

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»  
(Томский НИМЦ)

УДК 616.12-008.1-08

Per. № НИОКТР: АААА-А17-117052310073-6

Per. № ИКРБС



УТВЕРЖДАЮ  
Врио директора Томского НИМЦ  
Член-корр. РАН

В.А. Степанов

«28» января 2019 г.

ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

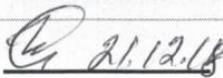
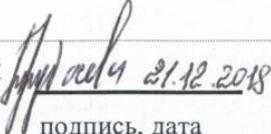
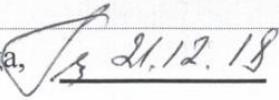
РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ПОДХОДОВ К  
ДИАГНОСТИКЕ, ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ  
СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ  
(промежуточный)

Руководитель НИР,  
научный руководитель  
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,  
д-р мед. наук, профессор, академик РАН

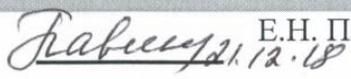
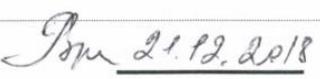
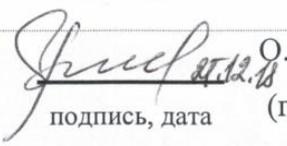
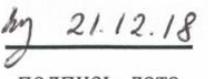
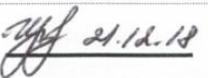
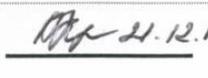
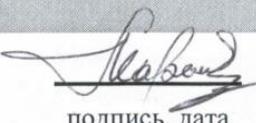
Р.С. Карпов

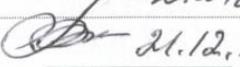
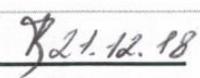
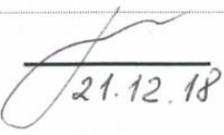
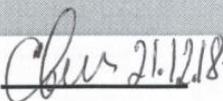
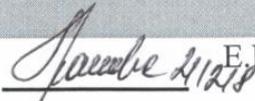
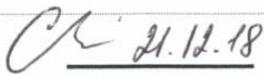
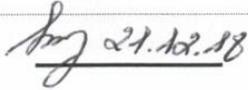
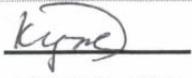
Томск - 2018

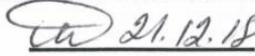
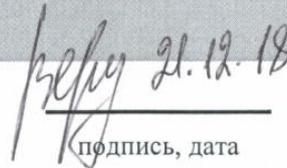
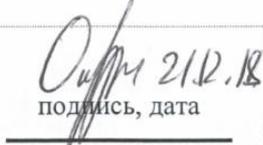
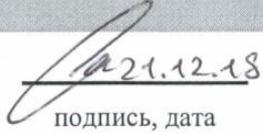
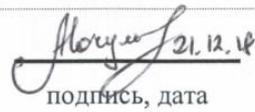
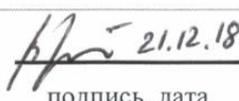
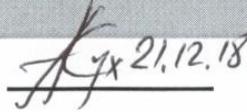
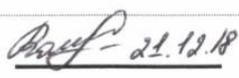
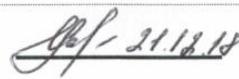


