

На правах рукописи

Токаева
Зарина Казбековна

**«Современный протокол отбора пациентов и стратификации
риска после операций аорто-коронарного шунтирования с
целью проведения эффективных программ аэробных
кардиореспираторных тренировок»**

14.01.05- Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2021

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный Медицинский Исследовательский Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Доктор медицинских наук, академик РАН

Бокерия Лео Антонович

Доктор медицинских наук, профессор

Какучая Теа Тамазовна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Бубнова Марина Геннадьевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный Медицинский Исследовательский Центр Терапии и Профилактической Медицины" Министерства Здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ НМИЦ ТПМ (по специальности «кардиология», шифр 14.01.05)

Резник Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального Государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»

Защита диссертации состоится «09» апреля 2021 года в « 14-00 » часов на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 при ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ (121552, Москва, Рублевское шоссе 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России и на сайтах ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России - www.bakulev.ru и Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «05» марта 2021 года.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В Российских клинических рекомендациях по реабилитации и вторичной профилактике больных после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) предложена градация уровней реабилитационного потенциала (РП) согласно функциональным классам хронической сердечной недостаточности (ХСН). [КардиоСоматика 2016; том 7(№3-№4):5-71]. Высокий уровень РП соответствует I ФК ХСН по NYHA, средний – II ФК ХСН по NYHA, низкий - III ФК ХСН по NYHA и крайне низкий – IV ФК ХСН по NYHA. В настоящее время не предложено никакой другой классификации реабилитационного потенциала кроме вышеуказанной, и в частности ее такой важной составляющей как физическая готовность к кардиореспираторным тренировкам (КРТ). Кроме того, несмотря на существующие программы кардиореабилитации до сих пор нет единых протоколов стратификации риска для правильного отбора пациентов после АКШ с целью проведения эффективных аэробных КРТ.

Цель исследования. Разработать новые подходы к отбору пациентов после АКШ для эффективного и безопасного проведения аэробных кардиореспираторных тренировок (КРТ).

Задачи исследования.

1. Определить прогностическую роль шкалы риска развития неблагоприятных событий, связанных с физическими тренировками у пациентов после АКШ
2. Определить роль гемоглобина в оценке физической готовности к проведению аэробных КРТ после АКШ
3. Оценить возможности биохимического показателя АЛТ в оценке готовности к проведению аэробных КРТ после АКШ
4. Определить роль ФИТ-тредмил индекса при отборе больных после АКШ для проведения аэробных КРТ

5. Разработать протокол отбора пациентов после АКШ с выделением групп по уровням готовности к аэробным КРТ

Научная новизна. Диссертационная работа является первым в нашей стране исследованием, посвященным разработке протокола стратификации риска для отбора пациентов после операций АКШ с целью проведения эффективных программ аэробных КРТ.

Впервые предложено использование не только клинико-инструментальных, но и лабораторных показателей (гемоглобина и АЛТ) для оценки физической кардиореспираторной готовности пациентов после АКШ. Разработанный нами протокол стратификации риска развития неблагоприятных событий и оценки готовности пациентов после АКШ к аэробным КРТ включает такие показатели как шкалу RARE (для оценки риска развития неблагоприятных событий, ассоциированных с физическими тренировками), толерантность к физическим нагрузкам, выраженную в METS, возраст, пол, характер послеоперационного течения, ФВ ЛЖ сердца. Впервые предложено применение такого показателя как ФИТ-тредмил индекс, позволяющего не только легко количественно рассчитать физическую работоспособность послеоперационных пациентов, но и оценить их отдаленную выживаемость.

Практическая значимость. На основании проведенного многофакторного анализа определены клинико-инструментальные и лабораторные показатели, позволяющие составить комплексные, и в то же время простые протоколы для классификации пациентов после АКШ по уровням риска развития неблагоприятных событий, и степени физической готовности к аэробным КРТ. Разработанный алгоритм

отбора пациентов позволяет проводить безопасные и эффективные программы с использованием аэробных КРТ умеренной, средней или высокой интенсивности в постоянном или интервальном режимах в зависимости от уровня риска и подготовленности пациента. Все это

обеспечивает как можно раннее начало проведения кардиореабилитационных программ, их непрерывность и длительность.

Положения, выносимые на защиту

- Для оценки состояния пациентов, перенесших операции АКШ и выбора оптимальной тренировочной программы, ключевое значение отводится анализу риска развития неблагоприятных событий, связанных с физическими тренировками, а также кардиореспираторной готовности не только с помощью кардиопульмонального нагрузочного теста, но и лабораторных данных.
- Многофакторный регрессионный анализ позволяет выявлять независимые факторы, ассоциирующиеся с низкой, средней или высокой готовностью к проведению аэробных КРТ у больных после АКШ – толерантность к физическим нагрузкам, уровень шкалы RARE, осложненное или не осложненное послеоперационное течение с учетом многих показателей, таких как полная или не полная реваскуляризация миокарда, фракция выброса левого желудочка сердца, возраст, индекс массы тела, гендерный фактор, уровень гемоглобина и АЛТ, ФИТ-тредмил индекс.
- Предложение расчета ФИТ-тредмил индекса для оценки предиктивной роли отдаленной выживаемости после АКШ важно при разработке алгоритма отбора пациентов с целью проведения эффективных и безопасных программ аэробных КРТ, учитывая, что эти программы должны носить непрерывный и продолжительный характер.
- Внедрение стратегически новых алгоритмов подготовки больных кардиохирургического профиля к физическим тренировочным программам разной интенсивности, с переходом от постоянных тренировок умеренной интенсивности к интервальным тренировкам высокой интенсивности, позволяет принципиально изменить медицинские подходы в кардиореабилитации больных после операций на открытом сердце.

