

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

УДК: 616.1-08

Поисковые научные исследования
утверждены приказом по НИИ КПССЗ
№ 112 от 07.04.2020
№ госрегистрации
АААА-А20-120052890003-8 от 20.05.2020



«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ

«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний», академик РАН,
д.м.н. профессор,
О.Л. Барбараш
_____» *Барбараш* 2023 г.

ОТЧЕТ
по результатам поисковых научных исследований
«Коморбидность при сердечно-сосудистых заболеваниях»

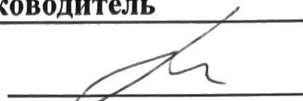

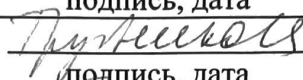
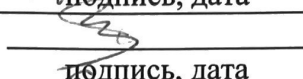
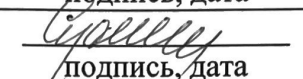
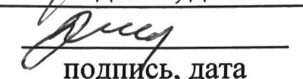
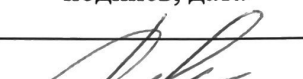
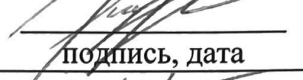
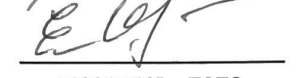

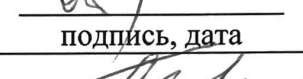

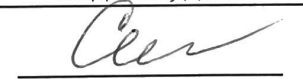
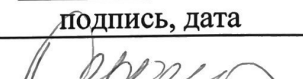
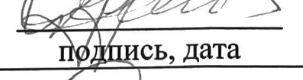
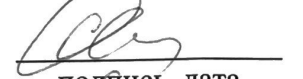
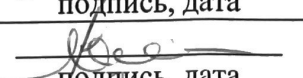
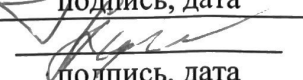
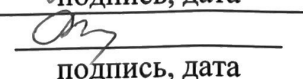
(заключительный)





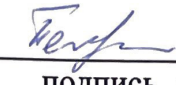




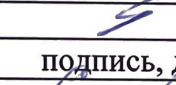
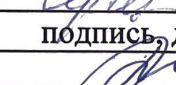
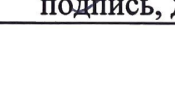
№ 0419-2020-0001

Руководитель темы, д.м.н., доцент

В.В.Кашталап

Кемерово 2023

Руководитель		
зав. отделом клинической кардиологии, д.м.н., доцент	 подпись, дата	В.В. Кашталап (Введение, заключение)
Ответственные исполнители		
зав. лабораторией реабилитации, д.м.н.	 подпись, дата	С.А. Помешкина (Глава 9, 10)
зав. лабораторией нейрососудистой патологии, д.м.н.	 подпись, дата	О.А. Трубникова (Глава 8)
зав. лабораторией патологии кровообращения, д.м.н., профессор	 подпись, дата	В.Н. Каретникова (Глава 1)
зав. лабораторией коморбидности ССЗ, д.м.н.	 подпись, дата	А.Н. Сумин (Глава 3, 4, 5, 6)
зав. лабораторией нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, д.м.н.	 подпись, дата	С.Е. Мамчур (Глава 7)
зав. лабораторией геномной медицины, к.м.н.	 подпись, дата	А.В. Понасенко (Глава 3)
ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения, д.м.н., доцент	 подпись, дата	Е.А. Шмидт (Глава 2)
ведущий сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики, д.м.н.	 подпись, дата	О.М. Поликутина (Глава 4)
ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии, д.м.н.	 подпись, дата	И.В. Тарасова (Глава 8)
старший научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики, к.м.н.	 подпись, дата	Ю.С. Слепынина (Глава 4)
старший научный сотрудник лаборатории коморбидности ССЗ, к.м.н.	 подпись, дата	А.В. Безденежных (Глава 5, 6)
старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины, к.б.н.	 подпись, дата	М. Ю. Синицкий (Глава 3)
старший научный сотрудник лаборатории реабилитации, к.м.н.	 подпись, дата	И.Н. Ляпина (Глава 9, 10)
научный сотрудник лаборатории КССЗ, к.м.н.	 подпись, дата	А.В. Щеглова (Глава 3, 4, 6)
научный сотрудник лаборатории реабилитации, д.м.н.	 подпись, дата	Ю.А. Аргунова (Глава 9)
научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики, к.м.н.	 подпись, дата	В.Л. Масенко (Глава 8)
научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии, к.м.н.	 подпись, дата	И.Д. Сырова (Глава 8)
научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии, к.м.н.	 подпись, дата	А. С. Соснина (Глава 8)

научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения, к.м.н.	 _____	А.М. Кочергина (Глава 1)
научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения, к.м.н.	 _____	И.И. Жидкова (Глава 2)
научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, к.м.н	 _____	Е.А. Хоменко (Глава 7)
научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, к.м.н.	 _____	Т.Ю. Чичкова (Глава 87)
младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза	 _____	Т.Ю. Пенская (Глава 2)
младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины	 _____	М.В. Хуторная (Глава 3)
младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза, к.м.н.	 _____	Е.В. Белик (Глава 8)
младший научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции	 _____	М.П. Романова (Глава 7)
лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии	 _____	Д.С. Куприянова (Глава 8)
лаборант-исследователь лаборатории коморбидности ССЗ	 _____	П.А. Олейник (Глава 5, 6)
врач ОФД, к.м.н.	 _____	Т.Ю. Сергеева (Глава 5, 6)
врач ОФД	 _____	А.В. Иванова (Глава 4)

СОДЕРЖАНИЕ

	стр
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
РЕФЕРАТ	10
Глава 1. Управление рисками у пациентов с нарушениями углеводного обмена при плановых чрескожных коронарных вмешательствах.....	19
Глава 2. Изучение эффективности пероральных антикоагулянтов на основании оценки параметров динамики роста фибринового сгустка у пациентов с тромбозом легочной артерии.....	21
Глава 3. Молекулярно-генетические маркеры оценки риска развития токсического поражения миокарда на фоне применения антрациклинов	28
Глава 4. Определение систолической и диастолической функции правого желудочка у онкологических больных в комплексной оценке кардиотоксичности химиотерапии.....	33
Глава 5. Предоперационная подготовка пациентов с низкой толерантностью к кардиохирургическим вмешательствам.....	45
Глава 6. Электростимуляция скелетных мышц у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца.....	54
Глава 7. Эффективность и безопасность многополюсной биполярной ренальной денервации и значение стимуляции почечных нервов для прогнозирования результатов вмешательства	60
Глава 8. Использование метода двойной задачи для ранней когнитивной реабилитации пациентов после кардиохирургических вмешательств.....	75
Глава 9. Разработка технологии ранней реабилитации после операции коронарного шунтирования у пациентов с синдромом старческой астении	86
Глава 10. Разработка технологии ранней реабилитации у пациентов после операции по коррекции приобретенных пороков клапанов сердца.....	94
Список литературы.....	108
Приложение А. Список научных трудов по теме НИР.....	122

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- dp/dt - the rate of pressure rise in the right ventricle
- NT-proBNP - N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
- PESI – индекс тяжести ТЭЛА
- PURE - Prospective Urban Rural Epidemiology Study
- RV - right ventricular
- RV FAC - Right ventricular fractional area change
- RV FWS - Right ventricular free-wall longitudinal strain
- RV GLS Right ventricular global longitudinal strain
- s' – tissue Doppler velocity of the basal free lateral wall of the right ventricle
- ST2 - стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2
- TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion
- VO₂peak – пиковый объем потребления кислорода
- AB – атривентрикулярный
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АК - аортальный клапан
- АП – анаэробный порог
- АФК – активные формы кислорода
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БАБ – бета адреноблокатор
- ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия
- Гр. Ao – грудная аорта
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДКМП - дилатационная кардиомиопатия
- ДЛА – давление в легочной артерии
- иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ - искусственная вентиляция легких
- ИК – искусственное кровообращение
- ИКМП - ишемическая кардиомиопатия
- ИЛ - интерлейкин
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ - индекс массы тела
- КА – коронарная артерия

КАГ – коронароангиография
КДФ – кардиовертер-дефибриллятор
КМП - кардиомиопатия
КШ – коронарное шунтирование
КЭЭ – каротидная эндартерэктомия
ЛГ - легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП - левое предсердие
ЛСС - легочное сосудистое сопротивление
МК - митральный клапан
МРТ – магнитно-резонансная томография
НУО – нарушения углеводного обмена
ОБ – окружность бедер
ОДСН - острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ – окружность талии
ПАК - протезирование аортального клапана
ПИКС - постинфарктный кардиосклероз
ПЖ - правый желудочек
ПМК - протезирование митрального клапана
ПОКД - послеоперационная когнитивная дисфункция
ППС - приобретенные пороки сердца
РБС - ревматическая болезнь сердца
РД – ренальная денервация
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РМЖ – рак молочной железы
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СДЛА - систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД – суточное мониторирование АД
СМИ - скелетно-мышечный индекс
СН - сердечная недостаточность

ССА – синдром старческой астении
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
ССТД - синдром соединительно-тканной дисплазии
СтЛКА – ствол левой коронарной артерии
ТК - трикуспидальный клапан
ТП – трепетание предсердий
ТФН – толерантность к физическим нагрузкам
ТШХ – тест шестиминутной ходьбы
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска
ХИНК - хроническая ишемия нижних конечностей
ХКС - хронический коронарный синдром
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ - электрокардиография
ЭМС – электромиостимуляция
ЭХОКГ -эхокардиография
ЭЭГ - электроэнцефалография

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем отчете о НИР применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Кардиореабилитация – комплекс мероприятий, обеспечивающих наилучшее физическое и психическое состояние и позволяющих больным с хроническими или перенесенными острыми ССЗ сохранить или восстановить свой социальный статус и вести активный образ жизни.

Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов – клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема противоопухолевых препаратов (развитие систолической дисфункции и сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца, ишемическая болезнь сердца и ишемия миокарда, миокардит, амилоидоз, заболевание перикарда, заболевания периферических сосудов и сосудистая дисфункция)

Когнитивная реабилитация – это мероприятий, направленных на восстановление когнитивных функций у пациентов с повреждениями головного мозга.

Коронарное шунтирование – операция, позволяющая восстановить кровоток в артериях сердца путем обхода места стеноза коронарного сосуда с помощью шунтов.

Послеоперационная когнитивная дисфункция – это когнитивное расстройство, развивающееся в ранний и сохраняющееся в поздние послеоперационные периоды клинически проявляющееся в виде нарушений памяти, трудности сосредоточения (концентрации) внимания и нарушений других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.), подтвержденное данными нейропсихологического тестирования.

Преастения - состояние, предшествующее развитию синдрома старческой астении, характеризующееся наличием отдельных ее признаков, количественно недостаточных для постановки диагноза старческой астении.

Ренальная денервация - миниинвазивная рентгенэндоваскулярная процедура, направленная на снижение активности симпатической нервной системы посредством радиочастотного воздействия локально на симпатические нервы почечных артерий.

Старческая астения – многофакторный медицинский синдром, характеризующийся снижением силы, выносливости и физиологического функционирования, что приводит к потере резервных функций организма человека при воздействии патологических агентов и способствует развитию зависимости человека от посторонней помощи.

Тромбоэмболия легочной артерии – острая окклюзия тромбоэмболом ветвей легочной артерии, сопровождающаяся острой правожелудочковой недостаточностью.

Тромбодинамика – глобальный тест свертывающей системы крови, предназначенный для исследования *in vitro* пространственно-временной динамики свертывания крови, инициированной локализованным активатором свертывания в условиях, близких к условиям свертывания крови *in vivo*.

Хирургическая коррекция приобретенного порока клапанов сердца – операция, позволяющая восстановить физиологически и анатомически корректную функцию митрального, аортального, трикуспидального клапанов сердца, и клапана легочной артерии с помощью проведения пластики фиброзного кольца или установки биологического или механического протеза.

7 полиморфных сайтов генов биотрансформации ксенобиотиков: *CYP1A1* rs1048943, *CYP1A2* rs762551 и rs35694136, *GSTP1* rs1871042, rs1793068, rs1695 и rs6591256;

13 полиморфных сайтов генов репарации ДНК: *ATM* rs1801516, *CHEK2* rs17879961, *XRCC1* rs25489, rs25487 и rs1799782, *XRCC4* rs1805377 и rs2075685, *LIG4* rs1805389 и rs1805388, *PARP1* rs1136410, *ERCC2* rs13181, *ERCC5* rs17655, *XPC* rs2228001

РЕФЕРАТ

Отчет 124 с., 25 табл., 18 рис., 152 источника.

Ключевые слова: антикоагулянтная терапия, антрациклины, атеросклероз, гены репарации ДНК, двойные задачи, диастолическая функция, ишемическая болезнь сердца, кардиотоксичность, кардиохирургическое вмешательство, когнитивная реабилитация, коронарное шунтирование, предоперационная подготовка, нарушения углеводного обмена, повреждение ДНК, правый желудочек, реабилитация, ренальная денервация, сахарный диабет, синдром старческой астении, систолическая функция, трансплантация сердца, тромбодинамика, тромбоэмболия легочной артерии, управление рисками, физические тренировки, химиотерапия, хирургическая коррекция приобретенных пороков клапанов сердца, чрескожное коронарное вмешательство, электростимуляция скелетных мышц.

Цель работы:

1. Оценить влияние оптимизации медикаментозной терапии в периоде подготовки пациентов к плановому ЧКВ в отношении снижения риска сердечно-сосудистых событий, способствующих увеличению продолжительности жизни и снижению инвалидизации по сравнению с применением только стандартной терапии.
2. Изучить состояние коагуляционного потенциала крови различными лабораторными методами у пациентов после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии приверженных к длительной антикоагулянтной терапии.
3. Оценить вклад полиморфизма генов системы репарации двойных разрывов ДНК (DNA double-strandbreaksrepair) в формирование цитогенетических повреждений при терапии антраецелинами рака молочной железы, осложненной кардиомиопатией
4. Оценить безопасности и эффективности ЭМС у пациентов, ожидающих кардиохирургическое вмешательство и с терминальной ХСН, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца.
5. Оценить непосредственные и отдаленные результаты ренальной денервации и их связи с эффектом артериального давления в ответ на стимуляцию почечных нервов.
6. Оценить эффективность тренинга по восстановлению когнитивных функций с использованием компьютерной программы двойных задач в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ), выполненного в условиях искусственного кровообращения (ИК).
7. Разработать программу ранней реабилитации с включением физических тренировок у пациентов с синдромом старческой астении после коронарного шунтирования.

8. Разработать программу ранней физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции ППС на стационарном этапе с оценкой эффективности и безопасности данной методики.

Методология проведения работы.

В проспективное наблюдательное исследование предполагается отобрать 25 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, поступивших в клинику для выполнения планового чрескожного коронарного вмешательства. Выполнена оценка контроля модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска: гликемии, артериального давления, уровня общего холестерина, распространенности курения и избыточной массы тела.

В исследование включено 33 пациента с ТЭЛА, которым показана продленная терапия антикоагулянтами и прошли 15 месячный период наблюдения, продолжая прием антикоагулянтных препаратов. Материалом исследования являлась венозная кровь, забранная из кубитальной вены с помощью изолированной вакуэт-системы в утренние часы до приема пищи и лекарственных препаратов.

В исследование включено 250 больных с верифицированным онкологическим диагнозом, подвергнутых лечению антрациклинами. В качестве биологического материала используется кровь, собранная в вакутейнеры. Выделение ДНК производится методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу. Молекулярно-генетическое тестирование проводится по 13 полиморфным сайтам генов репарации ДНК: Мутация-1 гена атаксии-телеангиэктазии (ATM); rs17879961 CHEK2; rs2075685 XRCC; rs1805377 XRCC4; мутация в гене поли(АДФ-рибозил)полимеразы (rs1136410); rs1799782 XRCC1; rs25489 XRCC1; rs25487 XRCC1; rs13181 ERCC2 (XPD) rs17655 ERCC5 (XPG); rs1805388 LIG4; rs2228001 XPC; rs1805389 LIG4.

В исследование включены 80 пациентов, ожидающих проведения кардиохирургического вмешательства в плановом порядке. Все пациенты рандомизированы на две группы: основную (n=40) – с применением ЭМС, и контрольную (n=40), проходившую стандартную предоперационную подготовку. В качестве способа контроля использовалась динамометрия мышц конечностей, кистевая динамометрия, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ). Для ЭМС применяли аппарат «Beurer EM80» (Beurer GmbH, Германия), с четырьмя каналами подачи и возможностью индивидуальной настройки параметров и силы импульса для каждого из каналов в отдельности.

Включены 20 пациентов (17 мужчин и 3 женщины), возрастном диапазоне от 35 до 64 лет (медиана 59 лет), находящихся в листе ожидания трансплантации сердца НИИ КПССЗ. Всем пациентам проводилось измерение силы мышц при помощи динамометра

Lafayette Manual Muscle Test System модель 01165 (Lafayette, США), поводился тест шестиминутной ходьбы (ТШХ).

Всего в анализ было включено 78 больных, которые соответствовали критериям резистентной артериальной гипертензии (АГ). Из них 14 пациентов выбыло по причине отсутствия устойчивого синусового ритма, непереносимости контрастного вещества или неподходящей для РД анатомии почечных артерий. Оставшиеся 64 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 к выполнению ренальной денервации (РД) или продолжению консервативной терапии. Группу РД составили 32 пациента. Которым в зависимости от анатомического варианта и технических возможностей выполнялась биполярная или монополярная РД.

Обследовано 62 пациента, подвергнутых изолированному КШ, в возрасте 64 [60; 69] лет. Методом простой рандомизации сформированы две группы: группа, прошедшая послеоперационный когнитивный тренинг (n=29) и группа без проведения реабилитации (n=33). При поступлении в стационар и перед выпиской все пациенты проходили расширенное нейропсихологическое тестирование: скрининговый этап – тестирование по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA), развернутый – с помощью программного психофизиологического комплекса «Status PF». За 2-3 дня до проведения операции и на 8-9-е сутки после КШ у всех пациентов были определены концентрации в сыворотке крови маркеров повреждения головного мозга - нейронспецифической енолазы (NSE) и белка S100β.

В исследование было включено 49 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) перед коронарным шунтированием (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) после оценки критериев включения и исключения на предоперационном этапе, оценки ССА. Пациенты были рандомизированы на две группы: в группе ранней реабилитации (n=22) в послеоперационном периоде, начиная с 7 суток после КШ, выполнялись ежедневные тредмил-тренировки, представляющие собой ходьбу. В группе контроля (n=27) ранние тредмил-тренировки не проводились. В послеоперационном периоде всем пациентам выполнялся кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) на 5-6-е сутки после КШ.

За период 2020-2022 год в исследование было включено 96 пациентов с ППС, подвергшихся кардиохирургической коррекции порока в условиях ИК. Всем пациентам на фоне стандартной медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности проводилась стандартная кардиореабилитация, включающая занятия дозированной ходьбой и лечебной физкультурой со 2-х суток после операции. Анализу были подвергнуты 80 пациентов с ППС. Пациентам группы контроля (n=47) после операции проведена

стандартная кардиореабилитация; пациентам основной группы (n=33) помимо традиционных реабилитационных мероприятий, начиная минимум с 8-х суток после вмешательства, инициированы физические тренировки на тредмиле с персонализированным выбором программы тренировок с учетом результатов спирометрии (СВЭМ) (пиковое потребление кислорода (Vo_{2peak}), частота сердечных сокращений (ЧСС), толерантность к физической нагрузке (ТФН в Вт).

Результаты работы:

1. Качество подготовки пациентов с сахарным диабетом к плановому ЧКВ недостаточное: целевого АД достигают 36%, контроль гликированного гемоглобина выполнен у 28%, имеют нормальную массу тела только 16%.

2. Приверженность к терапии у пациентов с СД 2 типа на амбулаторном этапе низкая. 8% пациентов не получали никакой медикаментозной терапии, средний показатель гликемии при направлении на госпитализацию составил более 9 ммоль/л, целевые значения гликемии в подавляющем большинстве случаев не достигались. Частота догоспитального применения ингибиторов SGLT2, оказывающих влияние на прогноз у пациентов с сочетанием атеросклеротического поражения коронарных артерий и сахарного диабета составила 8%.

3. У пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений тест генерации тромбина в обедненной тромбоцитами плазме показывает увеличение времени образования тромбина в 2,5 раза, при этом максимальное количество тромбина, образованное за данное время вдвое меньше, чем референсные показатели. В присутствии тромбоцитов в плазме крови в два раза увеличивается как скорость образования тромбина, так и его количество по сравнению с показателями в обедненной тромбоцитами плазме, что указывает на влияние тромбоцитарного пути гемостаза для образования тромбов в условиях приема антикоагулянтных препаратов.

4. Результат тромбоэластографии также отражает гипокоагуляционное состояние крови у пациентов с ТЭЛА, так как увеличение времени реакции (R) свыше 9 минут свидетельствует о замедлении образования тромбопластина и тромбина. Коагуляционный индекс (CI) в выборке исследуемых пациентов находится в пределах референсных значений в отрицательном диапазоне -1,10 (-3,30;-0,40), что демонстрирует эффективность антикоагулянтной терапии без опасности развития гипокоагуляционного состояния, приводящего к кровотечению.

5. Метод тромбодинамики характеризуется возможностью идентифицировать больных ТЭЛА с повышенным тромбогенным потенциалом на фоне антикоагулянтной терапии к концу госпитального этапа лечения. Высокая скорость образования фибринового сгустка к

концу госпитального периода наблюдается у более молодых пациентов с тромбозом главных ветвей легочной артерии и высокой легочной гипертензией.

6. Собран материал, произведено молекулярно-генетическое тестирование 52 образцов ДНК и цитогенетический анализ 30 препаратов клеточных культур лимфоцитов, полученных от пациенток, планирующих получить химиотерапию рака молочной железы доксирубицином. Предварительные данные показывают отличие частот встречаемости полиморфных вариантов включенных в исследование генов от популяционных частот у женщин, больных раком молочной железы. Однако полученные данные в данном отчете не приводятся ввиду малой выборки и возможного смещения при дальнейшем наборе группы исследования.

7. Исследуемые группы пациентов перед кардиохирургическими вмешательствами не имели достоверных различий в параметрах силы мышц как верхних, так и нижних конечностей. Все данные для удобства восприятия далее представлены попарно (для правой и левой конечности) основной и группы контроля соответственно. По результатам проведенной кистевой динамометрии не установлено межгрупповых различий. Группы были сопоставимы по исходным параметрам силы мышц нижних конечностей. Исходная дистанция, пройденная при ТШХ, была сопоставима в обеих группах ($p = 0,730$). После курса ЭМС отмечен значительный прирост показателей мышечной силы стимулированных четырехглавых мышц бедра обеих нижних конечностей. Курс ЭМС привел к возрастанию дистанции ТШХ на 31 м и достиг 331,0 м против 300,0 м – до курса ЭМС ($p < 0,001$). В контрольной группе дистанция ТШХ уменьшилась на 19 м ($p < 0,001$). Прирост мышечной силы разгибателей правого коленного сустава после курса ЭМС составил: 22,78 %, левого – 17,56 % ($p < 0,001$); прирост для группы мышц-антагонистов (сгибателей коленного сустава) составил: для правого – 12,34 %, для левого – 9,49 % ($p < 0,001$). Прирост пройденной дистанции по результатам ТШХ составил 6,9 % ($p < 0,001$).

8. Показатели силы мышц конечностей были меньше в группе пациентов с дистанцией ТШХ менее 300 м, за исключением силы разгибателей голеностопного сустава слева. Однако интегральные показатели мышечного статуса – сила сжатия кисти – у подавляющего большинства пациентов превышает 20 кг и соответствует нормальному значению без межгрупповых различий. При проведении корреляционного анализа выявлены положительные взаимосвязи большинства показателей мышечного статуса, однако дистанция, пройденная при ТШХ коррелировала только с силой мышц бедра ($r=0,405$ и $r=0,510$ для разгибателей колена справа и слева соответственно, $p < 0,05$) и не коррелировала с силой мышц голени. Такой интегральный показатель как сила сжатия кисти показал связи с силой всех мышечных групп, но не выявлена его корреляция для

дистанции, пройденной при ТШХ. Также ФВ ЛЖ коррелировала только с силой сгибателей стопы ($r=0,518$ и $r=0,648$ справа и слева соответственно, $p<0,05$).

9. Многополюсная биполярная ренальная денервация превосходит монополярную абляцию по влиянию на показатели офисного систолического АД и средних значений систолического и диастолического АД по данным суточного мониторинга. Отдаленная эффективность РД превосходит консервативную тактику ведения в отношении снижения значений АД, а также его вариабельности и нагрузки, независимо от анатомического фактора.

10. Проведение когнитивного тренинга в раннем послеоперационном периоде КШ с использованием метода двойных задач в виде простой зрительно-моторной задачи и решения задачи открытого типа (одномоментное название предметов на определенную букву, далее одномоментный устный счет, затем название необычного использования предметов) способствует оптимизации когнитивных функций (нейродинамики, внимания и кратковременной памяти) пациентов на 8-9-е сутки после операции.

11. Проанализирована клиническая безопасность и эффективность раннего выполнения нагрузочного теста и начала физических тренировок у пациентов с ССА при КШ. Проведен анализ течения раннего послеоперационного периода, показатели физической работоспособности. У пациентов с ранней реабилитацией шансы развития осложнений послеоперационного периода снижались в 4 раза по сравнению с группой контроля (ОШ – 0,24; 95% ДИ – 0,06-0,896). В группе ранней реабилитации отмечались значимо лучшие показатели пикового потребления кислорода ($p=0,03$) и толерантности к физической нагрузке ($p=0,03$), оцененные по данным КПНТ на третьей неделе после КШ.

12. На фоне 14-дневного курса тренировок по данным СВЭМ в основной группе пациентов с ППС и выполненным кардиохирургическим вмешательством отмечено значимое увеличение ТФН с медианы 50 до 75 Вт ($p=0,002$), Vo_{2peak} с 11,7 до 13,4 мл/кг/мин ($p=0,001$). На 24-е сутки после операции в контрольной группе наблюдалась тенденция к улучшению ТФН и Vo_{2peak} , однако без значимой динамики ($p=0,09/p=0,08$). Динамика качества жизни также была более значима в основной группе с увеличением медианы физического компонента здоровья с 35,1 до 64,4 ($p=0,03$) и медианы психологического компонента здоровья с 49,1 до 82,1 ($p=0,03$), в группе контроля значимой динамики выявлено не было. Впервые на основании проведенного анализа определены минимально-возможные сроки начала ранних физических тренировок и их характер в рамках программы ранней реабилитации пациентов после коррекции ППС, продемонстрирована безопасность и эффективность разработанной программы ранней реабилитации пациентов с ППС.

Степень внедрения: Результаты работы внедрены в клиническую практику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) и Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша.

Рекомендации по внедрению. Технологии могут быть внедрены в практику работы клиничко-диагностических лабораторий, кардиологических, кардиохирургических отделений, отделений реабилитации, а также амбулаторного звена здравоохранения (центры высокого риска) и в практику работы стационаров онкологического профиля.

Область применения: кардиология, терапия, клиническая и лабораторная диагностика, сердечно-сосудистая хирургия, восстановительная медицина, ультразвуковая и лучевая диагностика, онкология

Экономическая значимость работы: Внедрение в практику результатов поискового научного исследования оптимизирует затраты на повторные госпитализации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесшими кардиохирургические вмешательства и снизит социально-экономические потери от инвалидизации и ранней смертности населения. Внедрение результатов поискового исследования по оптимизации дооперационной подготовки пациентов с ИБС и СД к ЧКВ в клиническую практику имеет экономическую целесообразность посредством снижения смертности и инвалидизации трудоспособного населения за счет повышения эффективности и безопасности эндоваскулярной реваскуляризации.

Внедрение результатов оценки значимости тромбоэластографии в ведении пациентов с ТЭЛА в клиническую практику имеет экономическую целесообразность посредством снижения смертности от рецидивирующего течения венозного тромбоэмболизма среди трудоспособного населения за счет оценки эффективности и безопасности продленной антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Применение технологии генетической диагностики предрасположенности к развитию кардиотоксичности на фоне химиотерапии позволяет увеличить продолжительность и качество жизни пациентов, ускорить возврат к трудовой деятельности и снизить инвалидизацию, снизить финансовые затраты на лечение онкологических больных.

Применение технологии ЭМС позволяет уменьшить выраженность дезадаптации пациента после кардиохирургического вмешательства, что приведет к уменьшению продолжительности пребывания пациента в ОРИТ, общих затрат на дальнейшую реабилитацию пациента. Улучшение состояния скелетной мускулатуры,

возможно, приводит к снижению смертности и инвалидизации, что предстоит подтвердить или опровергнуть в более крупных исследованиях.

Многополюсная биполярная ренальная денервация превосходит монополярную абляцию по влиянию на показатели офисного систолического АД и средних значений систолического и диастолического АД по данным суточного мониторинга. Отдаленная эффективность РД превосходит консервативную тактику ведения в отношении снижения значений АД, а также его вариабельности и нагрузки, независимо от анатомического фактора.

Применение технологии ранней реабилитации пациентов с использованием когнитивных тренингов позволяет ускорить сроки реабилитации пациентов после кардиохирургических вмешательств, что ускорит период восстановления, повысит эффективность операции, а также ускорит возврат к трудовой деятельности и снизит частоту последующей инвалидизации.

Полученные результаты исследования клинической значимости синдрома старческой астении при ИБС позволяют предположить потенциальную эффективность раннего начала реабилитационных мероприятий, включающих физические тренировки, с позиции улучшения результатов КШ у пациентов с ССА. Разработка и внедрение программы ранней реабилитации данной категории пациентов позволит обосновать целесообразность предлагаемого подхода.

Применение технологии ранней реабилитации позволяет ускорить сроки реабилитации пациентов после хирургической коррекции ППС, что позволит уменьшить среднюю продолжительность госпитализации пациента, затраты на лекарственное обеспечение в рамках стационара и в совокупности – средних затрат на законченный клинический случай. Ускорение сроков реабилитации приведет к увеличению количества трудоспособных граждан, снижению инвалидизации, что может явиться решением важной социально значимой проблемы.

Прогноз развития исследования.

Поисковые научные проекты необходимо развивать с позиции проведения многоцентровых клинических исследований для включения их результатов в клинические рекомендации. Целесообразно продолжение исследования с набором большего количества пациентов с ИБС и СД перед ЧКВ. Открытым остается вопрос повышения приверженности пациентов и качества подготовки пациента с ИБС и СД к запланированному вмешательству (ЧКВ). Полученные результаты являются основанием продолжения исследования с оценкой результатов реваскуляризации миокарда и неблагоприятных событий в отдаленном постоперационном периоде через 1 год после коронарного шунтирования с учетом исходного костно-мышечного статуса пациентов и определения предиктивного значения паттернов старческой астении у этой категории больных.

Целесообразно дальнейшее проведение исследования с индивидуальным подбором программы ранней реабилитации и оценкой эффективности и безопасности разработанной программы ранней реабилитации у более широкого спектра пациентов после хирургической коррекции ППС: при различном генезе и типе клапанного поражения,

после гибридных хирургических вмешательств, включающих коррекцию ППС и коронарное шунтирование, у пациентов с ППС в зависимости от коморбидного статуса.

Глава 1. Управление рисками у пациентов с нарушениями углеводного обмена при плановых чрескожных коронарных вмешательствах

Введение. ЧКВ значительно улучшает качество жизни пациентов в виду уменьшения симптомов стенокардии на фоне подобранной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) [1-2]. Контроль модифицируемых факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, а также назначение ОМТ с высокой приверженностью пациентов к ее приему, играют ключевую роль в случае выполнения реваскуляризации миокарда позволяют улучшить результаты процедуры. Необходимо оценить распространенность модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа перед плановым чрескожным коронарным вмешательством, а также степень их коррекции перед плановым ЧКВ.

Цель исследования – оценить распространенность модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа, направленных на плановое ЧКВ.

Материал и методы. Дизайн исследования одобрен Локальным этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие. В проспективное обсервационное одноцентровое исследование включались пациенты с СД 2 типа и показанием к плановому ЧКВ. *Критерии включения:* СД 2 типа ранее установленный; верифицированный коронарный атеросклероз с наличием показаний для планового ЧКВ; отсутствие клапанных пороков, требующих оперативного лечения; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии обострения и иных состояний, ограничивающих ожидаемую продолжительность жизни. *Критерии исключения:* отказ пациента от участия в исследовании; пороки клапанов, требующих оперативного лечения; обострение хронических заболеваний.

Результаты. В анализ включено 100 пациентов с ИБС и ранее установленным СД 2 типа. Средний возраст пациентов $65,19 \pm 8,69$ лет, мужчины составили 41%. Курили 22%, ожирение у 55% участников, целевое значение АД при поступлении отмечено только у 40% пациентов. Ранее перенесли инфаркт у 55% участников, ОНМК – 9%, нарушения ритма у 15%. Снижение фильтрационной функции почек отмечено у 79% пациентов, среди них хроническая болезнь почек (ХБП) С2 стадии имелась у 46%, у оставшихся пациентов имелось резкое снижение рСКФ с развитием ХБП С3а стадии – у 22%, ХБП С3б стадии – у 9%, ХБП С4 – у 2%. Бета-блокаторы получали 90%, иАПФ/сартаны 89%, антагонисты кальция – 46%, петлевые диуретики – 34%. Доля пациентов, которым были рекомендованы бета-блокаторы после ЧКВ увеличилась до 94%, иАПФ/сартаны – до 95%, антагонистов кальция – до 51%. Среди поступающих для планового ЧКВ, статины принимали 97%

пациентов, прием статинов в максимальной дозировке отмечен у 27%, 4% пациентов получали комбинированную гиполипидемическую терапию статином в сочетании с эзетемибом. Оценка общего холестерина на госпитальном этапе выполнена у 90% пациентов, медиана общего холестерина составила 4,15 [3,50; 5,10] ммоль/л. Прием статинов после ЧКВ рекомендован 100% пациентов, доля пациентов, которым была назначена максимальная доза статинов, статистически значимо увеличилась, и составила 48% ($p < 0,0001$). Перед направлением на ЧКВ оценка гликированного гемоглобина выполнена только у 13% пациентов, медиана HbA1c составила $6,9 \pm 2,46$ [6,4; 9,8]%, исследование уровня глюкозы проведено у всех пациентов, медиана гликемии составила 7,85 [6,15; 11,00] ммоль/л. Доля лиц, которым был рекомендован прием ингибиторов SGLT2 увеличилась до 24%, а только диетотерапия – уменьшилась до 10 %.

Обсуждение. Контроль модифицируемых факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, направляемых на ЧКВ, должен проводиться как в период подготовки к реваскуляризации миокарда, так и после ее выполнения [3,4]. По нашим данным на догоспитальном этапе в 14% пациентов не получали лечение СД 2 типа. Из сахароснижающих препаратов использовались бигуаниды (54%), аналоги сульфонилмочевины (38%) и инсулины в монотерапии или в комбинации с ПССП (21%). Препараты из группы иSGLT-2 и аГПП-1, рекомендуемые в настоящее время в качестве терапии первой линии у пациентов с СД и установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза, использовались у 20%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациенты с СД, поступающие для планового ЧКВ, имеют неудовлетворительный профиль в отношении целей вторичной профилактики: индекса массы тела, курения, артериального давления, гликемии, уровня общего холестерина. Отмечено, что на амбулаторном этапе не уделяется достаточного внимания титрации антигипертензивных препаратов, усиления терапии СД. Не нашли широкого применения ингибиторы SGLT2, имеет место инертность в отношении гиполипидемической терапии. Перспективным представляется применение телемедицинских технологий для повышения приверженности пациентов в период подготовки и ожидания ЧКВ.

Глава 2. Изучение эффективности пероральных антикоагулянтов на основании оценки параметров динамики роста фибринового сгустка у пациентов с тромбозом легочной артерии

ВВЕДЕНИЕ. Ведение пациентов с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) регламентировано международными и отечественными клиническими рекомендациями, однако, как показали результаты российского регистра СИРЕНА (2018-2019гг) наблюдается хорошая приверженность к современным рекомендациям в плане диагностики ТЭЛА, в то время как медикаментозная терапия только в половине случаев соответствовала их требованиям [5]. Одной из наиболее острых проблем после перенесенной ТЭЛА является рецидивирующее течение заболевания. Так, частота рецидива в течение первого года наблюдения составляет 11 % , при этом почти половина всех случаев являются фатальными [6]. Самой весомой причиной развития рецидива ТЭЛА является отмена антикоагулянтных препаратов ранее шести месяцев у лиц с высоким риском рецидива заболевания. Продленная антикоагулянтная терапия показана ряду пациентов при наличии высокого риска рецидива ТЭЛА, однако не следует забывать о риске кровотечений при стойком ингибировании факторов свертывания крови. Изучение безопасности продленной антикоагулянтной терапии становится приоритетной задачей в современных условиях вторичной профилактики рецидивирующего течения ТЭЛА. Внедрение в практику интегральных методов оценки плазменного и тромбоцитарного гемостаза [(тромбоэластография (ТЭГ), тест генерации тромбина (ТГТ), тромбодинамика) позволяют осуществлять адекватный контроль приема антикоагулянтных препаратов. Однако, несмотря на схожие фундаментальные принципы измерений, результаты, получаемые при проведении интегральных методов, могут существенно различаться, недостаточно данных о сопоставлении интегральных тестов с результатами традиционных клоттинговых тестов, что может существенно влиять на тактику и продолжительность лечения пациентов с ТЭЛА [7, 8, 9].

Цель исследования – изучить состояние коагуляционного потенциала крови различными лабораторными методами у пациентов после перенесенной тромбозом легочной артерии приверженных к длительной антикоагулянтной терапии.

