

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Стяжкина Юлия Александровна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ
ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО
ШУНТИРОВАНИЯ**

3.1.20 - кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
д.м.н., профессор Гришина И.Ф

Екатеринбург - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Факторы, оказывающие влияние на восстановление трудоспособности после АКШ	13
1.2 Современные представления о состоянии левых камер сердца у пациентов с ИБС после АКШ	16
1.3 Диагностическая и прогностическая значимость NT-proBNP и галектина-3 в прогрессировании ХСН у пациентов с ИБС после АКШ	22
1.3.1 Роль NT-proBNP в оценке сердечной недостаточности у пациентов с ИБС после АКШ	22
1.3.2 Роль галектина-3 в оценке сердечной недостаточности у пациентов с ИБС после АКШ.....	25
1.4 Психологические особенности у пациентов с ИБС после АКШ	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов	35
2.2 Методы исследования.....	38
2.2.1. Эхокардиография	38
2.2.2. Методы лабораторного исследования	41
2.2.3. Методы изучения психологических особенностей	41
2.3. Статистическая обработка данных.....	42
ГЛАВА 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПЕРЕНЕСШИХ АКШ	44
3.1 Анализ показателей систолической функции у пациентов с ИБС после АКШ	56
3.2 Анализ показателей диастолической функции у пациентов с ИБС с быстрым и затяжным течением восстановления функционального состояния после АКШ	59
3.3 Анализ уровней маркеров NT-proBNP и галектина-3 в связи с ЭХО КГ параметрами и ремоделированием ЛЖ у пациентов с ИБС после АКШ	63

3.3.1. Корреляционные взаимосвязи между NT-proBNP с ЭХО КГ показателями левых камер сердца в группе с затяжным течением восстановления после АКШ	67
3.3.2. Корреляционные взаимосвязи между NT-proBNP и галектином-3 с типами ремоделирования левых камер сердца	67
3.4 Предикторы ремоделирования левых камер сердца у пациентов с ИБС и затяжным течением восстановления после АКШ	69
Резюме	73
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ: ПОКАЗАТЕЛИ РЕАКТИВНОЙ И ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПЕРЕНЕСШИХ АКШ.....	74
Резюме	81
ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СКОРОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОСТИ И РИСКОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХСН У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО АКШ.....	83
5.1 Прогнозирование скорости восстановления трудоспособности у пациентов с ИБС после АКШ.....	83
5.2 Прогнозирование рисков прогрессирования ХСН у пациентов с затяжным течением восстановления после АКШ.....	91
Резюме	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующие позиции в структуре причин стойкой утраты трудоспособности и смертности, в том числе среди лиц трудоспособного возраста [11]. В современной кардиохирургии аортокоронарное шунтирование (АКШ) признано одним из наиболее эффективных методов лечения многососудистого поражения коронарного русла, позволяющим достоверно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, улучшить течение заболевания и повысить качество жизни пациентов [7-10, 73, 132]. Однако, эпидемиологические исследования, проведенные в последние десятилетия, свидетельствуют о том, что при коррекции коронарной недостаточности у пациентов с ИБС, течение восстановительного периода может быть различным [35, 64, 107, 144, 187]. Разнообразные факторы способны замедлить процесс реабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ [67, 129, 168, 179]. Внедрение в клиническую практику ультразвуковых методов исследования открыло широкие возможности для изучения процесса структурно-функциональной перестройки камер сердца при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при ИБС. При этом практически не изученным остается вопрос о прогностической значимости показателей ремоделирования левых камер сердца в оценке риска тяжести течения и развитии различных осложнений на амбулаторном этапе реабилитации у пациентов с данной патологией.

В настоящее время является актуальным поиск и изучение биологических маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые могут быть полезным инструментом контроля за эффективностью проводимых мероприятий, прогнозом ее клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [20, 21]. В ряде работ, появившихся в последние годы, показано, что избыточная экспрессия биомаркеров сердечно-сосудистой недостаточности сопряжена с повышенным риском ее

прогрессирования и высокой смертностью, а также обладает большей диагностической информативностью, чем классические факторы риска у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы [171, 172, 176, 190]. Имеются сведения, что независимым маркером выживаемости больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями признан секретирующийся желудочками сердца в ответ на перегрузку объемом натрийуретический пептид типа В (BNP) и его предшественник NT-proBNP [59, 68]. Также имеются сведения о наличии взаимосвязи уровня NT-proBNP с жесткостью миокарда левого желудочка, которая определяет диастолическую дисфункцию, не зависящую от объемной перегрузки [195]. При этом несмотря на потенциальную важность этого параметра, до сих вопрос остается не решенным вопрос: может ли данный показатель выступать в качестве маркера позволяющего с высокой точностью предсказать отдаленный прогноз течения восстановительного периода, и быть использованным для персонализированной диагностики рисков развития осложнений у пациентов с ИБС после АКШ на амбулаторном этапе.

В последние годы опубликовано значительное количество клинических исследований, посвященных роли биомаркера фиброза - галектина-3 в патогенезе и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний [72, 75, 93-100, 157]. Известно, что галектин-3 действует на иммунную систему, потенцируя воспалительные и фибротические процессы, является маркером и медиатором процессов роста и пролиферации клеток [76, 122]. Весьма важным является то, что данный белок стимулирует активацию фибробластов и развитие фиброза в последующем за счет повышения активности коллагена и активации ростового фактора β [96, 99]. Возможно, эти процессы играют существенную роль в патогенезе диастолической дисфункции [157, 190]. Однако по-прежнему носит дискуссионный характер вопрос о возможном использовании галектина-3 для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [20, 21]. В связи с этим на наш взгляд, является актуальным изучение прогностической значимости этого показателя в качестве маркера неблагоприятного течения восстановительного периода у пациентов с ИБС,

перенесших операцию АКШ, и риска развития осложнений, возможно, имеющих фатальное значение. Важным, но малоизученным аспектом является вклад психологических факторов в восстановление трудоспособности пациентов после АКШ. Известно, что эмоциональные расстройства (тревога, депрессия) ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при ИБС [61-63], однако их взаимосвязь с темпами восстановления после АКШ специально не исследовалась.

Таким образом, несмотря на длительную историю изучения проблемы эффективности реабилитации у пациентов с ИБС, перенесших АКШ, до сих пор отсутствует единое мнение о факторах, способных замедлить процесс восстановления данной категории больных. Вместе с тем знание и выделение факторов, способных повлиять на течение реабилитации, имеет важное клиническое значение, так как позволяет спрогнозировать неблагоприятное течение восстановительного периода, а своевременная диагностика этого процесса при соответствующей терапии может положительно сказаться на течении заболевания и снизить риск развития осложнений.

Цель исследования: Установить прогностическую значимость особенностей ремоделирования левых камер сердца, NT-proBNP, галектина-3 и психологического состояния в оценке риска затяжного течения реабилитации и обосновать персонализированный подход к профилактике осложнений в зависимости от клинических вариантов течения восстановительного периода у пациентов с ИБС после АКШ.

Задачи исследования

1. Оценить диагностическую значимость особенностей ремоделирования левых камер сердца в прогнозировании затяжного течения амбулаторного этапа реабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ.
2. Изучить патогенетическую роль и прогностическую значимость повышенной экспрессии NT-proBNP и галектина-3 в стратификации риска затяжного течения амбулаторного этапа реабилитации у пациентов ИБС после АКШ.

3. Исследовать показатели реактивной и личностной тревожности, как стрессогенного фактора риска затяжного течения восстановительного периода на амбулаторном этапе реабилитации у пациентов с ИБС после АКШ.
4. Выделить основные предикторы и их сочетания, определяющие затяжное течение реабилитационного периода у пациентов с ИБС после АКШ.
5. Разработать персонализированную модель риска прогрессирования ХСН у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ с затяжным течением восстановительного периода на амбулаторном этапе.

Научная новизна исследования

Впервые на основании детального комплексного обследования пациентов с ИБС после АКШ рассмотрены аспекты клинических вопросов персонализированной диагностики течения реабилитации на амбулаторном этапе у данной категории больных.

Получены новые научные данные об основных особенностях ремоделирования левых камер сердца, как маркера риска неблагоприятного течения реабилитации на амбулаторном этапе у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ.

Впервые на основе инновационных исследований рассмотрены аспекты прогностической значимости повышенной экспрессии NT-proBNP и галектина-3 в стратификации риска дезадаптивного ремоделирования и затяжного течения реабилитации на амбулаторном этапе у пациентов с ИБС после АКШ. Установлено, что высокие значения NT-proBNP, сопряженные с экспрессией галектина-3, ассоциируются с повышением жесткости стенок левого желудочка, снижением инотропной функции сердца, отражают прогрессирование дисфункции ЛЖ и предопределяют неблагоприятное клиническое течение восстановительного периода после перенесенного АКШ.

Приоритетными являются результаты, свидетельствующие о наличии патогенетической взаимосвязи между ремоделированием левых камер, маркерами NT-proBNP и галектином-3, психологическим состоянием и скоростью восстановительного периода у пациентов с ИБС после АКШ, что позволяет использовать указанные показатели в качестве прогностических маркеров неблагоприятного течения реабилитации у данной категории больных.

В результате проведенного анализа моделей множественной регрессии, определены основные факторы риска с высоким информативным прогностическим потенциалом прогressирования сердечной недостаточности и затяжного течения реабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ. Установлено, что прогрессирование ХСН и, следовательно, затяжное течение восстановительного периода у пациентов, перенесших АКШ зависит в большей степени от наличия повышенной массы тела, возраста, АГ, ПИКС в анамнезе и индекса курильщика, что обосновывает необходимость их учета при проведении реабилитационных мероприятий и последующего динамического и диспансерного наблюдения.

В проведенной работе впервые показано, что комплексное клинико-инструментальное обследование больных с ИБС после АКШ с использованием методов математического моделирования позволяет уже в первый месяц наблюдения выделить пациентов с высоким и низким риском затяжного течения реабилитации и обосновать персонализированный подход к ведению пациентов с различными клиническими вариантами течения восстановительного периода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о патогенетических особенностях течения реабилитационного периода у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ.

Результаты исследования обосновывают необходимость комплексного обследования пациентов с ИБС после АКШ с одновременной оценкой показателей

ремоделирования камер сердца, сывороточных уровней NT-proBNP, галектина-3 и психологического статуса в первый месяц после перенесенного АКШ, позволяющего объективно оценить функциональное состояние указанной категории больных на начальном этапе амбулаторной реабилитации.

Предложено правило прогнозирования темпов восстановления трудоспособности у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ, основанное на комплексном анализе анамнестических, клинических и психологических данных, которое позволяет дифференцировать пациентов по длительности восстановительного периода после реваскуляризации миокарда и прогнозировать риск затяжного течения реабилитации на амбулаторном этапе.

Предложенная прогностическая модель индивидуального риска прогрессирования ХСН в течение года у пациентов с предполагаемым затяжным течением восстановительного периода после АКШ позволяет оптимизировать процесс послеоперационного наблюдения, индивидуализировать реабилитационные программы и своевременно корректировать лечебно-диагностические мероприятия у данной категории больных.

Положения, выносимые на защиту

Положение, выносимое на защиту 1

Предикторами неблагоприятного течения реабилитации на амбулаторном этапе у пациентов с ИБС перенесших АКШ являются дезадаптивное ремоделирование левых камер сердца вследствие повышенной экспрессии медиаторов внутрисердечной гемодинамики неконвенционных биомаркеров NT-proBNP и галектина-3 играющих ключевую роль в прогрессировании миокардиальной недостаточности, а также инициации фиброза миокарда.

Положение, выносимое на защиту 2

Высокая степень ситуативной и личностной тревожности у пациентов с ИБС перенесших АКШ является независимым фактором, негативно влияющим на течение восстановительного периода на амбулаторном этапе реабилитации.

Положение, выносимое на защиту 3

Определены пороговые значения гемодинамических маркеров сывороточных уровней NT-proBNP, галектина и ситуативной тревожности, являющиеся наиболее информативными в прогнозировании развития неблагоприятных сердечно–сосудистых событий и затяжного течения реабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ.

Положение, выносимое на защиту 4

При проведении анализа моделей множественной регрессии, определены основные факторы риска с высоким информативным прогностическим потенциалом прогressирования сердечной недостаточности и затяжного течения реабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ.

Положение, выносимое на защиту 5

На основании дискриминантного анализа разработана модель стратификации риска затяжного течения восстановительного периода у пациентов с ИБС после АКШ и обоснован персонализированный подход к тактике ведения пациентов, перенесших прямую реваскуляризацию, позволяющий оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия.

Личный вклад соискателя

Личный вклад соискателя состоит в проведении всех основных этапов исследования, обзора и анализа отечественной и зарубежной литературы, разработке дизайна исследования, непосредственном клиническом обследовании, лечении и наблюдении пациентов, статистической обработке и интерпретации полученных результатов, внедрении результатов в клиническую практику.

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику терапевтов, кардиологов ГАУЗ СО «ГКБ № 14» г. Екатеринбурга, используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Разработанные калькуляторы, позволяющие оценить темпы восстановления трудоспособности пациентов с ИБС и вероятность прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов в течение года после АКШ, могут быть использованы врачами общей практики, терапевтами, кардиологами, реабилитологами для выделения групп риска по раннему развитию осложнений после реваскуляризации и проведения превентивных мероприятий.

Апробация работы

Материалы работы обсуждены на VI съезде терапевтов УФО (г. Екатеринбург, 2022 г.), IV Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого (г. Казань, 2023 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2024 г.), XX национальном конгрессе терапевтов памяти Мартынова А.И. (г. Москва, 2025 г.).

По теме работы опубликовано 4 научных статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации научных результатов диссертаций:

1. Связь уровней галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида с типом ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования / Стяжкина Ю.А., Гришина

- И.Ф., Перетолчина Т.Ф., и др. // Клинический разбор в общей медицине. 2023. Т. 4. № 8. С. 68-73.
2. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование, с различной длительностью восстановления на амбулаторном этапе реабилитации / Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., и др. //Терапия. 2024. Т. 10. № 10 (82). С. 60-70.
3. Связь уровней галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида с эхокардиографическими показателями левых камер сердца у пациентов, перенёсших коронарное шунтирование / Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., и др.//CardioСоматика. 2024. Т. 15. № 4. С. 278-289.
4. Особенности психологического статуса у пациентов после коронарного шунтирования при разной продолжительности амбулаторного этапа реабилитации / Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., и др. //Врач. 2025. Т. 36. № 4. С. 54-59.

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 140 страниц компьютерного текста и состоит из введения, пяти глав, включая заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицами, 15 рисунками. Список литературы содержит 206 публикаций, из них 57 работ отечественных авторов и 149 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Факторы, оказывающие влияние на восстановление трудоспособности после АКШ

На сегодняшний день операция АКШ у пациентов с ИБС имеет преимущество перед чреспокожным коронарным вмешательством (ЧКВ) при поражении ствола левой коронарной артерии (ЛКА) или при многососудистом поражении коронарного русла [7]. Проведение АКШ у пациентов с ИБС позволяет купировать проявления стенокардии, повысить толерантность к физическим нагрузкам и вернуть пациенту трудовую и профессиональную активность [10, 70, 111, 193]. Особенno важной задачей реабилитации после реваскуляризации у пациентов с ИБС является возможность вернуться к трудовой деятельности, поскольку это имеет важные социально-экономические последствия для пациентов и для общества. Известно, что возврат к труду улучшает качество жизни пациента и его финансовый доход, благоприятно влияет на личностную идентичность, играет роль в общественном признании и способствует коммуникации с людьми [169]. Кроме того, социально-трудовая реабилитация позволяет возвратить к общественно полезной деятельности квалифицированных специалистов, что положительно влияет на уровень безработицы и уменьшает долю инвалидаций пациентов с ИБС после АКШ [43, 143, 198]. Однако, имеются данные, что несмотря на выраженное улучшение соматического состояния у 85 % больных после АКШ, к трудовой деятельности без снижения квалификации возвращаются лишь 40–50% пациентов, а время, необходимое для возвращения на работу после операции АКШ варьирует от 3 до 7,5 месяцев во многих исследованиях [35, 64, 107, 144, 187]. Подобная тенденция присутствует и в других странах, причем доля возвращения к труду и сроки зависят от множества факторов. В основном их можно разделить на социальные: медицинское страхование пациентов, условия на рынке труда, экономическая ситуация, место проживания (город или область), категория труда (руководитель, служащий, рабочий), предоперационная занятость и медицинские:

пол, возраст, наличие инвалидности до АКШ, периоперационное повреждение сердца и осложнения после операции, наличие стенокардии, дисфункции левого желудочка (ЛЖ), а также сопутствующие заболевания (сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП)) [124, 154, 179, 183].

Так, в проспективном исследовании PERISCOP, изучавшем подгруппу из 530 пациентов, доля пациентов, вернувшихся к труду в первый год после АКШ составила 67,5%. Авторы утверждают, что несмотря на улучшение хирургических методов, возвращение к работе после АКШ наблюдается в двух третях случаев и не изменилось за последние 20 лет. Согласно полученным данным, пожилой возраст и принадлежность к социально-профессиональному классу «рабочий» неизменно ассоциировались с низким возвратом к трудовой деятельности, а более молодой возраст, наличие работы перед проведением реваскуляризации, отсутствие стенокардии и периоперационных осложнений благоприятно сказывались на скорости восстановления [179]. В исследовании, проведенном в Австралии с участием 2061 пациентов, число трудоспособных пациентов после АКШ сократилось с 56% до 42% через год после операции. При этом предикторами сокращения трудовой активности вновь были более старший возраст, профессия, связанная с преимущественно физическим трудом («синий воротничок») и женский пол [67]. Представляют интерес и результаты 10-летнего наблюдения за пациентами после АКШ, проведенного в Финляндии V. Hallberg и соавт. Выявлено, что около половины пациентов моложе 60 лет возвращаются к трудовым обязанностям, причем в ряде случаев на достаточно длительный срок [167]. В более современном иранском исследовании, где 87,1% вернулись на работу в течение 6 месяцев после АКШ, помимо традиционных факторов, таких как возраст, доход, род деятельности, прогностическими предикторами раннего восстановления к труду являлись стабильное психологическое состояние, нормальный уровень тропонина Т и артериального давления (АД) до операции, а также малый срок пребывания на аппарате искусственного кровообращения [129]. Датское общегосударственное когортное исследование по изучению факторов, влияющих на

возвращения к работе у пациентов, перенесших АКШ, продемонстрировало, что 4/5 пациентов вернулись к труду через 12 месяцев после операции, а более молодой возраст, мужской пол, высокий социально-экономический статус и отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний достоверно этому способствовали [168].

Несмотря на зарубежный опыт коллег, наибольшее значение имеют сведения, полученные отечественными исследователями и данные немногочисленных регистров. Так, по данным регистра пациентов, перенесших АКШ в Челябинской области в период с 2000 по 2009 год, насчитывающего 2343 операций АКШ, около 65% пациентов возвращались к профессиональной деятельности без снижения уровня трудоспособности и квалификации, однако доля пациентов с инвалидностью после АКШ возрастила на 26% после операции, а с пациентов, имевших стойкую нетрудоспособность до прямой реваскуляризации, инвалидность не снималась. Исследователи подчеркивают, что пациенты более старшего возраста с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) или аневризмой ЛЖ чаще имели группу инвалидности [57]. Схожие сведения были получены в исследовании, проведенном в г. Кемерово Помешкиной С.А. и др., где доля инвалидизации после АКШ возросла с 39% до 65%, а количество пациентов, вернувшихся к труду в течение 12 месяцев составило 35%. Представляется интересным и требующим дополнительного изучения факт, что при сравнительном анализе групп пациентов, вышедших к труду и получивших переосвидетельствование на группу инвалидности после АКШ не было выявлено существенных различий по большинству клинико-анамнестических параметров. Единственным достоверным отличием было то, что в группе пациентов с инвалидностью значимо чаще регистрировался перенесенный в прошлом инфаркт миокарда [2, 14]. В наблюдении Е.И. Лубинской, где оценивалось влияние кардиореабилитации у 200 больных после АКШ получены следующие данные: через 2 года после операции доля работающих пациентов сократилась с 87% до 64% пациентов, причем исследователи отметили, что, с одной стороны, участие в программе реабилитации привело к тому, что 82,6% пациентов вернулись к трудовой активности. С другой стороны, как в группе пациентов, участвовавших в

программе восстановительного лечения после АКШ, так и не участвовавших, отмечался рост инвалидности до 87% и 98,1% соответственно, в ряде случаев, по мнению исследователей, без объективных на то причин. Авторы предположили, что в качестве основания получения группы инвалидности выступала инициатива пациентов и участковых врачей [34]. Таким образом, в подавляющем большинстве наблюдения отмечается общая тенденция: показатели возвращения к трудовым обязанностям в РФ остаются невысокими, доля инвалидизации у пациентов с ИБС после АКШ растет, а имеющаяся инвалидность не снимается в случаях, когда она была присвоена до проведения операции прямой реваскуляризации [33]. Ряд исследователей отмечают, что прогноз после перенесенного АКШ в целом может определяться уровнем АД, выраженностью дислипидемии, наличием сопутствующей патологии и модифицируемых факторов риска, таких как гиподинамия, ожирение, курение, отягощенная наследственность [130]. Предполагается также, что неблагоприятный трудовой прогноз у пациентов с ИБС регистрируется при наличие сниженной ФВ ЛЖ, многососудистом поражении коронарного русла, а также низкой толерантности к физической нагрузке [28]. Малоизученными остаются данные о негативном влиянии психологического состояния и нарушения когнитивной функции, а также совокупного влияния широкого круга медицинских факторов на течение кардиореабилитации у пациентов с ИБС после АКШ, несмотря на общепризнанную актуальность данной проблемы [29, 38, 187].

1.2 Современные представления о состоянии левых камер сердца у пациентов с ИБС после АКШ

Ремоделирование сердца - это системный процесс, возникающий вследствие трансформации структуры кардиомиоцитов и интерстициального пространства, в ответ на перегрузку объемом или давлением, а также утрату части жизнеспособного миокарда и приводящий к нарушению функции сердца.

Изучением паттернов геометрической адаптации сердца к пред- и постнагрузке занимались A.Ganau и R. Devereux (1992), описавшие 4 типа моррофункциональных изменений ЛЖ: нормальный тип, концентрическое ремоделирование (КР), эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) и концентрическую гипертрофию (КГ) [142]. Наиболее неблагоприятными вариантами в плане прогноза и темпов прогрессирования СН являются гипертрофические типы перестройки как эксцентрической, так и концентрической конфигурации [116, 118, 119]. На первых этапах гемодинамической нагрузки ремоделирование может носить адаптивный характер и сопровождаться равновесными процессами гипертрофии мышечного и ростом межуточного компонентов [47, 180]. При сохраняющейся перегрузке, преобладающий вклад интерстициального компонента над мышечным приводит к реализации дезадаптивного сценария ремоделирования к развитию диастолической, а затем и систолической дисфункций сердца [4, 31, 165].

Данные ряда исследований демонстрируют, что у пациентов с ИБС степень выраженности структурно-геометрической перестройки левых камер сердца может определять вариабельность течения восстановительного периода после АКШ [79, 156]. Так, в патогенезе ремоделирования камер сердца у пациентов с ИБС после АКШ особое значение имеет неблагоприятное влияние хронической ишемии, наличие перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ) с формированием очагового кардиосклероза, а также отмечается особая роль таких феноменов как станнинг и гибернация [132]. Помимо описанных выше основных факторов имеют место и общие, как правило, нейрогуморальные механизмы: активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатоадреналовой системы (САС) [91, 121, 113, 139], эндотелиальная дисфункция [37, 39, 81], повышение продукции предсердного натрийуретического пептида (НУП) и вазопрессина которые самостоятельно и в совокупности способны приводить к изменению состояния левых камер сердца и развитию ХСН [152, 186, 194].

Еще в 1980 году Rahimtoola S. H., изучая восстановление функции ЛЖ после АКШ у пациентов с ИБС, впервые предположил патофизиологическую концепцию

«миокардиальной гибернации». Тогда предполагалось, что в условиях пониженного коронарного кровотока происходит снижение потребления кислорода и сократительной функции кардиомиоцитов с целью ограничить или существенно снизить зону миокардиального некроза [158]. В настоящее время исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии показывают, что миокардиальный кровоток в гибернированной ткани может варьировать от нормального до незначительно сниженного, однако коронарный вазодилатирующий резерв этой области существенно редуцирован [69, 128]. Вне зависимости от механизма, хроническая ишемия вызывает адаптивные изменения в кардиомиоцитах – снижение экспрессии митохондриальных окислительных ферментов и повышение синтеза стрессовых белков [170]. Такие изменения в тканях сначала претерпевают фазу «функциональной гибернации» - переход кардиомиоцитов на анаэробный путь метаболизма и снижение синтеза аденоинтрифосфата (АТФ) с последующими ультраструктурными изменениями, такими как потеря саркомеров, саркоплазматического ретикулума и Т-трубочек с повышением количества гликогеновых телец, и, в конечном итоге, к апоптозу кардиомиоцита [105, 113]. Так, наличие апоптотических клеток и аутофагосом в гибернированных кардиомиоцитах некоторыми авторами расценивается как «вынужденная дегенерация» [106]. В результате такой перестройки миокарда происходит нарушение взаимодействия между сократительными белками, прогрессирование фиброза и расширение внеклеточного пространства, что приводит к структурному ремоделированию, систолической, диастолической ХСН и, как следствие, негативно влияет на восстановление ЛЖ после реваскуляризации [166]. Так, практическое значение имеет скорость восстановления гибернирующего миокарда после прямой реваскуляризации. Ряд авторов (Topol E.J., 1984; Alamanni F., 2004; Nienaber C. A., 1991; Ryan M., 2021) придерживаются теории непосредственного улучшения региональной сократимости и функции ЛЖ после АКШ или в ближайшие месяцы после него [108, 175]. Однако также часто встречаются данные о замедленном восстановлении гибернирующего миокарда у пациентов после АКШ [173]. Так, Л.А. Бокерия с соавт. (2002 г.) зарегистрировали

достоверное улучшение перфузии миокарда к 6-му месяцу после АКШ [9], в исследовании Perry A.S., 2021 значительное улучшение ($\geq 10\%$) ФВ отмечалось через 24 месяца [146], а, согласно исследованиям Ando H. и Tanasa J., 1998, улучшение функции ЛЖ регистрировали даже через несколько лет после реваскуляризации [86]. Несмотря на отсутствие единого понимания сроков восстановления функции гибернирующего миокарда, в ряде исследований прослеживалась закономерность: чем дольше анамнез гибернации и больше площадь, тем медленнее и менее эффективно шло восстановление функции миокарда [110, 178]. Так, в исследовании Panza J. A., 2021 было подсчитано, что для получения значительного улучшения ФВ ЛЖ ($> 5\%$) после реваскуляризации требуется, чтобы гибернирующий миокард занимал не более 20% его массы [141].

Нередко пациенты, направленные на АКШ, в анамнезе имели инфаркт миокарда с формированием зоны постинфарктного кардиосклероза. При инфаркте миокарда ишемия запускает повреждение клеток и гибель кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток, фибробластов и интерстиция. Этот процесс, в свою очередь, инициирует провоспалительный ответ, посредством запуска иммунного каскада, включая активацию комплемента, инфламасом и продукцию активных форм кислорода. Высвобождение провоспалительных медиаторов вызывает привлечение воспалительных клеток в зону инфаркта, усиливая воспалительный ответ, тем самым расширяя ишемическое повреждение миокарда за пределы исходной зоны [112, 185, 192]. Некроз кардиомиоцитов, увеличение напряжения стенки ЛЖ, снижение фракции выброса являются пусковыми факторами для активации внутриклеточных биохимических сигнальных механизмов, запускающих компенсаторные изменения структуры сердца, включающие дилатацию, гипертрофию и формирование рубца [26, 149]. Позднее постинфарктное ремоделирование включает изменения со стороны непораженных участков ЛЖ. На первом этапе происходит удлинение здоровых участков сердечной мышцы согласно закону Франка-Старлинга. Такая адаптивная дилатация позволяет временно поддерживать ударный объем в условиях, когда фракция выброса ЛЖ снижена вследствие уменьшенной массы

функционирующего миокарда [5]. Растворение кардиомиоцитов приводит к увеличению напряжения на стенки ЛЖ. Это запускает процессы гипертрофии непораженных участков по закону Лапласа с целью равномерно распределить возрастающую нагрузку и предупредить дальнейшую дилатацию. Такое компенсаторное ремоделирование является энергетически затратным процессом, поскольку гипертрофированный миокард требует лучшей перфузии и может быть нарушено вследствие продолжающейся ишемии и активного воспаления. В таком случае пролиферация фибробластов, апоптоз и некроз кардиомиоцитов могут приводить к прогрессирующей дилатации ЛЖ, объемной перегрузке и сферизации левых камер сердца [30]. Вследствие срыва адаптивных процессов формируется так называемый порочный круг, где «дилатация рождает еще большую дилатацию», что приводит к развитию ХСН [163]. Имеются данные, что в течение 6 месяцев после инфаркта миокарда в 30% случаев возникает ремоделирование ЛЖ вне зависимости от мер, предпринятых на восстановление проходимости инфарктсвязанной артерии и сохранности функции ЛЖ [120]. А по данным систематического обзора Deb S., 2013 при площади рубцовой ткани миокарда ЛЖ >20% или при наличии более 4 рубцовых сегментов, восстановление функции ЛЖ после прямой реваскуляризации в целом маловероятно [74].

Также на функцию ЛЖ у пациентов с ИБС после АКШ может оказывать влияние само реперфузионное лечение. Феномен станнинга - обратимое оглушение сердечной мышцы, развивается вследствие высвобождения свободных радикалов, перегрузки кальцием и пониженной кальциевой чувствительностью кардиомиоцитов после восстановления коронарного кровотока [16]. В оглушенном после АКШ миокарде наблюдается несоответствие между сохранным (восстановленным) кровотоком и сократительной функцией ЛЖ, а клиническим проявлением станнинга может быть синдром низкого сердечного выброса [49]. Сроки восстановления станнированного миокарда существенно варьируют. Так, по данным Elifce A., 2003 год на восстановление реперфузионного повреждения миокарда требовалось от нескольких дней, до 6 месяцев [104], в исследовании Bax J. J., 2001 около 60% оглушенных сегментов миокарда восстановились к 3

месяцу после реваскуляризации без дальнейшего улучшения через 14 месяцев [191].

