure at the level of the III–IV functional class. *Cardiosomatics*. 2019;10(3):6-12 (in Russian)]. DOI:10.26442/22217185.2019.3.190442
13. Борцова М.А., Демченко Е.А., Баутин А.Е., и др. Влияние физических тренировок на функциональные и гемодинамические показатели пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса в зависимости от потребности в инотропной поддержке. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(5):526-42 [Bortsova MA, Demchenko EA, Bautin AE, et.al. Impact of physical training on functional and haemodynamic characteristics of "inotrope-dependent" patients with chronic heart failure at class III–IV. *Arterial Hypertension*. 2020;26(5):526-42 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-5-526-542
14. Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(5):H1050-63. DOI:10.1152/ajpheart.00943.2011
15. Hirai DM, Musch TI, Poole DC. Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O2 transport and utilization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):H1419-39. DOI:10.1152/ajpheart.00469.2015
16. Poole DC, Richardson RS, Haykowsky MJ, et al. Exercise limitations in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Appl Physiol* (1985). 2018;124(1):208-24. DOI:10.1152/japplphysiol.00747.2017
17. Янсен П. ЧСС, лактат и тренировки на выносливость. Пер. с англ. Мурманск: Тулома, 2006 [Jansen P. Heart rate, lactate and endurance training. Transl. from English. Murmansk: Tuloma, 2006 (in Russian)].
18. Hopker JG, Jobson SA, Pandit JJ. Controversies in the physiological basis of the 'anaerobic threshold' and their implications for clinical cardiopulmonary exercise testing. *Anaesthesia*. 2011;66(2):111-23. DOI:10.1111/j.1365-2044.2010.06604.x
19. Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Березина А.В., и др. Диагностическая и прогностическая значимость определения лактатного порога и pH-порога в ходе кардиореспираторного теста у больных хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский алфавит*. 2014;1(3):25-7 [Lelyavina TA, Sitnikova MYu, Berezina AV, et al. Diagnostic and prognostic value of determination lactate threshold and pH threshold during the cardiorespiratory test in patients with chronic cardiac failure. *Medical Alphabet*. 2014;1(3):25-7 (in Russian)].
20. Fitts RH. The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol* (1985). 2008;104(2):551-8. DOI:10.1152/japplphysiol.01200.2007
21. Костюченко С.С. Кислотно-щелочной баланс в интенсивной терапии. 2-е изд. Минск, 2009 [Kostyuchenko SS. Acid-base balance in intensive care. 2nd ed. Minsk, 2009 (in Russian)].
22. Марино П.Л. Интенсивная терапия. Пер. с англ. Ред. А.И. Мартынов. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998 [Marino PL. Intensive therapy. Transl. from English. Ed. AI Martynov. Moscow: GEOTAR MEDICINE, 1998 (in Russian)].
23. Cardús J, Marrades RM, Roca J, et al. Effects of F(I)O2 on leg VO2 during cycle ergometry in sedentary subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(5):697-703. DOI:10.1097/00005768-199805000-00009
24. Wagner PD. New ideas on limitations to VO2max. *Exerc Sport Sci Rev*. 2000;28(1):10-4.
25. Esposito F, Mathieu-Costello O, Shabetai R, et al. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1945-54. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.086
26. Арутюнов Г.П. Кахексия у больных с хронической сердечной недостаточностью. Каков масштаб проблемы? Что мы знаем и что нам делать? *ЖСН*. 2001;2(3):101 [Arutiunov GP. Kakheksiia u bol'nykh s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Kakov masshtab problemy? Chto my znaem i chto nam delat'? *ZhSN*. 2001;2(3):101 (in Russian)].
27. Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18–98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):953-60. DOI:10.1038/sj.ijo.0802037
28. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(11):1115-40. DOI:10.1093/eurheartj/ehi204
29. Overgaard CB, Dzavík V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118(10):1047-56. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728840
30. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л., и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):41-66 [Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrambekova YuL, et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian heart failure society. *Heart Failure*. 2017;18(1):41-66 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2339
31. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е изд. Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015 [Kuzkov VV, Kirov MYu. Invasive hemodynamic monitoring in intensive care and anesthesiology. 2nd ed. Arkhangelsk: Northern State Medical University, 2015 (in Russian)].
32. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-35. DOI:10.1002/ejhf.1236
33. Tucker WJ, Beaudry RI, Liang Y, et al. Meta-analysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: a 10-year update. *Progress Cardiovasc* Dis. 2019;62(2):163-71. DOI:10.1016/j.pcad.2018.08.006
34. Лелявина Т.А., Ситникова М.Ю., Галенко В.Л., и др. Длительные аэробные тренировки способствуют развитию физиологического обратного ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский алфавит*. 2017;1(13):16-9 [Lelyavina TA, Sitnikova MY, Galenko VL, et al. Prolonged aerobic trainings cause reverse myocardial remodeling in heart failure patients. *Medical Alphabet*. 2017;1(13):16-9 (in Russian)].
35. Shah MR, O'Connor CM, Sopko G, et al. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): Design and rationale. *Am Heart J*. 2001;141(4):528-35. DOI:10.1067/mhj.2001.113995
36. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BU, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1999;138:78-86. DOI:10.1016/s0002-8703(99)70250-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021
Статья опубликована / Article published: 30.09.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201044

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Антитромботическая терапия и ее влияние на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших инфаркт миокарда. Данные многолетнего наблюдения

М.В. Соловьева✉, **С.А. Болдуева**

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности антитромботической терапии (АТТ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) 1-го типа и предсуществующей фибрилляцией предсердий (ФП), влияние АТТ на прогноз.

Материал и методы. Из 1660 пациентов с ИМ отобраны 100 с ИМ 1-го типа и предсуществующей ФП. Критерий исключения – тяжелая сопутствующая патология.

Результаты. До госпитализации лишь 13,0% пациентов с ФП принимали антикоагулянты (АК) адекватно. Большинству пациентов в стационаре (94,0%) и при выписке (80,5%) назначена тройная АТТ минимально на 1 мес с переходом на двойную (АК + 1 дезагрегант), как правило, на 12 мес. АК назначались в стационаре в 100,0% случаев, при выписке – в 93,1%. Чаще использовались прямые оральные АК (в 57,0% в стационаре и 65,4% при выписке). Через 1 год прием АК прекратили 8,4% пациентов, через 2,3±1,9 года – 15,7%. Частота ишемических и геморрагических событий в зависимости от объема терапии (двойная/тройная) и типа АК (антагонисты витамина К/прямые оральные АК) при адекватном приеме в отдаленном периоде не отличалась. Некорректный прием или отмена АК в отдаленном периоде увеличили риски инсульта (отношение шансов 9,580; 95% доверительный интервал 1,153–79,599, p=0,0365); комбинированной конечной точки: повторный ИМ + инсульт + сердечно-сосудистая смертность (отношение шансов 2,556; 95% доверительный интервал 1,104–5,918, p=0,0284).

Заключение. У пациентов с предсуществующей ФП наблюдалась низкая приверженность приему АК в прединфарктный период, после госпитализации по поводу ИМ она повышалась, в процессе наблюдения снижалась. Некорректный прием или отмена АК достоверно повышали риски инсульта, комбинированной конечной точки. Различий в прогнозе в зависимости от вида АК, объема АТТ при назначении в соответствии с ишемическими и геморрагическими рисками не отмечено.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, антитромботическая терапия, антикоагулянты, прогноз, приверженность приему антикоагулянтов

Для цитирования: Соловьева М.В., Болдуева С.А. Антитромботическая терапия и ее влияние на прогноз у больных с фибрилляцией предсердий, перенесших инфаркт миокарда. Данные многолетнего наблюдения. CardioСоматика. 2021; 12 (3): 158–165.
DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201044

ORIGINAL ARTICLE

Antithrombotic therapy and its impact on prognosis in patients with atrial fibrillation and myocardial infarction. Long-term observation results

Mariia V. Soloveva✉, **Svetlana A. Boldueva**

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To study antithrombotic therapy (ATT) in patients with myocardial infarction (MI) type 1 and preexisting atrial fibrillation (AF), effect of ATT on prognosis.

Material and methods. 100 patients with type 1 MI and preexisting AF were selected. The exclusion criterion was severe concomitant pathology.

Results. Only 13.0% of AF patients took anticoagulants (AC) adequately before hospitalization. 94.0% of patients in hospital and 80.5% at discharge were prescribed triple ATT atleast for 1 month with transition to dual ATT (AC + disaggregant) for 12 months. ACs were prescribed

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВК – антагонист витамина К
АК – антикоагулянты
АСК – ацетилсалициловая кислота
АТТ – антитромботическая терапия
ДААТ – двойная антиагрегантная терапия
ИМ – инфаркт миокарда
ККТ – комбинированная конечная точка
МНО – международное нормализованное отношение
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФП – фибрилляция предсердий
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

in hospital in 100.0% of cases, at discharge – in 93.1%. After 1 year 8.4% of patients stopped taking ACs, after 2.3±1.9 years – 15.7%. The incidence of ischemic and hemorrhagic events didn't differ in patients with different regimens of ATT (double/triple) and types of ACs (vitamin K antagonists/non-vitamin K antagonist ACs). In thelong-term period patients, who took ACs incorrectly or stopped taking ACs, had increased risks of stroke (OR 9.580; 95% CI 1.153–79.599, *p*=0.0365); combined endpoint: recurrent MI + stroke + cardiovascular mortality (OR 2.556; 95% CI 1.104–5.918, *p*=0.0284).

Conclusion. Patients with preexisting AF had a low adherence to ACs prior to MI. It increased after hospitalization and decreased during follow-up. In thelong-term period patients, who took ACs incorrectly or stopped taking ACs, had significantly increased risks of stroke, combined endpoint. There were no differences in the prognosis depending on the type of ACs, the regimens of ATT administered in accordance with ischemic and hemorrhagic risks.

Keywords: atrial fibrillation, myocardial infarction, antithrombotic therapy, anticoagulants, prognosis, adherence to anticoagulants
For citation: Soloveva MV, Boldueva SA. Antithrombotic therapy and its impact on prognosis in patients with atrial fibrillation and myocardial infarction. Long-term observation results. Cardiosomatics. 2021; 12 (3): 158–165. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201044

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – общеизвестный фактор риска тромбоэмболических событий. При рассмотрении вопроса антитромботической терапии (АТТ) у лиц с ФП обычно основное внимание уделяется профилактике инсультов. Однако в последнее время стали появляться научные исследования, доказывающие, что ФП также увеличивает риски развития инфаркта миокарда (ИМ) и при отсутствии адекватной АТТ способствует ухудшению прогноза у пациентов, перенесших ИМ [1–3]. Рост продолжительности жизни населения и постоянное увеличение числа пациентов с ФП делают проблему АТТ у данной категории больных с каждым годом все более актуальной.

Цель исследования – изучение особенностей АТТ и ее влияния на внутригоспитальный и отдаленный прогноз у пациентов с ИМ 1-го типа и предсуществующей ФП.

Материал и методы

В период с 2013 по 2018 г. в кардиологическое отделение ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» поступили 1660 больных с ИМ. Из числа этих пациентов последовательно отобрана группа больных с сочетанием ИМ и всех форм ФП, всего 309 человек (18,6% от всех больных с ИМ). Принимая во внимание тот факт, что не у всех пациентов с выявленной ФП можно было точно оценить время появления ФП (впервые зарегистрированная ФП или ФП, впервые возникшая в остром периоде ИМ), в исследование включались только пациенты с предсуществующей ФП, которая верифицирована до ИМ по данным медицинской документации. Число больных с ИМ и предсуществующей ФП составило 183 человека (59,2% от больных с ИМ и всеми формами ФП). Из этих пациентов сформирована группа исследования – больные с ИМ 1-го типа и предсуществующей ФП, не имевшие тяжелой сопутствующей патологии, способной повлиять на прогноз; всего – 100 человек.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

В ходе стационарного лечения обследование больных выполнялось по стандартному протоколу согласно рекомендациям по ведению пациентов с ИМ [4, 5]. Время наблюдения за пациентами составило в среднем 2,3±1,9 года (максимально – 7,2 года). После выписки больных из стационара проводились очные осмотры 1 раз в 12 мес, при их невозможности – телефонные опросы. Судьба 4 пациентов осталась неизвестной, так как они не приходили на визиты, не отвечали на звонки. Эти больные исключены из анализа отдаленного прогноза.

Задачами исследования явились: изучение характера АТТ до ИМ, в период стационарного лечения и после выписки, а также оценка влияния АТТ на прогноз. Сравнивались все варианты АТТ, принимаемой в стационаре и в отдаленном периоде (через 1 год после ИМ и к моменту финального визита) между собой, а также отдельно – антагонист витамина К (АВК) и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) в составе АТТ. Кроме того, проводилось сравнение прогноза заболевания у тех пациентов, кто адекватно принимал антикоагулянты (АК) с теми, кто после выписки или не получал АК или использовал их нерегулярно и в некорректных дозах. Как во время госпитализации, так и в отдаленном периоде изучались следующие конечные точки: рецидив ИМ/повторный ИМ (через 30 дней после выписки), инсульт, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), большие и малые кровотечения, общая и сердечно-сосудистая смертность, комбинированная конечная точка – ККТ (рецидив/повторный ИМ + инсульт + сердечно-сосудистая смертность). В стационаре все случаи смерти имели кардиальный генез, в связи с чем внутригоспитальная конечная точка обозначена как «смертность», без деления ее на общую и сердечно-сосудистую.

Статистическая обработка данных проводилась в программе SAS (SAS Institutes Inc., США). Для сравнения внутригоспитального прогноза в зависимости от схемы АТТ использован χ^2, внегоспитального прогноза – модель пропорциональных рисков Кокса с оценкой времени до наступления конечных точек, без учета повторных событий.

Результаты

Характеристика группы исследования

Давность ФП к моменту госпитализации в связи с ИМ у больных составляла от 0,5 до 252 мес: Me 52 мес (IQR 680 мес). Постоянная форма ФП имела место у 49 (49,0%) пациентов, пароксизмальная – у 40 (40,0%), персистирующая – у 11 (11,0%).

Характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

Для большинства пациентов в исследуемой группе характерен отягощенный анамнез. Больные имели сниженную скорость клубочковой фильтрации, нарушение липидного обмена. Риск тромбоэмболических осложнений у них преобладал над риском кровотечений (*p*<0,001). Высокий риск по шкале CHA2DS2-VASc имел место у 97,0% пациентов, высокий риск по шкале HAS-BLED – у 63,0%.

В большинстве случаев зарегистрирован ИМ с подъемом *ST*, чаще переднебоковой. Средние значения фракции выброса на фоне ИМ умеренно сниженные или сохранные. У пациентов преобладали проксимальные стенозы коронарных артерий. В ходе госпитализации реваскуляризация инфарктсвязанной артерии выполнена в 82,0% случаев, чаще (в 56,0%) в течение 6 ч от начала болевого синдрома. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) не проводилось 18,0% больных в связи со сроками ИМ к моменту госпитализации, отказом больных.

АТТ на догоспитальном этапе и ее влияние на госпитальный прогноз

В группе исследования до госпитализации и в связи с ИМ лишь 13,0% пациентов принимали АК правильно. Остальные

Таблица 1. Характеристика пациентов в исследуемой группе
Table 1. Patient characteristics in the study group

Признак	Значение
Женщины, абс. (%)	58 (58,0)
Средний возраст, M±SD, лет	75,5±8,7
Индекс массы тела, M±SD, кг/м^2	27,8±5,5
Курение, абс. (%)	28 (28,0)
Сахарный диабет, абс. (%)	45 (45,0)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	98 (98,0)
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе, абс. (%)	72 (72,0)
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	40 (40,0)
Инсульт в анамнезе, абс. (%)	21 (21,0)
Скорость клубочковой фильтрации, M±SD, мл/мин/1,73 м^2	56,8±19,4
Общий холестерин, M±SD, ммоль/л	4,6±1,1
Липопротеиды низкой плотности, M±SD, ммоль/л	2,8±0,9
CHA2DS2-VASc, M±SD, баллы	4,6±1,9
HAS-BLED, M±SD, баллы	1,7±0,9
Тропонин (максимальные значения), M±SD/Me±IQR, пг/мл	2272,3 (2735,0)/1030,1 (2856,3)
ИМ с подъемом *ST*, абс. (%)	62 (62,0)
Фракция выброса, M±SD, %	55,2±10,5
Локализация ИМ	
Переднебоковой, абс. (%)	48 (48,0)
Нижнезадний, абс. (%)	17 (17,0)
Нижнебоковой, абс. (%)	17 (17,0)
Передний, абс. (%)	12 (12,0)
Циркулярный, абс. (%)	3 (3,0)
Нижнебоковой и нижнезадний с захватом правого желудочка, абс. (%)	3 (3,0)
Гемодинамически значимые нарушения ритма	
Атриовентрикулярная блокада 3-й степени, абс. (%)	6 (6,0)
Устойчивая желудочковая тахикардия, абс. (%)	1 (1,0)
Фибрилляция желудочков, абс. (%)	5 (5,0)
Поражение коронарных артерий	
Одососудистое, абс. (%)	31 (31,0)
Двусосудистое, абс. (%)	39 (39,0)
Трехсосудистое, абс. (%)	30 (30,0)
Проксимальное, абс. (%)	69 (69,0)
Дистальное, абс. (%)	3 (3,0)
Проксимальное + дистальное, абс. (%)	28 (28,0)

больные либо не принимали АК вообще (в 70,1% случаев), либо получали их нерегулярно (3,9%) и в некорректных дозах (13,0%). Интересно, что наибольшая доля пациентов, не принимавших или неадекватно использовавших АК до госпитализации, чаще встречалась в период 2014–2015 гг. (100,0% больных), чем в 2018 г. (68,75%).