Материал и методы. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие. В исследование вошли 33 пациента с диагностированной по данным компьютерной томографии с

контрастированием ТЭЛА, поступившие в стационар с характерной клинической картиной. Схема обследования пациентов включала сбор анамнеза и жалоб, оценку объективного статуса и определение прогностического индекса 30-дневной летальности у больных ТЭЛА (Pulmonary Embolism Severity Index, PESI). В последующем записывалась электрокардиограмма в 16 отведениях, определялись лабораторные показатели (общий и биохимический анализы крови, D-димер), коагулограмма, тропонин Т); проводились эхокардиография с определением размеров правого желудочка и давления в легочной артерии (ДЛА), цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

Из регистра пациентов с ТЭЛА были отобраны 23 пациента, которым показана продленная терапия антикоагулянтами и прошли 15 месячный период наблюдения, продолжая прием антикоагулянтных препаратов. Все пациенты имели высокий риск рецидива тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

Материалом исследования являлась венозная кровь, забранная из кубитальной вены с помощью изолированной вакуэт-системы в утренние часы до приема пищи и лекарственных препаратов. Последний прием ривароксабана был 24 час назад, апиксабана и дабигатрана – 12 часов назад и варфарина более 15 часов назад.

Наиболее доступным методом является выполнение коагулограммы с определением стандартных параметров. D-димер определялся на универсальном автоматическом анализаторе CEVERON-ALPHA (Technoclon, Vienna, Австрия) с использованием стандартизированных тест-систем этой же фирмы.

С помощью теста генерации тромбина оценивали количественные и динамические характеристики образования тромбина в стандартной и бедной тромбоцитами плазме крови. Оценивали следующие параметры: Lag time (tLag, мин) – время инициации процесса свертывания крови, характеризует начало образования тромбина, достаточного для образования первых нитей фибрина; Peak thrombin (Peak, нмоль/л) – максимальное количество тромбина, образующееся в процессе его генерации в образце плазмы; Time to peak (tPeak, мин) – время, за которое в образце образуется максимальное количество тромбина; ETP (AUC, нмоль) – эндогенный тромбиновый потенциал, измеряется площадью под кривой генерации тромбина; скорость образования тромбина (V, нмоль/мин) рассчитывается как отношение Peak thrombin к разнице tPeak и Lag time. Последние параметры отражают конечный и наиболее функционально значимый результат – снижение генерации тромбина и последующего фибринообразования под действием антикоагулянтов [10-12].

Также для контроля состояния плазменного гемостаза использовался метод динамической тромбофотометрии (воссоздание пространственного процесса образования

сгустка от стенки сосуда вглубь плазмы). С этой целью применялась диагностическая лабораторная система «Регистратор тромбодинамики Т-2» компании ГемаКор (Россия). Для анализа доступны следующие показатели параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: задержка роста сгустка (Tlag), скорость роста сгустка (V), начальная скорость (Vi) и стационарная скорость роста сгустка (Vst), а также размер сгустка через 30 мин (CS). Определяют также плотность сгустка (D) и время появления спонтанных сгустков (Tsp) [13].

Тромбоэластография (ТЭГ) – глобальный метод, позволяющий оценить степень активности фибринолиза, как плазменной, так и тромбоцитарной компоненты системы свертывания. Во время первой фазы (4-10 минут) образуется тромбокиназа, далее, во вторую фазу формируется сгусток (длительность фазы 5–8 мин), а в третью фазу образуется фибрин, и кривая достигает максимальной амплитуды. Исследование ТЭГ выполняли с помощью тромбоэластографа TEG 5000 фирмы Haemoscope (США). Определяли следующие расчетные величины: R – время от момента начала анализа до образования первых нитей фибрина; K – время от момента начала образования сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка (максимальное образование фибрина); α – угол, построенный по касательной к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка, отображает скорость увеличения прочности фибриновой сети и характеризует уровень фибриногена в плазме; A – амплитуда в конкретный момент времени в ходе измерения; MA – максимальная амплитуда, отображающая максимальную прочность сгустка (на 80% обусловлена количеством и свойствами тромбоцитов, на 20% – количеством образовавшегося фибрина); PMA – прогнозируемая максимальная амплитуда, позволяющая выполнить раннюю диагностику дисфункции тромбоцитов еще до того момента, как максимальная амплитуда будет достигнута. PMA принимает следующие значения: 0 – показывает, что, скорее всего, MA достигнет хотя бы нижней границы диапазона нормальных значений; 1 – MA, скорее всего, не достигнет нижней границы диапазона нормальных значений; LY30 – выраженное в процентах отношение площади, ограниченной кривой тромбоэластограммы в течение 30 мин с момента достижения максимальной амплитуды к гипотетической площади той же кривой без признаков лизиса. Представляет собой характеристику процесса растворения сгустка – его лизиса; EPL – предполагаемый процент лизиса сгустка, представляет собой прогноз отношения амплитуды колебаний в момент времени, соответствующий 30 минутам после достижения максимальной амплитуды к максимальной амплитуде, выраженный в процентах. Начинает рассчитываться через 30 с после достижения максимальной амплитуды и постоянно обновляется на протяжении 30 мин, до того момента, когда он становится эквивалентным

LY30; CI – коагуляционный индекс характеризует коагуляционный потенциал крови пациента в целом. Нормальные значения коагуляционного индекса лежат в диапазоне между $-3,0$ и $3,0$. Положительные значения вне этого диапазона ($CI > 3,0$) указывают на то, что образец находится в состоянии гиперкоагуляции. Отрицательные значения ($CI < -3,0$) – в гипокоагуляции [14].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ MedCalcVersion 16.2.1 (Softwa, Бельгия). Качественные показатели представлены в виде частот и процентов, количественные показатели - в виде медианы с указанием квартильного размаха в скобках (25-й и 75-й процентиля). Сравнение в двух группах проводилось с помощью критерия Манна-Уитни для количественных данных. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 62 года, половой состав распределился пополам, наибольшее количество пациентов в выборке имели промежуточный (3-й класс) риск 30-дневной летальности по шкале PESI. Тромболитическую терапию получили около 40% пациентов, все больным проводили инфузию гепарина с момента установления диагноза. Выбор антикоагулянтного орального препарата осуществлял лечащий врач в отделении неотложной кардиологии со вторых суток госпитального периода: варфарин назначен 3 пациентам (9,1%), дабигатран – 16 (48,5%), ривароксабан – 14 (42,4%) пациентам. Назначение апиксабана не выявлено ни в одном случае. Все пациенты изучаемой выборки имели благоприятное течение заболевания в госпитальном периоде. В связи с пилотным характером исследования и назначением полных доз антикоагулянтных препаратов согласно клиническим рекомендациям терапия после получения результатов анализов не менялась. Анализ коагулограммы демонстрирует повышение значения медианы протромбинового времени 18,9 (16,1; 21,5) секунд наряду с повышением показателя РФМК 4,0 (3,5; 5,5) мг%, остальные показатели в пределах референсных значений. Тест генерации тромбина в обедненной тромбоцитами плазме показывает увеличение времени образования тромбина в 2,5 раза, при этом максимальное количество тромбина, образованное за данное время вдвое меньше, чем референсные показатели. Показатель эндогенного тромбинового потенциала плазмы и скорость образования тромбина значимо не превышают референсные значения, демонстрируя небольшое повышение медианы показателей в исследуемой группе пациентов. В присутствии тромбоцитов в плазме крови в два раза увеличивается как скорость образования тромбина, так и его количество по сравнению с показателями в обедненной тромбоцитами плазме (12,1 (3,7; 15,2) против 5,3 (2,3; 9,1) нмоль/мин и 115,7 (64,7; 146,1) против 58,2 (37,1; 84,2) нмоль, соответственно ($p < 0,05$)), что указывает на влияние

тромбоцитарного пути гемостаза для образования тромбов в условиях приема антикоагулянтных препаратов. Отмечается незначительно повышенный показатель медианы скорости образования фибринового сгустка в тесте тромбодинамики 30,4 мкм/мин при показателе нормокоагуляции 20-29 мкм/мин, остальные показатели данного метода в пределах референсных значений. Результат ТЭГ также отражает гипокоагуляционное состояние крови, так как увеличение времени реакции (R) свыше 9 минут свидетельствует о замедлении образования тромбопластина и тромбина. В нашем исследовании медиана данного показателя составила 9,5 (8,9; 11,80) минут. Показатель Angle α указывает на умеренную активность фибриногена. Коагуляционный индекс (CI) в выборке исследуемых пациентов находится в пределах референсных значений в отрицательном диапазоне -1,10 (-3,30;-0,40), что демонстрирует эффективность антикоагулянтной терапии без опасности развития гипокоагуляционного состояния, приводящего к кровотечению. В ходе решения задачи по выявлению факторов, связанных с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка на фоне продленной антикоагулянтной терапии определено, что медиана скорости образования фибринового сгустка (V) в общей выборке пациентов была в пределах нормы, однако у 13 пациентов (39,4 %) наблюдались значения V выше 29 мкм/мин. Установлено, что пациенты с недостаточным снижением скорости образования фибринового сгустка были значимо моложе ($p=0,045$), при этом чаще имели массивную ТЭЛА в главных ветвях легочной артерии ($p=0,015$) и высокое систолическое давление в легочной артерии ($p=0,043$). Таким образом, метод тромбодинамики характеризуется возможностью идентифицировать больных ТЭЛА с повышенным тромбогенным потенциалом на фоне антикоагулянтной терапии к концу госпитального этапа лечения. Высокая скорость образования фибринового сгустка к концу госпитального периода наблюдается у более молодых пациентов с тромбозом главных ветвей легочной артерии и высокой легочной гипертензией. Следует отметить, что в группе с недостаточной гипокоагуляцией не наблюдалось ни у одного из пациентов, которые принимали варфарин.

Обсуждение. В ряде исследований доказано, что отказ от продленной антикоагулянтной терапии после шести месяцев приема, приводит к повторному ТГВ нижних конечностей в 11 % случаев, а рецидив ТЭЛА наблюдается от 4 до 5% [15]. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования PADIS-DVT показали эффективность продленной до 18 месяцев антикоагулянтной терапии по сравнению с шестимесячным периодом лечения после первого неспровоцированного ТГВ [12]. Данные лабораторного контроля, который был предметом изучения в представленном нами исследовании, показали повышение уровня тромбированного времени, что свидетельствует о замедлении превращения фибриногена в фибрин что вполне ожидаемо на фоне приема

антикоагулянтов у пациентов с ТЭЛА [17]. Установлено, что в качестве дополнительного критерия в отношении продления АКТ можно рассматривать уровень D-димера через месяц после отмены АКТ. Однако доказательная база для данного подхода в настоящий момент недостаточна [18]. В нашем исследовании на фоне пролонгированного приема антикоагулянтов повышение D-димера выше референсных значений не отмечено, что указывает на эффективность данного подхода к терапии. Современные пероральные антикоагулянты направлены на ограничение образования тромбина в крови, однако стандартные клоттинговые тесты (фибриноген, АЧТВ, протромбиновое время, тромбиновое время) способны частично и опосредованно отразить процесс генерации тромбина и они не могут быть использованы для оценки эффективности и безопасности приема ПОАК [19]. В представленном нами исследовании показатель R по данным ТЭГ демонстрирует умеренную гипокоагуляцию на фоне применения АКТ, подобные результаты были представлены А.Ю. Булановым [14]. В зарубежных исследованиях ТЭГ также изучается как ценный инструмент для исследования гемостаза и эффективности лечебных стратегий для пациентов, получающих ПОАК [20]. В исследовании у пациентов с ВТЭ, подобного нашему, сравнивалось влияние ПОАК на свойства сгустка в цельной крови с использованием каолинового теста ТЭГ и в плазме, полученной от пациентов с ВТЭ. Исследователи предположили, что исследование ТЭГ может быть полезно для контроля коагуляционного потенциала крови у пациентов с ВТЭ, получающих пролонгированную антикоагулянтную терапию [21]. В нашем исследовании пациенты имели повышенное значение скорости образования фибринового сгустка (V) несмотря на антикоагулянтную терапию, причем показатель времени задержки роста сгустка (Ptag) был в пределах нормативных значений. В ранее проведенных исследованиях повышенное значение V наряду со снижением показателя Ptag расценивалось как предиктор гиперкоагуляционного состояния плазмы и пациентам была рекомендована усиленная АКТ [22]. Тест генерации тромбина один из самых точных методов для оценки патогенетического механизма действия современных пероральных антикоагулянтов. В нашем исследовании данный тест демонстрирует увеличение времени образования тромбина и фибринового сгустка. Похожие результаты получены в ранее проводимых исследованиях по сопоставлению эффективности ПОАК, где также установлено значительное подавление генерации тромбина [23]. В представленном нами исследовании часть пациентов имели повышенное значение скорости образования фибринового сгустка несмотря на антикоагулянтную терапию. Данный вопрос поднимался в ряде публикаций, где повышенное значение V наряду со снижением показателя Ptag расценивалось как предиктор гиперкоагуляционного состояния плазмы и пациентам была рекомендована

усиленная антитромботическая схема лечения [24]. В публикации Ю.В. Шатохина с соавт. (2017) показано, что метод тромбодинамики является одним из самых эффективных способов контроля антикоагулянтной терапии. Так, антикоагулянты непрямого действия (варфарин) не влияют на стадию инициации свертывания, однако коррелируют с пространственным ростом и скоростью образования сгустка. В то время как прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и фактора Ха (ривароксабан) влияют на процесс инициации роста, но показывают слабую связь со скоростью образования фибринового сгустка [25]. Подобные результаты получены и в нашем исследовании, на основании чего можно утверждать, что тест тромбодинамики персонифицированно оценивает эффект антикоагулянтной терапии и способен выявить не только гипокоагуляционные состояния, угрожающие кровотечением, но и недостаточный эффект препарата у отдельных категорий пациентов, что может привести к рецидиву ТЭЛА. Полученные нами данные о связи высокой скорости образования фибринового сгустка с рядом клинических параметров позволяют выделить пациентов с вероятностью рецидивирования венозной тромбоэмболии. В группу риска вошли более молодые пациенты с массивной ТЭЛА и высоким систолическим давлением в легочной артерии. Эффективный контроль состояния гемостаза позволяет предотвратить повторные случаи ТЭЛА, которые в 36,5% случаев заканчиваются смертельным исходом [26]. Данный метод имеет ограничения в оценке всех звеньев гемостаза в связи с исключением из анализа, в отличие от других глобальных тестов, которые нашли применение в клинической практике, тромбоцитарного компонента крови [27]. Однако в случае оценки эффективности антикоагулянтной терапии метод пространственной тромбодинамики может быть широко применим как в госпитальном периоде, так и при амбулаторном наблюдении.

Глава 3. Молекулярно-генетические маркеры оценки риска развития токсического поражения миокарда на фоне применения антрациклинов

Введение. В настоящее время многие исследования предполагают наличие решающего значения циркулирующих микроРНК в регуляции молекулярных путей, в том числе и в патогенетических механизмах кардиотоксических эффектов антрациклинов, успешно применяемых в терапии злокачественных новообразований. Также предполагается, что генетическая предрасположенность к образованию опухолей, связанная с полиморфизмом генов, имеет не менее важное значение для развития рака молочной железы у жительниц крупного промышленного региона Сибири.

Дизайн исследования.

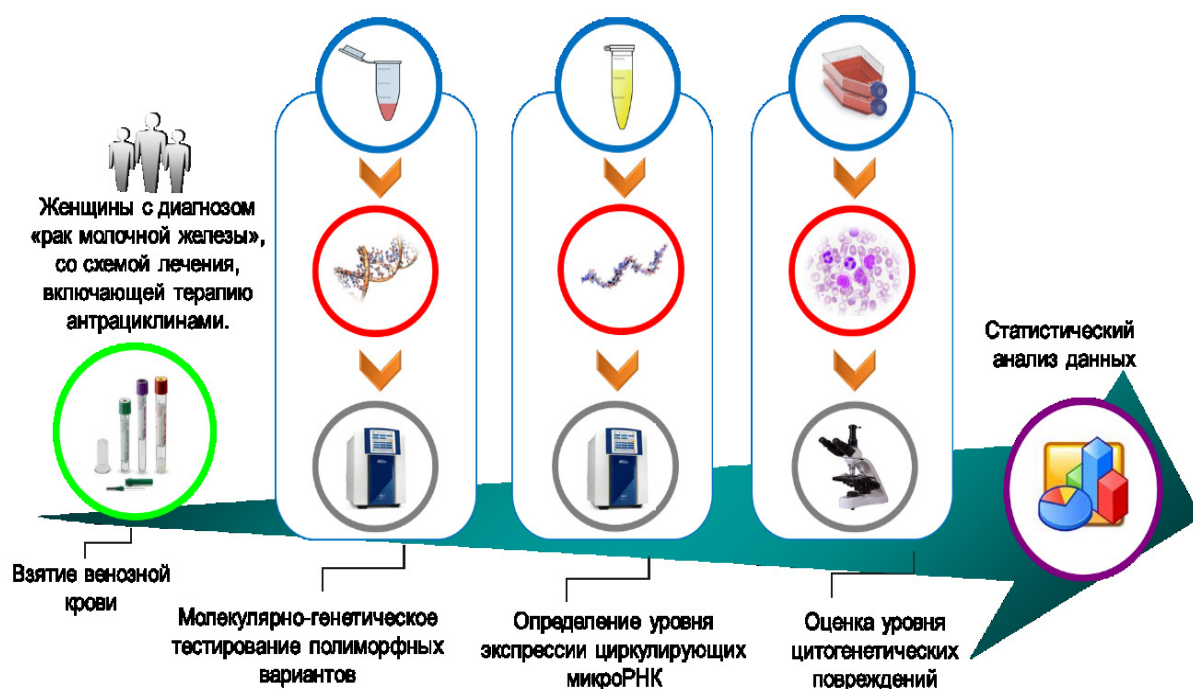


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Материалом для исследования послужила кровь, забранная из периферической вены пациенток с раком молочной железы в стерильные вакуумные пробирки производства Vacuette (Greiner bio-one, Австрия) с КЗЭДТА для молекулярно-генетического исследования и с цитратом натрия для цитогенетических исследований. По данному исследованию собран биологический материал у 80 женщин с верифицированным диагнозом рак молочной железы, планирующих прохождение курса химиотерапии доксирубицином.

Молекулярно-генетическое исследование

Выделение ДНК

Проводили из лейкоцитов периферической венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу.

Выделение циркулирующей микроРНК

Проводили коммерческими наборами (Qiagen, кат.номер: 217184) из плазмы по протоколу производителя.

Определение качественных и количественных показателей ДНК и микроРНК

Концентрацию и качество выделения ДНК проверяли на спектрофотометре «NanoDrop-2000» (Thermofisher scientific, США), а микроРНК на приборе Qubit 4 (Thermofisher scientific, США).

Выбор полиморфных вариантов

Осуществлялся на основании функциональной значимости SNP. Молекулярно-генетическое тестирование проводили с включением:

1) 10 полиморфных сайтов генов, участвующих в процессах оксидативного стресса: *CAT* rs1001179, *CBR3* rs1056892, *RAC2* rs13058338, *NCF4* rs1883112, *ABCC1* rs4148350, *CYBA* rs4673, *SOD2* rs4880, *SLC28A3* rs885004, *CBR1* rs9024, *ABCB1* rs1045642;

2) 9 полиморфных сайтов генов эндотелиальной дисфункции: *PON1* rs1799983 и rs662, *NOS3* rs2070744, *EDN1* rs3087459 и rs5370, *SELE* rs1805193 и rs5361, *SELP* rs6136, *SELPLG* rs2228315;

3) 7 полиморфных сайтов генов биотрансформации ксенобиотиков: *CYP1A1* rs1048943, *CYP1A2* rs762551 и rs35694136, *GSTP1* rs1871042, rs1793068, rs1695 и rs6591256;

4) 13 полиморфных сайтов генов репарации ДНК: *ATM* rs1801516, *CHEK2* rs17879961, *XRCC1* rs25489, rs25487 и rs1799782, *XRCC4* rs1805377 и rs2075685, *LIG4* rs1805389 и rs1805388, *PARP1* rs1136410, *ERCC2* rs13181, *ERCC5* rs17655, *XPC* rs2228001

ПЦР анализ

Полиморфных сайтов генов репарации ДНК проводили с использованием набора «SNP-экспресс» (ООО «Литех», Россия). С образцов выделенной ДНК проводили две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в горизонтальном 3% агарозном геле. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе.

Real-Time ПЦР

Генотипирование полиморфных сайтов генов биотрансформации ксенобиотиков, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса осуществляли методом TaqMan с использованием флуоресцентно-меченных зондов производства компании «Applied Biosystems» (США) в формате полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time) на анализаторе «ViiATM7» («Applied Biosystems», США) в соответствии с инструкцией производителя.

Определение уровня экспрессии микроРНК

Определяли при помощи кПЦР с обратной транскрипцией. Для оценки роли циркулирующих микроРНК в развитии антрациклин-индуцируемой кардиотоксичности отобрано 7 микроРНК: hsa-mir-1-3p (477820_mir), hsa-mir-200a-3p (478490_mir), hsa-mir-21-3p (477973_mir), hsa-mir-133b (480871_mir), hsa-mir-429 (477849_mir), hsa-mir-30a-3p (478273_mir). Нормализацию результатов проводилась при помощи hsa-mir-486-5p (478128_mir). Определение уровня экспрессии микроРНК у пациенток с раком молочной железы проводили в двух временных точках (до химиотерапии и через 6 месяцев после курса химиотерапии доксирубицином).

Цитогенетическое исследование

Оценка уровня цитогенетических повреждений производилась с помощью микроядерного теста с блоком цитокинеза. Материалом для исследования послужили препараты лимфоцитов периферической крови, полученные от пациенток до химиотерапии и после химиотерапии доксирубицином. Препараты клеточных культур лимфоцитов получали с помощью культивирования и фиксации на микроядра с последующим окрашиванием. Подсчет измененных ядер производили визуально с использованием светового микроскопа. Учитывались такие показатели как: клетки в состоянии апоптоза и митоза, двуядерные клетки с микроядрами, протрузиями и межъядерными мостами.

Статистическая обработка полученных данных

Проводили при помощи программ «GraphPad Prism 8» (GraphPad Software) и «SNPStats». При анализе результатов генотипирования учитывали соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга (HWE) с помощью теста χ^2 . Для попарного сравнения частот генотипов и аллелей между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность или точный тест Фишера при объеме выборки ≤ 5 . Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) для ОШ по трем моделям наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной). Выбор наиболее вероятной модели наследования осуществлялся по информационному

критерию Акаике (Akaike information criterion, AIC); модель с наименьшим значением этого критерия принималась в качестве наиболее вероятной. Проверку на нормальность распределения проводили при помощи тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Сравнительный анализ экспрессии между двумя группами проводили по критерию Манна-Уитни. Относительный уровень экспрессии рассчитывали по методу ΔCt . Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Молекулярно-генетический анализ полиморфных вариантов. Произведено тестирование 55 образцов ДНК женщин с раком молочной железы по 26 полиморфным вариантам. Оценку прогностической и диагностической значимости полиморфных маркеров исследуемых генов-кандидатов проводили в сравнении со 188 здоровыми женщинами, проживающими на территории Кемеровской области.

Распределение частот генотипов по всем исследованным локусам соответствовало ожидаемому и находилось в равновесии Харди – Вайнберга ($p > 0,05$).

При анализе частот генотипов и аллелей найдены статистически значимые ассоциации по пяти полиморфным локусам генов *CAT* rs1001179, *NOS3* rs2070744, *SELPLG* rs2228315, *EDNI* rs5370 и rs3087459. Определено, что носительство генотипа Т/Т rs2228315 *SELPLG* по рецессивной модели наследования (ОШ=8,16 (95%ДИ=1,31-50,68); $p=0,026$), аллели Т rs5370 (ОШ=2,76 (95%ДИ=1,33-5,73); $p=0,0072$) и аллели С rs3087459 *EDNI* (ОШ=2,09 (95%ДИ=1,01-4,32); $p=0,04$) по доминантной модели наследования ассоциированы с риском образования опухоли молочной железы. А носительство аллели Т rs1001179 *CAT* (ОШ=0,37 (95%ДИ=0,17-0,83); $p=0,01$) и аллели С rs2070744 *NOS3* (ОШ=0,40 (95%ДИ=0,19-0,81); $p=0,011$) по доминантной модели наследования имеют в данном отношении прогностическую значимость. По другим полиморфным вариантам статистически значимых результатов не было обнаружено.

Следует отметить, что полученные результаты требуют валидации на увеличенной выборке пациентов с целью недопущения ложноположительных ассоциаций.

Экспрессия циркулирующих микроРНК. Произведено тестирование у 15 женщин с раком молочной железы в динамике «до/после химиотерапии». Определены четыре микроРНК, экспрессия которых снижается спустя 6 месяцев после приема доксирубина. Установлено, что экспрессия циркулирующих микроРНК через 6 месяцев после курса химиотерапии доксирубином подавлялась по сравнению с исходным значением (до химиотерапии). Статистически значимые различия по экспрессии были определены для следующих микроРНК (рис.1): hsa-mir-1-3p ($p=0,0001$), hsa-mir-200a-3p ($p=0,001$), hsa-mir-133b ($p=0,005$), hsa-mir-30a-3p ($p=0,027$). Экспрессия остальных микроРНК через 6 месяцев

не изменилась. На основании полученных результатов можно предположить о влиянии антрациклинов на экспрессию генов и, возможно, на эпигенетическое регулирование патологических процессов, связанных с кардиотоксическими эффектами терапии. Однако следует отметить, что полученные результаты требуют валидации на увеличенной выборке пациентов.

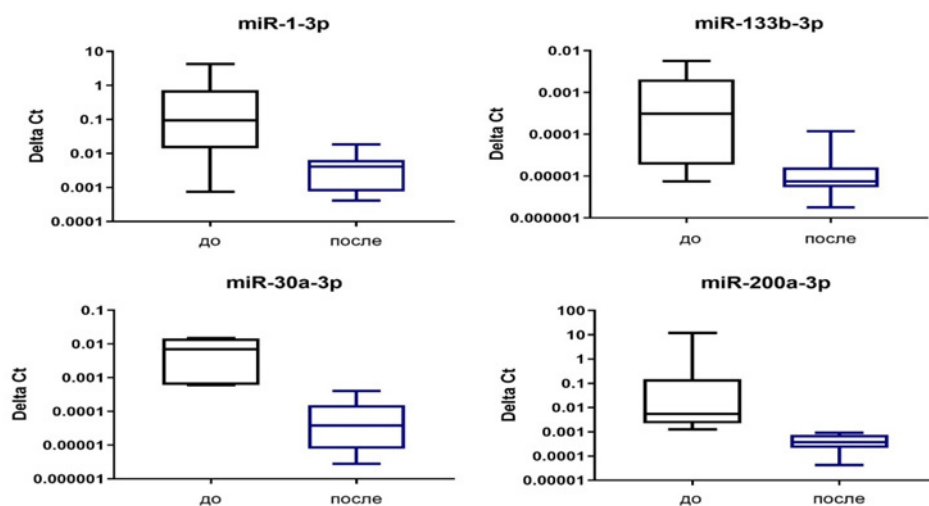


Рисунок 2 - Уровень экспрессии циркулирующих микроРНК у пациенток с раком молочной железы до/после химиотерапии

Оценка уровня цитогенетических повреждений

Для анализа цитогенетических нарушений в лимфоцитах периферической крови в динамике «до/после химиотерапии» был получен материал от 14 пациенток с раком молочной железы. С целью определения пролиферативной активности лимфоцитов в исследуемых культурах, при анализе препаратов, проведен учет наличия одноядерных, двоядерных, трехъядерных, четырех- и многоядерных клеток, а также клеток, находящихся на стадии митоза. Установлена тенденция к снижению пролиферативной активности лимфоцитов в образцах, полученных от пациентов после прохождения химиотерапии, что может быть связано с цитостатическим действием доксорубина.

Относительно частоты двоядерных лимфоцитов с такими типами цитогенетических повреждений, как микроядра, ядерные протрузии и межъядерные мосты, установлено незначительное превышение всех показателей в группе пациентов после химиотерапии относительно значений до ее проведения [28]. Данные результаты могут быть связаны с генотоксическим действием доксорубина на лимфоциты периферической крови. Вместе с тем, не было обнаружено статистически значимых различий по частоте клеток на стадии апоптоза и митоза. Следует отметить, что полученные результаты требуют валидации на увеличенной выборке пациентов.

Глава 4. Определение систолической и диастолической функции правого желудочка у онкологических больных в комплексной оценке кардиотоксичности химиотерапии

Введение. В последние годы удалось достигнуть существенного прогресса в лечении онкологических заболеваний, что привело к улучшению выживаемости данной категории больных. Однако проблемой является развитие кардиотоксичности на фоне лечения основными противоопухолевыми препаратами [29]. В целом спектр проявлений кардиотоксичности достаточно широк - к ним относятся развитие ишемической болезни сердца и ишемии миокарда, миокардит, амилоидоз, заболевание перикарда, заболевания периферических сосудов и сосудистая дисфункция [30]. Однако наиболее часто встречается развитие систолической дисфункции и прогрессирующей сердечной недостаточности, которая трудно поддается стандартной терапии [29]. В то же время выявление проявлений кардиотоксичности на ранних стадиях позволяет своевременно начать терапию сердечной недостаточности, что существенно улучшает прогноз таких пациентов [29,31]. Общепринятыми критериями развития кардиотоксичности являются снижение фракции выброса левого желудочка $>10\%$ ниже исходных значений, а также относительное процентное снижение глобальной продольной деформации (GLS) левого желудочка $> 15\%$ от исходного уровня [29]. Однако такие изменения выявляются при относительно развернутой картине кардиотоксического поражения миокарда. Поэтому продолжается поиск параметров эхокардиографии (ЭХОКГ), способных выявить самые ранние проявления кардиотоксичности. В качестве таких методик предложено использовать оценку диастолической дисфункции с помощью тканевой доплерографии и визуализации деформации, 3D-ЭХОКГ, изучение правых отделов сердца [32-34].

В частности, в настоящее время дисфункция правого желудочка (ПЖ) получила признание как независимый предиктор неблагоприятных событий и смертности при широком круге заболеваний: при сердечной недостаточности, пороках сердца, при легочной гипертензии, при ишемической болезни сердца, и даже при артериальной гипертензии [35-38]. Более того, высказывается мнение, что компенсаторные резервы ПЖ ниже, чем у левого желудочка (ЛЖ), поэтому его дисфункция может наступать [39]. Поэтому выглядит обоснованным прицельное исследование нарушений функции правого желудочка для выявления самых ранних проявлений кардиотоксичности, тем не менее, до настоящего времени не так много исследований были посвящены данному вопросу [32-34, 40]. Также следует признать, что в отечественных исследованиях проблема диагностики кардиотоксичности противоопухолевого лечения представлена единичными работами,

преимущественно обзорного характера [41, 42]. Это послужило основанием для проведения данного исследования, **целью** которого было изучение состояния правого желудочка на фоне противоопухолевого лечения у онкологических больных.

Материал и методы. В исследование было включено 40 женщин в возрасте от 35 до 72 лет ($51,0 \pm 11,0$ лет) с морфологически верифицированным раком молочной железы (РМЖ), которым проводилась противоопухолевая терапия, включающая антрациклины без ишемической болезни сердца в анамнезе. Количество курсов химиотерапии (ХТ), в зависимости от стадии заболевания, составило 5,5 (4,0; 6,0). Перед назначением ХТ и после ее завершения больные были обследованы на базе НИИ КПССЗ г. Кемерово.

Критерии включения: пациенты с ранее проведенной ХТ или пациенты, которым предстояла ХТ антрациклинами, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: отсутствие согласия больного на участие в исследовании, онкологические пациенты с терминальной стадией, метастазы в ЦНС.

Пациенты описанной основной группы были приглашены на визит в центр исследования через 6 месяцев для сбора информации и обследования. Три пациентки из основной группы отказались от дальнейшего наблюдения.

Контрольную группу составили 25 сотрудниц НИИ КПССЗ в возрасте 38—68 лет ($47,0 \pm 8,0$ лет). Критериями отбора в контрольную группу были отсутствие заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, согласно записям амбулаторной карты, отсутствие симптомов заболеваний, изменений на ЭКГ.

У всех исследуемых перед началом исследования и на последующем визите проводился сбор жалоб и анамнеза, рутинные клинико-лабораторные исследования. Выполнялось ЭХОКГ с оценкой GLS.

Таким образом, для анализа выделены три группы: группа 1 контрольная ($n=25$) женщин без РМЖ в анамнезе; группа 2 основная ($n=40$) женщины с РМЖ обследованные при первичном контакте; основная группа 3 ($n=37$) женщины с РМЖ обследованные в динамике через 6 месяцев.

Эхокардиография выполнялась на аппарате GE Vivid iq, секторным фазированным датчиком с частотой 1,5-4 МГц, используя В-, М- и доплеровские режимы (импульснoво-волновой, непрерывнoво-волновой и цветовой), по общепризнанной методике с применением стандартных доступов (левого парастернального, апикального и субкостального) в каждом из которых получали срезы по длинной и короткой осям. Фракция выброса ЛЖ измерялась в режиме 4 и 2 камер по методу Simpson's.

Анализ правых отделов сердца включал в себя размеры правого предсердия и ПЖ, толщину стенки ПЖ в диастолу (СПЖд), систолическое движение кольца

трикуспидального клапана от конца диастолы до конца систолы (TAPSE). Была произведена оценка диастолической функции ПЖ: скорости раннего (Ет) и позднего транстрикуспидального наполнения ПЖ (Ат) и их отношение (Ет/Ат). Также определили Тей-индекс правого желудочка. Подтверждением наличия систолической дисфункции ПЖ считалось значение индекса Теі более 0,28. Диастолической дисфункцией ПЖ считали состояние, при котором значение отношения Ет/Ат, было $< 0,8$ или $> 2,1$ и/или отношение Ет/е'т было > 6 .

Для оценки глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain — GLSLV) использовалась технология “след пятна” (Speckle Tracking Imaging — 2D Strain) и опция “AFI”. Исследование проводилось из апикальной позиции на уровне двух камер (нижней и передней стенок ЛЖ), четырех камер (латеральной, септальной стенок ЛЖ) и по длинной оси ЛЖ (задней и переднесептальной стенок ЛЖ). В продольном направлении определялась по формуле: $(GLS2C+GLS4C++GLS5C)/3$.

Согласно рекомендациям 2016 г., процентное снижение GLS $>15\%$ от исходных значений является патологическим и служит маркером ранней субклинической дисфункции левого желудочка.

Для определения типа личности Д использовали опросник DS-14. При наличии 10 баллов и более в шкала «негативная возбудимость» и «социальное подавление» устанавливается тип личности Д.

Статистический анализ. Обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Проверку распределения количественных данных осуществляли с помощью критерия Шапиро— Уилка. Учитывая, что распределение всех количественных признаков отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (25-го и 75-го перцентилей). Для сравнения групп применяли критерий Крускала—Уоллеса, Манна—Уитни и χ^2 . При малом числе наблюдений использовали точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для решения проблемы множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Пошаговый множественный линейный регрессионный анализ использовался для оценки взаимосвязи между показателями систолической (Теі индекс) и диастолической функции (отношение Ет/Ат) ПЖ с клинико-anamnestическими показателями. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно сформированные группы достоверно не отличались между собой по основным клинико-демографическим показателям (Таблица 1).

Таблица 1. Исходные основные клинические и демографические характеристики групп сравнения

Показатель	Контрольная, n=25	Основная, n=40	p
Возраст, ME [LQ, UQ], лет	47 (43,0;51,0)	51,0 (46,0; 56,0)	0,141
Инвалидность, n (%)	0	19 (47,5)	<0,001
ОТ, ME [LQ, UQ], см	80,0 (77,0;93,0)	87,0 (77,0;101,0)	0,103
ОБ, ME [LQ, UQ], см	104,0 (96,0;108,0)	108,0 (101,0;118,0)	0,027
Рост, ME [LQ, UQ], см	164,0 (164,0;168,0)	163 (159,0;166,0)	0,177
Вес, ME [LQ, UQ], кг	68,0 (63,0;80,0)	75,0 (63,0;87,0)	0,239
ИМТ, ME [LQ, UQ], кг/м ²	24,7 (22,6;28,7)	27,8 (24,2-32,9)	0,057
ППТ, ME [LQ, UQ], м ²	1,78 (1,69;1,93)	1,84 (1,67; 1,98)	0,275
АГ, n (%)	9 (36,0)	21 (52,5)	0,194
СД, n (%)	0	2 (5,0)	0,256
Менопауза, n (%)	4 (16,0)	32 (80,0)	<0,001
Тип Д n (%)	7 (28,0)	16 (40,0)	0,731
NA, ME [LQ, UQ], баллы	9,0 (7,0;12,0)	10,0 (6,0;12,0)	0,947
SI, ME [LQ, UQ], баллы	10,0 (6,0;12,0)	9,0 (8,0; 12,0)	0,807

Примечания: ОТ-объем талии; ОБ-объем бедер, ИМТ – индекс массы тела, ИМТ-индекс массы тела, ППТ - площадь поверхности тела; АГ-артериальная гипертензия, СД-сахарный диабет, NA - негативная возбудимость, SI - социальное подавление.

Несмотря на то, что объем бедер в контрольной группе был меньше, это не оказало значимого влияния на средние значения индекса массы тела и площади поверхности тела, которые были сопоставимы в исследуемых группах. Количество пациенток имеющих в анамнезе артериальную гипертензию и сахарный диабет в группах не различалось. Число женщин в менопаузе было значимо больше в группе с онкологическими заболеваниями молочных желез, что объясняется особенностями терапии данной патологии. Тип личности Д был выявлен у 35,4 % от общего числа включенных в исследование. Значения средних баллов по шкалам «негативная возбудимость» и «социальное подавление» в группах существенно не различались ($p>0,05$).