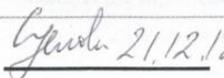
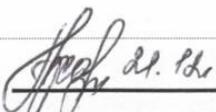
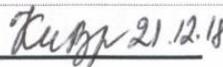
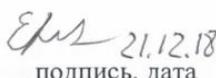
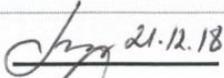
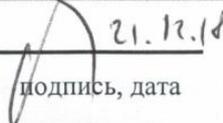
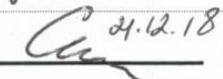
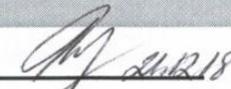
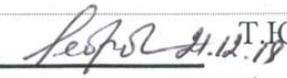
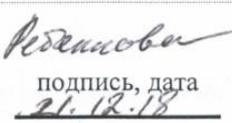
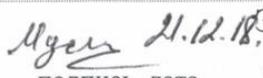
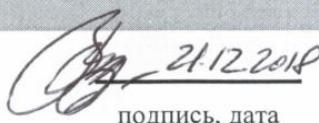
Заведующий отделением детской кардиологии, д.м.н.	 21.12.18	И.В. Плотникова подпись, дата (глава 3)
Заведующий отделением популяционной кардиологии, д.м.н.	 21.12.2018	И.А. Трубачева подпись, дата (глава 4)
Заведующий отделением патологии миокарда, д.м.н., проф.	 21.12.18	А.А. Гарганеева подпись, дата (глава 4)

**Исполнители:**

отделение атеросклероза и хронической ИБС		
в.н.с., д.м.н., проф.	 21.12.18	Е.Н. Павлюкова подпись, дата (глава 1)
в.н.с., д.м.н., проф.	 21.12.18	О.А. Кошельская подпись, дата (глава 1)
с.н.с., д.м.н.	 21.12.2018	А.В. Врублевский подпись, дата (глава 1)
с.н.с., д.м.н.	 21.12.18	О.Я. Васильцева подпись, дата (глава 1)
н.с., к.м.н.	 21.12.18	О.А. Журавлева подпись, дата (глава 1)
н.с.	 21.12.18	И.В. Винницкая подпись, дата (глава 1)
н.с.	 21.12.18	А.С. Сушкова подпись, дата (глава 1)
отделение неотложной кардиологии		
в.н.с., д.м.н., проф.	 21.12.18	В.А. Марков подпись, дата (глава 2)

В.Н.С., Д.М.Н.	 подпись, дата 21.12.2018	Е.В. Вышлов (глава 2)
В.Н.С., Д.М.Н., проф.	 подпись, дата 21.12.2018	И.В. Максимов (глава 2)
Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.12.18	С.В. Демьянов (глава 2)
Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.12.18.	А.Г. Сыркина (глава 2)
М.Н.С.	 подпись, дата 21.12.18	С.Б. Гомбоева (глава 2)
М.Н.С.	 подпись, дата 21.12.18	Е.В. Кручинкина (глава 2)
отделение детской кардиологии		
В.Н.С., Д.М.Н.	 подпись, дата 21.12.18	Л.И. Свинцова (глава 3)
С.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.12.18	О.Ю. Джаффарова (глава 3)
отделение патологии миокарда		
В.Н.С., Д.М.Н.	 подпись, дата 21.12.18	Е.В. Гракова (глава 4)
С.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.12.18	А.В. Кузнецова (глава 4)
М.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.12.18	О.В. Тукиш (глава 4)
лаборант-исследователь, аспирант	 подпись, дата 21.12.18	Е.А. Кужелева (глава 4)

врач-кардиолог, к.м.н.	 подпись, дата 21.12.18	Ю.Ю. Торим (глава 4)
отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения		
зав. отделением	 подпись, дата 21.12.18	А.Е. Баев (глава 2)
отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний		
н.с., к.м.н.	 подпись, дата 21.12.18	Е.О. Вершинина (глава 4)
с.н.с., д.м.н.	 подпись, дата 21.12.18	С.А. Округин (глава 4)
лаборатория радионуклидных методов исследования		
С.н.с., к.м.н.	 подпись, дата 21.12.18	В.В. Саушкин (глава 1)
аспирант	 подпись, дата 21.12.18	А.В. Мочула (глава 1)
аспирант	 подпись, дата 21.12.18	В.В. Шипулин (глава 1)
отделение рентгеновских и томографических методов диагностики		
м.н.с.	 подпись, дата 21.12.18	А.Е. Сухарева (глава 1)
н.с.	 подпись, дата 21.12.18	Н.И. Рюмшина (глава 1)
м.н.с.	 подпись, дата 21.12.18	О.В. Мочула (глава 1)
отделение функциональной и лабораторной диагностики		