Процесс сердечного ремоделирования проявляется не только модификацией геометрии сердечных камер, увеличением толщины стенок и нарушением сократительной способности сердца, но и существенными изменениями диастолической функции левого желудочка [102, 204]. Физиология диастолического наполнения определяется сложным взаимодействием градиента давления между предсердиями и желудочком в диастолическую фазу, площадью атриовентрикулярного отверстия, а также релаксационной способностью и ригидностью миокарда [80, 117, 155]. Наибольшее клиническое значение имеют последние два параметра. Способность к активной релаксации обусловлена функциональным состоянием кардиомиоцитов, которое подвергается значительным изменениям под воздействием ишемии, повышенной активности САС и фармакологических воздействий. В то же время увеличение миокардиальной жесткости преимущественно связано с патологическим накоплением межклеточного матрикса и прогрессированием фиброза, регуляция которых, осуществляется главным образом через активацию РААС на тканевом уровне [60, 66].

Таким образом, несмотря на имеющиеся исследования, посвященные изучению процессов структурно-функциональной перестройки сердца у пациентов с ИБС после АКШ, анализ литературных данных не позволяет сделать однозначный вывод об особенностях процесса ремоделирования левых камер сердца, как прогностического маркера течения реабилитации у пациентов с ИБС перенесших АКШ.

1.3 Диагностическая и прогностическая значимость NT-proBNP и галектин-3 в прогрессировании ХСН у пациентов с ИБС после АКШ.

1.3.1 Роль NT-proBNP в оценке сердечной недостаточности у пациентов с ИБС после АКШ

В последние годы все большее внимание практических врачей привлекает к себе изучение взаимоотношений между нормальной и нарушенной функцией левого желудочка и его геометрией при ряде заболеваний, протекающих с поражением сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время независимым маркером выживаемости признан натрийуретический пептид типа В (BNP), секретирующийся желудочками сердца в ответ на перегрузку объемом. По современным представлениям мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его предшественник (NT-proBNP) члены семейства натрийуретических пептидов (НУП), ответственные за натрийуретическую и диуретическую активность, выработка которых напрямую зависит от степени растяжения ткани сердца [101]. Биологические свойства NT-proBNP обладают рядом преимуществ, за счет того, что эта молекула имеет высокую резистентность к протеолитическому расщеплению, в связи с этим период циркуляции ее в системном кровотоке более продолжительный (период полувыведения составляет около 120 минут, против 20 минут у BNP), кроме того, она сохраняет стабильные концентрации в биологических образцах при хранении [56].

Система НУП оказывает антагонистическое действие эффектам РААС, вызывая снижение сосудистого тонуса, увеличение экскреции электролитов и воды через почки, реализуя антифибротические и антигипертрофические эффекты в сердечной мышце [134]. Кроме того, НУП ослабляют активность САС посредством взаимодействия с центральными путями вазопрессина [135]. Однако у пациентов с ИБС после АКШ, длительно существующая перегрузка объемом, наряду с

сохраняющейся ишемией и гибернацией, активностью РААС, приводит к структурной перестройке миокарда в виде удлинения и «урежения» сократительных кардиомиоцитов, хронической гиперактивации НУП, формированию эксцентрической гипертрофии и декомпенсации механизма гетерометрической регуляции, тем самым замыкая «порочный круг» дезадаптивного ремоделирования (Рисунок 1).

Рисунок 1. Патогенетические звенья дезадаптивного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИБС АКШ



Таким образом, определение уровней НУП в плазме крови представляет значительную клиническую ценность для диагностики и прогнозирования течения ССЗ [176]. Согласно международным клиническим рекомендациям, BNP и NT-proBNP являются важными маркерами для оценки тяжести и прогноза СН [54]. Известно, что уровень НУП тесно коррелирует с тяжестью СН [137, 202, 205].

Российские клинические рекомендации также подчеркивают значимость NT-proBNP в диагностике ХСН, особенно отмечая их высокую отрицательную прогностическую ценность [15].

Особый интерес представляет роль NT-proBNP у пациентов ИБС [36, 200]. Многочисленные исследования демонстрируют, что повышение уровня этого маркера отражает степень систолической дисфункции и масштабы повреждения кардиомиоцитов, что делает его перспективным предиктором смертности после инфаркта миокарда [59, 68]. В исследовании Grewal J. и соавт. было показано, что уровень NT-proBNP >300 пг/мл в сочетании с умеренной или тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭХО КГ), либо изолированное повышение BNP >100 пг/мл достоверно ассоциировались с увеличением сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, риска развития инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения. (ОР 5,8; 95% ДИ 1,3 - 26,4; $p = 0,02$). А при NT-proBNP >600 пг/мл он был единственным независимым предиктором первичных сердечно-сосудистых событий (ОР 8,0; 95% ДИ 2,6 - 24,8; $p = 0,0003$) [199]. Повышенные уровни НУП сохраняют прогностическую значимость даже при отсутствии клинических проявлений ХСН, а риск сердечно-сосудистых событий оставался высоким даже при уровнях NT-proBNP значительно ниже текущих пороговых значений, используемых для диагностики СН [151]. Так, имеются исследования, демонстрирующие диагностическую ценность NT-proBNP у пациентов с диастолической дисфункцией (ДД), которая нередко является следствием хронической ишемии при ИБС. Авторы отмечали, что величина NT-proBNP может надежно выявлять наличие изолированной ДД, а его достоверность для диагностики выше, чем отношение Е/А (площадь под кривой (AUC) для NT-proBNP - 0,83, для отношения Е/А - 0,81) [195].

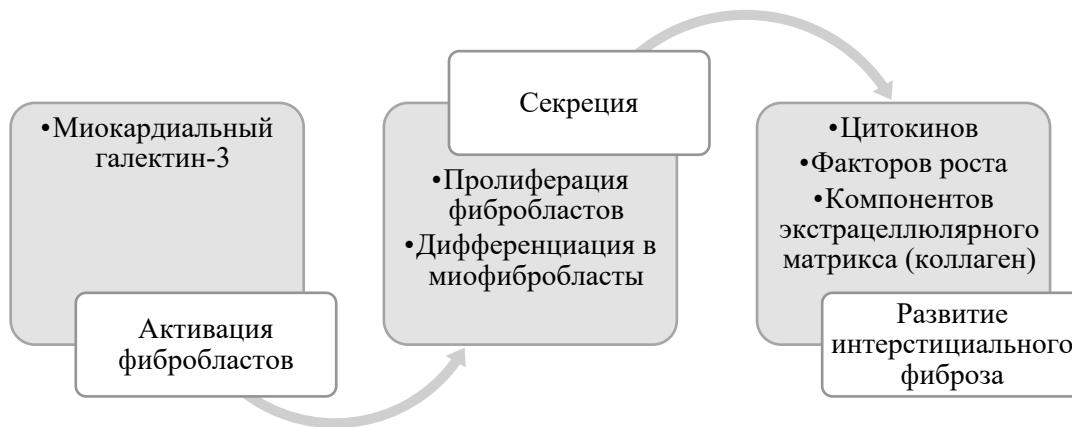
Важно также отметить, что концентрация BNP и NT-proBNP может зависеть от ряда патологических состояний, не связанных с ХСН. Нередко это связано с тем, что НУП могут повышаться при острых формах ИБС, фибрилляции предсердий, интенсивных физических нагрузках, почечной недостаточности, приеме некоторых

лекарственных препаратов (цитостатики, валсартан/сакубитрил, гормональные контрацептивы) [36]. Кроме того, в литературе встречаются данные, что референсные значения НУП могут варьировать в зависимости от возраста, пола (у мужчин НУП несколько меньше, чем у женщин) и наличия ожирения [109, 126]. Во многом благодаря этому, несмотря на ценность указанного параметра, до настоящего времени нет единого мнения, может ли NT-proBNP выступать также в качестве прогностического маркера эффективности проводимых реабилитационных мероприятий у пациентов с ИБС после АКШ. Таким образом, в настоящее время актуален поиск новых биомаркеров, способных отражать иные патологические механизмы раннего ремоделирования сердечной мышцы, иметь низкую вариабельность значений в зависимости от коморбидности и выступать в качестве дополнения к уже имеющемуся общепризнанному маркеру - NT-proBNP. Так, в последнее время возрастает интерес к изучению потенциала галектина-3 как нового перспективного маркера при СН [76].

1.3.2 Роль галектина-3 в оценке сердечной недостаточности у пациентов с ИБС после АКШ

Галектин-3 - представитель семейства β -галактозидсвязывающих белков - прямой участник процессов воспаления и фиброза за счет стимуляции пролиферации фибробластов и выработки коллагена в экстрацеллюлярном матриксе миокарда, что является ключевым процессом в дезадаптивном ремоделировании сердца [76, 96]. Исследования показывают, что альдостерон стимулирует выработку галектина-3 макрофагами сердечной мышцы [17, 21, 22]. В ответ галектин-3 активирует фибробласты, усиливая их пролиферацию и способствуя накоплению проколлагена 1 типа. Это, в свою очередь, приводит к структурному ремоделированию сердца и фиброзу сосудистой стенки (Рисунок 2) [97, 127].

Рисунок 2. Схема реализации профибротического эффекта миокардиального галектина-3



Многочисленные исследования, подтверждают связь галектина-3 и процесса ремоделирования камер сердца на животных моделях [96, 99, 133, 177]. В исследовании Calvier L. и др., 2013 экспериментально подтверждено, что блокирование галектина-3 снижает фибротические изменения в сосудистой стенке у мышей. De Boer R. A. и др. были одними из первых, кто оценил потенциальную ценность галектина-3 в качестве диагностического маркера сердечной недостаточности в контексте кардиального ремоделирования в человеческой популяции [76]. С 2014 года галектин-3 был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в США в качестве нового биомаркера для аддитивной стратификации риска при СН [190]. Более того, измерение галектина-3 было рекомендовано Американской кардиологической ассоциацией (АНА) в 2017 году для стратификации риска и оценки прогноза у пациентов с СН [171]. Однако, в недавно выпущенных рекомендациях Европейского общества кардиологов и АНА/АСС рекомендации рутинного определения уровня галектина-3 отсутствуют [45, 206]. По всей видимости, это связано с отсутствием убедительных доказательств влияния на тактику лечения. Предполагалось, что галектин-3 может быть потенциальной мишенью фармакологических препаратов, которые позволяют тормозить фиброзирование

миокарда и как следствие его ремоделирование [97]. Наиболее часто упоминается возможный благоприятный эффект антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) у пациентов с ХСН, однако получаемые данные не однозначны. По результатам работы Gandhi P. U. и соавт. (2015) еще раз подтверждается связь миокардиального фиброза и величиной экспрессии галектина-3, однако более высокие уровни галектина-3 ассоциировались с меньшей пользой от АМКР в плане снижения риска госпитализаций и смертности, что может объясняться необратимым фиброзом, который хуже поддается лечению. Авторы подчеркивают необходимость поиска альтернативных подходов для пациентов с высоким уровнем галектина-3 (например, применение таргетной антифибротической терапии) [93]. Похожие данные были получены и в субисследовании CORONA, где прием розувастатина пациентами с низкими показателями галектина-3 оказывал клинически значимый эффект (снижение риска смерти и госпитализаций), тогда как при высоких уровнях этого биомаркера польза статина была ограничена [98]. Были попытки изучить терапевтический потенциал валсартана в отношении профибротического эффекта галектина-3. Дополнительный анализ масштабного исследования Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) показал, что у больных с пониженными показателями галектина-3 применение валсартана приводило к достоверному уменьшению количества госпитализаций, связанных с ХСН, а в группе пациентов с повышенной концентрацией этого биомаркера описанный выше эффект отсутствовал [87, 88].

Тем не менее, биологическая роль и молекулярный механизм работы галектина-3 при СН активно исследуются и освещаются в литературе. Последний крупный метаанализ 2022 года, проведенный Cheng Z. и соавт., в который включено 12 статей с участием 6440 пациентов с ХСН подтвердил накопленные ранее данные, что высокий уровень галектина-3 значимо ассоциировался с увеличением риска смерти (от всех причин) при ХСН: OR = 1,38 (95% ДИ: 1,14-1,67), повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний: OR = 1,13 (95% ДИ: 1,02-1,25). Причем авторы отдельно отмечают сохранение прогностической ценности галектина-3 вне зависимости от ФВ ЛЖ, а значит он может быть полезен

для стратификации риска и персонализации терапии в дополнение к NT-proBNP [75, 157]. Отечественное исследование Ю. В. Дуболазовой подтверждает это предположение. В ходе проведенного исследования было установлено, что концентрация галектина-3 в плазме крови пациентов с ХСН с сохранной ФВ (СН-сФВ) достоверно превышала показатели больных у пациентов с ХСН с низкой ФВ (СН-нФВ). Обнаруженная статистически значимая корреляция между уровнем галектина-3 и показателями ФВ ЛЖ ($p<0,05$) позволила предположить, что у пациентов с СН-сФВ наблюдаются более интенсивные процессы миокардиального фиброзирования, лежащие в основе диастолической дисфункции [23].

Однако исследований, посвященных изучению прогностической роли галектина-3 у пациентов с ИБС после реваскуляризации значительно меньше. В работе Świecki P. и соавт. (2020) оценивалась прогностическая роль галектина-3 у пациентов после ИМ и ЧКВ в течение 2 лет [95]. Многофакторный анализ показал, что концентрация галектина-3 выше 9,2 нг/мл при выписке была связана с риском возникновения составной конечной точки в течение длительного наблюдения. В исследовании Parker D. M. и соавт., 2020 изучалась связь между уровнем галектина-3 и долгосрочной выживаемостью у пациентов после АКШ ($N=1690$, 3 года). Предоперационные уровни галектина-3 варьировались от 1,72 до 28,89 нг/мл. Общая выживаемость пациентов снижалась с увеличением квартиля (ОР 2,22; 95% ДИ, 1,40–3,54; $P = 0,001$) [94]. Другое, интересное, на наш взгляд исследование, оценивало диагностическую и прогностическую ценность галектина-3 для выявления и оценки тяжести поражения эпикардиальных артерий у пациентов с подозрением на ИБС и показаниями к коронароангиографии (КАГ) [172]. Среднее значение галектина-3 в группе ЧКВ и АКШ составило 19,98 нг/мл, тогда как в контрольной группе (КГ) величина галектина-3 составила 9,51 нг/мл ($p <0,001$). Самое высокое значение галектина-3 было обнаружено в группе субъектов с трехсосудистым поражением ($p <0,001$). Авторы пришли к выводу, что галектин-3 может быть использован в качестве дополнительного инструмента для диагностики и оценки тяжести атеросклеротического процесса у пациентов с подозрением на ИБС.

Несмотря на разнообразие приведенных исследований, на настоящий момент отсутствуют данные о галектине-3 как биомаркере для стратификации риска затяжного течения восстановления у пациентов с ИБС после АКШ. А полученные противоречивые данные относительно выбора оптимальной терапевтической тактики, позволяют предположить, что особое внимание следует уделять именно раннему выявлению пациентов с начальными стадиями миокардиального фиброза. На наш взгляд, это особенно актуально для больных с ИБС после АКШ, у которых высокие уровни галектина-3 могут служить не только маркером выраженности фибротических изменений в мышце сердца, но и предиктором затяжного течения реабилитации. Это подчеркивает необходимость разработки индивидуальных подходов к ведению пациентов с ИБС после АКШ, учитывающих биомаркерный профиль пациента, а также поиска новых терапевтических стратегий, направленных непосредственно на подавление фиброза у больных с высокими показателями галектина-3.

1.4 Психологические особенности у пациентов с ИБС после АКШ

Известно, что психологические расстройства у пациентов ухудшают прогноз и увеличивают риск развития ССЗ [7]. Обзоры и метаанализы перспективных исследований показали, что психосоциальные факторы риска, такие как низкий социально-экономический статус [153, 201], отсутствие социальной поддержки [65], острый и хронический стресс [115, 182], гнев и враждебность [71], а также тревога [61] и депрессия увеличивают риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, особенно ИБС, а также смертности от всех причин [78].

Тревожность может влиять на сердечно-сосудистую систему через поведенческие (курение, гиподинамия, особенности питания, низкая приверженность лечению) и патофизиологические пути, включая гипоперфузию миокарда, нарушение регуляции автономной нервной системы, активацию

тромбоцитов, дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и воспаление [150].

Хроническая гиперактивация САС и РААС приводит к повышению систолического и диастолического АД, повышая потребление миокардом кислорода и способствуя ишемии миокарда [140]. Дисбаланс между симпатической и парасимпатической нервной системой приводит к снижению вариабельности сердечного ритма, которое, в свою очередь имеет отрицательные прогностические последствия у пациентов с ИБС, так как может способствовать развитию жизнеугрожающих тахиаритмий. Избыточная активность надпочечников вследствие повышенной тревожности приводит к повышению секреции катехоламинов и кортизола, что вызывает агрегацию тромбоцитов и высвобождение различных проагрегантных факторов, участвующих в воспалении. Эти эффекты способствуют развитию тромбов, эндотелиальной дисфункции и артериосклерозу [89, 90]. У пациентов после АКШ вышеописанные эффекты высокой тревожности накладываются на имеющиеся при ИБС патофизиологические изменения (атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, хроническая ишемия, прямая сосудистая травма вследствие операции, артериальная гипертензия) и представляют дополнительную угрозу для послеоперационного периода [48].

Достаточно подробно факторы, влияющие на психическое состояние пациентов после операции изложены в клинических рекомендациях «Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца» под авторством Бокерия Л.А., Аронова Д.М. и др. [7]. Психологический статус больных, перенесших прямую реваскуляризацию, формируется под воздействием ряда факторов, в том числе имеют значения преморбидные личностные особенности и индивидуальная реакция больного на факт оперативного вмешательства. Не менее важны и клинико-анамнестические факторы, влияющие на психологическое состояние больного после реваскуляризации такие как возраст пациента, продолжительность заболевания и функциональный класс (ФК) стенокардии, наличие в анамнезе ПИКС, острых нарушений мозгового кровообращения, а также

сопутствующей соматической патологии. Следует учитывать и факторы, связанные непосредственно с хирургическим лечением (особенности предоперационной подготовки, длительность искусственного кровообращения, возникновение интра- и послеоперационных осложнений, а также тяжесть послеоперационного периода), которые могут оказывать влияние на психологическое состояние больного [7]. Так данные Tully P. J. и соавт. (2008) свидетельствуют, что симптомы предоперационной тревоги были значительно связаны с повышенным риском смертности ($OP=1,88$, 95 %, ДИ 1,12-3,17, $p=0,02$) после поправки на возраст, заболевания почек, сопутствующего вмешательства на клапанах сердца, цереброваскулярной болезни и болезни периферических сосудов [196]. В другом исследовании этих же авторов симптомы тревоги в послеоперационный период после АКШ были связаны с риском развития фибрилляции предсердий (ФП), что отягощало течение восстановительного периода [197]. Результаты, полученные Белан И.А. и др. (2015) подтверждают вышеописанное. В работе определялось влияние уровня тревожности на течение ИБС у пациентов, перенесших АКШ. Выявлено, что ситуативная тревожность является предиктором неблагоприятного течения ИБС после АКШ. Клинически это проявлялось снижением положительных эмоций, настроения, которые сохранялись и через год после АКШ [3]. Székely A. и соавт. (2007) наблюдали 180 пациентов, перенесших операцию на сердце в течение 4-х лет и показали, что постоянная оценка тревожности, может помочь в стратификации риска и выявлении пациентов с риском смертности и осложнений после операции на сердце [184]. Также есть небольшое количество работ, посвященных роли депрессии в восстановлении пациентов с ИБС после реваскуляризации и операциях на сердце. Так в систематическом обзоре O'Neil A. и др. (2010) изучающего роль депрессии как предиктора возвращения к работе у пациентов после ИМ, депрессия значительно предсказывала снижение вероятности возвращения на работу [77]. Кроме того, в работах последних лет получены данные, что тревога сама по себе усиливает распространенность депрессии у пациентов после АКШ. Результаты

исследований показывают, что лечение тревожности связано с профилактикой депрессии, а также облегчением дистресса после АКШ [58, 114].

Несмотря на признаваемый вклад негативного влияния тревожности на соматическое состояние у пациентов после реваскуляризации нам встретились несколько работ демонстрирующих неоднозначные данные. Так, в исследовании Hernández-Palazón J. и соавт., 2018 оценивался уровень предоперационной тревожности у пациентов перед кардиохирургическими операциями (АКШ, клапанные операции) и изучалась её связь с послеоперационной заболеваемостью. Исследование проводили с помощью Амстердамской предоперационной шкалы тревожности (6 вопросов). Операция АКШ была независимо связана с предоперационной высокой тревожностью (ОШ 3,026; 1,509-6,067; $p = 0,002$). Однако тревожность не влияла на течение послеоперационного периода [63]. В другом исследовании получены аналогичные результаты. По данным Navarro-García M. A. и соавт. (2011), которые использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), предоперационная тревожность усиливала послеоперационную боль у пациентов после АКШ, но не влияла на течение послеоперационного периода. Основными ограничениями этих исследований являлись небольшие выборки пациентов, отсутствие долгосрочного наблюдения, использование скрининговых шкал (сниженная точность измерения), а также отсутствие учета индивидуальных психологических особенностей пациентов [136]. В контексте указанных ограничений особый интерес представляет Шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина, которая обладает рядом преимуществ для изучения тревожности у кардиохирургических пациентов. Во-первых, шкала разделяет реактивную тревожность (ситуативный ответ на операцию) и личностную тревожность (устойчивая черта). Во-вторых, обладает высокой чувствительностью, так как включает 40 вопросов и позволяют уловить субклинические проявления, которые краткие опросники могут пропустить. Высокий уровень личностной тревожности (ЛТ) у пациентов после АКШ свидетельствует о склонности воспринимать послеоперационную реабилитацию как угрозу, что может усиливать психоэмоциональный дискомфорт и затруднять

восстановление. Реактивная тревожность или ситуационная тревожность (СТ) отражает острую стрессовую реакцию на послеоперационную ситуацию (боль, физические ограничения, неопределенность прогноза, необходимость лечения и реабилитации) [55, 181]. Проведение комплексной оценки уровней личностной (ЛГ) и ситуативной тревожности (СТ) у пациентов, перенесших АКШ, представляет собой важный аспект клинического наблюдения, поскольку эти психологические параметры влияют и на процессы социально-трудовой реабилитации пациентов. Понимание влияния психологических проблем на возвращение к труду больных после АКШ позволяет более направленно планировать и проводить реабилитацию пациентов.

Проведенный анализ литературных данных выявил существенные пробелы в изучении темы реабилитации пациентов с ИБС после АКШ. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, остаются недостаточно изученными ключевые патогенетические механизмы, определяющие сроки и прогноз восстановления после прямой реваскуляризации миокарда. Особое внимание обращает на себя практически полное отсутствие работ, посвященных изучению структурно-функциональной перестройки сердца в послеоперационном периоде. Имеющиеся данные о влиянии личностной и ситуативной тревожности на процесс восстановления немногочисленны и носят противоречивый характер.

Особенно актуальной представляется неразработанность вопросов, касающихся взаимосвязи между ремоделированием левых камер сердца у пациентов с ИБС после АКШ и маркерами активности фиброза и систолической дисфункции галектином-3 и NT-proBNP. Практически не изучен потенциал использования этих биомаркеров для прогнозирования сроков восстановления трудоспособности и оценки рисков прогрессирования ХСН.

Вместе с тем, углубленное изучение этих аспектов представляет значительный научный и практический интерес. Полученные данные могли бы лежать в основу новых рекомендаций по реабилитации пациентов с ИБС после АКШ, способствовать разработке персонализированных подходов к лечению и динамическому наблюдению, а в конечном итоге - улучшить отдаленные

результаты хирургического лечения и качество жизни пациентов. Решение этих вопросов открывает перспективы для создания более эффективных программ медицинской и профессиональной реабилитации данной категории больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России) (ректор - доктор медицинских наук, доцент Семёнов Ю.А.), кафедры поликлинической терапии (заведующий кафедрой - доктор медицинских наук, профессор Гришина И.Ф.), областного специализированного центра медицинской реабилитации «Озеро Чусовское» (главный врач - доктор медицинских наук Патрикеев А.Н.), ГАУЗ СО «ГКБ № 14» г. Екатеринбурга (главный врач – Кухаркин В. Н.).

Протокол получил одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ №3 от 27.03.2020 г. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие.

Проведено проспективное когортное исследование продолжительностью с 2020 по 2024 годы.

Критерии включения в исследование: мужчины трудоспособного возраста с установленным диагнозом ИБС после перенесенной операции АКШ с использованием аппарата искусственного кровообращения.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие рефрактерной АГ у пациентов (системическое артериальное давление (САД)>180 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) >110 мм рт. ст.), нарушения ритма сердца и проводимости, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) с тяжелой дыхательной недостаточностью, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, инфекционные и онкологические заболевания, а также психические расстройства, препятствующие контакту с больными в период наблюдения.

В соответствии с целями и поставленными в данной работе задачами в исследование было включено 120 пациентов (средний возраст $54,9 \pm 3,7$ лет) с ИБС, перенесших операцию АКШ с применением искусственного кровообращения. Клинико-диагностическое исследование проводилось при поступлении в кардиореабилитационный центр (КРЦ) «Озеро Чусовское», через месяц и 4 месяца после выполнения АКШ соответственно. Через 4 месяца наблюдения на основании длительности восстановительного периода после АКШ, все доступные для анализа пациенты ($n=100$) были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 58 пациентов в возрасте $53,48 \pm 4,63$ лет, приступивших к работе через 4 месяца после АКШ. Во 2-ю группу вошло 42 пациента в возрасте $53,1 \pm 7,53$ лет, которым потребовалось продление реабилитационных мероприятий более 4 месяцев после АКШ. В контрольную группу было отобрано 50 добровольцев, в возрасте $52,4 \pm 3,8$ лет, не имеющих хронических заболеваний, оказывающих влияние на внутрисердечную гемодинамику.

Общая характеристика исследуемых пациентов при поступлении в Областной специализированный центр медицинской реабилитации «Озеро Чусовское» представлена в таблице 1. Пациенты, включенные в группу контроля и основные группы, были сопоставимы по возрасту ($p=0,783$, $p=0,352$), ИМТ ($p=0,121$, $p=0,437$).

Включенные в исследование пациенты клинических групп получали медикаментозную терапию согласно действующим клиническим рекомендациям, были сопоставимы по получаемой терапии (Таблица 2) и проходили кардиореабилитацию на амбулаторном этапе по месту жительства в объеме, соответствующем функциональному состоянию пациента.

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика пациентов с быстрым и затяжным восстановлением после АКШ

Показатель	Группа 1 (n=58)	Группа 2 (n=42)	χ^2	P
Возраст, лет	53,5±4,6	53,1±7,53	—	0,172
ИМТ, кг/м ²	27,4 (25,6÷28,3)	26,2 (25,2÷28)	—	0,321
ИК, пачка/лет	30 (15÷40)	25 (5÷35)	—	0,610
АГ, n (%)	44 (75,9)	36 (85,7)	1,478	0,225
СД, 2 типа n (%)	4 (6,9)	3 (7,1)	0,002	0,962
ХБП, n (%)	8 (13,7)	4 (9,5)	0,420	0,517
Длительность ИБС, годы	3 (1,0÷4,0)	3 (1,75÷4,0)	—	0,764
ПИКС, n (%)	44 (75,9)	34 (81)	0,368	0,718
Послеоперационные осложнения				
Факт послеоперационного осложнения	44 (75,9%)	38 (90,5%)	3,53	0,061
Анемия, n (%)	26 (44,8%)	28 (66,7%)	4,67	0,051
Гидроперикард, n (%)	0	2 (4,8%)	2,81	0,094
Гидроторакс, n (%)	34 (58,6%)	28 (66,7%)	0,67	0,414
Количество шунтов				
1 шunt, n (%)	12 (20,7%)	6 (14,3%)	3,155	0,206
2 шунта, n (%)	18 (31%)	10 (23,8%)		
3 и более шунта, n (%)	28 (48,3%)	26 (61,9%)		
Род занятий				
Рабочий, чел	30 (51,7%)	36 (85,7%)	11,1	0,001
Служащий, чел	28 (48,3%)	6 (14,3%)		

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИК – индекс курильщика, АГ — артериальная гипертония, ПИКС- постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек.

Таблица 2.
Профиль медикаментозной терапии пациентов ИБС после перенесенного
АКШ

	Группа 1 (n=58)	Группа 2 (n=42)	χ^2	P
АСК, чел (% от общего числа)	58 (100%)	40 (95%)	2,818	0,094
Клопидогрел	26 (45%)	20 (48%)	0,076	0,783
Статины	58 (100%)	42 (100%)	-	1,0
БАБ	58 (100%)	42 (100%)	-	1,0
Ивабрадин	26 (45%)	14 (33%)	1,341	0,247
Блокаторы РААС (иАПФ/БРА)	48 (83%)	36 (86%)	0,158	0,691
Диуретики	28 (48%)	14 (33%)	2,233	0,136
АМКР	28 (48%)	22 (52%)	0,164	0,686
ДДБКК	14 (12%)	4 (10%)	3,525	0,061
Пероральные сахароснижающие препараты	4 (6,9%)	3 (7,1%)	0,002	0,962

Примечание: АСК- ацетилсалициловая кислота, БАБ – β -адреноблокаторы, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, АМКР – антиминералокортикоидные препараты, ДДБКК-длительнодействующие блокаторы кальциевых каналов.

2.2 Методы исследования

2.2.1. Эхокардиография

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось углубленное ЭХО КГ исследование левых отделов сердца.

ЭХО КГ исследование выполнялось на ультразвуковом диагностическом аппарате «Vivid 3» (фирма GE, США) результаты регистрировались на принтере с тепловой фотобумагой. Использовался датчик с частотой 3,75 МГц по методике рекомендованной Ассоциацией американских кардиологов (2006, 2009, 2015 г.), в соответствии с рекомендациями Американской ассоциацией эхокардиографии (ASE) а также по рекомендациям Европейской эхокардиографической ассоциации (EAE) [159-162].