Средние значения фракции выброса, во всех группах находились в пределах нормативных значений, однако наибольшей она была в контрольной группе. Изменений в динамике данного показателя не отмечено в группе с онкологическими заболеваниями. Показатели, характеризующие продольную и глобальную деформацию были сопоставимы между группами и не продемонстрировало значимых различий ($p>0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2. Показатели ФВ и GLS в изучаемых группах

Показатели	Группа 1 Контрольная группа (n=25)	Группа 2 Основная исходно (n=40)	Группа 3 Основная Через 6мес (n=37)	Р
ФВ, ME [LQ, UQ], %	58,0 (56,0;62,0)	56,0 (54,0;59,5)	58,0 (54,0;62,0)	0,171
GLPSRV, ME [LQ, UQ],	22,8 (21,0;24,9)	23,0 (20,2;25,9)	21,2 (17,7;22,8)	0,250
GLPSIVS, ME [LQ, UQ]	16,7 (14,7;19,0)	17,3 (14,6;19,3)	16,0 (12,3;19,0)	0,723
GLPSRVwt, ME [LQ, UQ],	28,0 (24,3;31,0)	27,45 (24,0;31,3)	26,7 (19,7;28,7)	0,296
GLPSLAX, ME [LQ, UQ]	19,9 (17,0;21,0)	19,25 (17,1;21,5)	18,9 (16,6;20,7)	0,662
GLPSA4C, ME [LQ, UQ]	21,7 (19,8;23,3)	20,65 (18,45;22,5)	20,5 (18,5;21,5)	0,215
GLPSA2C, ME [LQ, UQ]	21,6 (19,2;24,0)	21,05 (18,9;22,3)	21,6 (19,2; 22,3)	0,691
GLPSAvq, ME [LQ, UQ]	20,5 (19,0;22,1)	19,8 (19,0;21,95)	19,8 (18,4;21,3)	0,333

Примечания: ФВ-фракция выброса, GLPS- глобальный пиковый систолический стрейн, RV-правый желудочек, IVC – нижняя полая вена, RVWT – толщина стенки правого желудочка, LAX – длинная ось, 4C – апикальное четырехкамерное сечение, 2C – апикальное двухкамерное сечение, GLPSAvq-усредненная глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении.

При сравнении линейных показателей, характеризующих размеры ПЖ, выявлено, что в основной группе сред-попер размер ПЖ был значимо больше по сравнению с группой контроля (Рис. 1А, $p < 0,001$ при сравнении со 2-й и с 3-й группой). Значимой динамики в группе с онкологическими заболеваниями в течение 6 месяцев выявлено не было. Систолическая функция правого желудочка была сопоставима в исследуемых группах как при сравнении с группой контроля, так и в динамике (Таблица 3).

Таблица 3. Линейные показатели ПЖ в группах сравнения

Показатели	Группа 1 Контрольная (n=25)	Группа 2 Основная исходно (n=40)	Группа 3 Основная Через 6мес (n=37)	<i>p</i> для тренда <i>p</i> ₁₋₂ <i>p</i> ₁₋₃ <i>p</i> ₂₋₃
ПЖ выв., МЕ[LQ,UQ], мм	2,6 (2,5;2,9)	2,2(2,0;2,3)	2,4 (2,2; 2,8)	<0,001 <i>p</i> ₁₋₂ <0,001 <i>p</i> ₁₋₃ =0,06 <i>P</i> ₂₋₃ =0,005
ПЖ баз-попер, МЕ[LQ,UQ], мм	3,4 (3,2;3,8)	3,5(3,3;3,8)	3,4 (3,2; 3,6)	0,435
ПЖ сред-попер., МЕ[LQ,UQ], мм	2,1 (2,0;2,4)	2,6(2,3;3,0)	2,6 (2,2; 2,85)	<0,001 <i>p</i> ₁₋₂ =0,003 <i>p</i> ₁₋₃ <0,001 <i>P</i> ₂₋₃ =0,514
ПЖ прод., МЕ[LQ,UQ], мм	6,6 (6,2; 7,0)	6,3(5,8;7,0)	6,7 (6,2;6,95)	0,403
ФИППЖ, МЕ[LQ,UQ], %	53,0 (51,0; 55,0)	51,0(50,0;56,0)	50,0 (48,0; 53,0)	0,151
ПсПЖ, МЕ[LQ,UQ],мм	0,5 (0,4; 0,5)	0,5(0,5;0,5)	0,5 (0,5; 0,6)	<0,001 <i>p</i> ₁₋₂ =0,005 <i>p</i> ₁₋₃ =0,08 <i>P</i> ₂₋₃ =0,07

Примечания: ПЖ – правый желудочек; ФИППЖ - фракционное изменение площади правого желудочка; ПсПЖ – передняя стенка правого желудочка.

p - для тренда; *p*₁₋₂, *p*₁₋₃, *p*₂₋₃ - при парном сравнении групп.

Выявлена большая толщина передней стенки правого желудочка у женщин с РМЖ по сравнению с группой контроля. Также отмечены тенденции к увеличению толщины передней стенки правого желудочка в динамике в течение 6 месяцев наблюдения (*p*<0,001 при сравнении 3-й группы с 1-й и 2-й группами).

Количество пациенток с наличием регургитации на трикуспидальном клапане в основной группе превалировало (85%) в сравнении с контрольной группой (60,0%) (*p*=0,023 и *p*=0,05 при сравнении 1-й группы со 2-й и 3-й соответственно). Выраженность регургитации на трикуспидальном клапане не превышала 1 степень. При оценке

транстрикуспидальных потоков выявлены различия в скорости раннего диастолического транстрикуспидального потока (Ет) в группе женщин с онкологическими заболеваниями по сравнению с группой контроля. В динамике у женщин с онкологическими заболеваниями отмечается снижение Ет. Несмотря на то, что степень снижения Ет в течение 6 месяцев не была существенной, уровень Ет в динамике в основной группе (группа 3) был значимо ниже, чем в контрольной группе (Рис. 1В, $p=0,003$). Отмечено увеличение скорости позднего диастолического транстрикуспидального потока в динамике у пациенток основной группы, однако разница медиан этих значений не достигла статистической значимости. Выявлено, что соотношение раннего и позднего диастолического транстрикуспидального потока (Ет/Ат) значимо снизилось за время наблюдения в основной группе (Рис. 1Г, $p=0,012$ при сравнении со 2-й группой; $p=0,001$ при сравнении с 1-й группой). Существенных различий показатели тканевой доплерографии не показали, однако их изменения имели динамику подобную изменениям показателей при импульсно-волновой доплерографии. Отмечены большие значения индекса Теі в группе после ХТ, как при первом обследовании ($p=0,003$), так и в динамике через 6 месяцев ($p=0,13$) по сравнению с контрольной группой (Рис. 3).

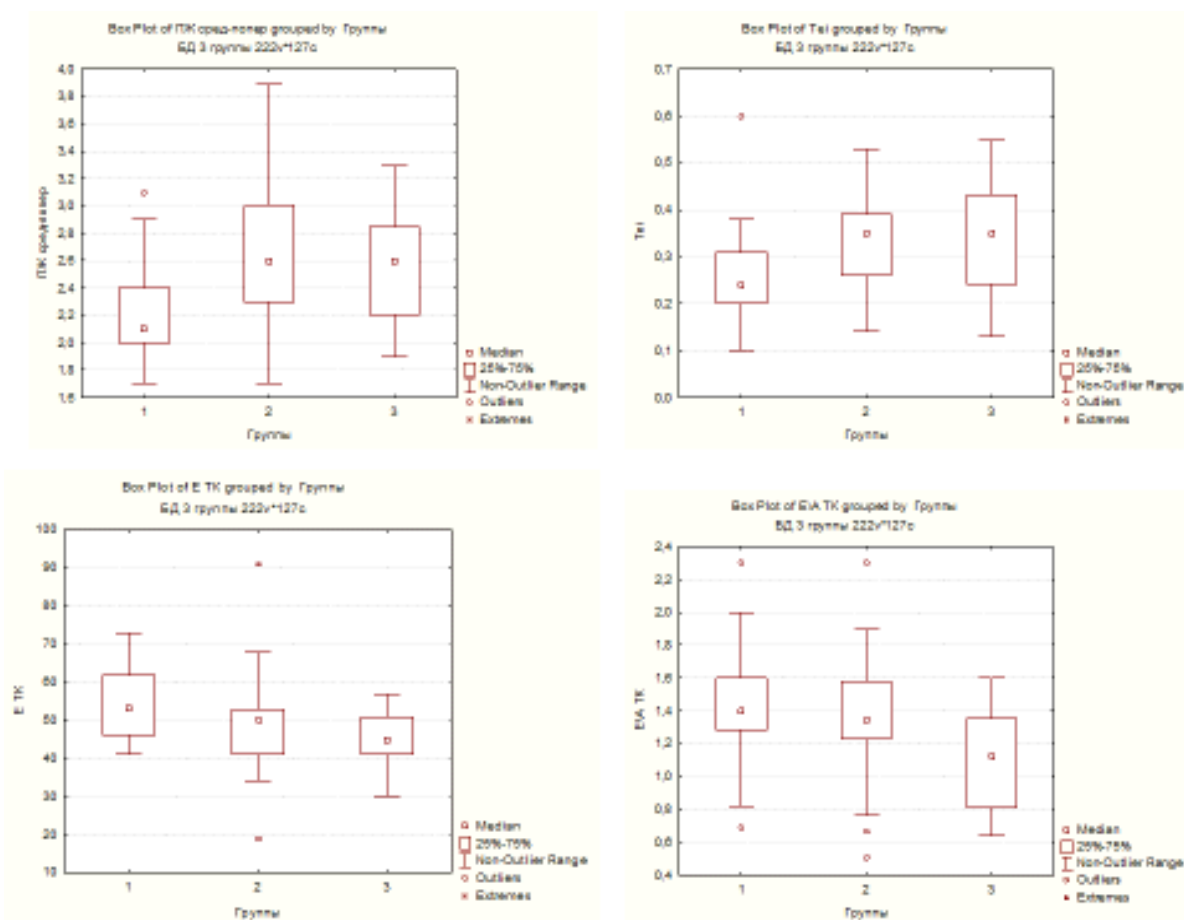


Рисунок 3. Показатели систолической и диастолической функции ПЖ в сравниваемых группах

Индекс Tei более 0,28 в основной группе выявлен у 60,8 % против 32,0% в группе контроля. Отмечены тенденции к снижению амплитуды систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) у женщин с РМЖ. Уровень и динамика изменения давления в легочной артерии были сопоставимы в изучаемых группах (таблица 4).

Таблица 4. Показатели систолической и диастолической функции правого желудочка в сравниваемых группах

Показатели	Группа 1 Контрольная (n=25)	Группа 2 Основная исходно (n=40)	Группа 3 Основная Через 6мес (n=37)	Р
ТК регург., (n,%) степень	15(60,0)	34(85,0)	31 (85,7)	0,037 P1-2=0,023 P1-3=0,05 P2-3=0,94
ТК градиент, ME [LQ,UQ], мм.рт.ст.	11,0 (9,0; 20,0)	18,5 (15,5; 21,0)	16,0 (14,0; 19,0)	0,107
Ет, ME [LQ,UQ], (см/сек)	53,0 (46,0;62,0)	50,0 (41,0;53,0)	45,0 (41,0;51,0)	0,017 P1-2=0,09 P1-3=0,003 P2-3=0,263
Ат, ME [LQ, UQ], см/сек	36,0 (31,0;40,0)	35,0 (31,0;43,0)	38,0 (32,0;46,0)	0,421
Ет/Ат, ME [LQ,UQ]	1,4 (1,28; 1,6)	1,34 (1,23; 1,58)	1,12 (0,81;1,35)	0,002 P1-2=0,222 P1-3=0,001 P2-3=0,012
s'т, ME[LQ,UQ],см/сек	13,0 (12,0;15,0)	12,0 (11,0;14,0)	14,0 (12,0;16,5)	0,078
e'т, ME[LQ, UQ], см/сек	12,0 (10,0;14,0)	12,0 (10,0;13,0)	10,5 (9,5; 14,0)	0,791
a'т, ME[LQ,UQ], см/сек	13,0 (11,0;15,0)	13,0 (9,0;15,0)	16,0 (11,0; 17,0)	0,085
Индекс Теи ПЖ, ME [LQ,UQ]	0,24 (0,2; 0,31)	0,35 (0,26; 0,39)	0,35 (0,24; 0,43)	0,0063 P1-2=0,003 P1-3=0,013 P2-3=0,589
TAPSE, ME[LQ,UQ], мм	2,5 (2,2; 2,8)	2,3 (2,2; 2,50)	2,3 (2,0; 2,4)	0,091
КЛАрег, ME [LQ, UQ], степень	1,0 (0; 1,0)	0 (0;1,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,078 P1-2=0,071 P1-3=0,732 P2-3=0,187

КЛА ФК, МЕ [LQ, UQ]	2,3 (2,1;2,5)	2,4 (2,2;2,4)	2,3 (2,2; 2,5)	0,493
ДЛАсред, МЕ[LQ,UQ],мм.рт.ст	15,0 (11,0;18,0)	15,0 (12,0;16,5)	13,0 (12,0;15,0)	0,786

Примечания: ТК-трикуспидальный клапан, Em-скорость раннего диастолического наполнения правого желудочка, Am-скорость раннего диастолического наполнения правого желудочка, Em/Am-отношение раннего и позднего диастолического трантрикуспидального потока, s'm-скорость систолического движения кольца трикуспидального клапана, e'm-скорость раннего движения кольца трикуспидального клапана, a'm-скорость позднего движения кольца трикуспидального клапана, индекс Теи ПЖ-индекс общей производительности правого желудочка, TAPSE-систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, КЛА-клапан легочной артерии, ФК-фиброзное кольцо, ДЛА- давление легочной артерии.

Для уточнения взаимосвязи факторов с показателями систолической и диастолической функции ПЖ в модель множественной логистической регрессии включили следующие показатели: возраст, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, баллы по шкалам негативной возбудимости и социального подавления, проведение лучевой терапии, суммарная доза антрациклинов. Для индекса Теи в модель вошли проведение лучевой терапии, суммарная доза антрациклинов и баллы по шкале негативной возбудимости (таблица 5): $F(3,17)=12,548$, $p<0,001$, $R^2=0,729$. Для отношения Em/Am значимыми факторами были дополнительное проведение лучевой терапии и частота сердечных сокращений (таблица 5): $F(2,16)=12,548$, $p=0,005$, $R^2=0,526$.

Таблица 5. Множественная линейная регрессия для оценки взаимосвязи между индексом Теи и отношением Em/Am, с клинико-anamнестическими характеристиками пациентов

Model Dependent Variable: Tei		Unstandardized		Standardized	t	Sig.
		Coefficients		Coefficients		
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	0,394	0,025		16,093	0,000
	Лучевая терапия	-0,136	0,035	-0,699	-3,911	0,001
2	(Constant)	0,569	0,076		7,476	0,000
	Лучевая терапия	-0,137	0,030	-0,705	-4,491	0,000
	Суммарная доза антрациклинов	0,000	0,000	-,376	-2,394	0,030

3	(Constant)	0,637	0,074		8,626	0,000
	лучевая терапия	-0,145	0,027	-0,746	-5,315	0,000
	Суммарная доза антрациклинов	0,000	0,000	-0,380	-2,728	0,016
	Негативная возбудимость (баллы)	-0,006	0,003	-0,317	-2,259	0,040
Model		Unstandardized		Standardized	t	Sig.
Dependent Variable: Ет/Ат		Coefficients		Coefficients		
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,486	0,097		15,300	0,000
	Лучевая терапия	-0,396	0,134	-0,608	-2,968	0,010
2	(Constant)	2,104	0,301		6,992	0,000
	Лучевая терапия	-0,287	0,130	-0,440	-2,200	0,045
	ЧСС	-0,009	0,004	-0,429	-2,146	0,050

Примечания: ЧСС-частота сердечных сокращений

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что на фоне терапии антрациклином у онкологических больных по сравнению с контрольной группой выявлены признаки поражения правых отделов сердца: увеличение размеров ПЖ, снижение показателя Ет, отношение Ет/Ат, увеличение индекса Теі правого желудочка. В то же время не отмечено существенного снижения фракции выброса и продольной деформации левого желудочка, общепринятых критериев развития кардиотоксичности противоопухолевого лечения.

В предыдущих исследованиях было отмечено увеличение объемов правого желудочка на фоне противоопухолевой терапии [33,34,43,44]. Так, в исследовании Zhao R и соавт. [34] у больных с диффузной большой В-клеточной лимфомой на фоне 4-х курсов терапии на основе антрациклина отмечено при 3D-ЭХОКГ - увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ПЖ. По окончании 6 курсов терапии кардиотоксичность развилась у 36% больных, при этом динамика конечно-систолического объема ПЖ оказались одним из факторов независимо ассоциированным с ее развитием [34]. В этом исследовании отсутствие сопоставление с данными МРТ сердца было признано одним из ограничений, которое было преодолено в последующем исследовании de Souza TF и соавт [44]. В этом исследовании отмечено снижение фракции выброса ПЖ через 9 месяцев приема антрациклинов (P <0,001). Исходный индекс конечно-систолического объема ПЖ, превышающий его медианное значение, предсказывал повышенный риск развития кардиотоксичности после приема антрациклинов. Похожие результаты отмечены

и в работе Planek MICS, и соавт. [33], у больных, через полгода лечения доксорубицином выявлено снижение фракционного изменения площади ПЖ.

Кроме объемных показателей были изучены и другие параметры правого желудочка. На фоне противоопухолевой терапии ухудшались показатели деформации ПЖ - продольная деформация свободной стенки ПЖ [32-34] и GLS [33]. По данным МРТ отмечались на фоне развития кардиотоксичности признаки атрофии ПЖ (снижение индекса массы и массы кардиомиоцитов ПЖ) и диффузного интерстициального фиброза [47].

Следует отметить, что показатели диастолической функции ПЖ меньше исследованы, хотя как в эксперименте, так и в клинических исследованиях было показано, что диастолическая дисфункция правого желудочка развивается раньше систолической при воздействии неблагоприятных патофизиологических факторов [45-47]. Например, у больных хроническим коронарным синдромом диастолическая дисфункция ПЖ выявлялась в несколько раз чаще по сравнению с систолической дисфункцией [47] и была независимым прогностическим фактором развития послеоперационной сердечной недостаточности после операции коронарного шунтирования [37]. В настоящем исследовании показатели диастолической функции ПЖ также оказались в наибольшей степени подвержены влиянию терапии антрациклином по сравнению с другими параметрами функции ПЖ. Немного удивителен тот факт, что несмотря на изучение большого числа современных методов оценки систолической и диастолической функции (показатели деформации миокарда ПЖ, изучение движения его стенок в режиме тканевого Допплера) наиболее информативным оказался традиционный показатель – отношение скоростей E/A на трикуспидальном клапане. Похожая закономерность наблюдалась и в одном из предыдущих исследований [47]. Пока нам трудно объяснить эти факты можно только отметить, что и в реальной клинической практике традиционные методы оценки функции ПЖ существенно преобладают над использованием новейших разработок (3D-ЭХОКГ, оценка деформации миокарда) [47]. По-видимому, прицельное исследование диастолической функции ПЖ заслуживает внимания при проведении дальнейших исследованиях по кардиотоксичности противоопухолевых препаратов.

В литературе нет однозначного ответа на вопрос – насколько одновременно изменяется функция левых и правых отделов сердца на фоне приема ХТ. В ряде исследований отмечается появление дисфункции правого желудочка при еще сохраненной функции левого желудочка [33,34], в других работах отмечено одновременное снижение функции обоих желудочков или более заметное снижение функции левого [32,44,47]. Кроме того, было показано, что ухудшение функции левого и правого желудочков слабо

коррелировали между собой [43]. Причина таких разночтений пока остается неясной, тем не менее результаты настоящего исследования скорее подтверждают первую точку зрения.

Заключение

На фоне проведения химиотерапии антрациклином у онкологических больных отмечено ухудшение систолической (увеличение индекса Теи, увеличение объемов правого желудочка) и диастолической (снижение показателя Ет и отношения Ет/Ат) функции правого желудочка. Данные изменения не сопровождались снижением фракции выброса и глобальной продольной деформации левого желудочка. С индексом Теи были ассоциированы проведение лучевой терапии, суммарная доза антрациклинов и баллы по шкале негативной возбудимости, с отношением Ет/Ат - проведение лучевой терапии и ЧСС. Клиническое и прогностическое значение данных субклинических изменений функции правого желудочка требует дальнейших исследований.

Глава 5. Предоперационная подготовка пациентов с низкой толерантностью к кардиохирургическим вмешательствам

Введение. Физическая форма является независимым прогностическим фактором смертности у здоровых лиц всех возрастов и у больных как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с другой патологией [61]. Это четко прослеживается при длительном наблюдении, менее понятно, влияет ли функциональное состояние на прогноз на более коротких временных отрезках, в частности, в раннем послеоперационном периоде, при проведении плановых оперативных вмешательств. В настоящее время оценка функционального состояния пациентов при нагрузочных кардиопульмональных тестах или с помощью опросников рекомендуется для оценки риска осложнений при некардиальных операциях [67]. При вмешательствах на сердце ситуация несколько иная - оценка функционального статуса пока не входит в основные шкалы риска оперативного вмешательства [48, 63]. В то же время есть сведения о возможном негативном влиянии низкого физического статуса на результаты операции у отдельных категорий больных [52, 66]. В исследовании STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сниженная физическая работоспособность повышала риск ранней смертности после операции коронарного шунтирования (КШ) по сравнению с медикаментозной терапией, а у больных с высокой работоспособностью отмечена обратная зависимость — операция КШ улучшала прогноз [52]. Также снижение силы и выносливости скелетной мускулатуры является одним из проявлений синдрома вторичной саркопении и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом при ряде сердечно-сосудистых заболеваний (например, при ХСН [54, 56] и инфаркте миокарда (ИМ) [64]). Можно предположить, что улучшение мышечного статуса может не только способствовать улучшению функционального состояния пациентов, но и улучшить результаты лечебных воздействий.

Доказано, что проводимая физическая реабилитация пациентов перед проведением оперативных вмешательств на сердце, способствует большей скорости восстановления мышечного статуса в послеоперационном периоде. Известной альтернативой активным физическим тренировкам у пациентов с низкой переносимостью физических нагрузок вследствие выраженности ХСН или артериальной недостаточности нижних конечностей выступает методика электростимуляции скелетных мышц (ЭМС) [50, 53, 57]. Хорошая индивидуальная переносимость и минимальные гемодинамические затраты, делают данный метод единственно возможным, в ситуациях, когда активные физические упражнения не могут быть реализованы. Таким образом, методика электромиостимуляции

может выступать в качестве доступной альтернативы физическим тренировкам, для ее применения в условиях кардиохирургического стационара. Но, поскольку данные исследований по применению ЭМС в кардиохирургической клинике единичны, не совсем ясно, насколько достоверно безопасной и эффективной может быть ЭМС в качестве методики, используемой для преабилитации пациентов в предоперационном периоде кардиохирургических процедур.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель исследования – оценка безопасности и эффективности применения ЭМС у пациентов, ожидающих кардиохирургическое вмешательство.

Материал и методы. Всего с начала исследования исследование включены 122 пациента, ожидающих проведения кардиохирургического вмешательства в плановом порядке. Все пациенты рандомизированы на две группы: основную (n=62) – с применением ЭМС, и контрольную (n=60), проходившую стандартную предоперационную подготовку.

Всем пациентам (n=62), включенным в основную группу, на предоперационном этапе, помимо стандартной программы подготовки и обследования перед оперативным вмешательством, проводили курс ЭМС. На послеоперационном этапе проводились рутинные методы физической реабилитации (ЛФК, дозированная ходьба, дыхательная гимнастика и проч.).

Все пациентам (n=60), включенным в контрольную группу, проводили рутинную предоперационную подготовку, заключающуюся в выявлении и коррекции коморбидности, подборе оптимальной медикаментозной терапии. В послеоперационном периоде – стандартные, рутинные методы физической реабилитации, принятые в практике кардиохирургических стационаров (ЛФК, дозированная ходьба, дыхательная гимнастика и прочее).

Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Данное исследование соответствует надлежащим стандартам клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Локальный Комитет НИИ КПССЗ по Этическим вопросам одобрил протокол настоящего исследования.

Установленные критерии включения: планируемая реваскуляризация миокарда посредством коронарного шунтирования, либо оперативная коррекция клапанного порока сердца, ФК стенокардии или ХСН 3, клиника хронической ишемии нижних конечностей 2а и выше. Критерии невключения: отказ пациента от участия в исследовании; возраст на момент обследования менее 25 и более 80 лет; оперативные вмешательства в экстренном и неотложном порядке; артропатии, препятствующие полному и безболезненному

выполнению статико-динамических тестов; низкий болевой порог; рабдомиолиз и другие миопатии; снижение, или утрата когнитивной функции, препятствующее полному ознакомлению с протоколом проведения исследования.

Оценка мышечного статуса.

Измерение силы проводилось до операции при условии согласия пациента и возможности пациентом совершать произвольные движения конечностями. Пиковое усилие при изометрическом сокращении четырехглавой мышцы бедра оценивалось при помощи динамометра Lafayette Manual Muscle Test System модель 01165 (Lafayette, США) в положении пациента сидя с нижними конечностями, согнутыми под углом 90°. Датчик динамометра располагался на передней поверхности голени, проксимальнее голеностопного сустава. Также оценивалось время достижения пикового усилия.

В дополнение, все исследуемые при поступлении и накануне оперативного вмешательства, выполняли тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), в соответствии со стандартами, установленными «Практическим Руководством Американского Торакального Общества». Выполнение теста осуществлялось в помещении, в прямом закрытом коридоре протяженностью 75 метров, с ровной, твердой поверхностью пола, с нанесенной разметкой. Все пациенты перед выполнением тестов проходили соответствующий инструктаж по технике безопасности. Оценка состояния пациента во время ходьбы проводилась субъективно, в устной форме, ежеминутно, на протяжении всего теста, стандартизированными фразами. Оценка шкалы воспринимаемой нагрузки, при одышке и усталости нижних конечностей, контроль АД, ЧСС и пульсоксиметрия производились, как исходно, так и по завершении тестирования.

Для ЭМС применяли аппарат «Beurer EM80» (Beurer GmbH, Германия), с четырьмя каналами подачи и возможностью индивидуальной настройки параметров и силы импульса для каждого из каналов в отдельности. Режим стимуляции, или «дрейфа», частот импульсов различной продолжительности при плавном изменении их частотной и временной характеристики препятствует развитию адаптации и утомлению мышц. При этом сохранялся щадящий эффект воздействия за счет изменения частоты и амплитуды импульсов.

Использовали четыре канала с раздвоенными электродами. Воздействие оказывали на мышцы нижних конечностей. В положении пациента лежа на кровати либо кушетке самоклеящиеся электроды фиксировали над точками прикрепления четырехглавой мышцы бедра, на 1–5 см выше надколенника и в проекции большого вертела бедра.

Сессии ЭМС проводили в соответствии с протоколом «Способ лечения больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью» [68]. Продолжительность каждой ежедневной сессии стимуляции составляла не менее 90 минут, включая пятиминутные

периоды разогрева и разминки. На всем протяжении сессии модулировали прямоугольные импульсы с частотой в 45 Гц. В результате электроимпульсного воздействия на протяжении 12 секунд индуцировалось тоническое сокращение, с последующей паузой в 5 секунд. Амплитуду электрического импульса подбирали отдельно для каждого из каналов стимулятора до достижения хорошего мышечного сокращения (оценивали визуально или пальпаторно) с учётом индивидуальных особенностей и уровня болевого порога каждого пациента.

Курс электромиостимуляции начинали на следующий день после оценки исходного мышечного статуса в отделении предоперационной подготовки. Продолжительность проведения курса ЭМС составляла не менее 5 сеансов (в среднем 7–12), которые осуществлялись по одному ежедневно, включая день накануне оперативного вмешательства, в течение всего периода пребывания пациента в стационаре на предоперационном этапе.

Статистическая обработка результатов

Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0». Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (Me [LQ;UQ]). Сравнение последовательных переменных проводилось с применением критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы не имели достоверных различий по полу, возрасту и распространенности коморбидных состояний. Также не было различий по длительности пребывания в стационаре на различных этапах (Таблица 6).

Таблица 6. Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых групп

Показатель	Основная группа (n = 62)	Контрольная группа (n = 60)	p
Мужской пол, n (%)	44 (70,97)	39 (65,0)	0,339
Женский пол, n (%)	18 (29,03)	21 (35,0)	0,339
Возраст на момент операции, лет, Me [Q25; Q75]	62,0 [57,5; 66,6]	63,5 [59,0; 69,0]	0,131
Рост, см, Me [Q25; Q75]	167,5 [162,5; 173,0]	167,0 [158,0; 174,0]	0,242
Вес, кг, Me [Q25; Q75]	79,0 [71,0; 85,0]	82,0 [72,0; 90,0]	0,518
ИМТ, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	27,42 [25,36; 31,53]	28,73 [25,88; 33,25]	0,198
Пребывание в стационаре до операции, дни, Me [Q25; Q75]	11,0 [7,0; 16,0] (min–max 4,0–34,0)	12,0 [8,0; 15,0] (min–max 5,0–24,0)	0,892
Пребывание в ОРИТ, дни, Me [Q25; Q75]	1,0 [1,0; 2,0] (min–max 1,0–22,0)	1,0 [1,0; 2,0] (min–max 1,0–62,0)	0,284
Продолжительность ИВЛ, дни, Me [Q25; Q75]	1,0 [1,0; 1,0] (min–max 1,0–4,0)	1,0 [1,0; 1,0] (min–max 1,0–6,0)	0,209

Пребывание в КХО после операции, дни, Ме [Q25; Q75]	12,0 [10,0; 15,0] (min-max 6,0-70,0)	12,0 [9,0; 14,0] (min-max 6,0-55,0)	0,444
Продолжительность госпитализации после вмешательства, дни, Ме [Q25; Q75]	13,5 [11,0; 19,0] (min-max 7,0-72,0)	13,0 [12,0; 16,0] (min-max 9,0-117,0)	0,973
Общая продолжительность госпитализации, дни, Ме [Q25; Q75]	26,0 [20,0; 32,0] (min-max 15,0-79,0)	27,0 [21,0; 35,0] (min-max 15,0-131,0)	0,965
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин., Ме [Q25; Q75]	84,5 [65,5; 94,5]	78,0 [64,0; 97,0]	0,778
ФК стенокардии ≥ 3 , n (%)	16 (25,8)	20 (33,33)	0,337
ХСН $\geq 2A$, n (%)	34 (54,84)	31 (51,67)	0,954
ФК ХСН ≥ 3 , n (%)	35 (56,45)	32 (53,33)	0,648
Длительность ИБС, лет, Ме [Q25; Q75]	2,0 [0,75; 5,0]	3,0 [1,0; 13,0]	0,328
Длительность АГ ≥ 5 лет, n (%)	36 (58,07)	36 (60,0)	0,365
ИМ в анамнезе, n (%)	31 (50,0)	30 (50,0)	0,485
ЧКВ в анамнезе, n (%)	6 (9,68)	7 (11,67)	0,709
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (8,07)	8 (13,33)	0,313
Нарушения ритма, n (%)	25 (40,32)	18 (30,0)	0,321
ФП в анамнезе, n (%)	14 (22,58)	10 (16,67)	0,493
СД в анамнезе, n (%)	22 (35,48)	15 (25,0)	0,280
ХОБЛ в анамнезе, n (%)	10 (16,13)	5 (8,33)	0,214
ХИНК в анамнезе, n (%)	11 (17,74)	8 (13,33)	0,606
Длительность ХИНК, лет, Ме [Q25; Q75]	3,0 [2,0; 4,0] (min-max 2,0-16,0)	8,5 [6,5; 10,0] (min-max 6,0-10,0)	0,106
ХИНК $\geq 2B$ ст., n (%)	6 (9,68)	5 (8,33)	0,729

Примечания: все количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Ме [Q25; Q75]), ИМТ – индекс массы тела, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, КХО – кардиохирургическое отделение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертензия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей

Также не было выявлено различий по предоперационным лабораторным и инструментальным показателям (Таблица 7).

Таблица 7. Основные лабораторные и инструментальные предоперационные характеристики исследуемых групп.

Показатель	Основная группа (n = 62)	Контрольная группа (n = 60)	p
Креатинин, мкмоль/л	85,0 [75,0; 90,0]	78,0 [71,0; 86,0]	0,579

ОХ, ммоль/л	4,1 [3,6; 5,1]	4,15 [3,7; 5,0]	0,850
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,55 [1,95; 3,10]	2,81 [1,94; 3,60]	0,701
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,04 [0,90; 1,32]	1,04 [0,87; 1,33]	0,802
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,62 [0,49; 0,88]	0,74 [0,49; 0,91]	0,171
ЛП, см, Ме [Q25; Q75]	4,5 [4,2; 5,0]	4,6 [4,2; 5,2]	0,387
КСР ЛЖ, см, Ме [Q25; Q75]	4,1 [3,4; 4,9]	3,85 [3,4; 4,6]	0,283
КДР ЛЖ, см, Ме [Q25; Q75]	6,0 [5,4; 6,7]	5,9 [5,4; 6,4]	0,635
КСО ЛЖ, см, Ме [Q25; Q75]	74,0 [47,0; 113,0]	64,0 [47,0; 97,0]	0,245
КДО ЛЖ, см, Ме [Q25; Q75]	180,0 [135,0; 231,0]	173,0 [141,0; 209,0]	0,636
ФВ %, Ме [Q25; Q75]	60,0 [48,0; 66,0]	63,0 [48,0; 67,0]	0,142
ДЛА систолическое, мм рт. ст., Ме [Q25; Q75]	29,5 [23,0; 35,0]	32,0 [24,0; 45,0]	0,308
Регургитация на МК ≥ 3 ст., n (%)	8 (12,9)	6 (10,0)	0,686
Стеноз МК, n (%)	3 (4,84)	8 (13,33)	0,084
Регургитация на АК ≥ 3 -й ст., n (%)	4 (6,45)	1 (1,67)	0,202
Стеноз АК, n (%)	8 (12,9)	9 (15,0)	0,656
Регургитация на ТК ≥ 3 ст., n (%)	4 (6,45)	7 (11,67)	0,274
Аневризма ЛЖ, n (%)	8 (12,9)	6 (10,0)	0,808
ММЛЖ, г (по Devereaux и Reichek), Ме [Q25; Q75]	278,0 [219,0; 328,0]	265,0 [234,0; 336,0]	0,718
ИММ ЛЖ, г/м ² , Ме [Q25; Q75]	131,0 [117,0; 170,0]	131,0 [115,0; 158,0]	0,955
УО, мл, Ме [Q25; Q75]	97,0 [79,0; 119,0]	96,0 [83,0; 112,0]	0,528

Примечания: все количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Ме [Q25; Q75]), ОХ – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ – фракция выброса, ДЛА – давление в легочной артерии, МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан, ТК – трехстворчатый клапан, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММ – индекс массы миокарда

Исходно группы не имели различий в параметрах силы мышц как верхних, так и нижних конечностей. Все данные для удобства восприятия далее представлены попарно (для правой и левой конечности) основной и группы контроля соответственно (таблица 8). По результатам проведенной кистевой динамометрии не установлено межгрупповых различий. Сила кистевого хвата исследованных пациентов была ниже от средних показателей для лиц в возрасте от 60 до 65 лет на 10–15 %. Группы были сопоставимы по исходным параметрам силы мышц нижних конечностей. Учитывая вышеизложенные данные, можно предположить исходно несколько больший потенциал выносливости мышечной ткани, заложенный у пациентов, представленных в группе контроля, однако никак клинически не проявляющий себя во время небольших и/или умеренных,

непродолжительных и типичных бытовых нагрузок. Исходная дистанция, пройденная при ТШХ, была сопоставима в обеих группах ($p = 0,730$).

Таблица 8. Внутригрупповые изменения силы нижних, верхних конечностей и теста с шестиминутной ходьбой после курса электромиостимуляции

Показатель	Основная группа (n = 62)			Контрольная группа (n = 60)			p общ.
	исходно	в динамике	p	исходно	в динамике	p	
Сила сжатия правой кисти, кг	28,5 [20,5;	31,5 [22,0;	0,00 3	29,0 [19,0;	27,0 [19,0;	<0,0 01	0,70 8
Сила сжатия левой кисти, кг	25,0 [18,0;	25,0 [18,0;	0,02 8	24,0 [15,0;	22,0 [14,0;	<0,0 01	0,36 4
Сила разгибателей правого коленного сустава, кг	24,4 [18,3; 31,4]	30,4 [23,8; 36,2]	<0,0 01	24,7 [20,1; 33,2]	22,25 [18,9; 30,4]	<0,0 01	0,01 1
Сила разгибателей левого коленного сустава, кг	23,8 [19,3; 31,3]	29,2 [23,6; 35,4]	<0,0 01	25,75 [19,2; 31,3]	22,9 [18,9; 27,8]	<0,0 01	0,03 7
Сила сгибателей правого коленного сустава, кг	18,9 [13,3;	21,7 [16,6;	<0,0 01	19,55 [13,1;	16,7 [12,1;	<0,0 01	0,95 9
Сила сгибателей левого коленного сустава, кг	19,3 [14,3;	21,9 [17,3;	<0,0 01	19,5 [13,0;	18,2 [13,4;	<0,0 01	0,29 0
Сила разгибателей правого голеностопного	30,0 [25,0;	33,1 [25,5;	0,01 6	30,55 [26,0;	29,7 [23,2;	<0,0 01	0,20 3
Сила разгибателей левого голеностопного	27,1 [23,6;	29,8 [24,8;	0,00 9	30,45 [25,9;	28,2 [22,4;	<0,0 01	0,06 2
Сила сгибателей правого голеностопного сустава,	19,7 [14,1;	21,1 [16,2;	0,03 3	21,6 [16,6;	20,75 [15,9;	<0,0 01	0,44 1
Сила сгибателей левого голеностопного сустава,	19,6 [15,7;	20,7 [16,5;	0,04 7	21,25 [17,4;	19,6 [15,9;	<0,0 01	0,15 1
Пройденная дистанция	300,0 [261,0;	331,0 [299,0;	<0,0 01	304,5 [253,0;	285,5 [246,0;	<0,0 01	0,90 6

Примечания: все количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q25; Q75]), ЭМС – электромиостимуляция, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

После курса ЭМС отмечен значительный прирост показателей мышечной силы стимулированных четырехглавых мышц бедра обеих нижних конечностей (Таблица 3). Увеличение номинальных показателей мышечной силы отмечали также в группах мышц, не подверженных электроимпульсному воздействию (в первую очередь мышц антагонистов разгибателей коленного сустава): сила сгибателей правого коленного сустава составила 21,7 кг против исходных 18,9 кг ($p < 0,001$); левого коленного сустава – 21,9 кг. Курс ЭМС привел к возрастанию дистанции ТШХ на 31 м и достиг 331,0 м против 300,0 м – до курса ЭМС ($p < 0,001$). В контрольной группе дистанция ТШХ уменьшилась на 19 м ($p < 0,001$).