В.Н.С., К.М.Н.	 21.12.18 подпись, дата	Т.Е. Сулова (глава 2,4,5)
Н.С., к.фарм.н.	 21.12.18 подпись, дата	А.М. Гусакова (глава 2,4,5)
Н.С., К.М.Н.	 21.12.18 подпись, дата	И.В. Кологривова (глава 2,4,5)
М.Н.С.	 21.12.18 подпись, дата	Е.С. Кравченко (глава 2,4,5)
С.Н.С., К.М.Н.	 21.12.18 подпись, дата	Т.Р. Рябова (глава 2,4,5)
Н.С., К.М.Н.	 21.12.18 подпись, дата	М.В. Солдатенко (глава 2,4,5)
М.Н.С.	 21.12.18 подпись, дата	А.В. Сморгон (глава 2,4,5)
Лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики		
Н.С, К.М.Н.	 21.12.18 подпись, дата	Ю.В. Роговская (глава 2,4,5)
Н.С., К.М.Н.	 21.12.18 подпись, дата	Т.Ю. Реброва (глава 2,4,5)
М.Н.С.	 21.12.18 подпись, дата	М.С. Ребенкова (глава 2,4,5)
Н.С., К.М.Н.	 21.12.18 подпись, дата	Э.Ф. Муслимова (глава 2,4,5)
Отделение популяционной кардиологии		
С.Н.С, К.М.Н.	 21.12.2018 подпись, дата	В.Н. Серебрякова (глава 4)

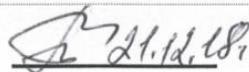
С.Н.С., К.М.Н.

  
21.12.2018

В.С. Кавешников

подпись, дата (глава 4)

Нормоконтролёр

  
21.12.18г.

Л.В. Понгольская

подпись, дата (глава 4)

## РЕФЕРАТ

Отчет 148 с., 11 рис., 26 табл., 162 источн.

АТЕРОСКЛЕРОЗ, МР-АНГИОГРАФИЯ, ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИЯ МИОКАРДА, НЕОБСТРУКТИВНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА, ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, ИБС, СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ, КОРОНАРНЫЙ РЕЗЕРВ, ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА, ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ, ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Цель исследования: Разработать и внедрить новые высокотехнологичные способы персонифицированной диагностики, первичной и вторичной профилактики, медикаментозной и малоинвазивной терапии социально значимой сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь, острых и хронических форм ишемической болезни сердца, факторов риска атеросклероза и хронической сердечной недостаточности различного генеза у лиц разных возрастных групп.

Объектом исследования были пациенты с подозрением или верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца, в том числе острым инфарктом миокарда, воспалительной кардиомиопатией, коморбидными с нарушениями углеводного обмена, дети в возрасте от 1 года до 16 лет с неревматическими заболеваниями сердца (врожденные порок сердца (ВПС) и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)). Все пациенты прошли полный спектр клинико-лабораторных и инструментальных исследований, включая ЭКГ-синхронизированную перфузионную сцинтиграфию миокарда, инвазивную и МСКТ коронарографию, МРТ сердца и сосудов. Некоторые исследования зарегистрированы на сайте [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), с присвоением идентификационного номера.

Выполнены клинико-инструментальные и лабораторные исследования.