Данная методика включает исследования в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка на уровне кончиков створок митрального клапана, исследование из апикального доступа с получением четырехкамерного и двухкамерного изображения сердца. Трансмитральный поток оценивался в режиме импульсного допплера по стандартной методике [60].

Исследуемые эхокардиографические параметры были разделены на следующие группы: структурно-геометрические показатели, показатели sistолической и диастолической функций.

К структурно-геометрическим показателям относились следующие: - конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), (см); - конечно-sistолический размер левого желудочка (КСР), (см); - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), (см); - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), (см); - относительная толщина стенки левого желудочка (OTC = (ТМЖПд + ТЗСЛЖд) / КДР ЛЖ); - индекс сферичности левого предсердия (ИС ЛП); индекс сферичности ИС ЛЖ был определен как отношение КДО и сферического объема ЛЖ, рассчитанного по формуле $4/3\pi*D^3/2$; - масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) = $0,8*(1,04*[(КДР + ТЗСЛЖд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3])+0,6$ грамм. Выполнялось индексирование показателей к значениям площади поверхности тела, определенной по номограмме Дюбуа [83]. За нормальные значения принимались цифры менее 115 г/м² у мужчин. При определении типов ремоделирования левого желудочка использовалась классификация, предложенные В.П. Ивановым и М.К. Рыбаковой [18]. С учетом значений ИММЛЖ, у пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия левого желудочка – при ОТС ≤0,42; концентрическое ремоделирование левого желудочка (КР ЛЖ) – при ОТС более 0,42. У пациентов с критическим или превышающим нормальные значением показателя ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Если значение ОТС превышало 0,42, то больного относили к

концентрическому типу гипертрофии левого желудочка (КГ ЛЖ), если значение ОТС было менее 0,42 – к эксцентрическому типу гипертрофии (ЭГ ЛЖ).

Систолическую функцию миокарда левого желудочка оценивали по следующим показателям:

- конечно-диастолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (ИКДО), ($\text{мл}/\text{м}^2$);

- конечно-систолический объем левого желудочка, индексированный к площади тела (ИКСО), ($\text{мл}/\text{м}^2$);

- фракция выброса левого желудочка в систолу (ФВ), рассчитываемая по методу дисков Симпсона; (%);

- конечно-систолический миокардиальный стресс (КСМС), ($\text{дин}/\text{см}^2$), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки левого желудочка, который рассчитывался по методу R.Devereux [85]: $\text{КСМС} = \{0,98 * (0,334 * \text{КСР} * \text{САД}) / 3\text{СЛЖсист} * (1 + \text{TЗСЛЖсист} / \text{КСР}) - 2\} * 10$;

- интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР): ИСИР = ФВ/ ИС ЛЖ в диастолу.

Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась по трансмитральному кровотоку в режиме импульсного и тканевого допплера из апикальной четырехкамерной позиции.

Регистрировались следующие параметры диастолической функции левого желудочка:

- пиковая скорость раннего диастолического наполнения (пик Е, $\text{см}/\text{с}$);

- пиковая скорость позднего диастолического наполнения (пик А, $\text{см}/\text{с}$);

- отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость Е/А), (ед.);

- e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения ($\text{см}/\text{с}$);

- DT – время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (мс),

- конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка (КДД) (мм.рт.ст.) рассчитывали по уравнению Th. Stork и соавторов [138]: КДД = 1,06+15,15*интеграл А/интеграл Е;
- показатель конечно-диастолического напряжения стенки ЛЖ (КДНС) оценивался по формуле Лапласа КДНС=КДД×КДР/4×ТЗСЛЖ.

2.2.2. Методы лабораторного исследования

Всем пациентам проводилось определение уровней галектина -3, NT-proBNP в сыворотке крови методом ИФА при поступлении в КРЦ, через 1 и 4 месяца после перенесенного АКШ. Забор крови для определения концентрации биомаркеров производили из локтевой вены в количестве 5 мл в пробирки с этилендиаминетрауксусной кислотой (ЭДТА). Образцы крови центрифугировали при температуре 4°C в течение 15 минут при 1000 об/мин., затем полученную плазму замораживали при температуре – 30°C. Уровень галектина-3 в плазме крови пациентов определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа (Cloud-Clone Corp., США). Чувствительность теста 0,054 нг/мл. Уровни NT-proBNP в плазме крови пациентов определялись с помощью набора для иммуноферментного анализа (Guangzhou Wondfo Biotech, Китай). Чувствительность 5,0 пг/мл.

2.2.3. Методы изучения психологических особенностей

С целью определения уровня тревожности всем пациентам предлагалось пройти тест по «Шкале оценки реактивной (сituативной) и личностной тревожности», разработанный Ч.Д. Спилбергером и адаптированный Ю.Л. Ханиным дважды – через 1 месяц и через 4 месяца после АКШ. Вышеописанная методика может использоваться как инструмент для измерения

тревожности как состояния (реактивная тревожность) и как личности (личностная тревожность). Шкала оценки состоит из 2х частей и представлена 40 вопросами, 20 из которых характеризуют реактивную тревожность (опросник «А»), а остальные - личностную тревожность (опросник «Б»). Каждому пациенту предлагалось последовательно заполнить бланк опросника «А», указав, как он чувствует себя в данный момент (реактивная тревожность, 1–20 вопросы), затем – бланк опросника «Б», указав, как он себя чувствует обычно (личностная тревожность, 21–40 вопросы). На каждый вопрос респондентам на выбор предлагались 4 варианта ответа по степени интенсивности реактивной тревожности («вовсе нет; пожалуй, так; верно; совершенно верно») и по частоте выраженной личностной тревожности («почти никогда; иногда; часто; почти всегда»). Подсчет итоговых баллов реактивной и личностной тревожности для каждого участника исследования производился в соответствие с таблицей-интерпретацией каждой шкалы.

2.3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ IBM SPSS v.26. Анализ нормальности распределения количественных данных осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Распределение считали нормальным, при $p>0,05$. Нормально распределенные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения - $M \pm SD$, а при распределении отличном от нормального - в виде медианы, 25 и 75 процентиля - Me ($25\%÷75\%$). Различия между группами по количественным непараметрическим показателям оценивали с использованием критерия Манна-Уитни, по параметрическим показателям с помощью t критерия Стьюдента, по качественным показателям - с помощью критерия χ^2 Пирсона. Внутригрупповые динамические изменения непараметрических показателей ЭХО КГ и уровней биомаркеров оценивались посредством критерия Вилкоксона. Для оценки статистической значимости динамики изменения типов ремоделирования и типов

диастолической дисфункции левого желудочка применялся критерий Макнемара-Боукера для парных номинальных данных. Корреляционный анализ выполнен с помощью критерия Спирмена. Сила корреляций оценивалась по шкале Чеддока. Для выявления влияния факторов, определяющих вариабельность ЭХО КГ параметров, а также вариабельность показателей уровней тревожности проводился множественный регрессионный анализ с пошаговым исключением переменных.

Прогнозирование скорости восстановления трудоспособности проводилось с помощью пошагового дискриминантного анализа. Расчет рисков прогрессирования ХСН у пациентов с затяжным течением восстановительного периода осуществлялось с помощью пошаговой логистической регрессии. Для каждого предиктора множественной логистической регрессионной модели были рассчитаны показатели β -коэффициента, стандартной ошибки, р-значения (статистической значимости связи предикторов с переменного отклика), отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для каждой математической модели производился расчет чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Оценка качества распознавания модели выполнялась с помощью ROC анализа с расчетом показателя AUC (area under the curve, площадь под ROC-кривой) в пакете программ SPSS. AUC в диапазоне 0,7-0,8 указывало на хорошее качество, >0,9 на высокое качество распознавания полученной математической модели. Установление «точек отсечения» - cut off осуществляли с помощью вычисления индекса Юдена J (Youden index) по формуле: $J = Se + Sp - 1$. За «точку отсечения» принималось значение, имеющее максимальную величину индекса Юдена. С целью исключения ложноотрицательных результатов в ряде случаев, «точка отсечения» была принята как значение, при которой чувствительность теста максимальная (100%).

ГЛАВА 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС, ПЕРЕНЕСШИХ АКШ

Сердечно-сосудистая патология во всем мире, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, по-прежнему занимает одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности. Лидирующую позицию в структуре причин смерти от ССЗ занимает ИБС. Кроме того, ИБС является одной из основных причин развития ХСН, обусловленной ремоделированием миокарда ЛЖ, и прежде всего у пациентов, перенесших ИМ.

Прогресс в лечении ряда ССЗ и ИБС, в частности, связан с развитием кардиохирургии [8]. Результаты многочисленных исследований доказывают, что АКШ является методом выбора при поражении ствола левой коронарной артерии и многососудистом поражении коронарных артерий (три и более коронарных артерий). Доказано, что прямая реваскуляризация миокарда, восстанавливая адекватный кровоток в пораженных артериях, ликвидирует или уменьшает гипоксию миокарда, вызывающую коронарную недостаточность, предупреждает возникновение ИМ, улучшает сократительную функцию миокарда, повышает качество и продолжительность жизни больных после операции [42]. Известно, что в большинстве случае АКШ вызывает обратное ремоделирование миокарда, но иногда оно способно лишь приостановить этот процесс [73]. Так, в ряде эпидемиологических исследований имеются свидетельства о вариабельности течения восстановительного периода после АКШ у пациентов с ИБС, при том, что существенная роль в этом процессе отводится степени выраженности миокардиальной недостаточности и ремоделированию левых камер сердца. [79, 133, 149, 156].

В связи с этим представляет интерес определение ценности ЭХО КГ показателей в качестве ранних маркеров затяжного течения восстановительного периода у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ, что и явилось целью нашего исследования на данном этапе.

На первом этапе мы провели анализ структурно-функциональных показателей левых камер сердца у пациентов с ИБС после АКШ с быстрым и затяжным периодами восстановления функционального состояния при поступлении на амбулаторный этап реабилитации, который подтвердил, наличие изменений показателей морфофункционального состояния левых отделов сердца в исследуемых группах. Как видно из представленных в таблице 3 данных, у пациентов изучаемых групп при поступлении на амбулаторный этап реабилитации имелись все признаки систолической дисфункции ЛЖ в большей степени выраженные среди пациентов с затяжным течением реабилитации в виде роста объемных показателей ИКДО и УО, а также КСМС (соответственно; $p=0,001$), на фоне явного снижения ФВ и ИСИР (соответственно; $p=0,001$).

При исследовании состояния диастолической функции ЛЖ у пациентов с быстрым и затяжным течением восстановительного периода после АКШ, обращали на себя внимание имеющиеся изменения ряда параметров при поступлении на амбулаторный этап реабилитации, свидетельствующих как о нарушении процессов активной релаксации, так и повышении жесткости миокарда ЛЖ. Анализ ЭХО КГ показателей левых отделов сердца у пациентов с ИБС через месяц после АКШ показал, что у пациентов с быстрым восстановлением функционального состояния в отличие от пациентов с затяжным течением реабилитации после выполненной реваскуляризации миокарда имелась явная положительная динамика показателей систолической и диастолической функции ЛЖ (Таблица 4).

Так, в группе с ИБС и быстрым восстановлением функционального состояния через месяц после АКШ, в сравнении с пациентами с затяжным течением наблюдалось явная тенденция к переходу от сферической формы левых камер сердца к эллипсоидной физиологической ($p=0,01$) в сочетании с улучшением сократительной и насосной функции левого желудочка ($p=0,01$), о чем свидетельствовали прирост значений ИСИР и ФВ ($p=0,01$) и уменьшение объемных показателей ЛЖ и КСМС ($p=0,01$), что может свидетельствовать о тенденции к сохранению закона Франка-Старлинга и адаптивному ремоделированию ЛЖ.

Таблица 3

Анализ ЭХО КГ показателей левых камер сердца у пациентов с ИБС с различным течением восстановительного периода
после АКШ при поступлении в КРЦ

Показатели	КГ (1) N=50	1 группа (2) N=58	2 группа (3) N= 42	P 1-2	P 1-3	P 2-3
ИСЛП,(усл.ед.)	0,61 (0,56÷0,65)	0,75 (0,72÷0,78)	0,83 (0,8÷0,85)	0,01	0,01	0,01
ИСЛЖ, (усл.ед)	0,44 (0,4÷0,47)	0,67 (0,61÷0,74)	0,73 (0,67÷0,83)	0,01	0,01	0,01
ТЗСЛЖ, (см)	0,7 (0,6÷0,75)	1,0 (0,9÷1,2)	1,06 (1,0÷1,16)	0,01	0,01	0,05
ТМЖП, (см)	0,4 (0,4÷0,5)	1,1 (1,0÷1,2)	1,2 (1,2÷1,3)	0,01	0,01	0,01
ИММЛЖ, (г/м ²)	73,16 (63,8÷85,9)	115,0 (113,56÷152,5)	133,5 (117,25÷146,23)	0,01	0,01	0,28
OTC, (усл.ед)	0,36 (0,33÷0,39)	0,44 (0,43÷0,47)	0,5 (0,42÷0,53)	0,01	0,01	0,05
ИКДР, (см/ м ²)	1,74 (1,53÷1,84)	2,36 (2,23÷2,62)	2,46 (2,24÷2,66)	0,35	0,01	0,46
ИКСР, (см)	2,4 (2,2÷2,7)	2,72 (2,6÷2,89)	3,1 (2,9÷3,38)	0,01	0,01	0,01
ИКДО, (мл/м ²)	48,2 (42,35÷52,9)	66,32 (61,52÷71,64)	77,6 (75,13÷82,53)	0,01	0,01	0,01
ИКСО, (мл/м ²)	17,85 (12,7÷22,43)	30,26 (28,18÷35,0)	42,1 (40,11÷45,56)	0,01	0,01	0,01
ФВ, (%)	60 (56÷67)	52 (49÷56)	45 (44÷47)	0,01	0,01	0,01
УО, (мл)	48,2 (42,35÷52,9)	69 (64÷73)	69 (64÷74)	0,11	0,19	0,71
КСМС, (дин/см)	71,25 (61,4÷82,8)	113,13 (95,31÷134,8)	147,8 (138,3÷167,3)	0,01	0,01	0,01
ИСИР, (ед).	136,5 (119,6÷170,4)	79,08 (67,77÷87,79)	62,1 (53,44÷70,28)	0,01	0,01	0,01
Пик Е, (м/с)	0,78 (0,7÷0,85)	0,54 (0,48÷0,7)	0,60 (0,51÷0,81)	0,01	0,01	0,05
Пик А, (м/с)	0,56 (0,5÷0,63)	0,67 (0,6÷0,71)	0,70 (0,65÷0,78)	0,13	0,05	0,05
E/A, (усл.ед.)	1,45 (1,2÷1,6)	0,77 (0,69÷1,16)	0,85 (0,75÷1,14)	0,01	0,01	0,33
DT, (мсек)	185 (170,5÷207,5)	223 (179÷234)	228 (183÷234)	0,04	0,03	0,04
e', (см/с)	9,56 (8,69÷10,32)	6,6 (5,42÷7,27)	6,4 (4,78÷7,32)	0,48	0,04	0,6
КДД, мм.рт.ст.	8,94 (8,79÷9,42)	12,65 (12,27÷12,88)	14,39 (14,09÷14,54)	0,01	0,01	0,01
КДНС, (дин/см ²)	4,82 (4,34÷6,06)	13,32 (12,12÷14,47)	18,61 (15,88÷20,05)	0,01	0,01	0,01

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%÷75%). Приведены значения
p для U-критерия Манна-Уитни.

Таблица 4

Сравнительная характеристика ЭХО КГ показателей левых камер сердца у пациентов с различным течением восстановительного периода при поступлении в КРЦ и через месяц после АКШ

Параметр	Группа 1, N=58		Группа 2, N=42		p* 1-2	p* 3-4	p** 2-4
	При поступлении в КРЦ (1)	Через 1 мес. после АКШ (2)	При поступлении в КРЦ (3)	Через 1 мес. после АКШ (4)			
ИСЛП, (усл.ед.)	0,75 (0,72÷0,78)	0,73 (0,7÷0,77)	0,83 (0,8÷0,85)	0,83 (0,79÷0,9)	0,02	0,19	0,01
ИСЛЖ, (усл.ед)	0,67 (0,61÷0,74)	0,65 (0,58÷0,7)	0,73 (0,67÷0,83)	0,73 (0,64÷0,82)	0,01	0,27	0,01
ТЗСЛЖ, (см)	1,0 (0,9÷1,2)	0,95 (0,83÷1,1)	1,06 (1,0÷1,16)	1,07 (0,97÷1,17)	0,01	0,24	0,01
ТМЖП, (см)	1,1 (1,0÷1,2)	1,0 (0,9÷1,1)	1,2 (1,2÷1,3)	1,2 (1,2÷1,3)	0,01	0,48	0,01
ИММЛЖ, (г/м ²)	115,0(113,6÷152,5)	113,5(109,0÷140,0)	133,5(117,3÷146,2)	136,5(116,8÷145,9)	0,01	0,06	0,01
ОТС, (усл.ед)	0,44 (0,43÷0,47)	0,43 (0,43÷0,46)	0,5 (0,42÷0,53)	0,5 (0,42÷0,55)	0,06	0,18	0,01
ИКДР, (см/ м ²)	2,36 (2,23÷2,62)	2,35 (2,21÷2,57)	2,46 (2,24÷2,66)	2,46 (2,22÷2,63)	0,61	0,77	0,35
ИКСР, (см)	2,72 (2,6÷2,89)	2,71 (2,65÷2,9)	3,1 (2,9÷3,38)	3,1 (3,0÷3,19)	0,03	0,41	0,01
ИКДО, (мл/м ²)	66,32 (61,5÷71,6)	66,35 (59,1÷71,1)	77,6 (75,1÷82,5)	76,1 (71,5÷81,7)	0,01	0,01	0,01
ИКСО, (мл/м ²)	30,26 (28,2÷35,0)	30,0 (27,3÷34,2)	42,1 (40,1÷45,6)	40,3 (37,7÷43,6)	0,01	0,01	0,01
ФВ, (%)	52 (49÷56)	53 (50÷56)	45 (44÷47)	46 (45÷48)	0,01	0,01	0,01
УО, (мл)	69 (64÷73)	69 (64÷72)	69 (64÷74)	69 (65÷74)	0,24	0,74	0,11
ИСИР, (ед)	79,1 (67,7÷ 87,8)	83,5 (74,2÷ 96,9)	62,1 (53,4÷ 70,3)	67,04 (55,5÷72,8)	0,01	0,01	0,01
КСМС,(дин/см)	113,1 (95,3÷134,8)	101,6 (87,0÷127,5)	147,8(138,3÷167,3)	148,9(135,9÷169,3)	0,01	0,49	0,01

Продолжение таблицы 4

Параметр	Группа 1, N=58		Группа 2, N=42		p* 1-2	p* 3-4	p** 2-4
	При поступлении в КРЦ (1)	Через 1 мес. после АКШ (2)	При поступлении в КРЦ (3)	Через 1 мес. после АКШ (4)			
Пик Е, (м/с)	0,54 (0,48÷0,7)	0,55 (0,5÷0,64)	0,6 (0,51÷0,81)	0,71 (0,57÷0,82)	0,38	0,01	0,01
Пик А, (м/с)	0,67 (0,6÷0,71)	0,7 (0,63÷0,75)	0,7 (0,65÷0,78)	0,67 (0,6÷0,72)	0,01	0,01	0,13
E/A, (усл.ед.)	0,77 (0,69÷1,16)	0,77 (0,7÷0,92)	0,85 (0,75÷1,14)	1,07 (0,89÷1,24)	0,21	0,01	0,01
DT, (мсек)	223 (179÷232)	221 (188÷229)	228 (183÷234)	210 (180÷228)	0,03	0,01	0,04
e' септ., см/с	6,6 (5,42÷7,27)	6,7 (5,42÷7,27)	6,4 (4,78÷7,32)	6,3 (4,71÷7,31)	0,65	0,01	0,48
КДД, (мм.рт.ст.)	12,6 (12,3÷12,8)	12,0 (11,4÷12,4)	14,4 (14,1÷14,5)	14,4 (14,1÷14,7)	0,01	0,41	0,01
КДНС, (дин/см ²)	13,3 (12,1÷14,5)	11,7 (10,7÷12,9)	18,6 (15,8÷20,1)	18,16 (15,8÷20,9)	0,01	0,42	0,01

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%÷75%). * - значения р для критерия знаковых рангов Уилкоксона, ** - значения р для U-критерия Манна-Уитни.

При исследовании диастолической функции у пациентов исследуемой группы имело место снижение давления наполнения левого желудочка ($p=0,01$) и диастолического напряжения его стенок ($p=0,01$), свидетельствующих об улучшении диастолической функции левого желудочка в виде повышении эластичности его стенок через месяц после АКШ.

В группе пациентов с ИБС и затяжным восстановлением после АКШ в отличие от пациентов с быстрым восстановлением напротив, через месяц после реваскуляризации миокарда отмечалось сохранение нарушения геометрии левых камер сердца, при этом, несмотря на определенные тенденции к росту среднестатистических значений ФВ и ИСИР, указанные показатели оказались достоверно ниже, чем у пациентов с быстрым восстановлением после АКШ. Анализ средних значений КСМС через месяц показал, что у пациентов исследуемой группы этот показатель оставался высоким как в сравнении с контролем, так и пациентами с быстрым восстановлением функционального состояния, что может свидетельствовать, в свою очередь, о напряженности механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики и недостаточном изменении геометрии левых камер сердца для сохранения гемодинамики. Данная структурно-функциональная перестройка предполагает возможность прогрессирующего снижения сократительной способности миокарда ЛЖ и, возможно, перехода адаптивного ремоделирования в дезадаптивное. Особое значение имеют данные полученные нами при оценке показателей диастолической функции левого желудочка у пациентов в исследуемой группе через месяц после АКШ. Так, высокие значения КДД и КДНС и снижение скорости e' ($p=0,01$) могут свидетельствовать о нарушении диастолической функции с нарушением эластичности и повышением жесткости миокарда ЛЖ. Таким образом, установленные различия в динамике ЭХО КГ показателей у пациентов изучаемых групп могут свидетельствовать о том, что уже через месяц после АКШ возможно выделение категорий пациентов с принципиально разными траекториями восстановления функционального состояния.

Для подтверждения вышеописанного суждения было проведено изучение динамики ЭХО КГ показателей в наблюдаемых группах через 4 месяца наблюдения (Таблица 5). Обращал на себя внимание тот факт, что, если среди пациентов с ИБС с быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ, значения вышеуказанных показателей имели явную тенденцию к снижению через 4 месяца наблюдения: ИСЛП с 0,73 (0,7÷0,77) до 0,67(0,63÷0,68) и ИСЛЖ с 0,65 (0,58÷0,7) до 0,61 (0,57÷0,67); $p=0,01$ соответственно, то у пациентов с ИБС и затяжным течением восстановления после АКШ положительная динамика через 4 месяца отмечалась только в отношении показателя ИСЛП, где регистрировалось уменьшение значений ИСЛП с 0,83 (0,79÷0,9) до 0,81 (0,79÷0,85); $p=0,02$, при сохранении высоких значений в изучаемый период наблюдения ИСЛЖ (ИСЛЖ 0,73 (0,64÷0,82) и (0,69 (0,61÷0,83) соответственно; $p=0,28$. Вполне закономерно, что нарушение эксцентризитета ЛЖ у пациентов с ИБС с затяжным течением реабилитации после АКШ сопровождалось ростом значений ИКДР ЛЖ от 2,46 (2,22÷2,63 до 2,46 (2,28÷2,74) через 4 месяца наблюдения; $p=0,01$, в то время как у пациентов с быстрым восстановлением функционального состояния, напротив, зафиксировано статистически значимое снижение данного параметра через 4 месяца наблюдения с 2,35 (2,21÷2,57) до 2,26 (2,05÷2,5) соответственно; $p=0,01$.

Изменение геометрии левых камер сердца у пациентов наблюдаемых групп, сохраняющееся на протяжении указанного периода наблюдения, сопровождалось динамикой толщины стенок ЛЖ. При этом, среди пациентов с быстрым восстановлением функционального состояния после реваскуляризации отмечено уменьшение толщины ТЗСЛЖ ($p=0,01$), а также значений ОТС ($p=0,01$) через 4 месяца наблюдения при сохранной толщине МЖП ($p=0,78$). В то же время, среди пациентов с затяжным течением был зарегистрирован рост значений ТЗСЛЖ ($p=0,01$) на фоне практически неизменных показателей ТМЖП ($p=0,84$) и снижение значений ОТСЛЖ ($p=0,01$) в указанный период, что может иметь прогностическое значение в плане формирования асимметричной гипертрофии ЛЖ.

Таблица 5

Характеристика структурно-геометрических показателей левых камер сердца у пациентов с ИБС перенесших АКШ в группах быстрого и затяжного восстановления в различные периоды амбулаторного этапа реабилитации

Показатели	КГ N=50 (1)	1 группа, N=58		2 группа, N= 42		p* 1-2	p* 1-4	p** 2-3	p** 4-5
		Через 1 месяц после АКШ (2)	Через 4 месяца после АКШ (3)	Через 1 месяц после АКШ (4)	Через 4 месяца после АКШ (5)				
ИСЛП, (усл.ед.)	0,61 (0,6÷0,6)	0,73 (0,7÷0,7)	0,67 (0,63÷0,7)	0,83 (0,79÷0,9)	0,81 (0,79÷0,8)	0,01	0,01	0,01	0,02
ИСЛЖ, (усл.ед)	0,44 (0,4÷0,5)	0,65 (0,58÷0,7)	0,61 (0,57÷0,7)	0,73 (0,64÷0,8)	0,69 (0,61÷0,8)	0,01	0,01	0,01	0,28
ТЗСЛЖ, (см)	0,7 (0,6÷0,7)	0,95 (0,83÷1,1)	0,9 (0,8÷1,1)	1,07 (0,97÷1,2)	1,1 (1,0÷1,2)	0,01	0,01	0,01	0,01
ТМЖП,(см)	0,4 (0,4÷0,5)	1,0 (0,9÷1,1)	1,0 (0,9÷1,1)	1,2 (1,2÷1,3)	1,2 (1,2÷1,3)	0,01	0,01	0,78	0,84
ИММЛЖ, (г/м ²)	73,2 (63,8÷85,9)	113,5 (109,0÷140,0)	112,8 (106,0÷136,0)	136,5 (116,8÷145,9)	137,96 (116,8÷145,9)	0,01	0,01	0,01	0,01
ОТС, (усл.ед)	0,36 (0,3÷0,4)	0,43 (0,43÷0,5)	0,43 (0,42÷0,4)	0,5 (0,42÷0,5)	0,5 (0,42÷0,5)	0,01	0,01	0,01	0,01
ИКДР, (см/ ² М ²)	1,7 (1,53÷1,8)	2,35 (2,21÷2,6)	2,26 (2,05÷2,5)	2,46 (2,22÷2,6)	2,46 (2,28÷2,7)	0,01	0,01	0,01	0,01
ИКСР,(см)	2,4 (2,2÷2,7)	2,71 (2,65÷2,9)	2,47 (2,4÷2,6)	3,1 (3,0÷3,2)	3,12 (3,01÷3,2)	0,01	0,01	0,01	0,96

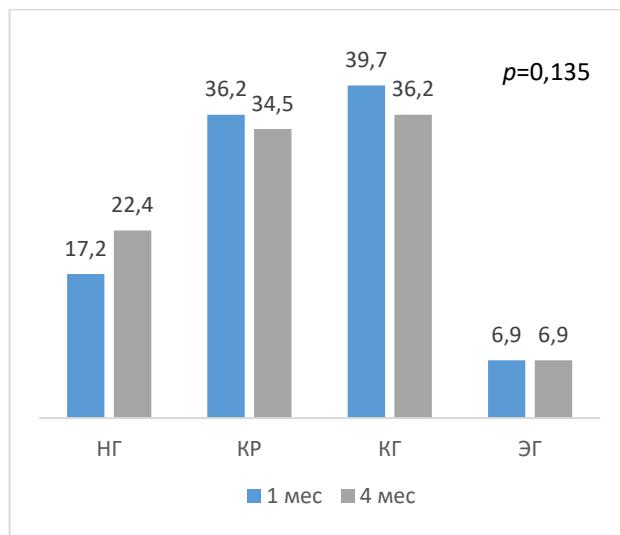
Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%÷75%). * - значения р для U-критерия Манна-Уитни. ** - значения р для критерия знаковых рангов Уилкоксона,

Такой вариант ремоделирования имеет отдельные особенности внутрисердечной гемодинамики и, по мнению некоторых авторов, может являться прогностически неблагоприятным в плане развития и прогрессирования ХСН [5, 25, 29].

Вполне закономерно в исследуемых группах изменялся в течение наблюдаемого периода ИММЛЖ. Отмечено, что величина ИММЛЖ через 4 месяца наблюдения у пациентов с ИБС с затяжным течением восстановления после АКШ значимо возрастала с 136,51 (116,8÷145,9) до 137,96 (116,8÷145,9), $p=0,01$, тогда как среди пациентов с быстрым восстановлением напротив, регистрировалось снижение значений ИММЛЖ с 113,5 (109,0÷140,0) до 112,83 (106,0÷136,0) $\text{г}/\text{м}^2$; $p=0,01$ через 4 месяца реабилитации.

На следующем этапе проведена оценка морфометрических вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов изучаемых групп. Установлено, что в группе пациентов с ИБС и быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ, нормальная геометрия ЛЖ через месяц наблюдения регистрировалась в 17,2% случаев (10 пациентов), концентрическое ремоделирование ЛЖ – в 36,2% случаев (21 пациент), гипертрофические варианты ремоделирования встречались в каждом третьем случае: концентрическая гипертрофия ЛЖ – в 39,7% случаев (23 пациента) и достаточно редко эксцентрическая гипертрофия ЛЖ - в 6,9% случаев (4 пациента). Следует отметить, что мы не выявили в исследуемой группе статистически значимых изменений в частоте регистрируемых вариантов ремоделирования через 4 месяца наблюдения: нормальная геометрия ЛЖ имела место в 22,4% случаев (13 пациентов), концентрическое ремоделирование ЛЖ в 34,5% случаев (20 пациентов), концентрическая гипертрофия в 36,2% случаев (21 пациент) и эксцентрическая гипертрофия у 6,9% случаев (4 пациента) ($\chi^2=4,0$, $p=0,135$) (Рисунок 3).