Относительные характеристики изменения мышечной силы отражены в Таблице 4. Прирост мышечной силы разгибателей правого коленного сустава после курса ЭМС составил: 22,78 %, левого – 17,56 % ($p < 0,001$); прирост для группы мышц-антагонистов (сгибателей коленного сустава) составил: для правого – 12,34 %, для левого – 9,49 % ($p < 0,001$).

Курс ЭМС улучшил показатели физической активности пациентов – прирост пройденной дистанции по результатам ТШХ составил 6,9 % ($p < 0,001$); при этом максимальное увеличение дистанции составило 13,33 % (таблица 9).

Таблица 9. Прирост силы мышц конечностей и дистанции ТШХ

Показатель	Основная группа (n = 62)	Контрольная группа (n = 60)	p
Прирост силы разгибателей правого коленного сустава, %	22,78 [9,25; 37,5]	-8,75 [-12,45; -4,94]	<0,001
Прирост силы разгибателей левого коленного сустава, %	17,56 [8,03; 32,16]	-9,52 [-12,97; -4,15]	<0,001
Прирост силы сгибателей правого коленного сустава, %	12,34 [2,73; 27,33]	-8,68 [-14,4; -5,59]	<0,001
Прирост силы сгибателей левого коленного сустава, %	9,49 [2,13; 26,79]	-6,7 [-13,11; -2,41]	<0,001
Прирост силы разгибателей правого голеностопного сустава, %	2,09 [-4,18; 14,16]	-6,66 [-12,37; -2,62]	<0,001
Прирост силы сгибателей правого голеностопного сустава, %	103,55 [-4,39; 12,78]	-6,22 [-10,88; -0,75]	0,002
Прирост силы разгибателей левого голеностопного сустава, %	2,41 [-3,83; 13,31]	-7,69 [-13,88; -3,79]	<0,001
Прирост силы сгибателей левого голеностопного сустава, %	2,44 [-5,09; 10,43]	-5,64 [-9,73; -1,72]	<0,001
Прирост силы сжатия правой кисти, %	4,41 [-1,93; 10,0]	-5,27 [-8,7; 0,0]	<0,001
Прирост силы сжатия левой кисти, %	1,72 [-3,22; 10,0]	-4,17 [-10,0; 0,0]	0,002
Прирост силы сжатия правой кисти	4,41 [-1,93; 10,0]	-5,27 [-8,7; 0,0]	<0,001
Прирост силы сжатия левой кисти	1,72 [-3,22; 10,0]	-4,17 [-10,0; 0,0]	0,002
Прирост пройденной дистанции ТШХ	6,90 [3,55; 13,33]	-7,38 [-10,16; -4,09]	<0,001

Примечания: все количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q25; Q75]), ЭМС – электромиостимуляция, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

В контрольной группе отмечалась отрицательная динамика изменения мышечного статуса: наблюдалась убыль в процентном соотношении от исходных параметров силы как для разгибателей и сгибателей коленных суставов обеих нижних конечностей, так и разгибателей, и сгибателей правого и левого голеностопного сустава. Характер изменения

и параметры, отражающие отрицательную динамику номинальных значений и средней силы для всех групп мышц нижних и верхних конечностей, а также негативные изменения пройденной дистанции ТШХ (Таблица 4).

Таким образом, в группе с ЭМС наблюдали увеличение силы мышц нижних конечностей (разгибателей и сгибателей правого и левого коленного суставов, разгибателей и сгибателей правого и левого голеностопного суставов), силы мышц верхних конечностей (силы кистевого хвата) и пройденной дистанции ТШХ в отличие от контрольной группы (без ЭМС), в которой отмечалась негативная динамика как мышечной силы нижних и верхних конечностей, так и в пройденной дистанции ТШХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении комплексной оценки состояния скелетных мышц у больных перед кардиохирургическими вмешательствами, прежде всего обращает на себя внимание исходное неудовлетворительное состояние скелетной мускулатуры, которое не может быть связано только с выраженностью проявлений стенокардии и/или ХИИК. В качестве метода реабилитации перед кардиохирургическим вмешательством у пациентов с низким функциональным статусом возможно использование курса ЭМС.

Глава 6. Электростимуляция скелетных мышц у пациентов, ожидающих трансплантацию сердца

Введение. Состояние скелетной мускулатуры является независимым прогностическим фактором смертности у здоровых лиц всех возрастов и у больных как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с другой патологией [76]. Наиболее подвержены утрате мышечной массы пациенты и снижению силы и выносливости мускулатуры, страдающие ХСН, в связи с воздействием на мышцы гуморальных факторов, активации субклинического воспаления, а также вследствие «неиспользования» из-за появления симптомов ХСН [70].

Имеются сведения, что при вмешательствах на сердце возможно негативное влияние низкого физического статуса на результаты операции у отдельных категорий больных [71, 78]. В исследовании STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сниженная физическая работоспособность повышала риск ранней смертности после операции коронарного шунтирования (КШ) по сравнению с медикаментозной терапией, а у больных с высокой работоспособностью отмечена обратная зависимость — операция КШ улучшала прогноз [71]. Можно предположить, что улучшение мышечного статуса может не только способствовать улучшению функционального состояния пациентов, но и улучшить результаты лечебных воздействий. Трансплантация сердца является оптимальным способом лечения терминальной сердечной недостаточности, позволяющим улучшить качество и продолжительность жизни пациентов, а также способствовать их социальной и трудовой реабилитации [69]. По данным ISHLT (международного общества трансплантации сердца и легких) ежегодно выполняется более 4000 трансплантаций сердца в год. Собственно, процедура трансплантации сердца является сложной высокотехнологичной операцией, требующей слаженной работы кардиологов, кардиохирургов, анестезиологов, среднего персонала, а также администрации медицинских организаций. Однако в послеоперационном периоде пациент сталкивается с проблемой иммуносупрессии, которая также негативно сказывается на состоянии скелетных мышц [72].

На данный момент является неоспоримой необходимостью физической реабилитации пациентов с ХСН, влияющей на прогноз и качество жизни [77]. Однако активные тренировки у пациентов с тяжелой ХСН невозможны ввиду их крайне низкой толерантности к физической нагрузке. В то же время физическая реабилитация может служить мостом к трансплантации сердца.

Альтернативой активным физическим тренировкам, которые могут проводиться у пациентов с крайне низкой толерантностью к физическим нагрузкам является электростимуляция скелетных мышц (ЭМС) [73-75]. Хорошая переносимость и минимальные гемодинамические затраты, делают данный метод единственно возможным, в ситуациях, когда активные физические упражнения не могут быть выполнены.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель исследования – оценка безопасности и эффективности ЭМС у пациентов с терминальной ХСН, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца.

Материал и методы. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Данное исследование соответствует надлежащим стандартам клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Локальный Комитет НИИ КПССЗ по Этическим вопросам одобрил протокол настоящего исследования. Все наблюдаемые пациенты ознакомились с протоколом научного исследования и подписали добровольное информированное согласие. Согласно первоначальному плану исследования предполагалось формирование двух групп пациентов – основной, в которой в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии, проводился бы курс ЭМС и контрольной группы. Однако эпидемиологическая ситуация, сложившаяся в 2020 г., не позволила в достаточном объеме сформировать группу ЭМС, в связи с тем, что пациенты с терминальной ХСН являются наиболее уязвимыми с точки зрения заражения новой коронавирусной инфекцией. По мере накопления пула вакцинированных пациентов с терминальной ХСН, а также стабилизации ситуации в отношении противоэпидемических мер, количество пациентов потенциальных участников исследования увеличилось. Однако набор встретил дополнительное препятствие в виде отказа пациентов от амбулаторного применения ЭМС – согласие было получено только у 3 пациентов. В проспективное исследования включались пациенты с ФВ ЛЖ, которые рассматривались в качестве потенциальных реципиентов сердца, всего 65 человек, 52 мужчины и 12 женщин, возрастном диапазоне от 34 до 67 лет (медиана 59 лет).

Установленные критерии включения: ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, ФВ ЛЖ менее 30%. Критерии невключения: отказ пациента от участия в исследовании; возраст на момент обследования менее 18 и более 80 лет; проведенная ранее трансплантация сердца, артропатии, препятствующие полному и безболезненному выполнению тестов; низкий болевой порог; рабдомиолиз и другие миопатии.

Для анализа пациенты были разделены на группу лиц, которые не прошли при тесте шестиминутной ходьбы 300 м и группу, преодолевшую 300-метровую дистанцию. Они

были сопоставлены по основным клиническим характеристикам и показателям мышечного статуса.

Оценка мышечного статуса

Измерение силы проводилось при условии согласия пациента и возможности пациентом совершать произвольные движения конечностями. Пиковое усилие при изометрическом сокращении четырехглавой мышцы бедра оценивалось при помощи динамометра Lafayette Manual Muscle Test System модель 01165 (Lafayette, США) в положении пациента сидя с нижними конечностями, согнутыми под углом 90°. Датчик динамометра располагался на передней поверхности голени, проксимальнее голеностопного сустава. Также оценивалось время удержания пикового усилия.

Тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), в соответствии со стандартами, установленными «Практическим Руководством Американского Торакального Общества». Выполнение теста осуществлялось в помещении, в прямом закрытом коридоре протяженностью 75 метров, с ровной, твердой поверхностью пола, с нанесенной разметкой. Все пациенты перед выполнением тестов проходили соответствующий инструктаж по технике безопасности. Оценка состояния пациента во время ходьбы проводилась субъективно, в устной форме, ежеминутно, на протяжении всего теста, стандартизированными фразами. Оценка шкалы воспринимаемой нагрузки, при одышке и усталости нижних конечностей, контроль АД, ЧСС и пульсоксиметрия производились, как исходно, так и по завершении тестирования.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0». Предварительно оценивалась нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы и квартилей в связи с тем, что для них распределение отличалось от нормального. Группы сравнивались между собой с применением критерия Манна-Уитни. Для сопоставления качественных и бинарных признаков применялся критерий χ^2 (хи-квадрат), с поправкой Йетса для малых выборок.

Результаты

Среди причин ХСН преобладала ишемическая кардиомиопатия (ИКМП). Основные клинические характеристики пациентов представлены Табл. 10.

Таблица 10. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Дистанция ТШХ менее 300 м (n=26)	Дистанция ТШХ более 300 м (n=34)	P
Мужчины (n, %)	24 (92,3)	28 (82,4)	0,066
Возраст (лет)	61,0 [54,5; 67,0]	59,5 [53,0; 63,0]	0,391
ФВ ЛЖ (%)	19,0 [19,0; 28,0]	23,5 [21,0; 29,0]	0,314
ДЛА (мм рт. ст.)	37,0 [32,0; 39,5]	24,5 [23,0; 40,0]	0,337
ПИКС (n, %)	17 (65,4)	24 (70,6)	0,762
Постоянная форма ФП (n, %)	9 (34,6)	11 (32,4)	0,537
ХОБЛ (n, %)	3 (11,5)	3 (8,8)	0,759

Примечания: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, ДЛА – давление в легочной артерии, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Показатели силы мышц конечностей были меньше в группе пациентов с дистанцией ТШХ менее 300 м, за исключением силы разгибателей голеностопного сустава слева (Таблица 11). Однако интегральные показатели мышечного статуса – сила сжатия кисти – у подавляющего большинства пациентов превышает 20 кг и соответствует нормальному значению без межгрупповых различий. Очевидно, что функциональный статус и состояние скелетных мышц пациентов с ХСН требуют дополнительного углубленного изучения. Также в связи с имеющимися данными об эффективности непродолжительных курсов ЭМС следует рассмотреть возможность применения курсов ЭМС в течение госпитализации у наиболее тяжелых групп пациентов.

Таблица 11. Показатели силы мышц конечностей

Показатель	Дистанция ТШХ менее 300 м (n=26)	Дистанция ТШХ более 300 м (n=34)	P
Сила разгибателей правого коленного сустава (кг)	18,0 [13,2; 22,2]	23,7 [20,5; 37,9]	0,005
Сила разгибателей левого коленного сустава (кг)	14,5 [13,0; 20,4]	25,0 [19,8; 35,3]	0,002
Сила сгибателей правого коленного сустава (кг)	15,0 [11,9; 18,4]	20,8 [16,6; 27,5]	0,005
Сила сгибателей левого коленного сустава (кг)	13,1 [12,1; 19,4]	23,1 [16,4; 27,4]	0,002
Сила разгибателей правого голеностопного сустава (кг)	26,5 [14,6; 30,9]	32,4 [27,5; 36,7]	0,043
Сила сгибателей правого голеностопного сустава (кг)	14,7 [10,4; 10,8]	21,3 [16,4; 25,9]	0,020
Сила разгибателей левого голеностопного сустава (кг)	25,4 [13,0; 33,3]	30,1 [23,9; 38,8]	0,182
Сила сгибателей левого голеностопного сустава (кг)	12,2 [9,7; 21,6]	21,6 [18,9; 26,2]	0,006
Дистанция ТШХ (м)	248,5 [159,5; 283,5]	382,0 [354,0; 440,0]	<0,001
Сила сжатия правой кисти (кг)	32,0 [24,0; 37,0]	35,0 [28,0; 42,0]	0,250
Сила сжатия левой кисти (кг)	25,0 [22,0; 31,0]	30,0 [23,0; 36,0]	0,212

Примечания: ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

Для иллюстрации эффективности и безопасности ЭМС приводятся следующие клинические примеры.

Клинический пример 1. Пациент Т., 47 лет, терминальная ХСН вследствие ишемической кардиомиопатии. Дата поступления в НИИ КПСЗЗ для обследования в качестве потенциального реципиента сердца 24 февраля 2021 г. Фракция выброса левого желудочка 18%, давление в легочной артерии 37 мм рт. ст., ЛСС 3,7 ед. Вуда. Включен в лист ожидания трансплантации сердца. С 28 февраля 2021 г. начат курс ЭМС, который проводился в течение 12 недель. В течение первой недели пациент проводил пассивные тренировки самостоятельно под контролем врача-исследователя, последующие – в амбулаторных условиях.

Таблица 12. Динамика силы мышц конечностей у пациента Т., 47 лет

Показатель	До ЭМС	После ЭМС
Сила разгибателей правого коленного сустава (кг)	18,7	22,1
Сила разгибателей левого коленного сустава (кг)	17,6	21,4
Сила сгибателей правого коленного сустава (кг)	13,7	14,3
Сила сгибателей левого коленного сустава (кг)	14,4	13,2
Дистанция ТШХ (м)	216	254
Сила сжатия правой кисти (кг)	19	19
Сила сжатия левой кисти (кг)	18	18

Примечания: ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

Клинический пример 2. Пациентка В., 62 лет, терминальная ХСН вследствие ишемической кардиомиопатии. Дата поступления в НИИ КПСЗЗ для обследования в качестве потенциального реципиента сердца 23 марта 2022 г. Фракция выброса левого желудочка 11%, давление в легочной артерии 56 мм рт. ст., ЛСС 4,2 ед. Вуда. Включена в лист ожидания трансплантации сердца. С 25 марта 2022 г. начат курс ЭМС, который проводился в течение 10 недель. Завершение курса ЭМС было связано с проведение трансплантации сердца.

Таблица 13. Динамика силы мышц конечностей у пациентки В., 62 лет

Показатель	До ЭМС	После ЭМС
Сила разгибателей правого коленного сустава (кг)	14,9	15,7
Сила разгибателей левого коленного сустава (кг)	13,9	15,1
Сила сгибателей правого коленного сустава (кг)	10,8	12,0
Сила сгибателей левого коленного сустава (кг)	8,8	9,4
Дистанция ТШХ (м)	102	188
Сила сжатия правой кисти (кг)	10,8	11
Сила сжатия левой кисти (кг)	8,8	10

Примечания: ТШХ – тест шестиминутной ходьбы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с тяжелой ХСН, находящиеся в листе ожидания трансплантации сердца, имеют низкую силу мышц нижних конечностей. Существует необходимость улучшения мышечного статуса таких пациентов с применением доступных способов физической реабилитации, в первую очередь ЭМС. Важным представляется дальнейшее проведение исследования для определения эффективности ЭМС и возможных дополнительных закономерностей. Для оптимального исследования и внедрения ЭМС в клиническую практику необходимо преодоление организационных барьеров в виде низкой доступности консультативной помощи по вопросам кардиологической реабилитации, а также повышение цифровой грамотности населения.

Глава 7. Эффективность и безопасность многополюсной биполярной ренальной денервации и значение стимуляции почечных нервов для прогнозирования результатов вмешательства

ВВЕДЕНИЕ. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) достигает 45% в популяции. При этом от 3 до 30% случаев всей диагностированной АГ является резистентной, т.е. коррекция образа жизни в комбинации с терапией диуретиками и двумя антигипертензивными препаратами других классов в терапевтических дозировках не приводит к снижению артериального давления (АД) менее 140 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 90 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД) [79].

Уровень повышения АД является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий. Существующие рекомендации ESH/ESC по лечению АГ от 2018 г. определяют целевые значения для САД-«офисное» менее 140 мм рт. ст., за исключением лиц старше 80 лет, для ДАД «офисное» – менее 90 мм рт. ст., а также менее 85 мм рт. ст. для больных сахарным диабетом (СД) [79]. Результаты рандомизированного исследования SPRINT, опубликованные в 2016 г., продемонстрировали преимущество «жесткого» контроля АД (САД менее 120 мм рт. ст., ДАД менее 80 мм рт. ст.) в отношении снижения частоты сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин на 25 и 27%, соответственно [80]. Очевидно, что риск кардиоваскулярных осложнений у пациентов с резистентными формами АГ значительно выше. Так, S.L. Daugherty et al. (2012) показали, что частота развития сердечно-сосудистых осложнений при резистентной АГ возросла на 50% за четырехлетний период наблюдения [81].

Согласно клиническим рекомендациям ESC от 2018 г. по лечению артериальной гипертензии (АГ) применение ренальной денервации (РД) не является рекомендованным для клинической практики и требует дальнейшего изучения. Результаты крупных исследований по изучению клинической эффективности ренальной денервации (РД) в лечении резистентной АГ остаются предметом дискуссий. Исследования по изучению параметров аблации и целевого участка почечной артерии демонстрируют противоречивые данные. В ряде клинических исследований получена большая эффективность в отношении снижения АД при смещении зоны аблации в дистальный сегмент почечной артерии при сопоставимой безопасности [88]. В других при сравнении эффективности денервации проксимального сегмента и полной денервации ПА результаты достоверно не отличаются по эффективности и безопасности [89.]. Как правило, наличие добавочных ПА, малый диаметр ПА (менее 4мм) и длина основного ствола менее 2 см являлось критерием исключения из клинических исследований [82-84]. При этом частота встречаемости добавочных почечных артерий достигает 29%. Недавно de Jong M.R. et al. (2016)

опубликовали результаты РД у пациентов с наличием добавочных ПА. Было показано, что их денервация не всегда возможна, в связи с чем процедура носит незавершенный характер [86]. В литературе описано 2 случая успешной денервации ПА у пациентов с длиной основного ствола почечной артерии менее 2 см [90]. Очевидно, что метод РД неприемлем у пациентов с малым диаметром сосуда ввиду высокой вероятности развития стеноза артерии. На сегодняшний день РД считается безопасной процедурой. Большинство исследований не выявило нарушения почечной функции после процедуры как в раннем, так и отдаленном периоде наблюдения [82-84]. Среди интраоперационных осложнений описаны единичные случаи диссекции почечных артерий во время манипуляций, что требовало выполнения ее стентирования [84].

РД является методом модуляции тонуса вегетативной нервной системы (ВНС), но не до конца ясно, на какое именно звено ВНС нацелено воздействие технологии. В ряде экспериментальных работ доказано, что воздействие на афферентные волокна почечного сплетения снижает общий симпатический тонус, но в то же время, очевидно и влияние на эфферентные волокна, эффектором для которых является юктагломерулярный аппарат (ЮГА) почки, тонус приносящей артериолы, а также обратный захват натрия и, соответственно, воды в тубулярном аппарате почек.

Выраженная дисперсия антигипертензивного ответа, известные данные об ограниченной глубине радиочастотного повреждения, не превышающего 4 мм при воздействии со стороны эндотелия почечной артерии (ПА), и фактически «слепое» воздействие в ПА заставили более детально изучать анатомию почечного сплетения. Так, была показана высокая вариабельность в его макро- и микроструктуре. Было продемонстрировано, что презентация эфферентных волокон в почечном сплетении выше, чем афферентных. А расстояние от внутреннего просвета артерии максимально в проксимальном сегменте, и в среднем составляет 3,5-4 мм. Эти знания об анатомии при невозможности контролировать полноту денервации ставят под сомнение применение монополярной аблации, которая наиболее часто применялась в КИ.

Появление устройств для одномоментной аблации стало новой вехой в РД. С этих позиций наиболее интересна технология Vessix (Boston Scientific, США) – единственное устройство для биполярной аблации, которое также осуществляет воздействие по спирали за счет особенностей расположения электродов. Вероятное преимущество метода заключается в одномоментном воздействии на всей протяженности ПА, что в настоящее время считается оптимальным дизайном аблации. Примечательна и суммарная продолжительность воздействия, которая составляет 1-2 минуты. Пожалуй, единственным недостатком данной методики является баллонный тип катетера, что ограничивает его

применение при раннем отхождении ветвей ПА, ввиду риска их необратимой окклюзии. Так или иначе, но РД ни одним из доступных устройств нельзя назвать полной. Однако, воздействуя фактически бесконтрольно, актуальным является вопрос о возможности проведения тестов оценки «острой» эффективности. Еще в 2016 г de Jong M. R. с соавт. [86] продемонстрировали, что стимуляция почечных нервов до и после вмешательства оказывает различный гемодинамический эффект и предположили возможность клинического применения данного теста, однако, неясно, обусловлено ли это полнотой аблации или вкладом данного механизма в развитие АГ в каждом конкретном случае. Следует отметить, что в работе применялись различные методики денервации, преимущественно монополярная аблация с применением катетеров Symplicity Flex (Medtronic, Minneapolis), EnligHTN (St Jude Medical, Saint Paul) или их комбинация. В клинических исследованиях фактически невозможно оценить полноту выполненной денервации. В литературе нет достоверных доказательств связи технической составляющей процедуры с антигипертензивным эффектом вмешательства, чаще по причине недостаточной статистической мощности большинства исследований. Тем не менее, в экспериментальных работах на животных было показано, что монополярная аблация оказывает минимальное суммарное повреждающее действие на нервные волокна почечной артерии, в то время как устройства для биполярной аблации вызывают повреждение до 60% почечных нервов. Все это дает основание полагать, что и постстимуляционный ответ АД при применении различных технологий может отличаться. Но, несмотря на попытки применения, связь «острого» эффекта с отдаленной эффективностью малоизучена.

В многочисленных исследованиях по изучению РД эффективность процедуры оценивается в отдаленном периоде на основании анализа динамики офисного, домашнего АД и результатов суточного мониторирования АД (СМАД) [4, 5, 6]. В некоторых экспериментальных исследованиях проводились попытки выявления биохимических маркеров эффективности, а также косвенных методов оценки влияния процедуры на тонус симпатической нервной системы, которые, тем не менее, не находят применения в реальной клинической практике. Работа «вслепую», без возможности отследить «острый» эффект процедуры, а также качество выполненной аблации, вероятно, является причиной недоверия к РД.

Несмотря на все скептические высказывания в отношении данного метода, применение метода РД в дополнение к медикаментозной терапии может способствовать достижению целевых значений АД, уменьшая среднюю продолжительность госпитализации пациента, затраты на лекарственную терапию и средние затраты на законченный клинический случай. Таким образом целесообразно продолжение

исследования с включением бóльшего количества пациентов, предпочтительно в рандомизированном многоцентровом формате.

Согласно клиническим рекомендациям от 2018 года, применение ренальной денервации не является рекомендованным для реальной клинической практики и требует дальнейшего изучения. Во многом этому послужили результаты рандомизированного клинического исследования Symplicity HTN 3, не продемонстрировавшие преимуществ метода перед ложной процедурой. Тем не менее, дизайн данного исследования, в частности, отсутствие единых технических подходов к проведению денервации, явились основанием для шквала критики его результатов. При этом последние рекомендации установили более низкие целевые значения АД, ввиду лучшего влияния на прогноз.

Как работает метод РД. В адвентиции и мышечном слое почечной артерии находится большое количество нервных волокон афферентного и эфферентного типа. Активация афферентных волокон приводит к повышению тонуса симпатических отделов центральной нервной системы, которая, в свою очередь оказывает эффекторное влияние на сердце и сосуды. В то же время активация эффекторных почечных нервов ведет к активации клеток юкстагломерулярного аппарата, способствуя выбросу ренина, задержке натрия и воды. Так появляется 2 условия для поддержания АГ – задержка жидкости и повышение ОПСС.

В чем же сложности применения технологии? Во-первых, сложный патогенез АГ. Не всегда возможно оценить, каково значение тонуса вегетативной нервной системы в патогенез процесса в каждом конкретном случае, а очевидных предикторов ответа не найдено. Во-вторых, сегодня нет очевидных методов оценки выполненной денервации интраоперационно. Фактически денервация осуществляется вслепую на основании анатомических ориентиров и убежденности в необходимости воздействия во всех доступных аблации артериях на всем их протяжении.

Выраженная дисперсия антигипертензивного ответа, известные данные об ограниченной глубине радиочастотного повреждения, не превышающего 4 мм при воздействии со стороны эндотелия, и фактически «слепое» воздействие в артерии заставили более детально изучать макро и микроструктуру почечного сплетения. В ряде работ была продемонстрирована крайне высокая вариабельность анатомии почечного сплетения. В последние годы изменилось и представление о микроструктуре. Известно, что в более дистальных участках нервные волокна расположены более близко к просвету сосуда, однако, воздействие в данной области сопряжено с бОльшими рисками развития стеноза в отдаленном периоде.

Эти знания об анатомии при невозможности контролировать полноту денервации ставят под сомнение применение монополярной аблации, которая наиболее часто

применялась в клинических исследованиях, очевидно, требуя большего опыта и временных затрат. Появление устройств для одномоментной многополюсной абляции стало новой вехой в развитии метода. С этих позиций наиболее интересен катетер Vessix – единственное устройство для биполярной абляции. Пожалуй, единственным недостатком данной методики является баллонный тип устройства, что ограничивает его применение при раннем отхождении ветвей ПА ввиду риска ее необратимой окклюзии.

Так или иначе, но ренальная денервация ни одним из доступных устройств не является полной. В эксперименте показано уменьшение плотности нервных волокон после биполярной абляции всего основного ствола на 60%, применение монополярной РЧА – не более 30-40%.

В 2016 г. группой зарубежных авторов была показана возможность применения с целью оценки острой эффективности метода селективной стимуляции почечных нервов. Однако данные на этот счет ограничены. Поэтому **целью исследования** было оценить непосредственные и отдаленные результаты ренальной денервации и их связи с эффектом АД в ответ на стимуляцию почечных нервов.

Задачами исследования стали: оценка динамики изменения инвазивно измеренного АД в ответ на сверхчастую стимуляцию почечных нервов до и после выполнения РД, эффективности РД в отдаленном периоде наблюдения, взаимосвязи «острого» ответа с отдаленными результатами и влияния анатомического фактора на отдаленные результаты РД.

Критерии включения: возраст 18-75 лет; соответствие критериям резистентной АГ (коррекция образа жизни в комбинации с терапией диуретиками и двумя антигипертензивными препаратами других классов в терапевтических дозировках не приводит к снижению АД менее 140 мм рт. ст. для САД и 90 мм рт. ст. для ДАД); подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие в анамнезе аллергических реакций на йод и контрастное вещество (для группы РД); изолированная систолическая АГ (ИСАГ); стентирование почечных артерий в анамнезе; СКФ менее 45 мл/мин/1,73м²; невозможность хирургического доступа ввиду извитости подвздошных сосудов или выраженного атеросклероза артерий нижних конечностей (для группы РД); беременность, период лактации.

На этапе скрининга выполнялась общеклиническая оценка, исключались вторичные варианты АГ, а также проводилась оптимизация медикаментозной терапии, не менее чем в течение 4-8 недель. Всего в анализ было включено 78 больных, которые соответствовали критериям резистентной артериальной гипертонии (АГ). Из них 14 пациентов выбыло по

причине отсутствия устойчивого синусового ритма, непереносимости контрастного вещества или неподходящей для РД анатомии почечных артерий. Оставшиеся 64 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1 к выполнению РД или продолжению консервативной терапии.

Группу РД составили 32 пациента. Которым в зависимости от анатомического варианта и технических возможностей выполнялась би- или монополярная РД.

Исходная клиническая характеристика приведена в таблице 1. Средний возраст 54 года, примерно равная доля мужчин и женщин. Следует отметить, что большинство пациентов характеризовались стабильной систолидиастолической АГ на фоне неэффективного приема 4-5 антигипертензивных препаратов. Около 40% имели нарушения углеводного обмена, около 1/3 – ассоциированные клинические состояния в анамнезе. По основным характеристикам группы статистически не различались. Однако, в группе консервативной терапии была высока частота назначения антагонистов альдостерона – до 68% против 31.

Таблица 14 – Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Всего; n=64	Группа РД n=32	Группа консервативной терапии; n=32
Пол (мужчины/женщины)	31/33	16/16	15 /17
Возраст, лет, Me (Lq; Uq)	54 (43; 66)	54 (43; 66)	56 (50; 66)
СД 2 типа, n (%)	22 (34,4)	10 (31,25)	9 (28.1)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	28±7	27±4	27±6
ОНМК в анамнезе, n (%)	9 (14)	3 (9,35)	4 (12.5)
ИБС в анамнезе, n (%)	18(28,1)	8 (25,0)	6 (18.75)
СКФ (MDRD), мл/мин/м ²	60 (52; 76)	59 (52; 76)	61 (55; 73)
Данные СМАД			
Офисное САД, мм рт. ст.	-	170 (160; 190)	170 (150; 190)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	-	110 (90; 120)	90 (90; 110)
Среднее САД, мм рт. ст.	-	170 (156; 181)	156 (145; 180)
Среднее ДАД, мм рт. ст.	-	100 (78; 115)	90 (85; 105)
Индекс времени САД, %	-	100 (64; 100)	100 (64; 100)
Индекс времени ДАД, %	-	90 (50; 98)	80 (25; 90)
Вариабельность САД, мм рт. ст.	-	20 (10; 25)	19 (16; 25)
Вариабельность ДАД, мм рт. ст.	-	16 (9; 18)	12 (10; 15)
Антигипертензивная терапия			
Количество препаратов	5 (4; 5)	4 (4; 5)	5 (4; 5)
Диуретики, n (%)	64(100)	32 (100)	32 (100)
иАПФ/АРА, n (%)	64 (100)	32 (100)	32 (100)
Антагонисты кальция, n (%)	58(90,6)	28 (87,2)	30 (93,7)
β-адреноблокаторы, n (%)	60 93,7)	28 (87,2)	22 (68,75)
α-адреноблокаторы, n (%)	9 (17)	3 (9,3)	4 (12,5)
Моксонидин, n (%)	60(93,5)	1(3,1)	17 (53.1)
Антагонисты альдостерона, n (%)	50 (78,1)	6 (31,6)	22 (68,7)

Всем пациентам выполнялось СМАД в установленные сроки, МСКТ ангиография ПА. Через 1, 3, 6 и 12 мес – ЦДС ПА для выявления стенозов.

В исследовании абляция почечных артерий выполнялась с использованием как моно-, так и биполярного методов радиочастотной абляции (РЧА) под внутривенной анестезией. Система «Vessix V2» представляет собой биполярный радиочастотный баллонный катетер низкого давления с 2-3 парами смещенных электродов, размещенных по спиральной схеме. Доставляется в почечную артерию по коронарному проводнику. Инфляция давления в 3-4 атмосферы достаточна для обеспечения оптимального расположения баллона в просвете почечной артерии, чтобы электроды плотно контактировали с интимой и не вызвали баротравмы из-за избыточного воздействия. В системе «Simplicity Spyrax» четырехэлектродный катетер заводится в почечные артерии по направляющему проводнику, при удалении которого, катетер автоматически формирует гибкую спиральную структуру. Дизайн устройства обеспечивает циркулярную абляцию одновременно в четырех квадрантах. Время абляции составляет 60 секунд.

Направляющим инструментарием выполнялась коаксиальная катетеризация устья основных и добавочных почечных артерий, с последующей доставкой радиочастотных систем. Воздействие осуществлялось в течение минуты (для «Simplicity Spyrax») в режиме контроля температуры с предельным значением 70°C и максимальной мощностью 8 Ватт. В случае применения баллонного катетера «Vessix V2», позиционирование осуществлялось таким образом, чтобы все электроды соприкасались с внутренней стенкой артерии. Для визуального контроля оптимального расположения катетера, на мониторе внешнего аппарата, оценивалась цветовая индикация позиции каждого электрода. Когда баллонный катетер принимал оптимальное положение и все электроды помечались зеленым цветом, в течение 30 секунд производились радиочастотные абляции. (рис 4)

Вмешательство выполнялось с применением инфузии гепарина под контролем активированного времени свертывания (АВС), которое поддерживалось на уровне не менее 250 секунд.

При необходимости пациентам выполнялась инфузионная терапия, медикаментозная седация и дополнительное введение обезболивающих препаратов непосредственно во время абляционного воздействия. После денервации производилась селективная ангиография почечных артерий (справа и слева) для исключения механических повреждений артерий (диссекций, перфораций, тромботических окклюзий).

Двойная антитромбоцитарная терапия проводилась в раннем послеоперационном периоде и далее в течение 4 недель. Длительность наблюдения составила 36 месяцев. До почечной денервации, а также непосредственно после ее выполнения, проводилась

высокочастотная стимуляция почечных нервов с частотой 20 Гц амплитудой 12 мА и длиной импульса 2 мс [86]. Стимуляция осуществлялась в двух анатомических зонах ПА (в области верхней стенки проксимально и дистально). Продолжительность одного цикла стимуляции составляла 60 с или менее в случае повышения АД более 180 мм рт.ст. Регистрировались результаты реакции инвазивной оценки динамики АД на стимуляцию симпатических почечных нервов соответственно до и после абляции (табл 5).

Статистическая обработка выполнялась в программах Statistica 12.0 (Statsoft, США) и StstPlus (AnalySoft, США) и включала в себя вычисление абсолютных значений и их процентных долей, медиан и квартильных размахов. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью критериев χ^2 , Уилкоксона и Краскела-Уоллиса.

На рисунке 4 представлены этапы проведения процедуры. После заведения проводника в одну из сегментарных ветвей по нему в артерию проводится катетер Vessix, раздувается до 2,5-3 атмосфер, проводится контроль качества контакта всех полюсов катетера со стенкой артерии. Затем выполняется абляция с мощностью 2 Ватта продолжительностью одну минуту одновременно с четырех пар полюсов.

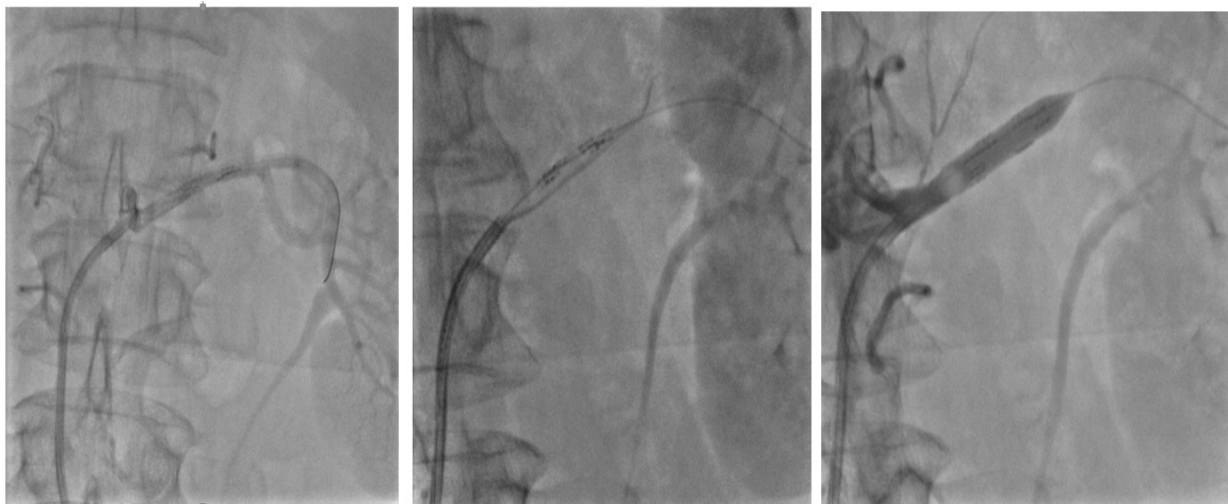


Рисунок 4 – Этапы выполнения процедуры. Объяснение – в тексте

До и после абляции, в 2 зонах ПА (проксимально и дистально) проводилась в стимуляция почечных нервов с частотой 20 Гц амплитудой 12 мА продолжительностью 60 с (рисунок 4). Оценивалась разница между максимальными значениями АД на фоне стимуляции для каждого участка каждой почечной артерии. Далее, ввиду равного эффекта при нормальной анатомии, мы рассчитывали средние значения данного параметра.