Разработана и апробирована оригинальная методика определения показателей коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ. Впервые определены пограничные значения данных показателей и показаны чувствительность и специфичность динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в идентификации гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий. Установлено что МР-томография с парамагнитным контрастным усилением артериальной стенки является доступным средством прогнозирования

осложнений атеросклеротических поражений нисходящей аорты. Разработан способ прогнозирования патологического уровня сердечно-лodgeжного сосудистого индекса у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Обнаружены особенности патогенеза острой декомпенсации ХСН: сочетание ишемического и воспалительного компонентов. Воспаление в ткани миокарда было диагностировано у 64% больных, а наличие кардиотропного вируса в ткани миокарда в 88% случаев. Наиболее встречаемыми были антигены энтеровируса и вируса герпеса человека 6 типа. Частота встречаемости ОКС при необструктивном поражении венечных артерий в исследуемой группе составила 4,8 %, выявлено, что это гетерогенная группа больных ОИМ, нестабильной стенокардией, миокардитом, острым расслоением аорты, посттравматическим кардиосклерозом, ВПС и синдромом WPW. Выявлена высокая диагностическая точность МРТ сердца с контрастированием в дифференциальной диагностике ОКС при НОКА, которая составила 78%. Разработаны и прошли клиническую апробацию методы прогнозирования неблагоприятных событий у больных, перенесших инфаркт миокарда, а так же больных сердечной недостаточностью, разной этиологии. Получены данные обосновывающие, разработку способа двухэтапной коронарной реперфузии миокарда при тромботической окклюзии у больных ОИМ. Выявлена ассоциация между носительством аллеля 681А полиморфизма G681А гена CYP2C19 и повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, на фоне терапии клопидогрелом и АСК, что является фактором риска развития тромботических осложнений после стентирования коронарных артерий.

Показано, что у большинства пациентов с функционально единственным желудочком сердца через год после тотального кавопульмонального соединения и у детей с дилатационной кардиомиопатией выявлены повышенные уровни ЭТ-1, что свидетельствует о наличии ЭД вне зависимости от этиопатогенеза ее возникновения. Разработана методика коррекции сниженной вариабельности ритма сердца у больных с хронической ИБС (перенесших острый инфаркт миокарда) в сочетании с депрессией, используя дополнительно к стандартной терапии ИБС современные антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); агонисты мелатонинергических рецепторов MT1 и MT2 и антагонисты серотониновых 5-HT2C-рецепторов).

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ.....	2
РЕФЕРАТ.....	8
СОДЕРЖАНИЕ.....	10
ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ.....	12
ВВЕДЕНИЕ.....	15
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	22
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	22
РЕЗУЛЬТАТЫ.....	25
1. Разработка ультразвуковых и томографических методик оценки структуры и функции артерий при атеросклерозе, включая исследование артериальной стенки, коронарного кровотока и коронарного резерва и миокардиального кровотока и миокардиального резерва.....	25
1.1 Технология определения гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий.....	25
1.2 Технология прогнозирования риска осложнений аневризм аорты по данным магнитно-резонансной томографии аортальной стенки.....	39
1.3 Технология магнитно-резонансной томографической визуализации коронарных атеросклеротических поражений с помощью парамагнитного контрастирования комплексами гадолиния и марганца.....	47
2. Разработка и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения острого коронарного синдрома с использованием импортзамещающих технологий.....	56
2.1 Дифференциальная диагностика воспаления миокарда больных острым коронарным синдромом при необструктивном поражении коронарных артерий.....	56
2.2 Алгоритм дифференциальной диагностики воспаления миокарда больных острым коронарным синдромом при необструктивном поражении коронарных артерий.....	71
2.3 Двухэтапная коронарная реперфузия при тромботической окклюзии инфарктсвязанной коронарной артерии у больных острым инфарктом миокарда.....	84