Реализация результатов исследования.

Результаты

диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и находят применение в отделении кардиохирургического лечения и реабилитации взрослых больных с сердечной патологией ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ.

Полученные результаты и практические рекомендации могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике кардиологических и кардиохирургических центров Российской Федерации.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIX ежегодной сессии ФГБУ «Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2015 г.), на

XX ежегодной сессии ФГБУ «Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2016 г.), на XXI ежегодной сессии ФГБУ «Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2017 г.), на XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2018 г.), на XXV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2019 г.).

Диссертация апробирована на объединенной научной конференции отделения кардиохирургического лечения и реабилитации взрослых больных с сердечной патологией, отделения хирургического лечения интерактивной патологии, отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ НМИЦ ССХ им.А.Н.Бакулева МЗ РФ.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 работ (5 тезисов и 3 статьи) в рецензируемых научных журналах, определенных Высшей Аттестационной Комиссией.

Структура работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 160 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 рисунками и 40 таблицами. Указатель литературы включает 136 источников, из них 4 работы отечественных авторов и 132 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика больных.

В исследование вошли 137 пациентов (70 мужчин, 67 женщин, средний возраст $68,5 \pm 8,3$ лет), после АКШ в ФГБУ НМИЦ ССХ им.А.Н.Бакулева. 90,4% пациентов были отнесены к I ФК хронической сердечной недостаточности (ХСН). Всем пациентам после операции проводился комплекс необходимых клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования, включающий стандартную электрокардиографию, пробу с физической нагрузкой на тредмиле/ВЭМ, 6 минутный тест с ходьбой, холтеровское ЭКГ-мониторирование, трансторакальную эхокардиографию, рентгенологическое исследование, а также стандартные лабораторные исследования с определением гемоглобина и АЛТ - аланинаминотрансферазы. Из исследования были исключены пациенты не способные выполнить 6-минутный тест с ходьбой, с уровнем гемоглобина менее 95г/л, с уровнем АЛТ более 40 Ед/л, гепатитами, дисфункцией печени, циррозом печени, с болезнью Жильбера. Также были исключены пациенты с неврологическими, ортопедическими нарушениями и выраженным стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, что ограничивало их возможности для участия в тренировочных программах. Клиническая характеристика пациентов приведена в **таблице 1**.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (n=137)

Мужчины/женщины (n)	70/67
Средний возраст (годы)	68,5 ± 8,3
Средняя длительность анамнеза ИБС (лет)	6,5 ± 2,2
ИМ в анамнезе (количество пациентов в %)	95%
Артериальная гипертензия (количество пац-в в %)	55,7%
Сахарный диабет 2 типа (количество пац-в в %)	10,32%
Метаболический синдром (количество пац-в в %)	15%
Ожирение (количество пациентов в %)	15%
Гиперхолестеринемия (количество пациентов в %)	64%
Анамнез курильщика (количество пациентов в %)	58%
ФК по ХСН (количество пациентов в %)	
I	90,4%
II	9,6%
Средняя ФВ ЛЖ (%)	58%±5,6
АКШ:	
АКШ - 1	10%
АКШ-2	21%
АКШ-3	69%
АКШ с ИК/ АКШ без ИК	47,8%/52,2%
Атеросклероз брахиоцефальных сосудов	28%

Аэробные КРТ начинали проводить через 4 недели после АКШ при среднем прогностическом уровне METs 6,3±0,3. Курс тренировок продолжался 4 недели по 150 минут в неделю с визитами в Центр. Интенсивность и режим тренировок определялись индивидуально в зависимости от уровня физической готовности пациентов на основании ниже указанного алгоритма. Далее было рекомендовано продолжить физические тренировки в подобранном режиме. Дистанционный мониторинг за тренирующимися пациентами в рамках исследования продолжался от 120 дней до 1 года для оценки выживаемости, летальности и заболеваемости.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ SPSS 22.0 и SAS, версия 9,3. Выполнялся однофакторный регрессионный анализ с помощью χ^2 -критерия Фишера и t-критерия

Стьюдента. Статистически достоверные параметры ($p < 0,05$) вносили в многофакторный регрессионный анализ (обобщенная логистическая модель) для выявления независимых предикторов. Кривые выживаемости оценивались по методу Каплан-Майер и соотношение рисков с 95% доверительным интервалом.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от низкого или высокого риска развития неблагоприятных событий согласно известной и общепринятой шкале оценке рисков, связанных с выполнением физических тренировок (RARE score). [Lacombe Shawn P., et al. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention 2014;34:180-187]. В шкале RARE (risk of activity related event) учитываются ЧСС в покое, АД в покое, функциональная активность в METs, ишемические события по общеизвестной классификации стенокардии и изменениям сегмента ST, фракция выброса левого желудочка, и наличие или отсутствие аритмий. Каждому из показателей присваивается значение от 0 до 4-х баллов, за исключением ЧСС и АД, которым присваивается 2 балла. Шкала RARE определяется путем суммирования баллов всех шести вышеперечисленных показателей, и может составлять от 0 до 20 баллов.