Рисунок 3. Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов группы быстрого восстановления через 1 и 4 месяца после АКШ %

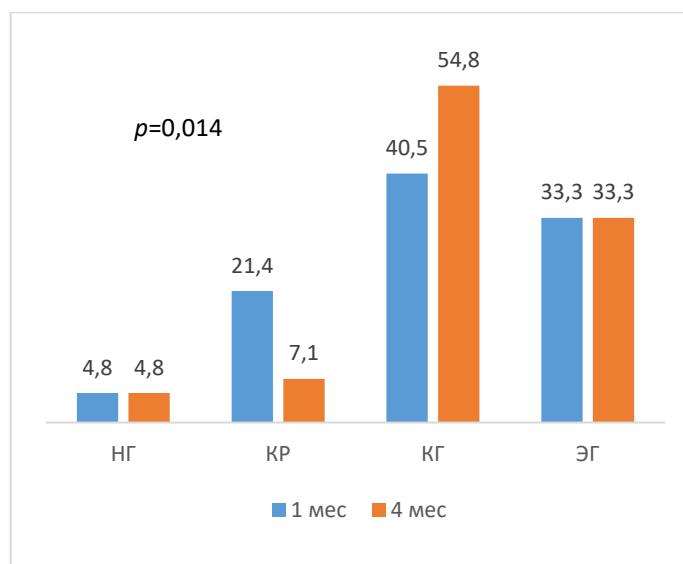


Примечание: Приведены значения р для критерия χ^2 Макнамера-Боукера. НГ - нормальная геометрия ЛЖ, КР – концентрическое ремоделирование ЛЖ, КГ – концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Среди пациентов с ИБС после АКШ и затяжным восстановлением через месяц наблюдения в каждом втором случае имело место формирование гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ. При этом, в отличие от пациентов с быстрым восстановлением после АКШ, практически одинаково часто регистрировались концентрические и эксцентрические типы гипертрофии ЛЖ - в 40,5% случаев (17 пациентов) и в 33,3% (14 пациентов) соответственно ($\chi^2=14,4$, $p=0,003$). Формирование концентрического типа ремоделирования ЛЖ имело место с такой же частотой, как и среди пациентов с ИБС и быстрым восстановлением после реваскуляризации миокарда - в 21,4% случаев (9 пациентов), тогда как нормальная геометрия ЛЖ, регистрировалась лишь в 4,8 % случаев (2 пациента); ($\chi^2=14,4$, $p=0,003$). При этом, особое внимание место заслуживают данные о динамике формирования различных вариантов ремоделирования ЛЖ через 4 месяца восстановительного периода в исследуемой группе. Как видно из данных представленных на рисунке 4, у пациентов с затяжным течением восстановления после АКШ наблюдался рост прогностически неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ, так количество пациентов с

концентрическим вариантом гипертрофии миокарда ЛЖ статистически значимо возросло с 40,5% случаев (17 пациентов) до 54,8% (23 пациента) за счет уменьшения доли пациентов с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ от 21,4% (9 пациентов) до 7,1% (3 пациентов) случаев соответственно; ($\chi^2=6,0$, $p=0,014$).

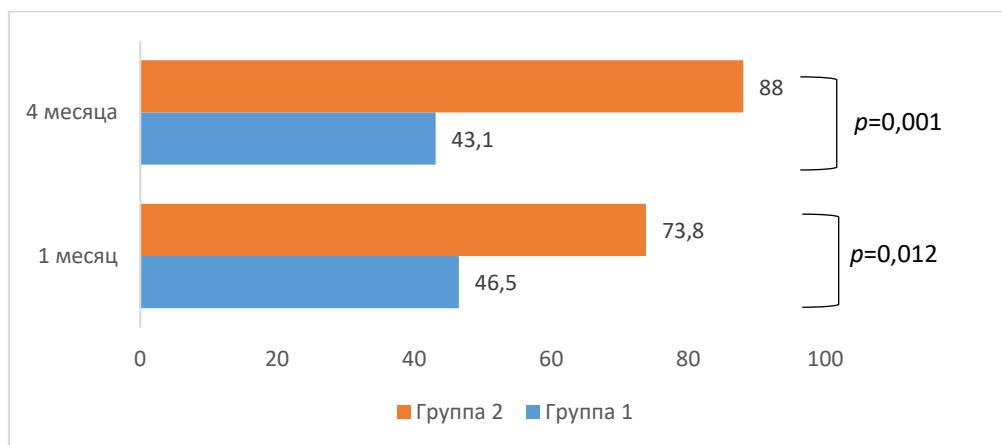
Рисунок 4. Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов группы затяжного восстановления через 1 и 4 месяца после АКШ, %



Примечание: Приведены значения р для критерия χ^2 Макнамера-Боукера. НГ - нормальная геометрия ЛЖ, КР – концентрическое ремоделирование ЛЖ, КГ – концентрическая гипертрофия ЛЖ, ЭГ – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Таким образом, уже через месяц после АКШ в группе с затяжным течением реабилитации (Рисунок 5) преобладали гипертрофические варианты ремоделирования ЛЖ (73,8%), в то время как в группе с быстрым восстановлением после АКШ они встречаются достоверно реже, менее, чем в половине случаев (46,5%); $\chi^2=6,35$, $p=0,012$. Через 4 месяца, доля гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ в группе с ИБС и затяжным течением восстановления функционального состояния составила 88,1% случаев (37 пациентов), в то время как в группе с быстрым восстановлением - 43,1% случаев (25 пациентов); $\chi^2=20,9$, $p=0,001$.

Рисунок 5. Доля гипертрофических типов ремоделирования ЛЖ через 1 и 4 месяца после АКШ, %



Примечание: Приведены значения р для критерия χ^2 Пирсона.

Представленные данные структурно-геометрических особенностей левых камер сердца у пациентов исследуемых групп свидетельствуют о том, что у пациентов с ИБС и затяжным течением восстановления после АКШ через месяц после реваскуляризации миокарда регистрировались изменения геометрии левых камер сердца в виде перехода от гемодинамически выгодной эллипсоидной формы левых камер сердца к сферической, преобладания гипертрофических вариантов ремоделирования без явной положительной динамики через 4 месяца после операции. Среди пациентов с ИБС с быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ, регистрируемая сферизация левых камер сердца и частота формирование гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ через месяц после АКШ имели явную тенденцию к снижению через 4 месяца наблюдения.

3.1 Анализ показателей систолической функции у пациентов с ИБС после АКШ

Как видно из данных, представленных в таблице 6, при анализе показателей, характеризующих систолическую функцию, у пациентов с ИБС и различным течением восстановительного периода после АКШ были выявлены изменения в сравнении с таковыми в контроле.

Так, у пациентов с ИБС обеих клинических группах через месяц после АКШ регистрировались высокие значения объемных показателей левого желудочка, таких как ИКДО и ИКСО на фоне снижения УО и ФВ ЛЖ; $p=0,01$. Однако, если у пациентов с ИБС и быстрым восстановлением функционального состояния регистрировалась положительная динамика через 4 месяца в виде значимого снижение значений ИКДО с 66,35 (59,12÷71,05) до 62,55 (57,5÷68,82); $p=0,01$ и ИКСО с 30,0 (27,26÷34,19) до 28,21(26,0÷32,43); $p=0,01$ в сочетании с ростом ФВ с 53 (50÷56) до 54 (51÷57) % соответственно; $p=0,01$, то у пациентов с ИБС в группе с затяжным течением реабилитации через 4 месяца после АКШ напротив, регистрировался рост объемных показателей ЛЖ с дальнейшим снижением УО и ФВ; $p=0,01$.

Выявленные изменения у пациентов с ИБС затяжным течением восстановительного периода после АКШ, вероятно отражают нарушение взаимосвязи систолической функции ЛЖ и его структурно-геометрических показателей и срыв компенсаторных механизмов Франка – Старлинга, в результате избыточной пред- и постнагрузки и снижения сократимости кардиомиоцитов. У пациентов с ИБС и быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ выявленные изменения гемодинамических показателей могут указывать на реализацию адаптивной перестройки внутрисердечной гемодинамики, направленной на поддержание контракtilьной функции левого желудочка и сохранении механизма Франка – Старлинга через 4 месяца наблюдения.

Таблица 6

Характеристика систолической функции у пациентов с ИБС перенесших АКШ в группах быстрого и затяжного восстановления функционального состояния в различные периоды амбулаторного этапа реабилитации

Показател и	КГ N=50 (1)	1 группа N=58		2 группа N= 42		p* 1-2	p* 1-4	p** 2-3	p** 4-5
		Через 1 месяц после АКШ (2)	Через 4 месяца после АКШ (3)	Через 1 месяц после АКШ (4)	Через 4 месяца после АКШ (5)				
ИКДО, (мл/м2)	48,2 (42,3÷52,9)	66,35 (59,12÷71,1)	62,55 (57,5÷68,8)	76,1 (71,43÷81,7)	77,6 (72,11÷82,1)	0,01	0,01	0,01	0,01
ИКСО, (мл/м2)	17,85 (12,7÷22,4)	30,0 (27,26÷34,2)	28,21 (26,0÷32,43)	40,3 (37,76÷43,6)	42,0 (38,54÷44,6)	0,01	0,01	0,01	0,01
ФВ, (%)	60 (56÷67)	53 (50÷56)	54 (51÷57)	46 (45÷48)	46 (43÷47)	0,01	0,01	0,01	0,01
УО, (мл)	55 (46÷64)	69 (64÷72)	67 (62÷72)	69 (66÷74)	68 (64÷73)	0,01	0,01	0,01	0,01
KCMC, (дин/см)	71,25 (61,4÷82,8)	101,63 (87,1÷127,5)	93,84 (79,3÷113,5)	148,9 (135,9÷169,3)	153,64 (141,1÷170,1)	0,01	0,01	0,01	0,03
ИСИР, (ед.)	136,5 (119,6÷170,4)	83,52 (74,2÷96,9)	85,54 (80,7÷94,9)	67,04 (55,51÷72,8)	67,43 (55,18÷75,9)	0,01	0,01	0,01	0,35

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%÷75%). * - значения р для U-критерия Манна-Уитни. ** - значения р для критерия знаковых рангов Уилкоксона,

Анализ средних значений показателя КСМС у пациентов с ИБС независимо от течения восстановительного периода после АКШ через месяц наблюдения выявил признаки напряженности механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики и показал достоверный рост его значений в сравнении с таковыми в контроле ($p=0,01$). Однако, если у пациентов с ИБС и быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ отмечено явное снижение указанного показателя через 4 месяца наблюдения, то у пациентов с затяжным течением реабилитации отмечен его рост ($p=0,03$).

Обращает на себя внимание и сравнительная оценка интегрального систолического индекса ремоделирования ЛЖ, который отражает зависимость состояния систолической функции ЛЖ от изменений его структурно-геометрических показателей. Так, значения ИСИР среди пациентов с затяжным восстановлением после АКШ через месяц наблюдения оказались значимо меньше, в сравнении с контролем (67,04 (55,51÷72,8) и 136,5 (119,6÷170,4) соответственно; $p=0,01$), и оставались стабильно низкими (67,43 (55,18÷75,9), $p=0,35$) через 4 месяца наблюдения, что позволяет предположить наличие нарушения контракtilности миокарда ЛЖ, зависящей от выраженности сферизации ЛЖ у данной категории больных, что в сочетании с высокими значениями КСМС и объемными показателями ЛЖ сохраняющиеся через 4 месяца реабилитации может, в свою очередь, свидетельствовать о недостаточном изменении геометрии левых камер сердца для сохранения гемодинамики и истощении компенсаторных механизмов у данной категории пациентов. Данная структурно-функциональная перестройка предполагает возможность дальнейшего прогрессирующего снижения сократительной способности миокарда ЛЖ и перехода адаптивного ремоделирования в дезадаптивное после АКШ. В свою очередь снижение значений КСМС и объемных показателей ЛЖ в сочетании с ростом ИСИР у пациентов с ИБС и быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ может свидетельствовать об адаптивном ремоделировании ЛЖ и практически нормальной реализации закона Франка-Старлинга через 4 месяца реабилитации.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ИБС и быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ ремоделирование носит в большинстве случаев адаптивный характер и направлено на восстановление сократимости ЛЖ благодаря улучшению кровотока в зонах гипоперфузии миокарда после реваскуляризации. У пациентов с ИБС и затяжным течением восстановления после АКШ наблюдается напряжение адаптивных возможностей ЛЖ вследствие сохраняющейся миокардиальной недостаточности через 4 месяца с явной тенденцией к снижению его сократительной и насосной функции, несмотря на проведенную реваскуляризацию миокарда.

3.2 Анализ показателей диастолической функции у пациентов с ИБС с быстрым и затяжным течением восстановления функционального состояния после АКШ

При исследовании состояния диастолической функции ЛЖ у пациентов с ИБС с быстрым и затяжным течением восстановления функционального состояния после АКШ обращало на себя внимание изменение ряда показателей, свидетельствующих о нарушении процессов активной релаксации и повышении жёсткости миокарда ЛЖ у пациентов исследуемых групп в изучаемые периоды наблюдения (Таблица 7). Как видно из данных представленных, у пациентов с ИБС независимо от скорости восстановительного периода после АКШ мы наблюдали признаки нарушения активной релаксации ЛЖ на протяжении всего исследуемого промежутка времени. Так в группах пациентов с ИБС с быстрым и затяжным течением реабилитации после АКШ наблюдалось достоверное увеличение средних значений времени замедления потока раннего диастолического наполнения ЛЖ (ДТ, мсек.) в сравнении с контролем через месяц после АКШ. При этом следует отметить, что значение указанного показателя среди пациентов с затяжным течением восстановительной реабилитации после АКШ в отличие от пациентов с быстрым восстановлением функционального состояния имели явную тенденцию к

снижению через 4 месяца наблюдения, что свидетельствует о нарастании ригидности стенки ЛЖ у данной категории пациентов. Подтверждением данному суждению могут служить значения такого показателя как отношение Е/А, который оказался в исследуемых клинических группах значимо меньше в сравнении с контролем ($p=0,01$) через месяц наблюдения. Однако обращал на себя внимание факт, что у пациентов с быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ, рост значений указанного показателя в сочетании с ростом пиковой скорости раннего наполнения ЛЖ на фоне неизменных значений пиковой скорости поздне-диастолического наполнения ЛЖ через 4 месяца наблюдения, возможно, обусловлен улучшением эластических свойств миокарда ЛЖ у данной категории пациентов. У пациентов с ИБС и затяжным течением реабилитации значения данного показателя напротив, имели явную тенденцию к снижению через 4 месяца наблюдения, что в сочетании с ростом пиковой скорости в раннюю фазу диастолы, снижением пиковой скорости поздне-диастолического наполнения ЛЖ позволяет предположить формирование в ряде случаев псевдонормального и возможно рестриктивного вариантов диастолической дисфункции на фоне возрастающей жесткости миокарда ЛЖ и дилатации левого предсердия.

Дополнительными маркерами снижения эластичности миокарда ЛЖ и повышении жесткости миокарда ЛЖ в каждой из исследуемых групп пациентов в сравнении с контролем являются выявленные достоверные различия показателя динамического напряжения стенок ЛЖ в конце диастолы, отражающий конечно-диастолический меридиональный стресс. Так, средние значения КДНС у пациентов исследуемых групп через месяц после АКШ оказались достоверно выше, чем в контроле ($p=0,01$). Однако, если у пациентов с ИБС и быстрым восстановление функционального состояния после АКШ через 4 месяца наблюдения отмечалась положительная динамика в виде снижения его значений ($p=0,01$) свидетельствующих о повышения эластичности и податливости миокарда ЛЖ, то у пациентов группы затяжного течения реабилитации напротив, рост указанного показателя позволяет предположить увеличение жесткости миокарда ЛЖ через 4 месяца наблюдения ($p=0,01$).

Таблица 7

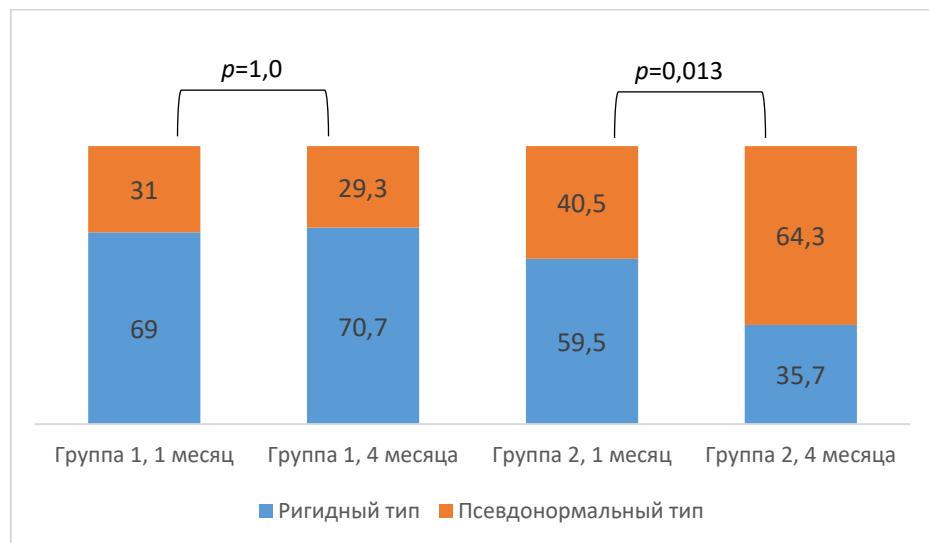
Характеристика диастолической функции у пациентов с ИБС перенесших АКШ в группах быстрого и затяжного восстановления функционального состояния в различные периоды амбулаторного этапа реабилитации

Показатели	КГ N=50 (1)	1 группа N=58		2 группа N= 42		p* 1-2	p* 1-4	p** 2-3	p** 4-5
		Через 1 месяц после АКШ (2)	Через 4 месяца после АКШ (3)	Через 1 месяц после АКШ (4)	Через 4 месяца после (5)				
Пик Е, (м/с)	0,78 (0,7÷0,8)	0,55 (0,5÷0,6)	0,58 (0,5÷0,6)	0,71 (0,6÷0,8)	0,8 (0,7÷0,8)	0,01	0,01	0,01	0,01
Пик А, (м/с)	0,56 (0,5÷0,6)	0,7 (0,6÷0,7)	0,72 (0,6÷0,8)	0,67 (0,6÷0,7)	0,63 (0,6÷0,7)	0,01	0,01	0,13	0,01
Соотн. Е/А, (усл.ед)	1,45 (1,2÷1,6)	0,77 (0,7÷0,9)	0,77 (0,7÷1,01)	1,07 (0,9÷1,2)	1,17 (1,1÷1,3)	0,01	0,01	0,04	0,01
DT, (мсек)	185 (170,5÷207,5)	221 (188÷229)	219 (198÷230)	210 (180÷228)	199 (195÷245)	0,01	0,01	0,23	0,01
e' (см/с)	9,56 (8,7÷10,3)	6,7 (5,4÷7,3)	7,1 (5,4÷7,6)	6,3 (4,7÷7,3)	6,8 (4,6÷7,3)	0,01	0,01	0,33	0,9
КДД, мм.рт.ст.	8,94 (8,8÷9,4)	12,04 (11,4÷12,4)	11,67 (11,4÷12,1)	14,39 (14,1÷14,7)	15,9 (15,4÷16,8)	0,01	0,01	0,01	0,01
КДНС, (дин/см ²)	4,82 (4,34÷6,1)	11,75 (10,69÷12,9)	8,48 (7,09÷9,4)	18,16 (15,84÷20,9)	21,97 (18,35÷23,9)	0,01	0,01	0,01	0,01

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%÷75%). * - значения p для U-критерия Манна-Уитни. ** - значения p для критерия знаковых рангов Уилкоксона,

При сравнительном анализе частоты формирования различных типов диастолической дисфункции в различные периоды наблюдения установлено, что все пациенты изучаемых групп имели тот или иной тип диастолической дисфункции (Рисунок 6).

Рисунок 6. Типы ДД ЛЖ у пациентов первой группы через 1 и 4 месяца после АКШ%



Примечание: Приведены значения р для критерия χ^2 Макнемара-Боукера.

Так, через месяц в группе пациентов быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ ригидный тип диастолической дисфункции встречался в каждом втором случае (69%, n=40), доля псевдонормального типа почти в каждом третьем случае (31%, n=18). Через 4 месяца наблюдения в исследуемой группе отмечалось снижение доли псевдонормального типа диастолической дисфункции с 31% до 29,3% (n=17), за счет увеличения количества пациентов с ригидным типом диастолической дисфункции с 69% до 70,7% ($p=1,0$). В группе с пациентами с ИБС и затяжным течением реабилитации после АКШ - ригидный и псевдонормальный варианты диастолической дисфункции регистрировался через месяц после АКШ также часто, как и у пациентов с быстрым восстановлением - в каждом втором случае (59,5% и 69% соответственно, $\chi^2=0,9$, $p=0,33$).

Через 4 месяца восстановительного периода наблюдался значимый рост частоты псевдонормального варианта диастолической дисфункции с 40,5% до 64,3% случаев ($n=27$, $p=0,013$).

Таким образом, выявленные в результате исследования особенности структурно - функционального состояния левых камер сердца у пациентов с ИБС через месяц после перенесенной реваскуляризации миокарда могут иметь прогностическое значение и позволяют выделить пациентов, с возможным затяжным течением восстановления после АКШ имеющих более выраженные изменения гемодинамики на начальном амбулаторном этапе реабилитации. Свидетельством и, возможно, подтверждением данного суждения могут являться представленные данные, указывающие на структурно - функциональную перестройку левых камер сердца у пациентов группы с затяжным течением восстановления функционального состояния после АКШ в виде сохраняющейся на всем протяжении реабилитационного периода нарушения контракtilьной функции и диастолической дисфункции ЛЖ, в то время как у пациентов группы быстрого восстановления через 4 месяца реабилитации регистрировалась положительная динамика показателей ремоделирования ЛЖ за счет уменьшения гипертрофии миокарда, постепенного восстановления контракtilьной способности и отсутствия прогрессирования его диастолической дисфункции.

3.3 Анализ уровней маркеров NT-proBNP и галектина-3 в связи с ЭХО КГ параметрами и ремоделированием ЛЖ у пациентов с ИБС после АКШ

В настоящий момент в практической медицине является актуальным изучение и использование универсальных биохимических маркеров, которые могут выступать независимыми предикторами течения, развития осложнений и риска смерти различных заболеваний. Так, для скрининга бессимптомной дисфункции ЛЖ, а также для определения прогноза и эффективности терапии при ХСН используется уровень NT-proBNP [200]. Кроме того, имеются данные о

корреляции уровня NT-proBNP с систолической дисфункцией и гибелью кардиомиоцитов у пациентов с ИБС [56]. В связи с этим представляется интересным изучить прогностический потенциал данного показателя в оценке риска затяжного течения восстановительного периода у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ.

Известно, что нередко диастолическая дисфункция предшествует нарушению систолической функции миокарда ЛЖ [19] и может являться самостоятельной причиной сердечной недостаточности с сохраненной ФВ в том числе у пациентов с ИБС. Хроническая ишемия, прежде всего, приводит к нарушению энергоемкого процесса активной релаксации миокарда, а более выраженное и продолжительное ее влияние приводит к повреждению кардиомиоцитов с последующей воспалительной реакцией и активацией фибротических процессов в миокарде [13, 27]. По этой причине целесообразно учитывать и биохимические молекулы с профибротическим эффектом. Одним из таких маркеров является галектин-3 [123]. Так, в ряде работ выявлена прогностическая диагностическая ценность последнего в отношении сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с СН [72, 84, 122]. В связи с этим, возможность использования данного маркера в качестве показателя эффективности кардиореабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ заслуживает внимания, так как предполагается его значительная роль в процессах потенциального ремоделирования реваскуляризированного миокарда.

На основании вышесказанного, изучение в динамике неконвенционных биомаркеров NT-proBNP и галектина-3 во взаимосвязи с ЭХО КГ показателями левых камер сердца у пациентов после АКШ может представлять научный интерес, позволяющий в определенной степени прогнозировать течение восстановительного периода у пациентов после реваскуляризации миокарда. С этой целью на первом этапе нами проведен анализ динамики показателей галектина-3 и NT-proBNP у пациентов с ИБС через месяц и 4 месяца после перенесенного АКШ в сравнении с аналогичными показателями в группе контроля (Таблица 8)

Таблица 8

Динамика уровней галектина -3 и NT-proBNP у пациентов исследуемых групп

Показатели	КГ N=50 (1)	1 группа N=58		2 группа N= 42		p* 1-2	p* 1-4	p** 2-3	p** 4-5
		Через 1 месяц после АКШ (2)	Через 4 месяца после АКШ (3)	Через 1 месяц после АКШ (4)	Через 4 месяца после АКШ (5)				
Галектин-3 Нг/мл	3,3 (2,0÷6,0)	11,35 (8,2÷14,7)	12,05 (8,8÷14,0)	17,95 (17,2÷19,3)	19,15 (17,7÷20,1)	0,01	0,01	0,538	0,013
NT-proBNP Пг/мл	57,5 (31,8÷65,5)	287,5 (232,5÷391,3)	288,00 (198,5÷406,5)	372 (320,3÷445,0)	460 (315÷562,5)	0,01	0,01	0,923	0,01

Примечание: Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%÷75%). * - значения р для U-критерия Манна-Уитни. ** - значения р для критерия знаковых рангов Уилкоксона,

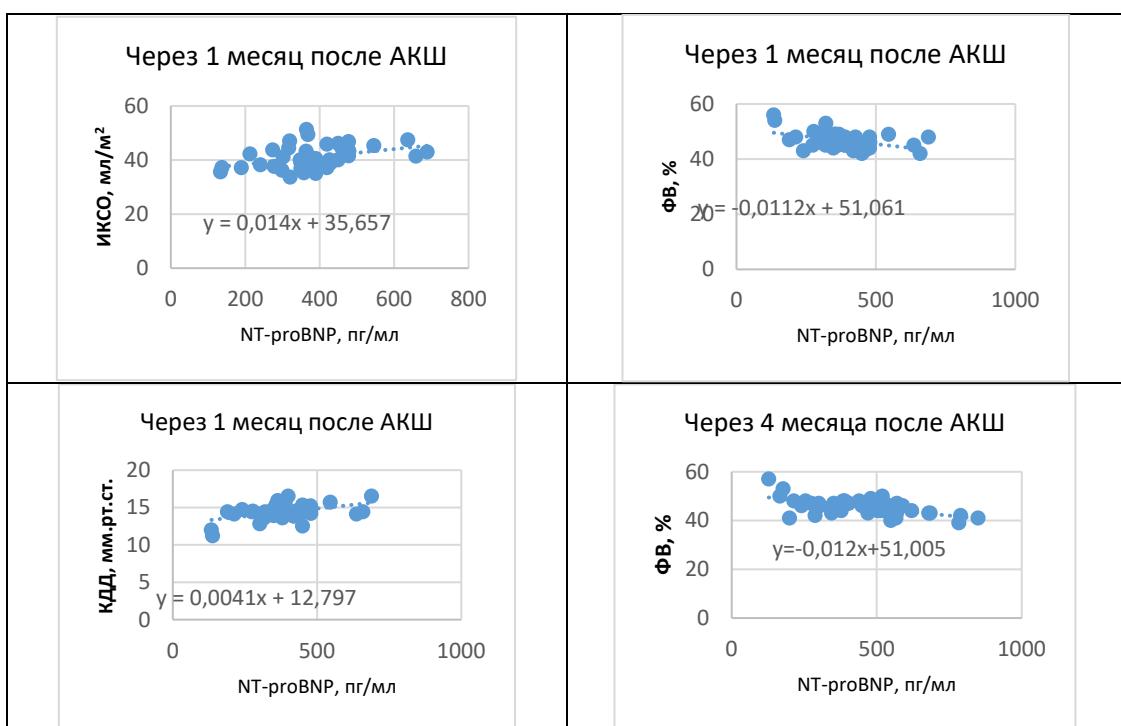
Как видно из представленных в таблице 8 данных, у пациентов исследуемых клинических групп, показатели галектина-3 и NT-proBNP через месяц после АКШ значимо превышали таковые в ГК ($p=0,01$). При этом, значения вышеуказанных маркеров были выше в группе затяжного восстановления после АКШ в сравнении с группой быстрого восстановления функционального состояния после реваскуляризации. Так, величина галектина-3 в группе с затяжным течением составила 17,95 (17,2÷19,3) против 11,35 (8,2÷14,7) группы быстрого восстановления соответственно; $p=0,0001$. Аналогичные данные получены в отношении уровня NT-proBNP в исследуемых клинических группах, который оказался значимо выше у пациентов с затяжным течением реабилитации, чем с быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ (372 (320,3÷445) против 287,5 (232,5÷391,3) соответственно; $p=0,002$). Полученные данные позволяют предполагать о наличии более выраженной миокардиальной недостаточности с нарушением эластичности и повышением жесткости ЛЖ среди пациентов с затяжным течением реабилитационного периода, чем среди пациентов с быстрым восстановлением через 1 месяц после АКШ.

Дальнейший анализ динамики изучаемых маркеров показал, что через 4 месяца наблюдения в группе пациентов с быстрым восстановлением после АКШ показатели галектина-3 и NT-proBNP имели стабильный характер без динамики к росту ($p=0,538$ и $p=0,923$, соответственно), тогда как у пациентов с затяжным восстановлением отмечался статистически значимый рост значений галектина-3 с 17,95 нг/мл до 19,19 нг/мл и показателей NT-proBNP с 372 пг/мл до 460 пг/мл ($p=0,013$ и $p=0,011$, соответственно). Последующее увеличение уровней вышеуказанных маркеров в группе с затяжным течением восстановления, по всей видимости, указывает на прогрессирование диастолической и систолической дисфункции у данной категории больных. С целью подтверждения данного предположения был проведен поиск взаимосвязей между изучаемыми маркёрами и ЭХО КГ показателями левых камер сердца, а также типами ремоделирования ЛЖ у пациентов в группе с затяжным течением реабилитации после АКШ.

3.3.1. Корреляционные взаимосвязи между NT-proBNP с ЭХО КГ показателями левых камер сердца в группе с затяжным течением восстановления после АКШ

Проведенный корреляционный анализ выявил связи между маркером NT-proBNP и рядом ЭХО КГ показателей, свидетельствующих о прогрессировании на протяжении всего периода реабилитации систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с затяжным течением восстановительного периода (Рисунок 7).