Рисунок 5 – Стимуляция почечного сплетения. Рентгенографическая оценка расположения стимуляционного катетера

Таблица 15 – Динамика максимального повышения САД и ДАД в ответ на стимуляцию почечного сплетения до и после РД

Показатель	До РД	После РД	P
САД (макс), мм рт ст	184,2	154,1	0,051
ДАД (макс), мм рт ст	110,2	90,1	0,051

Примечание. ПД – почечная денервация; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Результаты измерения АД «покоя» за период наблюдения и данные СМАД представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Динамика показателей АД «покоя» и данных СМАД исходно и через 12 мес после вмешательства

Показатель	Группа I (РД, n=32)		Группа II (консервативная терапия, n=32)		P (1-3)
	Исходно (1)	Через 12 месяцев (2)	Исходно (3)	Через 12 месяцев (4)	
САД «покоя»	175,3 (155;180)	142, (132; 157)	170(150;190)	160(150;185)	$p_{1-3}=0,0018$
ДАД «покоя»	95,2 (90;115)	87,1(80;94)	90(90;110)	90(90;110)	$p_{1-3}=0,003$
Среднесуточное АД	166,2 (155;175)	144,1 (138;155)	156(145;180)	150(140;175)	$p_{1-3}=0,0001$
Среднесуточное ДАД	96,1 (90;102)	85,1 (78;92)	85(85;105)	85(85;105)	$p_{1-3}=0,0018$

Примечание. АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СМАД – суточное мониторирование артериального давления

Важно отметить положительное влияние вмешательства на показатели variability АД (рисунок 6). Variability АД при суточном мониторинге рассчитывается как стандартное отклонение от средней величины за дневной и ночной периоды. Критические значения этого показателя составляют менее 15 мм рт ст для систолического АД, менее 14 для дневного повышения диастолического АД и 12 для ночного. Повышенная variability систолического АД ассоциируется с развитием поражений органов-мишеней. Исходно во всех исследуемых группах данный показатель превышал или находился на верхнем пределе нормативных значений. После выполнения денервации обе подгруппы РД продемонстрировали достоверное снижение показателей variability систолического АД. Достоверных различий внутри группы денервации по влиянию на данный параметр выявлено не было. В группе консервативной терапии динамики variability АД не выявлено. Влияния денервации на variability ДАД не выявлено (рисунок 7).

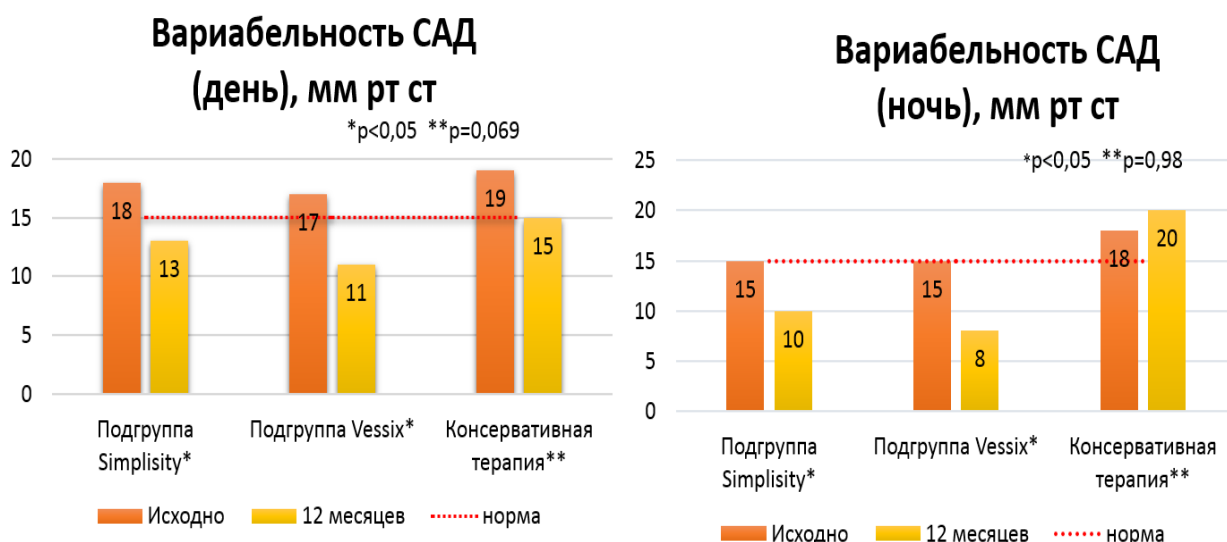


Рисунок 6 – Динамика variability показателей САД (день/ночь)

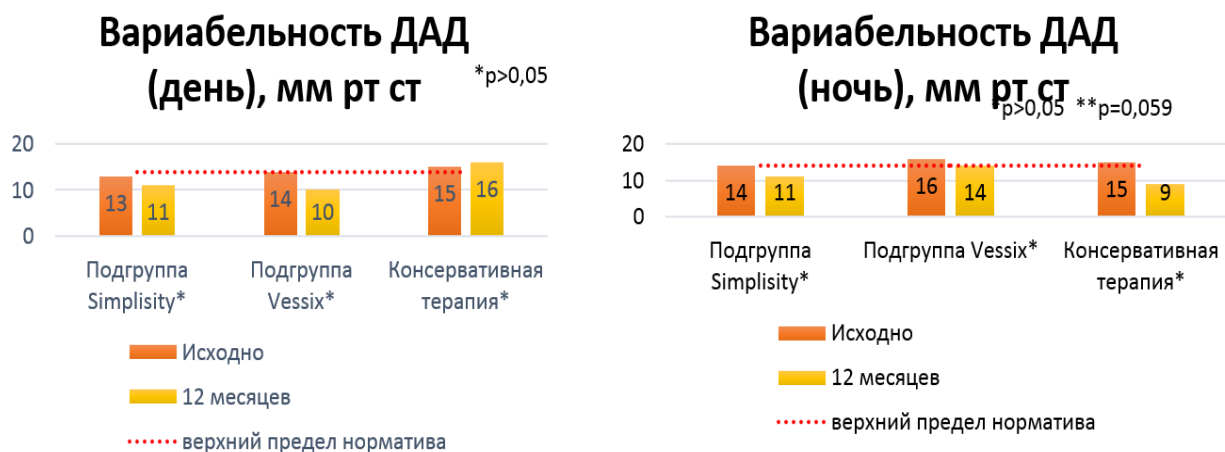


Рисунок 7 – Динамика variability показателей ДАД (день/ночь)

Немаловажным фактором в оценке результатов лечения является индекс времени АД, который используется для количественной оценки величины нагрузки давлением, оказываемой на органы-мишени, и определяет процент времени, в течение которого величины АД превышают «безопасный» уровень (140/90 для дневного и 130/80 мм рт. ст. для ночного АД). Через год после выполнения денервации отмечена достоверная динамика в снижении всех показателей нагрузки временем АД без достоверных внутригрупповых отличий (рисунок 8). В контрольной группе также отмечалось достоверное снижение времени нагрузки дневного систолического АД, однако, степень его снижения была значительно меньше в сравнении с группой РД ($p=0,03$). Несмотря на достоверное преимущество применения РД в дополнение к консервативному лечению, достигнутые значения показателя нагрузки временем АД превышали верхние границы допустимого норматива.

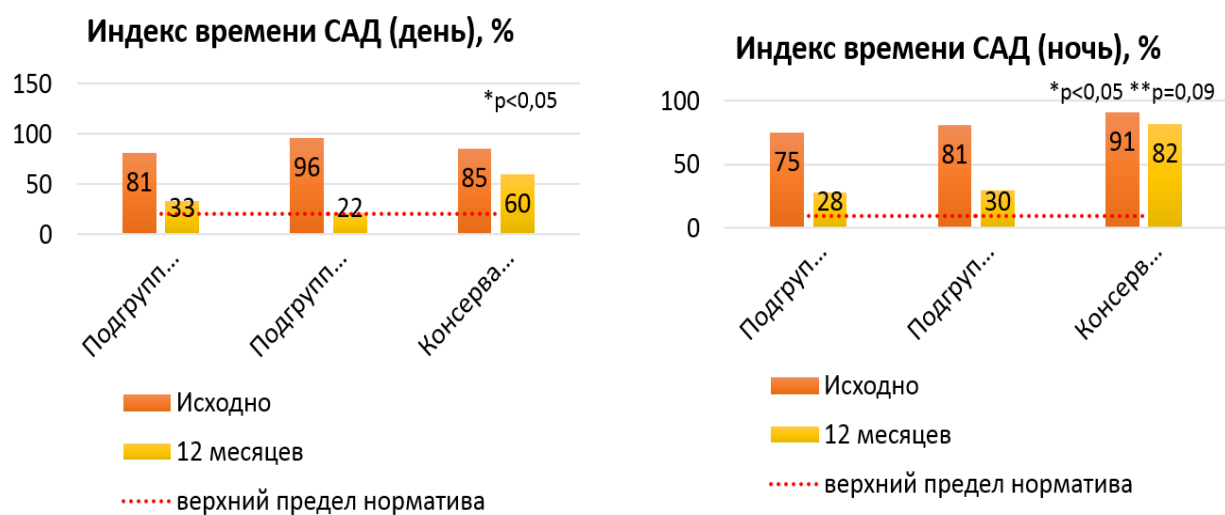


Рисунок 8 – Индекс времени САД (день/ночь)

При оценке взаимосвязи эффекта стимуляции почечного сплетения с отдаленными результатами РД была установлена прямая сильная корреляционная связь между реакцией изменения показателей САД в ответ на стимуляцию почечных нервов и снижением показателей среднесуточных показателей САД за период наблюдения ($r=0,7292$, $p=0,0001$). Аналогичная динамика выявлена для ДАД (рисунок 9).

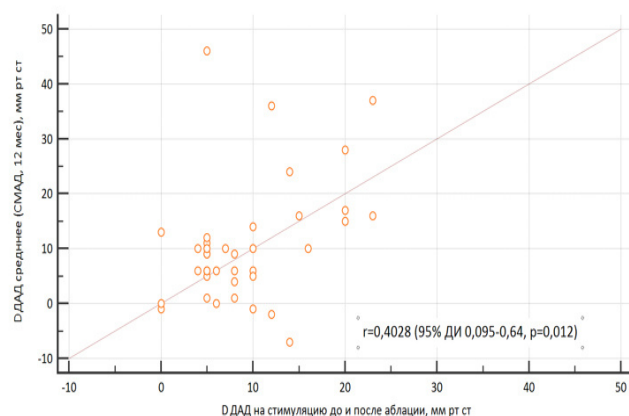
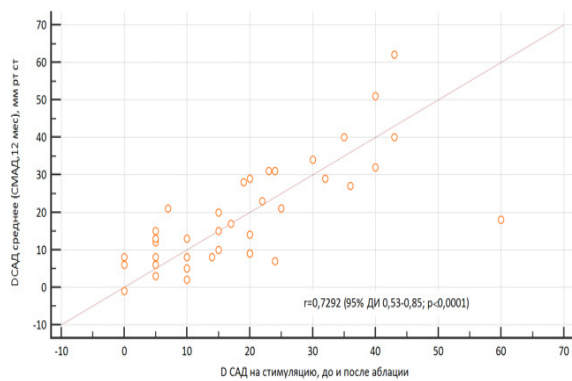


Рисунок 9 – Корреляционный анализ взаимосвязей ответа на стимуляцию почечных нервов с отдаленными результатами вмешательства по данным СМАД

Также выявлена умеренная корреляционная связь данного параметра с офисными значениями АД (рисунок 10).

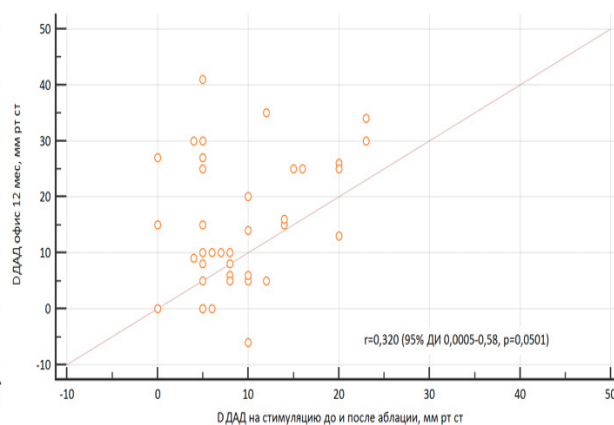
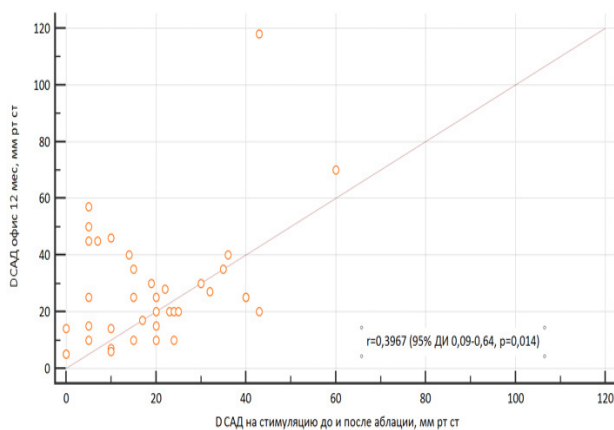


Рисунок 10 – Корреляционный анализ взаимосвязей ответа на стимуляцию почечных нервов с отдаленными результатами вмешательства по данным офисного мониторинга

Большой интерес в отношении возможности применения РД представляет группа с наличием добавочных ПА малого диаметра (рисунок 11). Эти артерии обычно не доступны воздействию, однако, как вы можете увидеть на фото макропрепарата, они могут иметь богатую иннервацию. В группе РД 24% пациентов имели такой вариант анатомии. Очевидно, что воздействие в основном стволе в данном случае будет неполным.

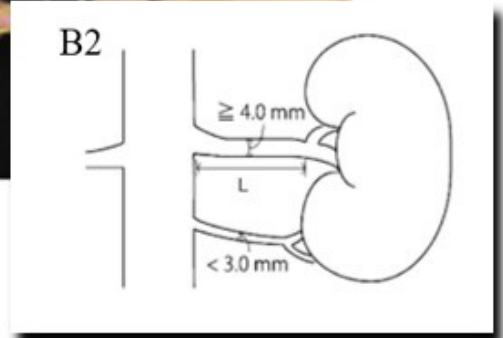
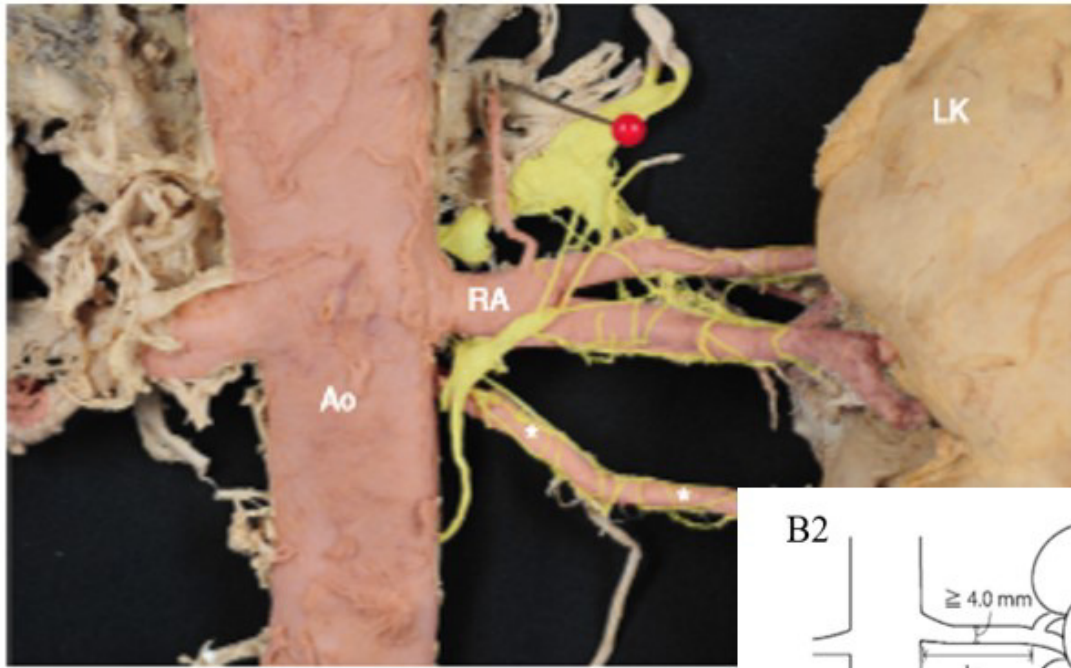


Рисунок 11 – Вариантная анатомия почечных артерий типа B2 по Okada et al.

Несмотря на это, группа неполной РД продемонстрировала преимущества в снижении АД относительно группы консервативной терапии, как в снижении офисного, так и среднего САД (рисунок 12). Однако, значительно уступала группе полной денервации.

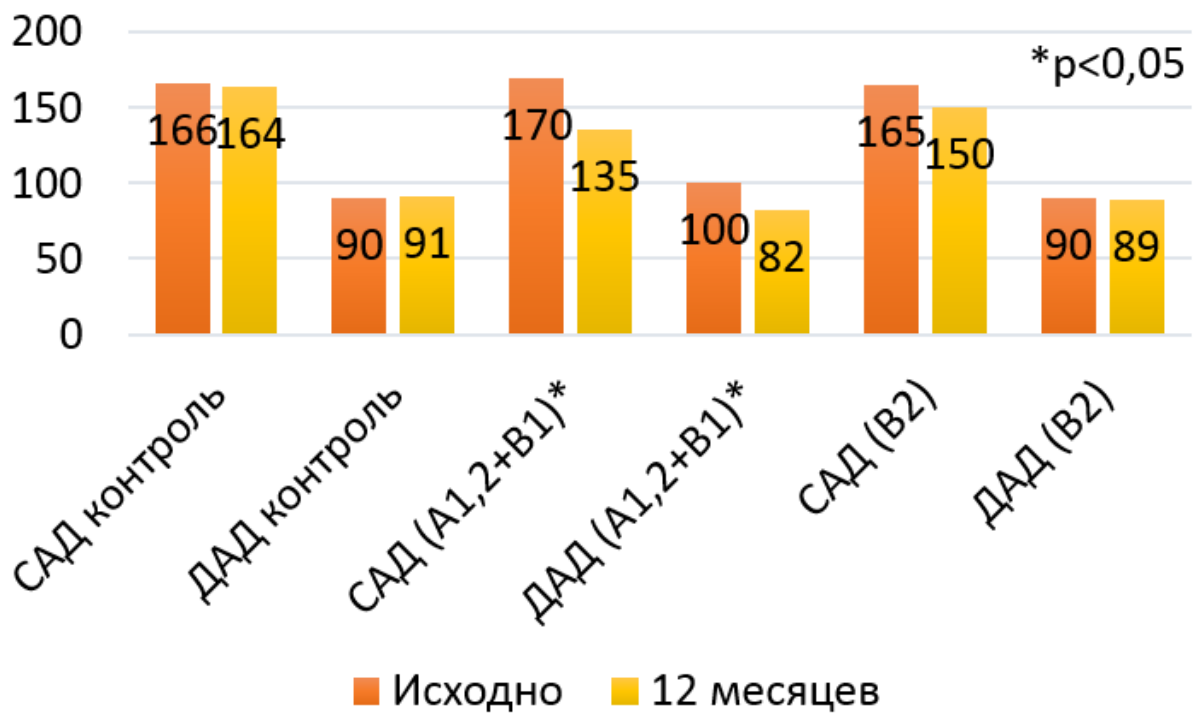


Рисунок 12 – Динамика показателей СМАД в зависимости от анатомического типа и полноты выполненной денервации почечных артерий

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика изменения АД в ответ на сверхчастую стимуляцию почечного сплетения до и после аблации коррелирует с отдаленными результатами РД, что делает методику перспективной для оценки «острого» эффекта в клинической практике. Многополюсная биполярная РД превосходит монополярную аблацию по влиянию на показатели офисного систолического АД и средних значений систолического и диастолического АД по данным суточного мониторинга. Отдаленная эффективность РД превосходит консервативную тактику ведения в отношении снижения значений АД, а также его вариабельности и нагрузки, независимо от анатомического фактора. Эффективность неполной денервации при наличии добавочных почечных артерий малого диаметра ниже.

Глава 8. Использование метода двойной задачи для ранней когнитивной реабилитации пациентов после кардиохирургических вмешательств

Введение. Проблема послеоперационных когнитивных расстройств вызывает серьезную обеспокоенность медицинского сообщества. Доказано, что кардиохирургические пациенты имеют высокие риски развития послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), ее частота в этой когорте может достигать 70% [96; 97; 98]. Развитие послеоперационного когнитивного дефицита способствует снижению приверженности пациента к лечению, снижает эффективность восстановительных и реабилитационных мероприятий, может препятствовать возврату к трудовой деятельности, что увеличивает расходы системы здравоохранения [99; 100].

Имеющиеся в литературе рекомендации подчеркивают необходимость всестороннего междисциплинарного исследования послеоперационного когнитивного дефицита, включая не только нейропсихологическое тестирование, но и методы нейровизуализации [101]. Профилактика послеоперационного снижения когнитивных функций также содержит много нерешенных вопросов. Не вызывает сомнения, что предупреждение когнитивных расстройств и восстановление нарушенных после операции когнитивных функций у кардиохирургических пациентов является важнейшей задачей современной медицины и требует поиска новых методических подходов.

Проведенные ранее исследования позволили установить и обосновать положительное влияние физических тренировок на общее самочувствие, когнитивные и двигательные функции у пожилых людей [109; 110]. Многообещающим специализированным реабилитационным подходом при различной патологии головного мозга является одновременное выполнение моторного и когнитивного заданий – метод двойных задач [106; 109]. Использование этой парадигмы перспективно, так как большинство повседневных действий предполагает одновременное их выполнение. Существуют разные типы двойных задач: например, сочетание двух моторных заданий, таких как силовая тренировка и тренировка равновесия, выполняемые одновременно, или моторно-когнитивные двойные задачи, которые включают когнитивные задачи, задействующие рабочую память, различные виды внимания и исполнительные функции, выполняемые одновременно с физическими упражнениями, осуществлением простых движений или поддержанием устойчивой позы [110; 111]. Когнитивный тренинг с использованием двойных задач обеспечивает более устойчивое улучшение когнитивных или двигательных функций у пожилых людей по сравнению с другими видами упражнений [103; 109]. В ряде исследований было обнаружено, что одновременное выполнение

когнитивных и моторных задач вызывает более широкую активацию регионов мозга и может быть перспективным способом восстановления интеллектуальных функций [102., 103]. Однако, по мнению таких исследователей, как [104], клиническая значимость лечебного эффекта двойных задач у пациентов с ишемическим поражением головного мозга остается недостаточно подтвержденной и требует дальнейшего изучения.

Парадигмы двойных задач широко варьируются в различных исследованиях, с этим может быть связана противоречивость полученных результатов [106; 107; 108]. Следовательно, подбор компонентов двойных задач должен учитывать особенности и тяжесть клинического статуса пациентов, а также форму мозговой патологии. К двойным задачам, которые могли бы быть использованы для восстановления нарушенных когнитивных функций у кардиохирургических пациентов в раннем послеоперационном периоде, должны предъявляться особые требования. В этом случае выполнение двойной задачи должно задействовать проблемные регионы коры, прежде всего, фронтальную и париетальную ее области, как наиболее уязвимые к нарушению перфузии зоны пограничного кровоснабжения. Компоненты двойного задания должны быть интересны пациенту при многократном повторении, обладать приемлемой субъективной трудностью, а при использовании компьютеризированных версий - учитывать уровень владения компьютером.

Принимая во внимание, что ПОКД у кардиохирургических пациентов можно рассматривать как одну из форм сосудистого когнитивного расстройства, для которого характерны прежде всего нарушения исполнительных функций [105], используемые для кардиохирургических пациентов компоненты двойного задания должны включать задачи на исполнительный контроль наряду с моторными компонентами.

Важной задачей при изучении эффективности двойных задач в когнитивной реабилитации является оценка компенсаторных ресурсов мозга и специфических перестроек мозговой активности при одномоментном выполнении моторных и когнитивных задач. Если мозговые ресурсы, требующиеся для выполнения конкурирующих заданий, превышают когнитивный резерв индивидуума, то производительность в одной или обеих задачах будет снижена. Этот эффект получил название стоимости двойного задания [103]. Ассоциированные с выполнением двойных задач изменения мозговой активности можно изучать с помощью многоканальной регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Ранее [212] предложили использовать мощность биопотенциалов ЭЭГ в тета-диапазоне для характеристики когнитивных процессов, связанных с многозадачностью.

Гипотезой исследования стало предположение о том, что компьютеризированные когнитивные тренировки с использованием двойных задач, проведенные в раннем послеоперационном периоде КШ будут оказывать значительный восстановительный эффект на когнитивные ресурсы пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель исследования – разработка способа ранней когнитивной реабилитации пациентов после прямой реваскуляризации миокарда, в условиях искусственного кровообращения, в том числе при сочетанных вмешательствах на стационарном этапе с оценкой эффективности применения метода двойных задач.

Материал и методы. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ, рекомендовано проблемной комиссией (протокол №12 от 11.09.2019 г.) и утверждено приказом НИИ КПССЗ № 112 от 07.04.2020. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

В исследование были включены пациенты, подготовленные на плановое вмешательство КШ с ИК, в возрасте 45-75 лет, мужского пола, подписавшие добровольное информированное согласие. Критериями включения являлись:

- изолированная операция коронарного шунтирования при стабильной ИБС;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в поисковом научном исследовании.

Критерии исключения:

- жизнеугрожающие нарушения ритма;
- тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс NYHA);
- тяжелые коморбидные заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования);
- зависимость от психоактивных веществ;
- заболевания и/или травмы головного мозга)
- набравшие при обследовании до операции по Монреальской шкале когнитивной оценки по шкале MoCA ≤ 18 баллов и шкале депрессии Бека ≥ 8 .

В когортное проспективное исследование на первоначальном этапе, согласно критериям включения и исключения, было отобрано 76 пациентов, в возрасте 64 [54; 69] лет, поступившие на плановое коронарное шунтирование в условиях ИК в НИИ КПССЗ. Путем рандомизации были сформированы две группы, сопоставимые по исходным клиническим и анамнестическим характеристикам: группа с когнитивным тренингом и группа сравнения без проведения когнитивного тренинга. В последующем по различным причинам (4 человека - были выписаны по причине развития covid-19, у 5 человек-

пересмотр тактики ведения и 5 человек отказались от последующего наблюдения) были исключены из исследования. Анализ результатов проводился на выборке 62 пациентов - группа, прошедшая послеоперационный когнитивный тренинг (29 пациентов) и группа сравнения без проведения когнитивной реабилитации (33 пациента).

Всем пациентам за 2-3-е суток до вмешательства проводилось скрининговое тестирование с использованием шкал МоСА и депрессии Бека, расширенное нейропсихологическое тестирование и определение концентрации маркеров повреждения головного мозга в сыворотке крови. На 8-9-е сутки после КШ (перед выпиской) было проведено расширенное нейропсихологическое тестирование и определение концентрации маркеров повреждения головного мозга в сыворотке крови.

Расширенное нейропсихологическое тестирование с оценкой психомоторных и исполнительных функций (нейродинамики), внимания и кратковременной памяти было выполнено на психофизиологическом комплексе «Status PF». Функции внимания исследовались с помощью корректурной пробы Бурдона. Оценивалось количество переработанных знаков на 1-ой и 4-ой минутах теста данного теста. Объем кратковременной памяти определялся с помощью тестов «Запоминание 10 чисел, 10 слов и 10 бессмысленных слогов». Исследование нейродинамики выполнялось с помощью тестов сложной зрительно-моторной реакции, работоспособности головного мозга и подвижности нервных процессов в режиме «обратной связи». Анализировались количество ошибок, пропущенных сигналов и проводилась оценка времени реакции. Индивидуально для каждого пациента рассчитывались послеоперационные изменения когнитивных показателей по сравнению с предоперационным уровнем в процентах. Когнитивное снижение диагностировали при снижении показателя от его дооперационного значения на 20% [24].

Монополярная регистрация ЭЭГ (62 стандартных отведения международной системы 10-10; полоса пропускания 0,1–50,0 Гц, частота дискретизации 1000 Гц) проводилась в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами с помощью системы Neuvo SynAmps2 (Compumedics, Charlotte, NC, USA) с использованием модифицированной 64-канальной шапочки с Ag/AgCl электродами (QuikCap; Neurosoft, El Paso, TX, USA). Расчет показателей мощности биопотенциалов ЭЭГ в частотной полосе от 1 до 50 Гц был выполнен автоматически в программе «Scan 4.5» (Compumedics, Charlotte, NC, USA). Показатели усреднили для тета1 (4-6 Гц), тета2 (6-8 Гц), альфа1 (8-10 Гц), альфа2 (10-13 Гц), бета1 (13-20 Гц) и бета2 (20-30 Гц) диапазонов, были получены суммарные значения мощности биопотенциалов в левом и правом полушариях. Также были рассчитаны индексы ЭЭГ-активности: соотношение средних показателей мощности

биопотенциалов тета- и альфа- ритмов, тета- и бета-ритмов по формуле: $=(\text{тета}1+\text{тета}2)/(\text{альфа}1+\text{альфа}2)$ и $=(\text{тета}1+\text{тета}2)/(\text{бета}1+\text{бета}2)$, соответственно.

Концентрацию маркеров повреждения головного мозга: нейронспецифической енoлазы (neuron-specific enolase (NSE) и кальций-связывающего белка S100 β определялись в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на биохимическом анализаторе с реактивами «FUJIREBIO Diagnostics, Inc.» (Швеция).

На этапе подготовки к кардиохирургической операции пациенты рандомизировались в две группы: группу сравнения и группу послеоперационного когнитивного тренинга.

Компьютеризированный когнитивный тренинг. Пациентам основной группы с целью восстановления когнитивных функций в раннем послеоперационном периоде КШ проводили когнитивный тренинг. Каждое занятие состояло из подготовительного (2 мин) и основного (10-12 мин.) этапов. На подготовительном этапе осуществлялась беседа с тренирующим специалистом, разъяснение и дача инструкций к выполнению тренинга. На основном этапе с помощью психофизиологического комплекса «Status PF» пациент под контролем тренирующего специалиста выполнял одновременно задание на зрительно-моторную реакцию и одно из нескольких вербальных заданий. При выполнении задания на зрительно-моторную реакцию пациенту требовалось как можно более быстрее нажимать клавиши «Пробел» на клавиатуре в ответ на появлении на экране цветного прямоугольника. Одновременно с этим тренирующий специалист давал одно из вербальных заданий поочередно:

1. Называние предметов на определённую букву (буквы изменялись от процедуры к процедуре)
2. Обратный устный счёт (последовательно отнимать от 100 любую предложенную цифру)
3. Задание открытого типа (называние необычного использования обычных предметов – кирпич, газета, линейка и т.д., предметы изменялись от процедуры к процедуре).

Длительность одной сессии тренинга (комбинации моторной и когнитивной задачи) колебалась от 1-й до 3-х минут, возрастая на протяжении всего курса тренинга. Все тренировки проводились ежедневно, в первой половине дня, в условиях хорошо проветриваемого специализированного помещения, с 3-4 дня послеоперационного периода. Продолжительность одной тренировки варьировала от 7 до 20 минут, среднее количество тренировок составило 5.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы Statistica 10.0 (SN: BXXR411G487525FA-X). Оценку нормального распределения проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, распределение большинства анализируемых данных было ненормальным. Качественные переменные представлены в виде числа наблюдений и %, количественные показатели - в виде Ме [25;75]. Для установления различий между показателями использовали непараметрические методы: критерии Манна-Уитни, Вилкоксона и χ^2 Пирсона. Показатели ЭЭГ нормализовались путем логарифмирования и анализировались с помощью дисперсионного анализа ANOVA. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты.

Как видно из таблицы 17, группы были сопоставимы в отношении исходных характеристик и, в том числе, по данным нейропсихологического скрининга

Таблица 17. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты		p
	Без когнитивной реабилитации, n=33	С когнитивной реабилитацией, n=29	
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	64,5 [60,5; 69,0]	63,0 [59,0; 69,0]	0,7
Образование, лет, Ме [Q25; Q75]	12,0 [10,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	0,4
Анамнез ИБС, лет Ме [25;75]	3,0 [1,0; 11,0]	2,0 [0,5; 6,0]	0,5
Анамнез артериальной гипертензии, лет	15,0 [5,0; 20,0]	12,0 [4,0; 20,0]	0,3
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	27,0 (81,2)	26 (89,7)	0,8
Функциональный класс стенокардии, n (%)			
0-I	5,0 (15,2)	4,0 (13,8)	0,8
II-III	28,0 (84,9)	25,0 (86,2)	0,9
ХСН (ФК по ОССН), n (%)			
I-II	30,0 (90,9)	27,0 (93,1)	0,9
III	3,0 (9,0)	2,0 (6,9)	0,8
ФВ ЛЖ (%), Ме [25;75]	61,0 [51,0; 62,0]	63,0 [52,0; 64,0]	0,6
Наличие фибрилляции предсердий, n (%)	2,0 (6,0)	4,0 (13,8)	0,1
Наличие сахарного диабета II типа в анамнезе, n (%)	8,0 (24,2)	5,0 (17,2)	0,3
Шкала MoCA, баллы, Ме [25;75]	26,0 [22,5; 28,5]	25,0 [24,0; 27,0]	0,5
Шкала депрессии Бека, баллы, Ме [25;75]	3,0 [1,0; 4,5]	3,0 [2,0; 4,0]	0,6

Операцию КШ проводили по стандартной схеме. В интраоперационном периоде показатели сатурации кислорода были в пределах нормы, длительность операции и другие показатели приведены в таблице 18.

Таблица 18. Интраоперационные параметры пациентов, Ме [25;75]

Характеристики	Пациенты		P
	Без реабилитации, n=33	С реабилитацией, n=29	
Длительность операции, мин.	180,0 [162,5; 207,5]	215,0 [185,0; 260,0]	0,12
Длительность ИК, мин.	69,0 [56,0; 83,0]	77,0 [58,0; 84,0]	0,16
Длительность пережатия аорты, мин.	42,0 [30,5; 55,5]	48,0 [35,4 53,5]	0,09
Количество шунтов	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,82
Температура перфузии, °С	35,7 [35,5; 35,8]	35,7 [35,4; 35,7]	0,63

В послеоперационном периоде развитие ОНМК и каких-либо серьезных осложнений, таких как инфаркты, тяжёлые нарушения ритма сердца, проведение повторных операций не произошло. Все пациенты после КШ находились в течение 1-2 суток в отделении реанимации, получали стандартную терапию и на 9-10 сутки выписывались на амбулаторный этап лечения.

Результаты предоперационного расширенного нейропсихологического тестирования по показателям памяти, внимания и нейродинамики не продемонстрировали межгрупповых различий (таблица 19).

Таблица 19. Дооперационные показатели памяти, нейродинамики и внимания пациентов, Ме [25;75]

Показатель	Группы		P
	Без реабилитации, n=33	С реабилитацией, n=29	
Сложная зрительно-моторная реакция: время реакции, мс	613,0 [556,0; 673,0]	640 [601; 743]	0,16
Сложная зрительно-моторная реакция, кол-во ошибок	1,0 [0,0; 2,0]	1 [0; 2]	0,81
Уровень функциональной подвижности нервных процессов, время реакции, мс	473,0 [449,0; 504,0]	477 [467; 495]	0,62
Уровень функциональной подвижности нервных процессов, количество ошибок	25 [23; 27]	23 [20; 28]	0,39
Уровень функциональной подвижности нервных процессов, количество пропущенные сигналов	16 [11; 23]	19 [12; 23]	0,67
Работоспособность голов-ного мозга, время реакции, мс	441 [408; 473]	455 [412; 482]	0,45
Работоспособность голов-ного мозга, количество ошибок	107 [83; 122]	101 [89; 128]	0,90

Работоспособность головного мозга, количество пропущенных сигналов	72 [51; 96]	66 [50; 102]	0,85
Объем внимания, баллы	5 [4; 7]	5 [4; 6]	0,37
Корректурная проба Бурдона, количество обработанных символов на 1-й минуте	72 [47; 102]	64 [50; 76]	0,29
Корректурная проба Бурдона, количество обработанных символов на 4-й минуте	100 [65; 118]	100 [76; 127]	0,51
Корректурная проба Бурдон, количество всего переработанных сигналов	334 [232; 447]	361 [281;436]	0,87
Корректурная проба Бурдона, количество совершенных ошибок	10 [4; 14]	8 [4; 11]	0,46
Запоминания 10 чисел, кол-во	5 [4; 6]	4 [3; 5]	0,17
Запоминания 10 слогов, кол-во	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,84
Запоминания 10 слов, кол-во	4 [3; 5]	4 [3; 5]	0,72
Запоминания 10 символов, кол-во	9,0 [7; 9]	8 [7; 9]	0,30

При оценке результатов нейропсихологического тестирования на 8-9 сутки после КШ $\geq 20\%$ -ое снижение показателей в тестах было выявлено у пациентов обеих групп. Число пациентов с $\geq 20\%$ -м ухудшением показателей в когнитивных тестах в группе с тренировками было значимо меньше: увеличение числа пропущенных сигналов в тесте подвижности нервных процессов произошло у 20,7% больных с тренировками и у 30,3% без реабилитации, ($p=0,02$); увеличение количества ошибок и пропущенных сигналов в тесте работоспособности мозга – у 6,9% пациентов с тренировками и у 15,2% без реабилитации, ($p=0,02$); в тесте Бурдона снижение числа переработанных знаков на 1-ой минуте в группе с тренировками произошло у 13,7%, без тренировок – у 24,2% больных ($p=0,02$); увеличение количества ошибок – у 24,1% и 39,4%, соответственно ($p = 0,02$); уменьшение числа запомненных слогов – у 13,7% пациентов с тренировками и у 27,3% без реабилитации ($p=0,02$).