Следует отметить, что все пациенты, кто перенес ТЭЛА в первые 2 сут от ИМ (9 человек), либо не получали АК до госпитализации, либо принимали их неправильно, 1 из 2 пациентов с кардиоэмболическим инсультом, развившимся в 1-е сутки ИМ, также ранее АК не принимал. Среди умерших в стационаре пациентов с известной до госпитализации терапией у 10 из 11 человек АК в составе терапии отсутствовали.

АТТ на госпитальном этапе

Состав АТТ у пациентов в группе исследования в ходе стационарного лечения представлен в **табл. 2**.

В состав АТТ всегда входили АК и в 99,0% случаев – дезагреганты. Дезагреганты не назначены лишь 1 пациентке, поступившей в стационар в крайне тяжелом состоянии, с кардиогенным шоком, исходной тяжелой анемией, и умершей менее чем через 1 ч после госпитализации. Ей выполнена только ангиопластика инфарктсвязанной артерии, и она получала гепарин внутривенно.

Таким образом, в 94,0% случаев на госпитальном этапе пациенты получали тройную АТТ, причем в качестве АК в ее составе чаще всего применялись ПОАК: в 55,0% случаев по сравнению с 29,0 и 10,0% назначений АВК и парентеральных АК соответственно. Из тех пациентов, кто получал тройную терапию, 9,6% принимали ее только в ходе госпитализации, то есть в течение 7–10 дней, с дальнейшим переходом при выписке на двойную терапию; остальным 90,4% больных рекомендовано продолжить тройную терапию в течение 3–6 мес в зависимости от соотношения ишемических и геморрагических рисков. В составе тройной терапии в 94,7% случаев использованы ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75–100 мг и клопидогрел, зна-

Таблица 2. АТТ в исследуемой группе на госпитальном этапе (n=100)
Table 2. Antithrombotic therapy (ATT) in the study group at the hospital stage (n=100)

Схема АТТ	Группа исследования, абс. (%)
1 АК (парентеральный)	1 (1,0)
Двойная АТТ	
Клопидогрел + АВК	1 (1,0)
Клопидогрел + ПОАК	2 (2,0)
Тикагрелор 180 мг/сут + парентеральный АК	2 (2,0)
Тройная АТТ (ДААТ+АВК)	
АСК 75–100 мг + клопидогрел + АВК	27 (27,0)
АСК 75–100 мг + тикагрелор + АВК	2 (2,0)
Тройная антитромботическая (ДААТ+ПОАК)	
АСК 75–100 мг + клопидогрел + ПОАК	53 (53,0)
АСК 75–100 мг + тикагрелор + ПОАК	2 (2,0)
Тройная антитромботическая (ДААТ + парентеральный АК)	
АСК 75–100 мг + клопидогрел + парентеральный АК	9 (9,0)
АСК 100 мг + тикагрелор 180 мг/сут + парентеральный АК	1 (1,0)

чительно реже (5,3%) – АСК 100 мг и тикагрелор. Тикагрелор назначался тем пациентам, у кого ранее в анамнезе имел место тромбоз стента на фоне приема двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) с клопидогрелом, или если при исследовании агрегации тромбоцитов (verifynow) доказана неэффективность клопидогрела.

Двойную АТТ получали 5 (5,0%) пациентов, у 1 из них применялся АВК, у 2 – ПОАК, у 2 – парентеральные АК. Все больные, получавшие двойную терапию в ходе госпитализации, переносили ИМ без подъема *ST* и имели высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED (3 балла и более), значительно преобладающий над риском тромбоэмболических событий по шкале CHA2DS2-VASc (2 балла), а также – низкий риск тромбоза стента. В качестве дезагрегантов в составе двойной терапии всегда использовался блокатор P2Y12-рецепторов: в 3 случаях клопидогрел, в 2 – тикагрелор.

В качестве АК 13 пациентов получали только парентеральные АК, из них 9 (69,2%) больных – гепарин внутривенно, 4 (30,8%) – низкомолекулярные гепарины подкожно (эноксапарин, далтепарин). В 10 из 13 случаев парентеральные АК назначены в составе тройной АТТ, в 2 случаях – в составе двойной АТТ (в комбинации с тикагрелором), у 1 пациента по изложенным причинам использован только гепарин внутривенно.

Влияние АТТ на внутригоспитальный прогноз

Учитывая малое количество событий и больных в группах с различными вариантами АТТ, оценить ее влияние на возникновение внутригоспитальных конечных точек (рецидива ИМ, инсульта, ТЭЛА, смертности, ККТ) не представлялось возможным. Но обращала на себя внимание группа пациентов (13 человек), которые в качестве АК получали только парентеральные формы. Все эти больные умерли в отделении реанимации и интенсивной терапии: в 9 случаях в течение первых суток, в остальных – в сроки от 2 до 4 сут. Следует отметить, что данные пациенты исходно поступили в тяжелом состоянии, 10 из 13 пациентов – в крайне тяжелом (с кардиогенным шоком), все имели многососудистое или стволовое поражение коронарных артерий, были пожилого или старческого возраста, что, безусловно, оказывало значимое влияние на прогноз. Причинами смерти в 53,8% случаях стала асистолия, в 23,1% – разрыв миокарда, в 15,4% – фибрилляция желудочков, в 7,7% – ТЭЛА.

Среди пациентов с другими вариантами АТТ умерших в ходе госпитализации пациентов не отмечено.

Таблица 3. Сравнение АВК и ПОАК в составе тройной АТТ по влиянию на внутригоспитальные события

Table 3. Comparison of vitamin K antagonists (VKA) and direct oral anticoagulants (DOACs) in the triple ATT by their effect on in-hospital events

Внутригоспитальное событие	ДААТ+АВК	ДААТ+ПОАК	Значимость различий *p*
	n/N (%)		
Рецидив ИМ	0/29 (0,0)	0/55 (0,0)	1,000
Инсульт	0/29 (0,0)	1/55 (2,9)	0,4651
ТЭЛА	1/29 (4,8)	2/55 (5,7)	0,9648
Большие кровотечения	1/29 (3,4)	0/55 (0,0)	0,3452
Малые кровотечения	3/29 (10,3)	12/55 (21,8)	0,5806
Смертность	0/29 (0,0)	0/55 (0,0)	1,000
ККТ	0/29 (0,0)	1/55 (1,8)	0,4651

Частота кровотечений в стационаре не зависела от схемы АТТ (p=0,45 для больших кровотечений, p=0,24 для малых). Единственное большое кровотечение зарегистрировано на фоне приема тройной АТТ и являлось постпункционной (после ЧКВ) гематомой плеча. Большинство (71,4%) малых кровотечений также произошло на фоне тройной АТТ. В 57,0% случаев малое кровотечение являлось микрогематурией, реже – макрогематурией и желудочно-кишечным кровотечением (по 14,3%), носовым кровотечением и постпункционной (после ЧКВ) гематомой плеча или бедра (по 4,8%).

В связи с малым числом пациентов, получавших двойную АТТ с оральным АК в ее составе (3 человека), сравнение ее с тройной терапией по влиянию на внутригоспитальные конечные точки не выполнялось.

Достоверных различий по наступлению в ходе госпитализации изучаемых событий, ККТ в зависимости от АК, входящего в состав наиболее распространенной тройной АТТ, не получено **(табл. 3)**.

АТТ в отдаленном периоде

Тройная АТТ при выписке согласно существующим в тот период времени рекомендациям назначена 80,5% больных: из них в 78,6% случаев – на 1 мес, реже – в 5,7% на 3 мес и в 15,7% на 6 мес, с дальнейшим переходом на двойную терапию (1 дезагрегант в сочетании с АК) на 12 мес в 95,7% случаев. Двойная АТТ при выписке назначена 12,6% больных: чаще (81,8% случаев) на 12 мес. Продолжительность приема дезагрегантов (как АСК, так и блокаторов P2Y12) в составе двойной и тройной АТТ рекомендовано сократить в 5,6% случаев до 1–6 мес с переходом на прием только АК в связи с высоким риском или рецидивирующими кровотечениями во время стационарного лечения. Таким образом, срок приема дезагрегантов подбирался индивидуально и зависел от соотношения риска ишемических событий и риска кровотечений.

В состав АТТ в 93,1% случаев при выписке входили АК, среди которых преобладали ПОАК (65,4%), АВК назначен 34,6% больных. Среди ПОАК наиболее часто назначался апиксабан (в 54,7% случаев по сравнению с 32,1% для ривароксабана и 13,2% для дабигатрана). АК всем пациентам назначены для постоянного приема с регулярным амбулаторным контролем международного нормализованного отношения – МНО (при назначении АВК) и почечной функции (при ПОАК).

АК не назначены 6 (6,9%) пациентам в 2014–2016 гг.: по социальным причинам (невозможность приема варфарина в связи с отсутствием адекватного контроля МНО, недоступность ПОАК в связи с их ценой). Этим пациентам назначена ДААТ с АСК и блокатором P2Y12 (в 4 случаях – тикагрелором и в 2 – клопидогрелом).

Схемы АТТ рекомендовано корректировать в зависимости от клинической ситуации (сердечно-сосудистых событий, кровотечений) в ходе регулярных приемов кардиолога по месту жительства. Всем пациентам при выписке назначены ингибиторы протонной помпы.

В ходе визита через 1 год оценен состав АТТ, которую больные принимали в течение 1 года после выписки **(табл. 4)**.

Тройную АТТ получали 77,9% пациентов: из них в течение 1 мес в 77,4% случаев, в течение 3–6 мес – в 22,6%. Блокатор P2Y12-рецепторов чаще всего больные принимали в течение 12 мес. Только в 1 случае в связи с большим желудочно-кишечным кровотечением ДААТ в составе АТТ прекращена через 1 мес, с переходом сразу только на один АК. Амбулаторно АСК чаще, чем во время госпитализации (19,5% против 5,0% соответственно, p=0,0031), использовалась в меньшей дозе (75 мг, а не 100 мг). В качестве блокатора P2Y12-рецепторов в составе тройной АТТ всегда применялся клопидогрел.

Таблица 4. АТТ в течение 1 года после выписки (n=68)*
Table 4. ATT within 1 year after discharge (n=68)*

Схема АТТ	Группа исследования, абс. (%)
Двойная АТТ (1 дезагрегант + АВК)	
Клопидогрел 1 мес + АВК	2 (2,9)
Клопидогрел 12 мес + АВК	1 (1,5)
Двойная АТТ (1 дезагрегант + ПОАК)	
Клопидогрел 3 мес + ПОАК	1 (1,5)
Клопидогрел 12 мес + ПОАК	7 (10,3)
Тройная АТТ (ДААТ+АВК)	
АСК 100 мг 1 мес + клопидогрел 1 мес + АВК	1 (1,5)
АСК 75–100 мг 1 мес + клопидогрел 12 мес + АВК	13 (19,1)
АСК 75–100 мг 3–6 мес + клопидогрел 12 мес + АВК	5 (7,3)
Тройная АТТ (ДААТ+ПОАК)	
АСК 75–100 мг 1 мес + клопидогрел 12 мес + ПОАК	27 (39,7)
АСК 75–100 мг 3–6 мес + клопидогрел 12 мес + ПОАК	7 (10,3)
ДААТ	
АСК 75–100 мг + тикагрелор 12 мес	3 (4,4)
АСК 75–100 мг + клопидогрел 12 мес	1 (1,5)

*Из числа пациентов исключены те, кто умер в ходе госпитализации (13 пациентов), в течение 1 года после госпитализации (10 больных), а также те пациенты, кто не выходил на связь вообще (4 человека) или выбыл из исследования ранее 1 года (5 пациентов).

Двойную АТТ (с клопидогрелом и АК в составе) принимали 11 пациентов (16,2% случаев), чаще (в 8 из 12 случаев) – в течение 12 мес, реже (в 3 случаях) – 1–3 мес. ДААТ получали 5,9% пациентов.

В составе и двойной, и тройной АТТ после выписки, так же как и в стационаре, в качестве АК больные чаще принимали ПОАК (65,6%), всегда в сниженных дозах, с дальнейшим переходом на полные дозы после отмены дезагрегантов. В течение 1 года АК отменили 8,4% пациентов. В некорректных дозах или нерегулярно принимали АК 9,6% больных. Таким образом, приверженность антикоагулянтной терапии при оценке через 1 год после выписки составила 82,0%.

К моменту финального визита – M (SD)=2,3±1,9 года, максимально 7,3 года после перенесенного ИМ – АК продолжили принимать 84,3% пациентов, из них неадекватный прием АК наблюдался у 21,6% пациентов. Таким образом, приверженность антикоагулянтной терапии к моменту финального визита составила 62,7%. Среди АК преобладали ПОАК (72,9% назначений). Большинство (41,4%) пациентов принимали апиксабан, наименьшая (5,7%) доля больных – дабигатран, ривароксабан присутствовал в схеме лечения у 25,7% пациентов. Прием АК прекращен в 15,7% случаев (13 больных). Отмена АК в 2 случаях связана с кровотечениями (на фоне приема АВК и ривароксабана), при этом прием АК в дальнейшем не возобновлялся. В 11 случаях объяснениями причины отказа лечения АК стали невозможность приема АВК в связи с трудностями контроля МНО и недоступность ПОАК в связи с их ценой.

Таблица 5. Прием варфарина и ПОАК после выписки из стационара к моменту финального визита (2,3±1,9 года; n=70)*
Table 5. Treatment with warfarin and DOACs after discharge from the hospital by the time of the final visit (2,3±1,9 years; n=70)*

АК	Некорректный прием, абс. (%)	Корректный прием, абс. (%)	Значимость различий *p*
АВК (n=19)	5 (26,3)	14 (73,7)	0,944
ПОАК (n=51)	13 (25,5)	38 (74,5)	

*Исключены пациенты, умершие в ходе госпитализации, а также те пациенты, кто не выходил на контакт (не явился на визит и не участвовал в телефонных опросах) после госпитализации, а также те, кто не принимал АК.

При сравнении характера антикоагулянтной терапии, назначенной при выписке и используемой амбулаторно, можно сделать следующие выводы. Большинство пациентов продолжали придерживаться той терапии, которая назначена при выписке. Чаще всего пациенты прекращали прием АВК (18,5% пациентов) по сравнению с ПОАК (10,7–0%). Однако данные различия не достигли достоверной значимости (p>0,05), вероятно, в связи с небольшим количеством наблюдений.

Доля пациентов, принимавших АК нерегулярно или использовавших некорректные дозы, значимо не отличалась среди тех, кому назначены ПОАК и АВК **(табл. 5)**.

К моменту финального визита 7,3% больных с ФП, перенесших ИМ, принимали совместно с АК 1 дезагрегант (АСК или клопидогрел), 2,9% – ДААТ (АСК в комбинации с клопидогрелом). Дезагреганты назначались либо после перенесенного повторного острого коронарного события, либо после планового стентирования артерий, в том числе коронарных. Кроме того, 6 пациентов, прекративших прием АК, получали дезагреганты: в 3 случаях АСК 75–100 мг, в 3 – клопидогрел.

Влияние АТТ на отдаленный прогноз

Первым этапом оценивался прогноз в течение 1 года после перенесенного ИМ. Сначала сравнивались 2 группы пациентов: те, кто не принимал АК после выписки или получал их в неправильных дозах, а также нерегулярно, и больные, принимавшие корректную двойную или тройную АТТ с АВК или ПОАК. Достоверных различий между этими группами не получено, возможно, по причине небольшого числа событий в течение 1 года после выписки **(табл. 6)**.

Далее проведено сравнение двойной и тройной АТТ (суммарно как с АВК, так и с ПОАК в их составе, с исключением

Таблица 6. Однолетний прогноз в зависимости от приема АК
Table 6. One-year prognosis depending on treatment with anticoagulants (ACs)

Внегоспитальное событие	χ^2	Значимость различий *p*
Повторный ИМ	0,0000	0,9966
Инсульт	2,8188	0,0932
ТЭЛА	0,8847	0,3469
Большие кровотечения	0,0000	0,9982
Малые кровотечения	0,0640	0,8004
Сердечно-сосудистая смертность	0,1258	0,7228
Общая смертность	0,0079	0,9292
ККТ	0,6891	0,4065

Таблица 7. Отдаленный прогноз за весь период наблюдения в зависимости от приема АК

Table 7. Long-term prognosis for the entire follow-up period depending on treatment with ACs

Внегоспитальное событие	χ^2	Значимость различий *p*
Повторный ИМ	1,090	0,2965
Инсульт	4,3753	0,0365
ТЭЛА	1,0319	0,3097
Большие кровотечения	0,1397	0,7085
Малые кровотечения	0,5691	0,4506
Сердечно-сосудистая смертность	2,5031	0,1136
Общая смертность	0,5491	0,4587
ККТ	4,8023	0,0284

Таблица 8. Сравнение АВК и ПОАК по влиянию на внегоспитальные события за весь период наблюдения

Table 8. Comparison of VKA and DOACs by their effect on out-of-hospital events for the entire follow-up period

Внегоспитальное событие	χ^2	Значимость различий *p*
Повторный ИМ	0,1521	0,6965
Инсульт	0,0000	0,9977
ТЭЛА	0,2469	0,6193
Большие кровотечения	0,0000	0,9985
Малые кровотечения	0,0000	0,9949
Сердечно-сосудистая смертность	0,7942	0,3728
Общая смертность	0,7965	0,3804
ККТ	1,2803	0,2578

пациентов, принимавших АК неадекватно). Значимых различий по влиянию на 1-летний прогноз в зависимости от объема АТТ не получено (p>0,05 для всех конечных точек).