Рисунок 7. Корреляционный анализ между NT-proBNP З и ЭХО КГ показателями у пациентов группы затяжного восстановления после АКШ



При расчёте корреляции между величиной NT-proBNP и ЭХО КГ показателями через 1 месяц наблюдения у пациентов с ИБС и затяжным течением после АКШ выявлены средние по силе положительные интеракции с объемными показателями ЛЖ, а именно величиной ИКСО ($r=0,567$, $p=0,01$), ИКДО ЛЖ ($r=0,356$, $p=0,01$) и отрицательная слабая связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,563$, $p=0,01$), которые продолжали регистрироваться через 4 месяца наблюдения с маловыраженным

ростом силы связи: NT-proBNP с показателем ФВ ЛЖ ($r=-0,559$, $p=0,01$), ИКДО ЛЖ ($r=0,558$, $p=0,01$), ИКСО ($r=0,654$, $p=0,01$).

3.3.2. Корреляционные взаимосвязи между NT-proBNP и галектином-3 с типами ремоделирования левых камер сердца

Особый интерес, на наш взгляд, могут представлять выявленные нами корреляционные между NT-proBNP, галектина-3 и типами ремоделирования левых камер сердца у пациентов клинических групп.

Расчет коэффициента корреляции Спирмена в группе быстрого восстановления функционального состояния между уровнем галектина-3 и типами ремоделирования ЛЖ продемонстрировал слабую положительную корреляционную связь в 1-й и 4-й месяцы наблюдения: $Rs=0,312$ ($p=0,05$) и $Rs=0,296$ ($p=0,05$) соответственно. Однако в группе пациентов с затяжным течением реабилитации выявлены положительные умеренные связи через месяц после АКШ и высокие по силе интеракции через 4 месяца после реваскуляризации: $Rs=0,496$ ($p=0,01$) и $Rs=0,819$ ($p=0,01$) соответственно. По-видимому, полученные результаты корреляционного анализа взаимосвязи между галектином-3 и типами ремоделирования левых камер сердца могут быть обусловлены, в определенной степени, успешным восстановлением перфузии миокарда ЛЖ в группе пациентов с быстрым восстановлением. У пациентов с затяжным течением восстановительного периода роль влияния галектина-3 возрастила с течением времени, что может косвенно указывать на активность хронического воспаления и продолжающиеся фибропластические процессы в миокарде на фоне ишемии, выступающие причиной затяжного реабилитационного периода после АКШ.

При оценке взаимосвязей между типами ремоделирования и величиной NT-proBNP в группе быстрого восстановления были получены умеренные по силе положительные интеракции через месяц и 4 месяца наблюдения: $Rs=0,524$ ($p=0,01$) и $Rs=0,586$ ($p=0,01$) соответственно. У пациентов группы затяжного

восстановления после АКШ выявленные корреляции между выше приведенными параметрами демонстрировали умеренную и высокую положительные связи: $Rs=0,681$ ($p=0,01$) и $Rs=0,712$ ($p=0,01$) через месяц и 4 месяца соответственно.

Таким образом, с нашей точки зрения, использование ЭХО КГ показателей ЛЖ, биомаркеров NT-proBNP и галектина 3 может служить полезным инструментом не только для выделения пациентов в группы с предположительным течением реабилитационного периода, но и для мониторинга эффективности медикаментозной терапии, проведения реабилитационных мероприятий, прогнозирования клинических исходов и стратификации риска развития осложнений у пациентов с ИБС, перенесших АКШ.

На следующем этапе исследования нами проведен анализ потенциальных прогностических факторов, способных оказать влияние на процесс ремоделирования левых камер сердца и, соответственно, течения амбулаторного этапа реабилитации у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ.

3.4 Предикторы ремоделирования левых камер сердца у пациентов с ИБС и затяжным течением восстановления после АКШ

Для уточнения взаимосвязи отдельных клинических параметров и наиболее значимых детерминант структурно-функционального состояния левых камер сердца были проанализированы модели множественной линейной регрессии. Зависимыми переменными являлись ЭХО КГ показатели пациентов, перенесших АКШ с затяжным течением восстановительного периода через 4 месяца наблюдения, независимыми — возраст больного, ПИКС в анамнезе, АГ, СД, ИМТ, ИК.

При анализе предикторов, определяющих изменения геометрии ЛЖ, установлено, что практически 33,8% вариабельности ИСЛЖ ($R^2=0,338$, $p=0,001$) у пациентов с затяжным течением, определялось совокупным влиянием таких

факторов, как ПИКС ($\beta = -0,217$; $p = 0,001$), возраст ($\beta = -0,009$; $p = 0,005$) и наличие АГ ($\beta = -0,168$; $p = 0,013$), (Таблица 9)

Таблица 9

Результаты регрессионного анализа влияния ряда факторов на величину ИС ЛЖ у пациентов с затяжным течением восстановления после АКШ

R^2 для модели=0,338; $p=0,001$			
Фактор	β	SE	p
Константа	1,532	0,207	0,000
ПИКС	-0,217	0,059	0,001
Возраст, лет	-0,009	0,003	0,005
АГ	-0,168	0,064	0,013

Примечание: β —коэффициент регрессии; SE—стандартная ошибка коэффициента регрессии; ИМТ—индекс массы тела; ПИКС—постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, АГ—артериальная гипертензия; R^2 —коэффициент детерминации.

Вклад выше приведенных факторов, по-видимому, связан с патогенетическим воздействием каждого на ремоделирование левого желудочка с нарушением эксцентризитета ЛЖ и его дилатацией. Так, замещение миокарда рубцовой тканью при ПИКС вызывает компенсаторное растяжение интактных участков ЛЖ, что в свою очередь обуславливает неравномерное напряжение стенок, изменение геометрии и дилатацию ЛЖ [6, 148]. Возрастные изменения в миокарде, которые, как правило, представляют собой уменьшение количества кардиомиоцитов вследствие апоптоза, снижение функции саркоплазматического ретикулума и диффузный фиброз также могут способствовать нарушению диастолического наполнения и снижению сократительной функции ЛЖ [52]. Хроническая перегрузка объемом имеющая место у пациентов с АГ может приводить к формированию эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, для которой характерен рост объемных показателей ЛЖ и его сферизация, при длительном сохранении перегрузки – дилатация ЛЖ и дальнейшее нарушение эксцентризитета и нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ [164].

Таким образом при наличие выше указанных факторов у пациентов с ИБС после АКШ, рост остаточного объема крови может приводить к дальнейшему

прогрессивному изменению размеров полости ЛЖ и его сферизации и могут служить триггером перехода адаптивного ремоделирования в дезадаптивное с нарушением систолической и диастолической функции левого желудочка. Аналогичные данные получены и при анализе зависимости ИСИР от изучаемых факторов.

Итоговый анализ влияния таких факторов как величина ИМТ ($\beta = -1,019$; $p=0,061$), АГ ($\beta=19,457$; $p=0,001$), ПИКС ($\beta=15,400$; $p=0,005$), возраст ($\beta=0,678$; $p=0,015$) показали, что в совокупности они определяли 41,1% вариабельности ИСИР, что может свидетельствовать об отрицательном влиянии на контрактильность миокарда ЛЖ в зависимости от степени его структурно-геометрической перестройки и, следовательно, приводить к затяжному течению восстановительного периода АКШ (Таблица 10).

Таблица 10

Результаты регрессионного анализа влияния ряда факторов на величину ИСИР ЛЖ у пациентов с ИБС и затяжным течением реабилитации после АКШ

R^2 для модели=0,411; $p=0,000$			
Фактор	β	SE	p
Константа	28,143	25,083	0,269
ИМТ, кг/м ²	-1,019	0,528	0,061
АГ	19,457	5,458	0,001
ПИКС	15,400	5,116	0,005
Возраст, лет	0,678	0,267	0,015

Примечание: β —коэффициент регрессии; SE—стандартная ошибка коэффициента регрессии; ИМТ—индекс массы тела; ПИКС—постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, АГ—артериальная гипертензия; R²—коэффициент детерминации.

Затяжное течение реабилитации у пациентов с ИБС после АКШ может быть обусловлено и выраженностю диастолической дисфункции ЛЖ. Так, построенная регрессионная модель в отношении показателя КДНС (Таблица 11), отражающего жесткость миокарда его стенок показала, что единственным предиктором, определяющим выраженност диастолической функции левого желудочка у пациентов с затяжным течением реабилитации, явился показатель ИМТ.

Таблица 11

Результаты регрессионного анализа влияния ряда факторов на величину КДНС у пациентов с ИБС с затяжным течением реабилитации после АКШ

R^2 для модели=0,136; p=0,016			
Фактор	β	SE	p
Константа	9,269	4,99	0,071
ИМТ, кг/м ²	0,458	0,183	0,016

Примечание: β —коэффициент регрессии; SE—стандартная ошибка коэффициента регрессии; ИМТ—индекс массы тела; R²—коэффициент детерминации.

Исследования последних десятилетий активно изучают связь ожирения и ремоделирование ЛЖ. Так по данным Kenchaiah et al. (2021) прекардиальный жир тесно связан с риском развития ХСН в том числе у пациентов с сохранной ФВ. В патогенезе описывается роль гемодинамической перегрузки объемом, метаболических нарушений (инсулинорезистентность и липотоксичность триглицеридов) и хронического воспаления (повышение ИЛ-6, ФНО- α), приводящего к активации фибротических процессов в миокарде [145]. Таким образом, высокие значения ИМТ могут вносить вклад в снижение эластичности и повышения жесткости ЛЖ, тем самым способствуя затяжному течению восстановления функционального состояния у пациентов с ИБС после АКШ.

Установленные с помощью моделей регрессии связи между возрастом больного, ПИКС в анамнезе, АГ, ИМТ, индексом курильщика с изучаемыми ЭХО КГ параметрами могут указывать на потенциальный вклад последних в затяжное течение реабилитации пациентов с ИБС после АКШ, что обосновывает необходимость их учета при проведении реабилитационных мероприятий и последующего динамического и диспансерного наблюдения.

Резюме

Таким образом, представленные результаты исследования свидетельствуют о том, у пациентов с ИБС с затяжным течением восстановительного периода после АКШ имелись более значимые и длительно сохраняющиеся явления sistолической и диастолической дисфункции ЛЖ, а также высокие значения галектина 3 и NT-proBNP, чем среди пациентов с быстрым восстановлением на протяжении всего изучаемого периода. Полученные результаты исследования указывают на то, что у пациентов с ИБС уже через месяц после АКШ, использование биомаркеров галектина 3 и NT-proBNP, определение патогенетической значимости показателей ремоделирования камер сердца во взаимосвязи с указанными диагностическими системами маркеров, позволит выделить селективные группы пациентов с риском затяжного течения восстановления после перенесенного оперативного вмешательства, разработать рациональные рекомендации по клиническому прогнозированию развития неблагоприятных сердечно–сосудистых событий и определиться с режимом динамического и диспансерного наблюдения для своевременной коррекции проводимых мероприятий у данной категории больных.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ: ПОКАЗАТЕЛИ РЕАКТИВНОЙ И ЛИЧНОСТНОЙ ТРЕВОЖНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПЕРЕНЕСШИХ АКШ

ИБС в развитых странах по-прежнему остается одной из центральных проблем кардиологии в связи со значительной распространностью, поражением людей наиболее трудоспособного возраста, тяжестью болезни, тенденцией к неуклонному прогрессированию и частой инвалидизации. Проведение у пациентов с ИБС операции коронарного шунтирования позволяет снизить вероятность развития сосудистых осложнений и существенно улучшить течение ИБС, возобновить профессиональную деятельность и повысить качество жизни [25].

Известно, что ИБС относится к группе психосоматических заболеваний, при которых психологические факторы могут оказывать влияние на течение заболевания [1, 61, 115, 153, 182]. Симптомы тревоги приводят к увеличению субъективных страданий и снижению функционирования пациентов, что ведет к увеличению потребления медицинской помощи и расходов на здравоохранение [82]. Психическая дезадаптация также активирует патофизиологические механизмы, такие как гиперактивация симпатической активности или дисбаланс вегетативной нервной системы, что может оказывать влияние на активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развитие эндотелиальной дисфункции, склонность к тромбообразованию, а также вызывать стресс-индуцированную ишемию миокарда и повышенный уровень биомаркеров воспаления [82, 140, 150]. Кроме того, высокая тревожность может искажать восприятие больными собственного состояния и его последствий, прежде всего, таких как развитие осложнений, потеря трудоспособности, неопределенность прогноза [1, 24, 189].

В доступной нам литературе мы не встретили работ по изучению влияния психологических особенностей на течение восстановительного периода трудоспособности у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ. В связи с этим

на следующем этапе исследования нами были изучены психологические особенности у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ: у 42 мужчин с затяжным течением восстановительного периода и 58 мужчин с быстрым восстановлением функционального состояния.

При анализе психологического состояния у пациентов с ИБС после АКШ с затяжным течением реабилитации и быстрым восстановлением функционального состояния установлено, что первые характеризовались более высоким уровнем реактивной и личностной тревожности (Таблица 12).

Таблица 12

Показатели уровня тревожности у пациентов с ИБС перенесших АКШ в группах быстрого и затяжного восстановления функционального состояния

Психологические показатели	I группа n = 58	II Группа n = 42	P
Уровень реактивной тревожности (шкала Спилбергера А, в баллах)	42 (40÷47)	45 (39÷47)	0,001
Уровень личностной тревожности (шкала Спилбергера Б, в баллах)	42 (38÷44)	47 (42÷53)	0,001

Примечание: приведены значения р для U-критерия Манна-Уитни.

Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с затяжным течением восстановительного периода после АКШ отличаются от пациентов с быстрым восстановлением после перенесенного оперативного лечения более высокой реактивной тревожностью, возможно, обусловленной тяжелым течением послеоперационного периода и неуверенностью в благоприятный исход. Следует отметить, что пациенты с ИБС и затяжным течением восстановления после АКШ в отличие от пациентов с быстрым восстановлением функционального состояния характеризовались и более высоким показателем личностной тревожности, что может свидетельствовать о преморбидно высокой и устойчивой предрасположенностью личности первых к тревожности.

Сравнительный анализ первичных данных по Шкале реактивной

тревожности (ответов респондентов) у пациентов с ИБС с затяжным и быстрым восстановлением функционального состояния после перенесенного АКШ (таблица 13) показал, что пациенты с ИБС с быстрым восстановительным периодом значимо чаще, чем с затяжным течением указывали на то, что часто испытывают «чувство внутреннего удовлетворения», чувствуют себя «спокойно», «уверены в себе» и их «не волнуют возможные неудачи».

Таблица 13
Сравнение средних баллов по Шкале реактивной тревожности у пациентов с ИБС
после АКШ с различным периодом восстановительного периода

Утверждения Шкалы реактивной тревожности Спилбергера-Ханина	Средние баллы		р
	I группа n = 58	II Группа n = 42	
«Я спокойна»	2,54±0,05	2,18±0,04	<0,001
«Мне ничто не угрожает»	3,28±0,05	2,14±0,08	<0,001
«Я нахожусь в напряжении»	1,61±0,05	2,21±0,05	<0,01
«Я испытываю сожаление»	1,61±0,05	1,64±0,06	Н.д.
«Я чувствую себя спокойно»	2,52±0,06	2,26±0,07	<0,001
«Я расстроена»	1,25±0,07	1,55±0,07	<0,01
«Меня волнуют возможные неудачи»	2,36±0,06	2,22±0,05	<0,001
«Я чувствую себя отдохнувшей»	1,77±0,08	1,72±0,06	Н.д.
«Я встревожена»	1,57±0,08	1,78±0,08	<0,01
«Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения»	1,92±0,07	1,32±0,08	<0,001
«Я уверена в себе»	2,43±0,05	1,93±0,06	<0,01
«Я нервничаю»	1,49±0,05	1,92±0,05	<0,001
«Я не нахожу себе места»	1,37±0,06	1,39±0,08	Н.д.
«Я взвинчена»	1,15±0,05	1,21±0,05	Н.д.
«Я не чувствую скованности, напряжённости»	2,14±0,08	2,10±0,08	Н.д.
«Я довольна»	2,42±0,05	1,59±0,12	<0,01
«Я озабочена»	1,99±0,09	2,01±0,08	Н.д.
« Я слишком возбуждена и мне не по себе»	1,31±0,05	1,33±0,05	Н.д.
«Мне радостно»	1,61±0,07	1,59±0,07	Н.д.
«Мне приятно»	1,79±0,06	1,83±0,06	Н.д.

Примечание: данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения - $M \pm SD$, приведены значения р для t-критерия Стьюдента.

Пациенты с затяжным течением восстановительного периода после АКШ напротив, чаще отмечали, что «находятся в напряжении», «встревожены», их «волняют возможные неудачи», беспокоят неуверенность в себе и недовольство происходящим вокруг. Возможно, высокий уровень реактивной тревожности у пациентов с ИБС с затяжным реабилитационным периодом функционального состояния после АКШ может являться индикатором стрессогенной ситуации связанной не только с соматогенным влиянием имеющейся ИБС, но и тяжелым течением восстановительного послеоперационного периода, а также неясным прогнозом. Кроме того, возможно предполагать, что широкий спектр ситуаций, у данной категории пациентов связанный с чувством страха смерти, угрозой инвалидизации, утраты соответствия ожиданиям окружающих, воспринимается ими как высоко стрессогенный. Сравнительный анализ ответов респондентов по Шкале личностной тревожности в группах пациентов с ИБС и различным вариантом течения восстановительного периода после АКШ показал, что пациенты с затяжным течением восстановления достаточно часто отмечали, что «легко расстраиваются», часто принимают «всё слишком близко к сердцу», их тревожат «ожидаемые трудности», чаще охватывает чувство «беспокойства» (Таблица 14).

В то же время, пациенты с быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ чаще «ощущали себя более защищенными» и чувствовали себя более «счастливыми» и «довольными». Поскольку данный показатель тревожности тесно связан с личностным развитием, есть основание полагать, что широкий спектр ситуаций, связанный с угрозой инвалидизации, утраты соответствия ожиданиям окружающих воспринимается ими как высоко стрессогенный. Таким образом, для пациентов с ИБС и затяжным течением восстановительного периода после АКШ в отличие от пациентов с быстрым восстановлением функционального состояния АКШ чаще характерен смешанный тип реагирования, в частности, мотивация достижения сочеталась с мотивацией избегания неуспеха. В тоже время, неудачи в различных сферах жизни усугубляли низкую самооценку, ощущение собственной несостоятельности, низкую самоэффективность, замыкая "порочный круг" усилением тревоги.

Таблица 14

Сравнение средних баллов по Шкале личностной тревожности у пациентов с ИБС после АКШ с различным периодом восстановительного периода ($M \pm m$)

Утверждения Шкалы личностной тревожности Спилбергера	Средние баллы		р
	I группа n = 58	II Группа n = 42	
«Я испытываю удовольствие»	2,59±0,05	2,18±0,06	<0,05
«Я обычно устаю»	2,22±0,04	3,98±0,05	Н.д.
«Я легко могу заплакать»	1,86±0,02	2,44±0,04	<0,05
«Я хотела бы быть такой же счастливой, как и другие»	2,10±0,05	2,88±0,05	Н.д.
«Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения»	2,24±0,07	2,31±0,07	Н.д.
«Обычно я чувствую себя бодрой»	2,64±0,05	2,11±0,09	Н.д.
«Я спокойна, хладнокровна и собранна»	2,74±0,02	2,42±0,02	Н.д.
«Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня»	2,20±0,04	2,73±0,09	<0,01
«Я слишком переживаю из-за пустяков»	1,55±0,05	2,78±0,09	<0,01
«Я вполне счастлива»	2,49±0,05	2,50±0,05	<0,05
«Я принимаю всё слишком близко к сердцу»	2,38±0,02	3,35±0,05	<0,01
«Мне не хватает уверенности в себе»	2,36±0,05	2,88±0,06	Н.д.
«Обычно я чувствую себя в безопасности»	3,27±0,05	2,19±0,06	<0,01
«Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей»	1,69±0,02	2,90±0,08	Н.д.
«У меня бывает хандра»	1,72±0,05	2,43±0,05	Н.д.
«Я довольна»	2,75±0,03	2,24±0,02	<0,01
«Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня»	1,67±0,05	2,39±0,05	Н.д.
«Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу о них забыть»	2,54±0,03	2,57±0,03	Н.д.
«Я уравновешенный человек»	2,68±0,07	2,54±0,06	Н.д.
«Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах»	1,53±0,05	2,58±0,05	<0,05

Примечание: данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения - $M \pm SD$, приведены значения р для t-критерия Стьюдента.

Для уточнения влияния ряда факторов на величину ситуативной тревожности у пациентов с ИБС и затяжным течением восстановления после АКШ была проанализирована модель множественной линейной регрессии (Таблица 15). Зависимой переменной являлся показатель реактивной тревожности пациентов, перенесших АКШ с затяжным течением восстановительного периода, независимыми — возраст больного, перенесенный инфаркт миокарда (ПИКС) в анамнезе, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), индекс массы тела (ИМТ), индекс курильщика (ИК), факт послеоперационных осложнений, социальный статус (рабочий, служащий), количество наложенных шунтов.

Таблица 15

Результаты пошагового регрессионного анализа влияния ряда факторов на величину ситуативной тревожности у пациентов с ИБС и затяжным течением восстановления после АКШ

R^2 для модели=0,82; $p=0,000$			
Фактор	β	SE	p
(Константа)	-6,658	4,813	0,175
Возраст	0,552	0,069	0,001
АГ	3,341	1,411	0,023
ПИКС	7,291	1,406	0,001
Количество шунтов	4,259	0,506	0,001

Примечание: R^2 —коэффициент детерминации; β —коэффициент регрессии; SE—стандартная ошибка коэффициента регрессии; АГ — артериальная гипертензия; ПИКС—постинфарктный кардиосклероз.

При анализе предикторов, определяющих выраженность реактивной тревожности, установлено, что практически 82% ее вариабельности у пациентов с затяжным течением реабилитации, определялось совокупным влиянием возраста ($\beta = 0,552$; $p = 0,001$), наличием АГ ($\beta = 3,341$; $p = 0,023$), ПИКС ($\beta = 7,291$; $p = 0,001$) и количеством шунтов ($\beta = 4,259$; $p = 0,001$). Это позволяет предположить, что более возрастные категории пациентов с ИБС после АКШ, перенесшие ИМ, имеющие отягощенный коморбидный фон и распространенное поражение коронарного русла имеют более высокий уровень ситуативной тревожности.

Особый интерес, могут представлять данные корреляционного анализа

между показателями личностной и ситуативной тревожности по шкале Спилбергера в исследуемых группах. В результате проведенного корреляционного анализа была выявлена слабая по силе положительная корреляция между величиной ситуативной и личностной тревожности у пациентов с быстрым восстановлением после АКШ ($Rs=0,322$, $p=0,05$), что свидетельствует о взаимосвязи между склонностью к тревожным реакциям как черте личности и уровнем тревоги в текущей ситуации. В группе пациентов с затяжным восстановительным периодом после АКШ также обнаружена значимая корреляция между степенью личностной и ситуативной тревожности ($Rs=0,677$, $p=0,01$). Однако сила данной взаимосвязи оказалась существенно выше по сравнению с группой пациентов с быстрым периодом восстановления после АКШ. Это позволяет предположить наличие различий в характере тревожных переживаний у пациентов с разной продолжительностью послеоперационного периода. Кроме того, выявленные тесные коррелятивные связи между реактивной и личностной тревожностью и различия в силе данной взаимосвязи у пациентов с ИБС в зависимости от темпа восстановления функционального состояния после АКШ позволяют предполагать наличие самостоятельного влияния тревожности на течение послеоперационного реабилитационного периода.

Учитывая предполагаемое участие психологических особенностей в процессе ремоделирования левых камер сердца у пациентов с ИБС после АКШ, нами были изучены корреляционные связи между выраженностью степени тревожности и ЭХО КГ показателями, отражающими структурно-функциональное состояние левых камер сердца у данной категории больных. В результате проведенного корреляционного анализа были выявлены значимые положительные корреляционные связи между степенью реактивной тревожности и показателями ИКСО ($Rs=0,511$, $p=0,001$), а также значениями NT-proBNP ($Rs=0,439$, $p=0,004$) с одной стороны и отрицательные с УО ($Rs=-0,533$, $p=0,001$) и ФВ ($Rs=-0,538$, $p=0,001$) с другой у пациентов с ИБС и затяжным течением реабилитации после АКШ, позволяющие предположить наличие определенной взаимосвязи между особенностями психологического статуса, прежде всего наличием высокой степени

реактивной тревожности и систолической функцией левого желудочка у пациентов данной категории.

Таким образом, высокая степень ситуативной и личностной тревожности ведет к длительному сохранению систолической дисфункции и имеющихся признаков ХСН у пациентов с ИБС после АКШ. Следовательно, пациенты с ИБС и затяжным течением реабилитации после АКШ с высокой степенью реактивной и личностной тревожности, имеют значимо более высокий риск затяжного течения восстановительного лечения и развития различных осложнений. Полученные данные свидетельствуют в пользу целесообразности включения психологической коррекции и психотерапевтических методов в комплекс лечебных мероприятий для пациентов с ИБС перенесших АКШ.

Резюме

Полученные результаты психологического исследования и корреляционного анализа психосоматических соотношений позволяют заключить, что высокая степень реактивной и личностной тревожности, значимая степень переживания неблагоприятных последствий заболевания и оперативного лечения, оказывают неблагоприятное влияние на течение восстановительного периода у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ. Степень реактивной тревожности при корреляционном анализе оказалась значимо позитивно связана со степенью личностной тревоги у лиц с различным темпом реабилитации после перенесенной реваскуляризации миокарда. Однако сила данной взаимосвязи у пациентов с затяжным течением реабилитации оказалась существенно выше по сравнению с группой пациентов с быстрым периодом восстановления после АКШ. Это означает, что пациенты с ИБС и затяжным течением после АКШ, конституционально более тревожные, были склонны и на стрессогенное воздействие реагировать большей тревожностью. Подтверждением наличия самостоятельного влияния психологического состояния пациентов с ИБС на процесс реабилитации после

АКШ могут указывать выявленные нами тесные корреляционные связи между высокой степенью ситуативной тревожности и ЭХО КГ показателями среди пациентов с затяжным течением реабилитации после АКШ, которые позволили предполагать более длительное сохранение признаков систолической дисфункции и ХСН у пациентов с указанным темпом восстановления и, следовательно, значимо более высоким риском развития различных осложнений.

Полученные данные проведенного пошагового регрессионного анализа позволили установить, что возраст на момент проведения АКШ, наличие сопутствующих заболеваний (АГ) и значимое поражение коронарного русла у пациентов с ИБС после проведения прямой реваскуляризации миокарда определяют более высокий уровень реактивной тревожности и, следовательно, могут оказывать существенное негативное влияние на течение восстановительного периода у данной категории лиц.

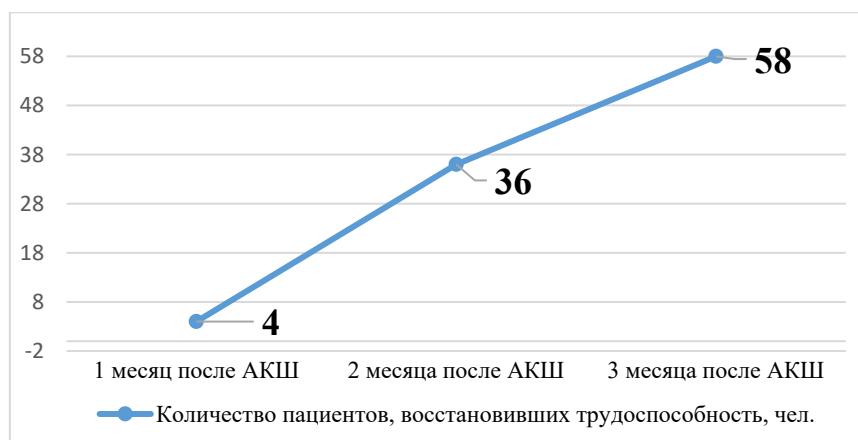
Таким образом, результаты психологического исследования пациентов с ИБС после АКШ свидетельствуют в пользу целесообразности включения психологической коррекции и психотерапевтических методов в комплекс реабилитационных мероприятий направленных на профилактику осложнений у данной категории больных, восстановление профессионального и личностного статуса, уровня социального функционирования и качества жизни в целом. Представленные данные психологических особенностей больных ИБС перенесших АКШ свидетельствуют в пользу целесообразности участия психотерапевта в комплексном ведении данной категории пациентов.

ГЛАВА 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СКОРОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОСТИ И РИСКОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХСН У ПАЦИЕНТОВ С ИБС ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО АКШ

5.1 Прогнозирование скорости восстановления трудоспособности у пациентов с ИБС после АКШ

Наблюдение в течение года за пациентами изучаемых групп позволило оценить динамику восстановления трудоспособности и оформления инвалидности после АКШ (Рисунок 8).

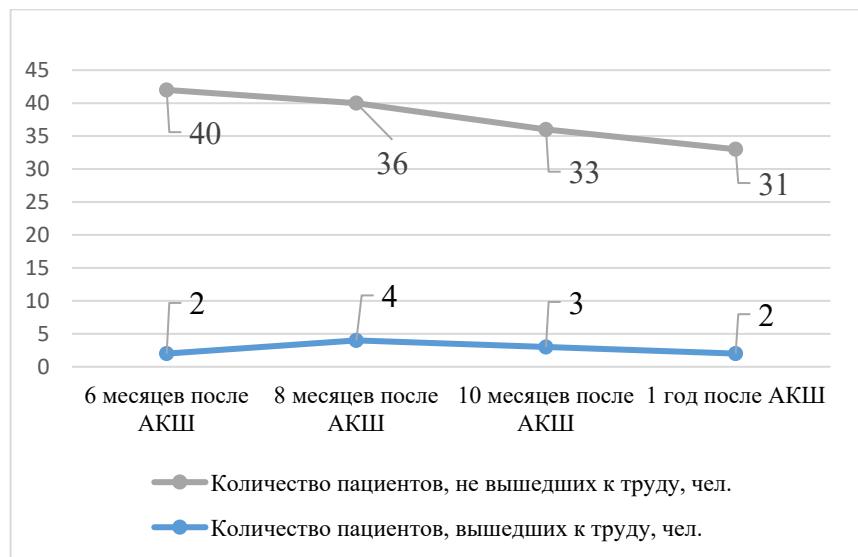
Рисунок 8. Динамическое наблюдение за пациентами группы быстрого восстановления после АКШ



В группе быстрого восстановления все больные полностью восстановили трудоспособность в сроки от 1 до 3 месяцев после операции. При этом временные параметры восстановления распределились следующим образом: через 1 месяц трудоспособность вернулась у 4 пациентов (6,9%), через 2 месяца - у 32 пациентов (55,2%), а через 3 месяца - у оставшихся 22 пациентов (37,9%). Следует отметить, что до проведения оперативного лечения 11 пациентов данной группы (19%) уже имели установленную III группу инвалидности, причем после АКШ ни в одном из этих случаев группа инвалидности не была снята.

