

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

На правах рукописи

Гительзон Екатерина Александровна

ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У
БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель

к.м.н., доцент А.Г. Файбушевич

Москва – 2021г.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	9
1.1. Эпидемиология и классификация гемобластозов	9
1.2. Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии	13
1.3. Воздействие лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему	16
1.4. Патофизиологические особенности развития нарушений гемостаза при онкогематологических заболеваниях	19
1.5. Ишемическая болезнь сердца у онкогематологических больных: проблемы и поиск путей их решения	21
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Дизайн исследования	33
2.2. Методы обследования и лечения	36
2.3. Характеристика пациентов, включённых в исследование	44
2.4. Статистическая обработка полученных результатов	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.1. Оценка взаимосвязи противоопухолевой терапии с развитием и прогрессированием ИБС у больных гемобластомами	59
3.2. Результаты стентирования коронарных артерий	63
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	98
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГБ – гемобластоз

ГКФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГМС – голометаллический стент

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАТ – двойная антиагрегантная терапия

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST

ИМпST – инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST

КАГ – коронарная ангиография

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КСО – конечно-систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

МКБ-10 – Международная Классификация Болезней 10-го пересмотра

ОА – огибающая артерия

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПНА – передняя нисходящая артерия

ПКА – правая коронарная артерия

ПХТ – полихимиотерапия

САД – систолическое артериальное давление

СКК – стволовые клетки крови

СЛП – стент с лекарственным покрытием

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

США – Соединенные Штаты Америки

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение

ФК – функциональный класс

ЦНС – центральная нервная система

ЦОГ – циклооксигеназы

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

МАСЕ – Major Adverse Cardiovascular Events (крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события)

NYHA – the New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

TLR – Target Lesion Revascularization (повторное вмешательство на стентированном сегменте)

TNF – Tumor Necrosis Factor (фактор некроза опухоли)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Ведущими причинами инвалидизации и смертности во всём мире являются болезни системы кровообращения и онкологические заболевания [28].

Согласно сведениям Росстата смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации за 2018 год составила 453 300 человек [27]. За этот же год показатель смертности от злокачественных новообразований за 2018 год составил 200 на 100 тыс. населения (293 700 человек) [27]. Онкологические заболевания лимфатической и кроветворной ткани (гемобласты) занимают 5-ое место в структуре смертности от злокачественных новообразований, смертность от них составляет 9.9 на 100 тыс. населения [50].

В последние годы отмечается неуклонный рост числа заболеваний гемобластами [12,25]. Так, с 2008 по 2018 гг. в Российской Федерации заболеваемость гемобластами у женщин увеличилась на 26.5%, у мужчин — на 18.8% и составила соответственно 19.5 и 20.9 на 100 000 населения [22,30].

Усовершенствование схем лечения онкогематологических заболеваний, появление новых лекарственных препаратов, прицельно поражающих опухолевые клетки, разработка и синтез факторов свёртывания крови позволили увеличить продолжительность жизни больных гемобластами и изменить её качество. Это неизбежно сопровождается развитием характерных для их возрастных групп заболеваний, встречающихся в общей популяции и требующих хирургического вмешательства, в том числе становятся крайне актуальными болезни сердечно-сосудистой системы [20,28,82]. Следует отметить и то, что противоопухолевая терапия, применяемая при лечении гемобластозов, обладает кардиотоксическим эффектом [17,20]. Этот факт может осложнить лечебный процесс, приводя к развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

По данным некоторых авторов частота встречаемости ИБС у онкологических больных высока, хотя реальная распространённость сочетания ИБС и онкопатологии до сих пор неизвестна [51,65,122,162,163]. В большинстве случаев наличие сопутствующей ИБС у онкологических больных осложняет лечение основного заболевания [41,127]. В первое полугодие после верификации онкологического диагноза значительно увеличивается риск развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, так примерно у 1.9-4.2% пациентов развивается острый коронарный синдром (ОКС) [39]. У подавляющего числа пациентов коронарное событие возникает на фоне прогрессирования онкологического заболевания или во время активного его лечения. По данным исследования, проведённого в Техасе и включавшем 456 онкологических пациентов (период лечения 2000-2006 гг.), наибольший риск развития ОКС имели пациенты с солидными образованиями (61.18%), на втором месте — с лимфомами и лейкозией (32.89%), а реже всего с множественными опухолями (5.92%) [65].

Вышеизложенные факты ставят перед врачами новую задачу — своевременное выявление и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы, развивающихся во время, перед или после противоопухолевой терапии у больных гемобластомами.

В настоящее время проведено недостаточно исследований, посвящённых изучению эффективности чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у онкологических больных [68,168]. До сих пор отсутствуют чёткие критерии по выполнению чрескожного коронарного вмешательства у данной категории больных [23,158].

Несмотря на активное развитие технологий производства стентов, для хирургов, выполняющих ЧКВ, не теряет интереса вопрос выбора модели стентов, основанного не только на понимании различий генераций и технических свойств, но и их типов. С одной стороны, многочисленные крупные рандомизированные исследования показали преимущества использования стентов с лекарственным покрытием над стентами без него. С

другой стороны, эти исследования были посвящены изучению эффективности и безопасности ЧКВ в общей популяции больных ИБС. Ещё одним вопросом, требующим детального изучения, является применение двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) у больных гемобластозами. Как известно, ДАТ является «золотым стандартом» при ЧКВ. Но, учитывая патофизиологические особенности гемостаза, возможность отмены антиагрегантов, хирургические вмешательства в рамках противоопухолевого лечения и необходимость проведения химиотерапии, онкогематологические больные требуют индивидуального подхода [110,127].

Таким образом все вышеизложенное подтверждает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Целью исследования – изучить особенности эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца у больных гемобластозами.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. изучить взаимосвязь противоопухолевой терапии с развитием и прогрессированием ишемической болезни сердца у больных гемобластозами;
2. оценить эффективность и безопасность эндоваскулярной реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца у пациентов с гемобластозами;
3. провести сравнительную оценку эффективности применения стентов с антипролиферативным покрытием и без него при эндоваскулярных вмешательствах у пациентов с гемобластозами в ближайшем и отдалённом периодах наблюдения;
4. разработать рекомендации по проведению эндоваскулярной реваскуляризации миокарда больным гемобластозами.

Научная новизна

- Дана оценка эффективности и безопасности эндоваскулярной реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца у больных гемобластозами;
- Проведен сравнительный анализ эффективности применения стентов с лекарственным покрытием и без него у больных гемобластозами в ближайшем и отдалённом периодах наблюдения;
- Предложены рекомендации по проведению эндоваскулярной реваскуляризации миокарда больным гемобластозами.

Практическая ценность исследования

Результаты проведённой работы позволяют оценить эффективность и безопасность эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца у больных гемобластозами. Разработаны рекомендации по выбору типа стента при проведении чрескожного коронарного вмешательства у этой когорты больных. Доказано на практике, что проводимая противоопухолевая химиотерапия у пациентов с гемобластозами и ишемической болезнью сердца может быть опосредованным фактором риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений.

ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология и классификация гемобластозов

Гемобластозами (ГБ) называется группа опухолей, возникших из кроветворных клеток. Многочисленные исследования показали, что гемобластоzy — заболевания клонального происхождения и вся масса опухолевых клеток является потомством (клоном) одной первоначально трансформированной кроветворной клетки [19,38,40].

Кровь - главная транспортная система организма. Гемопоэтические клетки в норме имеются в костном мозге, селезёнке, лимфатических узлах, а также в крови. Так и опухолевые клетки, сохраняя эту особенность от нормальных клеток - предшественниц, распространяются по всей системе кроветворения ещё в самом начале заболевания [24]. Это специфическое свойство гемобластозов является причиной того, что клиническая картина заболевания носит характер системного поражения и имеет разнообразные клинические проявления.

Новообразования лимфатической и кроветворной ткани входят в число распространённых опухолей и являются одной из актуальных медицинских и социально-экономических проблем современной онкологии [29]. Повсеместное повышение заболеваемости гемобластозами подтверждается данными статистической отчётности за последние 10 лет. Новообразования лимфатической и кроветворной ткани занимают 7-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского (5%) и женского населения (4.5%) (рис. 1 и рис. 2). С 2008 по 2018 гг. в Российской Федерации заболеваемость гемобластозами среди женщин увеличилась на 26.5%, среди мужчин — на 18.8% и составила соответственно 19.5 и 20.9 на 100 000 населения [22,30].

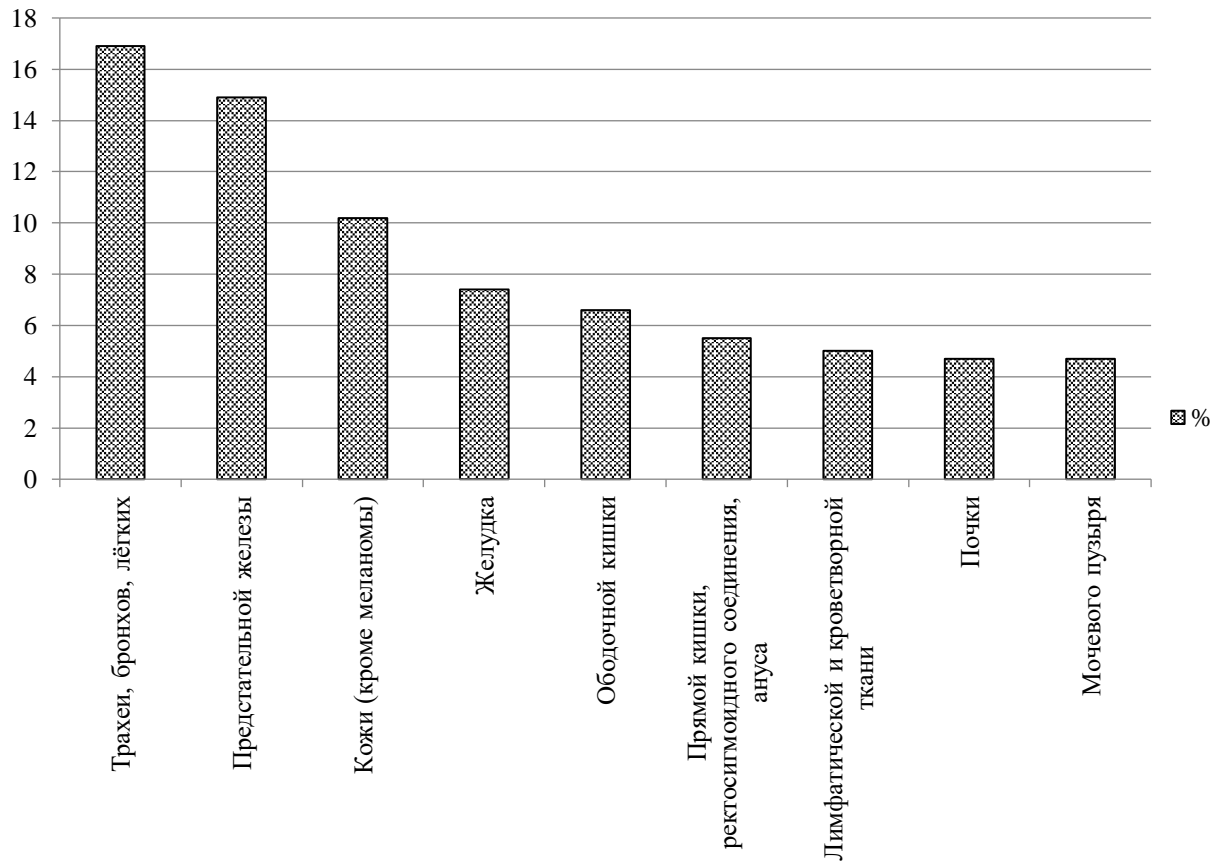


рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2018 г.

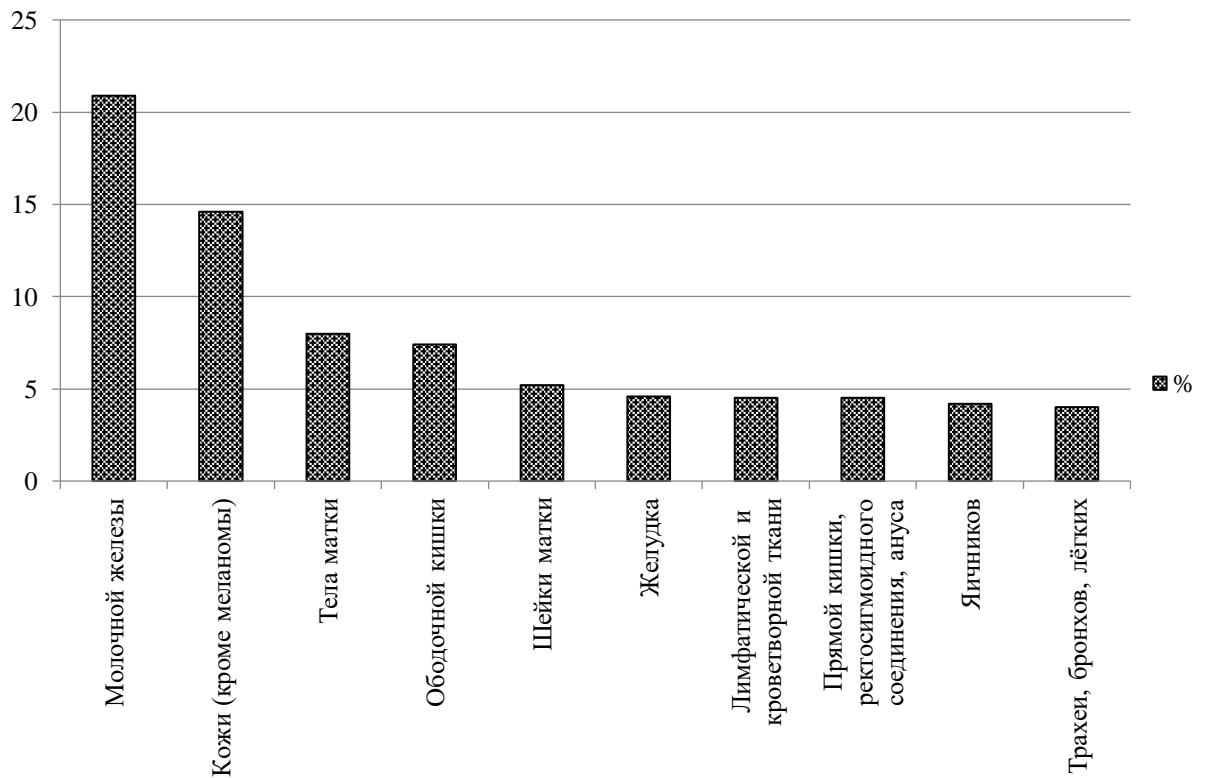


рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2018 г.

В структуре смертности от злокачественных новообразований онкологические заболевания лимфатической и кроветворной тканей среди мужского населения занимают 8-ое место, среди женского населения – 6-е место. С 2008 по 2018 гг. в России смертность от гемобластозов среди мужчин увеличилась на 7.7%, среди женщин — на 9.8% и составила соответственно 11.6 и 10.3 на 100 000 населения. [30].

В соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения, в основе которой лежит принадлежность клеток лейкозного клона к миелоидному или лимфоидному ростку кроветворения (2008 г., модификация в апреле 2016 г.), все гемобластозы делятся на:

- лимфоидные;
- миелоидные [55,99,152].

В зависимости от уровня первичного поражения различают следующие типы гемобластозов:

- лейкозы — системные поражения с первичной локализацией процесса в костном мозге;
- гематосаркомы — регионарные поражения с первоначально локальной внекостномозговой опухолью из кроветворных клеток и распространяющиеся по системе кроветворения с вторичным поражением костного мозга [15,16,19,45,61].

По степени зрелости опухолевой клетки гемобластозы подразделяют на:

- острые – возникают при трансформации морфологически незрелых форм кроветворных клеток;
- хронические – опухолевая масса представлена видоизменёнными созревающими или полностью созревшими кровяными клетками [1,16,18,29,42,134].

До настоящего времени этиология гемобластозов полностью не установлена, поэтому основной принцип их классификации по МКБ-10 – топографический. В соответствии с этим онкогематологические заболевания относятся к – «Новообразованиям» (рубрики С и D).

Рубрики С (81-96) включают злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственной им ткани, а именно: фолликулярная лимфома, периферические и кожные Т-клеточные лимфомы, диффузная неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина, другие и неуточнённые типы неходжкинской лимфомы, злокачественные иммунопролиферативные болезни, множественная миелома и злокачественные плазмноклеточные новообразования, миелолейкоз, моноцитарный лейкоз, лимфоидный лейкоз, другой лейкоз уточнённого и неуточнённого клеточного типа и другие и неуточнённые злокачественные новообразования.

В рубрики D (45-48) входят новообразования неопределённого и/или неизвестного характера: миелодиспластические синдромы, истинная полицитемия и другие новообразования неопределённого или неизвестного характера.

Клинические классификации отличаются для разных заболеваний данного класса, так как основаны на патогенетических принципах.

1.2. Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии

В современной онкогематологии приоритетными задачами являются поиск и разработка принципиально новых лекарственных препаратов с целью повышения эффективности лечения.

Достижения последних лет в медицине определили основные направления исследований по созданию новых лекарственных средств для противоопухолевой терапии. Это позволило значительно расширить спектр лекарств для лечения онкогематологических заболеваний благодаря активной разработке новых видов противоопухолевой терапии, которые обладают специфической направленностью и позволяют избирательно поражать опухолевые клетки. Следует учитывать, что при лечении онкогематологических пациентов применяются многокомпонентные схемы химиотерапии и нередко в сочетании с лучевой терапией. В целом противоопухолевая терапия направлена на подавление пролиферации и индуцирование клеточного апоптоза. Вследствие этого под колоссальное токсическое воздействие попадают не только опухолевые, но и здоровые ткани организма, в том числе и миокард.

В *табл. 1* представлены кардиотоксичные противоопухолевые лекарственные препараты, используемые в настоящее время для лечения онкогематологических заболеваний [46,47].

табл. 1

Наиболее часто используемые кардиотоксичные химиопрепараты для лечения гемобластозов

Химитерапевтический класс и агенты		
<i>Антрациклиновые антибиотики</i>		
• доксорубицин	• идаруцибин	• митоксантрон
<i>Алкилирующего типа</i>		
• циклофосфамид	• ифосфамид	• бусульфан
• бендамустин	• хлорамбуцил	

<i>Антиметаболиты</i>		
• клофарабин	• цитарабин	• метотрексат
<i>Растительного происхождения</i>		
• винкристин	• этопозид	
<i>Моноклональные антитела</i>		
• алемтузумаб	• ритуксимаб	• обинутузумаб
<i>Ингибиторы протеинкиназ</i>		
• дезатиниб	• иматиниба мезилат	
<i>Протеасомные ингибиторы</i>		
• бортезомиб		
<i>Противоопухолевый иммуномодулятор</i>		
• леналидомид		
<i>Другие противоопухолевые средства</i>		
• аспарагиназа	• транс-ретиноевая кислота	• пентостатин

Под кардиотоксичностью понимают развитие нежелательных сердечно-сосудистых событий как на фоне противоопухолевого лечения, так и после его окончания. В результате действия химиотерапевтических лекарственных средств могут развиваться различные виды повреждений сердца: сердечная недостаточность и дисфункция сердца, артериальная гипертензия, тромбоэмболические и вазоспастические события, аритмии сердца, ишемия и инфаркт миокарда [48]. Развитие кардиотоксических побочных эффектов химиотерапии зависит от нескольких факторов, таких как выбор лекарственного средства, дозировка, интервал введения, совокупная доза, способ введения и связь с лучевой терапией [42,121,151].

Ewer M.S. и Lippman S.M. классифицировали кардиотоксичность на 2 типа в зависимости от повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему.

Кардиотоксичность I типа (необратимая) характеризуется кумулятивным и дозозависимым повреждением кардиомиоцитов и чаще всего связана с применением антрациклиновых антибиотиков.

При кардиотоксичности II типа (обратимая) отмечают незначительные дозозависимые структурные изменения в миокарде, которые достаточно быстро и полностью исчезают при отмене химиопрепарата. Этот тип кардиотоксичности связан с применением таких химиотерапевтических агентов, как трастузумаб, бевацизумаб и иматениба мезилат (рис. 3) [20,21,93,135].

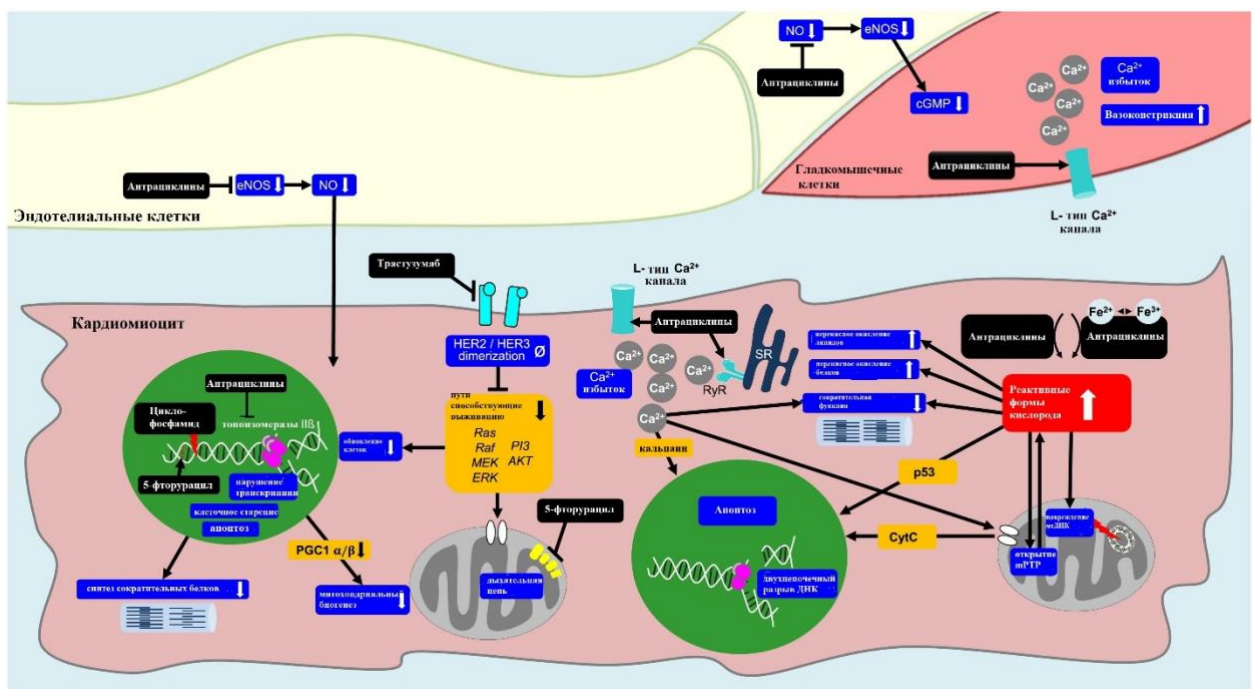


рис. 3. Молекулярные/клеточные мишени для химиотерапевтических агентов [156]

В литературе встречаются сообщения об острых коронарных событиях, вызванных применением различных химиотерапевтических лекарственных средств [17,75,164]. Описаны несколько механизмов развития этих событий:

вазоспастические процессы, цитотоксическое воздействие на эндотелий и митохондрии, остановка клеточного цикла эндотелиальных клеток сердца и даже выброс цитокинов, приводящий к разрыву бляшки и активации тромбоцитов [11]. Коронарный вазоспазм является одним из наиболее часто отмеченных побочных эффектов химиотерапии, который может привести, в том числе, к ишемии или инфаркту миокарда. Широко варьируется и время начала ишемического процесса. Так, по данным Mandel EM. et al. винкристин может вызывать это осложнение в течение нескольких часов после инфузии [123]. Ритуксимаб также провоцирует развитие постинфузионного инфаркта миокарда, начало которого варьируется от момента инфузии до нескольких дней после [58,138,139]. При этом описано, что он может вызвать инфаркт миокарда у пациентов без предшествующего заболевания коронарных артерий [58,139]. Апоптоз эндотелиальных клеток, приводящий к вазоспастической стенокардии и инфаркту миокарда, является неблагоприятным эффектом применения таких препаратов как этопозид, блеомицин, бевацизумаб и винбластин [147]. Другие ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб, пазопаниб и сорафениб) имеют побочный эффект в виде образования артериальных тромбов [67]. Леналидомид – иммуномодулирующее средство, используемое при лечении множественной миеломы, также увеличивает риск возникновения артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда и цереброваскулярные осложнения [43,64].

1.3. Воздействие лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему

Лучевая терапия является одним из основных элементов противоопухолевого лечения и также, как и химиотерапия препятствует пролиферации и жизнеспособности клеток путем фрагментации клеточной ДНК, что в свою очередь может приводить к значительным нарушениям в работе сердечно-сосудистой системы [25]. Применение лучевой терапии в лечении некоторых злокачественных новообразований грудной клетки таких

как, рак молочной железы, лёгких, пищевода и лимфомы Ходжкина и неходжкинской лимфомы, приводит к значительному негативному воздействию на сердце, включающее в себя прогрессирование атеросклероза коронарных артерий, рестриктивную кардиомиопатию, констриктивный перикардит и пороки сердца [26,44,66,69,71,114,117].

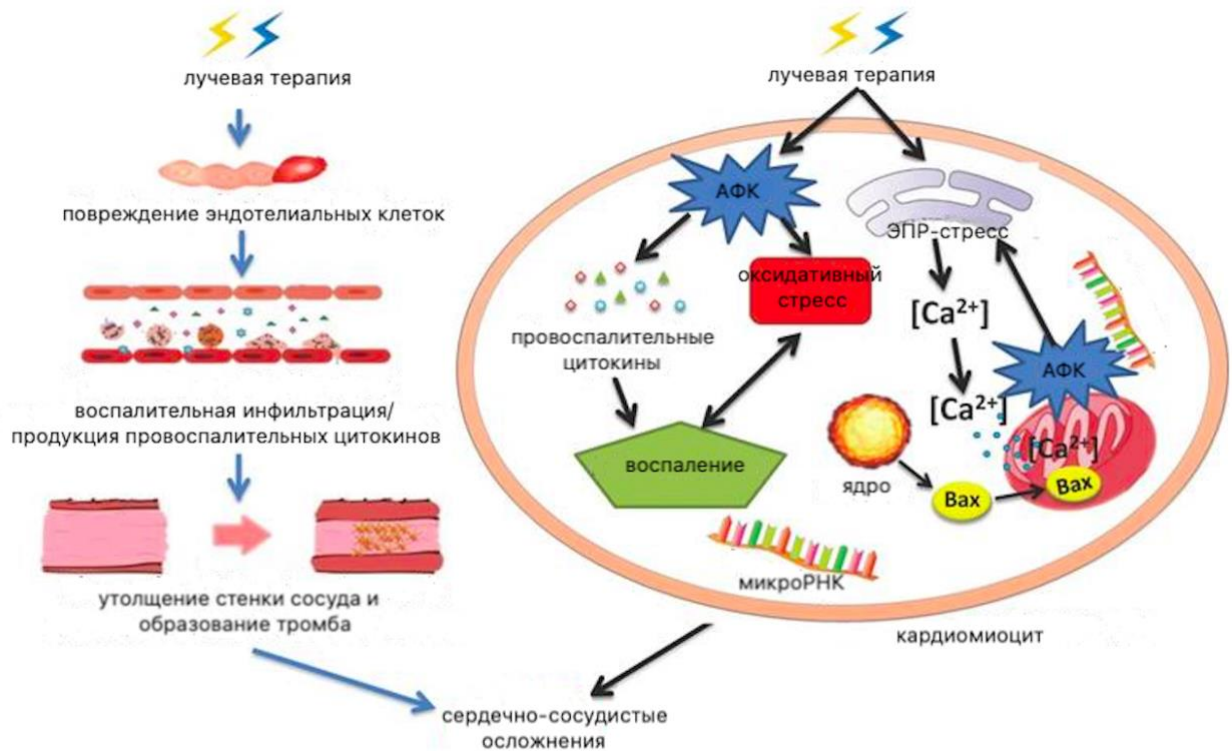


рис. 4. Патогенез лучевой болезни сердца [160]
(АФК – активная форма кислорода; ЭПР-стресс - стресс эндоплазматического ретикулаума)

Прогрессирование атеросклероза хорошо документировано у онкологических больных, подвергшихся воздействию лучевой терапии. Эти пациенты имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца, напрямую зависящий от полученной дозы облучения. Не существует безопасного порога лучевого воздействия, ниже которого риск приближается к нулю [71]. Лучевая терапия является независимым фактором риска прогрессирования атеросклероза, который в свою очередь, может клинически не проявляться в первый год после проведённого лечения. Механизм инициации атеросклероза связан с радиационным воспалением стенки сосуда, приводящим к накоплению миофибробластов и пролиферации

интимы с агрегацией богатых липидами макрофагов [148,149,150]. Повреждение также происходит и в микроциркуляторном русле, вызывая воспаление и образование тромбов, что в итоге приводит к ишемии, фиброзу и гибели клеток миокарда [140]. При этом вероятность васкулопатии увеличивается и ускоряется при уже имеющихся сердечно-сосудистых факторов риска, особенно при гиперхолестеринемии [74,92] (рис. 5).

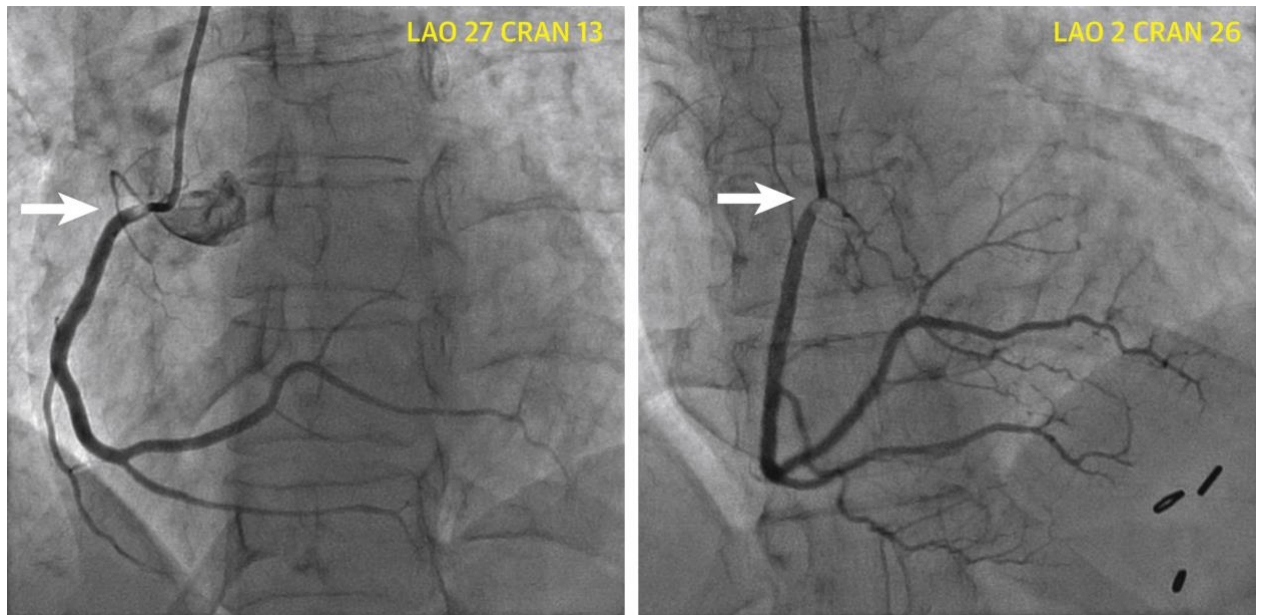


рис. 5. Коронарограмма пациента после лучевой терапии лимфомы Ходжкина. Стрелками указано стенотическое поражение правой коронарной артерии [74]

По данным Hancock S.L.et al. у пациентов с лимфомой Ходжкина проведение лучевой терапии сопровождалось троекратным повышением относительного риска смерти от острых сердечно-сосудистых событий, по сравнению с пациентами, не получавшими лучевую терапию. И авторы также отметили, что повышение дозы облучения (>30 Гр) сопровождается повышением риска смерти (ОШ 3.50; 95% ДИ 2.7-4.3) [90].

По данным V.M.P. Aleman et.al. лучевая терапия средостения связана с 7-кратным увеличением риска ИБС [52].

В литературе отмечено, что у пациентов с лимфомой Ходжкина высокой степени лучевого воздействия подвержены ствол левой коронарной артерии и правая коронарная артерия [93].

Ещё один важный аспект — развитие рестеноза в ранее имплантированном стенте вследствие лучевого воздействия. Однако имеющиеся литературные данные по этой проблеме противоречивы. Так, Liang JJ et.al показали, что проведение лучевой терапии как до чрескожного коронарного вмешательства, так и после него никак не влияет на частоту рестенозирования. В группе пациентов, подвергшихся ЧКВ до лучевой терапии, частота рестеноза оказалась сопоставимой с частотой в контрольной группе — 3.2% и 6.6% соответственно (ОР 0.6; 95% ДИ 0.2-1.6; $p=0.31$), и в группе пациентов, которым ЧКВ проводилось после лучевой терапии — 9.2% и 9.7% соответственно (ОР 1.2; 95% ДИ 0.4-3.4; $p=0.79$) [117]. Однако Schomig K, et al. в своём десятилетнем наблюдении за пациентами с лимфомой, перенёвших ЧКВ по поводу инфаркта миокарда, показали, что лучевая терапия является независимым предиктором развития рестеноза в ранее имплантированном стенте (ОШ 21.7; 95% ДИ 4.7-100.9; $p<0.001$) [143]. Кроме того, следует помнить, что фиброз артерий, вызванный облучением, усложняет использование внутренних грудных (маммарных) артерий при необходимости проведения коронарного шунтирования.