Вторым этапом проведена оценка отдаленного прогноза за весь период наблюдения после выписки. При сравнении группы пациентов, не принимавших АК после выписки или получавших их в неправильных дозах, а также нерегулярно, и больных, принимавших АК адекватно, получены достоверные различия в наступлении сердечно-сосудистых событий **(табл. 7)**.

При отсутствии в схемах лечения АК или их некорректном приеме значимо чаще происходили инсульты: отношение шансов – ОШ 9,580 (95% доверительный интервал – ДИ 1,153–79,599), p=0,0365; встречалась ККТ – ОШ 2,556 (95% ДИ 1,104–5,918), p=0,0284. Достоверных различий по влиянию данных схем на другие конечные точки не выявлено.

Далее (при исключении тех пациентов, кто принимал АК в некорректных дозах или нерегулярно) проведена оценка прогноза в группе пациентов, принимавших АВК и ПОАК. Достоверных различий по влиянию на отдаленный прогноз в зависимости от вида АК (АВК/ПОАК) не обнаружено **(табл. 8)**.

Обсуждение

Проблема приверженности антикоагулянтной терапии в настоящее время широко обсуждается в литературе, как отечественной, так и зарубежной. Наиболее часто эти вопросы решаются применительно к рискам развития инсультов и других тромбоэмболических событий. Информации же о приверженности антикоагулянтной терапии и ее влиянии на прогноз у больных с ФП и ИМ значительно меньше [2, 6–8]. Так, по данным регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю [9] и ряда зарубежных исследований [8, 10], пациенты с ФП до госпитализации по поводу ИМ, получали АК редко: от 10,45 до 45,0–52,0% случаев соответственно, что согласуется с нашими результатами – 13,0% случаев. Следует подчеркнуть, что по результатам настоящего исследования именно среди больных с ФП, либо не принимавших АК до госпитализации по поводу ИМ, либо получавших их некорректно, встречались те, кто умер в течение первых суток, а также те, у кого в 1-е сутки ИМ развивались тромбоэмболические события (ТЭЛА, инсульт).

По данным настоящего исследования, АК в стационаре назначены всем пациентам, при выписке – в 93,1% случаев, в отличие от сведений литературы, согласно которым назначаемость АК у пациентов с ФП при выписке выше, чем до госпитализации в связи с ИМ, но оставалась на низком уровне – 35,0–77,0% [2, 9, 10]. Большинство пациентов, по полученным нами данным, как в ходе стационарного лечения, так и в дальнейшем амбулаторно в качестве АК принимали ПОАК, что объясняется удобством их приема, а также безопасностью, и соответствует современным рекомендациям [11, 12].

АТТ у пациентов, по данным нашего исследования, оказалась многокомпонентной. Согласно действующим на тот момент (2013–2018 гг.) рекомендациям [4, 5], учитывая преобладание ишемических рисков над геморрагическими, пациентам чаще назначалась тройная терапия (77,9% больных) как минимум в течение 1 мес с дальнейшим переходом на двойную с АК в ее составе, как правило, в течение 12 мес. В исследованиях последних лет, как российских, так и зарубежных, доля пациентов, получавших тройную АТТ при выписке, меньше – 21,0–62,78% [9, 10, 13]. Предпочтение отдавалось именно двойной терапии с АК по сравнению с тройной в связи с уменьшением риска кровотечений при ее неменьшей антитромботической эффективности [13–16]. Данные выводы нашли отражение и в последних рекомендациях по ФП [11, 12], согласно которым срок тройной терапии максимально сокращен, а также уменьшена продолжительность двойной терапии в группе пациентов с высокими рисками кровотечений.

В связи с большим числом больных, получавших «агрессивную» АТТ, представляло интерес изучить частоту встречаемости у них кровотечений. По данным настоящего исследования, больших кровотечений, как в ходе стационарного лечения, так и в отдаленном периоде немного, в основном наблюдались малые, не требующие отмены терапии. Оказалось, что различий в частоте кровотечений в группе пациентов, получавших тройную АТТ по сравнению с двойной не выявлено, также как и в исследовании З.Г. Татаринцевой и соавт. [9]. Этот факт можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, доза ПОАК в нашей выборке пациентов, согласно действующим на тот момент рекомендациям [4, 5], сниженная. Кроме того, всем пациентам в стационаре проведена профилактика кровотечений: назначены ингибиторы протонной помпы, большинству выполнены фиброгастродуоденоскопия, при наличии отягощенного анамнеза и изменений в анализе мочи – ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря.

По полученным нами данным, различий в частоте кровотечений в зависимости от типа АК (ПОАК или АВК) не отмечено. Достоверных отличий по встречаемости ишемических событий в зависимости от объема АТТ (двойная или тройная), типа АК (ПОАК или АВК) также не отмечено. Вероятнее всего, такое отсутствие

различий в прогнозе можно объяснить тем, что схема терапии для каждого пациента подбиралась строго индивидуально в зависимости от соотношения рисков ишемических событий и кровотечений, а также осуществлялся контроль МНО при приеме АВК.

Обращал на себя внимание тот факт, что больные, получавшие парентеральные АК либо в комбинации с блокатором P2Y12, либо с ДААТ в ходе госпитализации, достоверно чаще умирали, и у них чаще развивалась ККТ. Однако анализ результатов обследования этой группы пациентов показал, что все они при поступлении имели осложненное течение ИМ (Killip 3–4), стволовое или многососудистое поражение коронарных артерий, поздние сроки госпитализации и пожилой или старческий возраст, поэтому, вероятнее всего, не характер терапии, а исходные характеристики пациентов в данном случае являются объяснением неблагоприятного прогноза. Все же следует подчеркнуть, что прием парентеральных АК должен заканчиваться после ЧКВ. При этом согласно последним рекомендациям АК, принимаемые до развития ИМ, не отменяются при ЧКВ [11, 12].

Число пациентов, продолжавших принимать АК после выписки, хоть и уменьшилось через 1 год (91,6%) и к моменту финального визита (84,3%), но осталось довольно высоким по сравнению с данными литературы, по-видимому, в связи с тем, что больные оставались под наблюдением исследователей. Вместе с тем приверженность антикоагулянтной терапии, т.е. регулярный прием АК в адекватных дозах, ниже: 82,0% – через год и 62,7% – к моменту финального визита. Эти данные подчеркивают необходимость постоянного контроля со стороны врачей за режимом приема АК. По сведениям литературы, среди больных с ФП, перенесших ИМ, доля пациентов, получавших АК (без учета адекватности приема), через 6–12 мес снижалась до 52,3% [9]. По результатам настоящего исследования, именно отмена АК, а также их некорректный прием связаны с увеличением частоты инсульта, и ККТ (повторный ИМ + инсульт + сердечно-сосудистая смертность) в отдаленном периоде. Это согласуется с результатами других исследований, согласно которым отсутствие адекватной антикоагулянтной терапии у больных с ФП, перенесших ИМ, ассоциировано с повышением смертности, частоты инсультов [2, 10].

Заключение

Пациенты с ФП крайне редко принимают АК в период до госпитализации по поводу ИМ. После выписки из стационара приверженность приему АК возрастает, но затем вновь снижается. Вид АК (АВК или ПОАК) и объем АТТ (двойная или тройная) при назначении в соответствии с ишемическими и геморрагическими рисками, а также постоянном наблюдении за пациентами не сказались на прогнозе. Вместе с тем некорректный прием АК или их отмена у пациентов с ФП, перенесших ИМ, достоверно влияют на отдаленный прогноз, повышая риски инсульта и ККТ (повторный ИМ + инсульт + сердечно-сосудистая смертность).

Таким образом, проблема низкой приверженности АК по-прежнему является чрезвычайно актуальной и заслуживает особого внимания. Больные с ФП, перенесшие ИМ, являются группой наиболее высокого риска, требующей более тщательного наблюдения, более частых врачебных осмотров после ИМ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Соловьева М.В. – сбор материала, статистическая обработка результатов, обзор литературы, написание текста статьи;

Болдуева С.А. – научное руководство, обобщение полученных результатов, редактирование текста статьи.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Mariia V. Soloveva – collecting data, statistical processing of the data,literature review, writing the text of the manuscript;

Svetlana A. Boldueva – academic advising, generalization of the data obtained, editorial correction of the text of the manuscript.

Источник финансирования. Бюджетное финансирование, плановая научно-исследовательская и публикационная деятельность СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Funding source. Budget funding, planned research and publication activities of Mechnikov North-Western State Medical University.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Соловьева Мария Владимировна** – врач-кардиолог отд-ния рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», аспирант каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: morethantea@rambler.ru;
ORCID: 0000-0002-3335-4986

Болдуева Светлана Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».
ORCID: 0000-0002-1898-084X

✉**Mariia V. Soloveva** – Graduate Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: morethantea@rambler.ru;
ORCID: 0000-0002-3335-4986

Svetlana A. Boldueva – D. Sci. (Med.), Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. ORCID: 0000-0002-1898-084X

Литература/References

1. Болдуева С.А., Соловьева М.В., Облавацкий Д.В., и др. Инфаркт миокарда у больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиология.* 2020;60(1):53-61 [Boldueva SA, Soloveva MV, Oblavatckii DV, et al. Myocardial infarction in the group of patients with atrial fibrillation. *Kardiologiia.* 2020;60(1):53-61 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.1.n620
2. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2013;174(1):107-14. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.11912
3. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart.* 2008;94:867-73. DOI:10.1136/hrt.2007.134486
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37:267-315. DOI:10.1093/eurheartj/ehv320
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(38):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393
6. Lip GY, Lane DA. Does warfarin for stroke thromboprophylaxis protect against MI in atrial fibrillation patients? *Am J Med.* 2010;123(9):785-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2010.01.031
7. Беленков Ю.Н., Шакарьянц Г.А., Хабарова Н.В. Тактика подбора антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

и ишемической болезнью сердца. ***Кардиология.*** 2018;58(3):43-52 [Belenkov YuN, Shakaryants GA, Khabarova NV. Tactics of Selection of Anticoagulant Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Ischemic Heart Disease. ***Kardiologiia.*** 2018;58(3):43-52 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2018.3.10098

8. Lee CJY, Pallisgaard JL, Bjerring JO, et al. Antithrombotic Therapy and First Myocardial Infarction in Patients With Atrial Fibrillation. ***J Am Coll Cardiol.*** 2017;69(24):2901-9. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.033
9. Татаринцева З.Г., Космачева Е.Д., Кручинова С.В., и др. Антитромбоцитарная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (по данным тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю). ***Кардиология: новости, мнения, обучение.*** 2018;6(4):6-13 [Tatarintseva ZG, Kosmacheva ED, Kruchinova SV, et al. Antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation on the background of acute coronary syndrome in real clinical practice according to the total register of acute coronary syndrome in the Krasnodar Territory. Cardiology: News, Opinions, Training. 2018;6(4):6-13 (in Russian)]. DOI:10.24411/2309-1908-2018-14001
10. Jortveit J, Pripp AH, Langørgen J, Halvorsen S. Poor adherence to guideline recommendations among patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction. ***Eur J Prev Cardiol.*** 2019;26(13):1373-82. DOI:10.1177/2047487319841940
11. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ***Eur Heart J.*** 2020;ehaa575. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575
12. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. ***Eur Heart J.*** 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
13. Hess CN, Peterson ED, Peng SA, et al. Use and outcomes of triple therapy among older patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation. ***J Am Coll Cardiol.*** 2015;66(6):616-27. DOI:10.1016/j.jacc.2015.05.062
14. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Optimal antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: an updated network meta-analysis. ***JAMA Cardiol.*** 2020;5(5):582-9. DOI:10.1001/jamacardio.2019.6175
15. Batra G, Friberg L, Erlinge D, et al. Antithrombotic therapy after myocardial infarction in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. ***Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.*** 2018;4(1):36-45. DOI:10.1093/ehjcvp/pvx033
16. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. ***J Am Coll Cardiol.*** 2013;62:981-9. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.029

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.04.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021
Статья опубликована / Article published: 30.09.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201093

BY-NC-SA 4.0

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Патогенетические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний: на приеме пациент с фибрилляцией предсердий. Данные пилотного исследования

Н.В. Балашова✉, Л.Д. Гулиа, Р.М. Бения

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аннотация

Ремоделирование миокарда и формирование зон фиброза являются причиной нарушений ритма сердца. Изменения внеклеточного каркаса миокардиоцитов с формированием зон склеротически измененных участков приводит к нарушениям проведения импульса из синоатриального узла. Воспалительная реакция, результатом которой является фиброз, неоднократно подтверждена итогами гистологического исследования образцов тканей легочных вен и миокарда у пациентов с нарушениями ритма – фибрилляцией предсердий. В работе предложено у больных с фибрилляциями предсердий одновременное определение в крови высокочувствительного С-реактивного белка в качестве показателя активности вялотекущего воспаления в миокарде и витамина D (25-OH), известного, в том числе своими противовоспалительными эффектами. Приведены данные пилотного исследования.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, витамин D, С-реактивный белок

Для цитирования: Балашова Н.В., Гулиа Л.Д., Бения Р.М. Патогенетические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний: на приеме пациент с фибрилляцией предсердий. Данные пилотного исследования. CardioСоматика. 2021; 12 (3): 166–169.
DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201093

ORIGINAL ARTICLE

Pathogenetic aspects of cardiovascular diseases: at the reception of a patient with atrial fibrillation. Pilot study data

Natalia V. Balashova✉, Leonid D. Gulia, Roland M. Benyia

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

A major problem in arrhythmology is supraventricular arrhythmias – atrial fibrillation. Remodeling of the myocardium and the formation of fibrosis zones are the cause of cardiac arrhythmias. Violations of the extracellular framework of myocardiocytes with the formation of zones of sclerotically altered areaslead to violations of the pulse from the sinoatrial node. The inflammatory reaction, which results in fibrosis, has been repeatedly confirmed by the results of histological examination oflung vein and myocardial tissue samples in patients with rhythm disorders – atrial fibrillation. The paper considers the possibility of determining in the blood of patients with atrial fibrillation a highly sensitive C-reactive protein, widely used in clinical practice, as an indicator of the activity of sluggish inflammation in the myocardium with simultaneous determination of thelevel of vitamin D (25-OH), known, among other things, for its anti-inflammatory effects. The data of the pilot study are presented.

Keywords: heart rhythm disorders, vitamin D, C-reactive protein

For citation: Balashova NV, Gulia LD, Benyia RM. Pathogenetic aspects of cardiovascular diseases: at the reception of a patient with atrial fibrillation. Pilot study data. Cardiosomatics. 2021; 12 (3): 166–169. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201093

Введение

Структурная перестройка миокарда, миокардиальный фиброз с ремоделированием сердца у больных с наращениями ритма продолжают изучаться. В исследованиях о нарушениях со стороны миокардиоцитов, интерстиции миокарда (пространства между клетками сердца, содержащего фибробласты, лимфатические, кровеносные сосуды, нервные окончания),

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ИЛ – интерлейкин
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛП-ФЛА2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФП – фибрилляция предсердий

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

экстрацеллюлярного матрикса свидетельствуют об изменениях активности компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), содержания эндотелина, трансформирующего фактора роста β1, матричных металлопротеиназ различных типов [1]. С учетом превалирования фибробластов среди немышечных клеток миокарда и их ведущей роли в прогрессировании фибротических изменений в миокарде большой интерес представляет изучение уровня сывороточных маркеров обмена коллагена. Среди них маркеры синтеза, деградации коллагена [2]. В качестве маркера сердечного ремоделирования при хронической сердечной недостаточности, в том числе сопровождающейся нарушениями ритма, кардиоренальным синдромом, определяют предсердный натрийуретический фактор. Он синтезируется в миокардиоцитах предсердий в ответ на растяжение, участвует в поддержании тонуса ренальных сосудов, усиливает экскрецию натрия.

Большинство перечисленных показателей исследуется в научных целях. В реальной клинической практике доступно лишь определение уровня активности ренина плазмы и уровня альдостерона в циркулирующей крови для оценки активности РААС. Возможности изотопных исследований, а также биопсий сердца для получения информации о структурной перестройке миокарда также весьма ограничены в клинической практике по ряду причин. Эхокардиографическое исследование у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) также имеет ряд ограничений в плане получения информации о структурной перестройке миокарда.

Гистологическое изучение образцов тканей предсердий, полученных при кардиохирургических операциях у больных с ФП, выявило в ряде случаев нарушения белкового обмена (белковые дистрофии с формированием амилоидоза) [3]. В совместной работе P. Platonov и соавт. [4] анализировали структурные нарушения в стенках предсердий в образцах тканей, приобретенных на уровне верхних и нижних легочных вен, центра задней стенки левого предсердия, терминального гребня и пучка Бахмана, – посмертный материал 30 пациентов (возраст 64±12 лет) с ФП в анамнезе. Не отмечено никакой корреляции между возрастом и фиброзом в образцах из различных мест. Степень фиброза и жировая инфильтрация были в 2–3 раза выше во всех локализациях у больных с ФП в анамнезе и коррелировали с лимфо-мононуклеарной инфильтрацией. Такого рода воспалительная реакция может быть связана с паракринным влиянием на миокард, которое оказывают висцеральная (эпикардиальная), перисосудистая жировая ткань (как эндокринный орган). Медиаторы воспалительного ответа могут изменять электрофизиологию предсердий и структурные субстраты, тем самым приводя к повышенной уязвимости к ФП. Воспаление также модулирует кальциевый гомеостаз и коннексины, связанные с триггерами ФП и гетерогенной проводимостью предсердий. Миолиз, апоптоз кардиомиоцитов и активация фиброзных путей через фибробласты, трансформирующий фактор роста β1 и матриксные металлопротеазы тоже опосредуются воспалительными путями, которые могут способствовать структурному ремоделированию предсердий [5]. Формирование фибротических изменений в миокарде на фоне вялотекущего воспалительного процесса как основа для нарушений ритма сердца в итоге формирует диастолическую дисфункцию с дальнейшим развитием хронической сердечной недостаточности.