3. Разработка персонафицированного подхода к профилактике, ранней диагностике и терапии хронической и острой декомпенсированной сердечной недостаточности.....	91
3.1 Комплекс диагностических мероприятий по предикции прогрессирования сердечной недостаточности у детей с неревматическими болезнями миокарда.....	91
4. Персонафицированные подходы к проведению эндоваскулярных вмешательств с использованием стандартных и новых технологий; способы реабилитации после них с учётом факторов риска, сочетанной патологии, психического статуса, маркеров воспалительного ответа, микроциркуляции и полиморфизма генов.....	98
4.1 Способ коррекции резистентности к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах.....	98
4.2 Способ коррекции сниженной вариабельности ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца и депрессивными расстройствами.....	106
5. Закономерности развития и клинические последствия артериальной ригидности, сосудистые и метаболические эффекты длительной антигипертензивной и гиполипидемической терапии.....	112
5.1 Способ прогнозирования повышения артериальной жесткости у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающих терапию статинами.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	122
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	124
СПИСОК РАЗРАБОТАННЫХ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ.....	145
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	146

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ

В настоящем отчете о НИР применяют следующие определения, обозначения и сокращения.

АТ	ускорение кровотока
НbA1c	гликированный гемоглобин
VTI	интеграл скорости кровотока
абсКР	абсолютный коронарный резерв
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
апоА1	аполипопротеин А1
апоВ	аполипопротеин В
ВГА	внутренняя грудная артерия
ВТК	ветвь тупого края
д/3	дистальная треть
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДЛП	дислипидемия
ЗМЖА	задняя межжелудочковая артерия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВД	импульсно-волновой доплер
ИНЛС	индекс нарушения локальной сократимости
ИУ	индекс усиления
КА	коронарные артерии
КАГ	коронарная ангиография
КР	коронарный резерв
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МЖП	межжелудочковая перегородка
МКА	магистральные коронарные артерии
МР	магнитно-резонансный
МРА	магнитного-резонансная ангиография

МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография
НЛС	нарушения локальной сократимости
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОА	огибающая артерия
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОПЦ	отрицательная предсказывающая ценность
отнКР	относительный коронарный резерв
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
п/3	проксимальная треть
ПЖ	правый желудочек сердца
ПКА	правая коронарная артерия
ПМ	папиллярные мышцы
ПП	правое предсердие
ПНА	передняя нисходящая коронарная артерия
ППЦ	положительная предсказывающая ценность
ПСМ	перфузионная сцинтиграфия миокарда
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
РФП	радиофармацевтический препарат
САД	систолическое артериальное давление
СД 2	сахарный диабет типа 2
СЖК	свободные жирные кислоты
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
Стресс-ЭхоКГ	стресс-эхокардиография
T1-ВИ	T1- взвешенное магнитно-резонансное томографическое исследование
T2-ВИ	T2- взвешенное магнитно-резонансное

	томографическое исследование
ТГ	триглицериды
ТТЭхоКГ	трансторакальная эхокардиография
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ЦДК	цветное доплеровское картирование
ХС ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
ТКПС	тотальное кавопульмональное соединение
ФЕЖС	функционально единственный желудочек сердца
ФК	функциональный класс
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭПК	эндотелиальные прогениторные клетки
ЭТ-1	эндотелин –I
NO	оксид азота
NO3	нитрат- ионы азота
NO2	нитрит-ионы азота
НОКА	необструктивный коронарный атеросклероз
ВОРТ	высокая остаточная реактивность тромбоцитов
ВПС	врожденный порок сердца
СЛСИ (САVI)	сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
ХМЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ
ВРС	вариабельность ритма сердца
ХСН,	хроническая сердечная недостаточность
ПМКУ	парамагнитное контрастное усиление
ФКР	фракционный коронарный резерв
ИСКА	инфаркт-связанная коронарная артерия
ЧКВ.	чрескожное коронарное вмешательство
ДГЭ	догоспитальный этап
ТЛТ	тромболитическая терапия
ОКС	острый коронарный синдром