1.4. Патологические особенности развития нарушений гемостаза при онкогематологических заболеваниях

Патологические нарушения в системе гемостаза при онкологической патологии лимфатической и кроветворной тканей носят сложный характер и разнообразны по своему генезу [49]. Гемостатические изменения представлены несколькими патогенетическими вариантами таким как, системная кровоточивость, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, тромбозы вен и облитерация артерий, приводящие к развитию гангрены конечностей и инфарктов внутренних органов.

Тромбогеморрагические осложнения могут проявляться вследствие как самого онкогематологического заболевания, так и по причине негативного влияния применяемой химиотерапии [36].

У онкологических больных повышен риск развития геморрагических осложнений [108]. Кровотечение возникает примерно у 10% пациентов с солидными опухолями и ещё чаще у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [77].

Нарушения свёртывания крови при гемобластозах обусловлены самим неопластическим процессом. Некоторые исследователи гемостатические нарушения объясняют способностью бластных клеток продуцировать тканевую тромбопластин, активированные факторы свертывания, а также опухолевые прокоагулянты, которые в свою очередь являются прямыми активаторами II и X факторов [14]. Проведенные исследования показали, что у больных злокачественными новообразованиями активация системы гемостаза осуществляется преимущественно по внешнему механизму процесса свёртывания крови [84,129].

Считается, что существует циклическая связь, при которой опухолевые клетки способствуют тромбозу, а сгустки белков поддерживают опухолевый процесс. Опухолевые клетки могут влиять на экспрессию гемостатических белков, воспалительных цитокинов, проангиогенных факторов, прокоагулянтных микрочастиц и молекул адгезии, вызывая гиперкоагуляцию [77]. Также сам по себе неопластический процесс, оказывая влияние на тромбоцитарное звено системы гемостаза путём усиления метаболизма арахидоновой кислоты, образования тромбина и повышения уровня фактора Виллебранда, способствует повышению адгезии и агрегации тромбоцитов [62,94].

По мнению ряда авторов, механизм нарушений свёртывания крови чаще всего бывает связан с развитием тромбоцитопении вследствие подавления нормального кроветворения. Онкологические заболевания часто сопровождаются тромбоцитопенией и нарушениями функций тромбоцитов, примерно у 10-25% пациентов с солидными опухолями, а также у большинства больных острой лейкемией, лимфомой, миелодиспластическим синдромом и множественной миеломой [75,119,121]. Тромбоцитопения, как

известно, ассоциирована с повышенным риском развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при проведении ЧКВ и может приводить к летальным исходам [112,113,137]. Тромбоцитопения у этих больных с одной стороны развивается вследствие самого опухолевого процесса и обусловлена инфильтрацией костного мозга, спленомегалией, аутоиммунной реакцией и активацией системы свёртывания крови, но может быть связана и с применяемыми химиотерапевтическими агентами, которые оказывают прямое миелосупрессивное воздействие [35]. В то же время клинические исследования показывают, что функция тромбоцитов важнее, чем их количество [109]. Независимо от уровня тромбоцитопении, пациенты могут быть предрасположены к коронарному тромбозу, потому что их тромбоциты больше по размеру и более адгезивны к поверхности сосудов. Описано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда или инсультом средний объем тромбоцитов значительно увеличивается, несмотря на сопутствующее снижение их количества [136]. Так, в модели на грызунах крупные тромбоциты появляются в кровообращении в течение 12 часов после индукции тромбоцитопении, а через 18 часов почти половина всех тромбоцитов больше нормы [132,165]. Проведённый эксперимент подтверждает идею о том, что крупные тромбоциты обладают более высоким тромбоцитарным потенциалом. Поскольку производство тромбоцитов естественным образом регулируется для поддержания общей массы тромбоцитов, можно сделать вывод, что более крупные тромбоциты не только обеспечивают гемостатическую пробку и предотвращают кровотечение из-за высокой активности, но также могут быть связаны с коронарным тромбозом у пациентов с тромбоцитопенией.

1.5. Ишемическая болезнь сердца у онкогематологических больных: проблемы и поиск путей их решения

В последнее время наблюдается планомерное снижение показателя смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы [3,9,10]. Так, в Российской Федерации к 2017 году показатель смертности от сердечно-

сосудистых заболеваний опустился ниже, чем 600 случаев на 100 тысяч населения. По данным Росстата за 2017 год от болезней системы кровообращений умерли 858 тысяч человек (584.7 случая на 100 тысяч населения), что на 5 % меньше, чем в 2016 году [157]. Главную роль в снижении уровня смертности сыграли массовая диспансеризация и создание по всей стране специализированных сердечно-сосудистых центров, что позволило увеличить охват населения страны медицинским наблюдением и выявлять болезни на ранних стадиях, усовершенствовать консервативную терапию, а также активно внедрить высокотехнологичные хирургические методы лечения в клиническую практику [31,33]. В Российской Федерации в 2016 году обследовано и прооперировано с использованием эндоваскулярных диагностических и лечебных методов 636 432 пациентов, что на 14.4% (80 491 пациент) больше, чем в 2015 году [2,3].

На сегодняшний день эндоваскулярная реваскуляризация миокарда в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) является основным методом лечения больных с ИБС. Но до сих пор остаётся много вопросов по реваскуляризации миокарда у отдельных групп пациентов с высоким риском развития осложнений как во время, так и после чрескожного коронарного вмешательства.

Несколько исследований показали, что ИБС и онкология имеют общие факторы риска, такие как табакокурение, ожирение, сидячий образ жизни, гиперлипидемия, гипертония и диабет [83,101,104,130,161]. Помимо общих факторов риска в патогенезе и прогрессировании как онкологических, так и сердечно-сосудистых заболеваний важную роль играет и воспаление [72,118]. Опухолевые клетки, продуцируя различные провоспалительные цитокины и хемокины, способствуют повышению проницаемости эндотелия сосудов и выходу прокоагулянтных факторов (факторов активации тромбоцитов и тканевого фактора) во внесосудистое пространство. При этом в сосудистую интиму начинают проникать частицы холестерина и липопротеинов низкой плотности, образуя атеросклеротические бляшки.

Таким образом проатеросклеротический эффект воспаления в дополнение к протромботическому состоянию системы гемостаза увеличивает риск развития ИБС у онкогематологических пациентов [60,73,83].

ИБС может предшествовать развитию онкогематологического заболевания или может возникнуть в результате его лечения с использованием кардиотоксической химиотерапии и лучевой терапии [103,156,167]. Поэтому онкогематологические пациенты прежде всего нуждаются в индивидуальном подходе к лечению. Тщательная оценка анамнеза жизни и наследственности пациента должна проводиться перед любой противоопухолевой терапией. В рамках «сердечной команды» при выставлении показаний к проведению эндоваскулярных вмешательств для больных гемобластозами необходимо учитывать заключение онкогематолога с целью оценки операционных рисков на фоне тяжелого коморбидного фона у этих пациентов. Кроме того, некоторые исследования показывают, что у онкологических пациентов острый инфаркт миокарда чаще сопровождается кардиогенным шоком и внутрибольничной смертностью по сравнению с пациентами без онкологии [159].

В большинстве случаев клинический фон злокачественных новообразований отягощён развитием анемического синдрома. По данным Mercadante S., et al. анемия встречается более чем у трети онкологических больных [126]. А частота встречаемости анемического синдрома у больных гемобластозами достигает до 70% [7]. Анемия у больных с сочетанием гемобластоза и ИБС может служить фактором прогрессирования ишемических процессов, спровоцировать развитие сердечной недостаточности и повысить риск фатального исхода при остром инфаркте миокарда.

Снижение числа эритроцитов периферической крови объясняется следующими механизмами:

- 1) недостаточная продукция эритропоэтина вследствие поражения эритроцитарного ростка костного мозга;

- 2) повышенное разрушение эритроцитов;
- 3) кровопотери.

Развитие первичного анемического синдрома зависит от формы и стадии гемобластоза. Опухолевые клетки активируют иммунную систему организма и запускают воспалительные реакции, которые приводят к увеличению концентрации TNF (фактора некроза опухоли) и подавлению синтеза эритропоэтина. Вторичный анемический синдром обусловлен непосредственным токсическим действием химиотерапевтических лекарственных средств на эритроидные предшественники. Некоторые химиопрепараты могут оказывать прямое негативное воздействие на почечные канальцы, тем самым снижая выработку эритропоэтина [7].

Кроме того, у онкогематологических пациентов высок риск развития тромбогеморрагических событий. Эта проблема является уникальной и подчёркивает необходимость тщательной оценки риска тромбоза и кровотечения в этой популяционной группе. При планировании проведения ЧКВ у этих больных эта информация оказывает огромное влияние на возможные варианты стентирования коронарных артерий. Большинство процедур ЧКВ возможно безопасно выполнять пациентам с количеством тромбоцитов 40-50 000/ мкл.

Как известно из истории развития эндоваскулярной хирургии, разработка и применение в клинической практике голометаллических стентов позволили снизить частоту рестенозов по сравнению с транслюминальной баллонной ангиопластикой (ТЛБАП) коронарных артерий, улучшив ближайшие результаты ЧКВ [37,59,79,87,88,142]. Но несмотря на преимущества ГМС над ТЛБАП частота рестенозирования оставалась все такой же высокой [33,70,89,96,98,102,115,131,141,142]. Поиск способов решения этой проблемы привел к появлению стентов с антипролиферативным покрытием, которые продемонстрировали лучшую эффективность по сравнению с ГМС по данным многих крупных рандомизированных исследований таких как, TAXUS, RAVEL, SPIRIT,

NORSTENT. Представителями первого поколения СЛП были сиролимус-покрытый стент «Cypher» (Cordis, США) и паклитаксел-покрытый стент «Taxus» (Boston Scientific, США). Однако по мере накопления опыта применения СЛП первого поколения было выявлено, что использование этих стентов ассоциировано с высокой частотой повторных вмешательств на целевых сосудах вследствие развития рестенозов (10-40%) и поздних тромбозов стента [5,6,8,13]. Позднее были разработаны СЛП второго поколения, например: зотаролимус-покрытые стенты «Endeavor» и «Resolute» (Medtronic, США), эверолимус-покрытые стенты «Xiience V» (Abbot Vascular, США) и «Promus» (Boston Scientific, США). Эти стенты показали лучшие результаты по сравнению с СЛП первого поколения и ГМС, но проблема рестенозирования стентов всё также сохраняется.

В исследовании ZEUS показано, что у пациентов с высоким риском кровотечения применение зотаролимус-покрытых стентов снижает частоту тромбоза стента, инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации целевого сосуда, несмотря на более короткую продолжительность ДАТ (от 15 до 60 дней) по сравнению с пациентами, которым были имплантированы ГМС. Важно отметить, что у некоторых из этих пациентов были множественные факторы риска кровотечения и тромбоза стента, включая онкологию (n = 84). Кроме того, случаи кровотечения не отличались между группами по типу стента [56].

Стремление к улучшению отдалённых результатов ЧКВ послужило поводом для разработки СЛП третьего поколения, представляющих собой стенты с биodeградируемым полимером и нанесённым на него лекарственным покрытием только со стороны, обращённой к стенке сосуда. По результатам исследования EVOLVE II при сравнении этих стентов со стентами с постоянным полимерным покрытием не было отмечено статистических различий по частоте повторных реваскуляризаций на целевых сосудах, 6.7% против 6.5% (p=0.83).

Дальнейшим развитием инженерной технологии стало создание безполимерных стентов с антипролиферативным покрытием (рис. 6). Некоторое время назад было продемонстрировано, что при имплантации таких стентов продолжительность ДАТ может быть сокращена до 1 месяца. В исследовании LEADERS FREE было проанализировано применение безполимерных стентов с лекарственным покрытием (BioFreedom Biolimus A9, Biosensors Europe SA, Моргес, Швейцария), которые в течение 1 месяца переносят биолимус А9 (высоколипофильный аналог сиролимуса) в стенку сосуда. Данные стенты сравнивали с ГМС у пациентов с высоким риском кровотечений после ЧКВ. В этом исследовании безполимерные СЛП BioFreedom Biolimus A9 были имплантированы 1221 пациенту, а ГМС Gazelle (Biosensors Interventional, Сингапур) – 1211 больным. Важно подчеркнуть, что в обеих группах исследования были пациенты с онкологией, верифицированной в предшествующие 3 года. Таким образом, в группе безполимерных СЛП таких пациентов было 119 (9.7%), а в группе ГМС – 120 (9.9%). Результаты показали, что безполимерные СЛП превосходят ГМС при сравнении риска развития инфаркта миокарда или тромбоза стента на фоне 1-месячного курса ДАТ у пациентов с высоким риском кровотечения после чрескожного коронарного вмешательства. Частота кровотечений (3-5 тип по BARC) статистически не различалась между группами и составляла 10%. [80,81].

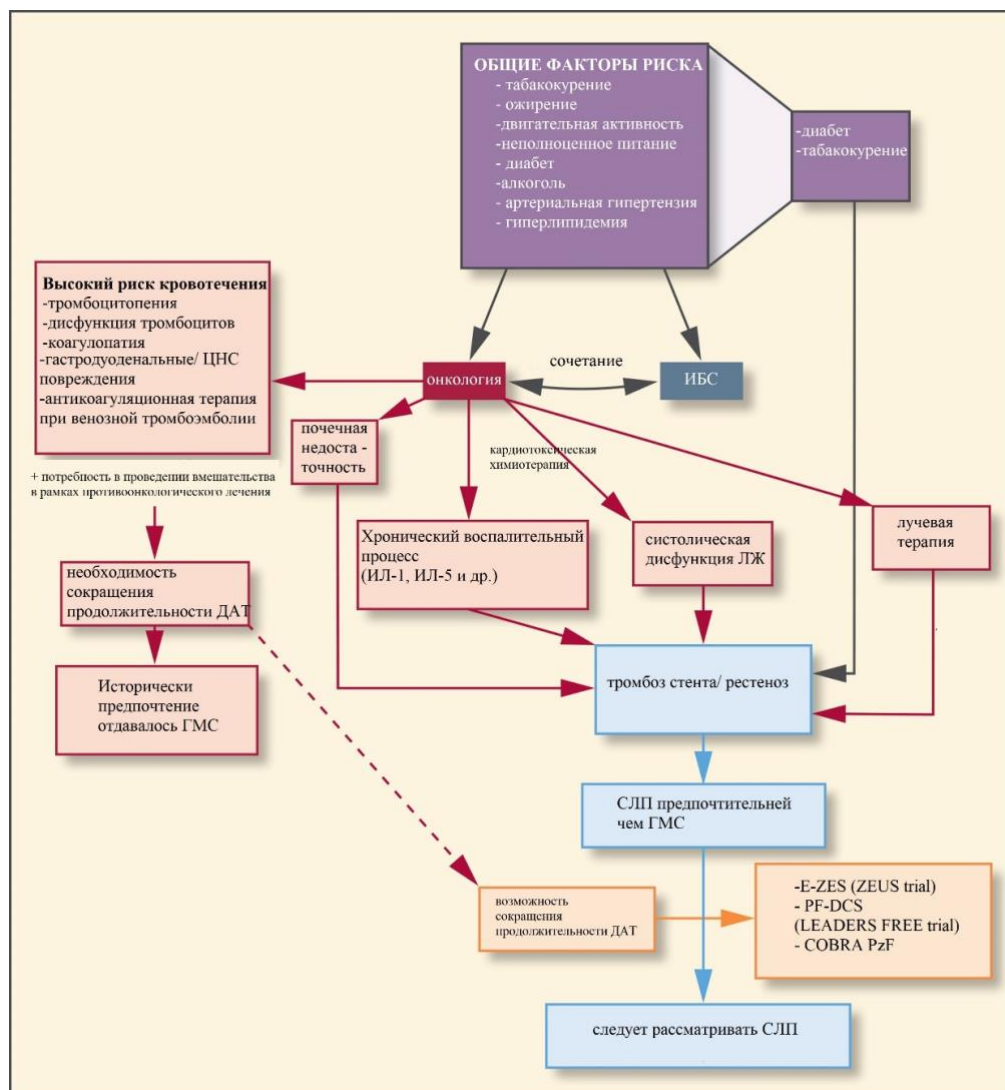


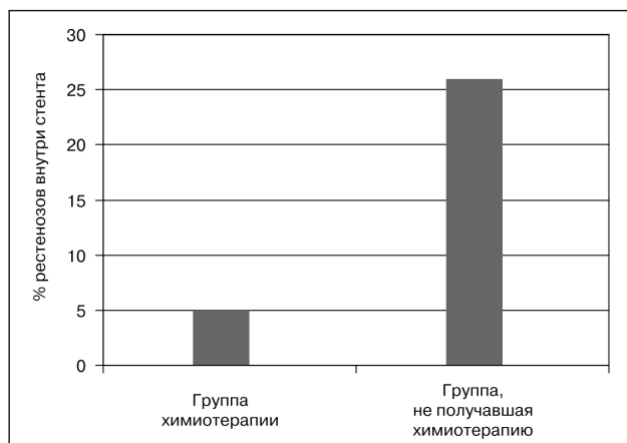
рис. 6. Современные стенты для применения у пациентов с онкологическими заболеваниями [80]

Несмотря на активное развитие технологии производства стентов, а также получение хороших результатов при применении современных СЛП на фоне сокращённой ДАТ, нет конкретных рекомендаций по выбору типа стентов при ЧКВ у онкогематологических больных. Проблема заключается в том, что информация о ЧКВ у таких пациентов обычно не собирается в стандартных реестрах. Кроме того, онкогематологические больные часто исключаются из клинических испытаний по поводу ЧКВ. На данный момент имеются лишь единичные работы с малой выборкой пациентов и клинические примеры применения ЧКВ у онкогематологических больных. В связи с этим рентгенхирурги часто предпочитают применение ГМС у онкологических пациентов из-за опасений по поводу повышенного риска

кровотечений и ожидаемой потребности в хирургии, направленной на лечение онкологии [159].

Спирос Коколис и соавт. в своей работе показали, что системная химиотерапия снижает частоту рестенозов после стентирования коронарных артерий. Всего в исследовании были включены 78 онкологических больных, разделённых на 2 группы: I (контрольная) группа – 38 пациентов, не получавшие химиотерапию и II (основная) – 40 пациентов, которым проводили курсы химиотерапии. Всем пациентам было проведено ЧКВ с имплантацией ГМС. Частота рестенозов была статистически ниже во II группе по сравнению с I группой, 5% и 26% соответственно (CP=0.15, 95% ДИ 0.03-0.7, $p < 0.01$) (рис. 7) [34].

Группа химиотерапии (n = 40)		Группа, не получавшая химиотерапию (n = 38)	
Рак молочной железы	8 (20%)	Рак кожи:	
Рак легких:		а) плоскоклеточный	13 (32,5%)
а) плоскоклеточный	5 (12,5%)	б) базальноклеточный	14 (37%)
б) мелкоклеточный	5 (12,5%)	в) меланома	1 (2,6%)
в) крупноклеточный	2 (5%)	Рак предстательной железы	7 (18%)
Ходжкинская лимфома	2 (5%)	Почечно-клеточный рак	1 (2,6%)
Неходжкинская лимфома	1 (2,5%)	Рак ободочной кишки	2 (5,3%)
Острый миелобластный лейкоз	3 (7,5%)		
Хронический лимфобластный лейкоз	2 (5%)		
Рак ободочной кишки	7 (17,5%)		
Рак яичников	4 (10%)		
Рак мочевого пузыря	1 (2,5%)		



	N	Частота рестеноза, %	Значение p по сравнению с контрольной группой
Группа, не получавшая химиотерапию (контрольная группа)	38	26	
Больные, получавшие химиотерапию (опытная группа)	40	5	0,01
Полифункциональные алкилирующие средства (например, циклофосфамид, цисплатин)	29	0	0,0001
Антрациклиновые антибиотики (например, доксорубин, митомицин, блеомицин)	20	0	0,03
Растительные алкалоиды (например, винбалстин, винкристин, паклитаксел)	25	0	0,0074
Антиметаболические средства (например, метотрексат, 5-фторурацил, цитарабин)	8	12,5	NS
Стероидные гормоны	4	25	NS

рис. 7. Распределение пациентов по онкологическому диагнозу и результаты исследования частоты рестенозирования ГМС в обеих группах [34]

Mohanty V.D. et.al. демонстрируя клинический пример лечения инфаркта миокарда у пациента с раком мочевого пузыря, выдвинули гипотезу о влиянии химиотерапии на процесс развития неоинтимы, замедляя его и тем самым, повышая риск тромбообразования (рис. 8) [128].

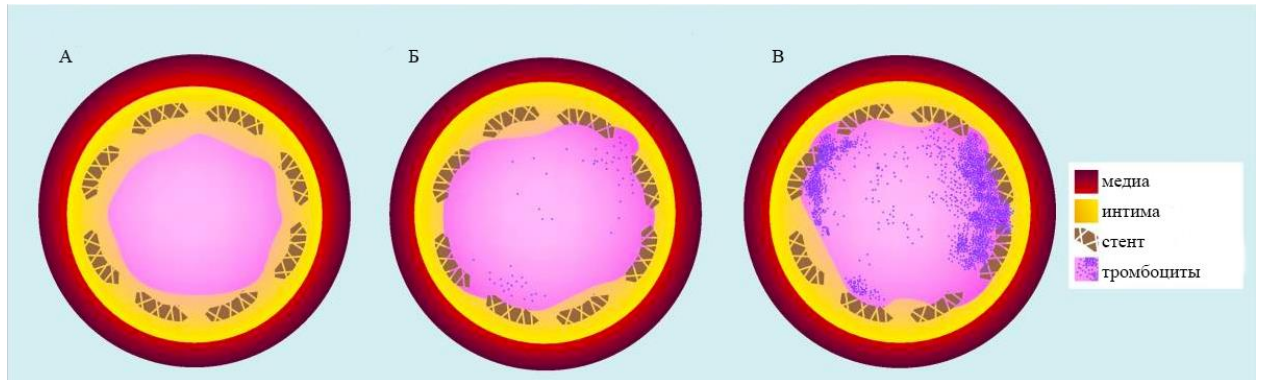


рис. 8. Предполагаемые схемы поперечных разрезов коронарных артерий, изображающие реэндартализацию через 6 недель после имплантации стента в трёх различных клинических сценариях. А) ГМС, нет химиотерапии, 4-недельный курс ДАТ, стент полностью покрыт неоинтимой; Б) СЛП, нет химиотерапии, ДАТ, стент неполностью покрыт неоинтимой; В) ГМС, химиотерапия, 4-недельный курс ДАТ, неполная реэндартализация из-за влияния химиотерапии [128]

Jaо G.T.et al. в своей работе также столкнулись с проблемой поиска литературных данных по лечению инфаркта миокарда у больных острым миелолейкозом. В их обзоре представлены только 8 соответствующих сообщений (табл. 2). Авторы отметили, что прогноз для пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) на фоне ОМЛ явно хуже, чем для неонкологических пациентов с ИМпST. Также они считают, что ЧКВ с имплантацией ГМС является более безопасным методом лечения инфаркта миокарда у таких пациентов, объясняя это пожилым возрастом больных и необходимостью проведения кардиотоксической противоопухолевой терапии [100].

Клинические случаи лечения пациентов с сочетанием ИМпСТ и острого миелолейкоза

Автор исследования (год)	Возраст, пол	Инфаркт-зависимая артерия	Класс ОМЛ	Число лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Число тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Бластные клетки (%)	Лечение ИМпСТ	Лечение ОМЛ	Отдаленное наблюдение
Lisker SA, et al. (1967)	33, м	без катетеризации	не отмечено	1.7	69	49	кислород, аналгезия, антибиотики*	6-меркаптопурин	умер через 22 м после диагностирования ОМЛ
Solomons HD, et al. (1986)	32, м	ЛКА	M3	1.5	44	не отмечено	аспирин, стрептокиназа	нет	умер через 10 д после ИМ
Jachmann-Jahh U, et al. (2001)	42, м	ЛКА	M2	45.4	58	82	аспирин, клопидогрел, ЧКВ	6-тиогуанин, цитозин-арабинозид, этопозид	выжил
Cohen Y, et al. (2002)	56, ж	ПКА	M1	316	35	не отмечено	не отмечено	лейкаферез, цитарабин	умер через 7 д после диагностирования ОМЛ
Pervez H, et al. (2003)	54, м	ПКА	M4	9.4	122	20	не отмечено	инициировано дальнейшее лечение	выжил
Lou YJ, et al. (2006)	41, м	ЛКА	M3	5.4	60	60	аспирин, клопидогрел, гепарин, ЧКВ	полностью транс-ретиновая кислота	выжил
Chang H, et al. (2008)	40, ж	без катетеризации	M1	11	122	83	аспирин, клопидогрел, гепарин	цитарабин, этопозид	выжила
Muniz AE (2012)	76, м	без катетеризации	не отмечено	358	18	94	нет	нет	умер
Jao GT, et al. (2014)	76, м	без катетеризации	M4	63	21	13	аспирин, гепарин	нет	умер

ОМЛ-острый миелолейкоз, м-мужчина, ж-женщина, ЛКА-левая коронарная артерия, ЧКВ-чрескожное коронарное вмешательство, ПКА-правая коронарная артерия, ИМпСТ- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.
*до эры применения аспирина для лечения заболеваний коронарных артерий

Ещё один вопрос, требующий более детального изучения, это применение двойной антиагрегантной терапии, включающей в себя ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (ацетилсалициловая кислота) и ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) у данной категории пациентов. Как известно, ДАТ является «золотым стандартом» при ЧКВ [106,117]. Но у 25-50% пациентов, принимающих клопидогрел, наблюдается недостаточный фармакологический ответ, приводящий к неполноценной защите от неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [145,153]. В метаанализе Sofi et al. выявлена связь между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приёма

клопидогрела и развитием кардиальных осложнений [146]. Несмотря на то, что в литературе нет конкретных данных по назначению ДАТ онкологическим пациентам с тромбоцитопений, отказ от использования ацетилсалициловой кислоты у таких больных при ОКС приводит к худшим результатам [97].

С целью достижения более эффективного применения антиагрегантов становится актуальной персонафицированная антиагрегантная терапия [107]. На данный момент для этого в клинической практике используются лабораторные тесты, включающие генетический анализ и определение агрегационной способности тромбоцитов.

Наиболее распространёнными методами для оценки эффективности ДАТ являются [4,54,86,105,111]:

- определение агрегационной способности тромбоцитов оптическим методом по Борну с помощью аденозиндифосфата и арахидоновой кислоты [85,91,120];
- определение стабильных метаболитов индукции агрегации тромбоцитов ТХА₂-11-дегидротромбоксана В₂ в моче;
- экспресс-тесты: Platelet Function Analyzer-100 (Siemens), VerifyNow (Accumetrics Inc), VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein), Plateletworks (Helena Laboratories) [53,91,125].

Оптическая агрегометрия по Борну является «золотым стандартом» оценки высокой остаточной реактивности тромбоцитов. В основе метода лежит стимуляция активации тромбоцитов на фоне применения агонистов агрегации (АДФ и арахидоновая кислота), в результате которой происходит формирование тромбоцитарных агрегатов и повышение светопропускаемости плазмы крови.

Применяемые экспресс-тесты для оценки функциональной активности тромбоцитов сопоставимы с оптическим методом. Platelet Function Analyzer-100 (Siemens) – это «прикроватный» анализатор для количественного

определения агрегации тромбоцитов путём измерения времени образования тромбоцитарной пробки мембраны в цельной крови при условии высокого напряжения сдвига. VerifyNow (Accumetrics Inc) – это экспресс-система, в основе которой лежит оптическая агрегометрия, включающая картриджи со специфичными агонистами. При этом фотоспектрометр оценивает светопропускающую способность образца цельной крови [91]. VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein) – метод поточной цитометрии для выявления фосфорилированного стимулируемого вазодилатором фосфопротеина на поверхности тромбоцитов. При активации P2Y₁₂ – рецепторов тромбоцитов молекулы стимулируемого вазодилатором фосфопротеина дефосфорилированы, а в присутствии клопидогрела молекулы ещё более фосфорилируются [154].

Принимая во внимание, что онкогематологические пациенты рассматриваются как группа высокого риска развития кардиальных осложнений при проведении ЧКВ, применение анализа агрегационной способности тромбоцитов с целью персонализации ДАТ становится актуальным при рутинном его использовании.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена в виде одноцентрового рандомизированного клинического исследования в отделении хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России в период с 2015 г. по 2018 г.

Критерии включения:

- активное злокачественное новообразование лимфатической и кроветворной ткани;
- стабильная стенокардия.

Критерии исключения:

- терминальная стадия злокачественного новообразования лимфатической и кроветворной ткани;
- стабильная стенокардия IV ФК (CCS);
- острый коронарный синдром и/или острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев к моменту исследования;
- ранее выполненное чрескожное коронарное вмешательство;
- сердечная недостаточность IV ФК (NYHA);
- декомпенсированная почечная, печёночная и лёгочная недостаточность.

Всего в исследование включены 150 больных гемобластозом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Все пациенты были разделены на 2 группы.

I группа (основная, n=90) - пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и гемобластоза, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство.

II группа (сравнения, n=60) – пациенты с гемобластомами, для лечения ишемической болезни сердца которых применяли оптимальную медикаментозную терапию без эндоваскулярной реваскуляризации.

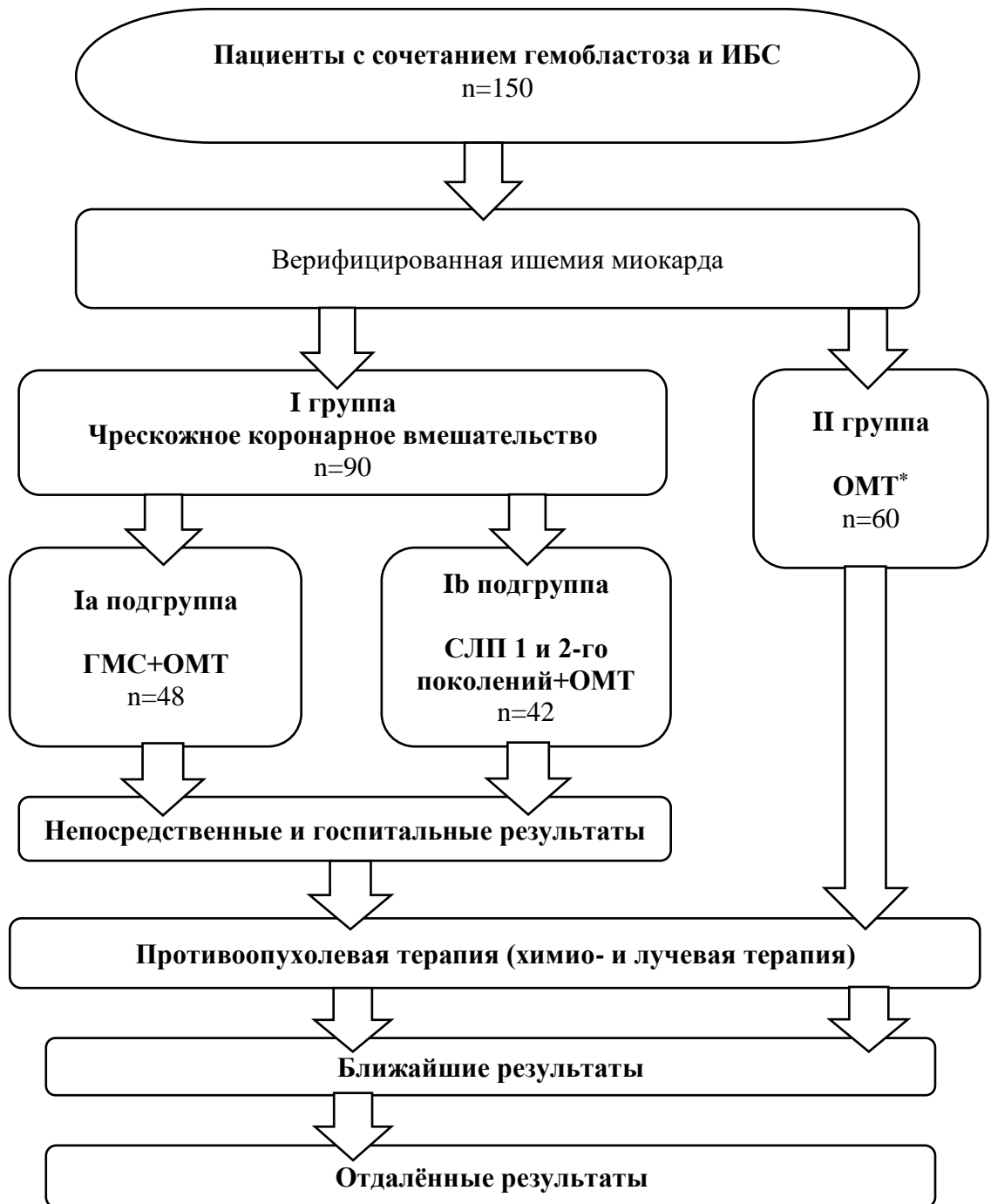
Включённые в I группу 90 больных методом «конвертов» были рандомизированы в две основные подгруппы:

Ia подгруппа (n=48) – пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и гемобластома, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией голометаллических стентов (ГМС).