(Схема) Пациенты, набирающие ≥ 4 баллов, относятся к группе высокого риска развития неблагоприятных событий, а пациенты с числом баллов < 4 относятся к группе низкого риска.

Схема. Показатели шкалы вероятности риска развития неблагоприятных событий, обусловленных физическими тренировками RARE (risk of activity related event)

1) Частота сердечных сокращений (уд/мин) в покое

ЧСС Баллы по Шкале RARE

< 40 2

40-99 0

100-119 1

≥ 120 2

2) Артериальное давление, мм.рт.ст. в покое

АД Баллы по Шкале RARE

<90	2
90-139	0
140-179	1
≥180	2

3) *Исходная толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) или функциональная активность в METs*

<i>METs</i>	<i>Баллы по Шкале RARE</i>
≥12	0
9-11,9	1
6,0-8,9	2
<6,0	4

4) *Фракция выброса левого желудочка, %*

≥50	0
35-49	1
20-34	2
<20	4

5) *Ишемические события*

Признаки	<i>Баллы по Шкале RARE</i>
----------	----------------------------

<i>Нет</i>	Нет стенокардии, нет стресс-индуцированной ишемии	0
------------	--	---

Не значительные

ИФК стенокардии по CCS	
≤1мм депрессия ST по данным стресс-теста	1
Однососудистое поражение КА	

Умеренные

II-III ФК стенокардии	
1-2мм депрессии ST по данным стресс-теста	2
Двухсосудистое поражение КА	

Значимые

III-IV ФК стенокардии	
≥2 мм депрессия ST по данным стресс-теста	4
Многососудистое поражение КА или прокс ПМЖВ	

6) *Нарушения ритма сердца*

<i>Нет аритмий</i>	0
--------------------	---

<i>Предсердные аритмии</i>	2
----------------------------	---

<i>Не устойчивая ЖТ</i>	2
-------------------------	---

<i>Рецидивирующая ЖТ</i>	4
--------------------------	---

Анамнез ФЖ

<i>С ИМ</i>	2
-------------	---

<i>Без ИМ</i>	4
---------------	---

Таблица 2. Группы пациентов после АКШ с вероятно низким (< 4 баллов) или высоким риском (≥ 4 баллов) развития неблагоприятных событий, связанных с выполнением физических тренировок по шкале RARE; исходная характеристика

Показатели	Низкий риск (n=96)	Высокий риск (n=41)	p
Возраст, годы	61 $\pm$ 11	67 $\pm$ 10	<0,001
Пол, м/ж, (кол-во в %)	М-77%/Ж-23%	М-48%/Ж-52%	0,017
Окружность Талии, см	85 $\pm$ 13	108 $\pm$ 16	<0,001
Вес, кг	86,8 $\pm$ 17,5	88,5 $\pm$ 21,4	0,03
ИМТ кг/м ²	29,6 $\pm$ 5,3	31,1 $\pm$ 6,9	0,03
ЧСС, уд/мин	67 $\pm$ 13	67 $\pm$ 14	0,483
САД, мм.рт.ст.	118 $\pm$ 15	121 $\pm$ 19	0,02
ДАД, мм.рт.ст.	73 $\pm$ 9	71 $\pm$ 11	0,034
ФВ ЛЖ, %	61,5 $\pm$ 8,6	56,5 $\pm$ 13,5	<0,001
METs	8,4 $\pm$ 1,9	5,8 $\pm$ 1,5	<0,001
ОХ, ммоль/л	3,56 $\pm$ 1,01	3,7 $\pm$ 1,2	0,087
ЛПВП ммоль/л	1,17 $\pm$ 0,31	1,15 $\pm$ 0,34	0,481
ЛПНП ммоль/л	1,8 $\pm$ 0,82	1,88 $\pm$ 0,95	0,26
ТГ, ммоль/л	1,3 $\pm$ 0,77	1,53 $\pm$ 1,39	0,007
HbA _{1c} , %	6,1 $\pm$ 0,8	6,7 $\pm$ 1,2	<0,001
АГ(кол-во в %)	49	60	0,004
Сахарный диабет(кол-во в %)	21	36	<0,001
АС БЦС, в %	8	20	0,002
Отсутствие анамнеза курения%	37	28	0,023

К группе более высокого риска развития неблагоприятных событий во время физических тренировок по шкале RARE относились пациенты старшей возрастной группы, женского пола, с диабетом и артериальной гипертензией, и высоким индексом массы тела. Каротидный атеросклероз также превалировал в группе более высокого риска. (таблица 2).

Одной из основных конечных точек нашего исследования являлось определение предиктивной роли шкалы RARE в развитии неблагоприятных событий, обусловленных физическими тренировками на примере нашего контингента больных после АКШ. Также в конечные точки входило определение групп больных с низким и высоким уровнем физической готовности к проведению аэробных КРТ разной интенсивности на основании использования таких клинико-лабораторных показателей как АЛТ, тредмил-FIT (ФИТ) индекс, уровень послеоперационной анемии. (рисунок 1)

Рисунок 1. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании было зарегистрировано всего 11 неблагоприятных событий, из них 8 событий в группе высокого риска и 3 события в группе низкого риска. Все это были малые события – симптомная гипотензия, гипертензия, симптомная тахикардия, в одном случае короткий эпизод фибрилляции предсердий (ФП), желудочковая бигеминия и депрессия ST до 2-х мм по передне-боковой стенке ЛЖ. Риск развития неблагоприятных событий в нашем исследовании, связанный с аэробными КРТ оказался низким 0,8% (из расчета 11 неблагоприятных событий на 1370 часов тренировок).