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной кардиологии острые и хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), факторы риска атеросклероза и хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического и неишемического генеза по-прежнему сопряжены с наиболее серьезными социально-экономическими потерями. Бурное развитие био- и нанотехнологий, медицинской электроники и фармацевтики приводит к постоянному появлению новых или усовершенствованию известных методов диагностики и лечения, место которых в существующих диагностических и лечебных иерархиях еще не определено. Однако для формирования стандартизированных подходов требуется четкое понимание целевых категорий больных, которым она оказывается, и врачей, которые будут пользоваться технологиями диагностики, лечения и профилактики, определение возможностей и ограничений используемых методов, разработка показаний и противопоказаний к их применению, а также накопление значительных выборок данных, достаточных для обобщения. Все это определяет актуальность нашего исследования, посвященного разработке новых высокотехнологичных способов персонифицированной диагностики, первичной и вторичной профилактики и лечению социально значимой сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь, атеросклероза, а именно острых и хронических форм ИБС, факторов риска атеросклероза и ХСН ишемического и неишемического генеза в разных возрастных группах.

Оценка функции коронарного русла приобретает особую актуальность при планировании интервенционного лечения и в спорных клинических ситуациях, в частности, при диссоциации клинических и ангиографических данных, умеренных стенозах (40-70%), сочетанных макрососудистых и микрососудистых изменениях и оценке прогноза [1] - [6].

До недавнего времени прямое изучение качественных и количественных характеристик кровотока в магистральных коронарных артериях и миокарде в покое и при стресс-тестах было возможно только с помощью инвазивной интракоронарной ультразвуковой доплерографии и флоуметрии [7, 8]. Последние усовершенствования компьютерных, электронных и инженерных технологий позволили рассматривать стандартную трансторакальную эхокардиографию и сцинтиграфию миокарда на гамма-камере с CZT детекторами как неинвазивные методы, потенциально пригодные для многократной оценки коронарной и миокардиальной гемодинамики и способные

конкурировать с инвазивными интракоронарными методиками [9]. В связи с этим, в настоящее время особую актуальность приобретает разработка количественных критериев ранней диагностики коронарных стенозов и оценки функциональной значимости поражения, базирующихся на изучении коронарного и миокардиального кровотока и резерва.

Ранее выполненные инвазивные исследования и работы, проведенные с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), показали, что важной мерой сократимости желудочков, в частности левого, может служить деформация миокарда [10, 11]. В последние годы широко используемый неинвазивный метод диагностики - трансторакальная эхокардиография, - была дополнена технологиями трехмерной реконструкции (3D) левого желудочка (ЛЖ) и постпроцессинговой оценки деформации миокарда с помощью режима отслеживания пятна (Speckle Tracking Imaging-2D Strain, 4D Strain). Их использование предоставило возможность детального неинвазивного, недорогого изучения деформационных свойств ЛЖ, включая оценку продольной, радиальной деформации миокарда на базальном, среднем и апикальном уровнях, скручивания и поворота желудочка по оси [12, 13] и позволило установить, что нарушения ротационной и скручивающей функции ЛЖ в состоянии покоя могут служить более чувствительными признаком нарушения локальной и глобальной сократимости, чем визуальная оценка кинеза и фракция выброса ЛЖ [14] - [17]. Помимо этого, возможность многократного динамического изучения структурно-функциональных изменений камер сердца с учетом их деформационных свойств открывает новые перспективы при изучении процессов ремоделирования после острого инфаркта миокарда (ИМ), выявления ранних предикторов неблагоприятного прогноза жизни и формирования ХСН.

Более существенная доказательная база по возможностям применения новых ультразвуковых технологий для оценки деформации миокарда была получена при дополнении ими стандартного стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ) с дилпиридамом и добутамином, которое само по себе является уникальным неинвазивным методом диагностики ишемизированного и жизнеспособного миокарда. Использование технологии 2D Strain и трехмерной реконструкции ЛЖ во время фармакологической стресс-ЭхоКГ позволяло дополнительно повысить чувствительность и специфичность метода при выявлении гемодинамически значимых коронарных стенозов [18]. Согласно совместному консенсусу европейского и американского обществ

по эхокардиографии (EAE/ASE), на сегодняшний день 3D стресс-ЭхоКГ рассматривается как перспективный метод для последующего использования в клинической практике. Однако широкое внедрение метода пока ограничено отсутствием четких диагностических критериев коронарной недостаточности, жизнеспособного миокарда и эффективности проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии, что определяет актуальность продолжения исследований в этих направлениях.