Ib подгруппа (n=42) – пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и гемобластома, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией стентов с лекарственным покрытием (СЛП).

Оценку результатов исследования проводили через телефонное анкетирование, а также приглашали пациентов на повторные амбулаторные консультации. Телефонные звонки выполняли с целью оценки общего состояния больного, сбора информации о получаемом лечении и мониторинга выполнения данных им рекомендаций. При повторных контрольных визитах к врачу, а также перед каждым запланированным курсом противоопухолевой терапии (химио- и лучевая терапия) проводили анализ коронарного статуса пациента, выполняя ЭКГ, нагрузочные тесты и трансторакальную эхокардиографию. Больные с положительными результатами обследования были госпитализированы для выполнения коронарной ангиографии с последующим решением вопроса о повторном чрескожном коронарном вмешательстве. Также в случае необходимости получения экстренной консультации больные всегда могли самостоятельно связаться с врачом.

Отдалённые результаты оценивали по суммарной частоте крупных неблагоприятных сердечно – сосудистых осложнений, включающих коронарную смерть, повторный инфаркт миокарда, повторные вмешательства на целевом поражении.



*эндоваскулярное лечение допускается в случае развития острого коронарного синдрома

рис. 9. Дизайн исследования

2.2. Методы обследования и лечения

Пациентам при поступлении проводили комплексное клиническое обследование: общий осмотр, инструментальные методы исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочные тесты, коронарная ангиография) и лабораторная диагностика (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма).

Во время сбора анамнестических данных все пациенты были подвергнуты целенаправленному и тщательному опросу для выявления основных симптомов заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопутствующей патологии, наследственности, истории заболевания и жизни (физическая активность, питание, вредные привычки).

Лабораторные диагностические методы включали качественную и количественную оценку состава крови:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови с оценкой общего холестерина липидного спектра;
- исследование уровня глюкозы;
- анализ электролитов плазмы крови;
- коагулограмма крови.

Инструментальные методы диагностики

Электрокардиография – методика исследования и регистрации электрической деятельности сердца. ЭКГ исследования выполняли с помощью комплекса аппаратно-программного анализа электрокардиограмм Миокард-12. Во время проведения ЧКВ электрокардиографию выполняли в стандартных и усиленных отведениях на протяжении всей процедуры и с визуализацией полученных данных на мониторы, доступные операторам, выполняющим ЧКВ. Электрокардиографию проводили всем пациентам при поступлении и выписке из стационара, в ближайшем и отдалённом периодах

наблюдения, а также перед каждым запланированным очередным курсом противоопухолевого лечения (химио- и лучевая терапия).

Пробы с дозированной физической нагрузкой проводили пациентам перед включением в исследование, в ближайшем и отдалённом периодах наблюдения с целью выявления порога толерантности к физической нагрузке. Тредмил-тест проводили по модифицированному протоколу BRUCE.

Трансторакальную эхокардиографию выполняли при поступлении и выписке из отделения, в ближайшем и отдалённом периодах наблюдения, а также перед каждым запланированным очередным курсом противоопухолевого лечения (химио- и лучевая терапия) с целью анализа функциональных и морфологических изменений сердца. Исследование проводилось одним специалистом на аппарате Sonos 4500 Hewlett Packard. Во время процедуры применяли стандартные трансторакальные доступы.

Стресс-эхокардиографию с добутамином выполняли в предоперационном периоде и при повторных визитах с целью верификации ишемии миокарда. Фармакологическую стресс-ЭхоКГ проводили по стандартному протоколу, начиная с внутривенной инфузии добутамина 5 мкг/кг/мин с последующим увеличением дозы до 10, 20, 30 и 40 мкг/кг/мин каждые 3 минуты. Если при введении добутамина в дозе 40 мкг/кг не удавалось достигнуть критериев прекращения исследования, дополнительно внутривенно вводили атропин в дозе 0.25 мг каждую минуту (до 1 мг).

Исходно в покое и в конце каждой ступени фармакологической нагрузки проводили контроль ЭКГ, измерение систолического и диастолического артериального давления и запись эхокардиографических изображений в четырёх основных проекциях (парастернальная по длинной и короткой оси, апикальная четырёхкамерная и апикальная двухкамерная).

Критериями прекращения исследования считали:

– достижение субмаксимальной частоты сердечно-сосудистых сокращений (более 85% от максимальной ЧСС для данного возраста);

- возникновение ишемии миокарда;
- достижение максимально возможной дозы введения лекарственного препарата;
- развитие приступа стенокардии или её эквивалента;
- появление угрожающих нарушений проводимости и ритма сердца;
- повышение САД более 230 мм.рт.ст и ДАД более 130 мм.рт.ст.

По 17-ти сегментной модели левого желудочка оценивали сократимость каждого сегмента по количественной шкале: нормальная сократимость или гиперкинез =1 балл, гипокинез = 2 балла, акинез =3 балла и дискинез =4 балла. Также рассчитывали индекс нарушения локальной сократимости миокарда путём сложения вышеупомянутых баллов с последующим делением на число визуализированных сегментов.

Результатами исследования считали:

- нормальный – при отсутствии нарушений локальной сократимости в покое и во время исследования;
- ишемия миокарда – при нарушении сократимости более двух сегментов на пике исследования или двухфазный ответ на низкие и высокие дозы добутамина у больных с нарушенной локальной сократимостью миокарда до начала стресс-ЭхоКГ;
- патологический неишемический результат – при нарушении сократимости как минимум одного сегмента до начала стресс-теста и не меняющееся во время исследования;
- неинформативный – при преждевременном окончании исследования или невозможности интерпретации результатов визуализации.

Коронарную ангиографию выполняли на ангиографической установке фирмы Toshiba (Япония). Под местной анестезией 0.5% sol. Novocaini или 0.1% sol. Lidocaini проводили пункцию правой/левой общей бедренной артерии или правой лучевой артерии по методике S.Seldinger, после чего совершали последовательную катетеризацию левой и правой коронарных

артерий. Трансрадиальный доступ использовали у 41 (85.4%) пациента Ia подгруппы и у 35 (83.3%) пациентов Ib подгруппы.

Для предупреждения развития артериального спазма при трансрадиальном доступе внутриартериально вводили sol. Verapamili или sol. Nitroglycerine.

Для селективной катетеризации устья левой коронарной артерии использовали следующие типы диагностических катетеров: Judkins Left 3.5-5.0 или Amplatz Left I-III. Для селективной катетеризации устья правой коронарной артерии – диагностические катетеры Judkins Right 3.5-4.0, Amplatz Right I-II, MultiPurpose или 3 Direction Right Control. Размер кривизны катетера выбирали в соответствии с анатомией дуги аорты.

При выполнении коронарной ангиографии применяли рентгенконтрастные вещества – «Омнипак 350», «Визипак 320» или «Йопамиро 370». Контрастное вещество вводили в каждой проекции вручную объемом 5-8 мл и со скоростью 2-4 мл в секунду.

Коронарную ангиографию системы левой коронарной артерии выполняли в проекциях: AP (переднезадняя), 30-45° LAO 20-35° CRA (левая краниальная), 30-45° RAO 20-35° CAU (правая каудальная), 5-30° RAO 20-45° CRA (правая краниальная), 50-60° LAO 10-20° CAU (левая каудальная).

Ангиографию правой коронарной артерии проводили в следующих стандартных проекциях: 30-40° LAO (левая косая), 45° RAO (правая косая), 30-40° LAO 20-30° CRA (левая краниальная). При необходимости данные проекции могли быть модифицированы или исследование дополняли другими косыми проекциями.

Результаты коронарной ангиографии оценивали количественным методом на основании процента потери просвета сосуда:

- гемодинамически значимый стеноз – сужение свыше 50%;
- критический стеноз- сужение от 90% до 99%;
- окклюзия – отсутствие кровотока;

– неровность контуров – потеря просвета локально или протяженно до 30%.

Коронарную ангиографию выполняли больным до проведения ЧКВ, а также в случае получения положительных результатов обследования при промежуточной оценке коронарного статуса с целью решения вопроса о повторном чрескожном коронарном вмешательстве.

Стентирование коронарных артерий

Чрескожное коронарное вмешательство выполняли в рентгеноперационной при постоянном мониторинге ЭКГ, артериального давления и SpO₂.

Стентирование коронарных артерий выполняли сразу после проведения коронарной ангиографии. Катетеризацию устья целевой коронарной артерии выполняли проводниковым катетером: для левой коронарной артерии использовали катетеры типа Judkins Left или ExtraBackUp, а для правой коронарной артерии – типа Judkins Right или Amplatz Right. Далее к установленному проводниковому катетеру подключали систему из «Y-коннектора» и переходника с краником.

В целях антикоагуляции каждому больному выполняли внутриартериальное введение нефракционированного гепарина в дозе 70-100 МЕ на каждый килограмм массы тела. При оценке активированного времени свёртывания крови ориентировались на необходимый его уровень, а именно более 250 секунд.

Далее в поражённую артерию заводили коронарный проводник 0.014” дюйма с помощью «torch-device». Тип коронарного проводника выбирали, учитывая анатомические и морфологические особенности артериального поражения. В исследовании использовали: ATW («Cordis», США), Whisper BMW («AbbottVascular», США), Fielder, Sion, Soft, Light («Asahi», Япония).

Всем пациентам выполняли преддилатацию стенозированного участка баллонным катетером. Для этого использовали баллонные катетеры типа

«compliance» и диаметром 1.5-3.0 мм. Баллон позиционировали в зоне максимального сужения и раздували с помощью шприц-манометра под давлением от 10 до 14 атм. Преддилатацию выполняли с использованием баллонных катетеров: Apex, Maverick («Boston Scientific», США), Sprinter («Medtronic», США), Tazuna, Ryugin («Terumo», Япония).

После этого в целевую артерию имплантировали стент. Размер коронарного стента подбирали по результатам количественного анализа данных цифровой коронарной ангиографии так, чтобы стент полностью перекрывал зону поражения артерии и выступал за его пределы на 2-3 мм, диаметр стента определяли по соотношению к диаметру неизменённого участка коронарной артерии до и после стеноза из расчета 1.1 к 1.0. Имплантацию коронарного стента проводили под давлением в 12-16 атм. в течение 10-20 секунд.

При необходимости после стентирования выполняли постдилатацию имплантированного стента с целью обеспечения полной аппозиции балок стента к сосудистой стенке. Для этого использовали баллонные катетеры типа «non-compliance»: Dura Star, NC Empira («Cordis», США), Quantum Maverick («Boston Scientific», США), NC Trek, NC Sprinter («Abbott Vascular», США).

После завершения вмешательства выполняли контрольную коронарную ангиографию целевого сосуда минимум в двух ортогональных проекциях.

При выполнении чрескожного коронарного вмешательства трансфеморальным доступом интродьюсер удаляли после процедуры, далее проводили мануальный гемостаз в месте пункции артерии и накладывали давящую повязку. В случае проведения ЧКВ трансрадиальным доступом сразу после окончания процедуры пациентам накладывали давящую повязку или компрессионное устройство TR Band (Япония, фирма «Terumo») на место пункции. В обоих вариантах давящую повязку накладывали на 12-24 часа.

Критерии оценки результатов исследования

Ангиографическим успехом ЧКВ считали достижение:

- кровотока III по классификации Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI);
- остаточного сужения артерии менее 20%;
- отсутствия признаков диссекции согласно классификации The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI);
- отсутствия тромбоза артерии;
- отсутствия дистальной эмболии.

Оценка коронарного кровотока непосредственно после ЧКВ проводилась по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction):

- TIMI 0 – отсутствие антеградного кровотока;
- TIMI 1 – частичное распространение контрастного вещества ниже точки окклюзии;
- TIMI 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла;
- TIMI 3 – нормальный коронарный кровоток.

Диагноз острого инфаркта миокарда как осложнение ЧКВ выставляли при наличии следующих признаков [155]:

- пятикратное повышение уровня сердечного тропонина в течение 48 часов после ЧКВ в сочетании с хотя бы одним критерием:
 - ангинозные боли;
 - изменение сегмента ST;
 - появление патологического зубца Q;
 - появление нового участка нежизнеспособного миокарда ишемической природы;
- коронароангиографические данные о нарушении кровотока (дистальная эмболия, диссекция, тромботическая окклюзия боковой

ветви, нарушение кровотока по коллатералям и окклюзия крупной эпикардиальной артерии/шунта).

Рестеноз в ранее имплантированном стенте определяли, как сужение просвета стента более 50% по данным контрольной цифровой коронарной ангиографии.

Тромбоз стента диагностировали как ангиографически доказанную частичную или полную окклюзию стента после проведённого ЧКВ. Тромбозы стента классифицировали на острый (во время и в первые сутки после чрескожного коронарного вмешательства), подострый (до 1 месяца от момента проведения ЧКВ) и поздний (более 1 месяца после ЧКВ).

В отдалённом периоде рецидив стенокардии определяли, как возврат ангинозных болей после эффективного проведения ЧКВ.

Повторные вмешательства выполняли при прогрессировании стенозирующего атеросклеротического процесса в целевом сосуде или при рестенозе либо тромбозе в ранее имплантированном стенте по данным цифровой ангиографии.

2.3. Характеристика пациентов, включённых в исследование

Каждого больного, включённого в исследование, обсуждали на врачебном консилиуме при участии онколога-гематолога, кардиолога, врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению и сердечно-сосудистого хирурга.

В I и II группах большинство пациентов были мужского пола – 60 (66.7%) и 44 (73.3%), соответственно. Средний возраст пациентов I группы составил 62.9 ± 11.5 лет, II группы – 61.9 ± 9.9 лет (табл. 3).

табл. 3

Распределение пациентов I и II групп с учётом пола и возраста

Показатель	I группа (ЧКВ+ОМТ, n=90)	II группа (ОМТ, n=60)	Значимость различий
Мужчины, абс., %	60 (66.7%)	44 (73.3%)	0.386
Возраст, лет, $\mu \pm \delta$	62.9 ± 11.5	61.9 ± 9.9	0.671
<i>*p < 0.05 – значимые различия</i>			

Распределение пациентов по онкогематологическому диагнозу представлено в табл. 4.

Среди пациентов чаще встречались следующие формы гемобластозов: диффузная В-крупноклеточная лимфома – у 27 (30%) и у 12 (20%) пациентов, фолликулярная лимфома – у 17 (18.9%) и у 10 (16.7%) пациентов, множественная миелома – у 18 (20%) и у 12 (20%) пациентов I и II групп, соответственно. Группы статистически различались по частоте встречаемости Т-крупноклеточной анапластической лимфомы, так этот диагноз был только у 6 (6.7%) пациентов I группы ($p=0.042$). Также в отличие от I группы Т-клеточную лимфому NOS наблюдали только у 4 (6.7%) пациентов ($p=0.014$) и В-хронический лимфолейкоз – у 4 (6.7%) пациентов II группы ($p=0.014$).

Распределение пациентов I и II группы по онкогематологическому диагнозу

Диагноз	I группа (n=90)	II группа (n=60)	Значимость различий
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, абс., %	27 (30%)	12 (20%)	0.172
Экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, абс., %	5 (5.5%)	6 (10%)	0.307
Фолликулярная лимфома, абс., %	17 (18.9%)	10 (16.7%)	0.729
Острый лимфобластный лейкоз, абс., %	4 (4.4%)	2 (3.3%)	0.734
Неходжкинская лимфома неутонченного типа, абс., %	6 (6.7%)	4 (6.7%)	1.000
T-крупноклеточная анапластическая лимфома, абс., %	6 (6.7%)	-	0.042*
Первичный миелофиброз, абс., %	7 (7.8%)	2 (3.3%)	0.262
Множественная миелома, абс., %	18 (20%)	12 (20%)	1.000
T-клеточная ангиоиммуннобластная лимфома, абс., %	-	2 (3.3%)	0.082
T-клеточная лимфома NOS, абс., %	-	4 (6.7%)	0.014*
В-хронический лимфолейкоз, абс., %	-	4 (6.7%)	0.014*
T-лимфобластная лимфома, абс., %	-	2 (3.3%)	0.082
* $p < 0.05$ – значимые различия			

Все пациенты I и II групп имели отягощенный коморбидный фон и 2 и более факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (табл. 5).

Практически все пациенты по данным архивных историй болезни ещё до поступления в стационар имели артериальную гипертензию.

В I группе 3 (3.3%) пациента и во II группе 2 (3.3%) пациента по данным историй болезни в разные сроки до госпитализации перенесли ишемический инсульт (от 3 до 10 лет).

В исследуемых сформированных группах наблюдали статистическое различие по классам стенокардии напряжения, так в I группе не было пациентов с I ФК ($p < 0.001$), в то же время во II группе было меньше пациентов с III ФК ($p < 0.001$).

Также в группах отмечается статистическое различие по частоте встречаемости анамнестического инфаркта миокарда, который был только у 8 (8.9 %) пациентов I группы ($p=0.018$).

табл. 5

Факторы риска и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы у пациентов I и II групп

Показатель	I группа (n=90)	II группа (n=60)	Значимость различий
Стенокардия напряжения, абс., %			
-I ФК	-	24 (40%)	<0.001*
-II ФК	33 (36.7%)	23 (38.3%)	0.837
-III ФК	57 (63.3%)	13 (21.7%)	<0.001*
Артериальная гипертензия, абс., %	68 (75.5%)	43 (71.7%)	0.595
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс., %	8 (8.9%)	-	0.018*
ОНМК в анамнезе, абс., %	3 (3.3%)	2 (3.3%)	1.000
Сахарный диабет, абс., %	12 (13.3%)	9 (15%)	0.774
Гиперхолестеринемия, абс., %	18 (20%)	20 (33.3%)	0.066
Табакокурение, абс., %	14 (15.5%)	10 (16.7%)	0.856
* $p < 0.05$ – значимые различия			

Для лечения ишемической болезни сердца пациентам II группы применяли оптимальную медикаментозную терапию (табл. 6).

Группы лекарственных препаратов

Название	II группа (n=60)
β-адреноблокаторы, абс., %	17 (28%)
Статины, абс., %	20 (33%)
Ca-блокаторы, абс., %	8 (13%)
Нитраты, абс., %	12 (20%)
Ингибиторы АПФ, абс., %	15 (25%)
Антиагреганты, абс., %	42 (70%)

Особо стоит отметить, что во всех исследуемых группах у подавляющего большинства пациентов был диагностирован анемический синдром: у 72 (80%) и 46 (76.7%) больных I и II групп соответственно. При этом у этих пациентов в основном наблюдали анемию лёгкой степени тяжести (табл. 7).

Но по количественным показателям гемоглобина сформированные группы были статистически различимы между собой ($p=0.004$). Уровень гемоглобина в крови пациентов был в среднем ниже нормы и составил 91.3 ± 4.1 г/л и 103.4 ± 15.6 г/л в I и II группах соответственно (табл. 9).

табл. 7

Анемия у пациентов I и II групп

Показатель	I группа (n=90)	II группа (n=60)	Значимость различий
Анемия, абс., %	72 (80%)	46 (76.7%)	0.626
Степени тяжести анемии:			
-лёгкая (гемоглобин ниже нормы, но выше 90 г/л), абс., %	58 (64.4%)	36 (60%)	0.582
-средняя (гемоглобин 90-70 г/л), абс., %	14 (15.5%)	10 (16.7%)	0.856
<i>*p < 0.05 – значимые различия</i>			

По результатам лабораторных анализов среди пациентов I группы было статистически значимо больше пациентов с тромбоцитопенией ($p=0.030$): у 43 (47.8%) пациентов I группы и у 18 (30%) пациентов II группы. И у всех этих больных отмечали тромбоцитопению лёгкой степени тяжести (табл. 8).

Содержание тромбоцитов в крови было в среднем ниже нормы и составило $153.4 \pm 17.4 \times 10^9/\text{мкл}$ в группе пациентов, подвергшихся ЧКВ и $172 \pm 29.7 \times 10^9/\text{мкл}$ у пациентов II группы ($p=0.056$) (табл. 9).

табл. 8

Тромбоцитопения у пациентов I и II групп

Показатель	I группа (n=90)	II группа (n=60)	Значимость различий
Тромбоцитопения, абс., %	43 (47.8%)	18 (30%)	0.030*
Степени тяжести тромбоцитопении: -лёгкая ($50-150 \times 10^9/\text{мкл}$), абс., %	43 (47.8%)	18 (30%)	0.030*
<i>*$p < 0.05$ – значимые различия</i>			

табл. 9

Данные лабораторных методов диагностики, полученные в I и II группах

Показатель	I группа (n=90)	II группа (n=60)	Критерий	Значимость различий
Гемоглобин, г/л	91.3 ± 4.1	103.4 ± 15.6	U	0.004
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{мкл}$	153.4 ± 17.4	172 ± 29.7	t	0.056
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	31.4 ± 1.3	30.5 ± 4.1	t	0.075
Фибриноген, г/л	3.02 ± 0.87	3.17 ± 0.63	t	0.399
Глюкоза, ммоль/л	6.8 ± 2.1	6.3 ± 1.4	t	0.220
Калий, ммоль/л	4.9 ± 0.4	5.4 ± 0.5	t	0.614

Натрий, ммоль/л	142.2±3.6	140.1±2.9	t	0.077
* $p < 0.05$ – различия значимые				

По данным электрокардиографического исследования (табл. 10) у пациентов II группы статистически чаще отмечали наджелудочковую экстрасистолию и желудочковую экстрасистолию – у 6 (10%) ($p=0.003$) и у 4 (6.7%) ($p=0.014$) пациентов соответственно – по сравнению с группой пациентов, к которым помимо оптимальной медикаментозной терапии применяли эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда. Сформированные группы значимо различались по наличию у пациентов неполной блокады правой ножки пучка Гиса ($p=0.008$). Так этот диагноз встречался только у 10 (11.1%) пациентов I группы.

табл. 10

Электрокардиографические данные пациентов I и II групп

Показатель	I группа (n=90)	II группа (n=60)	Значимость различий
Синусовая аритмия, абс., %	7 (7.8%)	4 (6.7%)	0.799
Фибрилляция предсердий, абс., %	4 (4.4%)	2 (3.3%)	0.734
Наджелудочковая экстрасистолия, абс., %	-	6 (10%)	0.003*
Желудочковая экстрасистолия, абс., %	-	4 (6.7%)	0.014*
Атриовентрикулярная блокада I степени	2 (2.2%)	-	0.246
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса, абс., %	10 (11.1%)	-	0.008*
Неполная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, абс., %	-	2 (3.3%)	0.082
* $p < 0.05$ – различия значимые			

Всем пациентам проводили химиотерапию, мобилизацию стволовых клеток крови с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и циклофосфана, лучевую терапию.

Перечень химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения больных, представлен в *табл. 11*.

табл. 11

Противоопухолевые лекарственные средства, используемые для лечения пациентов с гемобластозами

Наименование	Описание
Ритуксимаб	моноклональные антитела
Обинутузумаб	
Бендамустин	алкилирующего типа
Ифосфамид	
Хлорамбуцил	
Циклофосфамид	
Винкристин	растительного происхождения
Этопозид	
Доксорубин	антрациклиновый антибиотик
Цитарабин	антиметаболит
Метотрексат	
Леналидомид	противоопухолевый иммуномодулятор
Бортезомиб	обратный ингибитор химотрипсинподобного действия протеасом
Аспарагиназа	фермент класса гидролаз

В Ia и Ib подгруппах было 37 (77.1%) и 23 (54.8%) мужчин соответственно. По этому показателю подгруппы исследования были статистически различимы ($p=0.026$). Средний возраст в Ia подгруппе составил 64.6 ± 11.9 лет, в Ib подгруппе – 61.1 ± 10.9 лет (*табл. 12*).

табл. 12

Распределение пациентов Ia и Ib подгрупп с учётом пола и возраста

Показатель	Ia подгруппа (ГМС, n=48)	Ib подгруппа (СЛП, n=42)	Значимость различий
Мужчины, абс., %	37 (77.1%)	23 (54.8%)	0.026*
Возраст, лет, $\mu \pm \delta$	62.9 ± 11.5	61.9 ± 9.9	0.155

Распределение пациентов по онкогематологическому диагнозу в Ia и Ib подгруппах представлено в *табл. 13*.

Так, диффузную В-крупноклеточную лимфому встречали у 13 (27.1%) и 14 (33.3%), фолликулярную лимфому – у 11 (22.9%) и 6 (14.3%), острый лимфобластный лейкоз – у 2 (4.2%) и 2 (4.8%), неходжкинскую лимфому неутонченного типа – у 1 (2.1%) и 5 (11.9%), Т-крупноклеточную анапластическую лимфому – у 2 (4.2%) и 4 (9.5%), первичный миелофиброз – у 2 (4.2%) и 5 (11.9%), множественную миелому – у 12 (25%) и 6 (14.3%) пациентов Ia и Ib подгрупп соответственно. Экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны наблюдали только у 5 (10.4%) пациентов Ia подгруппы ($p=0.032$).

табл. 13

Распределение пациентов Ia и Ib подгрупп по онкогематологическому диагнозу

Показатель	Ia подгруппа (n=48)	Ib подгруппа (n=42)	Значимость различий
Диффузная В-крупноклеточная лимфома, абс., %	13 (27.1%)	14 (33.3%)	0.519
Экстранодальная В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, абс., %	5 (10.4%)	-	0.032*
Фолликулярная лимфома, абс., %	11 (22.9%)	6 (14.3%)	0.297
Острый лимфобластный лейкоз, абс., %	2 (4.2%)	2 (4.8%)	0.892
Неходжкинская лимфома неутонченного типа, абс., %	1 (2.1%)	5 (11.9%)	0.063
Т-крупноклеточная анапластическая лимфома, абс., %	2 (4.2%)	4 (9.5%)	0.310
Первичный миелофиброз, абс., %	2 (4.2%)	5 (11.9%)	0.172
Множественная миелома, абс., %	12 (25%)	6 (14.3%)	0.205

По сопутствующей патологии и наличию факторов риска для развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний исследуемые подгруппы были сопоставимы (табл. 14).

Из общего числа пациентов, входящих в Ia подгруппу, 20 (41.7%) больных страдали стенокардией напряжения II ФК и 28 (58.3%) больных – стенокардией напряжения III ФК. В Ib подгруппе число лиц со стенокардией напряжения II и III функциональных классов составило 13 (30.9%) и 29 (69.1%) соответственно.

табл. 14

Факторы риска и сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы у пациентов Ia и Ib подгрупп

Показатель	Ia подгруппа (n=48)	Ib подгруппа (n=42)	Значимость различий
Стенокардия напряжения, абс., %			
-II ФК	20 (41.7%)	13 (30.9%)	0.293
-III ФК	28 (58.3%)	29 (69.1%)	
Артериальная гипертензия, абс., %	36 (75%)	32 (76.2%)	0.896
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс., %	4 (8.3%)	4 (9.5%)	0.844
ОНМК в анамнезе, абс., %	1 (2.1%)	2 (4.8%)	0.481
Сахарный диабет, абс., %	7 (14.6%)	5 (11.9%)	0.710
Гиперхолестеринемия, абс., %	8 (16.7%)	10 (23.8%)	0.399
Курение, абс., %	7 (14.6%)	7 (16.7%)	0.786
* $p < 0.05$ – значимые различия			

При анализе данных лабораторных методов диагностики значимых различий между Ia и Ib подгруппами не выявлено (табл. 15).

Так, анемия встречалась у 39 (81.2%) пациентов Ia подгруппы и у 33 (78.6%) пациентов Ib подгруппы. Средний уровень гемоглобина в Ia подгруппе составил 91.97 ± 4.38 г/л, а в Ib подгруппе – 90.69 ± 3.74 г/л.

Тромбоцитопению наблюдали у 23 (47.9%) пациентов Ia подгруппы и у 20 (47.6%) пациентов Ib подгруппы. Среднее содержание тромбоцитов составило $153.5 \pm 17.2 \times 10^9$ /мкл и $153.4 \pm 17.8 \times 10^9$ /мкл в Ia и Ib подгруппах соответственно.

табл. 15

Данные лабораторных методов диагностики, полученные в Ia и Ib подгруппах

Показатель	Ia подгруппа (n=48)	Ib подгруппа (n=42)	Критерий	Значимость различий
Гемоглобин, г/л	91.97 ± 4.38	90.69 ± 3.74	U	0.240
Тромбоциты, $\times 10^9$ /мкл	153.5 ± 17.2	153.4 ± 17.8	t	0.970
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	31.1 ± 1.3	31.8 ± 1.2	t	0.107
Фибриноген, г/л	2.99 ± 0.83	3.07 ± 0.94	t	0.671
Глюкоза, ммоль/л	6.6 ± 1.8	7.1 ± 2.3	U	0.530
Калий, ммоль/л	5 ± 0.7	4.9 ± 0.4	U	0.514
Натрий, ммоль/л	142.4 ± 3.6	141 ± 3.6	U	0.488
<i>*p < 0.05 – различия значимые</i>				

При сравнительном анализе ангиографических данных пациентов Ia и Ib подгрупп отмечено, что двухсосудистые поражения встречали чаще (табл. 16). Так, двухсосудистый тип поражения был диагностирован у 21 (43.7%) пациентов Ia подгруппы и у 20 (47.6%) пациентов Ib подгруппы.

Анализ распределения частоты поражений магистральных артерий коронарного русла показал, что чаще всего в Ia и Ib подгруппах встречались стенозы в передней нисходящей артерии. От общего числа поражённых

артерий эта локализация составляет 41.2% и 39.5% в Ia и Ib подгруппах соответственно.

табл. 16

**Сравнительная ангиографическая характеристика
пациентов Ia и Ib подгрупп**

Показатель	Ia подгруппа (n=48)	Ib подгруппа (n=42)	Значимость различий
<i>Тип поражения</i>			
Однососудистое поражение (кол-во пациентов, %)	19 (39.6%)	15 (35.7%)	0.706
Двухсосудистое поражение (кол-во пациентов, %)	21 (43.7%)	20 (47.6%)	0.714
Трёхсосудистое поражение (кол-во пациентов, %)	8 (16.7%)	7 (16.7%)	1.000
<i>Распределение поражений магистральных артерий</i>			
Передняя нисходящая артерия, %	35 (41.2%)	30 (39.5%)	0.876
Огибающая артерия, %	27 (31.8%)	20 (26.3%)	0.414
Правая коронарная артерия, %	20 (23.5%)	23 (30.3%)	0.215
Поражение ствола ЛКА	3 (3.5%)	3 (3.9%)	0.866
Кальциноз	20 (23.5%)	18 (23.6%)	0.910
Бифуркационное поражение	9 (10.6%)	7 (9.2%)	0.797
*p < 0.05 – различия значимые			

Всем больным Ia и Ib подгрупп за 2-5 суток до проведения ЧКВ назначали двойную антиагрегантную терапию: ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 100 мг/сут и ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел 75 мг/сут, либо тикагрелор 90 мг/2 раза в сутки). Непосредственно перед ЧКВ у всех пациентов рутинно оценивали уровень агрегации тромбоцитов путём световой трансмиссионной агрегометрии тромбоцитов с аденозиндифосфатом. Методика измерения агрегации

тромбоцитов основывается на определении разницы прохождения света через кровь до и после добавления аденозиндифосфата. Чем больше агрегация тромбоцитов, тем больше света проходит через плазму крови (рис. 10). Этот анализ применяли с целью изучения фармакодинамического эффекта антиагрегантов, обнаружения высокой реактивности тромбоцитов с возможной последующей коррекцией ДАТ. Недостаточную эффективность ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов диагностировали при значении агрегации тромбоцитов более 50%.

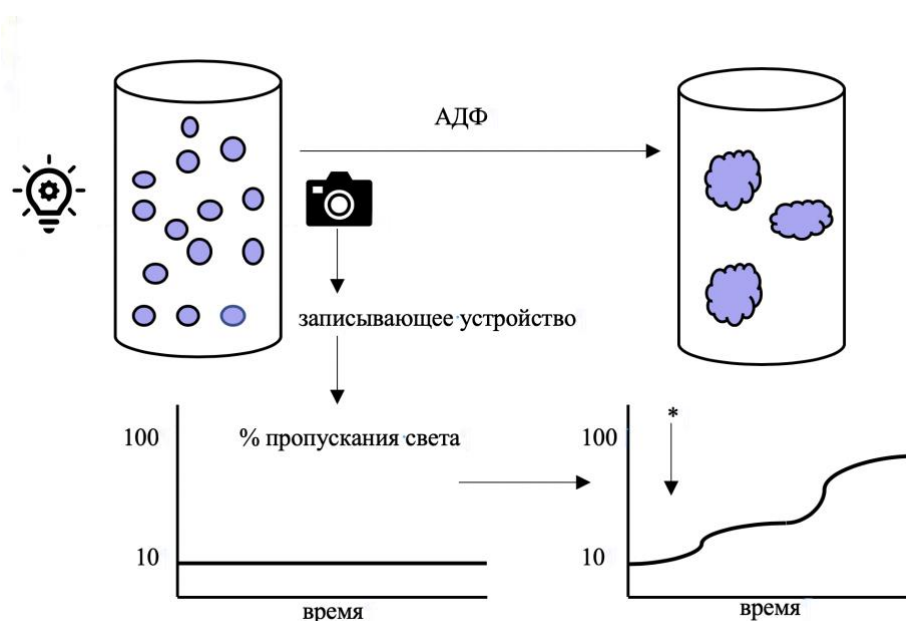


рис. 10. Схема проведения световой агрегометрии тромбоцитов

В случаях выявления неэффективности ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов пациентам немедленно проводили изменение схемы ДАТ, а именно клопидогрел меняли на препарат другого производителя, увеличивали дозу до 150 мг/сут или заменяли тикагрелором по 90 мг/2 раза в сутки.