Для лабораторного подтверждения воспалительных процессов в организме традиционно используется определение белков острой фазы. С-реактивный белок (СРБ) один из них. Он состоит из 5 негликозилированных, т.е. не содержащих углеводного компонента, субъединиц, нековалентно связанных между собой. Благодаря такой структуре его относят к пентраксинам. Молекулярная масса каждой субъединицы составляет 21–23 КДа.

Таблица 1. Концентрация С-реактивного белка и риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Table 1. C-reactive protein concentration and risk of cardiovascular complications

Базовый уровень СРБ	Риск сосудистых осложнений
<1,0 мг/л	Минимальный
1,1–1,9 мг/л	Низкий
2,0–2,9 мг/л	Умеренный
>3 мг/л	Высокий

Конечно, повышение уровня СРБ неспецифично. Он характеризует уровень системного воспаления, как реактант острой фазы воспаления продуцируется преимущественно в печени, играет специфическую роль в раннем развитии атеросклероза. Главным индуктором синтеза СРБ является интерлейкин (ИЛ)-6. Другие провоспалительные цитокины, в первую очередь ИЛ-1 и фактор некроза опухоли α, опосредованно участвуют в регуляции синтеза этого белка. Важно соблюдать временной интервал в проведении исследования. Измерение уровня высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) необходимо проводить не ранее, чем через 2 нед после исчезновения симптомов любого острого заболевания или обострения хронического заболевания. У пациентов с уровнем вч-СРБ>10 мг/л, определяющимся при повторном исследовании через 2 нед, необходимо исключить наличие воспалительных заболеваний (класс IIa, уровень доказательности B, согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, 2003) [6].

Для выявления вялотекущего воспаления в организме человека, в том числе сопровождающего процесс развития атеросклероза сосудов, широкодоступным в клинической практике стал вч-СРБ. В диапазоне минимальных значений (<1,0 мг/л) он характеризует низкий риск сердечно-сосудистых событий (W. Koenig и соавт., 2004); **табл. 1** [7].

Также предложено определение уровня вч-СРБ на ранних стадиях кальцификации клапанов и стенозирования аорты в качестве маркера прогрессирования заболевания. При стабильной и нестабильной стенокардии уровень СРБ коррелирует со степенью выраженности и тяжестью атеросклероза, гемостатическими, липидными, инфекционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (СС3) [8].

По результатам проведенного проспективного исследования в 2002–2013 гг., в когорте из 402 946 корейцев C. Kwon и соавт. (2017 г.) [9] отметили, что уровень СРБ коррелировал с риском ФП. ФП выявили у 561 (0,1%) пациента. Медианный (межквартильный) исходный уровень СРБ был выше у больных с ФП, чем у пациентов без ФП – 0,9 мг/л (0,4–0,9) против 0,4 мг/л (0,2–1,0); p<0,001. Больные с самым высоким квартилем СРБ имели больше ФП, чем пациенты с самым низким квартилем (скорректированное отношение шансов 2,02; 95% доверительный интервал 1,45–2,81; p<0,001). В среднем за 4,59 года наблюдения ФП развилась у 261 (0,1%) пациента. Самый высокий квартиль исходного СРБ имел в 1,68 раза (95% доверительный интервал 1,06–2,67) повышенный риск развития ФП, чем самый низкий квартиль в многофакторном регрессионном анализе Кокса.

Специфичным маркером для оценки степени выраженности воспалительного процесса в артериях при развитии атеросклероза является липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2, LP-PLA). Она в норме циркулирует в крови в комплексе с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). Этот комплекс проникает в эндотелий. При окислении ЛПНП в эндотелии ЛП-ФЛА2 продуцируется в бляшках и гидролизует окисленные фосфолипиды в составе окисленных ЛПНП. В результа-

те образуются медиаторы воспаления – лизофосфатидилхолин и окисленные жирные кислоты. ЛП-ФЛА2 активно синтезируется в местах атеросклеротических повреждений и попадает в циркуляцию. То есть ЛП-ФЛА2, как маркер васкулярного воспаления, продуцируется макрофагами, инфильтрованными в атеросклеротических бляшках, и не вырабатывается при других воспалительных реакциях.

Для сердечной мышцы в настоящее время специфичного маркера степени выраженности воспалительной реакции нет. Представляется возможным проведение комплексного определения уровней вч-СРБ и ЛП-ФЛА2 (двух независимых и различных маркеров воспаления) для разграничения вялотекущего воспалительного процесса в миокарде и артериях.

Мы предполагаем, что выраженность данной воспалительной реакции в миокарде может быть снижена при применении витамина D. Противовоспалительные и иммунокоррегирующие свойства его хорошо известны. По данным Y. Talmor и соавт. (2008 г.) [10], в экспериментальных моделях терапия витамином D также уменьшает повреждение, вызванное оксидативным стрессом. Витамин D in vitro сокращает образование ИЛ-6 и активность транскрипционного фактора NF-κB, а также предотвращает ингибирование продукции эндотелиальной NO-синтазы конечными продуктами гликозилирования. В экспериментальных работах показано, что кальцитриол подавляет высвобождение воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α, ИЛ-6 и ИЛ-10), регулирует артериальное давление, электролитный баланс, гомеостаз [11, 12].

Гипотензивный эффект витамина D обусловлен его влиянием на выброс ренина в юкстагломерулярном аппарате в почках. Известно, что D-дефицит увеличивает риск развития артериальной гипертензии [13]. Описана взаимосвязь витамина D с РААС и ФП [14–17,], а также риск возникновения нарушений ритма сердца на фоне дефицита витамина D [18, 19]. В обзоре I. Mozos и соавт. (2015 г.) [20] приведены наиболее важные механизмы, объясняющие возможную связь нехватки витамина D с ССЗ с акцентом на последние экспериментальные и клинические данные. Подробно освещены антиатеросклеротические, антигипертензивные свойства витамина D за счет подавления активности РААС, его ренопротективные эффекты, прямое воздействие на эндотелиальные клетки и кальциевый обмен, ингибирование роста гладкомышечных клеток сосудов, профилактика вторичного гиперпаратиреоза и благоприятное воздействие на сердечно-сосудистые факторы риска. Участие витамина D в гликемическом контроле, липидном метаболизме, секреции инсулина и чувствительности объясняет отношения между дефицитом витамина D и метаболическим синдромом [21]. Нехватка витамина D связана в некоторых исследованиях с количеством пораженных коронарных артерий, постинфарктными осложнениями, воспалительными цитокинами и ремоделированием сердца у пациентов с инфарктом миокарда, прямыми электромеханическими эффектами и воспалением при ФП, а также нейропротекторными эффектами при инсульте [22]. При заболеваниях периферических артерий сниженный статус витамина D соотносится с уменьшением функциональных показателей, тяжестью заболевания, маркерами атеросклероза и воспаления, жесткостью артерий, кальцификацией сосудов и старением артерий. Акцентировано внимание на том, что при назначении витамина D больным должны быть дополнительно учтены показатели кальций-фосфорного обмена, паратгормона, ренина и уровень фактора роста фибробластов 23.

Также вопросы профилактики ССЗ витамином D обсуждены в обзоре L. Carvalho и соавт. (2015 г.) [23], применения высоких доз витамина D – в работе R. Scragg и соавт. (2017 г.) [24]. Описано применение витамина D [25] с добавлением кальция и риск развития ФП у женщин в постменопаузе.

По нашим собственным данным, во время пилотного обследования пациентов с ФП (10 пациентов – 6 мужчин и 4 женщины, средний возраст 65,2±2,1 года), госпитализированных в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС, выявлено снижение уровня витамина D (25-OH) в крови 15,5±5,6 нг/мл (норма 30–100) на фоне незначительного повышения уровня вч-СРБ до 3,5±0,6 мг/дл. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по коррекции дефицита витамина D (2015 г.) назначен витамин D. Требуется продолжение исследования.

Заключение

Возможности инструментальных методов диагностики (радиоизотопные исследования) фибротических процессов в миокарде в настоящее время остаются малодоступными для ряда пациентов в силу различных обстоятельств. Лабораторное обследование – комплексное определение маркеров, характеризующих прогрессирование атеросклеротических, фибротических процессов (вч-СРБ в первую очередь как наиболее доступного в клинической практике) одновременно с определением уровня витамина D, доказанными противовоспалительными свойствами, позволит косвенно оценить выраженность структурной перестройки миокарда и риск возникновения нарушений ритма сердца.

Коррекция дефицита витамина D может быть использована персонифицировано в каждом конкретном случае.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Балашова Н.В. – концепция, подбор литературы, написание текста статьи;

Гулиа Л.Д. – подбор литературы, написание текста статьи;

Бения Р.М. – концепция, редактирование текста статьи.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Natalia V. Balashova – concept, selection of literature, writing the text of the manuscript;

Leonid D. Gulia – selection of literature, writing the text of the manuscript;

Roland M. Benia – concept, editorial correction of the manuscript.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Балашова Наталья Валерьевна** – канд. биол. наук, доц. каф. КЛД ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», врач-эндокринолог. E-mail: BalashovaN77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0548-3414

Гулиа Леонид Деомидович – врач отд-ния хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Бения Роланд Мушниевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

✉**Natalia V. Balashova** – Cand. Sci. (Biol.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: BalashovaN77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0548-3414

Leonid D. Gulia – doctor, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Roland M. Benyia – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Источник финансирования. Бюджетное финансирование, плановая научно-исследовательская и публикационная деятельность ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Funding source. Budget funding, planned research and publication activities of Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.

Литература/References

1. Григорян С.В., Азарапетян Л.Г., Адамян К.Г. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(9):71-6 [Grigoryan SV, Azarapetyan LG, Adamyan KG. Miokardialnyi fibroz i fibrilliatsiia predserdii. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2018;23(9):71-6 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-9-71-76
2. Разин В.А., Гимаев Р.Х. Миокардиальный фиброз в артериальной гипертензии. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2013;3:7-14 [Razin VA, Gimaev RH. Miokardial'nyi fibroz v arterial'noi gipertenzii. *Ul'ianovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2013;3:7-14 (in Russian)].
3. Röcken C, Peters B, Juenemann G, et al. Atrial Amyloidosis. An Arrhythmogenic Substrate for Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2002;106:2091-7. DOI:10.1161/01.CIR.0000034511.06350.DF
4. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2225-32. DOI:10.1016/j.jacc.2011.05.061
5. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(4):230-43. DOI:10.1038/nrcardio.2015.2
6. Вельков В.В. С-белок – структура, функция, методы определения. *Медицинский дайджест. Медэксперт.* 2008;2:33-6 [Velkov VV. S-belok – struktura, funktsiia, metody opredeleniia. *Meditsinskii daidzhest. Medekspert.* 2008;2:33-6 (in Russian)].
7. Koenig W, Khuseyinova N, Löwel H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-upof a large cohort fromsouthernGermany(MONICA-Augsburg).*Circulation*.2004;110:1903-8. DOI:10.1161/01.CIR.0000143377.53389.C8
8. Вельков В.В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков. *Клинико-лабораторный консилиум, Научно-практический журнал (СПб)*. 2009;6(31):28-33 [Velkov VV. S-reaktivnyi belok i lipoprotein-assotsiirovannaia fosfolipaza A2: novye fakty i novye vozmozhnosti dlia diagnostiki i stratifikatsii serdechno-sosudistykh riskov. *Kliniko-laboratornyi konsilium, Nauchno-prakticheskii zhurnal (SPb).* 2009;6(31):28-33 (in Russian)].
9. Kwon CH, Kang JG, Lee HJ, et al. C-reactive protein and risk of atrial fibrillation in East Asians. *Europace*. 2017;19(10):1643-9. DOI:10.1093/europace/euw298
10. Talmor Y, Golan E, Benchetrit S, et al. Calcitriol blunts the deleterious impact of advanced glycation and products on endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(5):1059-64. DOI:10.1152/ajprenal.00051.2008
11. Müller K, Haahr PM, Diamant M, et al. 1,25-dihydroxyVitamin D3 inhibits cytokine production by human blood monocytes at the post-transcriptional level. *Cytokine.* 1992;4(6):506-12.
12. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):105-12.
13. Kong J, Qiao G, Zhang Z, et al. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int.* 2008;74(12):1577-81. DOI:10.1038/ki.2008.452
14. Turin A, Bax JJ, Doukas D, et al. Interactions Among Vitamin D, Atrial Fibrillation, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Am J Cardiol.* 2018;122(5):780-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2018.05.013
15. Trevisan C, Piovesan F, Lucato P, et al. Parathormone, vitamin D and the risk of atrial fibrillation in older adults: A prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019;29(9):939-45. DOI:10.1016/j.numecd.2019.05.064
16. Thompson J, Nitiahpapand R, Bhatti P, Kourliouros A. Vitamin D deficiency and atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2015;184:159-62. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.02.012
17. Cerit L. Bermuda triangle; heart failure, atrial fibrillation, and vitamin D deficiency. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18(2):121. DOI:10.2459/JCM.0000000000000407
18. Huang WL, Yang J, Yang J, et al. Vitamin D and new-onset atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hellenic J Cardiol.* 2018;59(2):72-7. DOI:10.1016/j.hjc.2017.11.006
19. Belen E, Aykan AC, Kalaycioglu E, et al. Low-Level Vitamin D Is Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Heart Failure. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(1):51-7. DOI:10.17219/acem/34690
20. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int.* 2015;2015:109275. DOI:10.1155/2015/109275
21. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408. DOI:10.1152/physrev.00014.2015
22. Древаль А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А., Тевосян Л.Х. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы). *РМЖ.* 2017;1:53-6 [Dreval AV, Kryukova IV, Barsukov IA, Tevosyan LH. Vnekostnye effekty vitamina D (obzor literatury). *RMZh*. 2017;1:53-6 (in Russian)].
23. Carvalho LS, Sposito AC. Vitamin D for the prevention of cardiovascular disease: Are we ready for that? *Atherosclerosis.* 2015;241(2):729-40. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.034
24. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608-16. DOI:10.1001/jamacardio.2017.0175
25. Boursiquot BC, Larson JC, Shalash OA, et al. Vitamin D with calcium supplementation and risk of atrial fibrillation in postmenopausal women. *Am Heart J*. 2019;209:68-78. DOI:10.1016/j.ahj.2018.12.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021

Статья опубликована / Article published: 30.09.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201043

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Основные тенденции и закономерности формирования инвалидности вследствие ишемической болезни сердца в Российской Федерации за 2006–2017 годы

С.А. Чандирли✉[1], С.Н. Пузин[1–3]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В статье проведен анализ показателей и структуры инвалидности вследствие ишемической болезни сердца в Российской Федерации и определены закономерности формирования первичной, повторной и общей инвалидности в РФ за большой период (2006—2017 гг.), получены новые научные данные о структуре инвалидности по возрасту и тяжести.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инвалидность, структура инвалидности, первичная инвалидность, повторная инвалидность, общая инвалидность

Для цитирования: Чандирли С.А., Пузин С.Н. Основные тенденции и закономерности формирования инвалидности вследствие ишемической болезни сердца в Российской Федерации за 2006–2017 годы. CardioСоматика. 2021; 12 (3): 170–176.
DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201043

REVIEW

Main trends and regularities of the formation of disability due to ischemic heart disease in Russia in 2006–2017

Sevda A. Chandirli✉[1], Sergey N. Puzin[1–3]

[1]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;
[2]Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia;
[3]Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article analyzes features and structure of disability due to coronary heart disease in Russia and identifies the main trends and patterns of the formation of primary, secondary and general disability over along period (2006–2017). New scientific data has been obtained on the structure of disability by age and severity.

Keywords: coronary heart disease, disability, structure of disability, primary disability, secondary disability, general disability

For citation: Chandirli SA, Puzin SN. Main trends and regularities of the formation of disability due to ischemic heart disease in Russia in 2006–2017. Cardiosomatics. 2021; 12 (3): 170–176. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201043

На протяжении многих лет болезни системы кровообращения (БСК) занимали лидирующие позиции среди всех классов болезней, приводящих к инвалидизации населения Российской Федерации [1–5], и только в 2016 г. (с показателем первичной инвалидности 207 тыс. человек), 2017 г. (201 тыс. человек) и 2018 г. (192 тыс. человек) сместились на 2-е ранговое место, незначительно уступив классу злокачественных новообразований. Показатели повторной инвалидности вследствие БСК по-прежнему остаются наиболее высокими среди всех классов болезней [5].

Глобальное старение населения планеты оказывает существенное влияние на динамику и структуру инвалидности в связи с увеличением доли пожилых людей с хроническими неинфекционными заболеваниями, вызывающими стойкие нарушения функций организма [6–9].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в странах с предполагаемой продолжительностью жизни выше 70 лет около 11,5% общей продолжительности жизни человека приходится на годы, связанные с инвалидностью [10].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БМСЭ – бюро медико-социальной экспертизы
БСК – болезни системы кровообращения
ВПИ – впервые признанные инвалидами
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ОИ – общая инвалидность
ППИ – повторно признанные инвалидами

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

В структуре инвалидности класса БСК в 2006–2017 гг. доля ишемической болезни сердца (ИБС) значительна [11–14]. Актуальность данной проблемы особенно возросла в последние годы в связи со стабильным ростом инвалидности вследствие ИБС среди лиц трудоспособного возраста [15–17]. Все это, несомненно, требует комплексного исследования структуры и динамики инвалидности, закономерностей ее формирования.