Кривые развития неблагоприятных событий по Каплан-Майеру в течение 120 дней показали достоверную разницу в частоте вероятного развития неблагоприятных событий между пациентами групп высокого и низкого риска по шкале RARE ($p=0,035$). **(рисунок 2)**. Согласно линейному регрессионному анализу отмечалась тенденция в сторону повышения риска развития неблагоприятных событий с увеличением

шкалы RARE (относительный риск 4,2; $X^2=5,12$; $p=0,024$, мощность 0,62). **(рисунок 3).** Анализ зависимости чувствительности шкалы от частоты ложно-положительных результатов показал диагностическую надежность порогового значения шкалы $RARE \geq 4$ баллов в оценке риска развития неблагоприятных событий, обусловленных физическими тренировками. По данным линейного регрессионного анализа принадлежность к группе высокого риска обладало значительной предиктивной значимостью в развитии неблагоприятных событий ($R=0,09, B=0,023, P=0,024$).

Низкое положительное предиктивное значение шкалы RARE 3,1% по данным линейного регрессионного анализа указывает на то, что необходимо сконцентрироваться на выявлении пациентов, имеющих низкий, а не высокий риск развития неблагоприятных событий во время физических тренировок. В этом отношении шкала RARE точно позволяет определять пациентов с низким риском, так как ни у одного из пациентов этой группы не отмечалось больших/значимых осложнений в отдаленном периоде.

Рисунок 2. Кривые Каплан-Майера по частоте вероятного развития неблагоприятных событий в группах пациентов высокого и низкого риска по шкале RARE

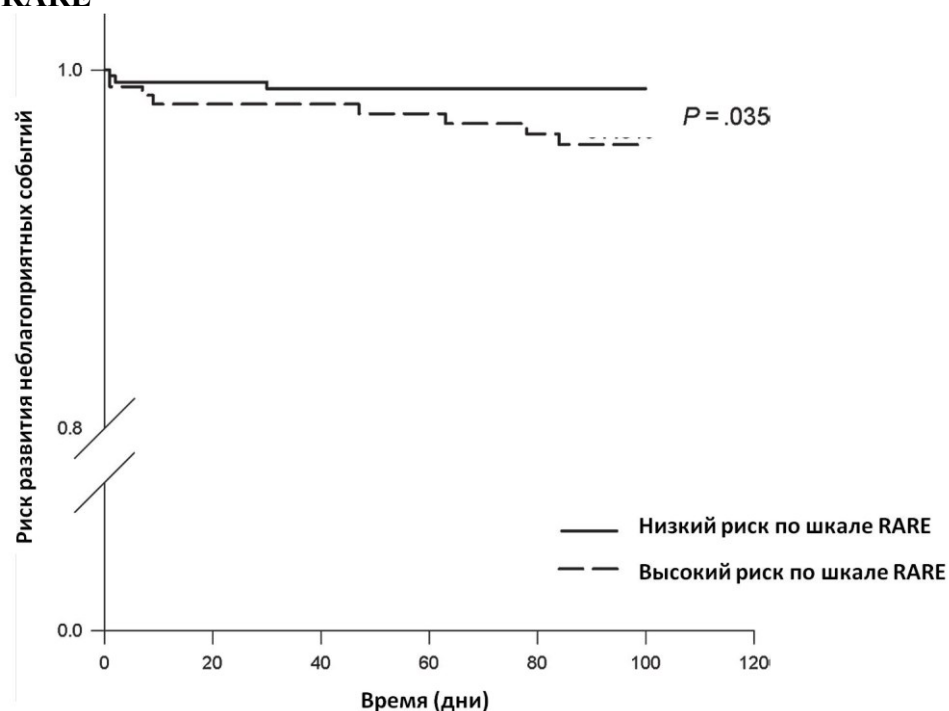
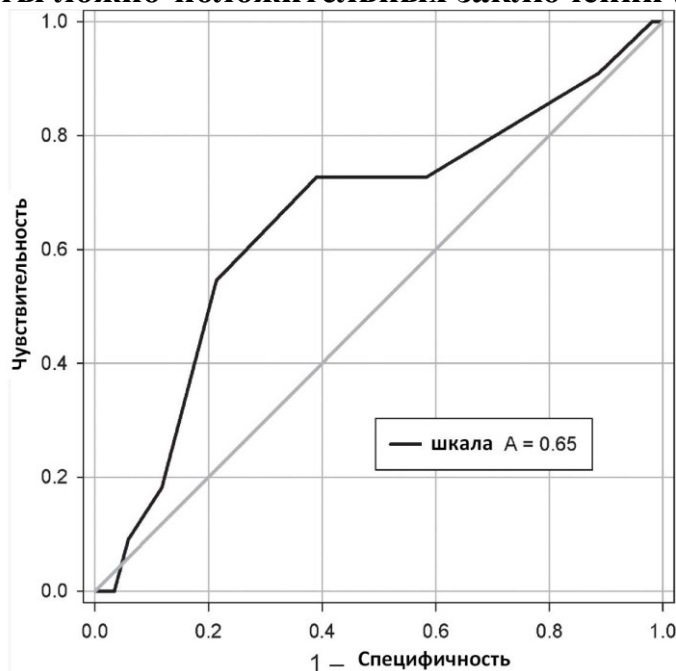


Рисунок 3. Кривая зависимости чувствительности шкалы RARE от частоты ложно-положительных заключений ($p=0,024$).