В группе затяжного восстановления после АКШ динамика восстановления трудоспособности оказалась существенно менее благоприятной. Лишь 11 пациентов (26,2%) смогли восстановить трудоспособность, причем сроки восстановления были значительно более длительными: через 6 месяцев - у 2 пациентов (4,8%), через 8 месяцев - у 4 (9,5%), через 10 месяцев - у 3 (7,1%), и через 12 месяцев - у 2 пациентов (4,8%). При этом 31 пациент (73,8%) так и не восстановили трудоспособность в наблюдаемый период. До операции АКШ 10 пациентов (23,8%) уже имели III группу инвалидности, и ни в одном случае после прямой реваскуляризации группа не была снята. Более того, в послеоперационном периоде у 3 пациентов была установлена II группа инвалидности и у 3 пациентов - III группа, что свидетельствует о значительном ухудшении функционального статуса у этих больных (Рисунок 9).

Рисунок 9. Динамическое наблюдение за пациентами группы затяжного восстановления после АКШ



Имеющиеся данные решено использовать для построения прогностической модели скорости реабилитации у пациентов после АКШ с использованием дискриминантного анализа. Уравнение дискриминантной функции включает комбинацию предикторных переменных, обеспечивающую максимально точное разделение групп на основании вероятности изучаемого события (восстановления

трудоспособности). Поскольку исходная принадлежность пациентов к группам уже известна, в нашем случае, представляют научный интерес факторы, играющие ключевую роль в прогнозировании скорости восстановления после АКШ.

Дискриминантный анализ проводился в два этапа. Изначально была построена функция на основе обучающей выборки, где распределение по группам заведомо определено. Затем осуществлялась проверка модели на тестовой выборке (метод скользящего экзамена) с оценкой её диагностической значимости — сравнивались прогнозируемые результаты с истинными классами объектов с последующим расчетом показателей чувствительности и специфичности.

Алгоритм прогноза исхода D (значение дискриминантной функции) вычисляется по формуле:

$$D = \sum X_i \times K_i + \text{константа}, \text{ где:}$$

D - это разделяющая функция,

X_i – обозначение признака,

K_i – коэффициент дискриминантной функции.

В анализ были включены все пациенты изучаемых групп ($n=100$). В качестве переменной отбора был избран известный нам факт возвращения к трудовым обязанностям в течение 4 месяцев после перенесенного АКШ (пациент к труду вернулся/пациент к труду не вернулся). Сформированы функции классификации групп при уровне значимости отличий $p < 0,001$, что свидетельствует о достоверном разделении совокупности объектов на 2 группы.

Для построения прогностической модели эффективности реабилитации пациентов после АКШ были проанализированы и включены для расчета данные анамнеза, клинические, лабораторные и инструментальные данные, которые потенциально могли оказывать влияние на восстановление к труду:

- паспортный возраст, лет
- ИМТ, кг/м²
- АГ

- ПИКС
- СД
- Социальное положение (рабочий, служащий, руководитель)
- Индекс курильщика, пачка/лет
- Наличие послеоперационного осложнения после АКШ (анемия, гидроторакс, гидроперикард, аритмия)
- Количество шунтов, шт.
- Балл шкалы ситуативной тревоги через 1 месяц после АКШ
- Балл шкалы личностной тревоги 1 месяц после АКШ.
- ИММЛЖ, г/м²
- ИКДО, мл/м²
- ИКСО, мл/м²
- ФВ, %
- ИСЛП, усл.ед.
- ИСЛЖ, усл.ед.
- галектин-3, нг/мл
- NT-proBNP, пг/мл
- КДД, мм.рт.ст.

В результате проведенного анализа была получена формула расчета скорости восстановления трудоспособности, в которую вошло 8 предикторов (таблица 16).

Принятие решения с помощью прогностической модели осуществляется следующим образом: если для данного пациента полученная взвешенная сумма оказалась положительной ($D>0$), то прогноз благоприятный, время, необходимое на восстановление трудоспособности менее 4 мес. Если отрицательной ($D<0$) – то прогноз неблагоприятный, что соответствует затяжному восстановлению трудоспособности после АКШ. Результаты анализа свидетельствуют, что данная прогностическая модель корректно классифицировала 97% наблюдений в исходной выборке, при этом точность прогноза составила 95,2% для группы

пациентов, не восстановивших трудоспособность к 4 месяцу реабилитации, и 98,3% для группы быстрого восстановления.

Таблица 16

Лабораторные и ЭХОКГ критерии прогнозирования времени восстановления трудоспособности у пациентов после АКШ.

Обозначение	Признак	Градация	Коэффициенты дискриминантной функции
X1	Социальное положение (1- служащий, 2 – рабочий)	Условное значение	-3,347
X2	ИММЛЖ	числовое значение ($\text{г}/\text{м}^2$)	0,063
X3	ИКСО	числовое значение ($\text{мл}/\text{м}^2$)	-0,385
X4	ФВ	числовое значение (%)	0,409
X5	ИСЛП	числовое значение (усл.ед.)	-17,411
X6	Галектин-3	числовое значение ($\text{нг}/\text{мл}$)	-0,663
X7	NT-pro BNP	числовое значение ($\text{пг}/\text{мл}$)	0,014
X8	КДД	числовое значение (мм.рт.ст.)	-3,610
Константа			56,982

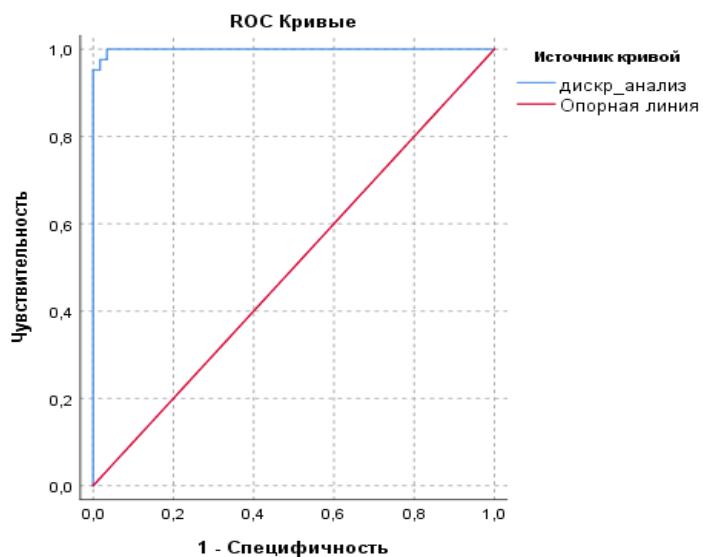
Формула прогноза выглядит следующим образом:

$$D = (-3,347 \cdot x_1) + (0,063 \cdot x_2) + (-0,385 \cdot x_3) + (0,409 \cdot x_4) + (-17,411 \cdot x_5) + (-0,663 \cdot x_6) + (0,014 \cdot x_7) + (-3,610 \cdot x_8) + 56,982.$$

Перекрестная проверка методом «скользящего контроля» показала незначительное снижение точности до 96%. При анализе ошибочных классификаций в группе пациентов с затяжным восстановлением было зафиксировано 4,8% ложноположительных результатов (2 случая), когда пациенты, фактически не восстановившие трудоспособность, были ошибочно отнесены к группе успешной реабилитации и 3,4% ложноотрицательных результатов, когда пациентам, вышедшим к труду, прогнозировалось затяжное восстановление. Таким образом, чувствительность данной модели составляет 96,6%, специфичность 95,2%.

Проведенный ROC анализ для оценки качества полученной прогностической модели (Рисунок 10) установил высокую ценность разделяющей функции. Показатель площади под кривой составил $99,9 \pm 0,01\%$ ($95\% \text{ CI } 99,6; 100\%$ %, ($p=0,000$)).

Рисунок 10 - ROC анализ полученной математической модели, AUX 99,9%



Для более наглядного представления полученных результатов рассмотрим примеры реализации работы прогностической модели определения скорости восстановления трудоспособности пациента с ИБС, перенесшего АКШ (Таблица 17). Значение дискриминантной функции равно $-7,43$, что <0 , следовательно, время, необходимое на восстановление трудоспособности данного пациента после АКШ более 4 месяцев.

Таблица 17. Пример (1) расчета скорости восстановления трудоспособности у пациентов после АКШ

Мужчина, 54 лет, служащий.		
Показатели (предикторы)	Значение фактора	
Социальное положение (1- служащий, 2 - рабочий)	2	Усл. обозн.
ИММЛЖ	147,6	г/м ²
ИКСО	40,5	мл/м ²
ФВ	49	%
ИСЛП	1	усл.ед.
Галектин-3	17,6	нг/мл
Nt-pro BNP	369	пг/мл
КДД	14,1	мм.рт.ст.
D=	-7,43	
Ожидаемая скорость восстановления к труду:	Медленное восстановление	

Рассмотрим другой случай (Таблица 18). Значение дискриминантной функции равно 9,69, что >0 , следовательно, время, необходимое на восстановление трудоспособности данного пациента после АКШ менее 4 месяцев.

На основании полученных данных на платформе программы Microsoft Office Excel нами разработано приложение, позволяющее оценить прогноз темпов восстановления трудоспособности пациентов с ИБС, перенесших АКШ. Внесение информации по обозначенным выше предикторам в программу, с вероятностью 96% может определить риск затяжного течения периода реабилитации (Рисунок 11).

Таблица 18. Пример (2) расчета скорости восстановления трудоспособности у пациентов после АКШ

Мужчина, 55 лет, служащий.		
Показатели (предикторы)	Значение фактора	
Социальное положение (1- служащий, 2 - рабочий)	1	Усл. обозн.
ИММЛЖ	115	г/м ²
ИКСО	39	мл/м ²
ФВ	58	%
ИСЛП	0,8	усл.ед.
Галектин-3	7	нг/мл
Nt-pro BNP	220	пг/мл
КДД	12,3	мм.рт.ст.
D=	9,69	
Ожидаемая скорость восстановления к труду:	Быстрое восстановление	

Рисунок 11. Внешний вид алгоритма при использовании на персональном компьютере Microsoft Excel

Прогнозирование скорости восстановления трудоспособности у пациентов после АКШ.			
ФИО	Показатели (предикторы)	Значение фактора	
1	Социальное положение (1- служащий, 2 - рабочий)	1	усл.ед.
2	ИММЛЖ	147,6	г/м ²
3	ИКСО	40,5	мл/м ²
4	ФВ	49	%
5	ИСЛП	1	усл.ед.
6	Галектин-3	17,6	нг/мл
7	Nt-pro BNP	369	пг/мл
8	КДД	14,1	мм.рт.ст
		D=	-7,43
	Скорость восстановления к труду:	Медленное восстановление	

5.2 Прогнозирование рисков прогрессирования ХСН у пациентов с затяжным течением восстановления после АКШ

Дальнейшее динамическое наблюдение за пациентами группы затяжного восстановления в течение 1 года показало, что в течение 12 месяцев 31 пациент (73,8%) не восстановили трудовую активность (Рисунок 12).

Рисунок 12. Клинические исходы пациентов группы затяжного восстановления в течение 12 месяцев наблюдения.

Группа затяжного восстановления после АКШ: 42 человека (100%)

<u>Не восстановили трудоспособность: 31 чел. (73,8%)</u>
Прогрессирование ХСН: 29 чел. (82,8%)
Нарушения ритма сердца: 3 чел. (8,6%)
Сохраняющаяся стенокардия: 3 чел. (8,6%)

Установлено, что у этих пациентов в последующие месяцы реабилитации в 82,8% случаях наблюдалось увеличение функционального класса ХСН по NYHA на 1 пункт и более ($n=29$), в 8,6 % ($n=3$) развитие нарушений ритма сердца (в двух случаях регистрировалась впервые выявленная фибрилляция предсердий, в одном - симптомная брадикардия, потребовавшая установки ЭКС. Также у 8,6% сохранялись симптомы стенокардии ($n=3$).

Выявленная в ходе исследования взаимосвязь между временем восстановления трудоспособности и прогрессированием ХСН вызвала необходимость детального анализа предикторов, ассоциированных с повышенным риском развития и прогрессирования ХСН в послеоперационном периоде после АКШ. Для реализации поставленной задачи нами была разработана прогностическая модель течения ХСН с применением пошаговой бинарной логистической регрессии. В качестве исхода были использованы два известных варианта развития заболевания: 1-ХСН не прогрессирует; 2-ХСН прогрессирует (увеличение функционального класса NYHA ≥ 1 пункт в течение 1 года). Результаты пошагового анализа представлены в таблице 19.

Таблица 19. Результаты пошаговой логистической регрессии ($B=0,802$, $p=0,016$, $\text{Exp}(B) = 2,231$) оценки риска прогрессирования ХСН у пациентов группы затяжного течения

Шаг регрессии	Предиктор	B	MSE	p-value	$\text{Exp}(B)$ OR	ДИ $\text{Exp}(B)$	
						Нижн ая	Верхн ая
Шаг 1	Ситуативная тревожность	0,149	0,061	0,014	1,161	1,030	1,308
	Константа	-5,468	2,527	0,030	0,004		
Шаг 2	Ситуативная тревожность	0,223	0,083	0,007	1,249	1,063	1,469
	Галектин-3	0,481	0,183	0,009	1,618	1,130	2,316
	Константа	-14,513	5,998	0,003	0,000		
Шаг 3	Ситуативная тревожность	0,218	0,088	0,014	1,244	1,046	1,480
	Галектин-3	0,696	0,266	0,009	2,005	1,190	3,378
	NT-proBNP	0,008	0,004	0,04	1,008	1,00	1,016
	Константа	-25,030	8,766	0,004	0,000		

Примечание: B – коэффициент регрессии, MSE – среднеквадратичная ошибка, p-value - уровень значимости, Exp (B) или OR - экспонента коэффициента (e^B) или отношение шансов (ОШ), ДИ Exp(B) - доверительный интервал для отношения шансов.

Таким образом, полученный алгоритм прогноза прогрессирования ХСН в течение 1 года имел следующий вид:

$$p=1/(1- e^{-z}),$$

где p – вероятность наступления исхода (прогрессирования ХСН); e – основание натурального логарифма ($\approx 2,72$), Z – показатель степени логистической функции.

Показатель Z определялся по формуле:

$$z = 0,218 * \text{ситуативная тревожность} + 0,696 * \text{галектин} - 3 + 0,008 * \text{Nt} - \text{proBNP} - 25,030,$$

где 25,030 - константа, 0,218 - коэффициент первой переменной, ситуативная тревога - показатель ситуативной тревоги по шкале Спилберга-Ханина через 4 месяца после АКШ, 0,696 - коэффициент второй переменной, галектин-3 -

уровень белка галектина-3 в нг/мл через 4 месяца после АКШ, 0,008 - коэффициент третьей переменной, NT-proBNP - величина предшественника мозгового натрийуретического пептида в пг/мл через 4 месяца после АКШ.

На основании полученной формулы рассчитывается вероятность наступления события - прогрессирования ХСН в %. Согласно полученной формуле, увеличение ситуативной тревожности на 1 единицу связано с увеличением шансов прогрессирования ХСН на 24,4% ($OR=1,244$, 95% ДИ: 1,046-1,48, $p=0,014$), увеличение галектина-3 на 1 нг/мл повышает шансы прогрессирования в 2 раза ($OR=2,005$, 95% ДИ: 1,190-3,378, $p=0,009$), а увеличение NT-proBNP на 100 пг/мл связано с ростом шансов прогрессирования ХСН на 8% ($OR=1,008$, 95% ДИ: 1,0-1,016, $p=0,04$). Особый интерес представляет выявленный эффект усиления влияния галектина-3 при добавлении в модель NT-proBNP на 3-ем шаге анализа (рост ОШ с 1,618 до 2,005). По нашему мнению, это наблюдение подтверждает независимую роль фибротических процессов в миокарде ЛЖ в патогенезе ХСН. Кроме того, включение галектина-3 в модель раньше NT-proBNP может свидетельствовать о том, что данный маркер начинает играть роль уже на ранних этапах ремоделирования миокарда, предшествуя развитию выраженной систолической дисфункции. С целью установления пороговых значений, включенных в модель параметров (ситуативная тревожность, галектин-3, NT-proBNP) с помощью ROC- анализа были определены «точки отсечения» (cut off) с помощью вычисления индекса Юддена (J). Максимальное значение данного показателя позволяет определить «точку отсечения», обеспечивающую наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью. Так, наибольшие значения индекса Юддена были получены при «точке отсечения» ситуативной тревожности равной 41,5 ($J=0,451$). Для галектина-3 пороговым значением прогноза прогрессирования ХСН явилось 17,95 нг/мл ($J=0,41$). При вычислении «точки отсечения» для NT-proBNP максимальные значения индекса Юддена ($J=0,459$) получены при уровне NT-proBNP в 422 пг/мл, однако чувствительность теста составила 69% и уступала его специфичности 76,9%. Поскольку целью прогностической модели является выявление пациентов с риском

прогрессирования ХСН, количество ложноотрицательных результатов должно быть минимальным. В связи с этим мы посчитали необходимым отдать предпочтение повышению чувствительности теста, допуская некоторый рост ложноположительных результатов и сместили «точку отсечения» влево. Итоговые данные представлены в таблице 20.

Таблица 20. Точки отсечения предикторов прогнозирования прогрессирования ХСН у пациентов после АКШ

Предиктор	Точка отсечения	Sp, %	Se, %	AUC	SE	p	ДИ
Ситуативная тревожность, усл.ед	41,5	75,9	69,2	0,752	0,094	0,007	0,568-0,936
Галектин-3, нг/мл	17,95	79,3	38,5	0,729	0,089	0,01	0,555-0,904
NT-proBNP, пг/мл	387,5	75,9	61,5	0,740	0,005	0,005	0,574-0,906

Примечание: Sp – чувствительность, Se – специфичность, AUC – площадь под кривой, SE – стандартная ошибка, p- чувствительность, ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, превышение пороговых значений исследуемых предикторов (галектин-3 $\geq 17,95$ нг/мл, NT-proBNP $\geq 387,5$ пг/мл, ситуативная тревожность $\geq 41,5$ баллов) позволяет с большей долей вероятности прогнозировать риск прогрессирования ХСН.

Диагностическая чувствительность прогностической модели составила 93,1%. Диагностическая специфичность теста составила 69,2%. Точность модели составила 85,7%. Прогностическая ценность положительного результата составила 87,1%. Прогностическая ценность отрицательного результата составила 81,8%. Общая точность модели 85,7%.

Проведенный ROC- анализ показал хорошее качества модели (AUC 0,902 (p=0,000, ДИ 95%: 0,773–1,031), которое согласуется с данными чувствительности и специфичности, полученными выше. (рисунок 13)

Примеры реализации работы алгоритма вероятности прогрессирования ХСН в течение 1 года после перенесшего АКШ представлены в таблице 21.

Рисунок 13. Результаты ROC- анализа прогностической модели прогрессирования ХСН у пациентов группы затяжного течения

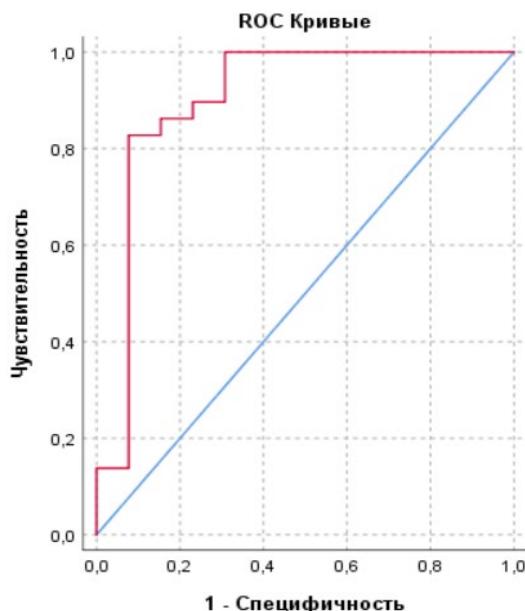


Таблица 21. Примеры расчета вероятности прогрессирования ХСН в течение 1 года у пациентов с затяжным течением после перенесшего АКШ

Мужчина, 54 лет, служащий	
Параметр	Значение
Ситуативная тревожность, балл	42
Галектин-3 нг/мл	18
Nt-pro BNP пг/мл	388
Z=	-0,242
Риск прогрессирования ХСН в течение 1 года:	44%

В зависимости от вероятности прогрессирования ФК ХСН (р) с целью оптимизации диагностических и терапевтических подходов решено выделить 2 категории риска прогрессирования ХСН. При определении порогового значения для определения категории риска, как и выше, мы считали приоритетным обеспечить максимальную чувствительность модели во избежание пропуска пациентов с высоким риском прогрессирования ХСН. Чувствительность метода 100% наблюдалась при пороге отсечения 41,5%, при этом сохранялась достаточно

высокая специфичность модели (69,2%). Для упрощения интерпретации результатов принято решение установить порог риска в 40% (чувствительность 100%, специфичность ~68%). Выделено 2 категории пациентов:

- Категория низкого риска прогрессирования ХСН (пороговое значение $p < 40\%$)
- Категория высокого риска прогрессирования ХСН (пороговое значение $p \geq 40\%$).

Таким образом, на основании полученных данных, был разработан клинический калькулятор, позволяющий определять индивидуальный риск прогрессирования ХСН в течение года у пациентов с предполагаемым затяжным течением восстановительного периода после АКШ (Рисунок 14).

Рисунок 14. Пример использования калькулятора для оценки риска прогрессирования ХСН у пациентов с затяжным течением после АКШ

Ситуация 1
Низкий риск прогрессирования ХСН

Параметр	Значение	Баллы
Ситуативная тревожность	29	6,322
Галектин-3	10	6,96
Nt-proBNP	120	0,96
Z		-10,788
Риск прогрессирования ХСН (%) в течение 1 года		0,0%

Ситуация 2
Низкий риск прогрессирования ХСН

Параметр	Значение	Баллы
Ситуативная тревожность	40	8,72
Галектин-3	15	10,44
Nt-proBNP	300	2,4
Z		-3,47
Риск прогрессирования ХСН (%) в течение 1 года		3,0%

Ситуация 3
Высокий риск прогрессирования ХСН

Параметр	Значение	Баллы
Ситуативная тревожность	42	9,156
Галектин-3	18	12,528
Nt-proBNP	388	3,104
Z		-0,242
Риск прогрессирования ХСН (%) в течение 1 года		44,0%

Ситуация 4
Высокий риск прогрессирования ХСН

Параметр	Значение	Баллы
Ситуативная тревожность	50	10,9
Галектин-3	20	13,92
Nt-proBNP	500	4
Z		3,79
Риск прогрессирования ХСН (%) в течение 1 года		97,8%

Ситуация 1 иллюстрирует работу прогностического алгоритма при нормальных значениях всех параметров, показывая минимальный (0%) риск прогрессирования ХСН. В Ситуации 2 представлен случай с умеренно повышенными показателями, ни один из которых не достигает пороговых значений, принятых за «точки отсечения» ($\text{галектин-3} \geq 17,95 \text{ нг/мл}$, NT-proBNP

$\geq 387,5$ пг/мл, ситуативная тревожность $\geq 41,5$ баллов), но максимально приближены к ним, что также определяет низкий риск. Клинический сценарий в ситуации 3 демонстрирует незначительное превышение пороговых значений всех параметров, что классифицирует пациента в группу высокого риска прогрессирования ХСН (44%). В Ситуации 4 внесены критические отклонения всех показателей от нормы, что соответствует экстремально высокому (97,8%) риску прогрессирования ХСН. Практическое применение данного алгоритма может способствовать оптимизации терапевтических подходов у пациентов с затяжным течением реабилитации в зависимости от категории риска прогрессирования ХСН (низкая/высокая) и позволяет воздействовать на конкретные терапевтические точки с целью профилактики осложнений и поддержания качества жизни этой когорты пациентов.

Резюме

Прогнозирование скорости восстановления трудоспособности у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда имеет важное практическое значение, поскольку позволяет оптимизировать процесс послеоперационного наблюдения, индивидуализировать реабилитационные программы и своевременно корректировать лечебную тактику. Предложенная нами математическая модель является вариантом стратификации пациентов с затяжным темпом восстановления после АКШ. По нашему мнению, выявление высокого риска затяжного течения восстановительного периода уже через 1 месяц после АКШ позволит лечащему врачу (врач терапевту, кардиологу) рационально выстроить план реабилитации с учетом этих особенностей, предоставит информацию пациенту и его родственникам о необходимости выполнения рекомендаций по медикаментозной поддержке, модификации образа жизни, а также поможет сделать вывод о раннем направлении на МСЭ данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения современной кардиохирургии и накопленный клинический опыт в применении АКШ ставят перед медицинским сообществом новую задачу – переход от обеспечения непосредственной выживаемости пациентов к прогнозированию и управлению качеством отдаленных результатов, в частности, к разработке методов прогнозирования риска затяжного восстановительного периода, персонализации профилактики осложнений и восстановления трудоспособности. Это обусловлено, с одной стороны, сохраняющейся высокой значимостью ИБС в структуре смертности и инвалидизации населения, особенно в трудоспособном возрасте. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) смертность от ССЗ составляет 31% и является наиболее частой причиной смертельных исходов во всем мире в том числе и в Российской Федерации. По данным Росстата число умерших от ИБС россиян в 2021г составило 508088 человек, что составляет 54,4% от всех случаев смерти от ССЗ. Особенno важно, что 15% (27% мужчин и 3% женщин) от всех умерших от ИБС были трудоспособного возраста [11]. С другой стороны, сама операция АКШ, будучи высокоэффективным методом лечения, направлена на пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, нередко перенесших ИМ, имеющих отягощенный коморбидный фон (АГ, СД, почечную дисфункцию), что, в совокупности, может определять выраженность развития сердечной недостаточности и, безусловно, играет роль в вопросах функционального восстановления [7].

Накоплены убедительные доказательства того, что течение восстановительного периода у пациентов после АКШ в значительной степени определяется исходной структурно-функциональной перестройкой миокарда, выраженностью сердечной недостаточности и коморбидной патологией [16-19]. Такие данные, в совокупности с высокой социально-экономической значимостью своевременного возврата пациентов к активной жизни, позволяют рассматривать процесс реабилитации не только как этап медицинского восстановления, но и как

критически важный период, определяющий долгосрочный прогноз и качество жизни пациента.

Несмотря на признанную роль структурно-геометрического ремоделирования левых камер сердца в прогнозе ХСН, его вклад в риск затяжного течения реабилитации пациентов с ИБС после АКШ изучен недостаточно. В то же время данные о влиянии биологических маркеров, таких как NT-proBNP и галектин-3, а также психологических особенностей личности на скорость реабилитации, в доступной литературе остаются фрагментарными и требуют систематизации. Практически не изучена частота формирования различных клинических вариантов течения восстановительного периода, имеющих принципиальное значение для разработки дифференцированных тактик ведения данной категории пациентов. Остается нерешенным вопрос о ключевых предикторах, на основе которых можно было бы строить персонализированные прогностические модели скорости восстановления после реваскуляризации. Таким образом, перспективным направлением представляется комплексное изучение прогностической значимости ЭХО КГ показателей ремоделирования миокарда, биомаркеров фиброза и систолической дисфункции, а также психологических особенностей личности для стратификации риска затяжного восстановительного периода и разработки персонализированных подходов к ведению данной категории пациентов на амбулаторном этапе.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования явилось установление прогностической значимости особенностей ремоделирования левых камер сердца, NT-proBNP, галектина-3 и психологического состояния в оценке риска затяжного течения реабилитации и обоснование персонализированного подхода к профилактике осложнений в зависимости от клинических вариантов течения восстановительного периода у пациентов с ИБС после АКШ.

Для реализации поставленной цели нами проведено обследование 120 пациентов мужского пола с ИБС, перенесших операцию АКШ с применением искусственного кровообращения. Клинико-диагностическое исследование проводилось в три этапа: при поступлении в КРЦ «Озеро Чусовское», через 1 и 4

месяцев после выполнения АКШ соответственно. Через 4 месяца наблюдения на основании длительности восстановительного периода после АКШ, все доступные для анализа пациенты ($n=100$) были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 58 пациентов, приступивших к работе через 4 месяца после АКШ. Во 2 группу вошло 42 пациента, которым потребовалось продление реабилитационных мероприятий более 4 месяцев после АКШ. Контрольная группа была представлена здоровыми добровольцами ($n=50$).

Всем участникам проводилось анкетирование, анализ первичной медицинской документации, включающей жалобы, анамнез заболевания и жизни, общеклинический осмотр, лабораторное и инструментальное обследование. Анкетирование проводилось по заранее подготовленной форме, где уточнялись возраст, наличие вредных привычек, наличие сопутствующей патологии, инфарктов в анамнезе, объем проводимой терапии, количество шунтов, наличие послеоперационных осложнений, а также по шкале Спилберга-Ханина. Для определения закономерностей ремоделирования камер сердца и их связи с неконвенционными маркерами нами было проведено ЭХО КГ исследование левых камер сердца и определение уровней галектина -3 и NT-proBNP в сыворотке крови на всех этапах наблюдения.