Нами на популяционном уровне проведен анализ показателей и структуры инвалидности вследствие ИБС в РФ и определены основные тенденции и закономерности формирования первичной, повторной и общей инвалидности (ОИ) за большой период (2006–2017 гг.), получены новые научные данные о структуре инвалидности по возрасту и тяжести.

В качестве источника информации использованы учетно-отчетная форма №7-собес бюро медико-социальной экспертизы (БМСЭ), аналитико-статистические материалы ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Минтруда России, статистические сборники Федеральной службы государственной статистики (Росстат). В процессе работы применялись документальный, аналитический, графический, статистический методы, проводилась выкопировка данных.

Первичная инвалидность

Общее число впервые признанных инвалидами (ВПИ) за 2006–2017 гг. составило более 1,6 млн человек (1 676 460); в динамике за 12 лет снизилось с 305,7 тыс. человек в 2006 г. до 68,5 тыс. человек в 2017 г. (показатель наглядности составил 22,3%); в среднем в год – 139,7 тыс. человек.

Уровень первичной инвалидности в среднем был равен 12,1 на 10 тыс. взрослого населения и также снижался (показатель наглядности – 21,8%); **рис. 1**.

Анализ структуры первичной инвалидности по возрасту выявил преобладание инвалидов пенсионного возраста (в среднем 63,8%), которые продемонстрировали также наиболее высокий уровень инвалидности (в среднем 30,1 на 10 тыс. соответствующего населения). При этом наблюдаемое существенное уменьшение числа инвалидов пенсионного возраста – с 238,5 тыс. человек в 2006 г. до 41,1 тыс. человек в 2017 г. (показатель наглядности – всего 17,3%) – оказало влияние на динамику показателей, а именно отмечалось значительное снижение удельного веса и уровня инвалидности по сравнению с инвалидами других возрастных групп **(рис. 2, 3)**.

В структуре первичной инвалидности по группам инвалидности в 2006–2009 гг. преобладали инвалиды II группы, а в 2010–2017 гг. – инвалиды III группы; в среднем в год наиболее высокий удельный вес отмечался у инвалидов III группы (51,4%). В динамике за 12 лет доля инвалидов III группы увеличилась с 37,0% в 2006 г. до 76,2% в 2017 г., что связано со значительным снижением за 2006–2017 гг. общего числа инвалидов II группы (показатель наглядности – всего 8,0%). По этой же причине в 2006–2009 гг. был выше уровень инвалидности II группы, а в 2010–2017 гг. – III группы; в среднем в год наиболее высокий уровень инвалидности отмечался у инвалидов III группы – 6,2 на 10 тыс. взрослого населения **(рис. 4, 5)**.

Повторная инвалидность

Анализ повторной инвалидности вследствие ИБС за 2006–2017 гг. выявил значительное число повторно признанных инвалидами (ППИ) – около 2,9 млн человек (2 893 530), в среднем 241,1 тыс. человек в год; с 2008 г. отмечалось снижение (показатель наглядности – 58,1%).

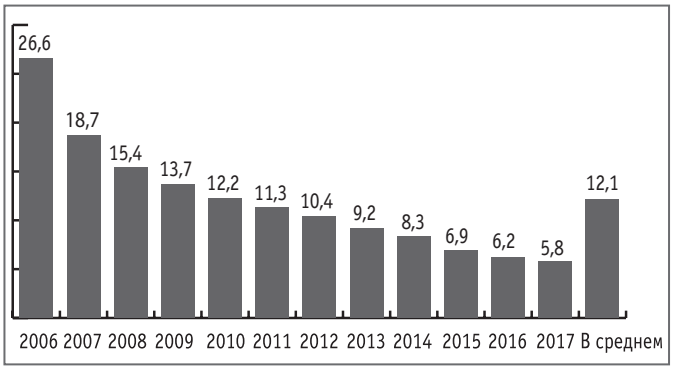


Рис. 1. Уровень первичной инвалидности вследствие ИБС в РФ в динамике за 2006–2017 гг. (на 10 тыс. взрослого населения).
Fig. 1. The level of primary disability due to coronary artery disease (CAD) in the Russian Federation in dynamics for 2006–2017 (per 10 thousand adult population).

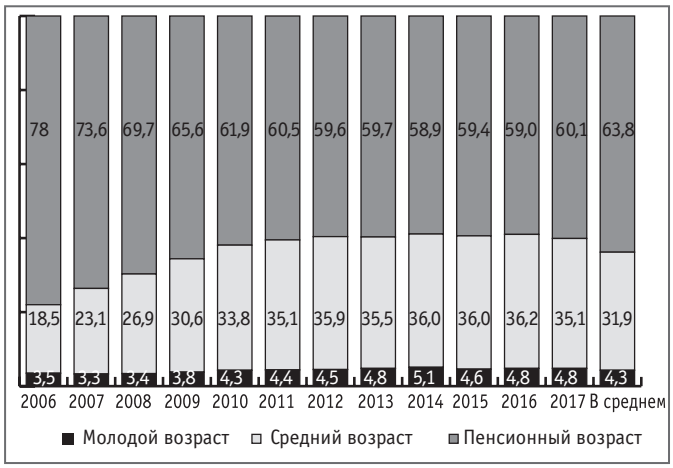


Рис. 2. Структура первичной инвалидности вследствие ИБС по возрасту в динамике за 2006–2017 гг. (%).
Fig. 2. Structure of primary disability due to CAD by age in dynamics for 2006–2017 (%).

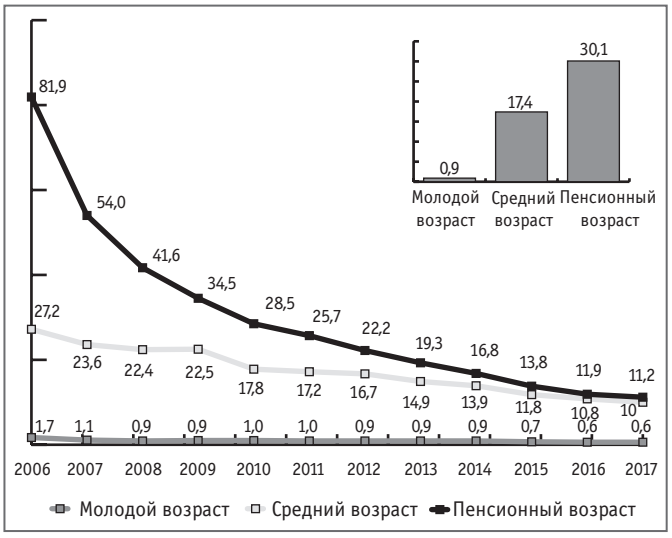


Рис. 3. Уровень первичной инвалидности вследствие ИБС по возрасту в динамике за 2006–2017 гг. (на 10 тыс. соответствующего населения).
Fig. 3. The level of primary disability due to CAD by age in dynamics for 2006–2017 (per 10 thousand the population).

Уровень повторной инвалидности высокий и в среднем составил 20,8 на 10 тыс. взрослого населения, при этом за годы наблюдения постоянно снижался (показатель наглядности – 57,0%); **рис. 6.**

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201043

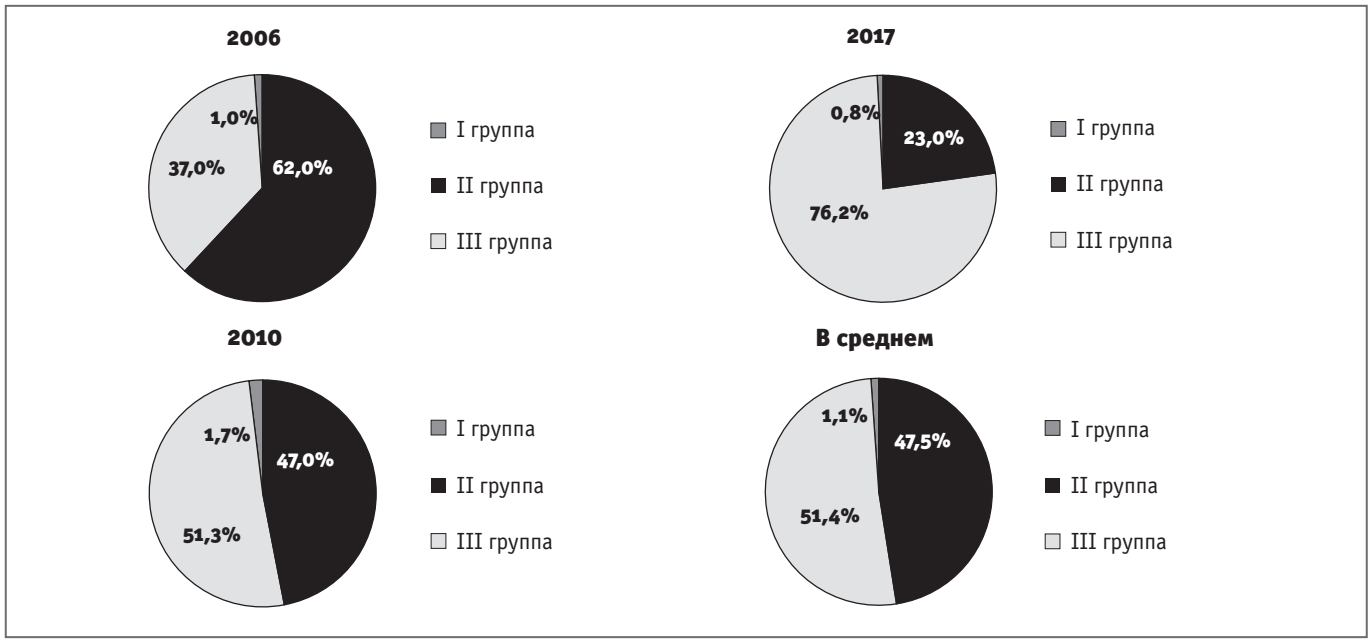


Рис. 4. Структура первичной инвалидности вследствие ИБС по группам инвалидности в динамике за 2006–2017 гг. (%).
Fig. 4. Structure of primary disability due to CAD by disability groups in dynamics for 2006–2017 (%).

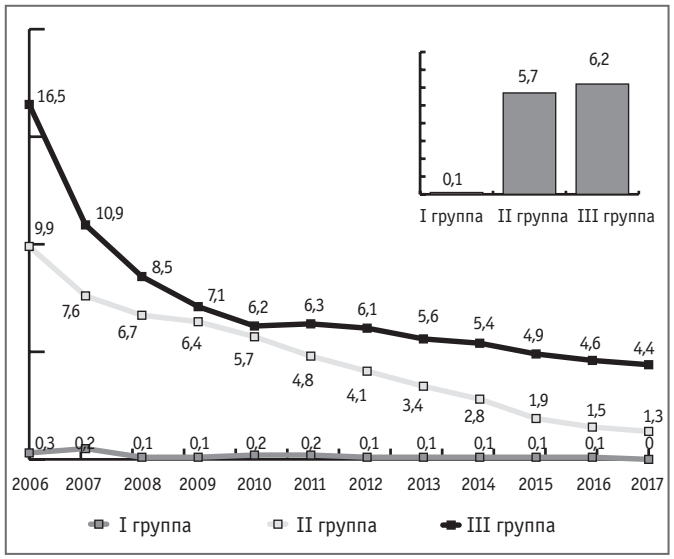


Рис. 5. Уровень первичной инвалидности вследствие ИБС по группам инвалидности в динамике за 2006–2017 гг. (на 10 тыс. взрослого населения).
Fig. 5. The level of primary disability due to CAD by disability groups in dynamics for 2006–2017 (per 10 thousand adult population).

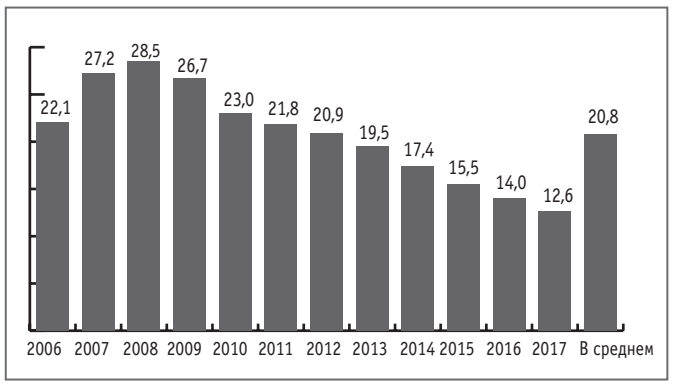


Рис. 6. Уровень повторной инвалидности вследствие ИБС в динамике за 2006–2017 гг. (на 10 тыс. взрослого населения).
Fig. 6. The level of recurrent disability due to CAD in dynamics for 2006–2017 (per 10 thousand adult population).

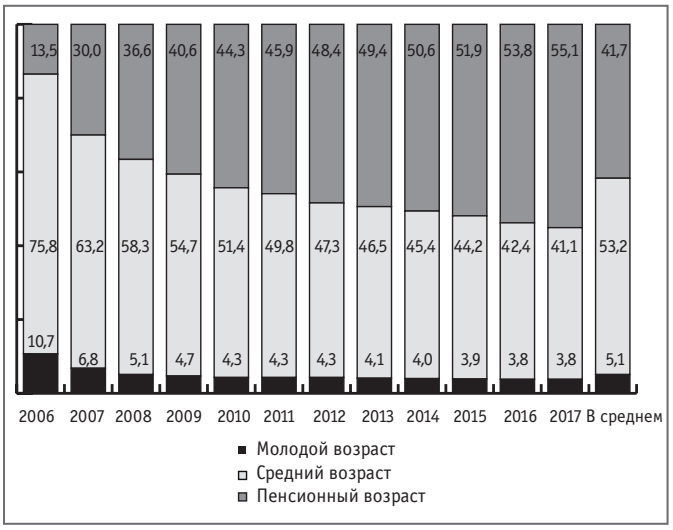


Рис. 7. Структура повторной инвалидности вследствие ИБС по возрасту в динамике за 2006–2017 гг. (%).
Fig. 7. Structure of recurrent disability due to CAD by age in dynamics for 2006–2017 (%).

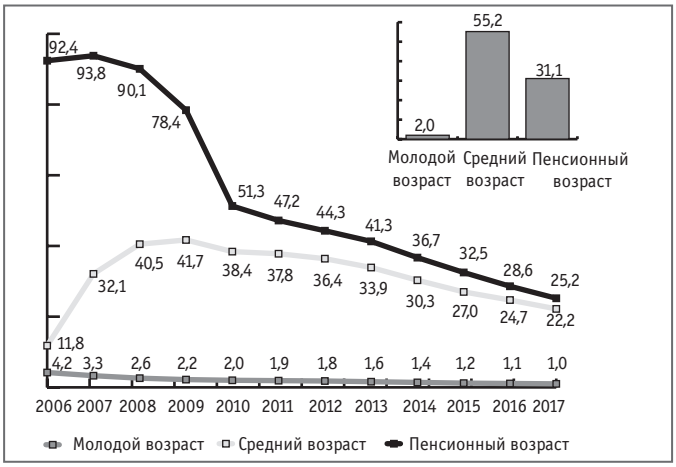


Рис. 8. Уровень повторной инвалидности вследствие ИБС по возрасту в динамике за 2006–2017 гг. (на 10 тыс. соответствующего населения).
Fig. 8. The level of recurrent disability due to CAD by age in dynamics for 2006–2017 (per 10 thousand the population).

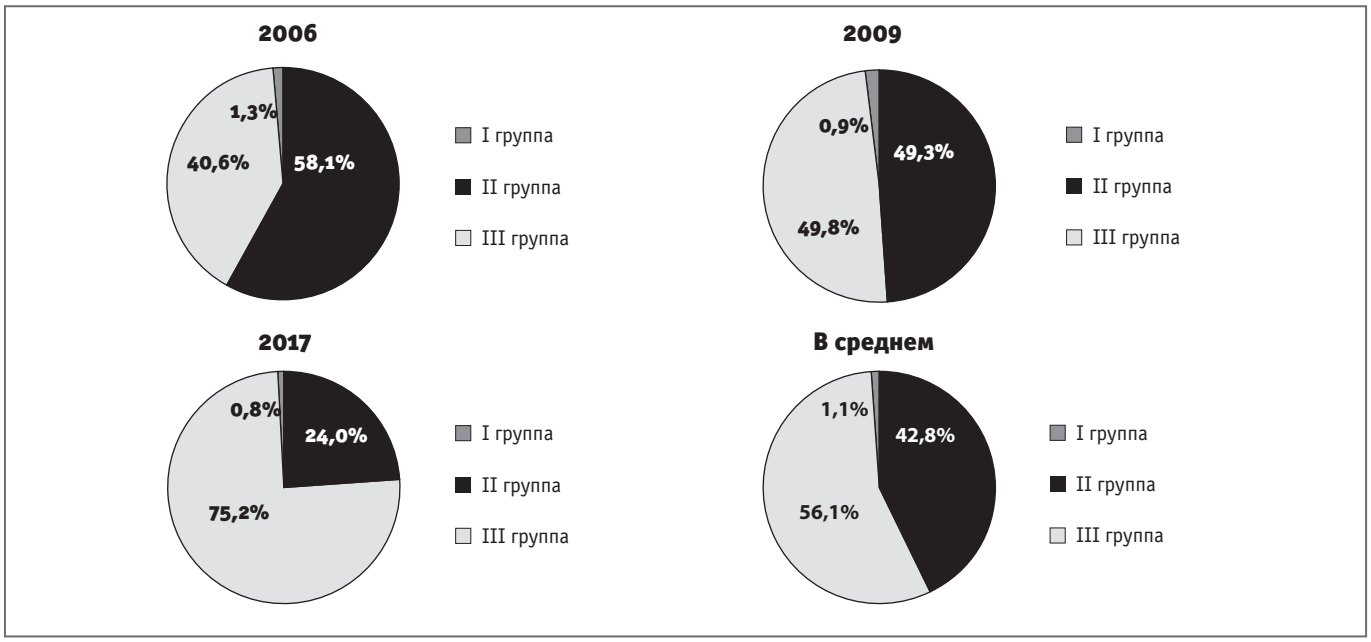


Рис. 9. Структура повторной инвалидности вследствие ИБС по группам инвалидности в динамике за 2006–2017 гг. (%).
Fig. 9. Structure of recurrent disability due to CAD by disability groups in dynamics for 2006–2017 (%).