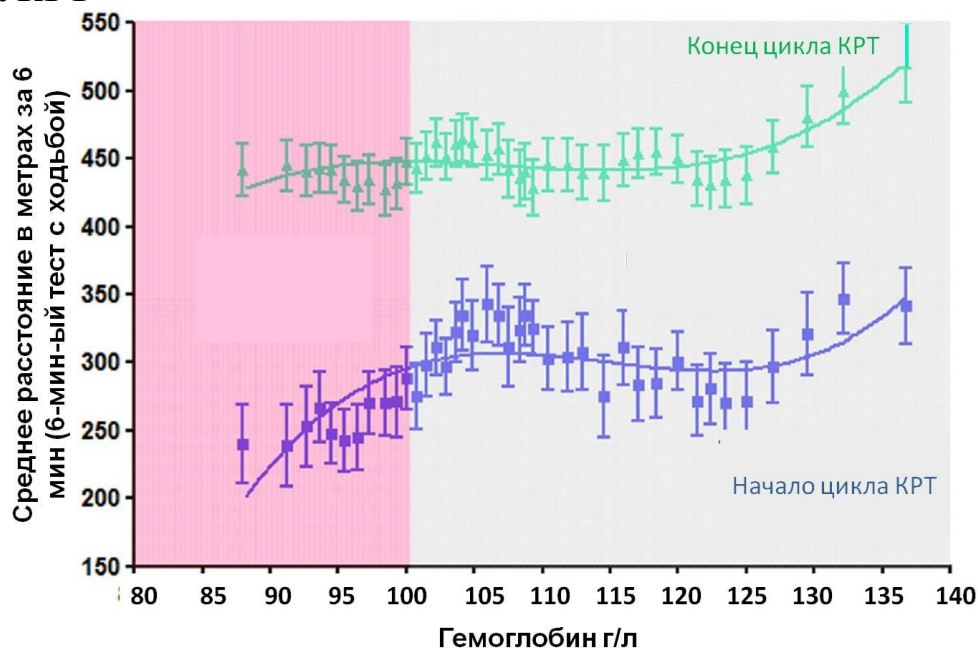


При оценке роли лабораторных показателей для определения уровня готовности к проведению аэробных КРТ внимание было акцентировано на 2-х показателях *уровне гемоглобина и АЛТ*. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиоторакальных хирургов, уровень гемоглобина ≤ 100 г/л после АКШ считается пороговым для вступления в кардиореабилитационные программы и предлагается воздерживаться от начала аэробных КРТ [Ranuci M. et al Ann, Thorac Surg; 2011; 92:25–31]. При гемоглобине ≤ 100 г/л достоверно ниже толерантность к физическим нагрузкам по тесту с 6-минутной ходьбой.

В нашем исследовании уровень гемоглобина 100 г/л был выявлен у 55 (40,15%) из 137 пациентов (из них 10 женщин, 45 мужчин) до начала КРТ. У 82-х пациентов (60%) значение гемоглобина было > 100 г/л и варьировало от 100 до 130 г/л. До начала аэробных КРТ в подгруппе пациентов с гемоглобином 95-100 г/л среднее расстояние во время 6-минутного теста ходьбы составило 258 ± 106 метров, в то время как в подгруппе пациентов с гемоглобином > 100 г/л 306 ± 101 метров. ($p=0,007$).

Максимальный METs на тредмиле, максимальная ЧСС и пороговая ЧСС были достоверно ниже в группе гемоглобина 95-100 г/л. Депрессия сегмента ST не ишемического характера, а также инверсия Т-волны и единичные ЖЭ во время нагрузки также достоверно чаще возникали у пациентов с гемоглобином 95-100 г/л. Выявлена кубическая кривая зависимости между значением гемоглобина до начала КРТ и проходным расстоянием по данным 6-минутного теста с ходьбой ($r^2=0,59$, $p<0,001$). При уровне гемоглобина ≤ 100 г/л достоверно ниже было проходное расстояние в метрах по данным 6-минутного теста с ходьбой и у этих больных отмечалось значимое увеличение проходного расстояния за 6 минут по окончании цикла КРТ. (рисунок 4).

Рисунок 4. Зависимость результатов 6-минутного теста с ходьбой от концентрации гемоглобина до начала цикла КРТ и по окончании цикла КРТ



Обобщенно у всех больных среднее расстояние в метрах в течение 6 минут с 298 ± 100 метров (до начала КРТ) увеличилось до 431 ± 90 метров по окончании 7- недельного курса КРТ ($p=0,001$). (таблица 3). Таким образом, даже если толерантность к физическим нагрузкам снижена при гемоглобине < 100 г/л, абсолютные значения 6-минутного теста с ходьбой

приемлемы(>200м). Более того, этот «провал» в толерантности к физическим нагрузкам полностью восстанавливается после курса КРТ в течение 7 недель (49 дней), когда физическая тренированность уже не зависит от значений гемоглобина.