При необходимости изменения схемы проведения ДАТ результаты анализа агрегационной способности тромбоцитов крови сообщали пациентам для совместного обсуждения возможностей смены терапии с целью регулярного и эффективного приема назначенных лекарственных препаратов. В этом обсуждении немаловажным был и социальный фактор.

После ЧКВ всем пациентам был рекомендован прием АСК в дозе 100 мг в сутки в течение всей последующей жизни, а прием ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов – в течение 1-12 месяцев при имплантации ГМС и 3-12 месяцев в случае имплантации СЛП (тикагрелор 90 мг/2 раза в сутки или клопидогрел 75 мг/сутки). Пациентам, которым было рекомендовано проведение химиотерапии или лучевой терапии после ЧКВ приём антиагрегантов назначали в том же режиме без приостановки.

Алгоритм проведения эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца у больных гемобластозами представлен на *рис. 11*.

Полный перечень имплантированных коронарных стентов представлен в *табл. 17*.

табл. 17

Типы имплантированных стентов

Тип/название стента	Описание	Количество
Стенты с лекарственным покрытием, абс.		67
«Resolute Integrity» («Medtronic», США), абс.	Кобальт-хромовый стент с биосовместимым полимером и зотаролимусом	15
Xience Prime («Abbott Vascular», США), абс.	Кобальт-хромовый стент с биосовместимым флюорополимером и эверолимусом	28
«Amazonia» (Minvasys SAS, Франция), абс.	Кобальт-хромовый стент с биodeградируемым полимером и сиролимусом	24
Голометаллические стенты, абс.		72
«Driver Sprint» («Medtronic», США), абс.	Кобальт-хромовый стент	31
«Chrono» («Bioimplant S.A», Аргентина), абс.	Кобальт-хромовый стент	27

«Skylor» («Invatec», Германия), абс.	Кобальт-хромовый стент	7
«EUCA STS Flex» («Eucatech AG», Германия), абс.	Нержавеющая сталь	7

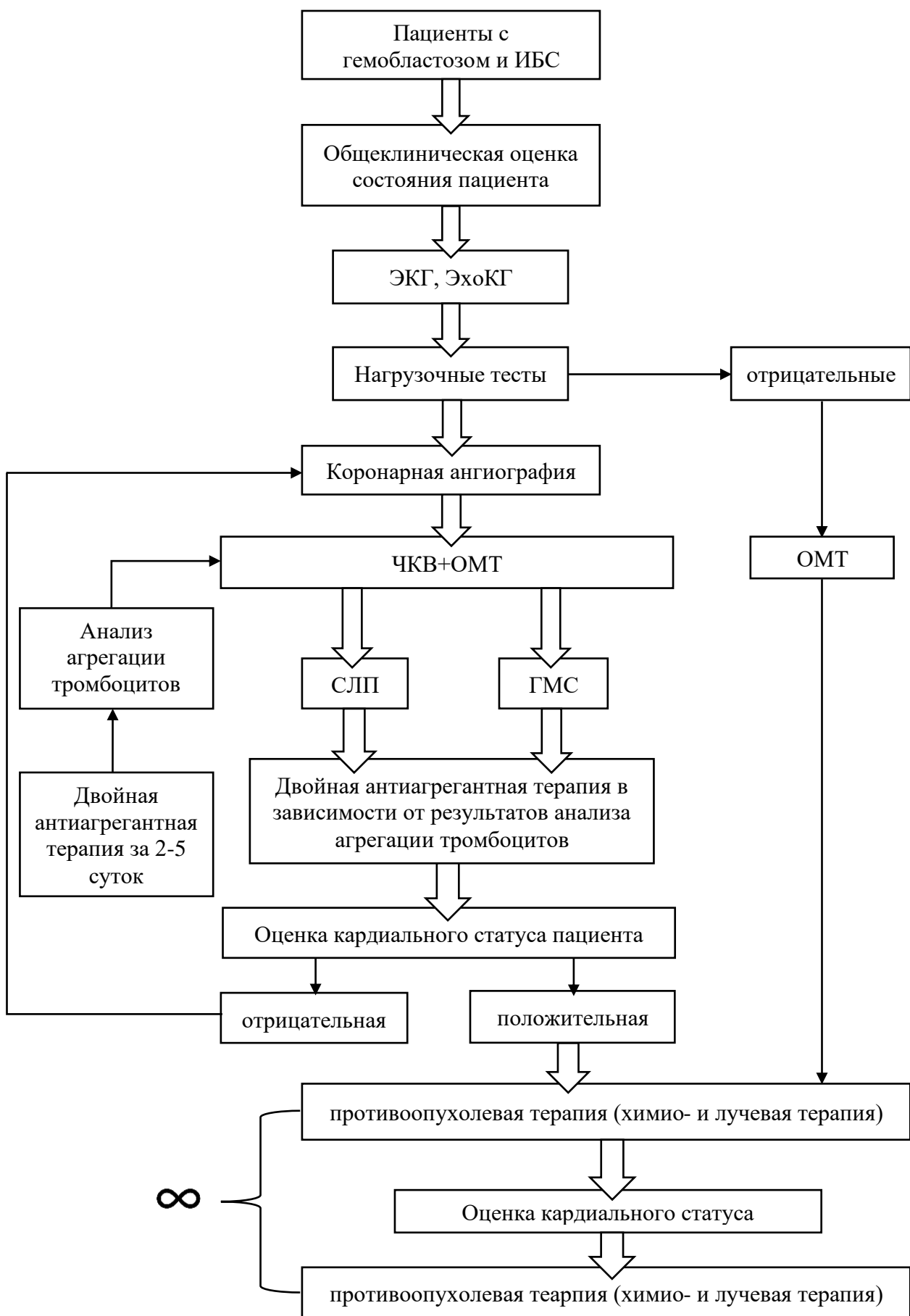


рис. 11. Алгоритм проведения ЧКВ у пациентов с гемобластомом и ИБС

2.4. Статистическая обработка полученных результатов

Математический и статистический анализ полученных данных проводили с использованием программ «Statistica 10.0» для MS Windows и «Excel» пакета «Microsoft Office».

При анализе результатов клинического исследования применяли описательную статистику с вычислением среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки и среднего квадратического отклонения (δ).

Для проверки гипотезы о гауссовском распределении исследуемых данных использовали тесты Колмогорова-Смирнова, тест Шапиро-Франсия (Shapiro-Francia test). Если закон распределения измеряемых величин был нормальным, то для дальнейшего разведочного анализа применяли t -критерий Стьюдента (t -test). Статистическую обработку признаков, которые не отвечали требованиям нормального распределения осуществляли с помощью непараметрического U -критерия Манна-Уитни (U -test). Для выявления зависимости между количественными параметрами применяли корреляционный и регрессионный статистические анализы.

Для анализа значимости различий в выживаемости в исследуемых группах использовали тест Гехана- Вилкоксона (Gehan's Wilcoxon Test) и логранговый критерий (Log-Rank Test). Для построения кривой выживаемости использовали метод Каплана-Мейера (Kaplan-Meier estimator).

Достоверность различий между сравниваемыми качественными показателями оценивали, применяя критерии Фишера (F -test) и Хи-квадрат (Chi-square test).

Статистически достоверными считали различия при $p < 0.05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка взаимосвязи противоопухолевой терапии с развитием и прогрессированием ИБС у больных гемобластозами

Для сбора информации мы использовали базу данных всех больных клиники. Для ограничения поиска историй болезни пациентов применяли следующие критерии: календарный год, первичная госпитализация, гемобластоз, возраст от 45 до 84 лет.

Таким образом нами были проанализированы 984 пациента. Мужчин было 500 (50.8%), средний возраст больных составил 59.3 ± 9.2 лет. Распределение по половым признакам и возрасту представлено на *рис. 12*.

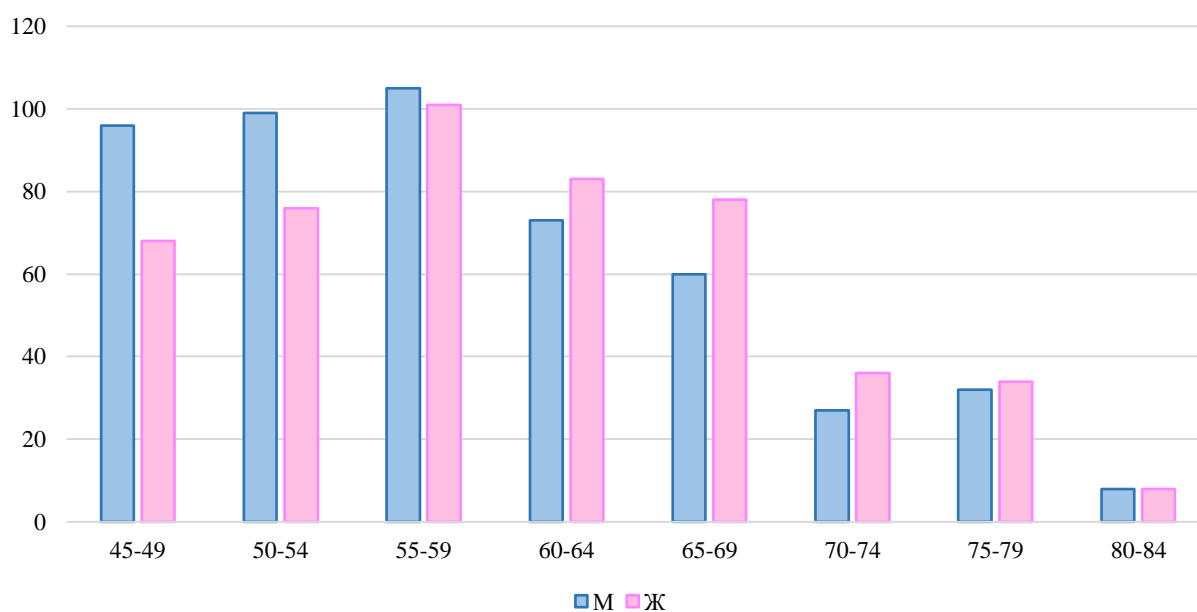


рис. 12. Распределение пациентов по полу и возрасту

Всего в когорте больных возрастом от 45 до 64 лет был 701 человек, из которых 373 (53.2%) мужчин. Пациентов возрастом от 65 до 84 лет было 283 человека, среди которых 127 (44.9%) мужчин.

Из 984 больных гемобластозами у 82 (8.3%) пациентов стабильная стенокардия была диагностирована до начала противоопухолевого лечения. В том числе болевую форму ишемии миокарда наблюдали у 27 (7.2%) мужчин и у 22 (6.7%) женщин в возрастной группе от 45 до 64 лет; у 16 (12.6%) мужчин и у 17 (10.9%) женщин в возрастной группе от 65 до 84 лет.

Полученные нами результаты вполне сопоставимы с показателями распространённости стенокардии напряжения в общей популяции [32]. Однако, в анализируемой базе пациентов не были зарегистрированы данные о наличии безболевого формы ишемии миокарда. Таким образом, мы можем предположить, что общее число онкогематологических больных, страдающих стенокардией напряжения, было больше.

В течение 6 месяцев под наблюдением из 984 пациентов остались 952 пациента с гемобластозами. Из них 32 (3.2%) пациента выбыли из исследования по следующим причинам: 12 (1.2%) пациентов умерли вследствие прогрессирования онкогематологического заболевания, еще 2 (0.02%) пациента – из-за развития фатального инфаркта миокарда, 10 (1%) пациентов продолжили лечение в медицинских центрах по месту жительства и 8 (0.08%) пациентов другим причинам.

В течение 12 месяцев от начала противоопухолевого лечения еще 66 (6.9%) пациентов выбыли из-под наблюдения, из которых 63 (6.7%) пациента умерли по разным причинам, в том числе вследствие фатальных кардиальных событий и осложнений связанными с тяжестью основного заболевания и сопряженного с ним противоопухолевого лечения, 3 (0.03%) пациента – по неизвестным нам причинам.

Анализируемым пациентам в течение всего периода наблюдения проводили противоопухолевое лечение, включающее лучевую терапию и химиотерапию кардиотоксическими препаратами по программам R-СНОР (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизалон), RB (ритуксимаб, бендамустин), R-СЕРР (ритуксимаб, циклофосфамид, этопозид, прокарбазин, преднизалон), R-СЕОР (ритуксимаб, циклофосфамид, этопозид, винкристин, преднизалон), R-СНОЕР (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, преднизалон), DA-R-ЕРОСН (ритуксимаб, этопозид, доксорубицин, винкристин, циклофосфан, преднизалон), miniBEAM (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), NHL-BFM 90 (преднизалон, циклофосфамид, метотрексат, цитарабин, ифосфамид,

винкристин, этопозид), монотерапии ритускимабом, VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон), VP (бортезомиб, преднизалон), FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), ингибиторами abl-тирозинкиназы, L-аспарагиназой, леналидомидом.

Через 6 месяцев наблюдения после начала проведения противоопухолевого лечения из 952 пациентов у 118 (12.4%) человек отмечали стабильную стенокардию. Среди 516 (54.2%) мужчин болевую форму ишемии миокарда имели 65 (12.6%) человек, среди 436 (45.8%) женщин – 53 (12.2%) человек.

В течение 12 месяцев наблюдения из 886 больных гемобластозами 114 (12.86%) человек имели в сопутствующих заболеваниях стенокардию напряжения. Среди 467 (52.7%) мужчин болевую форму ишемии миокарда имели 60 (12.8%) человек, среди 419 (47.3%) женщин – 54 (12.9%) человек.

В целом характер динамики распространённости стенокардии напряжения в течение года после начала противоопухолевого лечения свидетельствует о том, что в первое полугодие доля пациентов со стабильной стенокардией среди больных гемобластозами увеличивается в 1.5 раза с 8.3% до 12.4% ($p=0.04$), в последующем же полугодии различий не отмечали ($p=0.747$) (рис. 13).

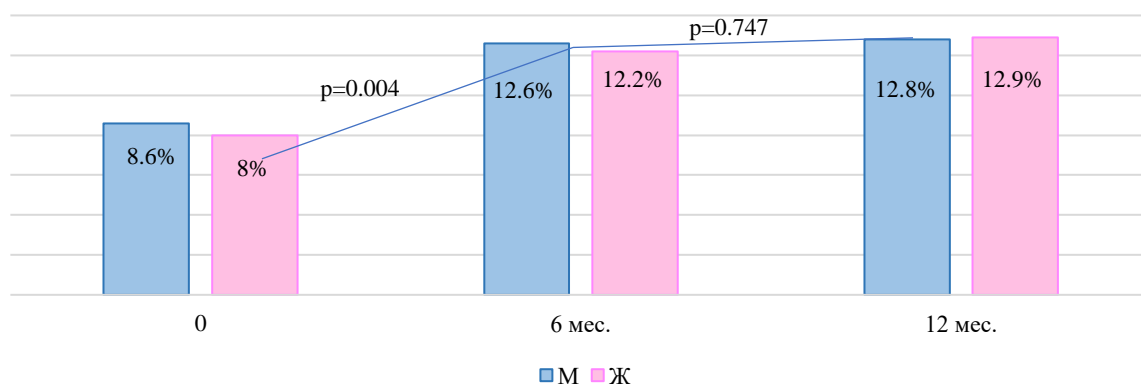


рис. 13. Динамика распространённости стенокардии напряжения через 6 и 12 месяцев после начала противоопухолевого лечения

Отдельному анализу мы подвергли 82 пациента, у которых ишемическая болезнь сердца была диагностирована до начала противоопухолевого лечения (рис. 14).

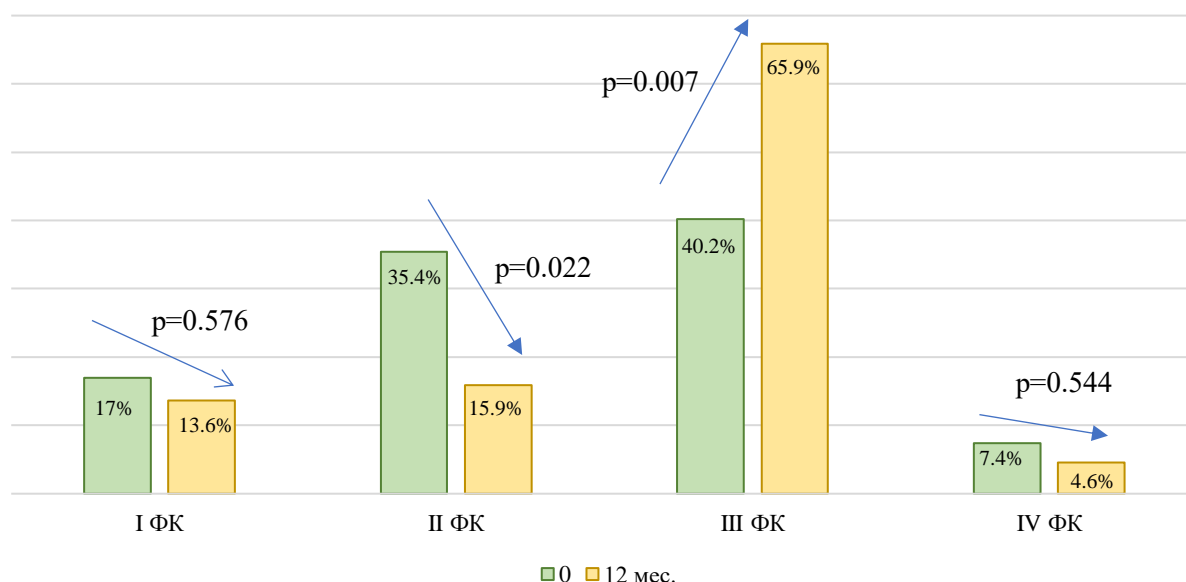


рис. 14. Распределение пациентов по ФК стенокардии в течение 12 месяцев

Таким образом, до начала противоопухолевого лечения у большинства пациентов (52.4%) отмечали стабильную стенокардию низких функциональных классов, а именно у 14 (17%) больных – I ФК и у 29 (35.4%) – II ФК. В течение же 12 месяцев среди онкогематологических пациентов со стабильной стенокардией у подавляющего большинства больных (70.5%) наблюдали высокие классы стенокардии: у 29 (65.9%) человек – III ФК и у 2 (4.6%) человек – IV ФК. От момента начала противоопухолевой терапии до 12 месяцев у больных гемобластозами наблюдается статистически значимое повышение числа пациентов с III ФК на 25.7% ($p=0.007$).

В течение 12 месяцев из 82 пациентов 9 (11%) больных умерли, в том числе 3 (3.6%) из них по кардиальным причинам. Нефатальный инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию, потребовавшие своевременного эндоваскулярного вмешательства, наблюдали у 8 (9.7%) и 5 (6%) пациентов соответственно. Еще 12 (14.6%) пациентам было выполнено плановое чрескожное коронарное вмешательство.

Приведенные выше данные позволяют нам сделать заключение о взаимосвязи онкогематологического заболевания и связанной с ним противоопухолевой терапии с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных гемобластозами.

3.2. Результаты стентирования коронарных артерий

Непосредственные результаты

Всего пациентам Ia подгруппы было имплантировано 72 коронарных стента, пациентам Ib подгруппы – 67 коронарных стентов.

При сравнительной оценке имплантированных коронарных стентов между исследуемыми подгруппами не были отмечены статистические различия (*табл. 18*).

Таким образом, среднее число имплантированных стентов на одного больного в Ia и Ib подгруппах составило 1.5 и 1.6 соответственно.

Средний диаметр имплантированных стентов составил 3.1 ± 0.49 мм и 3.1 ± 0.53 мм, средняя длина имплантированных коронарных стентов – 22.5 ± 7.4 мм и 24.1 ± 5.7 мм в Ia и Ib подгруппах соответственно.

табл. 18

Сравнительная характеристика имплантированных коронарных стентов

Показатель	Ia подгруппа (n=48)	Ib подгруппа (n=42)	Значимость различий
Средний диаметр стента, мм	3.1 ± 0.49	3.1 ± 0.53	0.927
Средняя длина стента, мм	22.5 ± 7.4	24.1 ± 5.7	0.389
Среднее количество стентов на пациента	1.5	1.6	0.501
<i>*p < 0.05 – значимые различия</i>			

Всем пациентам Ia и Ib подгруппы непосредственно перед ЧКВ проводили анализ агрегации тромбоцитов. Распределение пациентов по агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом на фоне приема ДАТ представлено на *рис. 15*.

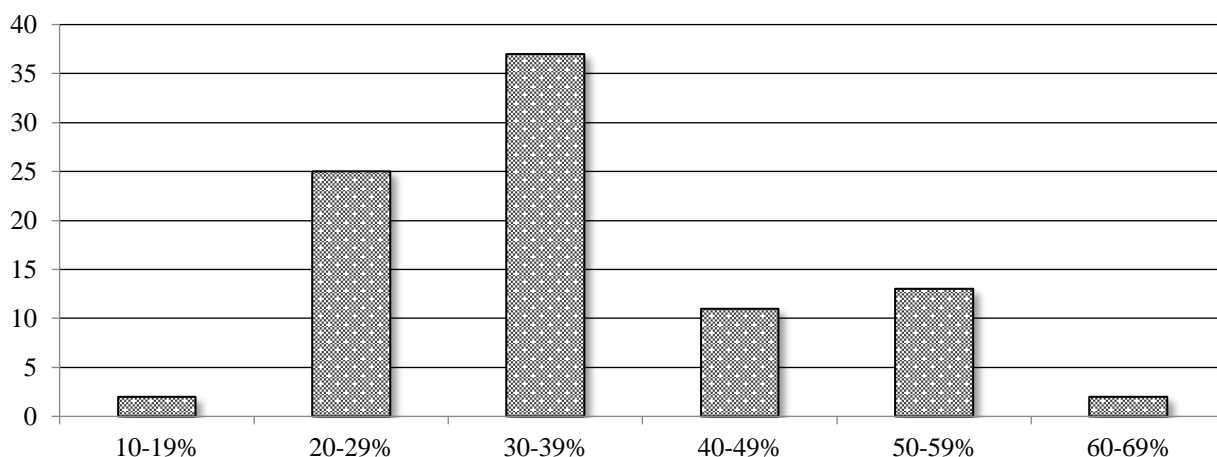


рис. 15. Распределение пациентов I группы по агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом на фоне приема ДАТ

Таким образом, 15 (16.7%) пациентам I группы необходимо было изменить схему ранее назначенной двойной антиагрегантной терапии (рис. 16).

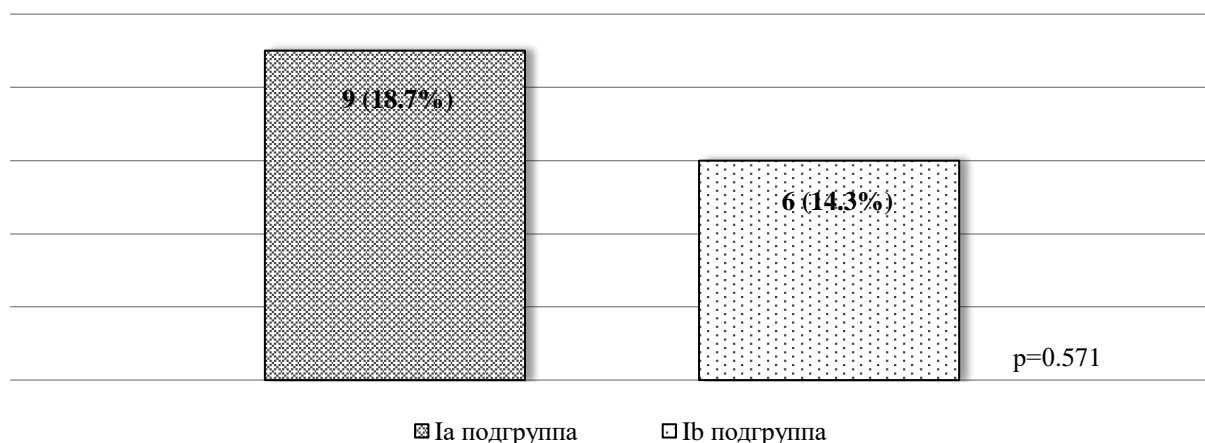


рис. 16. Пациенты, которым потребовалось изменение схемы ДАТ

Так, 6 (12.5%) пациентам Ia подгруппы и 4 (9.5%) пациентам Ib подгруппы проводили изменение схемы ДАТ, а именно приём клопидогрела сменили на приём тикагрелора в дозе 90 мг/2 раза в сутки.

В Ia подгруппе 2 (4.2%) пациентам и в Ib подгруппе 2 (4.8%) пациентам было рекомендовано изменить уже назначенный клопидогрел на аналогичные лекарственные средства других фирм-производителей.

Одному (2.1%) пациенту Ia подгруппы повысили дозу назначенного клопидогрела до 150 мг/сут.

Двоим (4.2%) пациентам Ia подгруппы со сниженной агрегационной способностью (10-19%) на фоне приема тикагрелора изменение схемы ДАТ не проводили в связи с отсутствием спонтанных геморрагических осложнений.

В целом при сравнительном анализе непосредственных результатов ЧКВ между исследуемыми подгруппами не были отмечены значимые различия (табл. 19).

табл. 19

Непосредственные результаты стентирования коронарных артерий

Показатель	Ia подгруппа (ГМС, n=48)	Ib подгруппа (СЛП, n=42)
Выживаемость, %	100%	100%
Ангиографический успех, %	97.9%	100%
Острый перипроцедуральный инфаркт миокарда, (кол-во пациентов, %)	0	0
Диссекция артерии, (кол-во пациентов, %)	0	0
<i>*p < 0.05 – значимые различия</i>		

Выживаемость пациентов Ia и Ib подгрупп в этот период составила 100%.

По окончании ЧКВ кровотока TIMI III был достигнут у 97.9% пациентов Ia подгруппы и у 100% пациентов Ib подгруппы.

Так, в Ia подгруппе у одного пациента (2.1%) во время рентгенэндоваскулярного вмешательства наблюдался кровоток TIMI II, который был вызван выраженным спазмом коронарной артерии. Спазм был купирован введением нитроглицерина интракоронарно. Замедление кровотока не сопровождалось изменениями на электрокардиограмме, однако наблюдался болевой синдром.

Госпитальные результаты

Госпитальным периодом наблюдения считали время пребывания больного в клинике с момента проведения ЧКВ до выписки из хирургического отделения (от 4 до 7 дней).

Средний период госпитализации пациентов Ia подгруппы составил 4.9 ± 0.8 дней, в Ib подгруппе – 5.1 ± 0.1 дней.

Показатель выживаемости в госпитальном периоде составил 100%.

У всех пациентов обеих подгрупп в этот период наблюдали клинический регресс стенокардии на 1 и более функциональных классов (рис. 17).

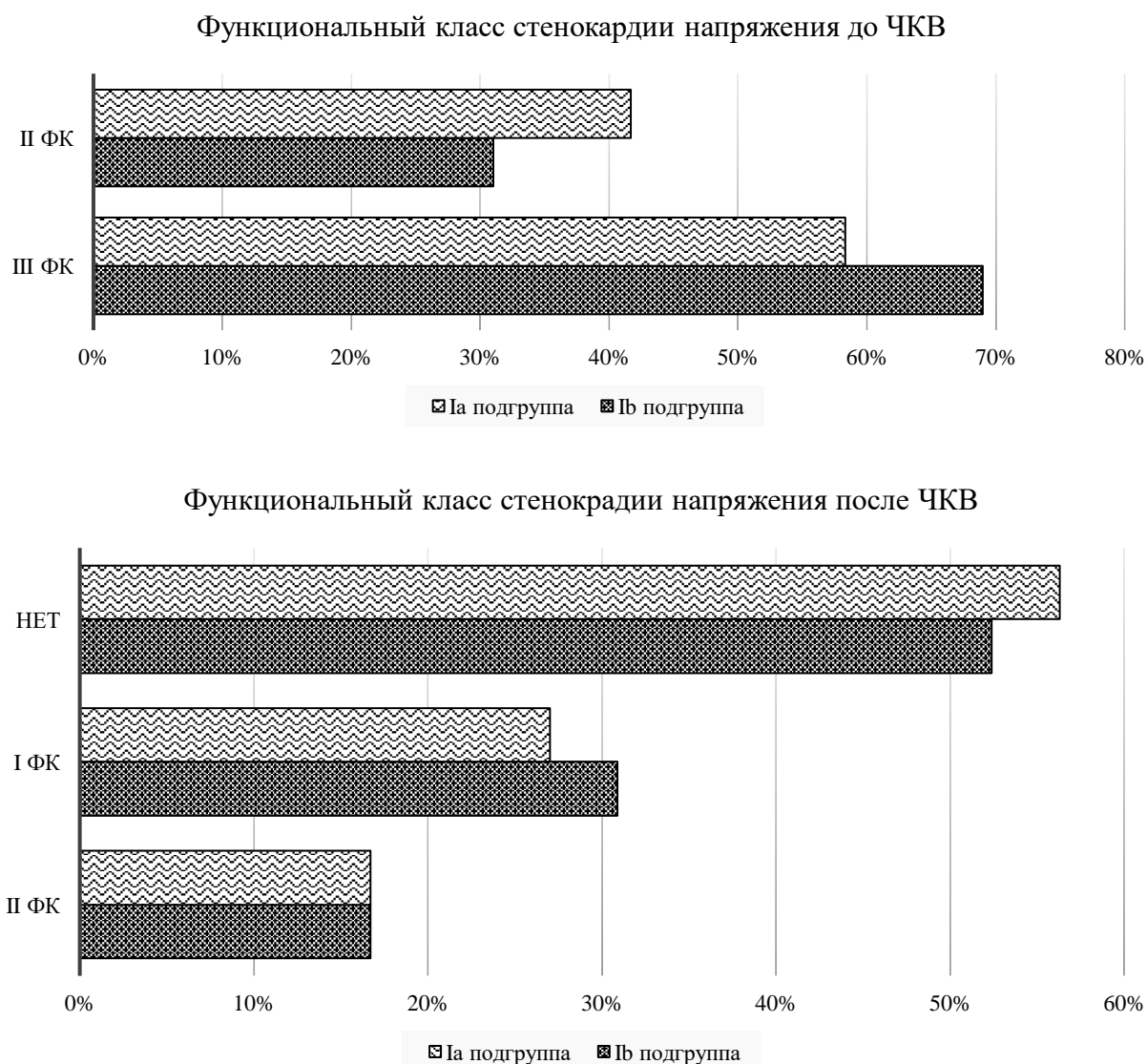


рис. 17. Динамика изменений функционального класса стенокардии напряжения до и после ЧКВ

Так, в Ia подгруппе до I ФК регресс клинической картины стенокардии был отмечен у 13 (27.1%) пациентов, до II ФК – у 8 (16.7%) пациентов. И отсутствие клинической картины стенокардии было зафиксировано у 27 (56.2%) пациентов ($p < 0.001$).

В Ib подгруппе до I ФК регресс клинической картины стенокардии был отмечен у 13 (30.9%) пациентов, до II ФК – у 7 (16.7%) пациентов. И отсутствие клинической картины стенокардии было зафиксировано у 22 (52.3%) пациентов ($p < 0.001$).

Сравнительный анализ систолической функции миокарда ЛЖ как до, так и после ЧКВ у пациентов Ia и Ib подгрупп представен на *рис. 18*.

В обеих подгруппах на данном этапе исследования статистически значимых изменений фракции выброса ЛЖ не отмечено.

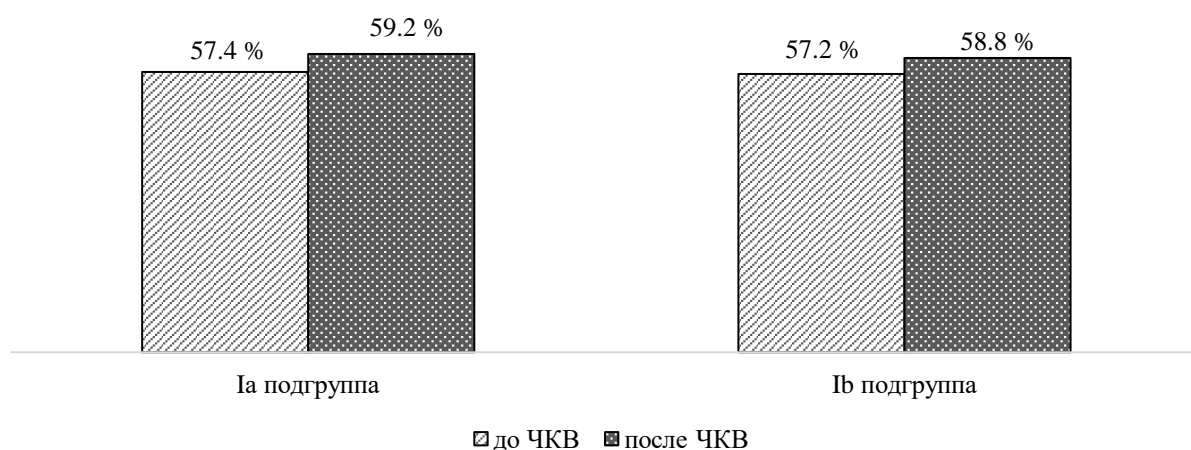


рис. 18. Динамика значения средней фракции выброса ЛЖ до и после ЧКВ у пациентов Ia и Ib подгрупп

У 2 (4.8%) пациентов Ib группы послеоперационный период осложнился развитием кровотечения из места пункции общей бедренной артерии с анемическим синдромом и значимым снижением уровня гемоглобина в крови. Обоим пациентам была произведена трансфузия двух доз эритроцитарной массы с положительным клиническим эффектом.