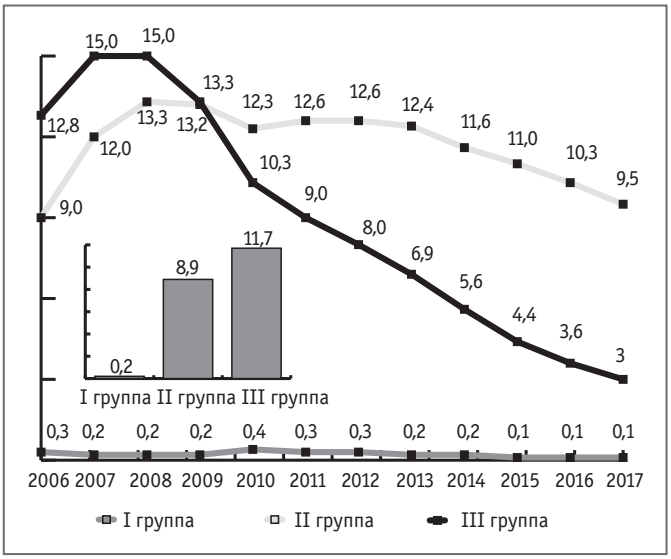


Рис. 10. Уровень повторной инвалидности вследствие ИБС по группам инвалидности в динамике за 2006–2017 гг. (на 10 тыс. взрослого населения).
Fig. 10. The level of recurrent disability due to CAD by disability groups in dynamics for 2006–2017 (per 10 thousand adult population).

Уровень повторной инвалидности в среднем наиболее высокий у инвалидов среднего возраста – 55,2 на 10 тыс. соответствующего населения. За 12 лет отмечалось снижение показателя у лиц молодого и среднего возраста (показатель наглядности – 23,8 и 27,3%), в то же время динамика уровня инвалидности в группе лиц пенсионного возраста продемонстрировала иную картину: после резкого увеличения почти в 3 раза в 2007 г. наблюдалось постепенное и незначительное снижение. В результате неодинаковой динамики большая разница в показателях уровня инвалидности лиц среднего и пенсионного возраста в первые годы исследования (92,4 и 11,8 в 2006 г.) нивелировалась, и в 2017 г. они различались незначительно (25,2 и 22,2). В структуре по возрасту в среднем в год преобладали инвалиды среднего возраста – 53,2%, но их удельный вес за 12 лет уменьшился, в связи с чем в 2006–2011 гг. в структуре преобладали инвалиды среднего, а в 2012–2017 гг. – пенсионного возраста **(рис. 7, 8)**.

В 2006–2008 гг. наиболее высокий уровень инвалидности отмечался у инвалидов II группы, однако в связи с увеличением в 2007–2008 гг. общего числа инвалидов III группы (темп роста +34,2 и +11,6%) преобладающим с 2010 г. стал уровень инвалидности III группы; в среднем максимальный уровень инвалидности отмечался также у инвалидов III группы – 11,7 на 10 тыс. взрослого населения. За 12 лет значительно снизился уровень инвалидности у инвалидов I и II групп (показатель наглядности – 33,3 и 23,4%) и почти не изменился у инвалидов III группы при сохранении тенденции к снижению с 2009 г. В структуре по группам инвалидности в среднем преобладали инвалиды III группы (56,1%), их удельный вес увеличивался за счет инвалидов I и II групп. По этой причине в 2006–2008 гг. преобладали инвалиды II группы, в 2009–2017 гг. – инвалиды III группы **(рис. 9, 10)**.

Общая инвалидность

В ходе исследования отмечено, что в общей структуре БСК инвалиды вследствие ИБС занимали первые позиции, в среднем их доля составила 40,5%. Анализ ОИ вследствие ИБС выявил значительное число инвалидов – около 4,6 млн человек; в динамике за 12 лет их число уменьшилось более чем в 2 раза с 559,0 тыс. в 2006 г. до 216,4 тыс. человек в 2017 г.

В контингенте ОИ во все годы исследования, кроме 2006 г., преобладали ППИ, доля которых постоянно увеличивалась с 45,3% в 2006 г. до 68,4% в 2017 г. Удельный вес ВПИ постоянно уменьшался с 54,7% в 2006 г. до 31,6% в 2017 г., в связи с чем начиная с 2009 г. не менее 2/3 структуры были представлены ППИ **(рис. 11)**.

Уровень ОИ был высоким, в среднем в год составил 32,9 на 10 тыс. взрослого населения, но постоянно снижался (показатель наглядности – 37,8%); **рис. 12**.

Наиболее высокий уровень инвалидности отмечался у лиц среднего возраста, в среднем составил 72,6 на 10 тыс. соответствующего населения. За 12 лет отмечалось снижение уровня инвалидности во всех возрастных группах. В структуре по возрасту преобладали инвалиды пенсионного возраста, удельный вес которых за 2006–2017 гг. увеличился за счет инвалидов среднего и молодого возраста; в среднем составил 51,6%.

В среднем наиболее высокий уровень инвалидности отмечался у инвалидов III группы – 17,9 на 10 тыс. взрослого населе-

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201043

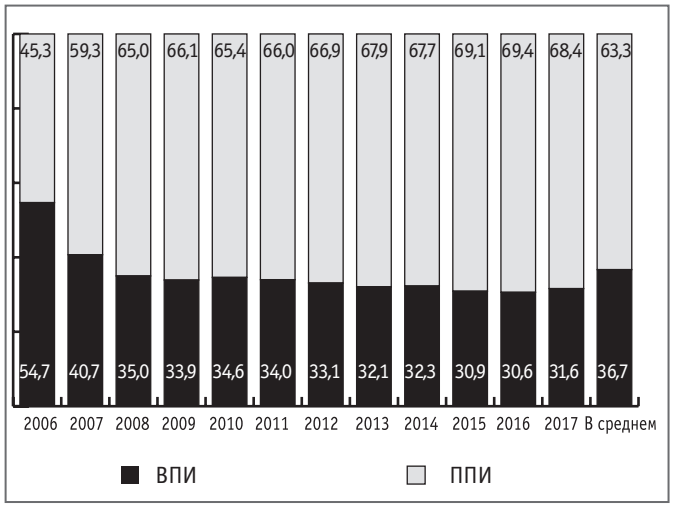


Рис. 11. Соотношение ВПИ и ППИ в общем контингенте инвалидов вследствие ИБС, освидетельствованных в БМСЭ (%).
Fig. 11. The ratio of persons recognized as disabled for the first time and re-recognized as disabled in the total population of disabled people due to CAD, examined by the Bureau of Medical and Social Expertise (%).

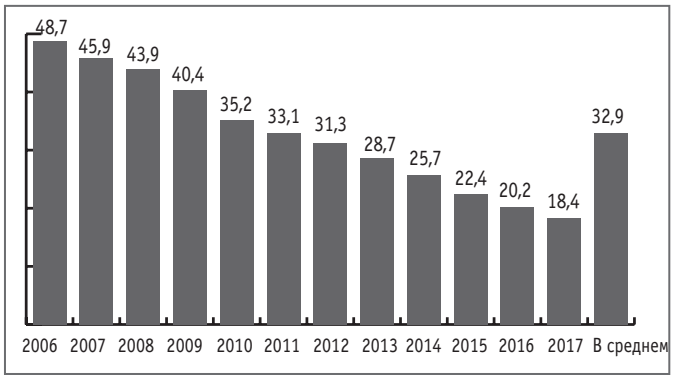


Рис. 12. Уровень ОИ вследствие ИБС в динамике за 2006–2017 гг. (на 10 тыс. взрослого населения).
Fig. 12. The level of overall disability due to CAD in dynamics for 2006–2017 (per 10 thousand adult population).

ния. Уровень инвалидности во всех 3 группах тяжести за 12 лет снизился. В структуре по группам инвалидности в 2006–2009 гг. преобладала II группа, в 2010–2017 гг. – III группа; в среднем наблюдался наиболее высокий удельный вес инвалидов III группы – 54,4% **(табл. 1)**.

Заключение

Анализ ОИ вследствие ИБС в РФ за большой период (2006–2017 гг.) выявил значительное число инвалидов – около 4,6 млн человек. В общей структуре инвалидности вследствие БСК они занимали первые позиции, в среднем их доля составила 40,5%.

Полученные новые научные данные свидетельствуют о значительном снижении уровня первичной и повторной инвалидности за 12 лет, преобладании лиц пенсионного возраста и инвалидов II и III групп инвалидности в контингенте ВПИ, лиц среднего возраста и инвалидов III группы инвалидности – в контингенте ППИ. Общий контингент инвалидов представлен в основном ППИ, характеризуется преобладанием инвалидов пенсионного возраста и инвалидов III группы.

Следует отметить, что изложенная динамика инвалидности и особенности ее формирования обусловлены не только факторами, связанными со здоровьем нации, состоянием системы здравоохранения, современными демографическими трендами, но в значительной степени и осуществленными в 2000-х годах изменениями в законодательстве, среди которых Федеральный закон №122 от 22 августа 2004 г. («монетизация льгот»), Постановление Правительства РФ от 20.02.2006 №95 «О порядке и условиях признания лица инвалидом»,

Таблица 1. Структура и уровень ОИ вследствие ИБС в динамике за 2006–2012 гг. с учетом возраста и группы инвалидности
Table 1. The structure and level of overall disability due to CAD in dynamics for 2006–2012 by age and disability group

Годы	Структура инвалидности, %						Уровень инвалидности (на 10 тыс. взрослого населения)					
	возраст			группа инвалидности			возраст			группа инвалидности		
	молодой	средний	пенсионный	I	II	III	молодой	средний	пенсионный	I	II	III
2006	6,8	44,4	48,8	1,1	60,2	38,7	5,9	119,6	93,7	0,6	29,3	18,9
2007	5,4	46,8	47,8	0,8	56,5	42,7	4,4	117,4	86,1	0,4	25,9	19,6
2008	4,5	47,3	48,2	0,8	53,5	45,7	3,5	112,5	82,1	0,3	23,5	20,0
2009	4,4	46,5	49,1	0,9	50,3	48,8	3,1	100,9	76,2	0,3	20,3	19,7
2010	4,3	45,3	50,4	1,6	45,6	52,8	3,0	69,1	66,9	0,6	16,0	18,5
2011	4,5	44,7	50,8	1,3	41,7	57,0	2,9	64,4	63,5	0,5	13,8	18,9
2012	4,3	43,5	52,2	1,3	38,8	59,9	2,7	61,0	58,6	0,4	12,1	18,7
2013	4,3	43,0	52,7	1,2	35,9	62,9	2,5	56,2	53,2	0,3	10,3	18,0
2014	4,4	42,3	53,3	1,1	32,9	66,0	2,3	50,6	47,1	0,3	8,4	17,0
2015	4,1	41,7	54,2	0,8	28,2	71,0	1,9	44,3	40,8	0,2	6,3	15,9
2016	4,1	40,5	55,4	0,8	25,3	73,9	1,7	39,4	36,6	0,2	5,1	14,9
2017	4,1	39,2	56,7	0,8	23,7	75,5	1,6	35,2	33,4	0,1	4,3	13,9
В среднем в год	4,6	43,8	51,6	1,1	44,4	54,5	2,9	72,6	61,5	0,3	14,6	17,9

способствующие притоку инвалидов пенсионного возраста в БМСЭ на переосвидетельствование и увеличению численности III группы инвалидности в 2006–2008 гг., а также Приказ Минтруда России от 29 сентября 2014 г. №664н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» с введением количественной системы оценки степени выраженности нарушений функций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

Чандирли С.А. – проведение исследования, сбор данных, анализ результатов, написание текста рукописи;

Пузин С.Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи.

Authors' contribution. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Sevda A. Chandirli – conducting the research, collecting data, analyzing the results, writing the text of the manuscript;

Sergey N. Puzin – the study concept and design, editorial correction of the manuscript.

Источник финансирования. Бюджетное финансирование, плановая научно-исследовательская и публикационная деятельность организаций авторов.

Funding source. Budget funding, planned research and publication activities of author organizations.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Чандирли Севда Айдыновна** – д-р мед. наук, доц. каф. гериатрии и медикосоциальной экспертизы ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: cha-seva2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1869-0869

Пузин Сергей Никифорович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. гериатрии и медико-социальной экспертизы ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. дир. по науке ФГБНУ ФНКЦ РР, проф. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: s.puzin2012@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-1030-8319

✉**Sevda A. Chandirli** – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: cha-seva2@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-1869-0869

Sergey N. Puzin – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: s.puzin2012@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-1030-8319

Литература/References

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ИБС. *CardioСоматика*. 2010;1(1):11-7 [Aronov DM, Bubnova MG. A real way of reducing coronary heart disease mortality in Russia. *Cardiosomatics*. 2010;1(1):11-7 (in Russian)].
2. Хасиева Р.М. Инвалидность вследствие болезней системы кровообращения в Чеченской Республике и особенности медико-социальной реабилитации: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010 [Khasieva RM. Disability of the circulatory system in the Chechen region and features of medical and social rehabilitation: Dis. ... Cand. Sci. Med. Moscow, 2010 (in Russian)].
3. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира. *Профилактическая медицина*. 2013;5:9-19 [Boytsov SA. Mechanisms for reducing mortality from coronary heart disease in different countries of the world. *Preventive Medicine*. 2013;5:9-19 (in Russian)].
4. Монгуш Х.Д., Ондар А.Б., Чылбак-оол Р.Ч., Куулар Л.Ы. Динамика показателей первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения в Республике Тыва за 2008–2012 годы. *Медицина и образование в Сибири*. 2013;4. Режим доступа: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1093. Ссылка активна на 21.08.21 [Mongush KhD, Ondar AB, Chylbak-ool RCh, Kuular LY. Dynamics of indicators of primary disability due to diseases of the circulatory system in the Republic of Tuva in 2008–2012. *Medicine and Education in Siberia*. 2013;4. Available at: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1093. Accessed: 21.08.21 (in Russian)].
5. Здравоохранение в России – 2017. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf. Ссылка активна на 21.08.21 [Zdravookhranenie v Rossii – 2017. Federal'naia sluzhba gosudarstvennoi statistiki (Rosstat). Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf. Accessed: 21.08.21 (in Russian)].
6. Кантемирова Р.К. Медико-социальные аспекты инвалидности и реабилитации лиц пожилого возраста, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2014 [Kantemirova RK. Medical and social aspects of disability and rehabilitation of elderly people who have undergone surgical revascularization of the myocardium: Dis. ... D. Sci. Med. Saint Petersburg, 2014 (in Russian)].
7. Коробов М.В., Хорьков О.В. Особенности инвалидности граждан пенсионного возраста Санкт-Петербурга. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2015;18(4):12-7 [Korobov MV, Khorkov OV. Features of disability of citizens of retirement age in St. Petersburg. *Medical and Social Expertise and Rehabilitation*. 2015;18(4):12-7 (in Russian)].
8. Mendes de Leon CF, Bang W, Bienias JL, et al. Changes in disability before and after myocardial infarction in older adults. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):763-8.
9. Quinones PA, Seidl H, Holle R, et al. New potential determinants of disability in aged persons with myocardial infarction: results from the KORINNA-study. *BMC Geriatr*. 2014;14:34. DOI:10.1186/1471-2318-14-34
10. ООН, Департамент по экономическим и социальным вопросам. Режим доступа: https://www.un.org/ru/rights/disabilities/background_7.shtml. Ссылка активна на 21.08.21 [OON, Departament po ekonomicheskim i sotsial'nym voprosam. Available at: https://www.un.org/ru/rights/disabilities/background_7.shtml. Accessed: 21.08.21 (in Russian)].
11. Петросян К.М. Первичная и повторная инвалидность вследствие ишемической болезни сердца в Российской Федерации. *Уральский медицинский журнал*. 2014;1:26-8 [Petrosyan KM. Primary and repeated disability due to coronary heart disease in the Russian Federation. *Ural Medical Journal*. 2014;1:26-8 (in Russian)].
12. Захарченко Ю.И., Губская Т.Г., Чикинова Л.Н. Основные тенденции показателей общей инвалидности вследствие ишемической болезни