Далее были проанализированы изменения концентраций маркёров повреждения мозга в периферической крови: кальций-связывающего белка S100 β и NSE (таблица 20).

Таблица 20. Концентрации кальций-связывающего белка S100 β и NSE в сыворотке крови, Me [25;75]

Показатель	Пациенты с реабилитацией, n=29	p 1-2	Пациенты без реабилитации, n=33	p 1-2	p Между группами
NSE, мкг/л					
1. до КШ	3,11 [2,30; 4,56]	0,94	2,30 [1,95; 3,50]	0,04	0,07
2. 8-9 сутки после КШ	2,83 [2,33; 3,75]		3,49 [2,98; 9,95]		0,22
S100 β , нг/л					
1. до КШ	51,34 [41,41; 71,38]	0,92	42,28 [36,56; 65,50]	0,04	0,37
2. 8-9 сутки после КШ	50,35 [31,74; 75,31]		56,93 [42,11; 80,99]		0,27

В группе больных с тренировками на 8-9-е сутки КШ значимого увеличения концентраций NSE и S100 β по сравнению с дооперационными значениями не произошло, тогда как в группе без тренировок выявлено статистически значимое увеличение показателей NSE и S100 β по сравнению с дооперационными значениями.

Следующим этапом были проанализированы суммарные показатели мощности ЭЭГ-активности в каждом исследуемом частотном диапазоне. С помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с введением факторов ГРУППА (группа сравнения, группы послеоперационного когнитивного тренинга I и II) x ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (до, после операции) x ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ (левое, правое полушарие) установлено, что увеличение мощности тета1-ритма в раннем послеоперационном периоде кардиохирургического вмешательства наблюдается у всех пациентов, значимый фактор - ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ($F_{1,45}=6,33$; $p=0,016$). Этот фактор был значим также и в бета1 диапазоне ($F_{1,45}=5,57$; $p=0,023$). В послеоперационном периоде у всех пациентов мощность биопотенциалов ритма увеличивалась по сравнению с предоперационными показателями (рис. 13).

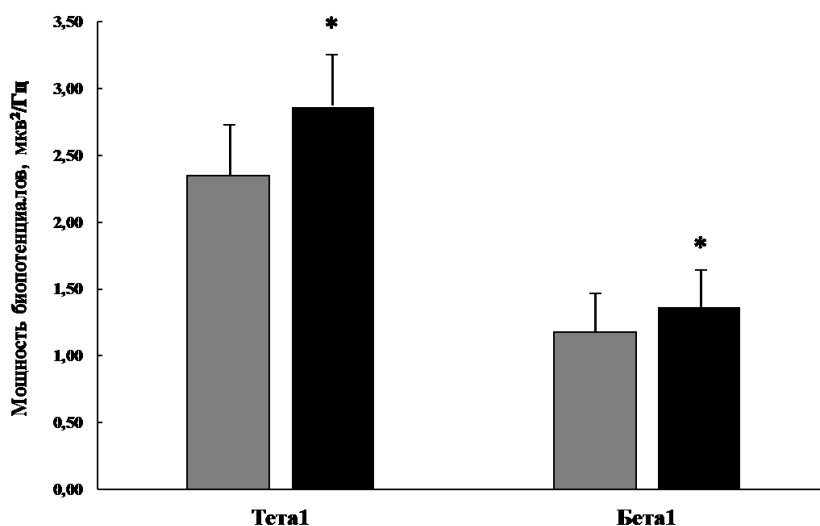


Рисунок 13. Изменения ЭЭГ показателей у всех пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, независимо от наличия когнитивного тренинга с использованием двойных задач. Серые столбики – показатели до операции, черные столбики – после операции. * - обозначены статистически значимые различия послеоперационных данных по сравнению с предоперационными.

Также с помощью ANOVA с введением факторов ГРУППА (группа сравнения, группы послеоперационного когнитивного тренинга I и II) x ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (до, после операции) были проанализированы индексы ЭЭГ-активности (тета/альфа и тета/бета). Обнаружено, что у всех пациентов индекс тета/альфа-активности увеличивался после операции по сравнению с предоперационным уровнем (фактор ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ, $F_{1,45}=5,43$; $p=0,02$). При этом индекс тета/бета-активности снижался в послеоперационном периоде по сравнению с показателем перед проведением вмешательства (рис. 14).

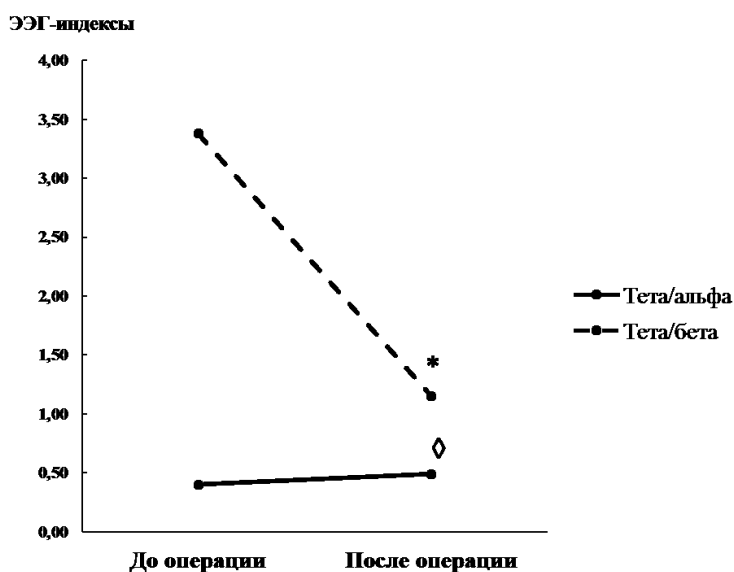


Рисунок 14. Изменения индексов ЭЭГ у всех пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, независимо от наличия когнитивного тренинга с

использованием двойных задач. Знаками \diamond и * - обозначены статистически значимые различия послеоперационных данных по сравнению с предоперационными.

Данный способ восстановления когнитивных функции у кардиохирургических пациентов был представлен в виде технического решения со следующим наименованием: «Способ компьютерной когнитивной реабилитации с использованием мультизадачного подхода у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения» и подан в виде заявки на оформления правовой охраны в качестве патента. В настоящее время заявка прошла формальную экспертизу (заявка № 2022108396 от 29.03.2022).

Таким образом, проведение когнитивного тренинга двойной задачи, в виде простой зрительно-моторной задачи и решения задачи открытого типа «Необычное использование обычного предмета» может способствовать улучшению когнитивных функций - кратковременной памяти и внимания в послеоперационном периоде кардиохирургического вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивный тренинг в применение двойные задачи, подразумевающий одновременное выполнение разноплановой деятельности (моторной активности и выполнения когнитивных задач) может способствовать расширенной активации функциональных систем мозга, что может оказать значительный восстановительный эффект на когнитивные способности пациентов в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Применение компьютерных тренингов с использованием метода двойных задач в раннем послеоперационном периоде КШ продемонстрировало уменьшение тяжести мозгового повреждения и послеоперационных когнитивных дисфункций. Данный метод представляется перспективным в качестве дополнительного профилактического вмешательства для восстановления нарушенных в послеоперационном периоде когнитивных функций.

Глава 9. Разработка технологии ранней реабилитации после операции коронарного шунтирования у пациентов с синдромом старческой астении

Введение. В современном мире отмечается стойкая тенденция к увеличению продолжительности жизни и прогрессивному старению популяции. К 2030 г. в мире прогнозируется увеличение доли людей старше 65 лет в общей популяции с 17,4 до 25,6% [113]. При этом все большее число пациентов пожилого и старческого возраста нуждается в хирургическом лечении при сердечно-сосудистой патологии. В данной связи понятие синдрома старческой астении (ССА) и необходимость его диагностики приобретает особую актуальность. Необходимо принимать во внимание и реабилитацию таких пациентов после кардиохирургических вмешательств. В настоящее время исследования в данном направлении ограничены, опубликованы результаты лишь единичных зарубежных работ, посвященных реабилитации пациентов с ССА. Более того, «хрупкие» пациенты в большинстве случаев исключались из исследований по кардиореабилитации ввиду низкой переносимости нагрузок или саркопении [114]. Остается до конца неясным, можно ли в полной мере экстраполировать подход к реабилитации, применяемый в общей когорте пациентов, на пациентов с ССА. По данным М. Р. Doyle с соавт. (2019), выполнение реабилитационных мероприятий в виде аэробных нагрузок пациентам в течение двух недель после кардиохирургических вмешательств было безопасным и эффективным в отношении функциональных параметров нагрузочных тестов [115]. Не вызывает сомнений тот факт, что в послеоперационном периоде следует свести к минимуму время иммобилизации пациентов, в том числе с ССА.

На современном этапе остаются актуальными и ранее существовавшие проблемы: наличие коморбидной патологии, недостаточное количество реабилитационных отделений и центров, их удаленность от места жительства пациента, недостаточное финансирование и обеспеченность кадрами, отсутствие мотивированности пациента на участие в реабилитационных программах [116]. Так, по данным одного из американских исследований только 31% пациентов был вовлечен в программу кардиореабилитации после КШ после выписки из стационара [117]. В Германии этот процент несколько выше и составляет 49-65% [118]. По данным европейского регистра ESC-EORP EUROASPIRE V (European Society of Cardiology-EURObservational Research Programme “European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events”) 56% больных ИБС, перенесших острый ИМ и реконструктивные операции на коронарных артериях, отказались от участия в программах кардиореабилитации [119], а процент участия пожилых пациентов наиболее низкий – 4-12,2% [120].

Для решения этих проблем могут быть предприняты различные организационные и коммуникативные стратегии, в том числе начало реабилитационных мероприятий и физической реабилитации после операции с целью подбора режима тренировок и повышения мотивированности пациентов [121]. Не ослабевает и научный интерес к вопросам поиска новых подходов, выбора оптимальных протоколов реабилитации, расширения показаний, в том числе к физическим тренировкам, включения в программы реабилитации категорий пациентов, которым ранее реабилитационные мероприятия назначались очень ограниченно ввиду тяжелого соматического статуса. Однако сроки начала и особенности программы реабилитации в данной когорте пациентов требуют уточнения.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель исследования. Оценить эффективность ранней физической реабилитации пациентов с коронарным шунтированием и синдромом старческой астении в отношении улучшения течения послеоперационного периода и влияния на показатели физической работоспособности.

Материал и методы. В исследование было включено 49 пациентов мужского и женского пола с ИБС, планируемых для проведения КШ в условиях ИК. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения:

1. Верифицированный диагноз ишемической болезни сердца;
2. Изолированная операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения;
3. Возраст ≥ 60 лет;
4. Критерии синдрома старческой астении.

Критерии невключения:

1. Сохранение клиники стенокардии в раннем послеоперационном периоде;
2. Недостаточность кровообращения IIБ и III ст.;
3. Выраженная дыхательная недостаточность;
4. Аневризма сердца и сосудов;
5. Стойкое повышенное артериальное давление (систолическое давление выше 180 мм рт. ст. или диастолическое более 120 мм. рт. ст.);
6. Гипертермия;
7. Острый тромбоз;

8. Нарушения ритма и проводимости сердца: частая желудочковая экстрасистолия, стойкая синусовая тахикардия (более 120 уд/мин.), постоянная форма фибрилляции предсердий, атриовентрикулярная блокада II и III ст., блокада левой ножки пучка Гиса;

9. Тяжелые сопутствующие заболевания, препятствующие участию в программе тренировок и проведению нагрузочного теста;

10. Тромбоэмболия легочной артерии давностью менее 3 месяцев;

11. Резидуальный период острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) менее 3 месяцев с остаточным неврологическим дефицитом.

12. Хроническая ишемия нижних конечностей выше ПА ст, реконструктивные операции на периферических артериях в анамнезе.

Всем пациентам при поступлении проведено общеклиническое обследование, оценка критериев включения и исключения на предоперационном этапе. ССА диагностировался также на предоперационном этапе согласно алгоритму Российской ассоциации геронтологов и гериатров, предложенному в тексте Клинических рекомендаций «Старческая астения» [122]. За основу был взят скрининговый опросник «Возраст не помеха» с последующей углубленной диагностикой с помощью Краткой батареи тестов физического функционирования (КБТФФ).

Пациенты были рандомизированы на группы в зависимости от подхода к реабилитации в соотношении 2:1.

Всем пациентам была проведена прямая реваскуляризация миокарда в условиях ИК в полном объеме. На 5-6-е сутки после операции всем пациентам был выполнен кардиопульмональный нагрузочный тест с целью определения параметров пикового потребления кислорода (VO_2 peak) и толерантности к физической нагрузке (ТФН).

В группе ранней реабилитации (n=22) в послеоперационном периоде, начиная с 7 суток после КШ, выполнялись ежедневные тредмил-тренировки, представляющие собой ходьбу. Интенсивность нагрузок определялась как 60% от VO_2 peak [123]. Каждая тренировка состояла из разминки (5мин), основного периода и заминки (5 мин). Разминка и заминка представляли собой ходьбу в медленном темпе. Продолжительность основного периода тренировки увеличивалась ежедневно в зависимости от состояния пациента.

В группе контроля (n=27) ранние тредмил-тренировки не проводились.

Один пациент группы контроля и три пациента из группы ранней реабилитации выбыли из исследования по причине отказа, поэтому не включались в анализ.

Статистический анализ проводился в программе Statistica 10.0 (Statsoft, США).

Результаты.

Первым этапом был выполнен анализ основных клинико-anamnestических характеристик пациентов изучаемых групп (табл. 21).

Таблица 21. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с синдромом старческой астении в предоперационном периоде коронарного шунтирования в зависимости от подхода к ранней реабилитации

Показатель	Группа ранней реабилитации (n=22)	Группа контроля (n=27)	p
Возраст, лет (Me [Q25; Q75])	69,0 [65,0; 70,0]	67,0 [62,0; 70,0]	0,81
Пол, n (%): мужской женский	12 (54) 10 (45)	16 (59) 11 (41)	0,79
ИМТ, кг/м ² (Me [Q25; Q75])	27,7 [26,2; 29,7]	27,3 [25,7; 30,5]	0,86
Наличие АГ, n (%)	21 (95)	24 (88,9)	0,25
ФК стенокардии, n (%): 0-I II III	2 (9) 14 (63,6) 6 (27,2)	3 (11) 15 (55,5) 9 (33,3)	0,92
ФК ХСН, n (%): 0-I II III	2 (9) 20 (90,9) 0	0 22 (81,4) 5 (18,5)	0,82
ИМ в анамнезе, n (%)	6 (27,2)	10 (37)	0,83
ОНМК в анамнезе, n (%)	0	3 (11)	0,62
СД в анамнезе, n (%)	10 (45)	11 (40,7)	0,92
Заболевание периферических артерий, n (%)	0	5 (18,5)	0,31
НКВИ в анамнезе, n (%)	6 (27,2)	6 (22,2)	0,74
ФВ ЛЖ, % (Me [Q25; Q75])	64,0 [62; 69]	64,0 [62; 66]	0,69
Возраст не помеха, баллы (Me [Q25; Q75])	4,0 [4; 6]	4,0 [3; 5]	0,87
КБТФФ, баллы (Me [Q25; Q75])	5,0 [4; 7]	6,0 [5; 8]	0,77
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, НКВИ – новая коронавирусная инфекция, СД – сахарный диабет, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс			

Пациенты достоверно не различались по основным дооперационным показателям, а также результатам скринингового обследования на предмет СА. Для анализа сопоставимости изучаемых групп были оценены основные параметры интраоперационного периода. Значимых межгрупповых различий выявлено не было (табл. 22).

Таблица 22. Параметры интраоперационного периода у пациентов с синдромом старческой астении в зависимости от подхода к ранней реабилитации

Показатель	Группа ранней реабилитации (n=22)	Группа контроля (n=27)	p
Общее время операции, мин (Me [Q25; Q75])	220,0 [180,0; 240,0]	198,0 [172,5; 220,0]	0,59
Время пережатия аорты, мин (Me [Q25; Q75])	52,0 [43,0; 61,0]	49,0 [38,0; 69,0]	0,63
Длительность ИК, мин (Me [Q25; Q75])	71,0 [65,0; 97,0]	69,0 [52,0; 84,0]	0,47
Количество шунтов, n (Me [Q25; Q75])	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,27
РЧА интраоперационно, n (%)	0	2 (7)	0,9
Аневризмэктомия, n (%)	0	0	-
Реконструкция левого желудочка, n (%)	0	0	-
Примечание: РЧА – радиочастотная абляция			

Следующим шагом была выполнена оценка параметров КПНТ, проводимого на 5-6-е сутки послеоперационного периода КШ, в изучаемых группах пациентов. Пациенты характеризовались низкими показателями физической работоспособности (табл. 23).

Таблица 23. Параметры кардиопульмонального нагрузочного теста, выполненного на 5-6-е сутки послеоперационного периода коронарного шунтирования, у пациентов с синдромом старческой астении в зависимости от подхода к ранней реабилитации

Показатель (Me [Q25; Q75])	Группа ранней реабилитации (n=22)	Группа контроля (n=27)	p
VO ₂ peak, мл/кг/мин	8,2 [6,6; 11,2]	8,8 [7,4; 14,1]	0,76
АП, мл/кг/мин	8,1 [6,8; 10,1]	8,45 [8,1; 10,9]	0,66
O ₂ пульс, мл/уд	6,2 [4,9; 7,6]	7,2 [5,4; 9,1]	0,35
O ₂ пульс АП, мл/уд	6,3 [4,9; 8,2]	6,8 [4,7; 8,4]	0,48
Пиковая ЧСС, уд/мин	105,0 [90; 111]	112,0 [95; 117]	0,37
ТФН, Вт	50,0 [25; 75]	50,0 [25; 50]	0,78
Примечание: АП – анаэробный порог, ТФН – толерантность к физической нагрузке			

Во время выполнения нагрузочного теста и последующих тренировок не было зарегистрировано осложнений: не наблюдалось нарастания сердечной и коронарной недостаточности, нарушений ритма и проводимости сердца, нарушений гемодинамики. Клинически переносимость нагрузок пациентами была удовлетворительной.

В раннем послеоперационном периоде на госпитальном этапе были проанализированы частота и структура осложнений. В качестве комбинированной

конечной точки принималось общее количество послеоперационных осложнений госпитального периода (рис. 15). Медиана продолжительности нахождения пациента в отделении реанимации составила 21,5 [20; 23] часов в группе ранней реабилитации и 23,5 [21; 25] часов в группе контроля ($p=0,65$).

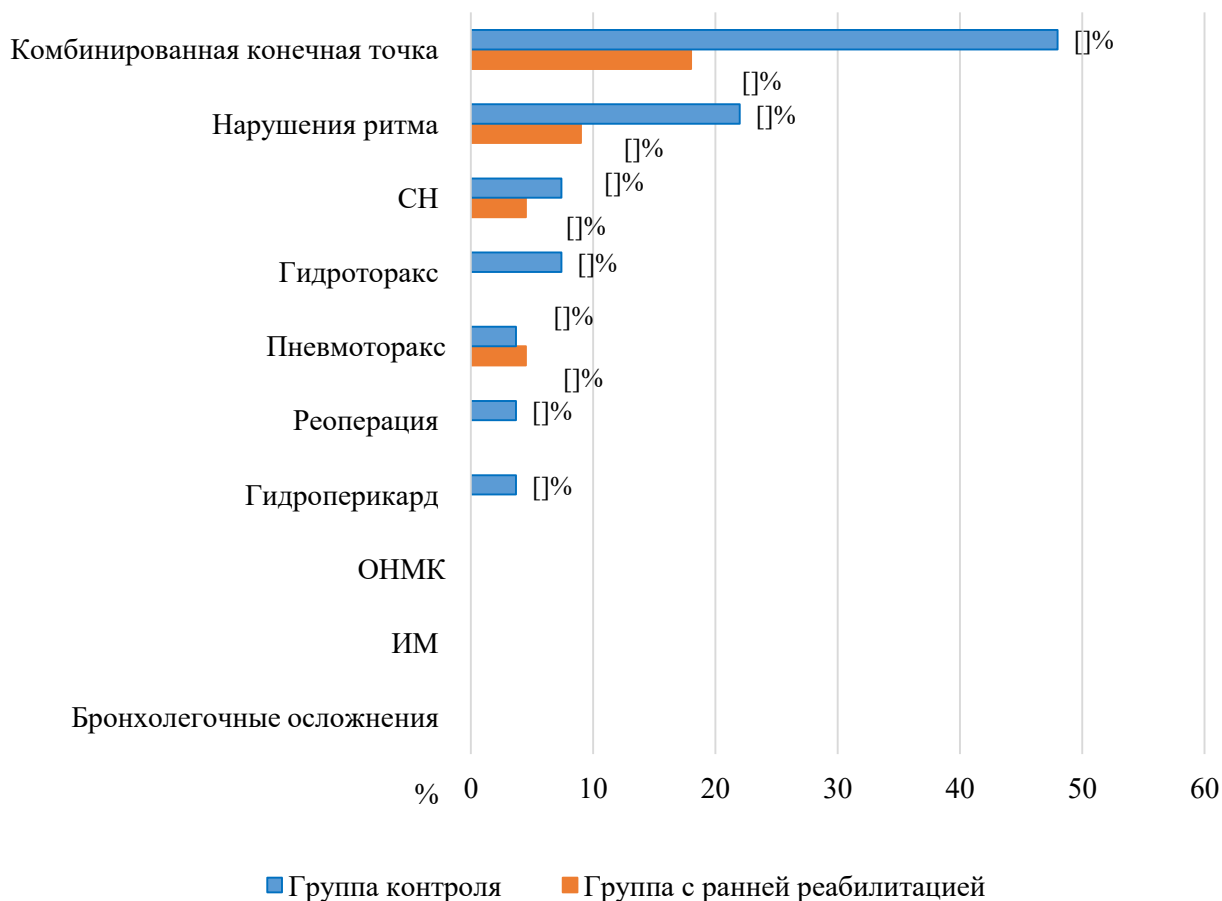


Рисунок 15. Структура госпитальных осложнений раннего послеоперационного периода в зависимости от подхода к ранней реабилитации.

В госпитальном периоде послеоперационные осложнения развивались у 18% пациентов группы ранней реабилитации, что оказалось достоверно реже соответствующего показателя в контрольной группе (48% пациентов) ($p=0,037$). Таким образом у пациентов с ССА, включенных в группу ранней реабилитации, шансы развития осложнений послеоперационного периода снижались в 4 раза по сравнению с группой контроля (ОШ – 0,24; 95% ДИ – 0,06-0,896).

По окончании курса тренировок в раннем послеоперационном периоде, была выполнена сравнительная оценка показателей КПНТ, проведенного на 21-23 сутки послеоперационного периода в исследуемых группах (табл. 24).

Таблица 24. Параметры кардиопульмонального нагрузочного теста, выполненного на 21-23 сутки послеоперационного периода коронарного шунтирования, у пациентов с синдромом старческой астении в зависимости от подхода к ранней реабилитации

Показатель (Me [Q25; Q75])	Группа ранней реабилитации (n=22)	Группа контроля (n=27)	p
VO ₂ peak, мл/кг/мин	10,7 [8,2; 15,3]	8,9 [7,6; 13,9]	0,03
АП, мл/кг/мин	9,8 [7,3; 13,9]	8,8 [6,95; 12,65]	0,32
O ₂ пульс, мл/уд	7,8 [6,1; 10,5]	7,2 [5,4; 9,1]	0,56
O ₂ пульс АП, мл/уд	7,5 [6,5; 11,3]	6,9 [6,6; 11,0]	0,45
Пиковая ЧСС, уд/мин	110,0 [97; 117]	101,5 [82; 111]	0,15
ТФН, Вт	75,0 [50; 75]	50,0 [50; 50]	0,03

Проведенный анализ продемонстрировал, что пациенты с ИБС и ССА, подвергшиеся КШ, имеют низкую ТФН; для них характерны низкое значение пикового потребления кислорода, раннее включение анаэробного пути метаболизма, а также быстрая утомляемость. В группе ранней реабилитации отмечались лучшие значения показателей пикового потребления кислорода и толерантности к физической нагрузке по сравнению с контрольной группой, что говорит о повышении физической работоспособности и улучшении функционального статуса пациентов с ССА после КШ на фоне ранних физических тренировок.

В проведенном исследовании имеет место достоверное снижение числа послеоперационных осложнений госпитального периода у пациентов с ранней реабилитацией. Согласно имеющимся данным, комплексная кардиореабилитация может способствовать уменьшению тяжести старческой астении и замедлению темпов ее развития, а также улучшить результаты хирургического лечения «хрупких» пациентов с клапанными пороками сердца. Участие в программах комплексной кардиореабилитации с включением физических тренировок может улучшить краткосрочные и долгосрочные результаты (качество жизни, физическую и функциональную работоспособность) у данной категории пациентов. Такая программа должна включать: физические упражнения (тренировки на выносливость и силу, равновесие и координацию), консультирование по вопросам питания, трудотерапию (для улучшения социальной адаптации и когнитивных функций), психологическое консультирование и консультирование социального работника.

Таким образом, не ослабевает и научный интерес к вопросам поиска новых подходов, выбора оптимальных протоколов реабилитации, расширения показаний, в том числе к физическим тренировкам, включения в программы реабилитации категорий пациентов, которым ранее реабилитационные мероприятия назначались очень ограниченно

ввиду тяжелого соматического статуса. Однако оптимальные сроки начала и особенности программы реабилитации в данной когорте пациентов требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования демонстрируют преимущество раннего начала физической реабилитации, включающей физические тренировки, в послеоперационном периоде. Согласно полученным результатам, использование тредмил-тренировок интенсивностью 60% от пикового потребления кислорода, начиная с 7-х суток послеоперационного периода коронарного шунтирования у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и синдромом старческой астении, безопасно и не сопровождается развитием осложнений. Кроме того, назначение тредмил-тренировок в раннем послеоперационном периоде способствует снижению частоты развития госпитальных осложнений и улучшению показателей физической работоспособности по результатам КПНТ, что актуализирует необходимость продолжения исследования.

Глава 10. Разработка технологии ранней реабилитации у пациентов после операции по коррекции приобретенных пороков клапанов сердца

Введение. Болезни сердца и сосудов остаются лидирующей причиной смерти по всему миру на протяжении 20 лет [124]. Направление вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) активно развивается в нашей стране с конца 60-х годов прошлого века, когда Чазовым Е.И. на базе института кардиологии АМН СССР было открыто первое в стране отделение кардиологической реабилитации.

Кардиологическая реабилитация – это всестороннее вмешательство, включающее в себя физические тренировки, обучение, психологическую поддержку, программу по модификации образа жизни, медикаментозную терапию, созданная для того, чтобы улучшить физическое состояние и эмоциональный фон, качество жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [124, 125]. За последние три года наблюдается прогрессивное развитие в сфере медицинской реабилитации, обусловленное внедрением телемедицинских технологий для наблюдения и реабилитации пациентов [126]. Однако на территории Российской Федерации отсутствует единообразие в структуре реабилитационных программ, что связано, в том числе, и с особенностями оснащения оборудованием и финансирования учреждений, отсутствием специализированных реабилитационных центров во многих регионах страны, несовершенной подготовкой кадров. Все это способствует ограничению доступности реабилитации пациентов или как минимум ее несвоевременной инициации [127;128]. Реабилитация не должна быть «труднодоступна» для лиц, в ней нуждающихся, тем более, если речь идет о пациентах высокого риска, особенно о пациентах, перенесших хирургическое или интервенционное вмешательство по поводу ССЗ.

Основные принципы реабилитации пациентов с ССЗ разработаны для больных с ишемической болезнью сердца, в первую очередь, перенесших инфаркт миокарда, а также кардиохирургических пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) [127-130]. Главным принципом реабилитации пациентов после операции на сердце является ранняя активизация больного, инициированная в первые сутки после операции, с постепенным расширением режимов двигательной активности. Послеоперационная реабилитация больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство, имеет общие черты для всех пациентов, подвергнутых стернотомии и ИК. Однако структура программы реабилитации, сроки ее начала зависят от самой патологии сердца и сосудов. В основу реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков сердца (ППС) легли стандарты реабилитации больных, перенесших КШ [129-135].

По данным зарубежных и Российских авторов убедительно показана эффективность и безопасность ранних аэробных физических нагрузок для пациентов, перенесших КШ [130-132 134]. Однако современные рекомендации по реабилитации пациентов с КШ не могут быть в полной мере применены к группе пациентов после хирургической коррекции ППС. Это обусловлено различиями как в возрастных характеристиках пациентов (в зависимости от этиологии ППС), характером сопутствующей патологии, так и различиями внутрисердечной гемодинамики, структурно-функциональными изменениями сердца до коррекции порока и особенностями обратного ремоделирования камер сердца в раннем послеоперационном периоде [136,137]. Следует отметить, что у пациентов с ППС хирургическое вмешательство более «агрессивно» по объему и наличию инородного материала при имплантации механического протеза клапана по сравнению с пациентами, перенесшими КШ [137-139].

До сих пор не разработана единая программа реабилитации для пациентов после хирургической коррекции ППС. Только в Европейских рекомендациях 2005 года для пациентов с ППС после коррекции порока упоминается без детализации о необходимости реабилитации данной когорты пациентов, включающей в себя физические упражнения, необходимость приема антикоагулянтной терапии с адекватным контролем гемостаза, наблюдения врача-кардиолога, динамического проведения трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) [140]. Однако остаются спорными вопросы, связанные с обоснованием сроков начала физических тренировок, их интенсивности и длительности [141, 142].

Таким образом, оценка эффективности и безопасности аэробных нагрузок в рамках ранней реабилитации у пациентов после операции по коррекции ППС и разработка персонализированной программы ранней реабилитации для данной когорты пациентов является актуальным с научной и практической точки зрения.

В связи с чем перед учеными и практиками стоит наиважнейшая задача кардиологии по разработке и внедрению эффективных, безопасных, адаптированных к российским условиям программ ранней реабилитации после хирургической коррекции приобретенной патологии клапанов сердца.

В настоящем исследовании проведен анализ безопасности разработанной программы ранней реабилитации, сравнительный анализ эффективности разработанной программы ранней реабилитации с физическими тренировками и стандартной программы реабилитации пациентов после хирургической коррекции ППС с позиции послеоперационной динамики толерантности к физической нагрузке, качества жизни и уровня тревоги и депрессии, ремоделирования камер сердца пациентов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Цель исследования – разработка программы ранней физической реабилитации пациентов после хирургической коррекции приобретенных клапанных пороков сердца на стационарном этапе с оценкой эффективности и безопасности данной методики.

Материалы и методы. Исследование было рекомендовано проблемной комиссией (приказ № 112 от 07.04.2020 г.) и одобрено Ученым Советом НИИ КПССЗ. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

В исследование включено 96 пациентов после изолированной коррекции приобретенных пороков клапанов сердца.

Критерии включения:

- Верифицированный диагноз приобретенного порока митрального и / или аортального клапана сердца;
- Изолированная операция по коррекции приобретенного порока митрального и / или аортального клапана сердца с ИК;
- Возраст ≥ 18 лет;

Критерии исключения:

- пациенты с приобретенными пороками клапанов сердца на фоне инфекционного эндокардита;
- гемодинамически значимые стенозы коронарных и периферических артерий, требующие реваскуляризации
- хроническая сердечная недостаточность III ст.;
- выраженная дыхательная недостаточность;
- аневризма сердца и сосудов;
- стойкое повышенное артериальное давление (систолическое давление выше 180 мм рт. ст. или диастолическое более 120 мм. рт. ст.);
- гипертермия;
- острый тромбоз;
- нарушения ритма и проводимости сердца: частая желудочковая экстрасистолия, стойкая синусовая тахикардия (более 120 уд/мин.), атриовентрикулярная блокада II и III ст., блокада левой ножки пучка Гиса;
- тяжелые сопутствующие заболевания, препятствующие участию в программе тренировок;
- тромбоэмболия легочной артерии менее 3 месяцев;
- резидуальный период острого нарушения мозгового кровообращения менее 3 месяцев с остаточным неврологическим дефицитом;

В соответствии с критериями включения в исследование в течение 2020-2022 года было включено 96 пациентов после хирургической коррекции ППС, проведенной в условиях искусственного кровообращения (ИК). В связи с низкой комплаентностью к физическим тренировкам и/или отказом от динамического наблюдения только 80 пациентов подвергнуты итоговому анализу (медиана возраста 60,8 [47,5;69,0]).

Поражение клапанного аппарата у включенных в исследование пациентов (n=80) представлено у 25 в виде стеноза митрального клапана (31,25 %), у 24 пациентов выявлена митральная недостаточность (30,0%), 18 пациентов (22,5%) имели стеноз/недостаточность МК и недостаточность ТК, в то время как у 13 пациентов имел место митрально-аортальный ППС (16,25 %). Более распространенной этиологией ППС была ревматическая болезнь сердца (n=42; 55,0 %), синдром соединительно-тканной дисплазии наблюдался у 26 пациентов (32,5%), частичный отрыв хорд МК явился причиной митральной недостаточности у 5 пациентов (6,25%), дегенеративные изменения АК и вторичная митральная недостаточность наблюдалась у 7 (8,75%) пациентов.

Изолированная пластика МК была выполнена 4 пациентам с ППС МК по поводу недостаточности МК на фоне синдрома соединительно-тканной дисплазии и частичного отрыва хорд МК (n=5), опорное кольцо Неокор установлено 28 пациентам с недостаточностью МК. У 43 пациентов было выполнено протезирование МК: механические протезы МЕДИНЖ-2 и St.Jude в митральную позицию были установлены 29 и 5 пациентам, соответственно, а биологический протез Юнилайн установлен 9 пациентам. Изолированная коррекция порока МК проведена 49 пациентам, двухклапанная коррекция 31 пациенту (коррекция порока МК и пластика ТК (n=18); коррекция митрально-аортального порока (n=13)). У 50% пациентов интраоперационно проводилось лигирование ушка ЛП, у 36,2 % пациентов интраоперационно проводилась радиочастотная абляция легочных вен по поводу имеющейся фибрилляции предсердий, биатриальная процедура MAZE IV проводилась у 7,5% пациентов.

После кардиохирургического вмешательства проводилась стандартная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности, реабилитационные мероприятия, такие как ранняя иммобилизация (с первых часов после оперативного вмешательства), занятия дозированной ходьбой и лечебной физкультурой со 2-х суток после операции с постепенным расширением двигательного режима. После стандартного клиничко-лабораторно-инструментального обследования, оценки внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ, начиная с 7-х суток после кардиохирургической коррекции ППС всем включенным в исследование пациентам проводилось нагрузочное

тестирование в виде спировелоэргометрии (СВЭМ) (спировелоэргометр Schiller, Германия). По результатам СВЭМ оценивался функциональный статус пациента и подбор персонализированной программы ранней реабилитации с физическими аэробными тренировками.

Исходно включенные в исследование пациенты (n=96) после проведенного СВЭМ методом случайной рандомизации были разделены на две группы: группа контроля (n=48) и основная группа (n=48). Анализу были подвергнуты только 80 пациентов (медиана возраста 60,8 [47,5;69,0]), что было связано с низкой комплаентностью к физическим тренировкам в основной группе (n=3), отказом от второго стационарного этапа реабилитации (n=5), невозможностью перевода на второй этап реабилитации ввиду выписки из стационара как контактного по COVID-19 (n=4), ввиду отказа от динамического наблюдения после выписки из стационара (n=3 основная группы/n=1 группа контроля) пациенты были исключены из финального анализа.

Пациентам группы контроля (n=47) с первых суток после операции начата стандартная программа кардиореабилитации (со 2-х суток лечебная физкультура с элементами дыхательной гимнастики и дозированная ходьба). Больным основной группы (n=33) на фоне стандартной медикаментозной терапии и стандартной кардиологической реабилитации, начиная минимум с 8-х суток после операции инициировались физические тренировки на тредмиле с персонализированным выбором программы тренировок с учетом результатов СВЭМ.

Характер тренировок на тредмиле подразумевал нагрузки низкой-умеренной интенсивности с индивидуальным расчетом скорости/угла наклона беговой дорожки при проведении тренировок (значение целевого потребления кислорода 45- 60% от VO_{2peak} , тренировочный пульс, не превышающий 75% от макс. частоты сердечных сокращений (ЧСС) при СВЭМ, воспринимаемое напряжение по шкале Борга, не превышающее 13 баллов по 20 -балльной шкале). Данная интенсивность нагрузки была выбрана в соответствии с рекомендациями по физическим тренировкам пациентам с хронической сердечной недостаточностью [143], и на основании рекомендаций по реабилитации пациентов после операции КШ [129], собственного опыта ранней реабилитации пациентов после планового КШ, проведенного в условиях ИК [131, 132].

Тренировка включала три этапа: подготовительный (5 мин), основной (5–30 мин) и заключительный (5 мин). В рамках подготовительной и заключительной стадий пациенты ходили по беговой дорожке со скоростью 1,5 км/ч на протяжении пяти минут. На основании результатов СВЭМ с учетом пикового потребления кислорода (VO_{2peak}) персонализированно рассчитывали мощность основного периода тренировки.