У 1 (2.1%) пациента Ia подгруппы на 6-ой день после ЧКВ возникло носовое кровотечение, которое потребовало гемостаза наложением турунды в левый носовой ход.

Ни в Ia, ни в Ib подгруппах при выполнении контрольной ЭКГ не наблюдали признаков острого повреждения миокарда.

В первые сутки после ЧКВ ни у одного пациента обеих подгрупп не возник острый тромбоз имплантированных стентов.

В целом при сравнительном анализе госпитальных результатов ЧКВ между исследуемыми группами не были отмечены значимые различия ($p=0.127$) (табл. 20).

табл. 20

Госпитальные результаты стентирования коронарных артерий

Показатель	Ia подгруппа (ГМС, n=48)	Ib подгруппа (СЛП, n=42)
Срок госпитализации, дни, $\mu \pm \delta$	4.9 \pm 0.8	5.1 \pm 0.1
Госпитальный успех ЧКВ, %	100%	100%
Летальность, абс., %	0	0
Повторное экстренное ЧКВ	0	0
Гематома в области пункции, абс., %	0	2 (4.8%)
<i>*p < 0.05 – значимые различия</i>		

Ближайшие результаты стентирования коронарных артерий

Ближайшие результаты лечения пациентов оценивали в течение 6 месяцев.

В ближайшем периоде наблюдения всем пациентам проводили курсы химиотерапии, мобилизацию стволовых кроветворных клеток с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и лучевую терапию. В целом за этот период наблюдения пациенты проходили от 1 до 6 курсов химиотерапии.

В этот период наблюдения выживаемость пациентов составила в I группе 98.9%, во II группе 96.7%.

Во II группе, со слов родственников 1 (1.7%) пациента, стало известно, что смерть больного была связана с патологией сердечно-сосудистой

системы. А именно, в межкурсовой период перерыва химиотерапии (точный день после предыдущего курса не помнят) у больного развилась клиника острого инфаркта миокарда. Но до приезда бригады скорой помощи пациент умер, находясь дома. В I группе 1 (1.1%) пациент и во II группе 1(1.7%) пациент умерли в течение 6 месяцев по некардиальным причинам.

Через 1 месяц после проведенного ЧКВ у 1 (1.1%) пациента I группы на фоне вынужденного перевода на монотерапию АСК развился рецидив стенокардии, обусловленный тромбозом стента.

Во II группе у 2 (3.3%) пациентов на фоне проводимой противоопухолевой терапии наблюдали неблагоприятные сердечно-сосудистые события, потребовавшие эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Так, у 1 (1.7%) пациента с множественной миеломой на фоне проведения 2-го курса полихимиотерапии по схеме VCD (бортезамид, циклофосфамид, дексаметазон) отмечались периодические загрудинные боли, одинаковой интенсивности и без иррадиации. Проводили дифференциальную диагностику с повреждениями костей при множественной миеломе, в связи с чем выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки. Но данных за повреждения получено не было. Тропониновый тест отрицательный. На ЭКГ синусовая тахикардия, депрессия сегмента ST и отрицательный зубец T в отведениях II, III, aVF. Учитывая клиническую картину и необходимость проведения химиотерапии, было решено провести КАГ с целью последующего решения о необходимости реваскуляризации миокарда. На КАГ был выявлен стеноз правой коронарной артерии 80%. Было решено провести баллонную ангиопластику-стентирование ПКА с имплантацией ГМС «Xience Prime» 3.5x24 мм инфляцией до 16 атм., T=10". На контрольной КАГ - геометрия сосуда восстановлена, резидуальных стенозов не выявлено, кровоток TIMI III.

Еще у одного (1.7%) пациента с фолликулярной лимфомой через несколько дней после проведения третьего курса полихимиотерапии по схеме R-B (ритуксимаб, бендамустин) развилась клиника острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST. Назначена оптимальная антиангинальная медикаментозная терапия (нитроглицерин, антиагреганты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, средний поток кислорода). По шкале GRACE риск развития внутригоспитальных осложнений был средним. На фоне проводимого лечения отмечена регрессия ангинозных болей, однако в течение нескольких часов у пациента возник рецидив. Тропониновый тест был положительным. Пациенту была выполнена КАГ, на которой была выявлена симптом-связанная артерия, проведена баллонная ангиопластика со стентированием ПКА. Были имплантированы СЛП 2-го поколения «Resolute Intergrity» 3.00x18 мм, 3.5x22 мм с инфляцией до 16 атм., T=5". При выполнении контрольной КАГ наблюдали кровоток TIMI III, отсутствие остаточных стенозов и признаков дистальной эмболии. Пациенту через 4 дня после ЧКВ была выполнена Эхо-КГ: зон нарушенной локальной кинетики не было выявлено.

В целом при сравнительном анализе результатов между исследуемыми группами не были отмечены значимые различия ($p=0.341$) (табл. 21).

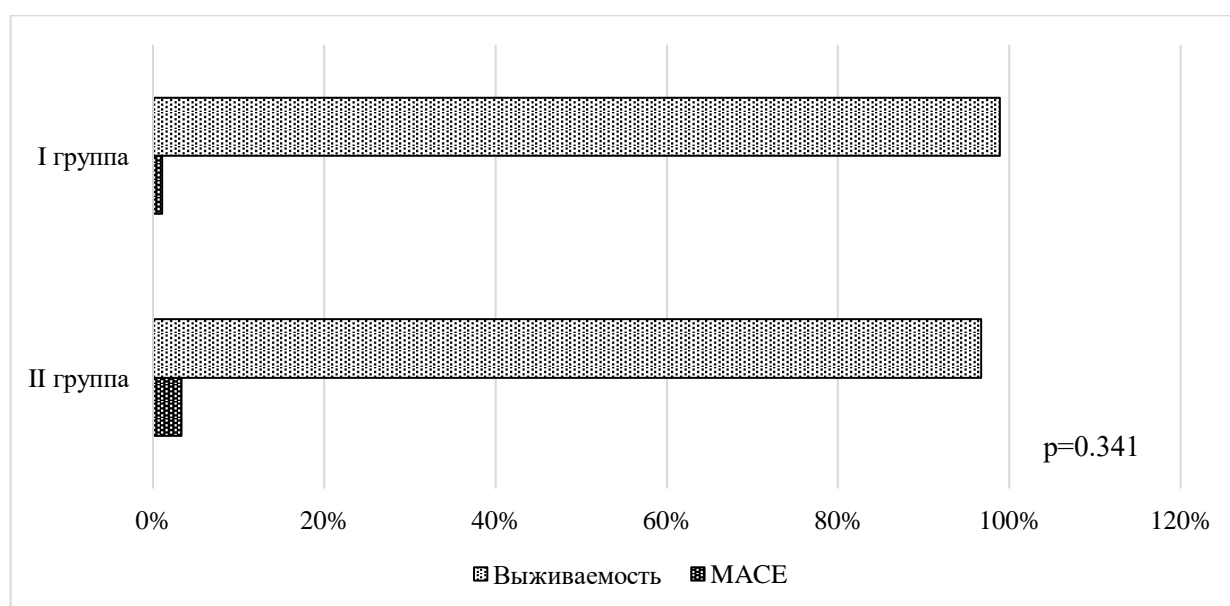


рис. 19. Суммарная частота крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем периоде у пациентов I и II групп

Ближайшие результаты лечения пациентов I и II групп

Показатель	I группа (n=90)	II группа (n=60)	Значимость различий
Кардиальная смерть, абс., %	0	1 (1.7%)	0.220
Смерть от всех причин, абс., %	1 (1.1%)	2 (3.3%)	0.341
Инфаркт миокарда, абс., %	1 (1.1%)	2 (3.3%)	0.341
Тромбоз стента, абс., %	1 (1.1%)	0	0.413
TLR, абс., %	1 (1.1%)	0	0.413
MACE, %	1 (1.1%)	2 (3.3%)	0.341

В Ia и Ib подгруппах выживаемость составила 97.9% и 100%, а суммарная частота крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (кардиальная смерть, повторный инфаркт миокарда, экстренное повторное вмешательство) составила 0 и 2.4% соответственно ($p=0.283$) (рис. 20).

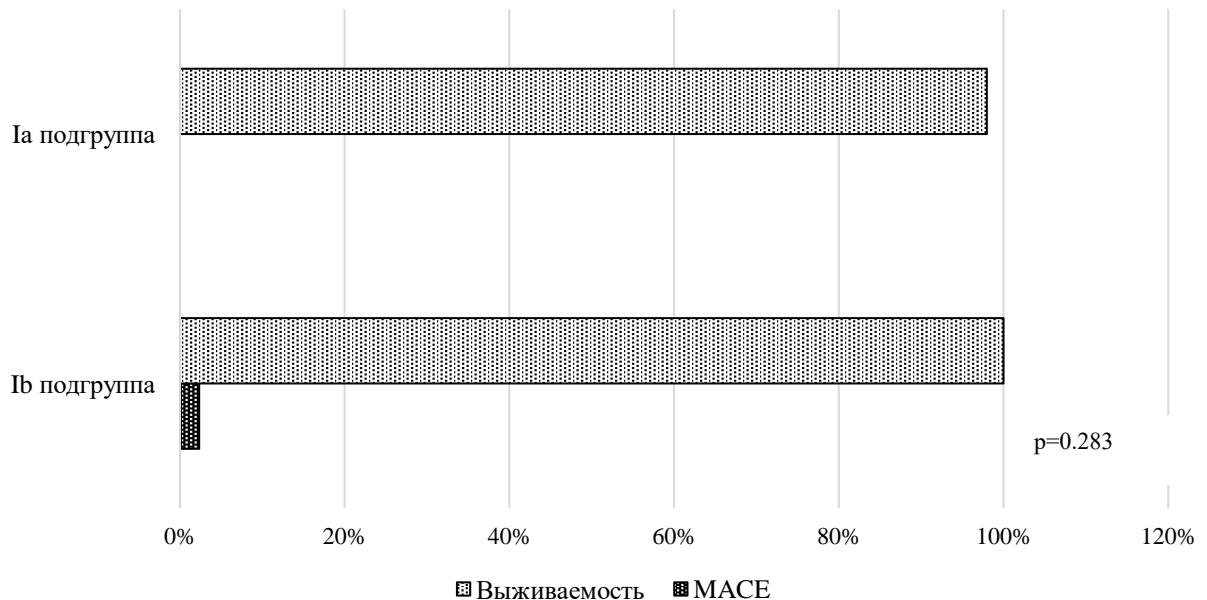


рис. 20. Суммарная частота крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем периоде у пациентов Ia и Ib подгрупп

В Ia подгруппе в течение 6 месяцев после ранее выполненного ЧКВ с имплантацией ГМС по некардиальным причинам умер 1 (2.1%) пациент.

В Ia подгруппе 1 (2.1%) пациент и в Ib подгруппе 1 (2.4%) пациент через 1 месяц после чрескожного коронарного вмешательства на фоне развившегося агранулоцитоза и выраженной тромбоцитопении были переведены на антиагрегантную монотерапию ацетилсалициловой кислотой. У пациента Ib подгруппы с имплантированным СЛП 2-го поколения на 9-ый день монотерапии АСК развилась клиническая картина рецидива стенокардии, причиной которой стал подтверждённый тромбоз стента. Пациенту была выполнена баллонная ангиопластика в месте локализации стента. У больного Ia подгруппы с имплантированным ГМС перевод на антиагрегантную монотерапию АСК не сопровождался сердечно-сосудистыми осложнениями.

В отличие от Ib подгруппы 2 (4.2%) пациентам Ia подгруппы через 4 месяца после ЧКВ выполняли хирургические вмешательства в рамках противоопухолевого лечения. Первому (2.1%) пациенту проводили частичную резекцию лимфомы левого полушария мозжечка, а второму пациенту (2.1%) – спленэктомии. Оба пациента в качестве ДАТ принимали аспирин и клопидогрел. За 5 дней до проведения хирургического вмешательства приём антиагрегантов приостанавливали и назначали нефракционированный гепарин с отменой введения в день операции. В течение первых суток после гемостаза приём двойной антиагрегантной терапии возобновляли.

В целом за этот период наблюдения при проведении оценки коронарного статуса перед каждым курсом химиотерапии были выявлены изменения еще у 9 (18.7%) пациентов Ia подгруппы и у 9 (21.4%) пациентов Ib подгруппы. Этим больным была проведена контрольная КАГ, по результатам которой было решено выполнить следующий этап реваскуляризации миокарда на других артериальных бассейнах ранее не

стентированных. Проведённые вмешательства не сопровождались осложнениями.

Таким образом, представленные ближайшие результаты эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца у больных гемобластозами, показали сопоставимую высокую эффективность ЧКВ, как у пациентов с имплантированными ГМС, так и СЛП (табл. 22).

табл. 22

Ближайшие результаты стентирования коронарных артерий

Показатель	Ia подгруппа (ГМС, n=48)	Ib подгруппа (СЛП, n=42)	Значимость различий
Смерть от всех причин, %	2.1%	0	0.347
Кардиальная смерть, %	0	0	-
Инфаркт миокарда, абс., %	0	1 (2.4%)	0.283
Тромбоз стента, абс., %	0	1 (2.4%)	0.283
TLR, абс., %	0	1 (2.4%)	0.283
МАСЕ, абс., %	0	1 (2.4%)	0.283
* $p < 0.05$ – значимые различия			

Тем не менее, стоит отметить, что пациентам с имплантированными ГМС успешно были проведены хирургические вмешательства в рамках противоопухолевого лечения. Особо важное внимание следует обратить на возникший тромбоз стента с лекарственным покрытием (2-ое поколение) на фоне перевода пациента на монотерапию АСК вследствие развившихся у него агранулоцитоза и тромбоцитопении в течение первого месяца после ЧКВ. Однако, в той же ситуации, сложившейся у пациента Ia подгруппы, перевод на монотерапию АСК не сопровождался развитием крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (рис. 21).

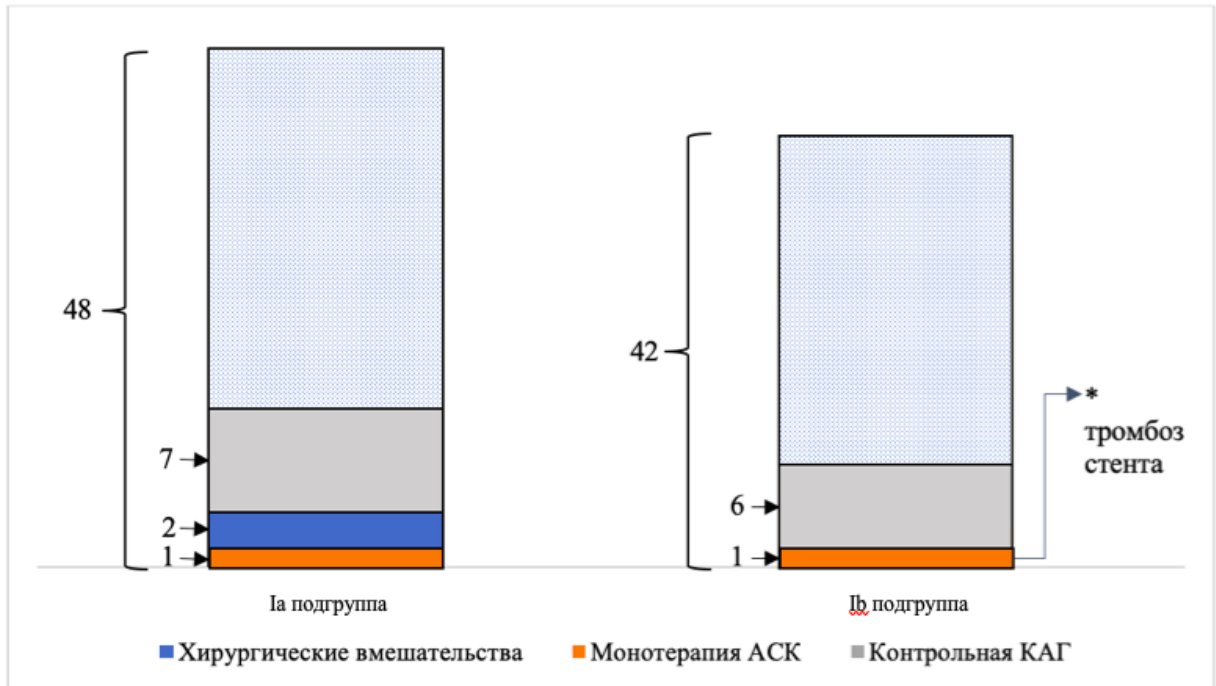


рис. 21. Клинические результаты

Отдалённые результаты стентирования коронарных артерий

Отдалённые результаты лечения пациентов были прослежены в срок до 18 месяцев.

За весь период наблюдения пациентам проводили от 1 до 14 курсов химиотерапий.

В течение 18 месяцев наблюдения итоговый показатель летальности в I группе составил 10%, во II группе – 11.7%. В одном случае во II группе смерть была по кардиальным причинам, в остальных – связана с прогрессированием онкогематологического заболевания.

За этот период еще у 4 (6.7%) пациентов II группы на фоне проведения химиотерапии наблюдали неблагоприятные сердечно-сосудистые события, потребовавшие рентгенэндоваскулярного вмешательства (рис. 22 и табл. 23).

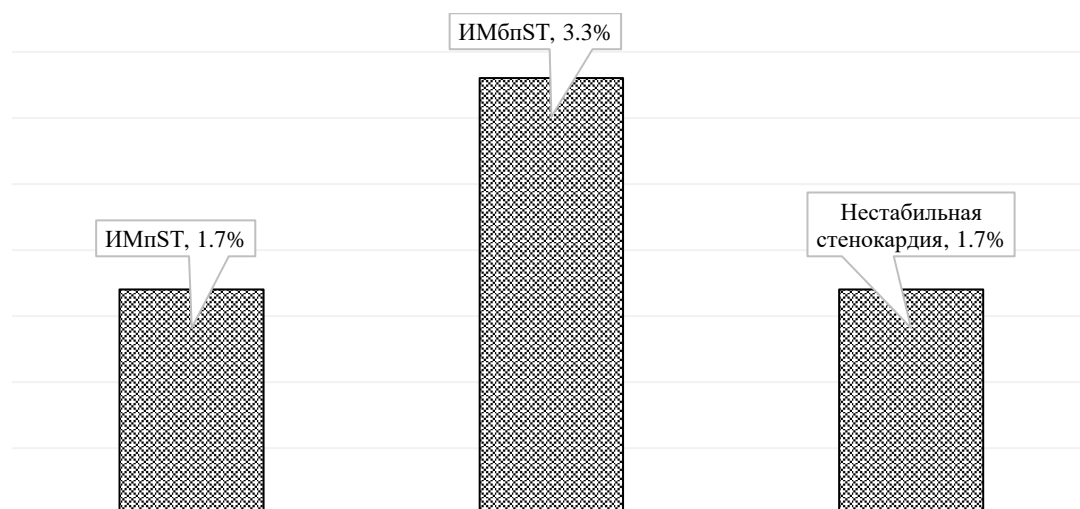


рис. 22. Сердечно-сосудистые события, развившиеся у пациентов II группы на фоне противоопухолевого лечения

табл. 23

Характеристика пациентов II группы с сердечно-сосудистыми осложнениями, развившимися на фоне противоопухолевого лечения

Число пациентов	Онкогематологический диагноз	Цель госпитализации	Кардиальные осложнения	Лечение
1 (1.7%)	фолликулярная лимфома	3 ^й курс ПХТ по схеме R-B	ИМбпST	стентирование ПКА
1 (1.7%)	множественная миелома	мобилизации СКК с использованием ГКФ и циклофосфана	ИМпST	стентирование ПНА
1 (1.7%)	диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома	рецидив после 8 курсов ПХТ по программе R-СНОР	Нестабильная стенокардия	стентирование ПНА
1 (1.7%)	В-хронический лимфолейкоз	2 ^й курс терапии по программе R-B после многочисленных ПХТ	ИМбпST	стентирование ОА

Так, у 1 (1.7%) пациента с фолликулярной лимфомой через несколько дней после проведения третьего курса полихимиотерапии по схеме R-B (ритуксимаб, бендамустин) развилась клиника острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST. Назначена оптимальная антиангинальная

медикаментозная терапия (нитроглицерин, антиагреганты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, средний поток кислорода). По шкале GRACE риск развития внутригоспитальных осложнений был средним. На фоне проводимого лечения отмечена регрессия ангинозных болей, однако в течение нескольких часов у пациента возник рецидив. Тропониновый тест был положительным. Пациенту была выполнена КАГ, на которой была выявлена симптом-связанная артерия, проведена баллонная ангиопластика со стентированием ПКА. Был имплантирован СЛП 2-го поколения «Resolute Integrity» 4.0x22 мм с инфляцией до 16 атм., T=5". При выполнении контрольной КАГ наблюдали кровоток TIMI III, отсутствие остаточных стенозов и признаков дистальной эмболии. Пациенту через 5 дней после ЧКВ была выполнена Эхо-КГ: зон нарушенной локальной кинетики не было выявлено.

Ещё 1 (1.7%) пациент с диагнозом множественной миеломы, у которого была констатирована ремиссия заболевания после 4 курсов полихимиотерапии по программе VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон), был госпитализирован для проведения мобилизации стволовых клеток крови с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и циклофосфана. Через день у больного ухудшилось состояние с возникновением интенсивных болей за грудиной, слабо купирующихся наркотическими и ненаркотическими анальгетиками. На ЭКГ было зарегистрировано острое повреждение передней стенки миокарда левого желудочка с вовлечением перегородочной, высокой боковой и верхушечной зон миокарда левого желудочка. В экстренном порядке пациенту было выполнено ЧКВ со стентированием ПНА. Был установлен ГМС «Skylor» 2.75x20 мм с инфляцией до 16 атм. По данным контрольной КАГ кровоток восстановлен (TIMI III). С диагностической целью через 3 дня после ЧКВ была проведена Эхо-КГ – умеренное расширение правого желудочка, зоны гипокинеза в области межжелудочковой перегородки. По данным контрольной ЭКГ (через 4 суток после ЧКВ): ритм синусовый,

регулярный, ЭОС горизонтальная, ЧСС 86 у/мин., замедление внутрипредсердной проводимости ($P=120$ мс), положительная динамика восстановления сегмента ST до изолинии в $V_{2,3}$.

У 1 (1.7%) пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой с поражением периферических лимфатических узлов (подчелюстных, окологлоточных, передне- и среднешейных) после 8 курсов полихимиотерапии по программе R-СНОР (ритуксимаб, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизалон) выявлен рецидив с поражением подмышечных лимфоузлов слева, внутригрудных (предтрахеоретрокавадных) лимфоузлов, левой подчелюстной слюнной железы, верхней доли правого легкого) на второй день второго противорецидивного курса полихимиотерапии (циклофосфан, идарубицин, дексаметазон, цитозар, бендамустин) появился дефицит пульса. Активных жалоб на боли за грудиной пациент не предъявлял. По данным ЭКГ диагностирована фибрилляция предсердий, нормосистолическая форма, полная блокада левой ножки пучка Гиса. К ранее назначенным блокаторам кальциевых каналов был добавлен β -адреноблокатор. Тропониновый тест был отрицательным. Признаки сердечной недостаточности не нарастали, гемодинамические показатели были стабильными. На третий день отмечалось восстановление синусового ритма. По данным ЭхоКГ появился гипокинез передней стенки левого желудочка. Было решено пациенту выполнить КАГ с последующим решением вопроса о проведении ЧКВ. На КАГ был диагностирован стеноз передней нисходящей артерии до 80%. Пациенту выполнили баллонную ангиопластику со стентированием ПНА голометаллическим стентом «STS Flex» 3.25x18 мм (инфляция до 14 атм, $T=7''$). На контрольной КАГ – кровотоков TIMI III, отсутствие остаточных стенозов и признаков дистальной эмболии. По данным Эхо-КГ (на 3 сутки после ЧКВ) отмечено улучшение локальной сократимости передней стенки ЛЖ.

Ещё у одного (1.7%) пациента с третьим ранним рецидивом В-хронического лимфолейкоза после многочисленных курсов полихимиотерапии (по программам: FMC – флударабин, циклофосфан, митоксантрон; R-CHOP – ритуксимаб, доксирубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизалон; FCR – флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) был госпитализирован в стационар с целью проведения уже второго курса терапии по программе R-B (бендамустин, ритуксимаб). На второй день химиотерапии на 40 минуте введения бендамустина у больного развился ОКС без подъема сегмента ST. ЭКГ на высоте боли: ритм синусовый, ЧСС 110 уд/мин., ЭОС нормальная, признаки гипертрофии ЛЖ, депрессия сегмента ST в отведениях III, aVF. Эхо-КГ: гипокинез по задней стенке ЛЖ. Ему была проведена баллонная ангиопластика со стентированием ОА голометаллическим стентом «Driver Sprint» 2.5x18 мм инфляцией до 15 атм. На контрольной КАГ – проходимость артерии полностью восстановлена, кровотоки TIMI III. Эхо-КГ на 3 сутки после ЧКВ: улучшение локальной сократимости задней стенки ЛЖ.

Все пациенты перед ЧКВ однократно получали нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты и одного из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. По результатам световой трансмиссионной агрегометрии тромбоцитов с АДФ у всех пациентов был отмечен целевой уровень агрегации тромбоцитов (менее 50%). Проведение ЧКВ не сопровождалось развитием осложнений. При выполнении контрольной ЭКГ после выполненного ЧКВ ни у одного пациента не отмечали признаков острого повреждения миокарда. Вследствие развившихся сердечно-сосудистых осложнений всем 4 (6.7%) пациентам было приостановлено противоопухолевое лечение до момента стабилизации кардиального статуса.

Нам удалось связаться с родственниками больных из II группы, а также обсудить этих пациентов с их лечащими врачами. Мы выяснили, что 6 (10%) пациентов скончались в результате прогрессии онкогематологического заболевания в период до 18 месяцев с момента включения в исследование.

Динамика изменений функционального класса стенокардии в течение 18 месяцев наблюдения у пациентов I и II групп представлена на *рис. 23*.

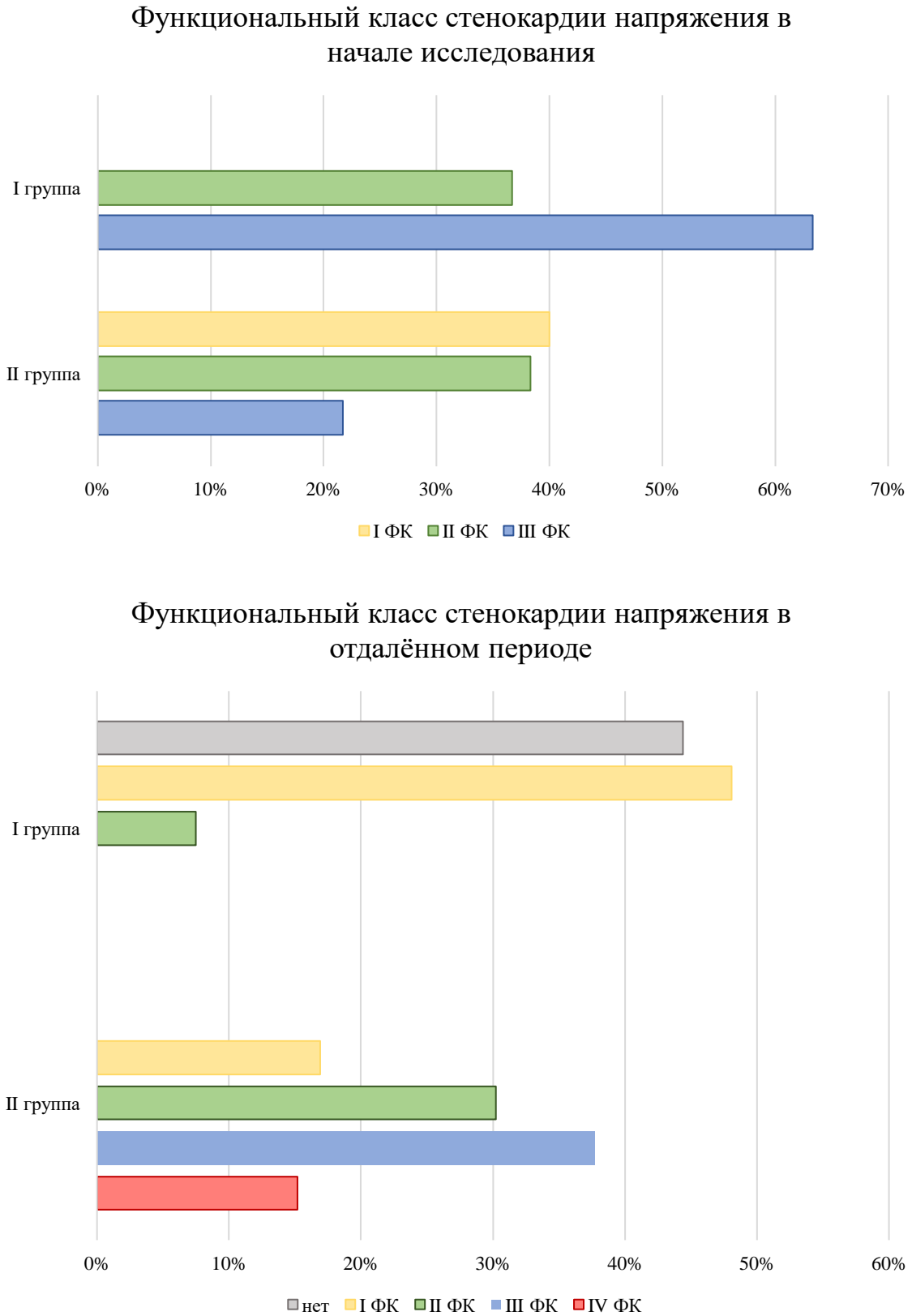


рис. 23. Динамика изменений функционального класса стенокардии у пациентов I и II групп в течение 18 месяцев наблюдения

У пациентов I группы в отдалённом периоде наблюдения отмечали клинический регресс по функциональным классам стенокардии. Так, в I группе до I ФК регресс клинической картины стенокардии был отмечен у 39 (48.1%) пациентов, до II ФК – у 6 (7.5%) пациентов. И отсутствие клинической картины стенокардии было зафиксировано у 36 (44.4%) пациентов ($p < 0.001$) (рис. 23).

В отличие от I группы среди пациентов II группы наблюдали ухудшение клинической картины стенокардии. Так, в отдалённом периоде было отмечено статистически значимое снижение количества пациентов с I ФК стенокардии до 9 (16.9%) человек ($p = 0.008$). У 8 (15.2%) пациентов была диагностирована стенокардия напряжения IV ФК ($p = 0.02$)

При проведении сравнительного анализа за комбинированную конечную точку принимали суммарную частоту крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), включающую в себя кардиальную смерть, повторный инфаркт миокарда и повторное вмешательство на стентированном сосуде (TLR) (табл. 24). В целом при сравнительном анализе результатов между исследуемыми группами не были отмечены значимые различия ($p = 0.182$) (рис. 24).

табл. 24

Отдалённые результаты лечения пациентов I и II групп

Показатель	I группы (n=90)	II группа (n=60)	Значимость различий
Кардиальная смерть, %	0	1 (1.7%)	0.220
Смерть от всех причин, %	9 (10%)	7 (11.7%)	0.746
Инфаркт миокарда, абс., %	2 (2.2%)	5 (8.3%)	0.083
Тромбоз стента, абс., %	2 (2.2%)	0	0.246
«In-stent» рестеноз, абс., %	1 (1.1%)	0	0.413
TLR, абс., %	3 (3.3%)	0	0.154
MACE, %	3 (3.3%)	5 (8.3%)	0.182
* $p < 0.05$ – значимые различия			

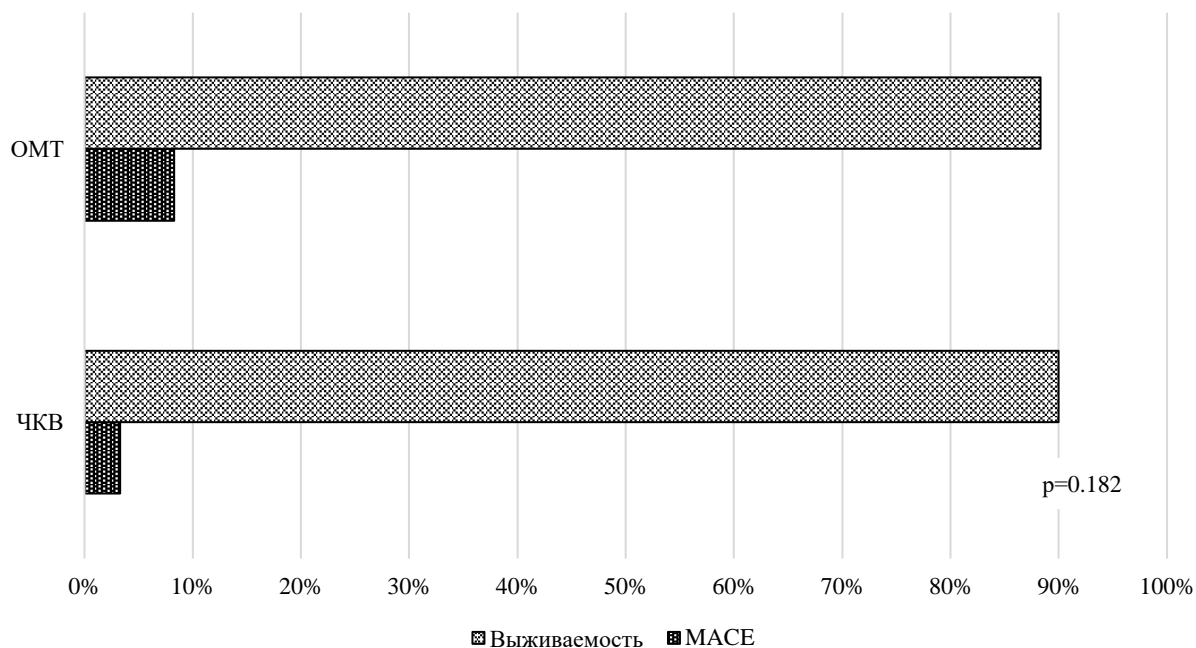


рис. 24. Суммарная частота крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов I и II групп

За весь период наблюдения итоговый показатель летальности в Ia подгруппе составил 10.4%, в Ib подгруппе – 9.5%. Все летальные исходы были по некардиальным причинам.