По данным нашего исследования, структурно-геометрические показатели левых камер сердца у изучаемых групп пациентов уже через 1 месяц имели ряд отличительных особенностей. Так, через 1 месяц после АКШ в обеих клинических группах мы наблюдали изменение формы левых камер сердца и переход от физиологической эллипсоидной формы к сферической форме левого предсердия и желудочка. При этом значения показателей ИСЛП и ИСЛЖ оказались значимо выше в этот период среди пациентов с затяжным течением реабилитационного периода после АКШ ($p=0,01$). Однако у пациентов с ИБС с быстрым восстановлением функционального состояния после АКШ, значения вышеуказанных показателей имели явную тенденцию к снижению к 4 месяцу наблюдения, тогда как у пациентов с ИБС и затяжным течением восстановления после АКШ положительная динамика через 4 месяца отмечалась только в

отношении показателя ИСЛП при сохранении высоких значений ИСЛЖ в изучаемый период наблюдения.

Изменение геометрии левых камер сердца у пациентов наблюдаемых групп, сохраняющееся на протяжении указанного периода наблюдения, сопровождалось закономерной динамикой ИММЛЖ. Так, величина ИММЛЖ у пациентов с ИБС с затяжным течением восстановления после АКШ значимо возрастала к 4-му месяцу наблюдения ($p=0,01$), тогда как среди пациентов с быстрым восстановлением напротив, регистрировалось снижение значений ИММЛЖ ($p=0,01$). При этом увеличение ИММЛЖ у пациентов с затяжным течением восстановления сопровождалось увеличением числа прогностически неблагоприятных гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ ($p=0,01$).

Таким образом, у пациентов с ИБС и затяжным течением восстановления уже через 1 месяц после АКШ регистрировались изменения геометрии в виде перехода от гемодинамически выгодной эллипсоидной формы ЛЖ сердца к сферической, преобладания гипертрофических вариантов ремоделирования и увеличения объема левого предсердия, которые имели стабильный характер и регистрировались через 4 месяца после операции, несмотря на реабилитацию. Среди пациентов с ИБС и быстрым восстановлением функционального состояния, регистрируемая сферизация левых камер сердца и частота формирования гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ через 1 месяц после АКШ имели явную тенденцию к уменьшению к 4 месяцу наблюдения [41].

Развитию структурно-геометрических изменений ЛЖ у пациентов изучаемых групп может способствовать перегрузка объемом и давлением, доказательства которой были установлены в нашем исследовании. Эти процессы могут быть обусловлены комплексным взаимодействием между гиперактивацией РААС, САС, хронической ишемией и реперфузионным повреждением [51].

Хроническая ишемия при ИБС вызывает метаболические и функциональные изменения в кардиомиоцитах. Одной из вынужденных приспособительных мер является гибернация миокарда - частичное переключение сердечной мышцы с аэробного на анаэробный путь метabolизма, что в свою очередь приводит к

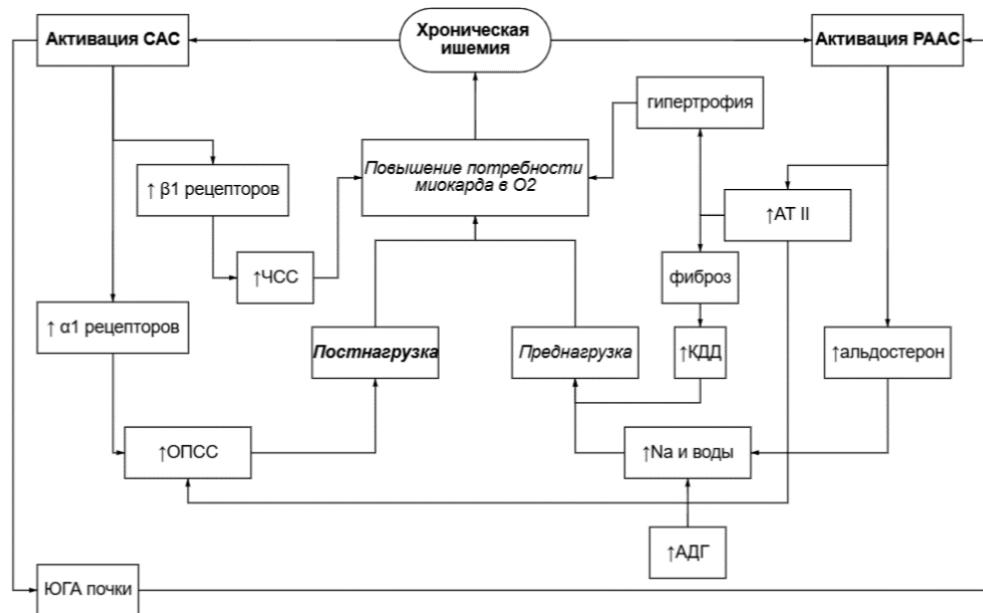
снижению синтеза АТФ, нарушает взаимодействие между сократительными белками и негативно сказывается на sistолической сократимости и диастолическом расслаблении ЛЖ, поскольку оба этих процесса энергозависимы [16]. Кроме того, хроническая ишемия, предшествующая операции, приводит к активации компенсаторных механизмов, включая не только РААС, но и САС, что в совокупности направлено на поддержание перфузии жизненно важных органов в условиях недостаточного сердечного выброса. Длительное взаимодействие этих нейрогуморальных систем при ИБС запускает каскад патологических изменений и порочных кругов. Гиперактивация САС при хронической ишемии миокарда проявляется повышенным выбросом катехоламинов, что приводит к стимуляции β_1 -адренорецепторов кардиомиоцитов, что в свою очередь вызывает увеличение частоты и силы сердечных сокращений, усиливая потребность миокарда в кислороде и усугубляя ишемию. Одновременно с этим, активация α_1 -адренорецепторов вызывает периферическую вазоконстрикцию, увеличивая постнагрузку на сердце, усиливая ишемические нарушения. Кроме того, длительная высокая активность САС за счет стимуляции катехоламинами юкстагломерулярного аппарата почек, усиливает выработку ренина, обеспечивает активацию ангиотензина II и альдостерона, в конечном итоге приводит к хронической гиперактивации РААС [203]. Ангиотензин II и катехоламины, действуя как вазоконстрикторы, обуславливают повышение постнагрузки на левые камеры сердца и росту гипертрофических вариантов ремоделирования. Это в свою очередь усугубляет ишемию, за счет увеличения потребности миокарда в кислороде при одновременном снижении коронарного резерва (несоответствие между скоростью роста капиллярной сети и мышечной массы), а также способствует прогрессированию диастолической, эндотелиальной дисфункции и микрососудистых нарушений. Данное негативное влияние особенно выражено в зонах гибернированного миокарда, поскольку компенсаторные возможности кардиомиоцитов данной области снижены [130, 131].

Кроме того, биологические эффекты гиперпродукции ангиотензина II сами по себе стимулируют гипертрофию кардиомиоцитов (активация AT1R, кальций-

зависимых путей и окислительного стресса) и активируют процессы фиброза через профибротические цитокины (TGF- β), обуславливая прогрессирование диастолической дисфункции. Нарушение расслабления ЛЖ приводит к повышению КДД в левых камерах сердца, развитию пассивной легочной гипертензии, системному венозному застою и поддержанию нейрогуморальной активации, формируя порочный круг [147]. В свою очередь, продукция альдостерона и повышение секреции антидиуретического гормона в ответ на гипоксию почек, значительно увеличивают гемодинамическую нагрузку на миокард за счет задержки жидкости и способствуют сферизации камер сердца. Согласно закону Лапласа, расширенный диаметр полостей сердца требует большее напряжение его стенки, чтобы обеспечить изгнание крови в сосудистую систему [46]. Повышение напряжения стенок ЛЖ неизбежно связано с ростом потребности миокарда в кислороде, развитием энергетического дефицита в условиях хронической гипоксии и может усугублять миокардиальную недостаточность, замыкая очередной порочный круг (Рисунок 15).

Рисунок 15. Формирование порочных кругов патогенеза у пациентов с ИБС после

АКШ



В настоящем исследовании, после выполнения АКШ, несмотря на восстановление магистрального коронарного кровотока, у части пациентов

сохраняются и прогрессируют процессы ремоделирования. По нашему мнению, это обусловлено срывом адаптивных механизмов компенсации внутрисердечной гемодинамики, вследствие гиперактивации САС, РААС, реперфузионного повреждения и сохраняющаяся микрососудистой дисфункции.

Так, в группе затяжного течения восстановления после АКШ показатели sistолической функции к 4-му месяцу восстановления демонстрировали признаки прогрессирующего нарушения сократительной способности миокарда, что проявлялось достоверным увеличением ИКСО и ИКДО ЛЖ ($p=0,01$) на фоне снижения УО и ФВ ($p=0,01$). Одновременно отмечалось сохранение патологически низких значений ИСИР ($p=0,35$) и повышение КСМС ($p=0,03$), что в совокупности свидетельствует о развитии дезадаптивного ремоделирования ЛЖ с нарушением функционирования механизма Франка-Старлинга и прогрессирующим снижением сократительного резерва миокарда. Тогда как у пациентов группы быстрого восстановления функционального состояния, напротив регистрировалась положительная динамика через 4 месяца в виде значимого снижение значений ИКДО и ИКСО в сочетании с ростом ФВ ($p=0,01$).

С вышеописанными изменениями согласуются показатели диастолической функции у пациентов затяжного восстановления, демонстрирующие признаки прогрессирующего нарушения релаксации миокарда в виде роста КДД и КДНС ($p=0,01$), достоверного снижения времени замедления потока раннего диастолического наполнения (DT) ($p=0,01$) на фоне повышения отношения Е/А ($p=0,01$), что в ряде случаев соответствует формированию псевдонормального типа диастолической дисфункции. Тогда как у пациентов с быстрым восстановительным периодом наблюдалась положительная динамика диастолических показателей: увеличение отношения Е/А ($p=0,01$) при значимом уменьшении DT, КДД и КДНС ($p=0,01$), что свидетельствует об улучшении эластических свойств миокарда и восстановлении активной релаксации ЛЖ к 4-му месяцу наблюдения. В действительности, сравнительный анализ частоты формирования различных типов диастолической дисфункции у пациентов с затяжным течением восстановления к 4 месяцу наблюдения продемонстрировал рост частоты псевдонормального варианта

ДД 40,5% до 64,3% случаев. ($p=0,029$), тогда как в группе быстрого восстановления значимой динамики типов ДД выявлено не было ($p=0,84$).

Выявленные в ходе исследования ЭХО КГ различия были соотнесены со значениями неконвенционных маркеров — галектина-3 и NT-proBNP. Уровень галектина-3 у пациентов с затяжным восстановлением был значимо выше уже на первом месяце наблюдения ($p=0,0001$), а его дальнейший рост через 4 месяца ($p=0,013$) свидетельствовал о прогрессировании фибротических процессов в миокарде у данной группы пациентов. Проведенный корреляционный анализ подтвердил связь галектина-3 с ростом прогностически неблагоприятных типов ремоделирования ЛЖ ($r=0,819$; $p=0,01$). Тогда как у пациентов группы быстрого восстановления уровень галектина-3 оставался стабильно низким на протяжении всего периода наблюдения ($p=0,538$).

Полученные данные согласуются с современными представлениями о галектине-3 как о медиаторе фиброза, активирующем коллагеногенез [20]. Галектин-3 стимулирует активацию и деление покоящихся фибробластов. Это, в свою очередь, приводит к повышению экспрессии белков цитоскелета — α -гладкомышечного актина (α -SMA) — маркера внутриклеточного фиброза и коллагена 1 типа $\alpha 1$ цепи — маркера внеклеточного фиброза (COL1A1) через регуляцию тканевого ингибитора металлопротеиназ и матриксные металлопротеиназы. Кроме того, галектин-3 проявляет провоспалительные свойства, так как привлекает моноциты и макрофаги, что усиливает фагоцитоз и продукцию интерлейкина-1 в месте повреждения [17]. Таким образом, галектин-3, через ключевые механизмы фиброгенеза, способствует структурно-геометрическому ремоделированию левых камер сердца у пациентов с затяжным течением восстановления после АКШ, что клинически проявляется формированием неблагоприятных гипертрофических вариантов геометрии ЛЖ и нарастанием ДД.

Схожие данные были получены и в отношении NT-proBNP. Так, более высокие исходные уровни NT-proBNP у пациентов с затяжным восстановлением ($p=0,002$) и их дальнейший рост через 1 и 4 месяца ($p=0,011$), коррелировали с

увеличением объемных показателей ЛЖ (ИКСО ($r=0,567$, $p=0,01$), ИКДО ЛЖ ($r=0,356$, $p=0,01$)), снижением ФВ ЛЖ ($r=-0,563$, $p=0,01$) и ростом гипертрофических типов ремоделирования ($r=0,712$ ($p=0,01$)). В то время как у пациентов группы быстрого восстановления после АКШ, значения NT-proBNP имели стабильный характер без динамики к росту ($p=0,923$).

Стойкое повышение уровня NT-proBNP у пациентов с затяжным течением восстановления после АКШ является лабораторным маркером сохраняющейся гемодинамической перегрузки миокарда и отражает недостаток компенсаторных механизмов в условиях прогрессирующего ремоделирования сердечной мышцы и сохраняющейся ишемии.

Таким образом, у пациентов с затяжным восстановительным периодом после АКШ была выявлена стойкая гиперэкспрессия обоих биомаркеров как через 1, так и через 4 месяца после АКШ, которая демонстрировала тесную корреляционную связь с прогрессирующим ремоделированием и нарушением систолодиастолической функции левого желудочка. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о том, что комплексное определение уровней NT-proBNP и галектина-3 может стать дополнительным инструментом в клинической практике для динамического мониторинга эффективности реабилитации, прогнозирования индивидуального риска неблагоприятных исходов и стратификации пациентов, перенесших АКШ [50].

Выявленные закономерности ремоделирования камер сердца и их связь с неконвенционными маркерами были положены в основу прогнозирования скорости восстановления трудоспособности после АКШ. Полученная дискриминантная модель включила восемь ключевых предикторов, отражающих основные патогенетические механизмы затяжной реабилитации. Социальное положение (рабочий/служащий) вошло в модель как интегральный показатель, потенциально связанный с физическим характером труда и социально-экономическими факторами. Показатели ИММЛЖ, ИСЛП и ИКСО отражают степень гипертрофического и дилатационного ремоделирования сердца. Фракция выброса и NT-proBNP характеризуют сохранность систолической функции, а КДД

и галектин-3 отражают выраженность ДД и активность фибротических процессов в миокарде. Полученная прогностическая модель корректно классифицировала 97% наблюдений, показав чувствительность на уровне 96,6% и специфичность 95,2% при разделении пациентов на группы быстрого и затяжного восстановления трудоспособности. Проведенный ROC-анализ подтвердил установил высокую ценность разделяющей функции (AUX 99,9%), что свидетельствует о высокой точности прогнозирования исхода реабилитации на основе комплексной оценки вышеназванных структурно-функциональных параметров сердца, маркеров фиброза и нейрогормональной активации [44].

При оценке психологического состояния у пациентов с ИБС после АКШ полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с затяжным течением восстановительного периода значимо отличались от пациентов с быстрым восстановлением более высокими показателями как реактивной, так и личностной тревожности ($p=0,001$). Высокий уровень реактивной тревожности у этих пациентов, по нашему мнению, обусловлен соматогенным влиянием ИБС, течением послеоперационного периода и неопределенностью прогноза заболевания, в то время как повышенная личностная тревожность указывает на преморбидно высокую и устойчивую личностную предрасположенность к тревожным реакциям. Сравнительный анализ ответов респондентов подтвердил, что пациенты с быстрым восстановлением значимо чаще указывают на чувство внутреннего удовлетворения, спокойствия и уверенности в себе. Напротив, пациенты с затяжным течением восстановительного периода чаще отмечали состояние напряжения, встревоженности, беспокойства о возможных неудачах, что позволяет предполагать, что широкий спектр ситуаций, связанный с угрозой инвалидизации и утраты социального статуса, воспринимается ими как высоко стрессогенный. Эти данные предполагают высокий риск возникновения невротических нарушений у данной категории больных и указывают на необходимость специализированной медико-психологической поддержки [40].

Для уточнения влияния клинико-анамнестических факторов на выраженность тревожности у пациентов с затяжным течением была

проанализирована модель множественной линейной регрессии. Установлено, что практически 82% вариабельности уровня реактивной тревожности у пациентов с затяжным течением реабилитации определялось совокупным влиянием возраста, наличием артериальной гипертензии, перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и количеством наложенных шунтов. Это свидетельствует о том, что более возрастные пациенты с отягощенным коморбидным фоном и распространенным поражением коронарного русла имеют наиболее высокий риск развития клинически значимой ситуативной тревоги. Изученные интеракции между выраженностю ситуативной тревожности и показателями функции сердца у пациентов с затяжным течением восстановления выявили наличие средней по силе обратной связи между уровнем тревожности и показателями систолической функции ЛЖ ($r=-0,533, p=0,001$), ФВ ($r=-0,538, p=0,001$), а также прямую связь с КСО ($r=0,511, p=0,001$) и уровнем NT-proBNP ($r=0,439, p=0,004$).

Таким образом, нарушение систолической функции ЛЖ сопровождалось более высокой ситуативной тревожностью, что может быть объяснено формированием «порочного круга», связывающего психоэмоциональный стресс и прогрессирование кардиальной патологии [12]. Так, повышенная тревожность приводит к хронической гиперактивации САС, что инициирует кардиотоксические эффекты через избыточную катехоламиновую стимуляцию, усугубляющую ишемию миокарда, потенцирование процессов ремоделирования сердечной мышцы через активацию РААС, а также оказывает прямое повреждение кардиомиоцитов через механизмы оксидативного стресса и нарушения кальциевого гомеостаза [124, 174]. С другой стороны, дисфункция миокарда сама по себе является мощным стрессогенным фактором, вызывая ухудшение самочувствия и прогноза пациента, тем самым усиливая его тревожность [40]. Полученные результаты указывают, что высокая тревожность у пациентов с ИБС после АКШ это самостоятельный фактор риска, оказывающий негативное влияние на функциональное восстановление, что диктует необходимость активной психофармакологической и психотерапевтической коррекции у этих пациентов [62].

Выявленная в ходе исследования связь между прогрессированием ХСН и временем восстановления трудоспособности обусловила необходимость детального анализа предикторов, ассоциированных с повышенным риском развития и прогрессирования ХСН в отдаленном послеоперационном периоде после АКШ. Для решения этой задачи была разработана прогностическая модель на основе пошагового логистического регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной выступала вероятность прогрессирования ХСН (увеличение функционального класса по NYHA ≥ 1 пункт в течение 1 года). В результате анализа была получена модель ($AUC = 0,902$; $p=0,000$), включающая три предиктора: уровень ситуативной тревожности, концентрацию галектина-3 и уровень NT-proBNP. Включение в модель ситуативной тревожности является подтверждением роли психоэмоционального дистресса как независимого фактора риска неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода, что полностью согласуется с описанной ранее концепцией, связывающей гиперактивацию САС на фоне тревожности с процессами ремоделирования миокарда. Кроме того, анализ модели выявил эффект синергизма между биомаркерами: добавление NT-proBNP усиливало прогностическую силу галектина-3 (рост OR с 1,618 до 2,005), что подчеркивает независимый вклад фиброза миокарда в патогенез ХСН и позволяет предположить, что галектин-3 может служить ранним маркером ремоделирования, предшествующим развитию выраженной систолической дисфункции. Предиктивная роль галектина -3 как маркера сердечного фиброза подтверждалась и ранее в проспективном исследовании JE Ho, 2012, на Фрамингемской когорте ($n=3353$), в котором высокие уровни экспрессии галектина-3 были связаны с риском развития новых случаев СН и смертности [137]. Однако в литературе описываются и противоположные данные. Так в исследовании CORONA изначально галектин-3 был связан с первичной конечной точкой (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт), однако после добавления к модели NT-proBNP связь галектина-3 с конечными точками заметно ослабевала и переставала быть значимой. Тем не менее, на наш взгляд это не отрицает ценность галектина-3, а подчеркивает его роль на ранних стадиях

преклинического ремоделирования, в то время как экспрессия NT-proBNP отражает более позднюю нарастающую гемодинамическую декомпенсацию [98].

Для последующего практического применения указанной модели, методом ROC-анализа были определены пороговые значения изучаемых предикторов (ситуативная тревожность $\geq 41,5$ баллов, галектин-3 $\geq 17,95$ нг/мл, NT-proBNP $\geq 387,5$ пг/мл) и проведена стратификация пациентов на две категории риска прогрессирования ХСН (низкий риск ($p < 40\%$) и высокий риск ($p \geq 40\%$)) с чувствительностью 100%, специфичностью ~68%. Практическое применение данного алгоритма может способствовать разработке персонифицированного терапевтического подхода у пациентов с затяжным течением реабилитации в зависимости от категории риска прогрессирования ХСН (низкая/высокая) и позволяет воздействовать на конкретные терапевтические точки с целью профилактики осложнений и поддержания качества жизни этой когорты пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Установлено важное патогенетическое значение особенностей структурно-функциональной перестройки левых камер сердца через месяц после перенесенного АКШ предопределяющих тяжесть течения амбулаторного этапа реабилитации. У пациентов с ИБС и быстрым восстановлением после АКШ, ремоделирование левых камер сердца было направлено на поддержание его контракtilьной и диастолической функций. У пациентов с затяжным течением напротив, регистрировалось, снижение сократительной функции левого желудочка, активной релаксации и повышение жесткости стенок ЛЖ.

2. Психологический статус пациентов с затяжным течением реабилитации после АКШ характеризуется повышенным уровнем реактивной и личностной тревожности. Установлено, что 82% вариабельности ситуативной тревожности обусловлено наличием коморбидной патологии (АГ), постинфарктным кардиосклерозом и многососудистым поражением коронарного русла.

3. Экспрессия NT-proBNP в крови $\geq 387,5$ пг/мл, наряду с уровнем сывороточного уровня галектина 3 $\geq 17,95$ нг/мл, ситуативной тревожностью $\geq 41,5$ баллов и признаками дезадаптивного ремоделирования левых камер сердца у пациентов с ИБС после выполнения АКШ, характеризуется прогностически неблагоприятным течением реабилитации, что позволяет через месяц после оперативного вмешательства выделить группу пациентов с риском затяжного течения восстановления.

4. Разработанная прогностическая модель, основанная на комплексном анализе данных анамнеза, ЭХО КГ параметров, значений биомаркеров NT-proBNP и галектина 3, показателей психологического состояния, позволяет дифференцировать пациентов по длительности восстановительного периода после АКШ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ИБС после перенесенного АКШ для оценки повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является целесообразным в первый месяц после оперативного вмешательства определение в сыворотке крови уровней NT-proBNP, галектина 3, проведение ЭХО КГ исследования и оценки психологического состояния пациента для осуществления эффективной вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

2. С целью прогнозирования темпа восстановления трудоспособности у пациентов с ИБС целесообразно в клинической практике использовать следующую формулу: $D=(-3,347*x_1) + (0,063*x_2) + (-0,385*x_3) + (0,409*x_4) + (-17,411*x_5) + (-0,663*x_6) + (0,014*x_7) + (-3,610*x_8) + 56,982$, где D - это разделяющая функция; x_1 - социальное положение (1- служащий, 2 – рабочий); x_2 – ИММЛЖ, г/м²; x_3 - ИКСО, мл/м²; x_4 – ФВ, %; x_5 – ИСЛП, усл.ед.; x_6 – галектин-3, нг/мл; x_7 – NT-proBNP, пг/мл; x_8 – КДД, мм.рт.ст. При $D>0$ время, необходимое на восстановление трудоспособности менее 4х месяцев, при $D<0$ прогноз неблагоприятный, что соответствует затяжному течению восстановления трудоспособности после АКШ.

3. Пациентам с ИБС и прогнозируемым затяжным восстановлением трудоспособности (значение разделяющей функции (D) меньше нуля) рекомендуется стратифицировать риск прогрессирования ХСН в течение года после АКШ по формуле: $p=1/(1-e^{-z})$, где p – вероятность наступления исхода (прогрессирования ХСН); e – основание натурального логарифма ($\approx 2,72$), Z - показатель степени логистической функции, определяющийся по формуле: $Z=0,218*\text{ситуативная тревожность}+0,696*\text{галектин-3}+0,008*\text{Nt-proBNP}-25,030$. При $p < 40\%$, пациента следует отнести к категории низкого риска прогрессирования ХСН, при $p \geq 40\%$, в категорию высокого риска прогрессирования ХСН.

4. С учетом высокой реактивной и личностной тревожности больных с ИБС после перенесенного АКШ в комплексном ведении больных на этапе кардиореабилитации целесообразно участие психотерапевта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АКШ - аортокоронарное шунтирование
 АМКР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов
 АТФ – аденоzinтрифосфат
 БАБ – β -адреноблокаторы
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
 ДД – диастолическая дисфункция
 ДДБКК – длительнодействующие блокаторы кальциевых каналов
 ДИ – доверительный интервал
 Е/А – отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения.
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ – индекс массы тела
 ИС ЛЖ – индекс сферичности левого желудочка
 ИС ЛП – индекс сферичности левого предсердия;
 ИСИР – интегральный sistолический индекс ремоделирования
 ИФА – иммуноферментный анализ
 КАГ – коронароангиография
 КГ – концентрическая гипертрофия
 КДД – конечно-диастолическое давление
 КДНС – конечно-диастолического напряжения стенки
 КДО – конечно-диастолический объем
 КДР – конечно-диастолический размер

КР – концентрическое ремоделирование

КРИЦ – кардиореабилитационный центр

КСМС – конечно-систолический миокардиальный стресс

КСО – конечно-систолический объем

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛП – левое предсердие

ЛТ – личностная тревожность

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НУП – натрийурейтический пептид

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

Пик Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка

Пик А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РФ – Российская Федерация

САС – симпатоадреналовая система

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СН-НФВ – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

СН-СФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СТ – ситуативная тревожность

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чреспожное коронарное вмешательство

ЭГ – эксцентрическая гипертрофия

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХО КГ – эхокардиография

ASE – Американская ассоциация эхокардиографии

AHA – American Heart Association - Американская кардиологическая ассоциация

AUC – area under the curve - площадь под кривой

BNP – мозговой натрийуретический пептид

CORONA – Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure

DT – время замедления

ЕАЕ – Европейская эхокардиографическая ассоциация

e' – движение фиброзного кольца митрального клапана в фазу раннего диастолического наполнения

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale - Госпитальная шкала тревоги и депрессии

NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Val-HeFT – Valsartan Heart Failure Trial

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев И.В., Гришина И.Ф., Кремлева О.В. Коррекция избыточной массы тела, гемодинамических нарушений и вегетативного гомеостаза при использовании в лечении пациенток с артериальной гипертензией и экзогенно- конституциональным ожирением в связи с задачами краткосрочной психотерапии // Уральский медицинский журнал. 2013. № 7 (112) С.87-92.
2. Анализ подходов к оценке стойкой утраты трудоспособности у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию / Помешкина С.А., Кондрикова Н.В., Крупянко Е.В. [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 7. – С. 62–66.
3. Белан И. А., Ложникова Л. Е., Барбухатти К. О. Влияние уровня тревожности на течение ишемической болезни сердца после АКШ// CardioСоматика. 2015. №S1.
4. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум // Журнал Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 7–112.
5. Белов Ю.В., Вараксин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка: взгляд кардиохирурга. Часть 2. Регионарная функциональная адаптация миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 5. – С. 5–12.
6. Берштейн Л. Л., Гришкин Ю. Н. Сердечное ремоделирование после острого инфаркта миокарда // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2010. №2.
7. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. [и др.] Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. КардиоСоматика. 2016; 7 (3–4): 5–71.

8. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 5. – С. 19–72.
9. Бокерия, Л. А. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с Tl в оценке результатов трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с коронарным шунтированием / Л. А. Бокерия [и др.] // Анналы хирургии. — 2002. — № 3. — С. 37–45.
- 10.Бокерия, Л.А. Хирургическое лечение болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2010–2014) // Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, Р.Г. Гудкова, [и др.]// Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 1. – С.63–69. 6.
- 11.Вайсман Д.Ш., Енина Е.Н. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 7. – С. 3975.
- 12.Взаимосвязь тревожности и систолической дисфункции левого желудочка у пациентов после аортокоронарного шунтирования/ Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., [и др.]// XX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ (сборник тезисов). Терапия. 2025; 11(8S): 162с.
- 13.Внеклеточный матрикс сердца и его изменения при фиброзе миокарда / Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Шевляков И.В. [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 107–112.
- 14.Вопросы определения инвалидности после коронарного шунтирования / Барбараши О.Л., Самородская И.В., Эфрос Л.А. [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 6. – С. 96–101.
- 15.Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 11. – С. 6162.
- 16.Гибернация и станнинг - особые формы существования миокарда при ишемической болезни сердца. Часть II. Станнинг / Немков А.С., Яковлев

- Д.А., Борисов А.И. [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 4–9.
17. Гямджян К.А., Драпкина О.М., Максимов М.Л. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 51–56.
18. Денисюк В.И., В.П. Иванов. Клиническая фено- и эхокардиография: Практическое руководство // Винница. Логос. 2001. — С.228 21,303
19. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности / Терещенко С.Н., Демидова И.В., Александрия Л.Г. [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 2. – С. 61–65.
20. Драпкина О.М., Деева Т.А. Галектин-3 - биомаркер фиброза у пациентов с метаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 9 (125).
21. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 6. – С. 364–372.
22. Дуболазова Ю. В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Москва. 2012. –24
23. Дуболазова Ю. В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – Москва. 2012. –24.
24. Иванов С. В. Психические расстройства, связанные с хирургическими вмешательствами на открытом сердце// Психиатрия и психофармакотерапия. 2005; 7 (3): 122-128.
25. Информационный бюллетень №22, «Состояние здоровья населения и показатели деятельности системы здравоохранения Свердловской области» подготовлен ГБУЗ СО «МИАЦ», Екатеринбург, 2016; стр. 96. Бокерия Л.А.,

- Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г., [и др.]// Хирургическое лечение болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2010-2014 гг.) // Вестник Росздравнадзора. 2016. №1.
- 26.Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция) / Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Мелконян А.М. [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 10. – С. 88–95.
- 27.К вопросу об ишемической дисфункции миокарда / Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Беспалова И.Д. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 57–71.
- 28.К вопросу экспертизы профпригодности работающих во вредных условиях труда после АКШ/ Носов А.Е., Власова Е.М., Пономарева Т.А. [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 12. – С. 20–24.
- 29.Как влияет приверженность пациентов к рекомендованной терапии на прогноз послеоперационного периода после коронарного шунтирования / Помешкина С.А., Боровик И.В., Завырылина И.Н. [и др.] // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 5.
- 30.Ким Л.Б., Куликов В.Ю., Минина Н.Г. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и фазы репаративного фиброза // Атеросклероз. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 25–33.
- 31.Козлова О.С., Чичикова М.А. Варианты ремоделирования левого желудочка у больных с метаболическим синдромом // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 111–115.
- 32.Кубарева М.И., Ибатов А.Д. Психосоциальные факторы и ишемическая болезнь сердца // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 12. – С. 70–74.
- 33.Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Причины, влияющие на трудоспособность пациентов, перенёсших операцию коронарного шунтирования (систематический обзор) // Здравоохранение Российской Федерации. – 2021. – Т. 65, № 6. – С. 581–586.