сердца в Краснодарском крае. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2015;2:29-31 [Zakharchenko YuI, Gubskaya TG, Chikinova LN. The main trends in indicators of general disability due to coronary heart disease in the Krasnodar Territory. *Medical and Social Examination and Rehabilitation*. 2015;2:29-31 (in Russian)].
13. Шевченко С.Б., Пузин С.Н., Чандирли С.А., Гончарова О.В. Основные тенденции и особенности структуры общей инвалидности вследствие ишемической болезни сердца в Российской Федерации (2006–2014 гг.). *Сеченовский вестник*. 2016;3:12-7 [Shevchenko SB, Puzin SN, Chandirli SA, Goncharova OV. Main trends and features of the structure of general disability due to coronary heart disease in the Russian Federation (2006–2014). *Sechenov Bulletin*. 2016;3:12-7 (in Russian)].
14. Racca V, Spezzaferri R, Modica M, et al. Functioning and disability in ischaemic heart disease. *Disabil Rehabil*. 2010;32(Suppl. 1):S42-9. DOI:10.3109/09638288.2010.511691
15. Немсцверидзе Э.Я. Инвалидность среди трудоспособного населения как медико-демографическая проблема. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2012;1(23):1-10. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/invalidnost-sredi-trudosposobnogo-naseleniya-kak-mediko-demograficheskaya-problema. Ссылка активна на 21.08.21 [Nemstsveridze EYa. Disability among the able-bodied population as a medical and demographic problem. *Social Aspects of Population Health*. 2012;1(23):1-10. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/invalidnost-sredi-trudosposobnogo-naseleniya-kak-mediko-demograficheskaya-problema. Accessed: 21.08.21 (in Russian)].
16. Гришина Л.П., Соловьева Н.Н. Сравнительный анализ структуры первичной и повторной инвалидности вследствие всех классов болезней у лиц молодого возраста в Российской Федерации в 2007–2011 гг. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2013;3:29-32 [Grishina LP, Solovieva NN. Comparative analysis of the structure of primary and repeated disability due to all classes of diseases in young people in the Russian Federation in 2007–2011. *Medical and Social Examination and Rehabilitation*. 2013;3:29-32 (in Russian)].
17. Платонихина А.М., Смагина Т.Н. Динамика первичной инвалидности вследствие болезней системы кровообращения населения трудоспособного возраста г. Оренбурга и Оренбургской области. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2015;18(1):21-4 [Platonikhina AM, Smagina TN. The dynamics of primary disability due to diseases of the circulatory system of the working-age population of the city of Orenburg and the Orenburg region. *Medical and Social Examination and Rehabilitation*. 2015;18(1):21-4 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.04.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021
Статья опубликована / Article published: 30.09.2021

OMNIDOCTOR.RU

https://doi.org/10.26442/22217185.2021.3.201098

BY-NC-SA 4.0

ОБЗОР

Кардиотоксические эффекты, вызванные применением антиметаболитов в химиотерапии онкологических заболеваний

А.А. Алябьева✉, **Г.С. Маль**

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

Аннотация

В современной медицинской практике лечение онкозаболеваний – один из самых актуальных вопросов. Многие применяемые в терапии раковых заболеваний препараты оказывают токсическое влияние на сердечно-сосудистую систему пациентов. Основными клиническими проявлениями кардиотоксичности являются ишемические поражения сердца, нарушения ритма, тромбообразование, стенокардия, бессимптомные изменения электрокардиограммы и др. Побочные эффекты могут развиться как в период лечения, так и спустя месяцы после окончания курса химиотерапии. Особенное значение это имеет для пациентов с сопутствующей сердечной или сосудистой патологией, поскольку тяжесть развивающихся побочных эффектов может привести к инвалидизации или летальному исходу выживших онкобольных. В статье рассматриваются данные о частоте выявления негативного влияния антагонистов пиримидинов, пуринов и фолиевой кислоты на кардиоваскулярную систему онкобольных, механизмах кардиотоксического воздействия лекарств у таких пациентов, возможностях профилактики поражения сердца и коррекции при уже развившихся поражениях. Цель – сбор, сравнение и систематизация имеющихся разрозненных данных о кардиотоксических эффектах противоопухолевых препаратов группы антиметаболитов. Важным условием спасения и сохранения качества жизни онкобольных является выявление сердечно-сосудистых патологий на этапе подготовки к проведению химиотерапии, чему может способствовать активное сотрудничество врачей-онкологов и кардиологов. Поиск информации осуществлялся в базах научных медицинских публикаций (eLibrary.ru, PubMed) с учетом клинических рекомендаций по лечению злокачественных новообразований.

Ключевые слова: кардиотоксичность, антиметаболиты, антагонисты фолиевой кислоты, антагонисты пиримидина, антагонисты пурина, 5-фторурацил, метотрексат, кардиальные побочные эффекты, химиотерапия, лечение рака

Для цитирования: Алябьева А.А., Маль Г.С. Кардиотоксические эффекты, вызванные применением антиметаболитов в химиотерапии онкологических заболеваний. CardioСоматика. 2021; 12 (3): 177–182. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201098

REVIEW

Cardiotoxic effects induced by the use of antimetabolites in the chemotherapy of oncological diseases

Alina A. Aliab'eva✉, **Galina S. Mal**

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Abstract

In modern medical practice, the treatment of cancer is one of the most pressing issues. Many of the drugs used in the treatment of cancer have a toxic effect on the cardiovascular system of patients. The main clinical manifestations of cardiotoxicity are ischemic heart damage, rhythm disturbances, thrombosis, angina, asymptomatic changes in the electrocardiogram, and others. Side effects can develop both during the treatment period and months after the end of the course of chemotherapy. This is especially important for patients with concomitant cardiac or vascular pathology, since the severity of developing side effects canlead to disability or death of cancer survivors. The article discusses the data on the frequency of detection of the negative effect of pyrimidine, purine and folic acid antagonists on the cardiovascular system of cancer patients, the mechanisms of cardiotoxic effects of drugs in such patients, the possibilities of preventing heart damage and correcting for already developedlesions. The aim of this work is to collect, compare and systematize the available disparate data on the cardiotoxic effects of antitumor drugs of the antimetabolite group. An important condition for saving and preserving the quality oflife of cancer patients is the identification of cardiovascular pathologies at the stage of preparation for chemotherapy, which can be facilitated by the active cooperation

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БКК – блокатор кальциевых каналов
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ЛЖ – левый желудочек
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
РМЖ – рак молочной железы
ФК – фолиевая кислота
ЭКГ – электрокардиография
LDM (low dose methotrexate) – низкая доза метотрексата
5-ФУ – 5-фторурацил

© CONSILIUM MEDICUM, 2021

of oncologists and cardiologists. The search for information was carried out on the bases of scientific medical publications (eLibrary.ru, PubMed) taking into account the clinical recommendations for the treatment of malignant neoplasms.

Keywords: cardiotoxicity, antimetabolites, folic acid antagonists, pyrimidine antagonists, purine antagonists, 5-fluorouracil, methotrexate, cardiac side effects, chemotherapy, treatment of cancer

For citation: Aliab'eva AA, Mal GS. Cardiotoxic effects induced by the use of antimetabolites in the chemotherapy of oncological diseases. Cardiosomatics. 2021; 12 (3): 177–182. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201098

Введение

Применение химиопрепаратов в терапии онкозаболеваний наряду с положительным действием сопряжено с негативным влиянием на различные органы и системы органов. К числу побочных эффектов противоопухолевых лекарственных средств относится кардиоваскулярная токсичность. Эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) выделяют 9 основных категорий сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии у онкобольных [1]:

1) дисфункция миокарда и сердечная недостаточность;
2) ишемическая болезнь сердца (ИБС);
3) патология клапанов;
4) нарушения ритма;
5) артериальная гипертензия;
6) тромбоэмболия;
7) патология периферических сосудов и инсульт;
8) легочная гипертензия;
9) перикардиальные осложнения.

К наиболее встречаемым осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне химиотерапии онкозаболеваний с применением антиметаболитов относятся кардиальная ишемия и брадиаритмия [2, 3]. Нередко комбинации препаратов приводят к увеличению частоты этих явлений, а также способны индуцировать и/или потенцировать переход одного типа кардиотоксичности в другой [4, 5].

Кардиотоксичность присуща ряду соединений, не являющихся противоопухолевыми. К ним относятся, например, β2-адреномиметики (фенотерол, сальбутамол, тербуталин), наркотические средства (кокаин, метамфетамин) и др. Недавние исследования указывают на возможную кардиотоксичность статинов, которая может увеличиваться на фоне физических нагрузок и эмоционального перенапряжения [6]. Это может быть клинически важным обстоятельством, поскольку сочетание дополнительных неблагоприятных воздействий на миокард в условиях применения противоопухолевых препаратов крайне нежелательно. Кардиотоксичность может развиться как во время химиотерапии, так и в различные сроки после ее окончания. Проявления ее многообразны, могут протекать без симптомов и регистрироваться только при инструментальном исследовании (например, при электрокардиографии – ЭКГ) либо сопровождаться тяжелой, угрожающей жизни клинической картиной [7, 8]. Детали этиологии и патогенеза многих отсроченных сердечно-сосудистых осложнений в настоящее время недостаточно хорошо изучены.

Наиболее часто выраженные кардиологические осложнения ассоциированы с применением антрациклиновых антибиотиков (доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, валрубицин и др.) [9]. В медицинской практике врача-онколога важно учитывать возможные кардиотоксические эффекты и других препаратов, в частности антиметаболитов. Особенное значение это имеет для пациентов с сопутствующей сердечной или сосудистой патологией, поскольку тяжесть развивающихся побочных эффектов может привести к инвалидизации или летальному исходу выживших онкобольных. В условиях интенсификации схем химиотерапии возрастает количество случаев острой кардиотоксичности, которая приобретает угрожающий жизни характер и требует лечения в отделении реанимации. Это обусловливает необходимость мониторирования сердечной гемодинамики до, во время и после лечения злокачественных заболеваний для своевременного начала специфической терапии [10, 11]. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечается у больных, у которых первые проявления кардиотоксических эффектов возникают в течение первых 4 нед после окончания химиотерапии [5, 11].

Цель – обзор и систематизация имеющихся данных о кардиотоксичности противоопухолевых препаратов группы антиметаболитов, сбор и сравнение информации из разных источников по заданной теме.

Кардиотоксичность антиметаболитов

Антиметаболиты – вещества, близкие по химической структуре к эндогенным продуктам ката- и анаболизма, которые являются ингибиторами ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе нуклеиновых кислот, тем самым нарушая процессы клеточного роста тканей. Лекарственные средства группы антиметаболитов обладают S-фазовой специфичностью и преимущественно воздействуют на ткани с высокой пролиферативной активностью клеток.

1. Антагонисты пиримидинов: 5-фторурацил – 5-ФУ (на его основе созданы лекарственные препараты тегафур и капецитабин), капецитабин (Кселода), цитарабин (Цитозар), гемцитабин (Гемзар), гидроксикарбамид (Гидреа, Литалир). Противоопухолевое действие аналогов пиримидинов обусловлено их превращением в опухолевых клетках в активные ингибиторы ферментов – тимидилатсинтетазы (фторурацил и его аналоги, ралтитрексид и др.), ДНК-полимеразы (цитарабин), рибонуклеотидредуктазы (гидроксикарбамид и др.), участвующих в синтезе нуклеиновых кислот. По механизму действия к фторированным пиримидинам близок ралтитрексид, который является антиметаболитом фолатного кофактора. Основные показания: острый нелимфобластный и лимфобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз (бластный криз), лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, профилактика и лечение нейролейкемии. Азацитидин эффективно используют при остром миелобластном лейкозе и миелодиспластическом синдроме; гемцитабин – при раке легких, поджелудочной железы, немелкоклеточном раке легких, мочевого пузыря, раке молочной железы (РМЖ), яичников; 5-ФУ применяют при опухолях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), РМЖ, головы и шеи и ряде других опухолей. Капецитабин эффективен при РМЖ и опухолях ЖКТ. Цитарабин применяют в гематологии [3, 12]. Наибольшее распространение в терапевтической практике опухолей ЖКТ получил капецитабин, что обусловлено широкой доказательной базой его эффективности и меньшей токсичностью, основанной на многочисленных рандомизированных исследованиях. Капецитабин является пролекарственной формой 5-ФУ [13].

Кардиоваскулярные осложнения. Одним из самых часто используемых препаратов этой группы является 5-ФУ, который обычно применяется в лечении злокачественных солидных опухолей. Используются различные комбинации, основанные на струйных или длительных введениях 5-ФУ. У 1,2–18%

пациентов, проходящих лечение 5-ФУ, отмечаются проявления кардиотоксичности [7]. По другим данным, показатель кардиотоксичности 5-ФУ составляет от 1,1 до 7,6% [13]. Клинически она выражается в виде типичных или атипичных загрудинных болей. Возможны такие побочные эффекты, как ишемия миокарда, аритмия, стенокардия, миокардит, перикардит и изменения электрокардиограммы (изменения сегмента *ST* и волновые аномалии зубца *T*). Глубокая и продолжительная вазоконстрикция может вызвать желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков [14]. Частота 5-ФУ-ассоциированной ишемии выше у пациентов с ранее имеющейся в анамнезе ИБС (4,5%) по сравнению с пациентами, у которых ее не было (1,1%) [13]. Кардиоваскулярные осложнения обычно возникают уже во время применения 1, 2 или 3-й дозы, и чаще встречаются после назначения высоких доз препарата (15 мг/кг) или при непрерывных инфузиях [10, 13].

Патофизиология кардиотоксичности 5-ФУ и капецитабина обусловлена совокупностью ряда факторов [6, 13]:

1) повреждение эндотелиоцитов сосудов с последующим развитием тромбоза;

2) повышенный метаболизм приводит к истощению запасов аденозинтрифосфата и глутатиона;

3) окислительный стресс, вызванный генерацией активных форм кислорода и дисфункцией митохондрий;

4) спазм коронарных артерий;

5) увеличение сродства гемоглобина к кислороду вызывает снижение способности эритроцитов переносить и отдавать кислород тканям;

6) апоптоз и некроз кардиомиоцитов, индуцированные активацией каспазы-3.

Важную роль в патогенезе кардиотоксичности данных препаратов играет вазоконстрикция сосудов и капилляров эпикарда [2, 6]. Профилактическое применение блокаторов кальциевых каналов (БКК) или нитратов в условиях противоопухолевого лечения 5-ФУ или капецитабином может привести к снижению выраженности ишемических симптомов [6, 15]. Тем не менее схемы профилактики антиагрегантами, нитроглицерином или БКК не рекомендуются из-за отсутствия их доказанной эффективности. В качестве альтернативных предполагаемых механизмов кардиотоксичности выступают прямое повреждающее воздействие препаратов на миокард и взаимодействие со свертывающей системой крови и аутоиммунных ответов [4]. Главные молекулярные механизмы кардиотоксического действия представлены на **рис. 1.**

Профилактика. Кардиотоксичность терапии на основе фторпиримидина в значительной степени обратима (исключением может стать инфаркт миокарда вследствие длительной ишемии). При наличии симптомов, указывающих на кардиотоксичность назначенных препаратов из группы антиметаболитов, следует немедленно отменить фторпиримидины и назначить антиангинальное лечение [6, 15]. Если терапии 5-ФУ нельзя избежать или заменить, необходимо предварительно за 48 ч провести профилактику БКК или рассмотреть возможность пролонгированного действия нитратов при постоянном ЭКГ-мониторинге [6]. Триацетат уридина одобрен для применения у пациентов с тяжелой и опасной для жизни токсичностью 5-ФУ, в том числе сердечно-сосудистой природы [7].

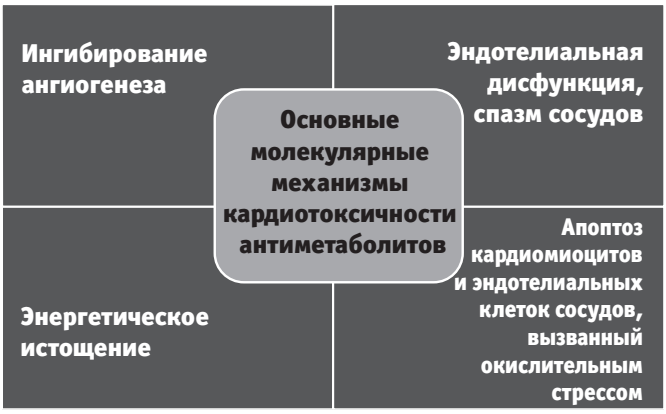


Рис. 1. Основные молекулярные механизмы кардиотоксичности антиметаболитов.

Fig. 1. The main molecular mechanisms of cardiotoxicity of antimetabolites.

2. Антагонисты пуринов: 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, азатиоприн, флударабин и др. Препараты этой группы нарушают биосинтез пуриновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, – аденозин-5'-монофосфата и гуанозин-5'-монофосфата. Цитотоксическое действие меркаптопурина обусловлено ингибированием I этапа биосинтеза пуринов после превращения меркаптопурина с помощью фермента фосфорилазы в рибонуклеотид (меркаптопуринфосфорибозил), который, в свою очередь, под влиянием тиопуринметилтрансферазы превращается в метилмеркаптопурин. Оба эти метаболита угнетают глутамин-5-фосфорибозилпирофосфат аминотрансферазу – 1-й фермент в синтезе пуриновых рибонуклеотидов. Подавление синтеза пурина приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот, в результате нарушается митотический цикл в S-фазе и наступает гибель клеток. Антагонисты пуринов назначают в терапии лейкозов и неходжкинских лимфом. Пентостатин применяют при волосатоклеточном лейкозе. Кладрибин и флударабин активны при гемобластозах [3, 12].