По суммарной частоте крупных сердечно – сосудистых событий, которая составила 2.1% - в Ia подгруппе и 4.8% - в Ib подгруппе, статистических различий между группами не выявлено ($p=0.481$) (рис. 25).

За весь период наблюдения пациентам обеих подгрупп проводили от 1 до 14 курсов химиотерапий.

Все пациенты обеих подгрупп, которым была назначена ДАТ, принимали терапию 12 месяцев. Большинство пациентов обеих подгрупп исследования принимали клопидогрел – 41 (85.4%) и 35 (83.3%) человек в Ia и Ib подгруппах соответственно. У всех больных в отдалённом периоде не наблюдали осложнений, связанных с приёмом ДАТ.

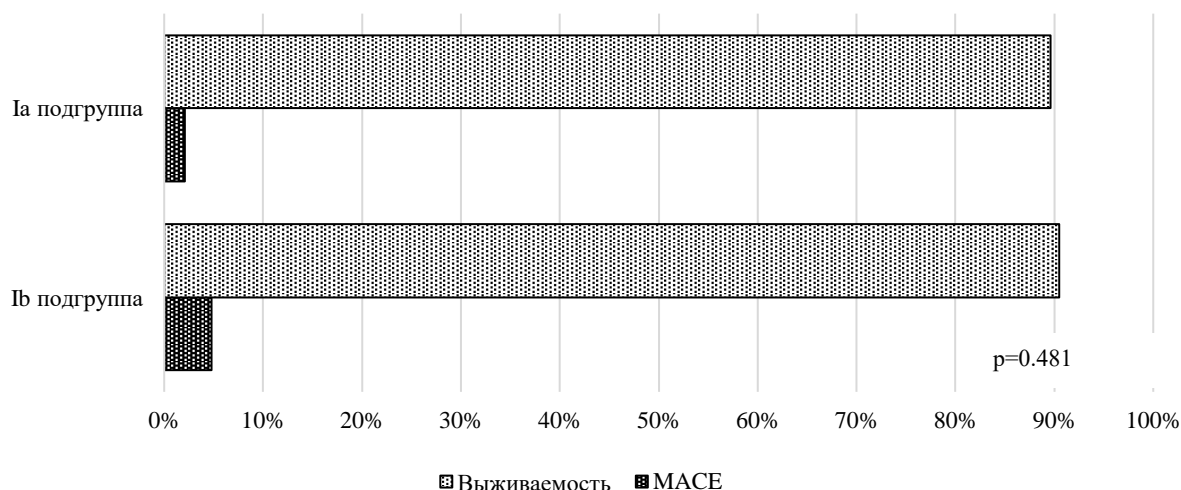


рис. 25. Суммарная частота крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдалённом периоде у пациентов Ia и Ib подгрупп

Одному пациенту (2.1%) Ia подгруппы через 9 месяцев после ЧКВ с имплантацией ГМС в рамках противоопухолевого лечения проводили спленэктомия. Весь период до операции пациент принимал аспирин и клопидогрел. За 5 дней до проведения операции приём антиагрегантов приостанавливали и назначали низкомолекулярный гепарин с отменой введения в день операции. Через 6 часов после гемостаза приём двойной антиагрегантной терапии возобновили. Хирургическое вмешательство не сопровождалось осложнениями.

В Ib подгруппе у одного (2.4%) пациента через 11 месяцев после ранее выполненного ЧКВ на фоне проведения очередного курса полихимиотерапии возникла картина рецидива стенокардии. Причиной рецидива стенокардии стал подтверждённый на КАГ поздний тромбоз ранее имплантированного СЛП 1 поколения. Пациенту было выполнено повторное коронарное вмешательство - баллонная ангиопластика.

В Ia подгруппе через 17 месяцев после ранее проведённого ЧКВ один (2.1%) пациент обратился с симптомами стенокардии. Ему было проведено обследование, включающее коронарную ангиографию, по результатам

которой был выявлен критический рестеноз в стенке. После чего больному была выполнена целевая реваскуляризация (баллонная ангиопластика).

В отдалённом периоде пациентам проводили эхокардиографическое исследование, по данным которого средний показатель фракции выброса ЛЖ (по Симпсону) составил 59.4% в Ia подгруппе и 58.7% в Ib подгруппе. В обеих подгруппах наблюдали незначительное снижение среднего показателя фракции выброса ЛЖ на фоне проведения курсов химиотерапии ($p > 0.05$) (рис. 26).

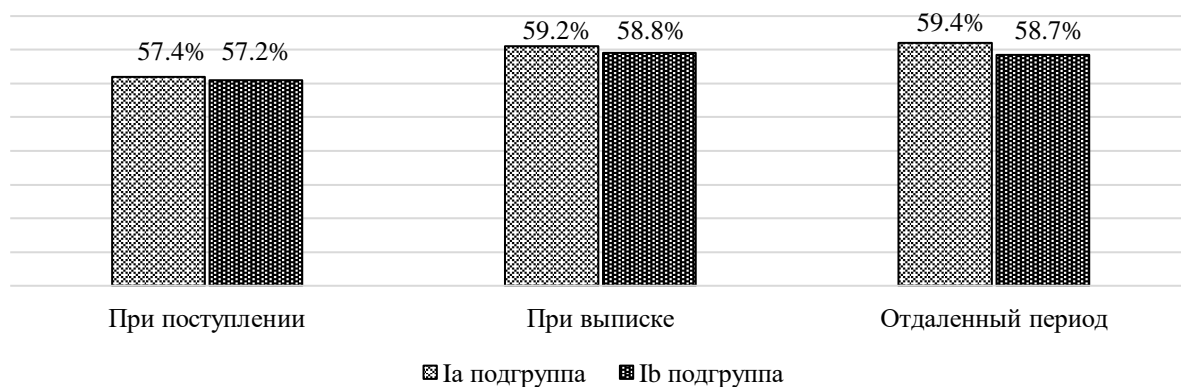


рис. 26. Динамика средних показателей фракции выброса ЛЖ

Динамика эхокардиографических показателей глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ представлена в табл. 25.

табл. 25

Динамика морфофункциональных показателей ЛЖ

Показатель	При поступлении		При выписке		В отдалённом периоде	
	Ia подгруппа	Ib подгруппа	Ia подгруппа	Ib подгруппа	Ia подгруппа	Ib подгруппа
Конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, мм	49.5±5.36	48.5±5.72	49.7±5.01	48.6±5.59	49.6±5.03	48.6±5.59
Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, мм	31.8±2.14	32.1±1.88	31.9±2.23	32.1±1.93	32±2.1	32.1±1.77
Конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, мл	117.6±22.8	116.9±20.9	117.7±22.6	117.2±20.6	118±22.3	117.3±20.5

Конечный систолический объем (КСО) ЛЖ, мл	35±3.78	35.3±3.4	35±3.72	35.4±3.4	35.2±3.75	35.5±3.4
ТМЖП, см	1.04±0.1	1.04±0.1	1.04±0.1	1.04±0.1	1.05±0.1	1.04±0.1
ТЗСЛЖ, см	1.01±0.05	1.02±0.05	1.01±0.05	1.02±0.05	1±0.06	1.01±0.04

При проведении сравнительного анализа всего периода наблюдения за комбинированную конечную точку принимали суммарную частоту крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), включающую в себя кардиальную смерть, повторный инфаркт миокарда и повторное вмешательство на стентированном сосуде (TLR). За 18 месяцев наблюдения исследуемые группы не имели статистических различий по MACE ($p=0.481$) (табл. 26).

табл. 26

Отдалённые результаты лечения пациентов Ia и Ib подгрупп

Показатель	Ia подгруппа (ГМС, n=48)	Ib подгруппа (СЛП, n=42)	Значимость различий
Кардиальная смерть, %	0	0	-
Смерть от всех причин, %	5 (10.4%)	4 (9.5%)	0.888
Инфаркт миокарда, абс., %	0	2 (4.8%)	0.127
Тромбоз стента, абс., %	0	2 (4.8%)	0.127
«In-stent» рестеноз, абс., %	1 (2.1%)	0	0.347
TLR, абс., %	1 (2.1%)	2 (4.8%)	0.481
MACE, %	1 (2.1%)	2 (4.8%)	0.481

**p < 0.05 – значимые различия*

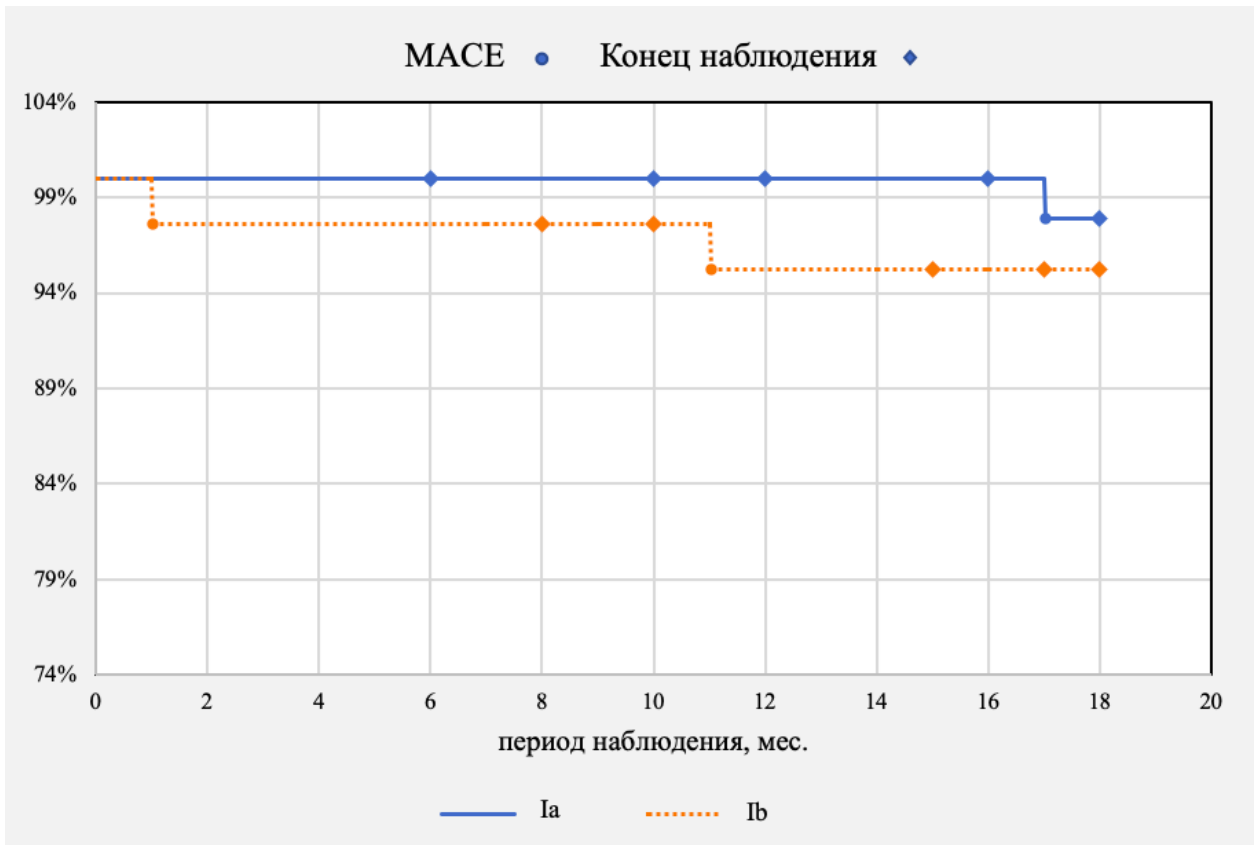


рис. 27. Кривая выживаемости, свободная от крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

1.5. Клинические примеры

1. *Клинический пример успешного эндоваскулярного лечения онкогематологического больного с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST, который развился на фоне проведения химиотерапии.*

Пациент Т, 70 лет.

Диагноз: Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST. Фолликулярная лимфома 1-2 цитологического типа, нодулярно-диффузный характер роста, FLIP1-1 II, с поражением подвздошных лимфатических узлов справа в виде конгломератов до 8.5 см. Лимфостаз нижних конечностей. Гипертоническая болезнь II ст., риск 4. Аденома предстательной железы.

Пациент Т. был госпитализирован в стационар для проведения третьего курса полихимиотерапии по схеме R-B (ритуксимаб, бендамустин).

Из анамнеза известно, что больной длительное время наблюдается кардиологом по поводу артериальной гипертензии. Регулярно принимал β-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины, препараты АСК.

На 3^й дней после проведения третьего курса химиотерапии по схеме R-B (ритуксимаб, бендамустин) развилась клиника острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST. Назначена оптимальная антиишемическая медикаментозная терапия (нитроглицерин, антиагреганты, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, средний поток кислорода). По шкале GRACE риск развития внутригоспитальных осложнений был средним.

Состояние при поступлении: средней степени тяжести. Кожа и видимые слизистые обычной окраски. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, ЧДД 18 в минуту. Сердечные тоны приглушены. ЧСС – 71 уд/мин, АД – 130/90 мм.рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Перистальтика активная. Мочеиспускание самостоятельное, свободное, безболезненное. Ассиметричный отёк правого бедра и голени, пастозность голени левой ноги. Расчёсы на передней поверхности правой голени. Лимфостаз.

Результаты обследования:

Тропониновый тест негативный.

Общий анализ крови: гемоглобин 125 г/л, эритроциты $4.90 \times 10^{12}/л$, средний объем эритроцита 80.00 фл, среднее содержание Hb в эритроците 26.00 пг, гематокрит 0.39, тромбоциты $232.0 \times 10^9/л$, лейкоциты $5.30 \times 10^9/л$.

Биохимический анализ крови: мочевина 5.8 ммоль/л, креатинин 82 мкмоль/л, билирубин общий 15.2 мкмоль/л, калий 4.30 ммоль/л, натрий 135.0 ммоль/л, кальций общий 2.23 ммоль/л, АСТ 11.9 Е/л, АЛТ 9.2 Е/л, ЛДГ 345 Е/л.

Эхокардиография: аорта 45 мм, левое предсердие 66 мм, КДР 53 мм, КСР 33 мм, ТМЖП 12мм, ТЗСЛЖ 12 мм, небольшой кальциноз оснований створок аортального клапана, амплитуда раскрытия 20 мм, умеренный кальциноз митрального кольца, СДЛА 28-30 мм.рт.ст., КДО 135 мл, КСО 44 мл, УО 91 мл, ФИ 67%. Определяются зоны нарушения локальной кинетики по типу гипокинеза по задней стенке левого желудочка.

Электрокардиография: ритм синусовый, ЧСС 75 ударов в минуту. Нормальное направление ЭОС. Признаки гипертрофии левого желудочка.

На фоне проводимого лечения отмечена регрессия ангинозных болей, однако в течение 3 часов у пациента возник рецидив.

Тропониновый тест был положительным.

Электрокардиография (на высоте боли): ритм синусовый, ЧСС 88 ударов в минуту. Депрессия сегмента ST в отведениях III, aVF, V5 более 1 мм. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Принято решение о выполнении пациенту коронарной ангиографии, по результатам которой были выявлены критический стеноз проксимального сегмента ПКА и хроническая окклюзия среднего сегмента ПКА (рис. 28).

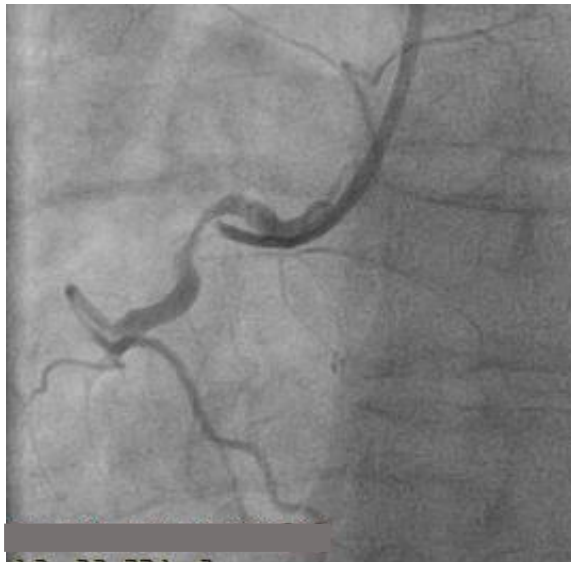


рис. 28. Исходная ангиография системы правой коронарной артерии

Пациенту была выполнена реканализация правой коронарной артерии, баллонная ангиопластика проксимального и среднего сегментов ПКА со стентированием. Были имплантированы СЛП 2-го поколения «Resolute Integrity» 3.00x18 мм и «Resolute Integrity» 3.5x22 мм.



рис. 29. Ангиограмма этапа реканализации правой коронарной артерии

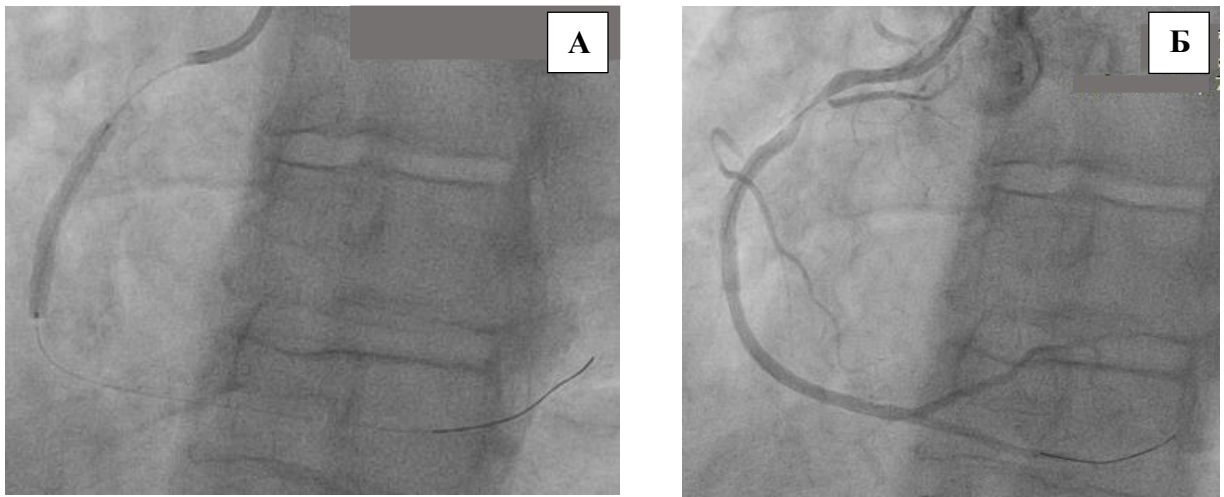


рис. 30. Ангиограммы:

- А) Баллонная ангиопластика среднего сегмента ПКА;
- Б) Стентирование среднего сегмента ПКА

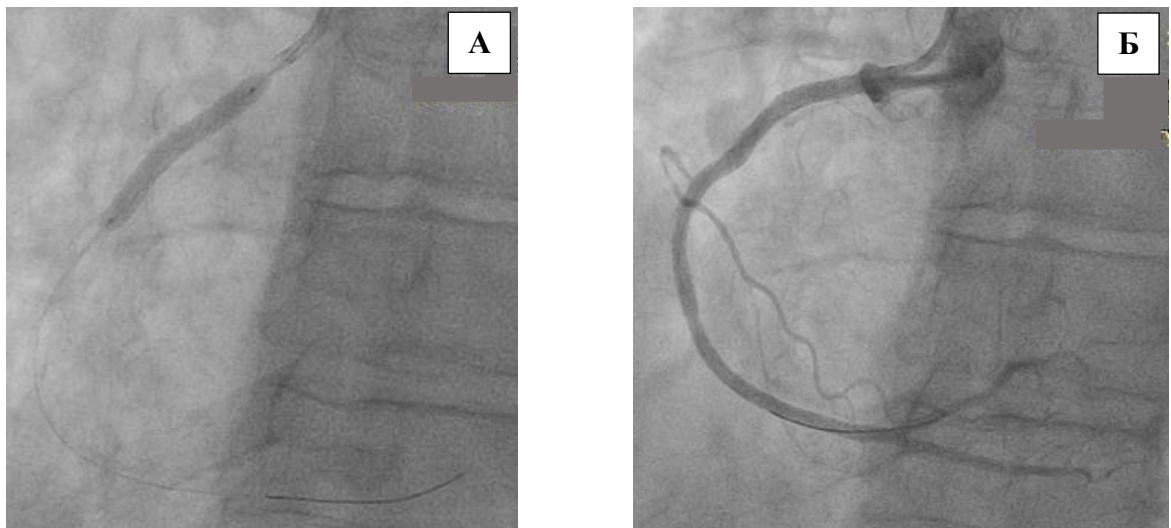


рис. 31. Ангиограммы:

- А) Баллонная ангиопластика проксимального сегмента ПКА;
- Б) Стентирование проксимального сегмента ПКА

При выполнении контрольной КАГ наблюдали кровоток ТІМІ ІІІ, отсутствие остаточных стенозов и признаков дистальной эмболии.

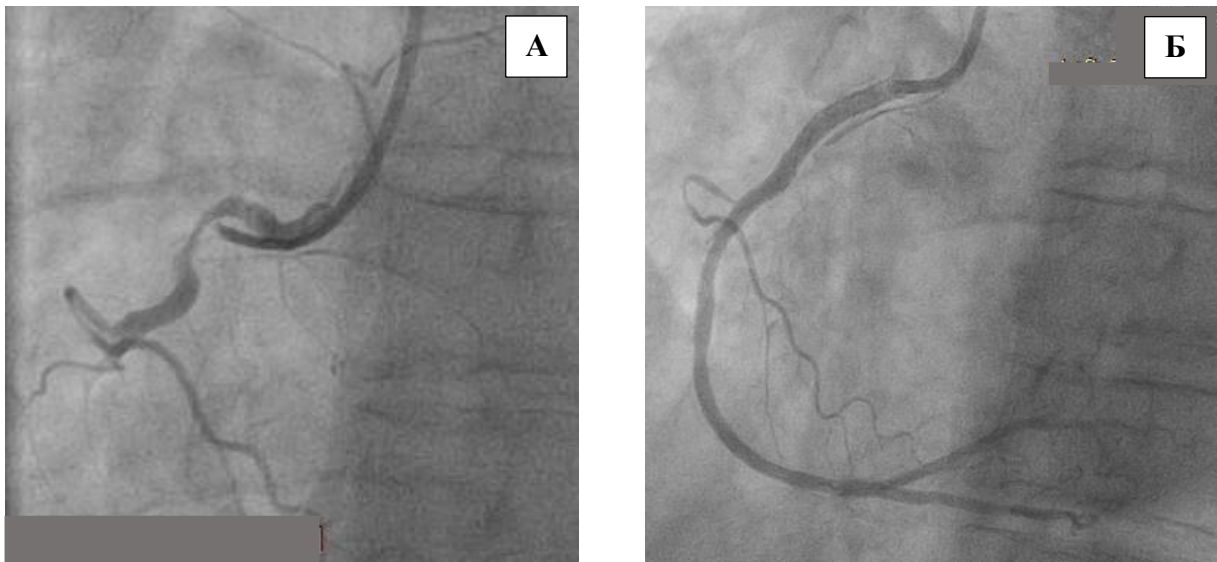


рис. 32. Финальный результат стентирования симптом-связанной ПКА: А – ангиограмма до вмешательства (визуализируются критический стеноз в проксимальном сегменте ПКА и хроническая окклюзия среднего сегмента ПКА); Б – ангиограмма после имплантации стентов (просвет правой коронарной артерии полностью восстановлен)

В течение 1-х суток после ЧКВ пациента наблюдали в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Пациенту через 4 дня после ЧКВ была выполнена Эхо-КГ: зон нарушенной локальной кинетики не было выявлено. Пациент был выписан под наблюдение гематолога и кардиолога по месту жительства в стабильном состоянии на 9-ые сутки. Очередное введение химиопрепаратов было запланировано через месяц.

2. Клинический пример успешного эндоваскулярного лечения онкогематологического больного с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST, который развился на фоне проведения химиотерапии.

Пациент Г, 60 лет.

Диагноз: Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST. Множественная миелома, протекающая с парапротеинемией А-каппа, III А стадия по Durie-Salmon, I стадия по ISS. Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст.,

риск 4. Недостаточность кровообращения I ФК (NYHA). Двусторонняя пневмония. Язвенная болезнь в стадии ремиссии.

Пациент Г. был госпитализирован в стационар для проведения мобилизации стволовых клеток крови с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и циклофосфана.

Через день у больного ухудшилось состояние с возникновением интенсивных болей за грудиной, слабо купирующихся наркотическими и ненаркотическими анальгетиками.

Состояние при поступлении: тяжёлое. Пациент был в сознании, контактен, адекватен, ориентирован в месте, времени и собственной личности. Очаговой неврологической и менингеальной симптоматики не наблюдалось. Кожные покровы бледные, нормальной влажности, чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Температура тела 36,6 °С. ЧДД 17-21 в мин., SpO₂ 97-100% при дыхании атмосферным воздухом. Дыхание через естественные дыхательные пути свободное. Аускультативно выслушивалось везикулярное дыхание, ослаблено в нижних отделах с двух сторон. Сердечный ритм правильный. АД 145/86 мм.рт.ст., ЧСС 110 ударов в мин. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, перистальтика выслушивалась. Диурез свободный, дизурии не было. Периферических отеков не наблюдалось.

Результаты обследования:

Тропонин-Т тест положительный.

Общий анализ крови: гемоглобин 115 г/л, тромбоциты 150.0×10^9 /л, лейкоциты 11.1×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: мочевины 3.5 ммоль/л, креатинин 53 мкмоль/л, хлор 107 ммоль/л, натрий 134.0 ммоль/л, кальций общий 0.96 ммоль/л, АСТ 24.4 Е/л, АЛТ 35.4 Е/л, глюкоза 9.2 ммоль/л.

Электрокардиография: острое повреждение передней стенки миокарда левого желудочка с вовлечением перегородочной, высокой боковой и верхушечной зон миокарда левого желудочка (рис. 33).



рис. 33. Исходная ЭКГ

В экстренном порядке пациенту была выполнена коронарная ангиография, по результатам которой была выявлена острая окклюзия проксимального сегмента передней нисходящей артерии (рис. 34).



рис. 34. Исходная ангиография системы левой коронарной артерии

Пациенту была выполнена реканализация передней нисходящей артерии, баллонная ангиопластика проксимального сегмента ПНА со стентированием. Был установлен ГМС «Skylor» 2.75x20 мм.

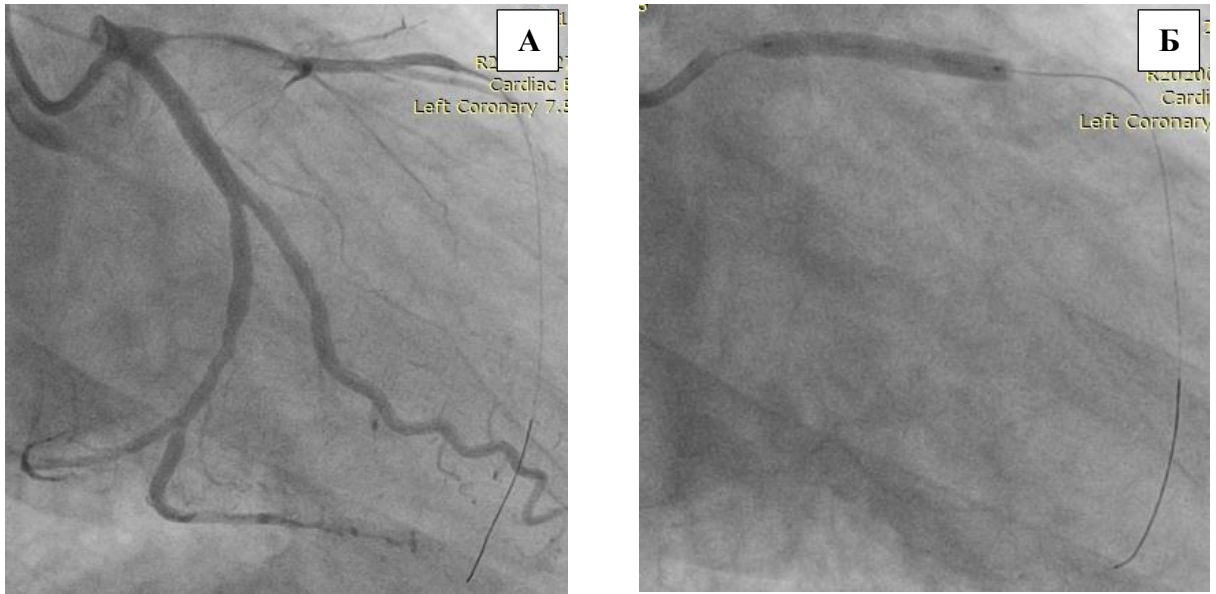


рис. 35. Ангиограммы: А) Этап реканализации ПНА;
Б) Баллонная ангиопластика ПНА

По данным контрольной КАГ кровотоки восстановлены (TIMI III).
Признаков диссекции, тромбозов и дистальной эмболии не выявлено.

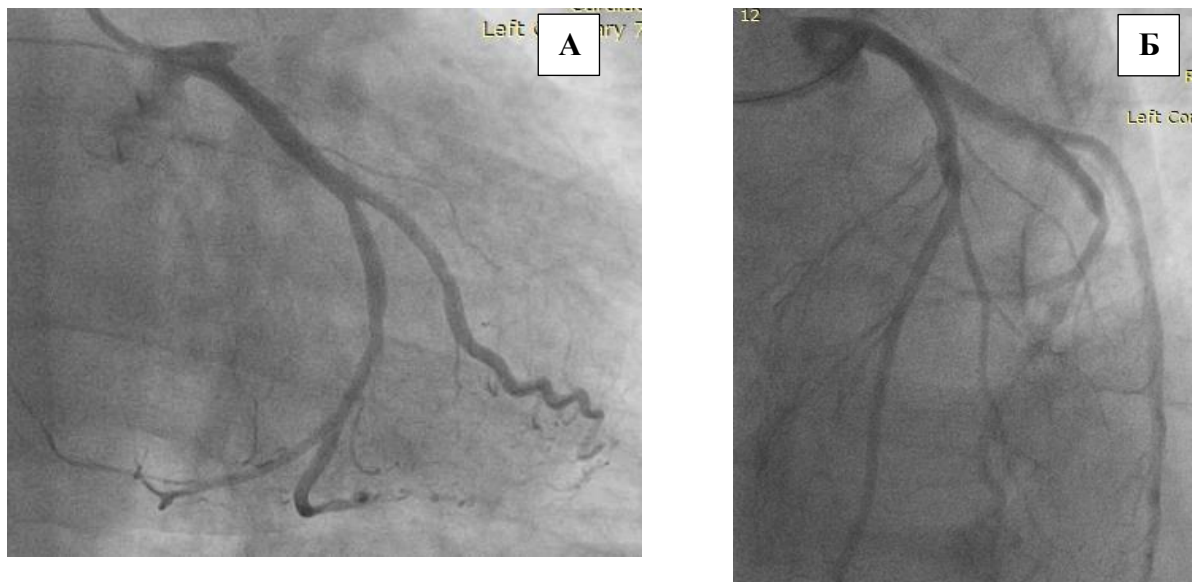


рис. 36. Финальный результат стентирования симптом-связанной ПНА: А – ангиограмма до вмешательства (визуализируются острая окклюзия проксимального сегмента ПНА); Б – ангиограмма после имплантации стента (просвет ПНА полностью восстановлен)

На ЭКГ, выполненной сразу после ЧКВ, наблюдается положительная динамика восстановления сегмента ST до изолинии.

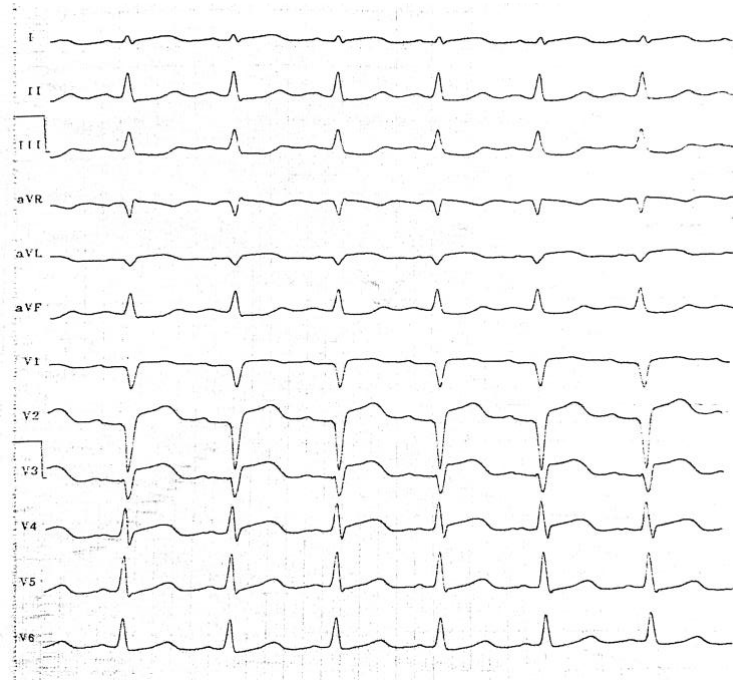


рис. 37. ЭКГ, выполненное сразу после ЧКВ

В течение 1-х суток после ЧКВ пациента наблюдали в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Послеоперационный период протекал без осложнений.