Таблица 3. Расстояние в метрах по данным 6-минутного теста с ходьбой в группах с разной концентрацией гемоглобина до начала КРТ и по окончании цикла КРТ

Гемоглобин (г/л)	6-мин тест с ходьбой (м) <u>до КРТ</u>	р (между группами)	6-мин тест с ходьбой (м) <u>после курса КРТ</u>	р(между группами)
95-100	258±106		415±73	
100-130	306±101	0,007	437±95	0,166

Согласно данным крупных исследований по оценке и выявлению прогностической роли такого показателя как АЛТ, мы решили разделить исследуемых пациентов на группы в зависимости от уровня сывороточного АЛТ в крови. Доказано и известно, что пороговый уровень АЛТ, ассоциирующийся с повышенной вероятностью отдаленной летальности у больных с ишемической болезнью сердца составляет ≤ 17 Ед/л. [J Gen Intern Med 2015; 31(2):209–14].

Оказалось, что в группе больных с уровнем АЛТ ≤ 17 Ед/л достоверно ниже были толерантность к физическим нагрузкам, измеренная в METs, длительность нагрузки, достоверно выше была ЧСС в покое и достоверно ниже резервная ЧСС. (таблица 4).

Таблица 4. Сравнительный анализ параметров стресс-тестов на тредмиле по протоколу Mode-BRUCE с различным уровнем АЛТ

	10<АЛТ<17Ед/л(n=45)	17<АЛТ<40Ед/л(n=92)	р
METs	6,86±0,2	7,83±1,5	0,01
Длительность теста (мин, сек)	6мин 41 сек±1,5мин	8мин 44 сек±2,5мин	0,01
ЧСС в покое, уд/мин	72±13	65±10	0,01
АД в покое, мм.рт.ст.	126±24	124±19	0,1
Резервная ЧСС уд/мин	49±24	54±24	0,01
Максим. систолическое АД мм.рт.ст.на нагрузке	164±34	161±27	0,44

Кроме того, с уровнем АЛТ ≤ 17 Ед/л наиболее значимо (с получением показателя $p < 0,001$) ассоциировались старший возраст (≥ 67 лет), индекс массы тела ($\leq 25,8$), женский пол, уровень общего КФК. При внесении в многофакторный регрессионный анализ гемоглобин ≤ 100 г/л и АЛТ ≤ 17 Ед/л независимо друг от друга, и от других показателей ассоциировались со сниженной толерантностью к физическим нагрузкам и со сниженной кардиореспираторной готовностью к проведению аэробных КРТ.

В нашем исследовании 137 пациентов после АКШ находились под наблюдением в течение 1 года. Летальности не отмечалось. До вступления в программу кардиореабилитации с применением аэробных КРТ средний уровень METs по протоколу BRUCE составлял $6,3 \pm 0,3$. После окончания 4-х недельного цикла аэробных КРТ средний уровень METs по протоколу BRUCE составил $8,3 \pm 2,2$, то есть толерантность к физическим нагрузкам достоверно увеличилась в среднем на $2,0 \pm 1,2$ METs. ($p \leq 0,05$).

В рамках проекта Генри Форда по Тестированию или Оценке Физических Тренировок был рассчитан показатель FIT treadmill score (ФИТ тредмил индекс). [J Cardiovasc Thorac Res, 2019, 11(1), 8-13]. Он позволяет клиницистам рассчитать и предсказать 10- летний риск выживаемости и летальности у здоровых лиц и пациентов, занимающихся фитнесом.

ФИТ-тредмил индекс = $85\% \text{Макс.предиктивной ЧСС} + 12 \times (\text{METs}) - 4 \times (\text{возраст}) + 43$
если пациентка женщина

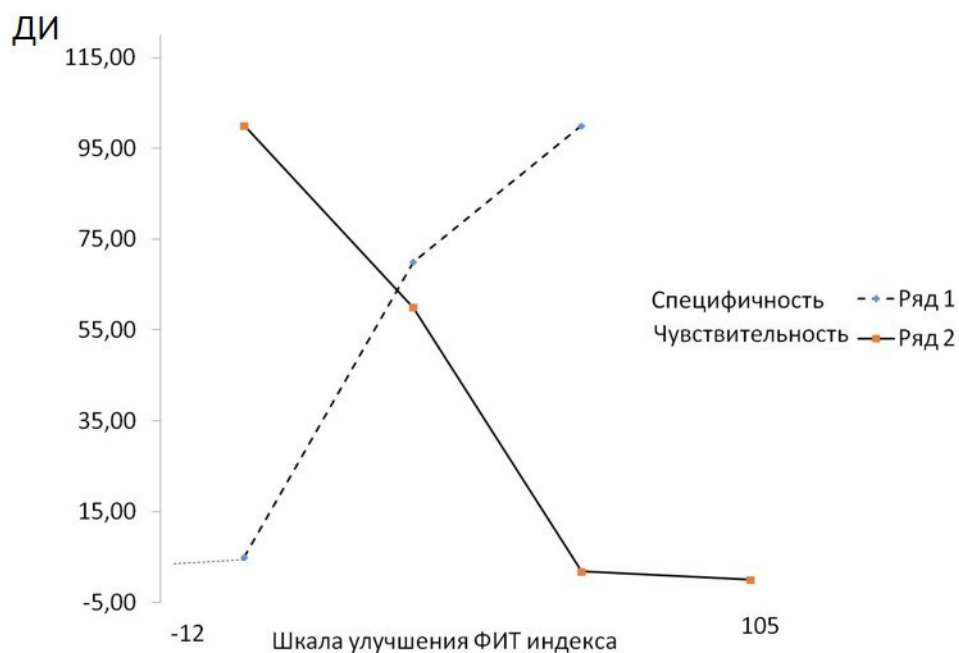
По категориям риска, до начала программ кардиореабилитации с использованием аэробных КРТ 70% наших пациентов имели низкий вероятный риск летальности (соответственно высокий расчетный показатель выживаемости) и 30% пациентов имели промежуточный вероятный риск летальности. С учетом среднего возраста наших пациентов $68,5 \pm 8,3$ лет и почти равномерной доли мужчин и женщин (70 мужчин, 67 женщин), исходный средний показатель ФИТ тредмил