Кардиоваскулярные осложнения. При лечении антагонистами пуринов у пациентов, как правило, не отмечается осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

3. Антиметаболиты фолиевой кислоты (ФК): метотрексат, триметрексат, ралтитрексед, пеметрексед, эдатрексат. Препараты этой группы – структурные аналоги ФК, они нарушают синтез ее производных, конкурируя за связывание с соответствующими ферментами. Производные ФК участвуют в биосинтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, вследствие чего нарушается синтез нуклеиновых кислот. *Основными показаниями* к назначению антифолатов являются лейкозы, лимфомы, хорионэпителиома матки, остеогенная саркома, РМЖ, рак яичника, мочевого пузыря и др. Пеметрексед назначается при мезотелиоме и немелкоклеточном раке легких.

Кардиоваскулярные осложнения. Прием больших доз метотрексата чреват побочными эффектами на сердце и сосуды. У пациентов могут развиваться аритмии, гипотония и остановки сердца. Согласно имеющейся информации о последних исследованиях лекарственных средств данной группы лечение метотрексатом приводит к изменениям тканей сердца [14, 16]. E. Tousson и соавт. [17] отметили, что прием метотрексата ассоциирован со многими гистопатологическими аномалиями сердечных тканей крыс.

Профилактика. Эффективной профилактикой кардиотоксических воздействий метотрексата является прием пэонола (Paeonol). Пэонол уменьшает интенсивную инфильтрацию миофибрилл нейтрофилами, гранулоцитами и интерстициальный отек у крыс, ослабляет сердечную токсичность, вызванную метотрексатом, частично за счет уменьшения окислительного стресса путем снижения уровня NOX-2 и сохранения уровня GSH, а также благодаря ингибированию экспрессии воспалительного пути TLR4/NF-κB/ФНО-α/ИЛ-6 (толл-подобный рецептор 4/нуклеарный фактор κB/фактор некроза опухоли α/интерлейкин-6), о чем свидетельствует снижение уровня проапоптотического маркера – каспазы-3 [18].

Общие рекомендации

В роли неспецифических элементов кардиоонкологической помощи пациентам с онкозаболеваниями (или уже перенесшим их) выступают соблюдение диеты, отказ от табакокурения, контроль артериального давления, ЭКГ-мониторинг, периодическое проведение эхокардиографии, снижение высокого уровня холестерина и т.д.

Имеются данные, которые свидетельствуют о благоприятном воздействии на сердце после химиотерапии таких препаратов, как дексразоксан, эналаприл, рамиприл, карведилол, метопролол, небиволол, ивабрадин, эритропоэтин [19, 20].

Рандомизированные клинические исследования

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) позволяют минимизировать систематические ошибки при проверке эффективности и безопасности терапевтических препаратов путем случайного распределения пациентов по группам. РКИ обеспечивают основу достоверного статистического анализа по количественным данным, относящимся к эффекту химиопрепаратов. В настоящее время актуальны следующие диагностические методики подтверждения клинических подозрений в кардиотоксичности: эхокардиография, радионуклидная диагностика, магнитно-резонансная томография, выявление сердечных биомаркеров [12].

В 2013 г. стартовало крупномасштабное исследование токсичности метотрексата в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, направленное на выявление токсичности LDM (low dose methotrexate – низкая доза метотрексата) [21]. Выборка составила 4786 человек с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без системного ревматизма, из которых 2391 человек получал LDM (14,9–20 мг в неделю), 2395 – плацебо. Пациенты из каждой группы получали по 1 мг ФК 6 дней в неделю. Первостепенные конечные цели РКИ – повторяющиеся сосудистые заболевания, случаи диабета и летального исхода, а дополнительные – изучение других клинически важных побочных эффектов, включая печеночные, желудочно-кишечные, респираторные и гематологические, инфекционные, кожно-слизистые, онкологические, почечные, неврологические и скелетно-мышечные патологии. Токсического влияния LDM на сердце и/или сосуды не выявлено [21, 22].

2014 г. Исследование «Исход пациентов с HER2-положительным РМЖ, получавших и не получавших адъювант трастузумаб, в Финском испытании капецитабина (FinXX)» выявило следующие данные по поводу кардиотоксичности препарата: у 4 (2,3%) из 176 пациентов, пролеченных с трастузумабом, диагностированы сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка (ЛЖ). Всего 3 из 4 пациентов получали трастузумаб в течение 12 мес и 1 – в течение 9 нед, всем пациентам назначен прием капецитабина. Ни у одного из них не диагностирован инфаркт миокарда во время наблюдения [23].

2015 г. В исследовании M. Lund и соавт. (Швеция) принимали участие 40 пациентов с раком пищевода и гастроэзофагеального перехода [24]. Пациенты рандомизированы на 2 группы: 1-я проходила лечение цисплатином и 5-ФУ в комбинации с лучевой терапией (17 человек), пациенты 2-й группы получали только химиопрепараты (23 человека). Функцию ЛЖ оценивали с помощью эхокардиографии и плазменного натрийуретического пептида до и после неоадъювантного лечения. Первичным показателем исхода было глобальное напряжение ЛЖ. Клинические эффекты оценивали с помощью повторных физических тестов. Для анализа эффектов лечения использовались линейные смешанные модели и показатели взаимодействия между группами.

В 1-й группе не наблюдалось глобальной деформации ЛЖ, однако систолическая экскурсия кольца митрального клапана, соотношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков значительно снизились. Во 2-й группе никаких изменений не наблюдалось. Плазменный натрийуретический пептид повышался после химиолучевой терапии, но не после химиотерапии, и наблюдалась тенденция к эффекту взаимодействия. Работоспособность сердца снижалась после неоадъювантного лечения и была более выражена после химиолучевой терапии с тенденцией к эффекту взаимодействия [24].

2017 г. Окончательный анализ 11-летнего наблюдения за приемом трастузумаба после адъювантной химиотерапии при HER2-положительном РМЖ на ранней стадии [25]. Основными критериями оценки кардиотоксичности являлись сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, подтвержденная кардиологом, сопровождающаяся клинически значимым снижением фракции выброса ЛЖ хотя бы на 10% исходного уровня или летальным исходом. В роли второстепенных критериев оценки кардиотоксичности выступали сердечная недостаточность I–II функционального класса, сопровождающаяся клинически значимым снижением фракции выброса ЛЖ хотя бы на 10% от исходного.

Результаты анализа основных критериев кардиотоксичности у больных HER2-позитивным РМЖ, получавших трастузумаб:

– 1% (у 18 из 1702 больных) в группе 1-годичного адъювантного трастузумаба;

– 1% (у 17 из 1700 больных) в группе 2-годичного адъювантного трастузумаба.

Результаты анализа второстепенных критериев кардиотоксичности у больных HER2-позитивным РМЖ, получавших трастузумаб:

– 4,4% (у 75 из 1702 больных) в группе 1-годичного адъювантного трастузумаба;

– 7,3% (у 124 из 1700 больных) в группе 2-годичного адъювантного трастузумаба.

Таким образом, анализ исследования HERA (HERceptin Adjuvant) с медианой наблюдения 11 лет показал, что дополнительный год адъювантной терапии трастузумабом не дает преимуществ и ассоциируется с увеличением кардиотоксичности.

TRYPHAENA [26] и ряд других исследований [27–29] выявили, что пертузумаб, комбинации оксалиплатина, лейковорина и 5-ФУ не увеличивают частоту сердечной дисфункции, наблюдаемую при комбинациях трастузумаба и стандартной химиотерапии. Эти наблюдения подтверждаются метаанализом пациентов, получавших пертузумаб и трастузумаб [30].

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, проведенное среди пациентов с HER2-положительным метастатическим РМЖ (раком молочной железы) при химиотерапии 1-й линии, доказало, что пертузумаб не вызывает сердечных заболеваний и не влияет на параметры сердечной функции [31].

Заключение

Проанализированные РКИ последних лет указывают на низкий уровень кардиотоксичности антиметаболитов в противоопухолевой терапии либо же отсутствие этого эффекта как такового. В литературе описываются случаи повреждений и нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с приемом метотрексата, 5-ФУ, трастузумаба и других антиметаболитов, что не позволяет отнести изучаемую группу препаратов к числу противоопухолевых средств, безопасных в отношении кардиоваскулярной системы. Механизмы, с помощью которых антиметаболиты способны вызывать ишемию миокарда и другие осложнения, многовариантны и включают в себя прямой вазоспастический ответ на повреждение эндотелия, артериальный тромбоз, окислительный стресс, отдаленные изменения метаболизма жиров с последующим преждевременным развитием атеросклероза, апоптоз кардиомиоцитов и др.

Кардиотоксичность, ассоциированная с применением препаратов группы антиметаболитов, пока не имеет широкой направленной терапии с доказанной эффективностью. Имеются доказательства пользы применения БКК и нитратов для купирования спазма сосудов на фоне лечения фторпиримидинами.

Кардиоваскулярные патологии, вызванные приемом антагонистов пиримидина и ФК, имеют в основном ишемическое происхождение и обычно возникают в связи с коронарным спазмом. При их использовании необходимо прогнозировать и проводить профилактику коронарных спазмов среди пациентов, находящихся в группе высокого риска, с целью предотвращения негативных последствий лекарственных средств, угрожающих жизни пациента. К группе высокого риска относятся онкобольные с имеющейся в анамнезе ИБС. Большое значение имеет выявление таких больных уже на этапе подготовки к проведению химиолучевой терапии. С профилактической целью используются антиангинальные препараты (нитраты и антагонисты кальция).

Углубление понимания патогенеза кардиотоксичности препаратов, проведение контрольных исследований и мультидисциплинарный подход в виде тесного сотрудничества онкологов, кардиологов и других специалистов в области здравоохранения будут играть важную роль в развитии и продвижении модели клинической помощи для улучшения долгосрочных результатов лечения онкобольных и пациентов, перенесших рак.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Обзор литературы, написание текста – А.А. Алябьева; концепция и дизайн работы – Г.С. Маль.

Authors' contribution. Literature review, writing a text – A.A. Aliab'eva; concept and article's design – G.S. Mal.

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

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

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Алябьева Алина Алексеевна** – студентка 4-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: alina.alyabeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7453-6412

Маль Галина Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0003-2723-781X

✉**Alina A. Aliab'eva** – student, Kursk State Medical University. E-mail: alina.alyabeva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7453-6412

Galina S. Mal – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. ORCID: 0000-0003-2723-781X

Литература/References

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. DOI:10.1093/eurheartj/ehw211
2. Потиевская В.И., Ахобеков А.А., Кононова Е.В. Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19:133-41 [Potievskaia VI, Akhobekov AA, Kononova EV. Vzaimosviaz' narushenii ritma serdtsa s protivoopukholevoi terapiei onkologicheskikh zabolevanii. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2020;19:133-41 (in Russian)].
3. Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012;4. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/kardiotoksichnost-sovremennyh-himioterapevticheskih-preparatov. Ссылка активна на 02.03.2021 [Shuikova KV, Emelina EI, Gendlin GE, Storozhakov GI. Kardiotoksichnost' sovremennykh khimioterapevticheskikh preparatov. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2012;4. Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/kardiotoksichnost-sovremennyh-himioterapevticheskih-preparatov. Accessed: 02.03.2021 (in Russian)].
4. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *Precision Oncology*. 2017;1(1):31. DOI:10.1038/s41698-017-0034-x
5. Остроумова О.Д., Черняева М.С., Кочетков А.И., и др. Лекарственно-индуцированная фибрилляция предсердий, ассоциированная с применением противоопухолевых лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):178-90 [Ostroumova OD, Cherniaeva MS, Kochetkov AI, et al. Lekarstvenno-indutsirovannaia fibrilliatsiia predserdii, assotsiirovannaia s primeneniem protivoopukholevykh lekarstvennykh sredstv. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2020;8(4):178-90 (in Russian)].
6. Chaulin AM, Abashina OE, Duplyakov DV. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents. *Russian Open Medical Journal*. 2020;9(3). DOI:10.15275/rusomj.2020.0305
7. Ruddy KJ, Patel SR, Higgins AS, et al. Cardiovascular Health during and after Cancer Therapy. *Cancers*. 2020;12. DOI:10.3390/cancers12123737
8. Lipshultz S, Landry D, Lopez-Mitnik G. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *Clin Oncol*. 2012;30(10):1050-7.
9. Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.А., и др. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов, подвергающихся химиотерапии. *Российский кардиологический журнал*. 2015;12:119-25 [Krikunova OV, Vasiuk IuA, Viskov RA, et al. Serdechnye troponiny v vyiavlenii kardiotoksichnosti u patsientov, podvergaiushchikhsia khimioterapii. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2015;12:119-25 (in Russian)].
10. Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуйкова К.В., и др. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых препаратов: клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология*. 2011;4(2):155-64 [Gendlin GE, Storozhakov GI, Shuikova KV, et al. Ostrye serdechno-sosudistye sobytiia vo vremia primeneniia protivoopukholevykh preparatov: klinicheskie nabliudeniia. *Klinicheskaia onkogematologiia*. 2011;4(2):155-64 (in Russian)].
11. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013;34:1102-11.
12. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl. 5):423-33.
13. Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular complications of cancer chemotherapy. *Can J Cardiol*. 2016;32:852-62.
14. Вологдина И.В., Жабина Р.М., Корытова Л.И., и др. Кардиоваскулярные осложнения у онкологических больных на этапе проведения химиолучевой терапии: современное состояние проблемы. *Вопросы онкологии*. 2018;64(4):470-7 [Vologdina IV, Zhabina RM, Korytova LI, et al. Kardiovaskuliarnye oslozhneniia u onkologicheskikh bol'nykh na

etape provedeniia khimioluchevoi terapii: sovremennoe sostoianie problemy. *Voprosy onkologii***.** 2018;64(4):470-7 (in Russian)].
15. Deboever G, Hiltrop N, Cool M, Lambrecht G. Alternative treatment options in colorectal cancer patients with 5-fluorouracil- or capecitabine-induced cardiotoxicity. *Clin Colorectal Cancer*. 2013;12:8-14. DOI:10.1016/j.clcc.2012.09.003
16. Al-Taher AY, Morsy MA, Rifaai RA, et al. Paeonol attenuates methotrexate-induced cardiac toxicity in rats by inhibiting oxidative stress and suppressing TLR4- induced NF-κB inflammatory pathway. *Mediators Inflamm***.** 2020;8641026. DOI:10.1155/2020/8641026
17. Tousson E, Hafez E, Zaki S, Gad A. The cardioprotective effects of L-carnitine on rat cardiac injury, apoptosis, and oxidative stress caused by amethopterin. *Environ Sci Pollut Res Int***.** 2016;23(20):20600-8. DOI:10.1007/s11356-016-7220-1
18. Wang F, Zhu M, Jiang N, et al. Paeonol ameliorates lipopolysaccharides-induced acute lung injury by regulating TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway. *Die Pharmazie***.** 2019;74(2):101-6.
19. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(1):50-7 [Seliverstova DV, Evsina OV. Kardiotoksichnost' khimioterapii. *Serdtse: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei*. 2016;15(1):50-7 (in Russian)]. DOI:10.18087/rhj.2016.1.2115
20. Калюта Т.Ю., Киселев А.Р., Базарбаева А.Х. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал***.** 2020;16(3):736-47 [Kaliuta TIu, Kiselev AR, Bazarbaeva AKh. Kardiotoksichnost' lekarstvennykh preparatov: vozmozhnosti profilaktiki i korrektsii (obzor). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal***.** 2020;16(3):736-47 (in Russian)].
21. Solomon DH, Glynn RJ, Karlson EW, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med***.** 2020;172(6):369-80. DOI:10.7326/M19-3369
22. Vanni K, Berliner N, Paynter N, et al. Adverse Effects of Low Dose Methotrexate: Adjudicated Hematologic Outcomes in a Large Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial: Adjudicated Hematologic and Skin Cancer Outcomes in the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial. *Amn Coll Rheumatol*. 2020;2(12):697-704. DOI:10.1002/acr2.11187
23. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Outcome of patients with HER2-positive breast cancer treated with or without adjuvant trastuzumab in the Finland Capecitabine Trial (FinXX). *Acta Oncologica*. 2014;53:186-94. DOI:10.3109/0284186X.2013.820840
24. Lund M, von Döbeln GA, Nilsson M, et al. Effects on heart function of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with cancer in the esophagus or gastroesophageal junction – a prospective cohort pilot study within a randomized clinical trial. *Radiat Oncol***.** 2015;10:16. DOI:10.1186/s13014-014-0310-7
25. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet***.** 2017;389(10075):1195-205. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32616-2
26. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol***.** 2013;24(9):2278-84. DOI:10.1093/annonc/mdt182
27. Sparks JA, Barbhaiya M, Karlson E, et al. Investigating methotrexate toxicity within a randomized double-blinded, placebo-controlled trial: Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial-Adverse Events (CIRT-AE) Study. *Semin Arthritis Rheum***.** 2017;47(1):133-42. DOI:10.1016/j.semarthrit.2017.02.003
28. Lim SH, Shim YM, Park SH, et al. A Randomized Phase II Study of Leucovorin/5-Fluorouracil with or without Oxaliplatin (LV5FU2 vs. FOLFOX) for Curatively-Resected, Node-Positive Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Rese Treat***.** 2017;49(3):816-23. DOI:10.4143/crt.2016.417
29. He MK, Li Q, Zou R, et al. Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluoracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma with portal vein invasion. A randomized clinical trial. *JAMA Oncol***.** 2019;5(7):953-60. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.0250
30. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol***.** 2013;31(28):3501-08. DOI:10.1200/JCO.2012.44.5643
31. Banke A, Fosbol E, Moller J, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail***.** 2018;20(10):1447-53. DOI:10.1002/ejhf.1168

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.05.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021
Статья опубликована / Article published: 30.09.2021

OMNIDOCTOR.RU