Интенсивность физической нагрузки во время тренировки не превышала 60% от VO_{2peak} .

Целевое потребление кислорода рассчитывали, как $VO_{2dest} = VO_{2peak} \times 0,6$ [8].

Расчет скорости тредмила проводили с помощью формулы [8]:

$$U = \frac{0,06 \cdot (VO_{2dest} - 3,5)}{0,1 + 0,018 \cdot \alpha}, \text{ где}$$

U – скорость тредмила, определенная в км/ч; α – угол наклона дорожки в градусах;
 VO_{2dest} – целевое потребление кислорода в мл/кг/мин.

Исходя из полученных значений целевого потребления кислорода определяли угол наклона беговой дорожки [8]. Тренировки на тредмиле проводили в первой половине дня: не ранее чем через 1,5 ч после еды и не ранее чем через час после предыдущих реабилитационных мероприятий. Продолжительность тренировок составила 14 дней.

Медиана пребывания пациента в стационаре после операции составила 10 суток. После выписки из стационара всех пациентов основной и контрольной групп переводили на II этап восстановительного лечения в отделение кардиологии и реабилитации (продолжительность этапа 15–18 суток). В рамках данного периода больные основной группы продолжали тренировки на тредмиле (минимум 14 тренировок), выполняли лечебную гимнастику с элементами дыхательных упражнений, дозированную ходьбу, также реабилитация включала массаж, занятия с психологом, посещение школы здоровья. В группе контроля выполнялись вышеописанные манипуляции за исключением тренировок на тредмиле.

Спустя 14 дней тренировок (медиана 24 сутки после операции) всем пациентам основной группы и спустя 24 суток после операции в группе контроля повторно проводилась СВЭМ, трансторакальная двумерная ЭхоКГ.

У всех пациентов, включенных в исследование, третий этап реабилитации проходил в амбулаторных условиях; кардиологом были даны рекомендации по домашним тренировкам, диете и образу жизни. Ежемесячно пациенты посещали школы здоровья, проходящие в очном и онлайн формате [144].

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica версия 6.1 для Windows (StatSoftInc., USA). Распределение данных отличалось от нормального. Данные представлены в виде абсолютных значений и их долей в процентах, а также медианы и межквартильного размаха. При оценке различий количественных показателей использовались непараметрические критерии Манна-Уитни. Для оценки различий качественных показателей применялся критерий Хи-квадрат Пирсона. Динамика показателей внутри группы оценивалась с помощью критерия Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. За время стационарного лечения у включенных в исследование пациентов с ППС после хирургической коррекции не было зарегистрировано жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, эпизодов коронарной недостаточности, нестабильности гемодинамики, диастаза грудины, развития синдрома полиорганной недостаточности.

Группа контроля (n=47) и основная группа (n=33) были сопоставимы по структуре поражения клапанного аппарата сердца до операции (стеноз МК у 14 пациентов группы контроля и 11 пациентов основной группы; недостаточность МК n=14/10; порок МК и недостаточность ТК n=11/7; порок МК и АК n=8/5, соответственно), параметрам интраоперационного периода и объему выполненного вмешательства (одноклапанная коррекция у 28 пациентов основной группы и 21 пациента в группе контроля; двухклапанная коррекция (МК+ТК) у 11 и 7 пациентов; двухклапанная коррекция (МК+АК) у 8 и 5 пациентов, соответственно (p<0,05)), а также сопоставимы по показателям трансторакальной ЭхоКГ и функциональному статусу на 7-е сутки после операции (Таблица 21).

На 7 сутки по данным СВЭМ в группе контроля ЧСС в покое зафиксирована на уровне 80,0 [75,3; 89,0] уд/мин, ЧСС на максимуме нагрузки составила 92,9 [89,1; 117,5] уд/мин; в основной группе до инициации программы тренировок по данным СВЭМ данные показатели составили 82,5 [76,3; 90,2] уд в мин в покое и 94,3 [87,8; 120,4] уд в мин на максимуме нагрузки, соответственно (без значимых различий между группами; p<0,05).

После 14-дневного курса тренировок проведена оценка безопасности и эффективности программы ранних аэробных физических тренировок на тредмиле у пациентов после хирургической коррекции ППС. В течение физических тренировок не наблюдалось смены ритма, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, эпизодов ишемии, десатурации, не отмечено эпизодов гипотонии. Основным поводом для прекращения тренировки явились слабость и усталость пациентов.

В основной группе в результате тренировок прирост ЧСС на максимуме нагрузки не превышал рекомендуемые границы, что свидетельствовало об адекватной реакции пациента на нагрузку. До тренировки ЧСС в покое – 85,8 [73,0; 110,0] уд/мин, на максимуме нагрузки во время тренировки на тредмиле ЧСС составило – 114,2 [89,0; 141,0] уд/мин. Медиана SpO₂ до тренировки – 97,0 [96,0; 99,0] %, после тренировки – 96,8 [96,0; 98,0] %. Дельта прироста артериального давления в период тренировки составила не более 30 мм рт. ст.

По данным трансторакальной ЭхоКГ в двух группах наблюдалось равнозначное обратное ремоделирование левых камер сердца после выполненного хирургического

вмешательства. На фоне тренировок в основной группе не наблюдалось ухудшения параметров внутрисердечной гемодинамики. В основной группе выявлено уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка (ЛЖ) с 146,0 [123,0; 179,0] и 70,0 [51,0; 95,0] мл (на 7-е сутки после операции) до 131,0 [107,0; 140,0] ($p=0,001$) и 53,5 [41,0; 66,0] мл ($p=0,001$) соответственно, спустя 14 дней тренировок. В группе контроля наблюдалась сопоставимая с основной группой динамика конечно-диастолического объема ЛЖ с 151,0 [128,0; 183,0] до 134,0 [110,0; 147,0] ($p=0,003$) и конечно-систолического объема ЛЖ с 74,0 [55,0; 99,0] мл до 56,0 [43,0; 65,0] мл ($p=0,002$).

После хирургического лечения ППС выявлена значимая динамика конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ сопоставимая в обеих группах, в основной группе КДР ЛЖ снизился: с 5,9 [5,2; 6,4] см до 5,5 [4,8; 5,75] см ($p=0,02$), в группе контроля с 5,7 [5,0; 6,1] см до 5,4 [4,8; 5,7] см ($p=0,03$). Размеры левого предсердия уменьшились в обеих группах, но более значимо в основной группе (основная группа: с 5,3 [5,0; 5,6] см до 4,9 [4,5; 5,3] см, $p<0,001$; группа контроля: с 5,1 [4,8; 5,7] см до 4,9 [4,7; 5,2] см, $p=0,03$).

В двух группах наблюдалась также и равнозначная динамика показателей, характеризующих систолическую функцию правого желудочка по данным двумерной ЭхоКГ. Систолическая экскурсия кольца ТК (TAPSE) на 7-е сутки после операции была снижена как в основной группе 1,4 [1,2; 1,7] см, так и в группе контроля 1,5 [1,3; 1,7] см ($p=0,2$), что обусловлено характером обратного ремоделирования сердца в особенности у пациентов после пластики ТК ввиду его относительной недостаточности. У двух групп пациентов наблюдалось равнозначное увеличение TAPSE к 24-м суткам после операции: в основной группе до 1,55 [1,3; 1,75] см ($p=0,04$), в группе контроля до 1,6 [1,3; 1,8] см ($p=0,04$) см ($p=0,27$ между группами).

На фоне 14 дней тренировок в основной группе не обнаружено снижения фракции выброса левого желудочка (на 7-е сутки фракция выброса левого желудочка составила 58,6 [48,4; 63,2] %, через 14 дней тренировок 59,2 [50,4; 63,0]%) ($p=0,28$), не наблюдалось повышения давления в малом круге кровообращения (уровень систолического давления в легочной артерии на 7 сутки составил 34,7 [31,5; 36,5] мм рт.ст., через 14 дней тренировок 32,5 [30,5; 34,0] мм рт.ст. ($p=0,23$)).

Полученные данные демонстрируют, что раннее начало аэробных тренировок не отражается негативно на параметрах внутрисердечной гемодинамики и особенностях обратного ремоделирования сердца.

При оценке динамики функционального статуса на фоне 14-дневного курса тренировок по данным СВЭМ в основной группе отмечено значимое увеличение ТФН ($p=0,002$), увеличение Vo_{2peak} ($p=0,001$). В контрольной группе наблюдалась тенденция к

улучшению вышеуказанных параметров СВЭМ, однако без значимой динамики ($p=0,09/p=0,08$). При этом к 24 суткам величина Vo_2 peak и уровень ТФН у пациентов основной группы были значимо выше и динамика данных показателей была более выражена, чем в группе контроля (Таблица 25; Рисунок 16).

Таблица 25. Параметры функционального статуса и гемодинамики пациентов после хирургической коррекции ППС на 7-сутки после операции

Параметр	Основная группа (n=33)	Группа контроля (n=47)	p
Возраст на момент операции, лет	60,7 [47,5; 69,0]	61,3 [49,0; 67,6]	0,2
Пол, (мужчины, n,%)	18 (54,5%)	29 (61,7%)	0,24
Индекс массы тела на 7-е сутки после операции, кг/м ²	26,9 [24,7; 30,5]	27,2 [24,3; 31,6]	0,15
На 7 сутки после операции ФК ХСН, n (%):			
I	0 (0%)	0 (0%)	0,26 0,34
II	21 (63,64%)	29 (61,7%)	
III	12 (36,36%)	18 (38,3%)	
IV	0 (0%)	0 (0%)	
Ритм фибрилляция/трепетание предсердий на 7 сутки после операции, (n, %)	17 (51,5%)	23 (48,9%)	0,3
VO ₂ peak на 7-е сутки, мл/кг/мин	11,7 [8,8; 12,5]	11,5 [10,0; 12,2]	0,1
ТФН (Вт) на 7-е сутки	50,0 [50,0; 50,0]	50,0 [50,0; 75,0]	0,2
ФВ ЛЖ на 7 сутки, %	58,6 [48,4; 63,2]	56,9 [46,2; 62,8]	0,27
КДР ЛЖ, 7-е сутки, см	5,9 [5,2; 6,4] см	5,7 [5,0; 6,1]	0,1
Сист.ДЛА на 7 сутки, мм рт.ст.	34,7 [31,5; 36,5]	32,3 [29,7; 35,8]	0,36

Примечание: Vo_2 peak - пиковое потребление кислорода, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ТФН – толерантность к физической нагрузке, ФВ ЛЖ- фракция выброса левого желудочка, ФК – функциональный класс, сист. ДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

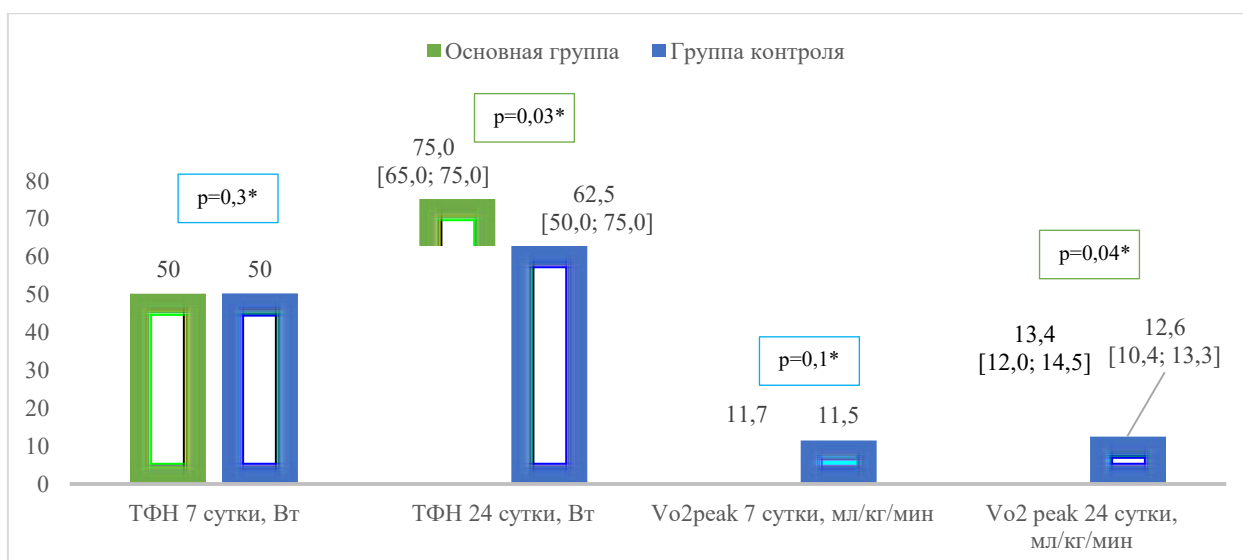
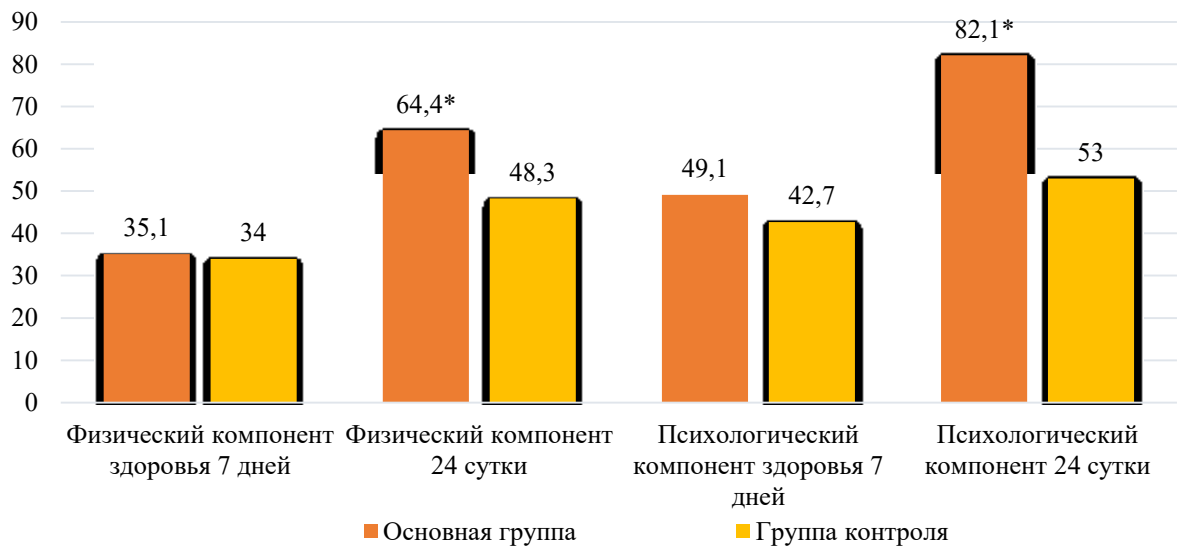


Рисунок 16. Динамика параметров СВЭМ в зависимости от включения в программу реабилитации аэробных физических тренировок в раннем послеоперационном периоде пациентов с ППС (основная группа) или применения стандартных методов послеоперационной кардиореабилитации (группа контроля).

*Примечание: ТФН – толерантность к физической нагрузке, Vo2peak- пиковое потребление кислорода; указанные p отражают различия в ТФН и Vo2peak между группами на 7 -сутки и на 24 сутки.

Проведение ранних физических тренировок отразилось и на значимом улучшении качества жизни пациентов основной группы при равнозначном уровне физического и психического компонента здоровья на 7-е сутки после операции в двух группах. Так, уровень физического компонента здоровья в основной группе улучшился с медианы 35,1 [33,2; 38,1] до 64,4 [53,4; 66,9] на фоне 14-и дней тренировок на тредмиле (p=0,03), компонент психологического здоровья улучшился с 49,1 [39,5; 63,4] до 82,1 [66,9; 88,1] (p=0,03). Динамика качества жизни в группе контроля была незначимой (p=0,1; p=0,16) (Рисунок 17).



Примечание: * значимые различия в основной группе в динамике физического ($p=0,03$) и психического компонента здоровья ($p=0,03$).

Рисунок 17. Динамика качества жизни согласно опроснику SF-36 в зависимости от включения в программу реабилитации аэробных физических тренировок в раннем послеоперационном периоде пациентов с ППС (основная группа) или применения стандартных методов послеоперационной кардиореабилитации (группа контроля).

На фоне 14 дней физических тренировок в основной группе отмечалось значимое увеличение количества лиц с отсутствием тревоги и депрессии с 9% до 27,3% ($p=0,04$), в том числе за счет близкого к значимому уменьшения клинически выраженной депрессии (с 30,3% до 15,3%; $p=0,07$) согласно шкале HADS (Рисунок 18).

В свою очередь, у пациентов группы контроля, проходящих стандартную программу послеоперационной кардиореабилитации, к 24 суткам наблюдения при оценке результатов шкалы HADS не было выявлено значимого уменьшения уровня тревоги и депрессии: динамика количества лиц без тревоги/депрессии (7 сутки - $n=7$ (14,9%)/ 24 сутки $n=10$ (21,3%) $p=0,12$), динамика количества пациентов с субклинической тревогой (7 сутки - $n=22$ (46,8%)/ 24 сутки - $n=26$ (55,3%) $p=0,1$) и субклинической депрессией (7 сутки - $n=24$ (51,1%)/ 24 сутки - $n=23$ (48,93%), $p=0,6$), клинически выраженной тревогой (7 сутки - $n=18$ (38,2%)/ 24 сутки - $n=12$ (25,5%) $p=0,08$) и клинически выраженной депрессией (7 сутки - $n=16$ (34%)/ 24 сутки - $n=13$ (27,7%) $p=0,16$).

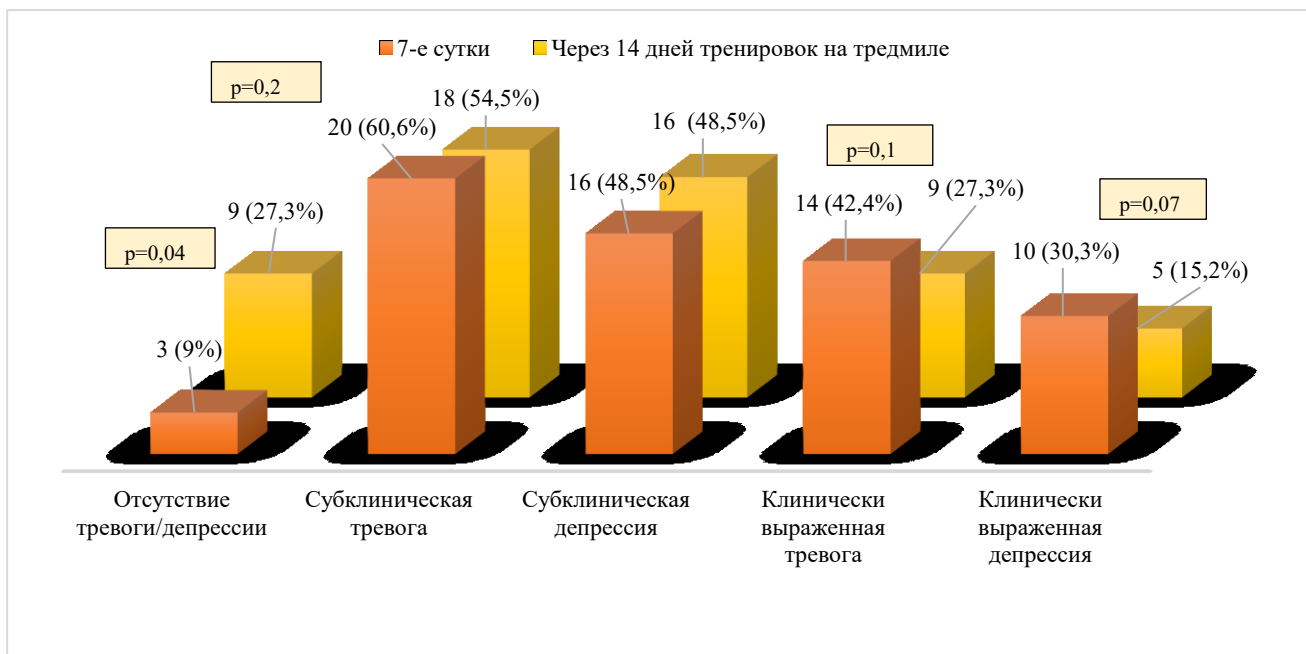


Рисунок 18. Динамика уровня тревоги и депрессии у пациентов основной группы через 14 дней аэробных тренировок на тредмиле, инициированных в раннем послеоперационном периоде

Впервые на основании проведенного анализа определены минимально-возможные сроки начала ранних физических тренировок и их характер в рамках программы ранней реабилитации пациентов после коррекции ППС, продемонстрирована безопасность и эффективность разработанной программы ранней реабилитации пациентов с ППС с неосложненным послеоперационным периодом.

Обсуждение. Безопасность физических тренировок, начатых в течение первого месяца после операции, а также их положительное влияние на функциональный статус пациентов продемонстрированы результатами одноцентровых наблюдательных и рандомизированных клинических исследований [133, 145-152] на примере пациентов после хирургической коррекции аортальных [147] и митральных пороков сердца [149, 152]. В представленных публикациях нет единообразия сроков начала реабилитации с физическими тренировками и их интенсивности, характера физических упражнений, а также единообразия когорты пациентов, перенесших хирургическую коррекцию ППС.

По результатам отечественного одноцентрового исследования продемонстрирован эффект и безопасность тренировок различной интенсивности в раннем периоде у пациентов после операции на открытом сердце. Эффект данной программы ранней реабилитации отразился в уменьшении индекса массы тела, КДР ЛЖ, улучшении фракции выброса ЛЖ и функционального статуса тренирующейся группы пациентов [150, 151]. Более того, на основании полученных результатов исследования были разработаны протоколы перехода

от аэробных физических тренировок умеренной интенсивности к интервальным тренировкам высокой интенсивности среди взрослых пациентов после операций на открытом сердце. Однако в данное исследование была включена объединенная когорта пациентов с различной кардиологической патологией: после КШ, после протезирования МК, протезирования АК, реконструкции ТК, также и пациенты после сочетанного кардиохирургического вмешательства. При этом инициация физических тренировок у данных пациентов приходилась после 16-х суток послеоперационного периода, то есть начиная уже со второго периода стационарного этапа послеоперационной реабилитации [150, 151].

Одним из первых рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности программы комплексной реабилитации с применением аэробных физических тренировок уже через месяц после коррекции ППС в дополнении к стандартной кардиореабилитации, явилось исследование CopenHeartVR [149]. Пациентам после хирургического вмешательства на АК (62%), МК (36%) или ТК/легочном клапане (2%) в течение месяца после хирургической коррекции ППС иницировалась программа физических тренировок интенсивностью от 70% до 85% от уровня макс. ЧСС (65%-75% Vo_{2peak}) длительностью от 45 до 60 мин. В рамках данной программы применялись различные видов аэробных нагрузок: тредмил, эллипс, гребля, велосипед. В дни без аэробных физических тренировок пациентам было рекомендовано заниматься силовыми упражнениями, состоящими из одного подхода по 10 повторений для 6-и разных целевых групп мышц. Тренировку верхней части тела начинали не ранее, чем через три месяца после операции. С пациентами также проводились занятия с клиническим психологом. Длительность курса тренировок составила 12 недель. Применение вышеописанной программы комплексной кардиореабилитации по сравнению со стандартной реабилитацией (без структурированных физических тренировок и психологической поддержки) повлияло на значимое улучшение VO_{2peak} через 4 месяца после операции (24,8 мл/кг/мин против 22,5 мл/кг/мин, $p = 0,045$), но не повлияло на психологический компонент здоровья качества жизни (шкала SF-36) пациентов спустя 6 месяцев после операции (53,7 против 55,2 балла, $p=0,40$). При этом, отмечено, что комплексная кардиологическая реабилитация увеличила частоту несерьезных нежелательных явлений, о которых сообщали сами пациенты ($p = 0,02$) [148].

В июне 2022 года впервые опубликованы результаты Британского одноцентрового рандомизированного клинического исследования, посвященного ранней реабилитации пациентов после перенесенной стернотомии по поводу КШ и/или хирургической коррекции приобретенного порока МК/АК, с началом физических тренировок уже через 2 недели

после операции на сердце в дополнении к стандартным методам послеоперационной кардиореабилитации [145]. В рамках цитируемого исследования методом случайной рандомизации пациенты были разделены на две группы: в первой группе пациенты (n=80) после стернотомии подвергались стандартным методам кардиореабилитации с подключением аэробных тренировок на велоэргометре или тредмиле умеренной интенсивности (от 40 до 70% от макс. ЧСС) только спустя 6 недель после операции, в то время как во второй группе пациентов (n =78) через 2 недели после операции были начаты интервальные тренировки умеренной интенсивности в дополнении к стандартным методам кардиореабилитации. Весь курс кардиореабилитации длился 8 недель с выполнением тренировок 2 раза в неделю длительностью 1 час. Инициация физических тренировок на раннем послеоперационном этапе спустя 2 недели после вмешательства была столь же эффективной, как и начало тренировок через 6 недель после стернотомии. Группа ранней кардиореабилитации достигла такого же улучшения по функциональному статусу (динамика дистанции теста-6-минутной ходьбы), как и группа пациентов со стандартной послеоперационной кардиореабилитацией, однако на 4 недели раньше. Безопасность ранней кардиореабилитации, хотя и не была доказана однозначно, однако разницы между двумя группами исследования в вероятности возникновения у участников неблагоприятных или серьезных нежелательных явлений отсутствовала [145].

В нашем исследовании реабилитация с аэробными физическими тренировками на тредмиле началась уже с восьмых суток после хирургической коррекции приобретенного порока сердца, что кардинально отличается по срокам от ранее опубликованных работ.

Характер физических тренировок в рамках разработанной нами персонализированной программы ранней реабилитации пациентов с ППС подразумевал нагрузки умеренной интенсивности с индивидуальным расчетом скорости/угла наклона беговой дорожки при проведении тренировок (значение целевого потребления кислорода 60% от Vo_{2peak} , тренировочный пульс, не превышающий 75% от пикового ЧСС при СВЭМ, воспринимаемое напряжение по шкале Борга, не превышающее 13 баллов по 20 - балльной шкале). В нашем исследовании сессии тренировок проводились практически ежедневно на протяжении 14 дней, что также является одним из отличий от программ тренировок, опубликованных ранее, где сессии тренировок проводились 2 раза в неделю [145].

Спустя 14 дней тренировок полученные результаты свидетельствовали о безопасности и эффективности персонализированной программы ранней реабилитации пациентов с ППС, проявляясь отсутствием ухудшения параметров внутрисердечной гемодинамики, более значимом улучшении функционального статуса пациентов (динамика

Vo₂peak и ТФН по данным СВЭМ), по сравнению с группой пациентов со стандартной послеоперационной кардиореабилитацией.

Данные нашего исследования согласуются с результатами пилотной работы Ambari A. с соавторами [152], где у пациентов после хирургической коррекции митральных пороков сердца ревматического генеза продемонстрирован положительный эффект ранней послеоперационной реабилитации на динамику Vo₂ peak и дистанцию теста-6-минутной ходьбы к окончанию II-го этапа реабилитации. Ранняя реабилитации в данном исследовании была начата через 2 недели после коррекции митрального порока сердца, состояла минимум из 12 сессий, включающих аэробные тренировки и статические нагрузки.

Как и в нашей работе результаты исследования Ambari A. получены на пациентах с основным-митральным пороком сердца, однако исследование данного коллектива авторов носит ретроспективный характер, и срок инициации тренировок обозначен на неделю позже, чем в нашей работе. Более того, уровень VO₂peak в данной работе определялся с использованием формулы Cahallin ($Vo_2peak = (\text{дистанция в тесте 6-минутной ходьбы} * 0,06) - (0,104 * \text{возраст}) + (0,052 * \text{вес}) + 2,9$), а не при проведении СВЭМ [152].

Для формирования окончательных выводов о сроках и характере ранней реабилитации пациентов после хирургической коррекции ППС необходимы крупные многоцентровые исследования, изучение безопасности реабилитации на ранних сроках у данной когорты больных в зависимости от типа и объема хирургического вмешательства (двух-/трехклапанная коррекция, дополнительные вмешательства в виде радиочастотной абляции легочных вен и ушивания ушка левого предсердия интраоперационно, сочетанная операция КШ и коррекция клапана), характера сопутствующей патологии; необходима оценка отдаленных результатов разработанной программы послеоперационной реабилитации.

Инициация физических аэробных тренировок на раннем стационарном этапе в рамках неосложненного послеоперационного периода пациентов, перенесших хирургическую коррекцию приобретенного порока МК, важна с точки зрения более быстрого восстановления физического статуса пациента, возвращения пациента к трудовой деятельности и уменьшения риска инвалидизации пациента. Именно ранние физические тренировки за счет комплексного механизма способны повлиять на статус кардиологических пациентов, уменьшая потребность миокарда в кислороде, улучшая эндотелиальную функцию, вегетативный тонус, вызывая прокоагулянтный эффект, подавление воспалительного процесса и улучшение кровоснабжения органов и тканей [149, 150].

В нашем исследовании пациенты двух групп после прохождения второго стационарного этапа реабилитации наблюдались у кардиолога в амбулаторных условиях, выполняя рекомендованные домашние тренировки в рамках третьего этапа реабилитации, и получая рекомендации по образу жизни и диете. В рамках следующего этапа исследования планируется оценить ранний и отдаленный эффект разработанной программы ранней послеоперационной реабилитации на функциональный статус, качество жизни и эмоциональное состояние, комплаентность к медикаментозной терапии и рекомендациям по образу жизни, прогноз пациентов с ППС.

Заключение

Впервые на основании проведенного анализа разработана программа ранней реабилитации для пациентов после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца, определены сроки начала ранних физических тренировок и их характер. Для когорты пациентов после хирургической коррекции ППС, имеющих неосложненное течение послеоперационного периода, рекомендовано инициировать ранние физические тренировки на тредмиле, начиная, минимум с 8-суток после операции, низкой-умеренной интенсивности с индивидуальным расчетом скорости/угла наклона беговой дорожки при проведении тренировок (значение целевого потребления кислорода не более 60% от Vo_{2peak} , тренировочный пульс, не превышающий 75% от пикового ЧСС при СВЭМ, одышка по Боргу, не превышающая 13 баллов по 20 -балльной шкале).

Проведение ранней стационарной реабилитации, включающей 14-дневные физические тренировки низкой-умеренной интенсивности с учетом показателей кардиопульмонального теста (толерантность к физической нагрузке, пиковое потребление кислорода, реакция ЧСС на нагрузку) и с индивидуальным расчетом скорости/угла наклона беговой дорожки, у пациентов после хирургической коррекции приобретенного порока клапанов сердца, показало свою эффективность и безопасность в виде увеличения толерантности к физической нагрузке и пикового потребления кислорода, улучшения физического и психологического компонентов качества жизни, влияя на уменьшение количества пациентов, испытывающих тревогу и депрессию, при этом, не ухудшая параметры внутрисердечной гемодинамики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Hoole, Stephen P; Bambrough, Paul (2020). Recent advances in percutaneous coronary intervention. *Heart*, (), heartjnl-2019-315707–. doi:10.1136/heartjnl-2019-315707
2. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, Stone GW, Bangalore S, Spertus JA, Mark DB, Alexander KP, Shaw L, Berger JS, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Rosenberg Y. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J*. 2018 Jul;201:124-135. doi: 10.1016/j.ahj.2018.04.011. Epub 2018 Apr 21. PMID: 29778671; PMCID: PMC6005768.
3. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40 (2): 87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
4. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
5. Российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение стационаре. Барбараш О.Л., Бернс С.А., Шмидт Е.А., и др. *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25. № 10. С. 159-167
6. Шмидт Е.А., Бернс С.А., Неешпапа А.Г., Барбараш О.Л и др. Особенности госпитального течения тромбоэмболии легочной артерии у пациентов различных возрастных групп. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2423.
7. Wikkels A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis // *Anaesthesia*. – 2017. – Т. 72. – №
8. Буланов А.Ю. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген / А. Ю. Буланов, К. В. Яцков, Е. Л. Буланова, Н. В. Доброва // *Вестник интенсивной терапии* – 2017. – № 1 – 5–11с.
9. Korpallova B. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases / B. Korpallova, M. Samos, T. Bolek, I. Skornova, F. Kovář, P. Kubisz, J. Stasko, M. Mokan // *Clin. Appl. Thromb.* – 2018. – Т. 24 – № 8 – 1199– 1207с.
10. Тест генерации тромбина в оценке гиперкоагуляционных состояний. Беляков Е.С., Мельничук Е.Ю. *Моя профессиональная карьера*. 2019. Т. 1. № 7. С. 111-115,
11. Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clinical Chemistry*. 2016;62(5):699–707. DOI: 10.1373/clinchem.2015.248625,
12. Вавилова Т. В. Антикоагулянтная активность прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови как инструмент обеспечения эффективности и безопасности приема препаратов. *Кардиология*. 2019;59(11S):28–35
13. Fadeeva O.A., Panteleev M.A., Karamzin S.S., Balandina A.N., Smirnov I.V., Ataulkhanov F.I. Thromboplastin immobilized on polystyrene surface exhibits kinetic characteristics close to those for the native protein and activates in vitro blood coagulation similarly to thromboplastin on fibroblasts. *Biochemistry (Mosc)* 2010; 75: 734–43
14. Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ. М.: Ньюдиамед, 2015. [Bulanov A. Yu. Tromboelastografi ya v sovremennoi klinicheskoi praktike. Atlas TEG. Moscow: N`udiamed, 2015. (In Russ)]
15. Пронин А.Г. Анализ результатов лечения и качества жизни через 6 месяцев у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии на фоне лечения тромболитическими и антикоагулянтными препаратами. Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2019; 8 (3): 274-278.