- 34.Лубинская Е.И., Николаева О.Б., Демченко Е.А. Влияние кардиореабилитации больных ИБС после коронарного шунтирования на размер и структуру затрат на лечение в течение 2 лет после операции // Трансляционная медицина. – 2014. – № 2. – С. 52–57.
- 35.Лубинская Е.И., Николаева О.Б., Демченко Е.А. Сопоставление клинической и социальной эффективности кардиореабилитации больных, перенесших коронарное шунтирование // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 1 (37). – С. 218–223.
- 36.Манасова З.Ш., Мальцева А.С. Физиология и клиническое значение натрийуретических пептидов в кардиологической практике // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 9
- 37.Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 4.
- 38.Методология разработки системной модели прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях / Щелкова О.Ю., Еремина Д.А., Яковлева М.В. [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология и педагогика. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 271–292.
- 39.Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 9 (149).
- 40.Особенности психологического статуса у пациентов после коронарного шунтирования при разной продолжительности амбулаторного этапа реабилитации/Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., [и др.]//Врач. 2025. Т. 36. № 4. С. 54-59.
- 41.Особенности ремоделирования сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование, с различной длительностью восстановления на амбулаторном этапе реабилитации / Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., [и др.] //Терапия. 2024. Т. 10. № 10 (82). С. 60-70.

- 42.Отдаленные результаты АКШ у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста / Бокерия Л.А., Керен М.А., Енокян Л.Г. [и др.] // Анналы хирургии. – 2012. – № 2. – С. 15–21.
- 43.Помешкина С.А., Кондрикова Н.В., Барабаш О.Л. Оценка трудоспособности пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – № 1. – С. 26–30.
- 44.Прогнозирование скорости восстановления трудоспособности пациентов с ИБС после перенесенного аортокоронарного шунтирования/ Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., [и др.]// XX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ (сборник тезисов). Терапия. 2025; 11(8S): 163c.
- 45.Ракишева А.Г., Куанышбекова Г.Т. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по сердечной недостаточности 2023 года // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 2S. – С. 5841.
- 46.Рашмер Р. Динамика сердечно-сосудистой системы: учебное пособие / Р. Ращмер; Пер. с англ. М. А. Безносовой, Т. Е. Кузнецовой. - М.: Медицина, 1981. - 600 с.
- 47.Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, М. А. Соловцов, Е. В. Калюжина, И. Д. Беспалова, Н. Н. Терентьева // Бюллетень сибирской медицины. –2016. –Т.15, №4. – С. 120-139.
- 48.Репникова Р.В., Барбаш О.Л. Предоперационный стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца // Бюллетень медицинской науки. – 2011. – № 2.
- 49.Самадов Ш.Х., Кокшенева И.В. Механизмы повреждения миокарда при операциях коронарного шунтирования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, № 8. – С. 75–80.
- 50.Связь уровней галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида с типом ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца после аорто-коронарного шунтирования / Стяжкина Ю.А., Гришина

- И.Ф., Перетолчина Т.Ф., [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. 2023. Т. 4. № 8. С. 68-73.
- 51.Связь уровней галектина-3 и мозгового натрийуретического пептида с эхокардиографическими показателями левых камер сердца у пациентов, перенёсших коронарное шунтирование / Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б., [и др.]//CardioСоматика. 2024. Т. 15. № 4. С. 278-289.
- 52.Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения / Акашева Д.У., Плохова Е.В., Стражеско И.Д. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 86–90.
- 53.Стяжкина Ю.А., Гришина И.Ф., Полетаева Н.Б. /Динамика психологического статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования // Терапия. 2024. Т. 10. № S6. С. 292.
- 54.Терещенко С. Н., Жиров И. В., Ускач Т. М. Клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020) // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 6–76.
- 55.Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. – Л.: ЛНИИФК, 1976. – 40 с.
- 56.Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4S. – С. 4140.
- 57.Эфрос Л.А., Самородская И.В. Выживаемость и трудоспособность у мужчин после коронарного шунтирования (анализ данных регистра) // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 5. – С. 27–31.
- 58.AbuRuz M. E., Momani A., Shajrawi A. The Association Between Depressive Symptoms and Length of Hospital Stay Following Coronary Artery Bypass Graft is Moderated by Perceived Control // Risk Management and Healthcare Policy. – 2021. – Vol. 14. – P. 1499–1507.

59. Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interaction with admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST elevation myocardial infarction / Björklund E., Jernberg T., Johanson P. [et al.] // Heart. – 2006. – Vol. 92, № 6. – P. 735–740.
60. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / McMurray J. J. V., Packer M., Desai A. S. [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, № 11. – P. 993–1004.
61. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: A meta-analysis / Roest A. M., Martens E. J., de Jonge P. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 56. – P. 38–46.
62. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease / Celano C. M., Daunis D. J., Lokko H. N. [et al.] // Current Psychiatry Reports. – 2016. – Vol. 18, № 11. – Art. 101.
63. Assessment of Preoperative Anxiety in Cardiac Surgery Patients Lacking a History of Anxiety: Contributing Factors and Postoperative Morbidity / Hernández-Palazón J., Fuentes-García D., Falcón-Araña L. [et al.] // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2018. – Vol. 32, № 1. – P. 236–244.
64. Barriers That Obstruct Return to Work After Coronary Bypass Surgery: A Qualitative Study / Blokzijl F., Onrust M., Dieperink W. [et al.] // Journal of Occupational Rehabilitation. – 2021. – Vol. 31, № 2. – P. 316–322.
65. Barth J., Schneider S., von Känel R. Lack of social support in the etiology and the prognosis of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis // Psychosomatic Medicine. – 2010. – Vol. 72, № 3. – P. 229–238.
66. Biomarkers of myocardial fibrosis / de Jong S., van Veen T. A., de Bakker J. M. [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 2011. – Vol. 57, № 5. – P. 522–535.
67. Bradshaw P. J., Jamrozik K., Gilfillan I. S. Return to work after coronary artery bypass surgery in a population of long-term survivors // Heart, Lung and Circulation. – 2005. – Vol. 14, № 3. – P. 191–196.
68. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy / Mega J.

- L., Morrow D. A., De Lemos J. A. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 44, № 2. – P. 335–339.
69. Camici P. G., Rimoldi O. Myocardial hibernation vs repetitive stunning in patients // Cardiology in Review. – 1999. – Vol. 7, № 1. – P. 39–43.
70. Changes over time in risk profiles of patients who undergo coronary artery bypass graft surgery: the Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQIP) / Cornwell L. D., Omer S., Rosengart T. [et al.] // JAMA Surgery. – 2015. – Vol. 150, № 4. – P. 308–315.
71. Chida Y., Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 53, № 11. – P. 936–946.
72. Clinical and prognostic value of galectin-3, a novel fibrosis-associated biomarker. Relation with clinical and biochemical correlates of heart failure / de Boer R. A., Lok D., Hillege J. L. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55. – P. A26.
73. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial / Mohr F. W., Morice M. C., Kappetein A. P. [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 629–638.
74. Coronary Artery Bypass Graft Surgery vs Percutaneous Interventions in Coronary Revascularization: A Systematic Review / Deb S., Wijeyesundara H. C., Ko D. T. [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310, № 19. – P. 2086–2095.
75. Daniels L. B., Clopton P., Laughlin G. A. Galectin-3 is independently associated with cardiovascular mortality in community-dwelling older adults without known cardiovascular disease: The Rancho Bernardo Study // American Heart Journal. – 2014. – Vol. 167, № 5. – P. 674–682.
76. De Boer R. A., Yu L., van Veldhuisen D. J. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure // Current Heart Failure Reports. – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 1–8.

77. Depression as a predictor of work resumption following myocardial infarction (MI): a review of recent research evidence / O'Neil A., Sanderson K., Oldenburg B. // Health and Quality of Life Outcomes. – 2010. – Vol. 8. – Art. 95.
78. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: A meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies / Nicholson A., Kuper H., Hemingway H. // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27. – P. 2763–2774.
79. Diastolic dysfunction is common and predicts outcome after cardiac surgery / Metkus T. S., Suarez-Pierre A., Crawford T. C. [et al.] // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2018. – Vol. 13. – Art. 67.
80. Diastolic heart failure: a concise review / Aziz F., Tk L. A., Enweluzo C. [et al.] // Journal of Clinical Medicine Research. – 2013. – Vol. 5, № 5. – P. 327–334.
81. Díez J., Querejeta R., López B. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients // Circulation. – 2002. – Vol. 105, № 21. – P. 2512–2517.
82. Does Anxiety Affect Survival in Patients with Coronary Heart Disease? / Deter H. C., Albert W., Weber C. [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 6. – Art. 2098.
83. Du Bois D., Du Bois E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known // Nutrition. – 1989. – Vol. 5, № 5. – P. 303–313.
84. Dumić J., Dabelić S., Flogel M. Galectin-3: an open-ended story // Biochimica et Biophysica Acta. – 2006. – Vol. 1760, № 4. – P. 616–635.
85. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / Devereux R. B., Alonso D. R., Lutas E. M. [et al.] // American Journal of Cardiology. – 1986. – Vol. 57, № 6. – P. 450–458.
86. Effect of coronary bypass grafting onto the site of old myocardial infarction and the recovery of cardiac function / Ando H., Tanaka J., Hisahara M. [et al.] // Cardiovascular Surgery. – 1998. – Vol. 6, № 5. – P. 511–519.
87. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) /

- Latini R., Masson S., Anand I. [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 19. – P. 2454–2458.10.1161/01.cir.0000036747.68104.ac. PMID: 12417542.
88. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors / Maggioni A. P., Anand I., Gottlieb S. O. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2002. – Vol. 40, № 8. – P. 1414–1421.
89. Elevated platelet factor 4 and β -thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease / Langrishi-Thode F., Wagner W. R., Pollock B. G. [et al.] // Biological Psychiatry. – 1997. – Vol. 42. – P. 290–295.
90. Exaggerated platelet reactivity in major depression / Musselman D. L., Tomer A., Manatunga A. K. [et al.] // American Journal of Psychiatry. – 1996. – Vol. 153. – P. 1313–1317.
91. Félix M., Vanhoutte P. M. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture) // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2006. – Vol. 291, № 3. – P. H985–H1002.
92. Fiegerbaur H. Echocardiography: 4th ed. – Philadelphia : Lea & Feibiger, 1981. – 22 p.
93. Galectin-3 and mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction / Gandhi P. U., Motiwala S. R., Belcher A. M. [et al.] // American Heart Journal. – 2015. – Vol. 169, № 3. – P. 404–411.e3.
94. Galectin-3 as a Predictor of Long-term Survival After Isolated Coronary Artery Bypass Grafting Surgery / Parker D. M., Owens S. L., Ramkumar N. [et al.] // Annals of Thoracic Surgery. – 2020. – Vol. 109, № 1. – P. 132–138.
95. Galectin-3 as the Prognostic Factor of Adverse Cardiovascular Events in Long-Term Follow up in Patients after Myocardial Infarction-A Pilot Study / Świecki P., Sawicki R., Knapp M. [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 6. – Art. 1640.

96. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction / Sharma U. C., Pokharel S., Van Brakel T. J. [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 19. – P. 3121–3128.
97. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis / Calvier L., Miana M., Reboul P. [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2013. – Vol. 33, № 1. – P. 67–75.
98. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) / Gullestad L., Ueland T., Kjekshus J. [et al.] // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33, № 18. – P. 2290–2296.
99. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis / Henderson N. C., Mackinnon A. C., Farnworth S. L. [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2006. – Vol. 103, № 13. – P. 5060–5065.
100. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community / Ho J. E., Liu C., Lyass A. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 60, № 14. – P. 1249–1256.
101. Goetze J. P., Bruneau B. G., Ramos H. R. Cardiac natriuretic peptides // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 698–717.
102. Gulch R. W., Jacob R. Geometric and muscle physiological determinants of cardiac stroke volume evaluated on the basis of model calculation // Basic Research in Cardiology. – 1989. – Vol. 83, № 5. – P. 473–485.
103. Heusch G./Myocardial stunning and hibernation revisited // Nat Rev Cardiol. 2021 Jul;18(7):522-536. doi: 10.1038/s41569-021-00506-7.
104. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia / Elsasser A., Schlepper M., Klovekorn W. P. [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96, № 9. – P. 2920–2931.
105. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia / Elsasser A., Schlepper M., Klovekorn W. P. [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 2920–2931.

106. Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis, and treatment / Slezak J., Tribulova N., Okruhlicova L. [et al.] // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 2009. – Vol. 87, № 4. – P. 252–265.
107. How to improve the well-being of patients in cardiac rehabilitation? A contribution of psychological treatments / Crepaldi M., Zambetti E., Lanfranchi F. [et al.] // Frontiers in Psychology. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1592591.
108. Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: detection by intraoperative transesophageal echocardiography / Topol E. J. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1984. – Vol. 4. – P. 1123–1134.
109. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study / Maisel A. S., Clopton P., Krishnaswamy P. [et al.] // American Heart Journal. – 2004. – Vol. 147, № 6. – P. 1078–1084.
110. Impact of delayed reperfusion of myocardial hibernation on myocardial ultrastructure and function and their recoveries after reperfusion in a pig model of myocardial hibernation / Chen C., Liu J., Hua D. [et al.] // Cardiovascular Pathology. – 2000. – Vol. 9, № 2. – P. 67–84.
111. Indications, algorithms, and outcomes for coronary artery bypass surgery in patients with acute coronary syndromes / Yerokun B. A., Williams J. B., Gaca J. [et al.] // Coronary Artery Disease. – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 319–326.
112. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. / Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, [et al.]. // Pharmacol Ther. 2018 Jun;186:73-87.
113. Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology / Cabac-Pogorevici I., Muk B., Rustamova Y. [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 789–799.

114. Jannati M., Aslani A. Management of Anxiety and Depression in Post Coronary Artery Bypass Graft Surgery // Journal of Mind and Medical Sciences. – 2023. – Vol. 10, № 1. – P. 34–41.
115. Job strain as a risk factor for coronary heart disease: A collaborative meta-analysis of individual participant data / Kivimäki M., Nyberg S. T., Batty G. D. [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 1491–1497.
116. Koren M. J. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // Annals of Internal Medicine. – 1991. – Vol. 114, № 5. – P. 345–352.
117. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction / Thomas L., Marwick T. H., Popescu B. A. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73, № 15. – P. 1961–1977.
118. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction / Milani R. V., Lavie C. J., Mehra M. R. [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2006. – Vol. 97, № 7. – P. 959–963.
119. Left Ventricular Hypertrophy and Remodeling and Risk of Cognitive Impairment and Dementia / Pimenta I., Fitzpatrick A., Shea S. [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, № 3. – P. 429–436.
120. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications / Bolognese L., Neskovic A. N., Parodi G. [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 18. – P. 2351–2357.
121. Levin E. R., Gardner D. G., Samson W. K. Natriuretic peptides // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 339, № 5. – P. 321–328.
122. Liu F., Patterson R. J., Wang J. L. Intracellular function of galectins // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects. – 2002. – Vol. 1572, № 2-3. – P. 263–273.
123. Lok D. J. A., van der Meer P., de la Porte P. W. B. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the

- DEAL-HF study // Clinical Research in Cardiology. – 2010. – Vol. 99. – P. 323–328.
124. Lympertopoulos A., Rengo G., Koch W. J. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy // Circulation Research. – 2013. – Vol. 113, № 6. – P. 739–753.
 125. Mampuya W. M. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 38–49.
 126. McCord J., Mundy B. J., Hudson M. P. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels // Archives of Internal Medicine. – 2004. – Vol. 164, № 20. – P. 2247–2252.
 127. McCullough P. A., Olobatoke A., Vanhecke T. E. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 200–210.
 128. Mechanism of myocardial dysfunction in the presence of chronic coronary stenosis and normal resting myocardial blood flow: clinical implications / Pelberg R. A. [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2001. – Vol. 14. – P. 1047–1056.
 129. Mehrdad R., Ghadiri Asli N., Pouryaghoub G. Predictors of early return to work after a coronary artery bypass graft surgery (CABG) // International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 947–957.
 130. Midterm outcome of off-pump CABG for severe LV dysfunction-Does LV size and function predict their midterm outcome? / Ananthanarayanan C, Patel K, Wadhawa V, Patel A, Doshi C, Kothari J, Shah P. J Card Surg. 2021 Mar;36(3):1000-1009.
 131. Mid-term results of coronary bypass graft surgery in patients with ischaemic left ventricular systolic dysfunction and no detected myocardial viability/ Liu J, Liu Z, Chen A, [et al.]// Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016 Jun;22(6):738-43.
 132. Myocardial Viability Testing in the Management of Ischemic Heart Failure / Babes E. E., Tit D. M., Bungau A. F. [et al.] // Life. – 2022. – Vol. 12, № 11. – Art. 1760.

133. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin / Liu Y. H., D'Ambrosio M., Liao T. D. [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2009. – Vol. 296, № 2. – P. H404–H412.
134. Nakagawa Y., Nishikimi T., Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart // Peptides. – 2019. – Vol. 111. – P. 18–25.
135. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk: Implications for Hypertension Management / Jordan J., Birkenfeld A. L., Melander O. [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 72, № 2. – P. 270–276.
136. Navarro-García M. A., Marín-Fernández B., de Carlos-Alegre V. Trastornos del ánimo preoperatorios en cirugía cardiaca: factores de riesgo y morbilidad postoperatoria en la unidad de cuidados intensivos // Revista Española de Cardiología. – 2011. – Vol. 64, № 11. – P. 1005–1010.
137. Nishikimi T., Kuwahara K., Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides // Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 57, № 2. – P. 131–140.
138. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmural pulsed Doppler ultrasound / Stork T. V. [et al.] // American Journal of Cardiology. – 1989. – Vol. 64, № 10. – P. 655–660.
139. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure // Journal of the American College of Cardiology. – 1992. – Vol. 20, № 1. – P. 248–254.
140. Panic disorder: coronary spasm as a basis for cardiac risk? / Mansour V. M., Wilkinson D. J. C., Jennings G. L. [et al.] // Medical Journal of Australia. – 1998. – Vol. 168. – P. 390–392.
141. Panza J. A., Chrzanowski L., Bonow R. O. Myocardial Viability Assessment Before Surgical Revascularization in Ischemic Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 78. – P. 1068–1077.

142. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / Ganau A., Devereux R. B., Roman M. J. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1992. – Vol. 19, № 7. – P. 1550–1558.
143. Pearls of exercise-based cardiac rehabilitation frame in post coronary artery bypass graft / Dewi I. P., Dewi K. P., Tanojo T. [et al.] // Anaesthesia, Pain & Intensive Care. – 2021. – Vol. 25, № 3. – P. 367–375.
144. Perceived return-to-work pressure following cardiovascular disease is associated with age, sex, and diagnosis: a nationwide combined survey- and register-based cohort study / Bernt Jørgensen S. M., Johnsen N. F., Gerds T. A. [et al.] // BMC Public Health. – 2022. – Vol. 22. – Art. 1059.
145. Pericardial Fat and the Risk of Heart Failure / Kenchaiah S., Ding J., Carr J. J. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 77, № 21. – P. 2638–2652.
146. Perry A. S., Mann D. L., Brown D. L. Improvement of ejection fraction and mortality in ischaemic heart failure // Heart. – 2021. – Vol. 107. – P. 326–331.
147. Persistent diastolic dysfunction in chronically ischemic hearts following coronary artery bypass graft/ Aggarwal R, Qi SS, So SW, [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Jun;165(6):e269-e279.
148. Pfeffer M. A. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective // Herz. – 1993. – Vol. 18, Suppl. 1. – P. 430–435.
149. Pfeffer M., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1161–1172.
150. Pignay-Demaria V., Lespérance F., Demaria R. G. Depression and anxiety and outcomes of coronary artery bypass surgery // Annals of Thoracic Surgery. – 2003. – Vol. 75, № 1. – P. 314–321.
151. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death / Wang T. J., Larson M. G., Levy D. [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350, № 7. – P. 655–663.

152. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure / Cohn J. N., Levine T. B., Olivari M. T. [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1984. – Vol. 311, № 13. – P. 819–823.
153. Pollitt R. A., Rose K. M., Kaufman J. S. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: A systematic review // BMC Public Health. – 2005. – Vol. 5. – Art. 7.
154. Pourhabib A., Sabzi Z., Yazdi K. Facilitators and barriers to return to work in patients after heart surgery // Journal of Education and Health Promotion. – 2022. – Vol. 11. – Art. 310.
155. Practical approach to diastolic dysfunction in light of the new guidelines and clinical applications in the operating room and in the intensive care / Sanfilippo F., Scolletta S., Morelli A. [et al.] // Annals of Intensive Care. – 2018. – Vol. 8, № 1. – Art. 100.
156. Prognostic value of exercise echocardiography in patients after coronary artery bypass surgery / Arruda A. M., McCully R. B., Oh J. K. [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2001. – Vol. 87, № 9. – P. 1069–1073.
157. Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis / Cheng Z., Cai K., Xu C. [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – Art. 783707.
158. Rahimtoola S. H. Coronary bypass surgery for chronic angina — 1981: a perspective // Circulation. – 1982. – Vol. 65, № 2. – P. 225–241.
159. Recommendations for Chamber Quantification by Cardiac Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / M. R. Lang, P. L. Badano, V. MorAvi [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2015. — Vol. 28, № 1.— P. 1-39.
160. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of

- Cardiology / M. R. Lang, M. Bierig, B. R. Devereux [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2005. — Vol. 18, № 12. — P. 1440-1463.
161. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography / S. F. Nagueh, C. P. Appleton, T. C. Gillebert [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2009. — Vol. 22, № 2. — P. 107-133 Fiegerbaur H. Echocardiography, 4-th ed. / H. Fiegerbaur // Philadelphia. - Lea & Feibiger. - 1981. - P. 226.
162. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging. — 2016. — Vol. 29, № 4. — P. 277-314.
163. Redwood S., Ferrari R., Marber M. Myocardial hibernation and stunning: from physiological principles to clinical practice // Heart. — 1998. — Vol. 80, № 3. — P. 218–222.
164. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial / Devereux R. B., Dahlöf B., Gerdts E. [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 110, № 11. — P. 1456–1462.
165. Relation of ventricular shape, function and wall stress in man / Gould K. L., Lipscomb K., Hamilton K. [et al.] // American Journal of Cardiology. — 1974. — Vol. 34, № 6. — P. 627–634.
166. Relevance of apoptosis in influencing recovery of hibernating myocardium / Angelini A., Maiolino G., La Canna G. [et al.] // European Journal of Heart Failure. — 2007. — Vol. 9, № 4. — P. 377–383.
167. Retention of work capacity after coronary artery bypass grafting. A 10-year follow-up study / Hällberg V., Kataja M., Tarkka M. [et al.] // Journal of Cardiothoracic Surgery. — 2009. — Vol. 4. — Art. 6.

168. Return to the workforce following coronary artery bypass grafting: A Danish nationwide cohort study / Butt J. H., Rørth R., Kragholm K. [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 251. – P. 15–21.
169. Return to work after coronary artery bypass grafting and aortic valve replacement surgery: A scoping review / Mortensen M., Sandvik R. K., Svendsen Ø. S. [et al.] // Scandinavian Journal of Caring Sciences. – 2022. – Vol. 36. – P. 893–909.
170. Revascularization of Chronic Hibernating Myocardium Stimulates Myocyte Proliferation and Partially Reverses Chronic Adaptations to Ischemia / Page B. J., Banas M. D., Suzuki G. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 65, № 7. – P. 684–697.
171. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association / Chow S. L., Maisel A. S., Anand I. [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135. – P. e1054–e1091.
172. Role of galectin-3 in diagnosis and severity assessment of epicardial artery lesions in patients with suspected coronary artery disease / Bošnjak I., Bedeković D., Selthofer-Relatić K. [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2023. – Vol. 23. – Art. 268.
173. Ross J. Myocardial persusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation // Circulation. – 1991. – Vol. 83, № 3. – P. 1076–1083.
174. Rozanski A., Blumenthal J. A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 16. – P. 2192–2217.
175. Ryan M., Morgan H., Chiribiri A. Myocardial viability testing: All STICHed up, or about to be REVIVED? // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 43. – P. 118–126.
176. Sarzani R., Allevi M., Di Pentima C. Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 22. – Art. 14415.

177. Schroen B., Heymans S., Sharma U. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy // Circulation Research. – 2004. – Vol. 95, № 5. – P. 515–522.
178. Schwarz E. R., Schoendube F. A., Kostin S. Prolonged myocardial hibernation exacerbates cardiomyocyte degeneration and impairs recovery of function after revascularization // Journal of the American College of Cardiology. – 1998. – Vol. 31, № 5. – P. 1018–1026.
179. Sellier P., Varaillac P., Chatellier G. Factors influencing return to work at one year after coronary bypass graft surgery: results of the PERISCOP study // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. – 2003. – Vol. 10. – P. 469–475.
180. Serial echocardiographic assessment of ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat / Litwin S. E., Katz S. E., Morgan J. P. // Circulation. – 1994. – Vol. 89, № 1. – P. 345–354.
181. Speilberger C., Gorsuch R., Lushene R. Test Manual for the State Trait Anxiety Inventory. – Palo Alto, CA : Consulting Psychologists Press, 1970. – 280 p.
182. Strike P. C., Steptoe A. Behavioral and emotional triggers of acute coronary syndromes: A systematic review and critique // Psychosomatic Medicine. – 2005. – Vol. 67. – P. 179–186.
183. Sullivan M. D., LaCroix A. Z., Spertus J. A. Five-year prospective study of the effects of anxiety and depression in patients with coronary artery disease // American Journal of Cardiology. – 2000. – Vol. 86, № 10. – P. 1135–1138.
184. Székely A., Balog P., Benkő E. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery—a 4-year follow-up study // Psychosomatic Medicine. – 2007. – Vol. 69, № 7. – P. 625–631.
185. Targeting oxidative stress as a preventive and therapeutic approach for cardiovascular disease / Yan Q, Liu S, Sun Y, [et al.] // J Transl Med. 2023 Aug 2;21(1):519.

186. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure / Pitt B., Zannad F., Remme W. J. [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 341, № 10. – P. 709–717.
187. The Impact of Caregiving Burden on Mental Well-Being in Coronary Artery Bypass Graft Surgery Caregivers: The Mediatory Role of Perceived Social Support / Singh Solorzano C., Leigh E., Steptoe A. [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 10. – Art. 5447.
188. The predictive value of galectin-3 for mortality and cardiovascular events in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) / Gullestad L., Ueland T., Kjekshus J. [et al.] // American Heart Journal. – 2012. – Vol. 164, № 6. – P. 878–883.
189. The Relationship Between Stressors and Anxiety Levels After CABG in Sari, Iran / Bagheri Nesami M., Shorofi S. A., Jafari A. [et al.] // Iranian Red Crescent Medical Journal. – 2016. – Vol. 18, № 5. – Art. e25407.
190. The Role of Galectin-3 in Heart Failure-The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential-Where Do We Stand? / Zaborska B., Sikora-Frac M., Smarz K. [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 17. – Art. 13111.
191. Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization / Bax J. J., Visser F. C., Poldermans D. [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 12, Suppl. 1. – P. I314–I318.
192. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. Nat Rev Cardiol. 2018 Apr;15(4):203-214.
193. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database / El Bardissi A. W., Aranki S. F., Sheng S. [et al.] // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2012. – Vol. 143. – P. 273–281.
194. Triposkiadis F., Karayannis G., Giamouzis G. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 54, № 19. – P. 1747–1762.

195. Tschöpe C., Kasner M., Westermann D. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements // European Heart Journal. – 2005. – Vol. 26, № 21. – P. 2277–2284.
196. Tully P. J., Baker R. A., Knight J. L. Anxiety and depression as risk factors for mortality after coronary artery bypass surgery // Journal of Psychosomatic Research. – 2008. – Vol. 64, № 3. – P. 285–290
197. Tully P. J., Bennetts J. S., Baker R. A. Anxiety, depression, and stress as risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery // Heart & Lung. – 2011. – Vol. 40, № 1. – P. 4–11.
198. Türen S, Çetinkaya Işık F, Türen S. The effect of cardiac rehabilitation program on quality of life, biophysiological parameters, and psychological features in patients with cardiovascular disease. Turk J Cardiovasc Nurs. 2024;15(36):25–32.
199. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction / Grewal J., McKelvie R. S., Persson H. [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2008. – Vol. 102, № 6. – P. 733–737.
200. Utility of NT-proBNP as an objective marker of postoperative heart failure after coronary artery bypass surgery: a prospective observational study / Jiang H., Holm J., Friberg Ö. [et al.] // Perioperative Medicine. – 2021. – Vol. 10. – Art. 21.
201. Vathesatogkit P., Batty G. D., Woodward M. Socioeconomic disadvantage and disease specific mortality in Asia: Systematic review with meta-analysis of population-based cohort studies // Journal of Epidemiology and Community Health. – 2014. – Vol. 68. – P. 375–383.
202. Vinnakota S., Chen H. H. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases // Journal of the Endocrine Society. – 2020. – Vol. 4, № 6. – Art. 52.
203. Weber K. T., Brilla C. G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system // Circulation. – 1991. – Vol. 83, № 6. – P. 1849–1865.

204. Zile M. R., Brutsaert D. L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function // Circulation. – 2002. – Vol. 105, № 11. – P. 1387–1393.
205. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 136, № 6. – P. e137–e161.
206. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // Journal of the American College of Cardiology. — 2022. — 1 April. — [Epub ahead of print]. — DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.