индекса составил $-69 \pm 59,5$. После 4-х недельного курса аэробных КРТ средний показатель ФИТ тредмил индекса составил « $-30,9 \pm 63,3$ ». Таким образом, среднее улучшение ФИТ тредмил индекса составило на $38,1 \pm 10,2$ баллов. ($p \leq 0,05$). 30% пациентов, имевшие исходно вероятный промежуточный риск летальности по данным ФИТ-тредмил индекса, после 4-х недельного курса аэробных КРТ с использованием постоянных нагрузок умеренной интенсивности перешли в группу с низким вероятным риском развития летальности.

При сравнительном анализе чувствительности, специфичности и предсказательной надежности показателей METs, процента от максимальной предиктивной частоты сердечных сокращений

(%Макс.ПЧСС) и ФИТ-Тредмил индекса, статистически наиболее надежным оказался ФИТ-Тредмил индекс. При анализе степени улучшения ФИТ-тредмил индекса после аэробных КРТ, мы выявили пороговое значение увеличения ФИТ-тредмил индекса на 18,2 баллов со специфичностью 76% (ДИ 68,1%-80,49%) и чувствительностью 68% (ДИ 52,9%-79,7%). Расчетные показатели выживаемости были показаны на 1 год. (рисунок 5).

Рисунок 5. Чувствительность и специфичность ФИТ тредмил индекса в предсказании выживаемости после АКШ



Таким образом, ФИТ-тредмил индекс обеспечивает количественное измерение кардиореспираторной пригодности и позволяет предсказать отдаленную выживаемость. Очевидно, что участие в программе кардиореабилитации достоверно улучшает ФИТ -тредмил индекс.

Проведение однофакторного, и затем многофакторного регрессионного анализа 29 показателей, позволило нам сформировать алгоритм отбора и стратификации риска пациентов после АКШ для безопасного и эффективного участия в программах аэробных КРТ.

Высокий уровень готовности к аэробным КРТ и низкий риск развития неблагоприятных событий после АКШ обуславливают следующие критерии:

- Не осложненное послеоперационное течение
- Толерантность к физическим нагрузкам ≥ 7 METs
- < 4 баллов по шкале RARE
- Отсутствие ишемии миокарда и стенокардии
- ФВ ЛЖ $> 50\%$
- Отсутствие желудочковых аритмий высоких градаций по Lown
- Уровень ФИТ тредмил индекса 1-100
- Уровень АЛТ крови ≥ 17 Ед/л
- Уровень гемоглобина в крови ≥ 100 г/л

Низкий уровень готовности к аэробным КРТ и средний риск развития неблагоприятных событий после АКШ обуславливают следующие критерии:

- Наличие болей в области послеоперационной раны
- Обратимые отклонения по результатам стресс-теста на тредмиле
- Толерантность к физическим нагрузкам 6-7 METs
- ≤ 4 баллов по шкале RARE
- ФВ ЛЖ 45-50%
- Уровень ФИТ- тредмил индекса от -56,9 до -30,9 (≤ 0 до -100)
- Уровень АЛТ крови ≤ 17 Ед/л
- Уровень гемоглобина в крови ≤ 100 г/л

В зарубежных протоколах стратификации риска для отбора пациентов с целью безопасного и эффективного проведения КРТ не включены ни шкала RARE, ни ФИТ тредмил-индекс, ни лабораторные показатели. Тем самым, отличительной чертой нашего протокола является логичная

закономерность взаимосвязи определенных показателей с оценкой кардиореспираторной готовности и возможным риском развития неблагоприятных событий в результате КРТ, а также вероятность оценки отдаленной выживаемости у активно тренирующихся и не тренирующихся пациентов. Определение групп с высоким и низким уровнем физической готовности необходимо для безопасного и эффективного проведения аэробных КРТ умеренной или высокой интенсивности в постоянном или интервальном режимах.

ВЫВОДЫ

1. Значение шкалы RARE $\geq$ 4 баллов имеет высокую диагностическую надежность в оценке риска развития неблагоприятных событий, связанных с аэробными кардиореспираторными тренировками, с чувствительностью 95% и специфичностью 95%.
2. Риск развития неблагоприятных событий, обусловленных аэробными кардиореспираторными тренировками у больных после АКШ, достоверно низкий 0,8% ($p\leq 0,05$).
3. Выявлена кубическая кривая зависимости между значением гемоглобина ≤ 100 г/л после АКШ до начала кардиореспираторных тренировок и проходным расстоянием по данным 6-минутного теста с ходьбой ($r^2=0,59$, $p<0,001$); При уровне гемоглобина ≤ 100 г/л достоверно ниже проходное в метрах расстояние по данным 6-минутного теста с ходьбой и у этих больных наблюдается значимое увеличение проходного расстояния за 6 минут по окончании 7-недельного курса аэробных кардиореспираторных тренировок. ($p=0,001$).
4. Показатель АЛТ $10 < \text{АЛТ} \leq 17$ Ед/л достоверно коррелирует с возрастом ≥ 67 лет, индексом массы тела $\leq 25,8$, сниженной толерантностью к физическим нагрузкам, выражающейся в METs и длительностью нагрузки, и таким образом ассоциируется со сниженной физической готовностью к кардиореспираторным тренировкам после АКШ.
5. ФИТ-Тредмил индекс, рассчитываемый по формуле [85% от

максимальной предиктивной ЧСС+12×(METs)–4×(возраст) +43 если пациентка женщина] обеспечивает количественное измерение кардиореспираторной пригодности больных после АКШ, и позволяет достоверно предсказать отдаленную выживаемость.