С диагностической целью через 3 дня после ЧКВ была проведена Эхо-КГ – умеренное расширение правого желудочка, зоны гипокинеза в области межжелудочковой перегородки.

По данным контрольной ЭКГ (через 4 суток после ЧКВ): ритм синусовый, регулярный, ЭОС горизонтальная, ЧСС 86 у/мин., замедление внутрипредсердной проводимости ($P=120$ мс), положительная динамика восстановления сегмента ST до изолинии в $V_{2,3}$.

Пациент был выписан под наблюдение гематолога и кардиолога по месту жительства в стабильном состоянии на 8-ые сутки. Очередная консультация онкогематолога была назначена через 2 недели.

Представленные клинические примеры демонстрируют связь между химиотерапией и развитием острых коронарных событий. Химиотерапия

может служить фактором развития прогрессирования ишемической болезни сердца у больных гемобластозом.

3. Клинический пример применения голометаллического стента при проведении ЧКВ у пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Пациент Б., 72 года.

Диагноз: Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением левой миндалины, подчелюстных и шейных лимфоузлов, лимфоузлов малого таза слева с вовлечением правой подвздошной кости, подвздошной и ягодичной мышц, с дислокацией и компримированием сосудисто-нервного пучка слева. Состояние после 4 курсов ПХТ по программе mNHL-BFM-90 с ритуксимабом, 1 курса R-СНОР. ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Желудочковая экстрасистолия III градации по Lown. Гипертоническая болезнь II ст., ХСН 2ФК (по NYHA).

По данным коронарной ангиографии выявлен критический стеноз среднего сегмента ПКА.

В 2016 году пациенту выполнили баллонную ангиопластику с последующей имплантацией стента «Driver Sprint» 2.75x24 мм с инфляцией до до 16 атм, T=10". Контрольная коронарография: геометрия сосуда восстановлена, резидуальных стенозов нет, кровотока TIMI III.

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. На 5-ые сутки после ЧКВ пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

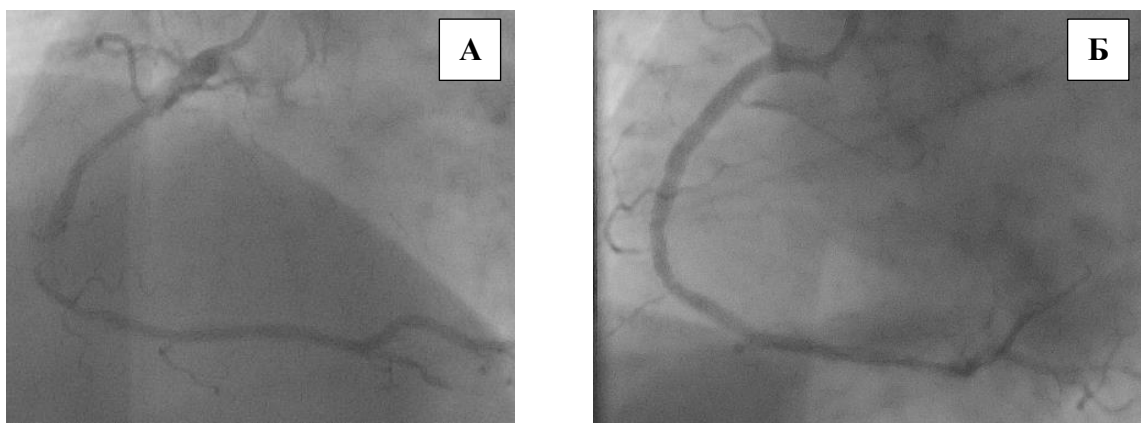


рис. 38. Ангиограммы: А) до вмешательства; Б) после имплантации стента «Driver Sprint»

Через 17 месяцев после ЧКВ пациент обратился с симптомами стенокардии. За этот период пациенту было проведено следующее противоопухолевое лечение: лучевая терапия на область подвздошной кости в СОД 30 Гр., 2 курса R-GEMOX, 1 курс натулан-преднизолон-вепезид, 1 курс мабтера-натулан-6-МП-дексаметазон. У пациента наблюдали прогрессию онкогематологического заболевания.

На контрольной ангиографии был выявлен критический рестеноз в стенке в среднем сегменте ПКА. После чего больному была выполнена целевая реваскуляризация: произведена баллонная дилатация участков рестеноза с использованием баллонных катетеров Euphora 2.0 x 20 мм, Euphora 2.5 x 15 мм, InPact Falcon 3 x 30 мм (с лекарственным покрытием). Контрольная коронарография: проходимость сосуда восстановлена, дистальной эмболии нет, кровотоков TIMI III.

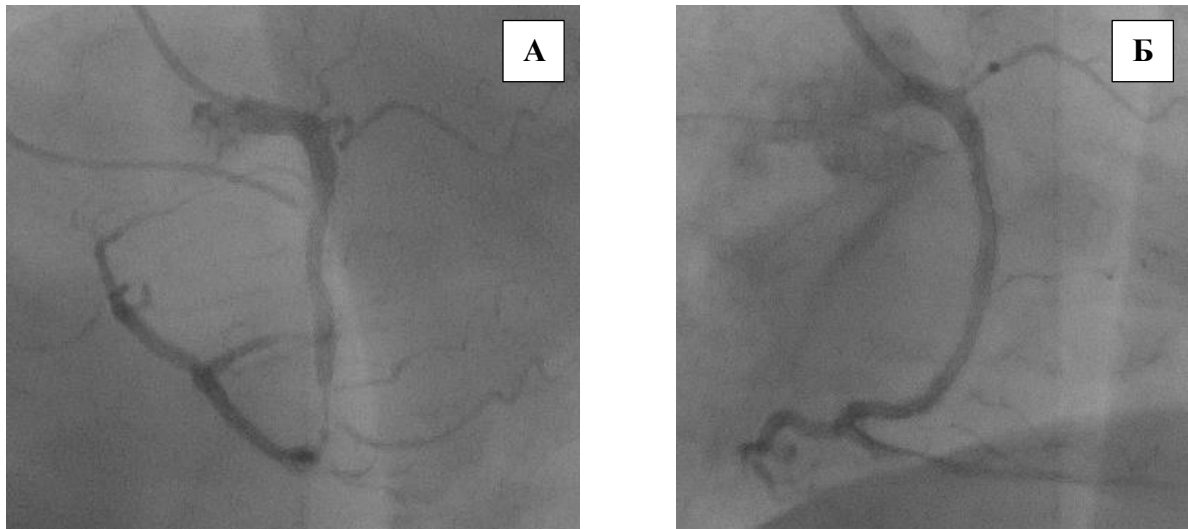


рис. 39. Ангиограммы: А) до повторного вмешательства; Б) после баллонной ангиопластики

После ЧКВ состояние больного удовлетворительное, рецидивирующих приступов стенокардии не наблюдали, отрицательной динамики по данным ЭКГ и ЭхоКГ зарегистрировано не было. Пациент был выписан из стационара на 5-ые сутки после повторного ЧКВ.

Данный клинический пример демонстрирует единственный случай развития рестеноза голометаллического стента у больного гемобластомом. Следует отметить, что за этот период пациенту было проведено несколько курсов химиотерапии, а также лучевая терапия, которая могла выступить фактором для развития рестенозического поражения ранее имплантированного стента.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца и онкологические заболевания по-прежнему занимают лидирующие места в структуре причин смертности во всём мире. Принимая во внимание такие факторы как, рост заболеваемости ишемической болезнью сердца и гемобластозами, а также успешные разработки в области лечения этих патологий, можно предположить, что в будущем частота сочетания этих заболеваний будет только расти и в клинической врачебной практике будут чаще встречаться такие пациенты.

В настоящее время для лечения ишемической болезни сердца широко применяют эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией. Однако до сих пор отсутствуют рекомендации по выполнению чрескожных коронарных вмешательств у больных гемобластозами.

Пациенты с гемобластозами относятся к группе больных высокого риска развития крупных неблагоприятных кардиальных событий на фоне проведения кардиотоксического лечения. Следует также учитывать особенности самого злокачественного заболевания крови, которое в большинстве случаев сопровождается анемическим синдромом, нарушениями гемостаза и необходимостью проведения хирургических вмешательств. Также стоит подчеркнуть то, что гемобластозы отличаются не только широким спектром клинических проявлений, но и степенью тяжести и скоростью развития самого патологического процесса, влияющего на прогноз жизни больного.

Ишемическая болезнь сердца, развившаяся до момента установки онкогематологического диагноза или во время противоопухолевого лечения, серьёзно осложняет дальнейшую лечебную тактику и оттягивает клиническую картину основного заболевания. Больные гемобластозами нуждаются в динамическом наблюдении за изменениями кардиального статуса с целью своевременного принятия решения о выборе лечебной

тактики по устранению имеющейся или развившейся кардиальной патологии, в том числе и коронарной болезни сердца.

Безусловно эти больные нуждаются не только в индивидуальном, но и в междисциплинарном подходе к лечению с участием онкогематологов, кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов и врачей рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения.

Основной целью данной диссертационной работы было изучение особенностей эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца у больных гемобластозами.

В данном исследовании было проанализировано лечение ишемической болезни сердца у 150 больных гемобластозами. Все включённые в исследование пациенты были разделены на 2 группы.

По критериям включения в исследование была сформирована основная группа из 90 пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гемобластоза, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство. С целью изучения эффективности эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца в группу сравнения были включены 60 больных гемобластозами, для лечения ИБС которых применяли оптимальную медикаментозную терапию без эндоваскулярной реваскуляризации.

Для проведения сравнительной оценки применения стентов с антипролиферативным покрытием и без него при чрескожных коронарных вмешательствах у больных гемобластозами включённые в I группу 90 пациентов дополнительно методом «конвертов» были рандомизированы в две подгруппы.

Ia подгруппа (n=48) – пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и гемобластоза, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией голометаллических стентов (ГМС).

Ib подгруппа (n=42) – пациенты с сочетанием ишемической болезни сердца и гемобластоза, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство с имплантацией стентов с лекарственным покрытием (СЛП).

Следует отметить, что пациенты, включённые в исследование, имели активное злокачественное новообразование кроветворной и лимфатической ткани и проходили по этому поводу курсовое противоопухолевое лечение.

С целью изучения взаимосвязи противоопухолевой терапии с развитием и прогрессированием ишемической болезни сердца нами были проанализированы по базе данных клиники 984 больных гемобластозами возрастом от 45 до 84 лет, первично госпитализированных для проведения противоопухолевой терапии за один календарный год. Из этих больных гемобластозами у 82 (8.3%) пациентов стабильная стенокардия была диагностирована до начала противоопухолевого лечения, а именно у 27 (7.2%) мужчин и у 22 (6.7%) женщин возрастной группы от 45 до 64 лет и у 16 (12.6%) мужчин и у 17 (10.9%) женщин возрастом от 65 до 84 лет. Полученные результаты оказались вполне сопоставимы с показателями распространенности стабильной стенокардии в общей популяции, по данным которых распространенность стенокардии увеличивается с 5–7% среди женщин в возрасте от 45 до 64 лет до 10–12% среди женщин в возрасте от 65 до 85 лет, а среди мужчин с 4–7% в возрасте от 45 до 64 лет до 12–14% в возрасте от 45 до 64 лет. [32]

При проведении анализа распространенности и характера тяжести стабильной стенокардии среди больных гемобластозами, оставшихся под наблюдением в течение 12 месяцев после начала противоопухолевой терапии, было отмечено, что за этот период в 1.6 раз увеличивается доля пациентов с III функциональным классом, а в первые 6 месяцев наблюдения - в 1.5 раза число онкогематологических пациентов со стабильной стенокардией в целом.

Приведенные выше результаты позволяют нам сделать заключение о взаимосвязи онкогематологического заболевания и связанной с ним противоопухолевой терапией с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных гемобластозами.

Данная информация не только раскрывает актуальность изучения диагностики и лечения ИБС у пациентов с гемобластозами, а также подчеркивает необходимость в более пристальном внимании к этим больным со стороны «сердечной команды» и в целом в междисциплинарном подходе к лечению таковых.

Для изучения особенностей эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца, пациентам I группы в межкурсовой период противоопухолевого лечения, в среднем за 10 дней до следующего курса химиотерапии, проводили оценку кардиального статуса и плановую эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда.

Перед проведением плановых чрескожных коронарных вмешательств, учитывая сложность группы пациентов и риски развития тромбогемаррогических осложнений у них, мы рутинно проводили анализ агрегационной способности тромбоцитов путём световой трансмиссионной агрегометрии тромбоцитов с аденозиндифосфатом с целью выявления эффективности ранее назначенной двойной антиагрегантной терапии. Таким образом, 15 (16.7%) пациентам I группы необходимо было изменить схему ранее назначенной ДАТ.

По полученным результатам можно сделать вывод, что применение анализа агрегации тромбоцитов с АДФ перед эндоваскулярными вмешательствами у онкогематологических больных позволяет в разы снизить возможный риск и предотвратить развитие тромботических осложнений ввиду неэффективности ранее назначенной ДАТ.

Особо стоит подчеркнуть, что в I и II группах у подавляющего большинства пациентов был диагностирован анемический синдром: у 72 (80%) и у 46 (76.7%), соответственно. А, как известно, анемия может служить фактором прогрессирования ишемических процессов и играть роль в развитии сердечной недостаточности, тем самым, повышая риск фатального исхода при остром инфаркте миокарда. Следует выделить и то, что по результатам лабораторных анализов у более трети больных и I, и II группы

на момент включения в исследование была диагностирована тромбоцитопения лёгкой степени тяжести. Более половины пациентов обеих групп страдали артериальной гипертензией. Кроме того, по данным коронарной ангиографии почти у четверти пациентов I группы наблюдали кальциноз коронарных артерий.

Несмотря на вышеизложенное и вне зависимости от типа имплантированных стентов эндоваскулярное лечение ишемической болезни сердца у больных гемобластозами оказалось безопасным хирургическим методом и нам удалось достигнуть ангиографического успеха в более чем 97% случаев. Во время эндоваскулярного вмешательства мы не отмечали развитие диссекций и разрыва коронарных артерий, интраоперационного инфаркта миокарда и кардиальной смерти, только у одного больного наблюдали кровоток ТІМІ ІІ по причине выраженного спазма коронарной артерии. Указанную проблему нам удалось решить введением нитроглицерина интракоронарно.

Пациенты обеих подгрупп от 4 до 7 дней находились в хирургическом отделении под наблюдением кардиологов и врачей рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения. Этот период у 2 (4.8%) пациентов ІІ группы осложнился развитием кровотечения из места пункции общей бедренной артерии с анемическим синдромом и значимым снижением уровня гемоглобина. Обоим больным была произведена трансфузия двух доз эритроцитарной массы. У 1 (2.1%) пациента І группы на 6-ой день после ЧКВ возникло носовое кровотечение, которое потребовало гемостаза наложением турунды в левый носовой ход. Во всех трёх случаях проведённое лечение имело положительный клинический эффект.

Также у всех пациентов после проведённого ЧКВ наблюдали клинический регресс стенокардии на І и более функциональных классов.

По результатам крупного рандомизированного исследования ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches), которое проводили в 320 клинических

центрах 37 стран, не удалось доказать превосходства чрескожного коронарного вмешательства над медикаментозной терапией. В нём приняли участие около 5000 пациентов, средний возраст которых составлял 64 года. Пациенты были разделены на 2 группы, в одной из них применяли инвазивные методы реваскуляризации миокарда, в другую группу были включены пациенты, которым было назначено только медикаментозное лечение. Наблюдение длилось в среднем 3 года. Критериями исключения из исследования ISCHEMIA были: стеноз ствола ЛКА >50%, ФВ ЛЖ <35%, ХСН III-IV ФК, недавний ИМ, ЧКВ или АКШ в течение предшествующего года, СКФ <30 мл/мин, а также в исследование не были включены пациенты с тяжёлой стенокардией. При оценке результатов, полученных к 6-му месяцу исследования, между группой пациентов, которым применяли инвазивную тактику лечения ИБС, и группой пациентов, находящихся на консервативной терапии, не было отмечено различий по первичным конечным точкам, включающим кардиальную смерть, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, сердечную недостаточность, предотвращённую остановку сердца (ОР 1.9; ДИ 95% от 0.8 до 3.0) [124].

Так и в нашем исследовании вне зависимости от стратегии лечения – инвазивная или консервативная - не были отмечены статистические различия по частоте развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0.551; ДИ 95% от 0.111 до 2.742, $p=0.341$) в течение 6 месяцев наблюдения.

В ближайшем периоде наблюдения всем пациентам продолжали проводить противоопухолевое лечение, включающее химиотерапию, мобилизацию стволовых кроветворных клеток и лучевую терапию. На этом фоне у 2 (3.3%) пациентов II группы отмечали развитие картины острого коронарного синдрома, а именно у одного был зафиксирован ИМбпST и у второго - нестабильная стенокардия. Ещё один (1.7%) пациент, со слов родственников, умер дома до приезда бригады скорой помощи вследствие

инфаркта миокарда. В I группе за этот период наблюдали тромбоз раннее имплантированного стента с лекарственным покрытием 2-го поколения.

В зависимости от типа имплантированных стентов, что и стенты с лекарственным покрытием, и голометаллические стенты в ближайшем периоде наблюдения в целом показали высокую эффективность применения.

Тем не менее, стоит отметить, что пациентам с имплантированными ГМС успешно были проведены хирургические вмешательства в рамках противоопухолевого лечения.

Особо важное внимание следует обратить на возникший тромбоз стента с лекарственным покрытием (2-ое поколение) на фоне перевода пациента на монотерапию АСК вследствие развившихся у него агранулоцитоза и тромбоцитопении в течение первого месяца после ЧКВ. Однако, в той же ситуации, сложившейся у пациента Ia подгруппы, перевод на монотерапию АСК не сопровождался развитием крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

За весь период наблюдения итоговый показатель летальности в I группе составил 10%, во II группе – 11.7% ($p=0.746$).

В течение 18 месяцев всем пациентам проводили от 1 до 14 курсов противоопухолевого лечения.

На фоне этого у еще 4 (6.7%) пациентов II группы были отмечены неблагоприятные сердечно-сосудистые события.

Коронарные события у большинства пациентов происходят при прогрессировании онкологической патологии, а также при активном ее лечении. Так, в нашем исследовании обращает на себя внимание общий процент (10%) случаев развития острого коронарного синдрома на фоне противоопухолевого лечения во II группе, а именно у 2 (3.3%) – ИМбпST, у 1 (1.7%) пациента – ИМпST и у 1 (1.7%) пациента – нестабильная стенокардия.

Однако, в исследовании Jae Yoon Park и соавт. представлен ретроспективный анализ 5300 пациентов с активным гематологическим злокачественным заболеванием, которые были госпитализированы в период с

2004 по 2014 гг. в клинику Мэйо. Из всей когорты включённых пациентов у 73 (13.8%) пациентов наблюдали ОКС, а именно 57 (1.1%) пациентов имели ИМбпST, 10 (0.2%) пациентов с ИМпST и у 6 (0.1%) пациентов была диагностирована нестабильная стенокардия [133].

По результатам исследования Yusuf SW и соавт., в которое были включены 456 пациентов с диагнозом ОКС (386 пациентов имели ИМпST и 70 пациентов с ИМбпST), на втором месте по распространённости развития ОКС оказались пациенты с лимфомами и лейкемией. Также в этом исследовании было показано, что пациенты с активной онкологией имеют более высокий риск летальности при остром коронарном синдроме, чем пациенты с уже излеченным онкологическим заболеванием [173]. Вполне возможно предположить, что своевременная диагностика, оценка кардиального статуса пациента и инвазивная стратегия у такой сложной когорты пациентов влияет не только на качество, но и на продолжительность жизни. Несомненно, эти факты требуют более детального дальнейшего изучения.

По полученным нами отдалённым результатам сравнения групп в зависимости от лечебной тактики – инвазивной или консервативной – мы также не получили значимых различий по частоте развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) ($p=0.182$).

Наши данные вполне сопоставимы результатам исследования ISCEMIA, в котором также отмечают отсутствие значимых различий между группами инвазивной и консервативной стратегий лечения ишемической болезни сердца в течение 2 лет наблюдения (ОР -0.5; ДИ 95% от -2.1 до 1.1) [124].

До сих пор остаётся дискуссионным вопрос, улучшает ли чрескожное коронарное вмешательство прогноз у пациентов со стабильной ИБС в долгосрочном наблюдении. В нашем исследовании мы не задавались целью определить именно это, так как группа выбранных пациентов столь узка, сложна и нестабильна в отношении течения онкогематологического

заболевания. Но при проведении сравнительного анализа между группами в зависимости от метода лечебной тактики – ЧКВ или ОМТ – во II группе наблюдали тенденцию к большому числу развития жизнеугрожающих острых коронарных событий на фоне проведения противоопухолевой терапии (ОР 0.464; ДИ 95% от 0.143 до 1.509, $p=0.083$). При этом следует учитывать то, что эти группы изначально были различимы по функциональным классам стенокардии и в группе «ОМТ» были пациенты с более низкими ФК. Но несмотря на это, эти пациенты имеют не меньшие риски развития острых сердечно-сосудистых событий на фоне проведения курсов химиотерапии.

Согласно рекомендациям у пациентов со стабильной ИБС, получающих оптимальную медикаментозную антиишемическую терапию, реваскуляризация миокарда проводится с целью улучшения прогноза и/или стабилизации клинических проявлений. Во многих исследованиях установлено, что ЧКВ уменьшает необходимость применения антиангинальных лекарственных препаратов, а также повышает качество жизни в сравнении с применением только ОМТ, что имеет особую важность для таких сложных пациентов, как онкогематологические [78].

Так и в нашем исследовании за период наблюдения прослеживается отрицательная динамика изменений функциональных классов стенокардии среди пациентов II группы, в отличие от больных, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что эндоваскулярное лечение является эффективным хирургическим методом, позволяющим повысить качество жизни больных гемобластозами, что в свою очередь представляет собой немаловажный фактор в аспекте общего прогноза жизни таких пациентов.

За 18-ти месячный период наблюдения между группами, сформированными в зависимости от типа имплантированных стентов, не было найдено статистически значимых различий по частоте развития крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (кардиальная

смерть, повторный инфаркт миокарда и повторное вмешательство на стентированном сосуде) ($p=0.481$).

Следует отметить, что по данным, полученным за весь период наблюдения, стенты без лекарственного покрытия подвержены меньшей частоте развития поздних тромбозов в сравнении со стентами с лекарственным покрытием у пациентов, проходящих интенсивный курс химиотерапии, при оптимально выполненном эндоваскулярном вмешательстве.

Особо важно стоит подчеркнуть, что все пациенты принимали назначенную ДАТ весь рекомендованный период. И жизнеугрожающие сердечно-сосудистые события, как тромбоз стента, произошли у 2 (4.8%) пациентов во Ib подгруппе на фоне проведения очередных курсов химиотерапии. В одном случае тромбоз стента наблюдали у пациента с развившимися агранулоцитозом и тромбоцитопенией, потребовавших перевода этого больного на монотерапию АСК.

Тромбоз стента остается серьёзной проблемой в интервенционной кардиологии. В общей популяции частота тромбоза стента после баллонной ангиопластики с коронарным стентированием в комбинации с ДАТ варьирует в диапазоне от 0.5 до 2%.

В то же время по данным краткого ретроспективного исследования, проведённого Michael Gross и соавт., у онкологических больных частота тромбоза стента может достигать до 5.56% (хи-квадрат = 26.86, $p < 0.000001$, ОШ 7.10, 95% ДИ от 2.70 до 17.61), что свидетельствует о том, что существует проблема повышенного риска тромботических осложнений у этих пациентов [63,83,95].

Следует помнить, что современная агрессивная химиотерапия часто сопряжена с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. И многообразие побочных проявлений применения цитостатиков подчёркивает необходимость ранней диагностики и динамического наблюдения за такими пациентами.

Что касается, выбора типа стентов между ГМС или СЛП 1 и 2 поколения, по нашему мнению, предпочтение следует отдавать голометаллическим стентам, учитывая сложности ведения таких пациентов, отягощённый коморбидный фон, необходимость проведения большого количества курсов химиотерапии и высокий риск развития тромбогеморрагических осложнений. Также стоит отметить, что в нашем исследовании некоторым пациентам с ранее выполненным чрескожным коронарным вмешательством с имплантацией голометаллического стента проводили хирургические операции в рамках противоопухолевого лечения. И все некардиальные вмешательства прошли без осложнений.

В настоящее время благодаря активному развитию инженерной технологии постоянно ведутся разработки новых поколений стентов, отличающихся от предыдущих не только формой, дизайном и структурой, но и возможностью применения таковых у определённых групп больных, имеющих не только вариантную анатомию коронарных артерий, но и отягощённый коморбидный фон. Новые коронарные эндопротезы вполне могут быть более эффективными при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца у больных гемобластомами, из чего следует, что в будущем выбор типа стентов может быть пересмотрен у такой когорты больных. Безусловно изучение эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца будет актуальным и потребовать дальнейшего детального анализа.

По рекомендациям экспертов SCAI при принятии решения о реваскуляризации миокарда у онкологических пациентов следует учитывать общий прогноз заболевания. При лечении пациентов с сочетанием онкологии (прогноз жизни менее чем 1 год) и стабильной стенокардии следует все усилия направлять на максимальную оптимизацию медикаментозной терапии и только в случае стабильной стенокардии III и IV ФК и при развитии острых ИМПST и ИМбпST высокого риска рассматривать вопрос о применении чрескожного коронарного вмешательства [97].

Полученные нами данные показывают, что эндоваскулярное лечение ишемической болезни сердца может быть рекомендовано больным гемобластозами вне зависимости от типа онкогематологического заболевания и необходимости проведения противоопухолевого лечения, включающего агрессивные кардиотоксические препараты. Выбор лечебной стратегии – медикаментозная терапия или эндоваскулярное вмешательство – в первую очередь должен быть основан на общих рекомендациях по лечению ишемической болезни сердца и оценке кардиального статуса у конкретного больного. На наш взгляд, если у пациента прогноз по течению кардиальной патологии сопоставим или хуже, чем по онкогематологическому заболеванию, то лечение ишемической болезни сердца должно проводиться с применением всех возможных современных технологий для получения оптимального результата.

ВЫВОДЫ

1. Противоопухолевая терапия у больных гемобластозами ассоциирована с увеличением доли пациентов с ишемической болезнью сердца среди больных гемобластозами в 1.5 раза ($\chi^2=8.617$, $p=0.040$) в течение 6 месяцев от начала противоопухолевой терапии и с повышением числа больных с III функциональным классом стенокардии напряжения в 1.6 раз ($\chi^2=7.547$, $p=0.007$) в течение 12 месяцев.
2. Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда является эффективным и безопасным методом лечения ишемической болезни сердца у пациентов с гемобластозами. Чрескожное коронарное вмешательство позволяет достигнуть ангиографического успеха в более 97% случаев.
3. Эндоваскулярное лечение ишемической болезни сердца у больных гемобластозами в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией не приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдалённом периодах наблюдения.
4. Отдалённые результаты эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца с применением стентов с и без лекарственного покрытия сопоставимы по частоте крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($\chi^2=0.499$, $p=0.481$), однако голометаллические стенты ассоциированы с большей частотой рестенозов, а стенты с антипролиферативным покрытием – с повышенным риском развития тромбоза стента.
5. Проведение эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца рекомендовано больным гемобластозами вне зависимости от формы (типа) заболевания и необходимости проведения противоопухолевой терапии. Выбор тактики лечения должен основываться на общих рекомендациях к лечению ишемической болезни сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным гемобластозами перед проведением очередного курса противоопухолевой терапии следует проводить оценку кардиального статуса (ЭКГ, ЭхоКГ, стресс-тесты) в срок минимум за 10 дней до предполагаемого начала.
2. При наличии подтверждённой ишемии миокарда следует рассмотреть возможность проведения КАГ с последующим решением вопроса о выполнении ЧКВ.
3. С целью профилактики тромботических и геморрагических осложнений при стентировании коронарных артерий всем онкогематологическим пациентам рекомендуется проведение контроля агрегации тромбоцитов и применение персонализированной двойной антиагрегантной терапии.
4. При выборе стентов между ГМС или СЛП 1 и 2 поколения для проведения эндоваскулярной реваскуляризации миокарда больным активным злокачественным новообразованием кроветворной и лимфатической ткани перед планируемой противоопухолевой терапией предпочтение следует отдавать стентам без лекарственного покрытия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абдулкадыров, К.М.* Клиническая гематология: справочник / Абдулкадыров К.М. // СПб: Питер: Питер Принт. – 2006. – 447 с.
2. *Алесян, Б.Г.* Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации / Алесян Б.Г., Григорян А.М., Стаферов А.В. // М.: Ла График М. – 2017. – 220 с.
3. *Алесян, Б.Г.* Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство: в 4тт./под. ред. академика РАН Алесяна Б.Г. // М.: Литтера. – 2017.
4. *Алесян, Б.Г.* Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления / Алесян Б.Г., Абугов С.А., Андреев Д.А., Бурячковская Л.И., Вавилова Т.В., Вершинина М.Г., Воробьева Н.А., Иванова Г.Е., Ломакин Н.В., Мешкова К.С., Покровский А.В., Стаховская Л.В., Сычев Д.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014. – Т.10. – №6. – С. 679-687.
5. *Аналеев, А.И.* История и перспективы развития метода коронарного стентирования (краткий очерк) / Аналеев А.И., Семитко С.П. // Consilium Medicum. – 2016. – Т.18. – №10. – С.34–39.
6. *Арсеничева, О.В.* Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в развитии осложнений интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца / Арсеничева О.В., Омеляненко М.Г. // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Том 94, №2. – С. 5-9.

7. *Березин, П.Г.* Роль эритропоэтинов в лечении анемии у онкологических больных / Березин П.Г., Милованов В. В., Иванников А. А. // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т.4. – №2. – С. 37-42.
8. *Березовская, Г.А.* Фибронектин – фактор риска или защиты после интрокоронарного стентирования? / Березовская Г.А., Карпенко М.А., Петрищев Н.Н. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т.12. – №4. – С.12-19.
9. *Бойцов, С.А.* Градиент смертности населения в возрасте 40-59 лет в субъектах Российской Федерации / Бойцов С.А., Самородская И.В., Третьяков В.В. // Вестник российской академии медицинских наук. – 2014. –Т.69. – №7-8. – С.106-111.
10. *Бокерия, Л.А.* Сердечно-сосудистая хирургия; Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения / Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. // М: НЦССХ им.А.Н.Бакулева. – 2014. – С. 220.
11. *Буданова, Д.А.* Оценка роли дисфункции эндотелия в развитии кардиотоксического действия цитостатиков у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / Буданова Д.А., Беленков Ю.Н., Соколова И.Я., Антюфеева О.Н., Ершов В.И., Ильгисонис И.С., Гадаев И.Ю. // Кардиология. –2019. – Т.59. – №4. – С. 64–66.
12. *Вержбицкая, Н.Е.* Сравнительная характеристика частоты некоторых видов злокачественных неходжкинских лимфом в Кемеровской области и других географических регионах / Вержбицкая Н.Е., Магарилл Ю.А. // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 96–100.
13. *Веселовская, Н.Г.* Прогнозирование риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением / Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Суворова А.А. // Сердце. – 2013. – Т.12. – №5. – С.305-310.