16. Couturaud F, Pernod G, Presles E et al. Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial. *Haematologica*. 2019;104(7):1493-1501. doi: 10.3324/haematol.2018.210971.
17. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of the non – vitamin K antagonist oral anticoagulants / A. Cuker, D.M. Siegal, M.A. Crowther et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014 – Vol. 64 – P. 1128-1139.
18. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report // *CHEST*. 2016. Vol. 149, №2. P. 315-352. doi:10.1016/j.chest.2016.08.1442
19. Dolgov V.V., Vavilova T.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of hemostatic disorders. - Tver: Triada; 2019. - 400 p. [Russian: Долгов В.В., Вавилова Т.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – Тверь: Триада, 2019. – 400с]. ISBN 978-5- 94789-877-4
20. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. João D Dias 1, Katherine Norem, Derek D Doorneweerd, Robert L Thurer, Mark A Popovsky, Laurel A Omert *Arch Pathol Lab Med*. 2015 May;139(5):665-73. doi: 10.5858/arpa.2014-0170-OA.
21. Effects of direct oral anticoagulants on thromboelastographic parameters and fibrin clot properties in patients with venous thromboembolism. M Kopytek, M Zabczyk, J Natorka, K P Malinowski, A Undas, *J Physiol Pharmacol*. 2020;71(1). doi: 10.26402/jpp.2020.1.03.
22. Паршина С.С. Глобальный тест тромбодинамики в диагностике и лечении больных сердечно-сосудистой патологией. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016;6 (8): 1437-1438.
23. Kreutz R, Persson PB, Kubitzka D, Thelen K, Heitmeier S, Schwerts S et al. Dissociation between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily rivaroxaban and twice-daily apixaban: a randomized crossover study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(10):2017–28. DOI: 10.1111/jth.13801
24. Паршина С.С. Глобальный тест тромбодинамики в диагностике и лечении больных сердечно-сосудистой патологией. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016;6 (8): 1437-1438.
25. Шатохин Ю.В., Шлык И.Ф., Снежко И.В., Шатохина О.Н., Простов И.И., Бурнашева Е.В. и др. Новый метод исследования гемостаза – тромбодинамика (обзор литературы). Оптимизация диагностики и лечения заболеваний системы крови: материалы межрегиональной научно-практической конференции гематологов с международным участием, Ростов-на-Дону, 24-25 ноября 2017. С. 34-39.
26. Бернс С.А., Шмидт Е.А., Нагирняк О.А. Ведение пациентов с тромбоэмболией легочной артерии в условиях кардиологического стационара с позиций современных рекомендаций Европейского общества кардиологов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;(4):90-96. doi 10.17802/2306-1278-2015-4-90-96
27. Фанаскова Е.В., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Тютрин И.И., Пенская Т.Ю., Учасова Е.Г., Дылева Ю.А., Барбараш О.Л. Возможность применения метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для оценки гемостатического потенциала крови при операциях коронарного шунтирования на фоне длительной аспиринотерапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 145–155. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-3-145-155
28. Синицкий М. Ю., Цепочкина А. В., Хуторная М. В., Понасенко А. В., Сумин А. Н. Генетические основы кардиотоксичности антрациклинов: обзор литературы // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2021. – Т. 6, № 4. – С. 27-38. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.4.3
29. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC 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):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
30. Biersmith MA, Tong MS, Guha A, et al. Multimodality Cardiac Imaging in the Era of Emerging Cancer Therapies. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013755. doi: 10.1161/JAHA.119.013755
 31. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circulation Research*. 2016;118:1008–1020. doi:10.1161/circresaha.115.303633
 32. Cherata DA, Donoiu I, Diaconu R, et al. Longitudinal strain analysis allows the identification of subclinical deterioration of right ventricular function in patients with cancer therapy-related left ventricular dysfunction. *Discoveries (Craiova)*. 2019;7(2):e94. doi: 10.15190/d.2019.7
 33. Planek MIC, Manshad A, Hein K, et al. Prediction of doxorubicin cardiotoxicity by early detection of subclinical right ventricular dysfunction. *Cardiooncology*. 2020;6:10. doi: 10.1186/s40959-020-00066-8
 34. Zhao R, Shu F, Zhang C, et al. Early detection and prediction of Anthracycline-induced right ventricular Cardiotoxicity by 3- dimensional echocardiography. *JACC: CardioOncology*. 2020;2(1):13–22. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.007
 35. Tadic M, Cuspidi C, Bombelli M, et al. Right heart remodeling induced by arterial hypertension: Could strain assessment be helpful? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(2):400-7. doi: 10.1111/jch.13186
 36. Surkova E, Muraru D, Genovese D, et al. Relative Prognostic Importance of Left and Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Cardiac Diseases. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2019;32(11):1407-15. doi:10.1016/j.echo.2019.06.009
 37. Sumin AN, Korok EV, Sergeeva TJ. Preexisting Right Ventricular Diastolic Dysfunction and Postoperative Cardiac Complications in Patients Undergoing Nonemergency Coronary Artery Bypass Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Mar;35(3):799-806. doi: 10.1053/j.jvca.2020.09.100
 38. Tello K, Seeger W, Naeije R, et al. Right heart failure in pulmonary hypertension: Diagnosis and new perspectives on vascular and direct right ventricular treatment. *Br J Pharmacol* 2021;178:90-107. doi: 10.1111/bph.14866
 39. Amsallem M, Mercier O, Kobayashi Y, et al. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail*. 2018;6(11):891-903. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.022
 40. Tadic M, Cuspidi C, Hering D, et al. The influence of chemotherapy on the right ventricle: did we forget something? *Clin Cardiol*. 2017;40(7):437-443. doi: 10.1002/clc.22672
 41. Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., et al. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(3):145-154. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., и др. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал* 2017;3(143):145–154. doi. 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
 42. Ansheles A.A., Sergienko I.V., Prus Yu.A., et al. Nuclear imaging of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2537. (In Russ.) Аншелес А. А., Сергиенко И. В., Прус Ю. А., и др. Радионуклидная диагностика кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2537. doi:10.15829/1728-8800-2021-2537
 43. Barthur A, Brezden-Masley C, Connelly KA, et al. Longitudinal assessment of right ventricular structure and function by cardiovascular magnetic resonance in breast cancer

- patients treated with trastuzumab: a prospective observational study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):44. doi: 10.1186/s12968-017-0356-4
44. de Souza TF, Silva TQ, Antunes-Correa L, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of right ventricular remodeling after anthracycline therapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):17132. doi: 10.1038/s41598-021-96630-y
 45. Miao Y, Zhang W, Zhong Y, et al. Diastolic function of the right ventricle is impaired in experimental type 2 diabetic rat models. *Turk J Med Sci* 2014;44:448-453. doi: 10.3906/SAG-1212-12
 46. Murch SD, La Gerche A, Roberts TJ, et al. Abnormal right ventricular relaxation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2015;5:370-375. doi: 10.1086/681268
 47. Sumin AN, Korok EV, Sergeeva TY. Impaired right ventricular filling in patients with a chronic coronary syndrome. *Med Ultrason.*2021;23(3). doi: 10.11152/mu-2747
 48. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. // *Eur Heart J.* – 2014 – V.35. – N.37. – P.2541-619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
 49. Clinical frailty scale and outcome after coronary artery bypass grafting / Reichart D, Rosato S, Nammias W, et al. // *Eur J Cardiothorac Surg* – 2018 – Jun 11. doi:10.1093/ ejets/ezy222.
 50. Effect of Perioperative Neuromuscular Electrical Stimulation in Patients Undergoing Cardiovascular Surgery: A Pilot Randomized Controlled Trial / Kitamura H, Yamada S, Adachi T, et al. // *Semin Thorac Cardiovasc Surg* – 2019 – V.31. – N.3. – P.361–367.
 51. Evaluation of Skeletal Muscle Function and Effects of Early Rehabilitation during Acute Heart Failure: Rationale and Study Design / Węgrzynowska-Teodorczyk K, Siennicka A, Josiak K, et al. // *Biomed Res Int.* – 2018 – 2018 – 6982897. doi:10.1155/2018/6982897.
 52. Exercise capacity and mortality in patients with ischemic left ventricular dysfunction randomized to coronary artery bypass graft surgery or medical therapy: an analysis from the STICH Trial / Stewart RAH, Szalewska D, She L, et al. // *JACC HF* – 2014 – N.2. – C.335-343. doi:10.1016/j.jchf.2014.02.009.
 53. Feasibility of neuromuscular electrical stimulation immediately after cardiovascular surgery / Iwatsu K, Yamada S, Iida Y, et al. // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2015 – N.96. – P:63-68.
 54. Frailty and prognosis in advanced heart failure / Boxer RS, Shah KB, Kenny AM // *Curr Opin Support Palliat Care* – 2014 – V.8. – N.1. – P.25-29. doi:10.1097/SPC.0000000000000027.
 55. Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery / Waite I, Deshpande R, Baghai M, et al. // *J Cardiothorac Surg.* – 2017 – V.12. – N.1. – P.91. doi:10.1186/s13019-017-0655-8.
 56. Muscle strength as a predictor of longterm survival in severe congestive heart failure / Hulsmann M, Quittan M, Berger R, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2004 – N.6. – P.101-107. doi:10.1016/j.ejheart.2003.07.008.
 57. Neuromuscular electrical stimulation may attenuate muscle proteolysis after cardiovascular surgery: A preliminary study / Iwatsu K, Iida Y, Kono Y, et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2017 – V.153. – N.2. – P.373–379.e1.
 58. Protocol for the PREHAB study-Preoperative Rehabilitation for reduction of Hospitalization After coronary Bypass and valvular surgery: a randomised controlled trial / Stammers AN, Kehler DS, Afilalo J, et al. // *BMJ Open.* – 2015 – V.5. – N.3. – e007250. doi:10.1136/bmjopen-2014-007250.

59. Psoas Muscle Size Predicts RiskAdjusted Outcomes After Surgical Aortic Valve Replacement / Hawkins RB, Mehaffey JH, Charles EJ, et al. // *Ann Thorac Surg* . – 2018 – V.106. – N.1. – P.39-45. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.02.010.
60. Skeletal muscle abnormalities in heart failure / Kinugawa S, Takada S, Matsushima S, et al. // *Int Heart J*. – 2015 – V.56. – N.5. – P.475-484. doi:10.1536/ihj.15-108.
61. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Final Report. Available at: <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/Default.aspx>. Accessed April 1, 2014.
62. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (пересмотр 2016г) / Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. // *Журнал Сердечная недостаточность* – 2017 – N.1. – С.3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
63. Коморбидная патология при ишемической болезни сердца среди пациентов кардиохирургических центров Челябинска и Кемерово / Эфрос Л.А., Лукин О.П., Самородская И.В., и др. // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2017 – Т.6. – N.4. – С.71-9. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-4-71-79.
64. Прогностическое значение показателей диастолической функции левого желудочка и мышечного статуса у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Сумин А.Н., Кобякова О.В., Галимзянов Д.М. // *Кардиология* – 2007 – N.6. – С.45-50.
65. Реабилитация в отделениях интенсивной терапии и реанимации: электростимуляция скелетных мышц / Безденежных А.В., Сумин А.Н. // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* – 2016 – Т.9. – N.6. – С.61-7. doi:10.17116/kardio20169661-67.
66. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитации и вторичная профилактика / Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л. и др. // *Кардиосоматика* – 2016 – Т.7. – N. 3-4. С.5-71. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
67. Сумин А.Н., Беялов Ф.И. Предоперационная подготовка в кн.: Клинические рекомендации по кардиологии. Ред. Беялова Ф.И. 8-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. Гл.7. С.169-89. ISBN: 978-5-9704-4141-1.
68. Способ лечения больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью: пат. 2142825 С1 RU: МПК А61N1/36, А61N1/18 / Сумин А. Н., Доронин Д. В., Михайлов В. П., Галимзянов Д. М. ; заявитель и патентообладатель Государственный научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей. – № 96124108/14 ; заявл. 24.12.1996 ; опубл. 24.12.1999.
69. 2017 ACC/AHA/HFSA/ISHLT/ACP Advanced Training Statement on Advanced Heart Failure and Transplant Cardiology (Revision of the ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 Clinical Competence Statement on Management of Patients With Advanced Heart Failure and Cardiac Transplant): A Report of the ACC Competency Management Committee / Jessup M, Drazner MH, Book W et al. // *Circ Heart Fail*. – 2017 – V.10. – N.6. - e000021. doi: 10.1161/HHF.0000000000000021
70. Exercise as a Therapeutic Strategy for Sarcopenia in Heart Failure: Insights into Underlying Mechanisms / Cho J, Choi Y, Sajgalik P et al. // *Cells* – 2020 – V.9. – N.10. – P.2284. doi:10.3390/cells9102284
71. Exercise capacity and mortality in patients with ischemic left ventricular dysfunction randomized to coronary artery bypass graft surgery or medical therapy: an analysis from the STICH Trial / Stewart RAH, Szalewska D, She L, et al. // *JACC HF* – 2014 – N.2. – С.335-343. doi:10.1016/j.jchf.2014.02.009.
72. Exploring the Mechanism of Skeletal Muscle in a Tacrolimus-Induced Posttransplantation Diabetes Mellitus Model on Gene Expression Profiles / Zheng C, Wang C, Zhang T et al. // *J Diabetes Res*. – 2020 – N.10. – P.6542346. doi: 10.1155/2020/6542346.

73. Neuromuscular electrical stimulation is feasible in patients with acute heart failure / Kondo T, Yamada S, Tanimura D et al. // *ESC Heart Fail.* – 2019 – V.6. – N.5. – P.:975-982. doi: 10.1002/ehf2.12504
74. Randomised feasibility trial into the effects of low-frequency electrical muscle stimulation in advanced heart failure patients / Ennis S, McGregor G, Hamborg T et al. // *BMJ Open* – 2017 – V.11. – N.7(8). – e016148. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016148
75. Skeletal muscle electrical stimulation improves baroreflex sensitivity and heart rate variability in heart failure rats / Lazzarotto Rucatti A, Jaenisch RB, Rossato DD et al. // *Auton Neurosci* – 2015 – N.193. – P.92-96. doi: 10.1016/j.autneu.2015.08.008
76. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Final Report. Available at: <http://www.health.gov/PAGuidelines/Report/Default.aspx>. Accessed April 1, 2014.
77. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (пересмотр 2016г) / Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. // *Журнал Сердечная недостаточность* – 2017 – N.1. – С.3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
78. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитации и вторичная профилактика / Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л. и др. // *Кардиосоматика* – 2016 – Т.7. – N. 3-4. С.5-71. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
79. Mancía G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F.; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 2014; 23(1) 3-16. doi: 10.3109/08037051.2014.868629.
80. SPRINT Research Group, Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., Reboussin D.M., Rahman M., Oparil S., Lewis C.E., Kimmel P.L., Johnson K.C., Goff D.C. Jr., Fine L.J., Cutler J.A., Cushman W.C., Cheung A.K., Ambrosius W.T. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(22): 2103-2116. doi: 10.1056/NEJMoal511939.
81. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012; 125(13): 1635-1642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
82. Krum H., Schlaich M., Whitbourn R., Sobotka P.A., Sadowski J., Bartus K., Kapelak B., Walton A., Sievert H., Thambar S., Abraham W.T., Esler M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373(9671): 1275-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
83. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A., Schlaich M.P., Schmieder R.E., Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9756): 1903-1909. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
84. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 2011; 57(5): 911-917. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014.
85. Sievert H, Schofer J, Ormiston J., Hoppe U.C., Meredith I.T., Walters D.L., Azizi M., Diaz-Cartelle J., Cohen-Mazor M. Renal denervation with a percutaneous bipolar radiofrequency balloon catheter in patients with resistant hypertension: 6-month results from the REDUCE-HTN clinical study. *EuroIntervention.* 2015; 10(10): 1213-1220. doi: 10.4244/EIJY14M12_01.

86. de Jong M.R., Adiyaman A., Gal P., Smit J.J., Delnoy P.P., Heeg J.E., van Hasselt B.A., Lau E.O., Persu A., Staessen J.A., Ramdat Misier A.R., Steinberg J.S., Elvan A.. Renal Nerve Stimulation-Induced Blood Pressure Changes Predict Ambulatory Blood Pressure Response After Renal Denervation. *Hypertension*. 2016; 68(3): 707-714. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07492.
87. Okada, T., Pellerin, O., Savard, S. et al. Eligibility for Renal Denervation: Anatomical Classification and Results in Essential Resistant Hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 38, 79–87 (2015). <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0865-6>
88. Baev AE, Pekarskij SE, Mordovin VF et al. Renal'naja denervacija. Optimizacija tehniki. Jeffektivnost' i bezopasnost'. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii*. 2013; 35: 24. [In Russ]
89. Chen W, Ling Z, Du H et al. The effect of two different renal denervation strategies on blood pressure in resistant hypertension: Comparison of full-length versus proximal renal artery ablation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016. doi: 10.1002/ccd.26594
90. Pua U, Tang AA, Ooi YW et al. Safety and Feasibility of Renal Sympathetic Denervation in Patients With Insufficient Renal Artery Length. *Vasc Endovascular Surg*. 2016; 50(1):63-67
91. Сайганов С.А., Гришкин Ю.Н. Влияние полных атриовентрикулярных блокад на гемодинамику у больных с нижними инфарктами миокарда. *Вестник аритмологии*. 2009; 58: 11-14. [Sayganov S.A., Grishkin Yu.N. Influence of complete atrioventricular block of complete atrioventricular block on hemodynamics of patients with inferior myocardial infarction. *Journal of Arrhythmology*. 2009;(58):10-14. (In Russ.)]. ISSN 2658-7327.
92. Кушаковский М. С., Гришкин Ю. Н. Аритмии сердца: Руководство для врачей. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2020; 720 с. [Kushakovsky M. S., Grishkin Yu. N. *Cardiac arrhythmias: A guide for physicians*. St. Petersburg: Foliant Publishing House LLC, 2020; 720 p.] ISBN 978-5-93929-245-0
93. Frequency and Significance of High-Degree Atrioventricular Block and Sinoatrial Node Dysfunction in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Naoki Misumida, Gbolahan O Ogunbayo, Sun Moon Kim, , Ahmed Abdel-Latif, Khaled M Ziada, Claude S Elayi. *Am J Cardiol*. 2018 Nov 15;122 (10): 1598-1603. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.08.001>.
94. Голицын С. П., Кропачева Е.В., Майков Е. Б., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца и проводимости. *Кардиологический вестник*. 2014; 9(2): 3-43. [Golitsyn S. P., Kropacheva E. V., Maikov E. B., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias and conduction. *Cardiological Bulletin*. 2014; 9 (2): 3-43. (In Russ.)] https://cardioweb.ru/files/Cardiovest/Kardiovest_3_2014.pdf.
95. Осмоловский А.Н., Бабенков Л.В. Брадиаритмии в остром периоде инфаркта миокарда: клиника, лечение и профилактика. Витебск. 2012. 255 с. [Osmolovsky A.N., Babenkov L.V. *Bradyarrhythmias in the acute period of myocardial infarction: clinic, treatment and prevention*. Vitebsk. 2012. 255 p.] <http://elib.vsmu.by/handle/123/10921>.
96. Ефимова Н.Ю., Чернов В.И., Ефимова И.Ю., Ахмедов Ш.Д., Лишманов Ю.Б. Изменение мозгового кровотока и когнитивной функции у больных, перенесших операцию коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Кар-диология*. 2015;55(6): 40-46.
97. Fink H.A., Hemmy L.S., MacDonald R., Carlyle M.H., Olson C.M., Dysken M.W., McCarten J.R., Kane R.L., Garcia S.A., Rutks I.R., Ouellette J., Wilt T.J. Intermediate- and long-term cognitive outcomes after cardiovascular procedures in older adults: a systematic re-view. *Ann Intern Med*. 2015;163(2):107-117. <https://doi.org/10.7326/M14-2793>.

98. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Изменения электроэнцефалограммы у пациентов с ранней и стойкой послеоперационной когнитивной дисфункцией при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением. *Неврологический журнал*. 2017; 22 (3): 136-141. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-3-136-141>.
99. Акчурин РС, Ширяев АА, Васильев ВП, Галяутдинов ДМ, Власова ЭЕ. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2017;21(3S):34-44. DOI:10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44 5.
100. Gorelick P.B. Prevention of cognitive impairment: scientific guidance and windows of opportunity. *J Neurochem*. 2018; 144(5):609-616. <https://doi.org/10.1111/jnc.14113>.
101. Patel N., Minhas J.S., Chung E.M.L. Risk factors associated with cognitive decline after cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2015; (5):1-12. <https://doi.org/10.1155/2015/370612>.
102. Жаворонкова Л.А., Максакова О.А., Шевцова Т.П., Морареску С.И., Купцова С.В., Кушнир Е.М., Иксанова Е.М. Двойные задачи — индикатор особенностей когнитивного дефицита у пациентов после черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(8):46-52. DOI:10.17116/jnevro201911908146).
103. Ozdemir RA, Contreras-Vidal JL, Lee BC, Paloski W.H. Cortical activity modulations underlying age-related performance differences during posture-cognition dual tasking. *Exp Brain Res*. 2016;234;11:3321-3334. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4730-5>
104. He Y, Yang L, Zhou J, Yao L, Pang MYC. Dual-task training effects on motor and cognitive functional abilities in individuals with stroke: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2018;32:7:865-877.doi.org/10.1177/0269215518758482
105. Pereira Oliva HN, Mansur Machado FS, Rodrigues VD, Leão LL, Monteiro-Júnior RS. The effect of dual-task training on cognition of people with different clinical conditions: An overview of systematic reviews. *IBRO Rep*. 2020; 9:24-31. doi: 10.1016/j.ibror.2020.06.005.
106. Жаворонкова Л.А., Кушнир Е.М., Жарикова А.В., Купцова С.В., Шевцова Т.П., Куликов М.А., Воронов В.Г. Электроэнцефалографические характеристики здоровых людей с разной успешностью выполнения двойных задач (позный контроль и счет). *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2015;65(5):597-606
107. Sobol NA, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, Vestergaard K, Brændgaard H, Gottrup H, Lolk A, Wermuth L, Jakobsen S, Laugesen L, Gergelyffy R, Høgh P, Bjerregaard E, Siersma V, Andersen BB, Johannsen P, Waldemar G, Hasselbalch SG, Beyer N. Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2016;12:12:1207-1215. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.05.004>
108. Wajda D.A., Mirelman A., Hausdorff J.M., Sosnoff J.J. Intervention modalities for targeting cognitive-motor interference in individuals with neurodegenerative disease: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2017; 17(3):251-261. DOI:10.1080/14737175.2016.1227704.
109. Rosso AL, Metti AL, Faulkner K, Redfern M, Yaffe K, Launer L, Elizabeth Shaaban C, Nadkarni NK, Rosano C. Complex walking tasks and risk for cognitive decline in high functioning older adults. *J Alzheimers Dis*. 2019;71;s1:65-73. <https://doi.org/10.3233/JAD-181140>
110. Norouzi E, Vaezmosavi M, Gerber M, Pühse U, Brand S. Dual-task training on cognition and resistance training improved both balance and working memory in older people. *Phys Sportsmed*. 2019;47:4:471-478. <https://doi.org/10.1080/00913847.2019.1623996>

111. Brustio PR, Rabaglietti E, Formica S, Liubicich ME. Dual-task training in older adults: The effect of additional motor tasks on mobility performance. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;75:119-124. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.12.003>
112. Borghini G, Astolfi L, Vecchiato G, Mattia D, Babiloni F. Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;44:58-75. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.003>.
113. Vigorito C, Abreu A, Ambrosetti M, Belardinelli R, Corrà U, Cupples M, et al. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(6): 577-590. doi:10.1177/2047487316682579.
114. Kumar KR, Pina IL. Cardiac rehabilitation in older adults: New options. *Clin Cardiol.* 2020; 43(2): 163-170. doi: 10.1002/clc.23296.
115. Doyle MP, Indraratna P, Tardo DT, Peeceeyen SC, Peoples GE. Safety and efficacy of aerobic exercise commenced early after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(1): 36-45. doi:10.1177/2047487318798924.
116. Dalal HM, Doherty P, Taylor RS. Cardiac rehabilitation. *BMJ.* 2015; 351: h5000. doi: 10.1136/bmj.h5000.
117. Suaya JA, Shepard DS, Normand SL, Ades PA, Prottas J, Stason WB. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation.* 2007; 116(15):1653-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.701466.
118. Ruano-Ravina A, Pena-Gil C, Abu-Assi E, Raposeiras S, van 't Hof A, Meindersma E, Bossano Prescott EI, González-Juanatey JR. Participation and adherence to cardiac rehabilitation programs. A systematic review. *Int J Cardiol.* 2016; 223:436-443. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.120.
119. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(8):824-835. doi:10.1177/2047487318825350.
120. Deaton C. Addressing the paradox of age and participation in cardiac rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(10):1050-1. doi:10.1177/2047487319839258.
121. Бубнова М. Г. Актуальные проблемы участия и обучения кардиологических пациентов в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020; 19(6):2649. doi:10.15829/1728-8800-2020-2649.
122. О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, Н.К. Рунихина, Е.В. Фролова, А.В. Наумов, Н.М. Воробьева, В.С. Остапенко, Э.А. Мхитарян, Н.В. Шарашкина, Е.А. Тюхменев, А.П. Переверзев, Е.Н. Дудинская. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020; 1: 11–46.
123. Способ послеоперационной физической реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования: пат. 2738571 Рос. Федерация: МПК А 61Н 1/00 / О. Л. Барбараш, С. А. Помешкина, Ю. А. Аргунова; заявитель и патентообладатель НИИ КПССЗ. – № 2020116036; заявл. 27.04.2020; опубл. 14.12.2020, Бюл. № 35.
124. Drapkina OM., Kontsevaya AV., Kalinina AM., et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235> (Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная

- терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>).
125. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28 (5): 460-495, <https://doi.org/10.1177/2047487320913379>.
 126. Lyapina IN., Zvereva TN., Pomeshkina SA. Modern methods of remote monitoring and rehabilitation of patients with cardiovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1):112-123. (In Russ). (Ляпина И.Н., Зверева Т.Н., Помешкина С.А. Современные способы дистанционного наблюдения и реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(1):112-123. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-1-112-123>).
 127. Aronov D.M., Bubnova M.G. Challenges of the implementation of a new cardiac rehabilitation system in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(4):14-22. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-14-22>(In Russ). (Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(4):14-22. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-14-22>).
 128. Bubnova MG, Aronov DM. Cardiac rehabilitation: stages, principles and international classification of functioning (ICF). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(5):40-49. <https://doi.org/10.17116/profmed20202305140>(In Russ). (Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Кардиореабилитация: этапы, принципы и международная классификация функционирования (МКФ). *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):40-49. <https://doi.org/10.17116/profmed20202305140>).
 129. Bokeria LA., Aronov DM. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (3–4): 5–71 (In Russ). (Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016; 7 (3–4): 5–71).
 130. Taran IN, Pomeshkina SA, Argunova YuA, et al. Aerobic exercises are safe and effective in early rehabilitation following cardiac surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(3):30-39. (In Russ.) (Таран И. Н., Помешкина С. А., Аргунова Ю. А. и др. Безопасность и эффективность аэробных нагрузок в ранней реабилитации пациентов после операции на сердце. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(3):30-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-30-39).
 131. Inozemtseva AA., Argunova YuA., Pomeshkina SA., et al. Efficiency and safety of early physical training during rehabilitation of patients after bypass grafting. *Siberian Medical Review*. 2018;(6): 33-42. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-33-42. (In Russ). (Иноземцева А.А., Аргунова Ю.А., Помешкина С.А. и др. Эффективность и безопасность ранних физических тренировок в реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(6):33-42. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-33-42).
 132. Taran IN, Argunova YuA, Pomeshkina SA, et al. Influence of an early rehabilitation program with aerobic activity on the postoperative period in patients with coronary artery bypass grafting. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(1):86–92. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/profmed20212401186> (Таран И.Н., Аргунова Ю.А., Помешкина С.А.. Влияние ранней программы реабилитации с аэробными нагрузками на течение послеоперационного периода у пациентов с коронарным

- шунтированием. Профилактическая медицина. 2021;24(1):86–92. <https://doi.org/10.17116/profmed20212401186>).
133. Barbarash OL, Pomeshkina SA, Artamonova GV. Actual and promising development aspects in rehabilitation of patients after coronary bypass grafting in Russia. *Siberian Medical Review*. 2019;(4): 5-15. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-5-15. (In Russ). (Барбараш О.Л, Помешкина С.А, Артамонова Г.В. Реалии и перспективы развития реабилитации пациентов после коронарного шунтирования в России. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(4): 5-15. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-5-15).
 134. Doyle MP., Indraratna P, Tardo DT. et al. Safety and efficacy of aerobic exercise commenced early after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26: 36–45. DOI: 10.1177/2047487318798924.
 135. Savage PD, Rengo JL, Menzies KE et al. Cardiac Rehabilitation After Heart Valve Surgery: COMPARISON WITH CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT PATIENTS. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35(4):231-7. doi: 10.1097/HCR.000000000000104.
 136. Kuzmina OK, Rutkovskaya NV. Myocardial remodeling in patients with heart valves disorders. *Siberian Medical Review*. 2017;(2):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-5-14 (In Russ). (Кузьмина ОК, Рутковская НВ. Ремоделирование миокарда при поражениях клапанов сердца. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(2):5-14. DOI: 10.20333/2500136-2017-2-5-14).
 137. Kazaeva N.A. Influence of the features of the valvular damage on reverse myocardial remodeling in patients after surgical correction of acquired rheumatic heart disease. *Cardiology in Belarus*. 2019; 11(6):837-853. (In Russ). (Казаева Н.А. Влияние особенностей поражения клапанного аппарата сердца на обратное ремоделирование миокарда у пациентов после хирургической коррекции приобретенных ревматических пороков сердца. *Кардиология в Беларуси*. 2019; 11(6):837-853).
 138. Ashikhmina EA., Schaff HV., Suri RM. et al. Left ventricular remodeling early after surgical correction of mitral regurgitation: stroke volume maintenance. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(1):43-49. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-1-43-49>. (Ашихмина Е.А., Шафф Х.В., Сури Р.М и др. Ремоделирование левого желудочка после ранней хирургической коррекции митральной недостаточности: сохранение постоянного ударного объема. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(1):43-49. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-1-43-49>).
 139. Shaleva VA., Lyapina IN., Teplova YuE. et al. The features of early rehabilitation in patients after surgical repair of valvular heart disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2S): 99-103. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-99-103. (In Russ). (Шалева В.А., Ляпина И.Н., Теплова Ю.Е., и др. Особенности ранней реабилитации пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(2S): 99-103. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-99-103).
 140. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, et al. Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2463-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehi426.
 141. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2022;43 (7):561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>.
 142. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on

- Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 2;143(5):e35-e71. doi: 10.1161/CIR.0000000000000932.
143. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.
 144. Gorbunova E.V., Rozhnev V.V., Lyapina I.N. et al. Dynamics of adherence to treatment and quality of life in patients with prosthetic heart valves who participated in the educational programs (10-year follow-up). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(1): 69-77. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-69-77. (In Russ). (Горбунова Е.В., Рожнев В.В., Ляпина И.Н., и др. Динамика приверженности лечению и качества жизни больных с протезами клапанов сердца при участии в образовательных программах (10 лет наблюдения). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(1): 69-77. DOI: 10.17802/2306-1278- 2022-11-1-69-77).
 145. Ennis S, Lobley G, Worrall S, et al. Effectiveness and Safety of Early Initiation of Poststernotomy Cardiac Rehabilitation Exercise Training: The SCAR Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022 :e221651. doi: 10.1001/jamacardio.2022.1651.
 146. Gach R, Triano S, Ogola GO, et al. “Keep Your Move in the Tube” safely increases discharge home following cardiac surgery. *PMR*. 2021;13(12):1321-1330. doi:10.1002/pmrj.12562
 147. Tabet JY, Meurin P, Ben Driss A, et al. Early exercise training feasibility after aortic valve repair: A multicentre prospective French survey on behalf of the Aortic Valve repair International Registry (AVIATOR). *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(3):168-175. doi: 10.1016/j.acvd.2019.11.006
 148. Sibilitz KL, Berg SK, Rasmussen TB, et al. Cardiac rehabilitation increases physical capacity but not mental health after heart valve surgery: a randomised clinical trial. *Heart*. 2016;102(24):1995-2003. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309414.
 149. Sibilitz KL, Berg SK, Hansen TB, et al. Effect of comprehensive cardiac rehabilitation after heart valve surgery (CopenHeartVR): study protocol for a randomised clinical trial. *Trials*. 2013;14:104. doi: 10.1186/1745-6215-14-104.
 150. Bockeria L.A., Kakuchaya T.T., Dzhitava T.G. et al. Early physical rehabilitation in adult patients at the stationary phase after open-heart surgery. *Bakoulev Journal for Cardiovascular Diseases*. 2018; 19 (4): 536–48 DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-4-536-548 (in Russ.). (Бокерия Л.А., Какучая Т.Т., Джитава Т.Г. и др. Ранняя физическая реабилитация у взрослых больных на стационарном этапе после операций на открытом сердце. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2018; 19 (4): 536–48. DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-4-536-548).
 151. Bockeria LA., Kakuchaya TT., Dzhitava TG. et al. The effectiveness of modern aerobic interval physical training in rehabilitation of adult patients after open heart surgery. *News of cardiovascular surgery*. 2019; 3(3):161-172. DOI 10.24022/2588-0284-2019-3-3-161-172 (In Russ). (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):161-172. DOI 10.24022/2588-0284-2019-3-3-161-172).
 152. Ambari, A., Setianto, B., Santoso, A., Radi, B., Dwiputra, B., Susilowati, E., Tulrahmi, F., Doevendans, P., Cramer, M. Improvement of exercise capacity after early phase II cardiac rehabilitation in patients who undergo rheumatic mitral valve surgery. *Indonesian Journal of Cardiology*. 2020; 41(3). <https://doi.org/10.30701/ijc.1038>.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

СПИСОК ТРУДОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ПНИ (2020-2022 г)

1. Леонова В.О., Кочергина А.М., Барбараш О.Л. Клинический портрет пациента перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в условиях реальной практики. Кардиология. 2020;60(4): 31-35. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n937
2. Бернс С.А., Шмидт Е.А., Пенская Т.Ю., Груздева О.В., Жидкова И.И., Неешпапа А.Г., Барбараш О.Л. Метод пространственной тромбодинамики как инструмент контроля эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом легочной артерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4):12-20. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-4-12-20>
3. Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Терентьева Н.А., Масенко В.Л., Григорьева И.И., Коков А.Н., Баздырев Е.Д., Раскина Т.А., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца. Медицинский алфавит. 2020;19: 6–10. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-6-10
4. Масенко В.Л., Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., Иванов В.И. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с ишемической болезнью сердца и саркопенией. Современная ревматология. 2020;14(3): 84-90. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-84-90
5. Масенко В.Л., Коков А.Н., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Патофизиологические аспекты коморбидности факторов риска атеросклероза и саркопении. Клиническая физиология кровообращения. 2020;17(4):245-56. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-4-245-256
6. Тарасова И.В., Трубникова О.А., Куприянова Д.С. Когнитивная реабилитация кардиохирургических пациентов: проблемы и перспективы. Сибирское медицинское обозрение. 2020; (5):23-30. DOI 10.20333/2500136-2020-5-23-30.
7. Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Кардиореабилитация при синдроме старческой астении. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 71-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-71-79.
8. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Романова М.П., Хоменко Е.А. Ренальная денервация. новая жизнь технологии. Фундаментальная и клиническая медицина. 2020; 5(4): 117-125. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-117-125>.
9. Закономерности формирования кальций-фосфатных бионов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом / Кутихин А.Г., Шишкова Д.К., Хрячкова О.Н., Фролов А.В., Шабаяев А.Р., Загородников Н.И., Маркова В.Е., Богданов Л.А., Осяев Н.Ю., Индукаева Е.В., Груздева О.В. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 12. – С. 39-48.
10. Состояние скелетных мышц у больных стабильной ишемической болезнью сердца: клиническое значение, ассоциированные факторы / Сумин А.Н., Олейник П.А., Безденежных А.В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020 – Т.19 – N.1 – С.24-31. doi:10.15829/1728-8800-2019-895
11. Таран И.Н., Помешкина С.А., Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. Безопасность и эффективность аэробных нагрузок в ранней реабилитации пациентов после операции на сердце. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(3):30-39. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-30-39>
12. Кочергина А.М., Барбараш О.Л. Динамика показателей артериального давления у пациентов с сахарным диабетом после планового чрескожного коронарного вмешательства. Атеросклероз. 2021;17(1):12-20. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-12-20>
13. Шмидт Е. А., Бернс С. А., Пенская Т. Ю., Жидкова И. И., Груздева О. В., Барбараш О. Л. Коагуляционный статус у пациентов с тромбозом легочной артерии на

- продленном режиме антикоагулянтной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3093. doi:10.15829/1728-8800-2021-3093
14. Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Терентьева Н.А., Масенко В.Л., Григорьева И.И., Коков А.Н., Баздырев Е.Д., Раскина Т.А., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении у пациентов с ишемической болезнью сердца. Медицинский алфавит. 2020;19: 6–10. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-6-10
 15. Масенко В.Л., Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., Иванов В.И. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с ишемической болезнью сердца и саркопенией. Современная ревматология. 2020;14(3): 84-90. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-84-90
 16. Масенко В.Л., Коков А.Н., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Патофизиологические аспекты коморбидности факторов риска атеросклероза и саркопении. Клиническая физиология кровообращения. 2020;17(4):245-56. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-4-245-256
 17. Баздырев Е.Д., Терентьева Н.А., Кривошапова К.Е., Масенко В.Л., Вегнер Е.А., Коков А.Н., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Распространенность вариантов нарушения костно-мышечного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(3):369-375. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-06-03>
 18. Кривошапова К.Е., Масенко В.Л., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Остеосаркопеническое ожирение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Спорные и нерешенные вопросы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):2787. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2787>
 19. Пат. 2754291 С1 Рос. Федерация : Способ определения саркопении с использованием количественной оценки мышечной ткани по данным компьютерной томографии грудной клетки [Текст] / О.Л. Барбараш, А.Н. Коков, В.Л. Масенко, А.И. Кареева; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (RU). – № 2020139699; заявл. 01.12.2020; опубл. 31.08.2021.
 20. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU2021615382 : Программа для количественной оценки площади ткани, имеющей определенные плотностные характеристики в заданной области на DICOM изображении [Текст] / Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Онищенко П.С., Коков А.Н., Масенко В.Л.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (RU). – № 2021615382; заявл. 25.02.2020; опубл. 07.04.2021.
 21. Сырова И.Д., Тарасова И.В., Трубникова О.А., Соснина А.С., Белик Е.В., Ложкина О.А., Темникова Т.Б., Барбараш О.Л. Возможности когнитивной реабилитации с использованием метода двойных задач у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. CardioСоматика. 2021; 12 (4): 200–205. DOI 10.17816/22217185.2021.4.201298
 22. Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Кардиореабилитация при синдроме старческой астении. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 71-79. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-71-79.
 23. Физическая реабилитация пациентов после операции коронарного шунтирования на первом стационарном этапе реабилитации / О. Л. Барбараш, С. А. Помешкина, Е. Д. Баздырев, Ю. А. Аргунова, И. Н. Ляпина – Кемерово, 2021. – 34 с.
 24. Таран И.Н., Помешкина С.А., Аргунова Ю.А., Барбараш О.Л. Безопасность и эффективность аэробных нагрузок в ранней реабилитации пациентов после операции на сердце. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.

- 2020;9(3):30-39. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-30-39> (Taran I.N., Pomeshkina S.A., Argunova Yu.A., Barbarash O.L. Aerobic exercises are safe and effective in early rehabilitation following cardiac surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(3):30-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-3-30-39>).
25. Шалева В.А., Ляпина И.Н., Теплова Ю.Е., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Особенности ранней реабилитации пациентов после коррекции приобретенных пороков сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(2):99-103. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-2S-99-103>.
 26. Инфаркт миокарда у пациента с единственным желудочком сердца / Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Иванова А.В. и др. // *Кардиология*. - 2021. - №4(61):79–84.
 27. Sumin AN. Evaluating right ventricular function to reveal cancer therapy cardiotoxicity. *Russian Open Medical Journal* 2021. - 10: e0309.
 28. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии / Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Сумин А.Н. и др. // *Российский кардиологический журнал*. 2021. - 26(9):4703
 29. Генетические основы кардиотоксичности антрациклинов: обзор литературы / Сеницкий М.Ю., Цепкина А.В., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Сумин А.Н. // *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(4):27-38.
 30. Кочергина А.М. Эффекты блокаторов рецепторов к ангиотензину II у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца / А.М. Кочергина, Н.А. Кочергин // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 124-134.
 31. Ранняя физическая реабилитация пациентов с коронарным шунтированием и синдромом старческой астении. /Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. // *Вестник восстановительной медицины*. 2022; 21 (3): 72-80
 32. Оценка диастолической дисфункции левого желудочка при лечении больных раком молочной железы антрациклинами /Сумин А.Н., Щеглова А.В., Слепынина Ю.С., Иванова А.В., Поликутина О.М. // *Acta biomedica scientifica*. 2022. - 7(3): 121-133.
 33. Ляпина И.Н., Теплова Ю.Е., Мартынюк Т.В. Фенотип пациентов с легочной гипертензией вследствие патологии левых отделов сердца: особенности патофизиологии и дифференциальной диагностики. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4): 118-129.
 34. Коагуляционный статус пациентов, находящихся на продленном режиме антикоагулянтной терапии, после эпизода тромбоза легочной артерии (Клинический случай) / Е.А. Шмидт, И.И. Жидкова, Т.Ю. Пенская, О.Л. Барбараш // *Медицина в Кузбассе*. 2022; 21 (4):108-115.