6. Увеличение ФИТ тредмил-индекса на 18,2 баллов после аэробных КРТ у больных после АКШ позволяет достоверно рассчитывать выживаемость в течение 1 года со специфичностью 76% (ДИ 68,1%-80,49%) и чувствительностью 68% (ДИ 52,9%-79,7%).

7. На основании многофакторного регрессионного анализа независимыми факторами, ассоциирующимися с низким уровнем готовности к проведению аэробных КРТ после АКШ, являются толерантность к физическим нагрузкам 6-7 METs, ФИТ-тредмил индекс от -56,9 до -30,9 баллов, уровень гемоглобина ≤ 100 г/л, АЛТ ≤ 17 Ед/л и ФВ ЛЖ $< 50\%$; с высоким уровнем готовности к аэробным КРТ после АКШ ассоциируются толерантность к физическим нагрузкам > 7 METs, ФИТ-тредмил индекс от 0 до 100 баллов, гемоглобин ≥ 100 г/л, АЛТ ≥ 17 Ед/л и ФВ ЛЖ $> 50\%$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Программы аэробных кардиореспираторных тренировок после АКШ следует начинать через 4 недели после операции, при не осложненном послеоперационном течении и среднем уровне толерантности к физическим нагрузкам $6,3 \pm 0,3$ METs. Длительность аэробных кардиореспираторных тренировок должна составлять не менее 150 мин в неделю и продолжительность курса не менее 7 недель.

2. Рекомендуемый протокол для отбора больных после АКШ с низким и высоким уровнем готовности к выполнению аэробных КРТ согласно многофакторному регрессионному анализу должен включать спектр клинико-инструментальных и лабораторных показателей: толерантность к физическим нагрузкам в METs, шкалу RARE, ФИТ тредмил индекс, фракцию выброса левого желудочка сердца, уровень гемоглобина и АЛТ.

3. Уровень гемоглобина ≤ 100 г/л не должен служить препятствием для начала аэробных КРТ, так как при этом определяется достоверно приемлемая толерантность к физическим нагрузкам по 6-минутному тесту с ходьбой и доказано значимое восстановление пробела в кардиореспираторной способности после 7 недельного курса физических тренировок.

4. ФИТ-тредмил индекс можно использовать для расчета отдаленной выживаемости, так как он является мощным предиктором летальности с прогностической мощностью, не зависимой от фракции выброса левого желудочка и других традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Его легко рассчитывать. Он не зависит от симптомов, и не ограничивается электрокардиографическими изменениями.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бокерия Л.А., Филатов А.Г., Какучая Т.Т., Джитава Т.Г., Куулар А.М., Филатова А.Г., Токаева З.К., Закарая Н.Э. Роль кардиореабилитации у больных с имплантированными электрокардиостимуляторами. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания» 2019; 20, (6), 491.

2. Какучая Т.Т., Джитава Т.Г., Куулар А.М., Филатова А.Г., Токаева З.К., Закарая Н.Э. Влияние физических нагрузок на эндотелиальную адаптацию в условиях патофизиологических изменений сердечно-сосудистой системы «Клиническая физиология кровообращения НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.» 2020, 17 (3). 165.

3. Какучая Т.Т., Джитава Т.Г., Токаева З.К. Новый алгоритм отбора и стратификации риска больных для эффективного проведения аэробных кардиореспираторных тренировок после операций аортокоронарного шунтирования «Креативная кардиология» 2020; 14, (4), 305.

4. Какучая Т.Т., Джитава Т.Г., Токаева З.К., Нарतिकоева Л.К. Кардиопульмональный нагрузочный тест в реабилитации кардиохирургических больных Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Материалы XIX-ого всероссийского съезда с Всероссийской конференцией молодых ученых» 2015; Т-16 (3), 166.
5. Какучая Т. Т., Джитава Т. Г., Токаева З.К. Нарतिकоева Л.К. Оценка основных параметров кардиореспираторной системы в реабилитации кардиохирургических больных Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 20-ого всероссийского съезда с Всероссийской конференцией молодых ученых – 2016; Т-17 (3), 133.
6. Какучая Т. Т., Джитава Т. Г., Токаева З.К. Оценка параметров кардиореспираторной системы в реабилитации больных после реваскуляризации миокарда на открытом сердце Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 21-ого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов – 2017; Т-18 (3), 164.
7. Какучая Т. Т., Джитава Т. Г., Токаева З.К. Пачуашвили Н.В. Моделирование основных параметров кардиореспираторной системы в реабилитации больных после операций аорто-коронарного шунтирования Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 24-ого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов – 2018; Т-19 (6). 229.
8. Бокерия Л.А. Какучая Т. Т., Джитава Т. Г., Токаева З.К. Донаканян С.А. Современный алгоритм отбора пациентов после операций аорто-коронарного шунтирования для оценки потенциала физической кардиореабилитации Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы 25 -ого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов – 2019; Т-20 (11). 201