14. *Владимирова, С.Г.* Показатели гемостаза у больных острым миелоидным лейкозом в период манифестации заболевания / Владимирова С.Г., Тарасова Л.Н., Скольская О.Ю. // Онкогематология (2). – 2012. – С. 36-4.
15. *Волкова, М.А.* Клиническая онкогематология: руководство для врачей/ под ред. Волковой М.А. –2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина. – 2007. – 1120 с.
16. *Воробьев, А.И.* Руководство по гематологии: в 3-х т./ под ред. А.И. Воробьева. – 4-е издание. – Москва: Ньюдиамед. – 2007. – 1275 с.
17. *Гендлин, Г.Е.* Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения / Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Ключина Г.М., Миронков А.Б., Остроумов Е.Н., Лепков С.В., Демина Е.А. // Клиническая онкогематология. –2011. – Том 4. – № 2. – С.155-164.
18. *Глузман, Д.Ф.* О возможных дополнениях к современной схеме нормального кроветворения на основе изучения лейкемических бластных клеток / Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Коваль С.В. и др. // Клиническая лабораторная диагностика. –2014. – № 4. – С. 40 – 43.
19. *Глузман, Д.Ф.* О природе и новой классификации лимфоидных опухолей / Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Коваль С.В., Ивановская Т.С., Полудненко Л.Ю., Украинская Н.И. // Украина: Онкология. – 2012. – Т.14. – №2. – С.117-125.
20. *Голубцов, О.Ю.* Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии / Голубцов О.Ю., Тыренко В.В., Лютов В.В., Масляков В.В., Макиев Р.Г //Современные проблемы науки и образования. - 2017.- №2.
21. *Гумерова, К.С.* Кардиоваскулярная токсичность, индуцированная применением противоопухолевых препаратов, и современные методы лечения опухолевых новообразований / К.С. Гумерова, Г.М. Сахаутдинова, И.М. Полякова // Креативная хирургия и онкология. –

2019. – Т.9. –№4. –С.285–292. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-285-292>.
22. *Давыдов, М.И.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. / Давыдов М.И., Аксель Е.М. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20. – № 3 (прил. 1). – С.52-90.
23. *Давыдов, М.И.* Сочетанное хирургическое лечение онкологических больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями при опухолевых поражениях легких и средостения / Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С., Дземешкевич С.Л., Бранд Я.Б., Долгов И.М. и др. // Хирургия. – 2010. – № 8. С. 4-11.
24. *Дроздова, М.В.* Заболевания крови. Полный справочник / Дроздова М.В., Дроздов А.А. – Москва: Эксмо. – 2008. – 497 с.
25. *Дундуа, Д.П.* Кардиоонкология: влияние химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему (1 часть) / Дундуа Д.П., Стаферов А.В., Сорокин А.В., Кедрова А.Г. // Клиническая практика. – 2016. – №4. – С.41-48.
26. *Емелина, Е.И.* Поражение сердца при лечении современными противоопухолевыми препаратами и лучевые повреждения сердца у больных с лимфомами / Емелина Е.И., Шуйкова К. В., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И., Лепков С. В., Демина Е. А. // Клиническая онкогематология. – 2009. – Том 2. – № 2. – С. 152-160.
27. *Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./ Росстат.* – М. – 2019. – 170 с.
28. *Информационный бюллетень ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Рак / Информационный бюллетень ВОЗ.* – 2017.
29. *Исаева, Н.В.* Интерпретация результатов иммунофенотипирования при диагностике лимфопролиферативного заболевания с учетом иммунофенотипического счета / Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Загоскина Т.П. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 2. – С. 30-33.

30. *Каприн, А.Д.* Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019. – илл. – 250 с.
31. *Карпов, Ю.А.* Коронарная ангиопластика и стентирование / Карпов А.Ю., Самко А.Н., Буза В.В. // Москва. – 2010. - 312 с.
32. *Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца»* (утверждено Минздравом России). – 2020. – 101 с.
33. *Коваленко, И.Б.* Эндovasкулярное лечение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: этапы развития, проблемы и пути их решения / Коваленко И.Б., Судакова М.В., Жернакова Н.И. // Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – Т.99. – №4. – С.24-29.
34. *Коколис, С.* Системная химиотерапия сопутствующих раковых образований снижает частоту рестенозов после стентирования коронарных артерий / Коколис С, Тарко ДБ, Меран Р, Эймонг ИД, Минц ГС, Лански АД, Кипшидзе НН, Мусса И, Стоун ГУ, Леон МБ, Мозес ДУ, Дэнгас Д //Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2003. – №3. – С.26-29.
35. *Кольцова, Е.М.* Аспекты методологии лабораторных исследований гемостаза в детской гематологии-онкологии и общие подходы в патологии гемостаза при лейкозах / Кольцова Е.М., Баландина А.Н., Серегина Е.А., Полетаев А.В., Вуймо Т.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. – Том 5. – №3. – С. 74-88. doi:10.17650/2311-1267-2018-5-3-74-88.
36. *Коптев, В.Д.* Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гемобластозами до и после полихимиотерапии / Коптев В.Д., Поспелова Т.И., Цырендоржиев Д.Д. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. –№4 (40). – С. 20-24.

37. *Кудряшов, А.Н.* Современное поколение стентов с лекарственным покрытием: фокус на сиролимус-покрытый стент «Калипсо» / Кудряшов А.Н., Требушат Д.В., Верин В.В., Воробьев В.Л. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т.21. – №1. – С.37-43, DOI:10.21688-1681-3472-2017-1-37-43.
38. *Литвицкий, П. Ф.* Гемобластозы. Лейкозы лимфоидного происхождения / Литвицкий П. Ф., Жевак Т. Н. // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15. – №5. – С. 457–470. doi: 10.15690/vsp. v15i5.1620).
39. *Лубоятникова, Е.С.* Острый коронарный синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями / Лубоятникова Е.С., Дупляков Д.В. // РКЖ. – 2017. – №3 (143).
40. *Мамаев, Н.Н.* Гематология: руководство для врачей / под ред. Мамаева Н.Н. – 2-е изд., доп. и испр. – СПб: СпецЛит. – 2011. – 615 с.
41. *Никитина, Т.Г.* Стентирование коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца и онкопатологией / Никитина Т.Г., Домбровский М.М., Алекян Б.Г., Давыдов М.И., Бокерия Л.А. // Креативная кардиология. – 2016. – Т.10. – №4. – С. 296-305.
42. *Плохова, Е.В.* Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов / Плохова Е.В., Дундуа Д.П. // Клиническая практика. –2019. – Т.10. – №1. –С.31–41. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract10130-40>).
43. *Поп, В.П.* Множественная миелома и родственные ей заболевания / Поп В.П., Рукавицын О.А. [и др.]. — 3-е изд., перераб. и доп. — М: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. –илл. – 224 с.
44. *Прус, Ю.А.* Кардиотоксичность, индуцированная химиотерапией и лучевой терапией / Прус Ю.А., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Фомин Д.К. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – №3 (28).
45. *Радченко, В.Г.* Основы клинической гематологии. Справочное пособие / под ред. Радченко В.Г. – Санкт-Петербург: Диалект. – 2003. – 301 с.

46. *Рукавицын, О.А.* Гематология: национальное руководство / под ред. Рукавицына О.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 776 с.
47. *Савченко, В.Г.* Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. В двух томах. / Под ред. Савченко В.Г. // М.: Практика. – 2018. – Том 2. – 1264 с.
48. *Селиверстова, Д.В.* Кардиотоксичность химиотерапии / Селиверстова Д.В., Евсина О.В // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2016. – Т.15. –№1. – С. 50–57.
49. *Сомонова, О.В.* Нарушения гемостаза и их профилактика низкомолекулярными гепаринами у онкологических больных / Сомонова О.В., Кушлинский Н.Е. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. - № 7. – С. 21 –24.
50. *Чиссов, В.И.* Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013.– илл. – 289 с.
51. *Al-Kindi, S.G.* Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients with Different Types of Cancer: The Unmet Need for Onco-Cardiology / Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. // Mayo Clin Proc. – 2015. –P.81-83. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.09.009.
52. *Aleman, B.M.P.* Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma / B.M.P. Aleman, A.W.V.D. Belt-Dusebout, M.L.D. Bruin, et al // Blood. – 2017. – № 109. – p.1878-1886.
53. *Ang, L.* Monitoring Oral Antiplatelet Therapy: Is It Justified? / Ang L., Mahmud E. // Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. – 2008. – Volume 2. – № 6. – p. 485-496.
54. *Aradi, D.* Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention / Aradi D., Storey R.F., Komócsi A. et al // Eur Heart J. – 2014. – № 35. – p. 209-215.

55. *Arber, D.A.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia / Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. // *Blood*. – 2016. – Vol.127. – № 20. – p. 2391–2405. doi: 10.1182/ blood-2016-03-643544.
56. *Ariotti, S.* Is bare-metal stent implantation still justifiable in high bleeding risk patients undergoing percutaneous coronary intervention? / Ariotti S., Adamo M., Costa F., et al. // *J Am Coll Cardiol Interv*. – 2017. – №9. – p. 426-436.
57. *Armitage, JD.* Acute coronary syndromes complicating the first infusion of rituximab / Armitage JD, Montero C, Benner A, Armitage JO, Bociek G. // *Clin. Lymphoma Myeloma*. – 2008. – V.8 – №4. – p. 253–255.
58. *Arunprasath, P.* Rituximab induced myocardial infarction: a fatal drug reaction / Arunprasath P, Gobu P, Dubashi B, Satheesh S, Balachander J. // *J. Cancer Res. Ther*. – 2011. – V.7. – №3. – p. 346–348.
59. *Barton, M.* Balloon angioplasty - The legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939–1985) / Barton M, Gruntzig J, Husmann M, et al. // *Front Cardiovasc Med*. – 2014. – №1. – p.15.
60. *Blann, AD.* Arterial and venous thrombosis I cancer patients / Blann AD, Dunmore S // *Cardiol Res Pract*. – 2011. – V.2011. – 394740.
61. *Borowitz, M.J.* Acute leukaemia of ambiguous lineage. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / / Borowitz MJ, Bene MC, Harris NL et al // – Lion: IARC Press. – 2008. – p. 149-155.
62. *Bromberg, M. E.* Cancer and blood coagulation: molecular aspects / Bromberg M. E., Cappello M // *Cancer J. Sci. Am*. – 1999. – Vol. 5. – № 3. – P. 132- 138.
63. *C. Michael, G.* Subacute Coronary Stent Thrombosis in Cancer Patients / C. Michael Gross, Maximilian G. Posch, Christian Geier, Heike Olthoff, Jochen Krämer, Ralf Dechend, Rainer Dietz, Cemil Özcelik // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Volume 51. – № 12. –p. 1232-1233.

64. *Cesarman-Maus, G.* Thrombosis in multiple myeloma (MM) / Cesarman-Maus G., Braggio E., Fonseca R. // *Hematology*. –2012. – V.17. –Suppl. 1. – p. 177–180. doi: 10.1179/102453312X13336169156933.
65. *Chan, A.O.* Prevalence of Colorectal Neoplasm among Patients with Newly Diagnosed Coronary Artery Disease / Chan A.O., Jim M.H., Lam K.F., Morris J.S., Siu D.C., Tong T. et al. // *JAMA*. – 2007. – V. 298. – №12. – p. 1412-1419.
66. *Chang, H.M.* Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: part 1 / Chang H.M., Moudgil R., Scarabelli T., Okwuosa T.M., Yeh E.T.H. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. –V. 70. – p. 2536-2551.
67. *Cheng, H.* T-cell prolymphocytic leukemia with extensive cardiovascular infiltrate leading to multiple myocardial infarctions and cardiac death / Cheng H, Feldman T, Butt Y, et al // *Tex. Heart Inst. J.* – 2014. – V. 41. – №6. – p. 626–630.
68. *Ciriaco, P.* Lung resection for cancer in patients with coronary arterial disease: analysis of short-term results / Ciriaco P., Carretta A., Calori G., Mazzone P., Zannini P. // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2002. – V.22. –№ 1. – p. 35-40.
69. *Curigliano, G.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines / Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT et al // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23. – Suppl. 7. – p. vii155–66.
70. *Dangoisse, V.* Recurrence of stenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty PTCA. (abstract) / Dangoisse V, Val PG, David P R, Lespérance J, Crépeau J, Dyrda I, Bourassa M G // *Circulation*. – V. 66. – Suppl. II. – p. II-331.
71. *Darby, SC.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman

- U, Bronnum D, et al. // *N Engl J Med.* – 2013. – V. 368. – №11. – p. 987–998. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
72. *Davignon, J.* Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / Davignon J, Ganz P // *Circulation.* – 2004. – V.109. – № 23. – Suppl. 1. – p. III27-32.
73. *Demers, M.* Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer-associated thrombosis / Demers M, Krause DS, Schatzberg D, et al // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2012. – V. 109. – №32. p.12076-81.
74. *Desai, MY.* Radiation-Associated Cardiac Disease: A Practical Approach to Diagnosis and Management / Milind Y. Desai, Christine L. Jellis, Rupesh Kotecha, Douglas R. Johnston, Brian P. Griffin // *JACC: Cardiovascular Imaging.* – 2018. – Volume 11. – Issue 8. – p. 1132-1149, URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.028>.
75. *Elting, LS.* Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia / Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Laiho E, et al // *J Clin Oncol.* – 2001. – V. 19. – №4. – p. 1137–46. doi: 10.1200/JCO.2001.19.4.1137.
76. *Erne, P.* Inpatient versus outpatient onsets of acute myocardial infarction / P. Erne, O. Bertel, P. Urban, G. Pedrazzini, T.F. Luscher, D. Radovanovic, et al // *Eur. J. Intern. Med.*, 26 (6) (2015), pp. 414-419.
77. *Falanga, A.* The coagulopathy of cancer / Falanga A, Russo L, Milesi V // *Curr Opin Hematol.* – 2014. – №. 21. p. 423-429.
78. *Fearon, WF.* FAME 2 Trial Investigators. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: Three-year follow-up of the FAME 2 trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) / Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, Juni P, Pijls NHJ, Hlatky MA // *Circulation.* – 2018. – №137. – p. 480–487.

79. *Fischman, D.L.* A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease / Fischman D.L., Leom M.B., Baim D.S., Schatz R.A., Savage M.P., Penn I., Detre K., Veltri L., Ricci D., Nobuyoshi M. // *N Engl J Med.* – 1994. – V.331. – №8. – p. 496-501. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199408253310802>.
80. *Ganatra, S.* Re-evaluating the safety of dtug-eluting stents in cancer patients / Ganatra S, Sharma A, Levy MS // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2017. – V. 10. – №22. – p. 2334-2337. doi:10.1016/j.jcin.2017.06.068.
81. *Garot, P.* 2-year outcomes of high bleeding risk patients after polymer-free drug-coated stents / Garot P., Morice M.C., Tresukosol D. et al // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – №69. – p. 162-171.
82. *Gisselbrecht, C.* Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: a GELA cohort study on 2837 patients / Gisselbrecht C. // *Blood.* – 2004. – V. 103. – №. 4. – p. 1222-1228.
83. *Giza, D.E.* Cancer as a risk factor for cardiovascular disease / Giza, D.E., Iliescu, G., Hassan, S. et al // *Curr Oncol.* – 2017. – № 39. URL: <https://doi.org/10.1017/s11912-017-0601-x>.
84. *Goad, K.E.* Coagulation disorders in cancer / Goad K.E., Gralnick H.R // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 10. – N 2. – p. 457-484.
85. *Gratsiansky, N.A.* Antiplatelet Therapy in Coronary Heart Disease. Some Problems and Achievements / Gratsiansky N.A // *Kardiologiya.* – 2010. – №6. – p. 4 - 21.
86. *Grinshtein, Yu.I.* Antiplatelet therapy control: credibility gap or search for new decisions? / Grinshtein Yu.I., Kosinova A.A., Grinshtein I. Yu // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* – 2013. – V. 9. – №6. – p.682-689.
87. *Gruntzig, A.* Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis / Gruntzig A. // *Lancet.* – 1978. – V. 1(8058). –p. 263.
88. *Gruntzig, A.R.* Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty / Gruntzig A.R., Senning A.,

- Siegenthaler W.E. // N Engl J Med. – 1979. – V.301. – №2. – p. 61-68.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197907123010201>.
89. *Guiteras, V.* Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Montreal Heart Institute experience / Guiteras V, Bourassa MG, David PR et al // AmJ Cardiol. – 1987. – №60. – p. 50B-55B.
90. *Hancock, SL.* Factors Affecting Late Mortality from Heart Disease after Treatment of Hodgkin's Disease / Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT // JAMA. – 1993. – V. 270. – №16. – p. 1949-1955.
91. *Harrison, P.* Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory / Harrison P., Frelinger III A.L., Furman M.I., Michelson A.D // Thrombosis Research. – 2007. – №120. – p. 323 - 336.
92. *Hendry, J.H.* Threshold doses and circulatory disease risks / Hendry J.H. // Ann ICRP. – 2015. – № 44. – p. 69-75.
93. *Herrmann, J.* Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology / Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. // Mayo Clin Proc. – 2014. – V. 89. – №9. – p.1287-1306. doi:10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
94. *Hillen, H. F.* Thrombosis in cancer patients / Hillen H. F // Ann. Oncol. – 2000. – Vol. 11. – Suppl.3. – p. 273-276.
95. *Hobson, AR.* Malignancy: an unrecognized risk factor for coronary stent thrombosis? / Hobson AR, McKenzie DB, Kunadian V, et al.// J Invasive Cardiol. – 2008. – V. 20. – №4. – p. E120-E123.
96. *Hoffmann, R.* Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention / Hoffmann R., Mintz G.S. // Eur Heart J. – 2000. - №21(21). – p.1739-1749.
97. *Iliescu, CA.* SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista) / Iliescu CA,

- Grines CL, Herrmann J, et al // Catheter Cardiovasc Interv. – 2016. – V.87. – №5. – p. 895-899.
98. *Iqbal, J.* Coronary stents: Historical development, current status and future directions / Iqbal J., Gunn J., Serruys P.W // Br. Med. Bull. – 2013. – №106. – p.193–211. doi: 10.1093/bmb/ldt009.
99. *Jaffe, E.* The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research / Jaffe E. // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. – 2009. – p.523-31.
100. *Jao, GT.* ST-elevation myocardial infarction and myelodysplastic syndrome with acute myeloid leukemia transformation/ Jao GT, Knovich MA, Savage RW, Sane DC // Tex Heart Inst J. – 2014. – V.41. – №2. – p.234-237. doi:10.14503/THIJ-12-2905.
101. *Johnson, CB.* Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: implications for preventive health and clinical care in oncology patients / Johnson CB, Davis MK, Law A, Sulpher J // Can J Cardiol. – 2016. – V.32. – №7. – p. 900-907.
102. *Kastrati, A.* Intracoronary stenting and angiographic results: Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial / Kastrati A., Mehilli J., Dirschinger J., Dotzer F., Schühlen H., Neumann F.J., Fleckenstein M., Pfafferott C., Seyfarth M., Schömig A // Circulation. – 2001. – №103. – p. 2816–2821. doi: 10.1161/01.CIR.103.23.2816.
103. *Khosrow-Khavar, F.* Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Khosrow-Khavar F., Filion K.B., Al-Qurashi S., Torabi N., Bouganim N., Suissa S. et al // Ann. Oncol. – 2017. – №28. – p. 487-496.
104. *Koene, R.J.* Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer / Koene R.J., Prizment A.E., Blaes A., Konety S.H. // Circulation. – 2016. – №133. – p.1104-1114.

105. *Kolh, P.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / Kolh P., Windecker S., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2014. – V.46. – №4. – p. 517–592. doi: 10.1093/ejcts/ezu366.
106. *Koltowski, L.* Optimal antiplatelet pharmacotherapy guided by bedside genetic or functional TESTING in elective PCI patients: A pilot study: ONSIDE TEST pilot / Koltowski L., Tomaniak M., Aradi D., Huczek Z., Filipiak K.J., Kochman J. et al // *Cardiol J.* – 2017. – V.24. – №3. – p. 284–292. doi: 10.5603/CJ.a2017.0026.
107. *Komarov, A.L.* Platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in CHD patients taking antiplatelet medications / Komarov A.L., Panchenko E.P // *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal.* – 2015. – №3. – p.25- 34.
108. *Komatsubara, KM.* Clotting and Bleeding in Oncology Patients: Clinical Scenarios and Challenges / Komatsubara KM, Diuguid DL // *Oncology (Williston Park).* – 2016. – №30. – p. 936-940.
109. *Kroll, MH.* Targeting shear stress-induced platelet activation: is lesion-specific antiplatelet therapy a realistic clinical goal? / Kroll MH, Feng S. // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2005. – V.3. – №5. – p. 941–951. doi: 10.1586/14779072.3.5.941.
110. *Krone, R.J.* Managing coronary artery disease in the cancer patient / Krone R.J. // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2010. – V.53. – №2. – p.149-156.
111. *Kuliczkowski, W.* Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European

Society of Cardiology / Kulickowski W., Witkowski A., Polonski L. et al // Eur Heart J. – 2009. – №30. – p. 426-35.

112. *Kwok, CS*. Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis / Kwok CS, Khan MA, Rao CV, et al // Circ Cardiovasc Interv. – 2015. – V.8. – №4.
113. *Kwok, CS*. Major bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality: a systematic review and meta-analysis / Kwok CS, Rao SV, Myint PK, et al // Open Heart. – 2014. – V.1. – №1. – p.e00002.
114. *Lancellotti, P*. Expert Consensus for Multi-Modality Imaging Evaluation of Cardiovascular Complications of Radiotherapy in Adults: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography/ Patrizio Lancellotti, Vuyisile T. Nkomo, Luigi P. Badano, Jutta Bergler, Jan Bogaert, Laurent Davin, Bernard Cosyns, Philli ppe Coucke, Raluca Dulgheru, Thor Edvardsen, Oliver Gaemperli, Maurizio Galderisi, Brian Griffin, Paul A. Heidenreich, Koen Nieman, Juan C. Plana, Steven C. Port, Marielle Scherrer-Crosbie, Ronald G. Schwartz, Igal A. Sebag, Jens-Uwe Voigt, Samuel Wann, and Philli p C. Yang // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2013. – p. 1013–32.
115. *Leimgruber, PP*. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single vessel disease / Leimgruber PP, RoubinGS, Hollman Jetal // Circulation. – 1986. – V.73. – №4. – p. 710– 717.
116. *Levine, G.N*. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/ /SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/ AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013

- ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., Brindis R.G., Fihn S.D., Fleisher L.A. et al // *Circulation*. – 2016. – V.134. – №10. – p. e123–e155. doi: 10.1161/CIR.0000000000000404.
117. *Liang, JJ*. Outcomes after percutaneous coronary intervention with stents in patients treated with thoracic external beam radiation for cancer / Liang JJ, Sio TT, Slusser JP, et al // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2014. – V.7. – №12. – p.1412-1420.
118. *Libby, P*. Inflammation in atherosclerosis / Libby P. // *Nature*. – 2002. – V.420. – №6917. – p. 868-874.
119. *Liebman, HA*. Thrombocytopenia in cancer patients / Liebman HA // *Thromb Res*. – 2014. – №133. – p. 63-69.
120. *Linnemann, B*. Standardization of light transmittance aggregometry for monitoring antiplatelet therapy: an adjustment for platelet count is not necessary / Linnemann B., Schwonberg J, Mani H. et al // *J Thromb Haemost*. – 2008. – №6. p. 677 - 683.
121. *Liu, VY*. Interventional Cardio-Oncology: Adding a New Dimension to the Cardio-Oncology Field / Liu VY, Agha AM, Lopez-Mattei J, Palaskas N, Kim P, Thompson K, Mouhayar E, Marmagkiolis K, Hassan SA, Karimzad K and Ilescu CA (2018) // *Front. Cardiovasc. Med*. – 2018. – V.5. – p. 48. doi: 10.3389/fcvm.2018.00048.
122. *Lopez-Encuentra, A*. Bronchogenic Carcinoma Co-operative Group. Comorbidity in operable lung cancer. A multicenter descriptive study on 2992 patients / Lopez-Encuentra A. // *Lung Cancer*. – 2002. – Vol. 35. – p. 263-269.
123. *Mandel, EM*. Vincristine-induced myocardial infarction / Mandel EM, Lewinski U, Djaldetti M. // *Cancer*. – 1975. – V.36. – №6. – p. 979–1982.

124. *Maron, DJ.* Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease/ David J. Maron, Judith S. Hochman, Harmoby R. Reynolds, Sripal Bangalore, et al. // *N Eng J Med.* – 2020. – №382. – p.1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
125. *Martin, C.P.* Aspirin Resistance: An Evaluation of Current Evidence and Measurement Methods / Martin C.P., Talbert R.L // *Pharmacotherapy.* – 2005. – V.25. – №7. p. 942 - 953.
126. *Mercadante, S.* Anemia in cancer: pathophysiology and treatment / Mercadante S., Gebbia V., Marrazzo A., Filosto S // *Cancer Treat Rev.* – 2000. – V.26. – №4. – p. 303–311.
127. *Mistiaen, W.P.* Cancer in heart disease patients: what are the limitations in the treatment strategy? / Mistiaen W.P. // *Fut. Cardiol.* – 2013. – V.9. – №4. – p.535–547.
128. *Mohanty, BD.* Management of ischemic coronary disease in patients receiving chemotherapy: an uncharted clinical challenge / Mohanty BD, Mohanty S, Hussain Y, Padmaraju C, Aggarwal S, Gospin R, Yu AF // *Future Cardio.* – 2017. – V.13. – №3. p. 247 - 257. doi:10.2217/fca-2017-0002.
129. *Nemerson, Y.* The tissue factor pathway of blood coagulation / Nemerson Y // *Semin. Hematol.* – 1992. –Vol. 29. – N 3. – p. 170-176.
130. *Neugut, A.I.* Association between coronary heart disease and cancers of the breast, prostate, and colon / Neugut A.I., Rosenberg D.J., Ahsan H., Jacobson J.S., Wahid N., Hagan M. et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 1998. – V.7. – №10. – p. 869-873.
131. *Noad, R.L.* Clinical impact of stent design / Noad R.L., Hanratty C.G., Walsh S.J. // *Interv. Cardiol. Rev.* – 2014. – №9. – p. 89–93. doi: 10.15420/icr.2011.9.2.89.
132. *Odell, TT.* Stimulation of megakaryocytopoiesis by acute thrombocytopenia in rats / Odell TT, Murphy JR, Jackson CW. // *Blood.* – 1976. – V.48. – №5. – p.765-775.

133. *Park, JY.* Acute coronary syndromes in patients with active hematologic malignancies-Incidence, management, and Outcomes / Jae Yoon Park, Wei Guo, Mohammed Al-Hijji, Abdallah El Sabbagh, Kebede H. Begna, Thomas M. Habermann, Thomas E. Witzig, Bradley R. Lewis, Amir Lerman, Joerg Herrmann // *Interventional Journal of Cardiology.* – 2019. – Vol.275. – p. 6-12. <https://doi.org/10/1016/j.ijcard.2018.10.008>.
134. *Passeque, E.* Normal and leukemia hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? / Passeque E., Jamieson C.H.M., Ailles L.E. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. –Vol. 100. – p. 11842-11849.
135. *Plana, J.C.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. // *Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol.27. – p.911-939.
136. *Polk, A.* A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity / Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL // *BMC Pharmacol Toxicol.* – 2014. – V.15:47. doi: 10.1186/2050-6511-15-47.
137. *Potts, J.* Percutaneous coronary intervention and in-hospital outcomes in patients with leukemia: a nationwide analysis / Potts J, Mohamed MO, Lopez attei JC, et al // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2019. – V. 1-11. URL: <https://doi.org/10.1002/ccd.28432>.
138. *Renard, D.* Myocardial infarction after rituximab infusion / Renard D, Cornillet L, Castelnovo G. // *Neuromuscul. Disord.* – 2013. – V.23. – №7. – p.599–601.
139. *Roy, A.* Rituximab-vincristine chemotherapy-induced acute anterior wall myocardial infarction with cardiogenic shock / Roy A, Khanna N, Senguttuvan NB. // *Tex. Heart Inst. J.* – 2014. – V.41. – №1. p. 80–82.
140. *Saiki, H.* Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer / Saiki H, Petersen IA,

- Scott CG, Bailey KR, Dunlay SM, Finley RR, et al // *Circulation*. – 2017. – V.135. – №15. – p. 1388–96. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434
141. *Sangiorgi, G.* Engineering aspects of stents design and their translation into clinical practice / Sangiorgi G., Melzi G., Agostoni P., Cola C., Clementi F., Romitelli P., Virmani R., Colombo A // *Annali dell’Istituto Superiore di Sanita*. – 2007. – V.43. – p.89–100.
142. *Schmidt, T.* Coronary Stents: History, Design, and Construction / Schmidt T, J Dawn A // *Journal of clinical medicine*. – 2018. – Vol.7. – №6. doi:10.3390/jcm7060126.
143. *Schomig, K.* Thoracic radiotherapy in patients with lymphoma and restenosis after coronary stent placement / Schomig K., Ndrepepa G., Mehilli J. et al // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2007. – V.70. – p. 359-365.
144. *Serruys, P.W.* A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease / Serruys P.W., de Jaegere P., Kiemeneij F., Macaya C., Rutsch W., Heyndrickx G., Emanuelsson H., Marco J., Legrand V., Materne P. // *Benestent Study Group*. *N Engl J Med*. – 1994. – V.331. – №8. – p.489-495. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199408253310801>.
145. *Siller-Matula, J.M.* Response variability to P2Y12 receptor inhibitors: expectations and reality / Siller-Matula J.M., Trenk D., Schrör K., Gawaz M., Kristensen S.D., Storey R.F. et al. // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2013. – V. 6. – №11. – p.1111–1128. doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.011.
146. *Sofi, F.* Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis / Sofi F., Giusti B., Marcucci R., Gori A.M., Abbate R., Gensini G.F // *Pharmacogenomics J*. – 2011. – V.11. – №3. – p.199–206. doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.011.
147. *Stefenelli, T.* Acute vascular toxicity after combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for testicular cancer / Stefenelli T, Kuzmits R, Ulrich W, Glogar D. // *Eur Heart J*. – 1988. – V.9. – №5. – p.552–556. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062542.

148. *Stewart, FA*. Mechanisms and dose-response relationships for radiation-induced cardiovascular disease / Stewart FA // *Ann ICRP*. – 2012. – V.41(3-4). – p.72–79. doi: 10.1016/j.icrp.2012.06.031.
149. *Stewart, FA*. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention / Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS // *Clin Oncol*. – 2013. – Volume 25. – №10. – p. 617-624. doi: 10.1016/j.clon.2013.06.012.
150. *Stewart, FA*. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients / Stewart FA, Hoving S, Russell NS // *Radiat Res*. – 2010. – Volume 174. – №6. – p. 865–869. doi: 10.1667/RR1862.1.
151. *Suter, TM*. Cancer drugs and the heart: importance and management / Suter TM, Ewer MS // *Eur Heart Jn*. – 2013. – V.34. –№ 15. – p.1102–1011. doi:10.1093/eurheartj/ehs181.
152. *Swerdlow, S.H*. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. // *Blood*. – 2016. – V.127. – №20. – p.2375–2390. doi: 10.1182/ blood-2016-01-643569.
153. *Tantry, U.S*. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding / Tantry U.S., Bonello L., Aradi D., Price M.J., Jeong Y.H., Angiolillo D.J. et al // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – V.62. – №24. – p.2261–2273. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.101.
154. *Tantry, U.S*. Overestimation of PlateletAspirin ResistanceDetection by Thrombelastograph Platelet Mapping and Validation by Conventional Aggregometry Using Arachidonic Acid Stimulation / Tantry U.S., Bliden K.P., Gurbel P.A // *J. Am Coll Cardiol*. – 2005. – № 46. – p.1705 - 1709.
155. *Thygesen, K*. ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White

- // *European Heart Journal*. – 2019. – Volume 40. – Issue 3. – p. 237–269,
URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>.
156. *Totzeck, M.* Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease / Totzeck M., Schuler M., Stuschke M., Heusch G., Rassaf T. // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Volume 280. – p. 163-175.
157. URL: <http://nao24.ru/obshestvo/5632-rosstat-v-rossii-smertnost-ot-bolezney-serdca-i-sosudov-dostigla-minimuma-c-2010-goda.html#hcg=4qJrQer>.
158. *Voltolini, L.* Lung resection for non-small cell lung cancer after prophylactic coronary angioplasty and stenting: short- and long-term results / Voltolini L., Rapicetta C., Luzzi L., Paladini P., Ghiribelli C., Scolletta S. et al. // *Minerva Chir.* – 2012. – V.67. – №1. – p.77-85.
159. *Wang, F.* Cancer history portends worse acute and long-term noncardiac (but not cardiac) mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction / F. Wang, R. Gulati, R.G. Lennon, et al. // *Mayo Clin Proc.* – 2016. – V. 91. – p.1680-1692.
160. *Wang H.* Radiation-induced heart disease: a review of classification, mechanism and prevention / Wang H., Wei J., Zheng Q., Meng L., Xin Y., Yin X., Jiang X. // *Int J Biol Sci.* – 2019. – V.15. – №10. – p.2128-2138. doi:10.7150/ijbs.35460.
161. *Weaver, KE.* Cardiovascular risk factors among long-term survivors of breast, prostate, colorectal, and gynecologic cancers: a gap in survivorship care? / Weaver KE, Foraker RE, Alfano CM, et al // *J Cancer Surviv.* – 2013. – V.7. – №2. p. 253-261.
162. *Yang, S.Y.* Association between colorectal adenoma and coronary atherosclerosis detected by CT coronary angiography in Korean men; a cross-sectional study / Yang S.Y., Kim Y.S., Chung S.J., Song JH., Choi S.Y., Park M.J. et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – V.25. – №11. – p. 1795-1799.
163. *Yang, X.B.* Prevalence of colorectal neoplasm in Chinese patients with high-risk coronary artery disease classified by the Asia-Pacific Colorectal

Screening score / Yang X.B., Xu Q.L., Xu C.Y., Wu C., Yu L.F. // *J Dig Dis.* – 2015. – V.16. – №5. – p. 272-278.

164. *Yeh, ET.* Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management / Yeh ET, Bickford CL. // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Volume 53. – №24. – p.2231–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.
165. *Yusuf, SW.* Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and thrombocytopenia / Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD, Daher IN, Durand JB // *Tex Heart Inst J.* – 2010. – V.37. – №3. p. 336–340.
166. *Yusuf, SW.* Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population / Yusuf SW, Daraban N, Abbasi N, et al. // *Clin Cardiol.* – 2012. – V.35. – p. 443-450.
167. *Zamorano, J.L.* ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / Zamorano J.L, Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M. et al // *Eur. Heart J.* – 2016. – V.37. – p. 2768-2801.
168. *Zhang, H.* The impact of previous or concomitant myocardium revascularization on the outcomes of patients undergoing major non-cardiac surgery / Zhang H., Wang D.X., Xiao F., Li J., He Z.S., Wan Y.L // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.* – 2009. – V.9. – №5. p. 788-792.