Наиболее клинически и прогностически тяжелой острой формой ИБС, сопровождающейся высокой летальностью и инвалидизацией, остается острый инфаркт миокарда (ИМ). Ранняя инвазивная стратегия лечения пациентов с ОКС актуализировала проблему необструктивного поражения коронарного русла. Согласно консенсусу европейского общества кардиологов диагноз Myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerosis (MINOCA) следует рассматривать в качестве «рабочего», аналогично сердечной недостаточности и ОКС. Диагноз устанавливают по критериям четвертого универсального определения ОИМ. Высокочувствительный Тропонин I является маркером повреждения кардиомиоцитов, однако он не определяет механизмы повреждения миокарда. Поэтому дифференциальный диагноз у этой группы пациентов имеет решающее значение для определения оптимальной стратегии лечения, особенно для изменения прогноза болезни. Высокая разрешающая способность МРТ сердца с контрастированием с возможностью оценки функционального и структурного состояния миокарда позволяет рассматривать данный метод исследования как виртуальную биопсию миокарда с возможностью выявления таких патофизиологических процессов в миокарде как отек, гиперемия и фиброз.

В последние годы дополнительно обозначилась еще одна тенденция эпидемиологии острого ИМ. Она проявляется увеличением продолжительности жизни больных и выражается в прогрессивном постарении населения. Данный факт требует проведения дополнительных исследований для выявления возрастнo-половых особенностей течения острого ИМ в современных условиях, особенно у лиц старших возрастных групп, и разработки новых технологий, позволяющих выявить группы риска развития летального исхода, осложнений и разработать способы их профилактики.

Следует отметить, что число больных атеросклерозом, подвергнутых различным видам чрескожных вмешательств (ЧВ), в первую очередь, баллонной ангиопластике (БАП) и стентированию коронарных артерий увеличивается [19]. Известно, что одним из патогенетических факторов развития атеросклероза выступает хроническое системное

воспаление, связанное с генерализованным повреждением эндотелия сосудистого русла под влиянием различных по своей природе факторов риска [20] - [23]. Чрескожное вмешательство, вызывая дополнительную травматизацию интимы сосуда, может не только служить причиной острого атеротромбоза за счет активации процессов местного воспаления, но и усиливать и пролонгировать общий воспалительный ответ артериального русла [24] - [28]. Поэтому с внедрением в клиническую практику новых методов ЧВ в виде имплантации более длинных стентов вместо двух более коротких и биodeградируемых стентов (скаффолдов) появилась надежда на уменьшение травматичности процедуры, изменение характера и степени воспалительного ответа [29]. Мы полагаем, что это может благоприятно повлиять на вероятность развития атеротромботических событий, продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии и, соответственно, риск развития осложнений (в первую очередь, геморрагических), улучшая прогноз у данной категории больных. Однако исследования в этом направлении у больных с различными факторами риска пока весьма немногочисленны. Кроме того, остается много вопросов, касающихся персонализированных подходов к ЧВ при атеросклерозе, направленных как на уменьшение реперфузионных нарушений в инфаркт-связанной артерии, кардиальных, почечных и мозговых осложнений вмешательства, так и на повышение эффективности сопутствующей антиишемической, гипотензивной, кардиопротективной и антитромбоцитарной терапии, снижение частоты повторных процедур реваскуляризации, улучшение прогноза, базирующихся на учёте факторов риска, сочетанной патологии, маркеров воспалительного ответа, микроциркуляции и полиморфизме генов.

Одним из путей дополнительного повышения эффективности лечения, снижения риска неблагоприятных исходов основного заболевания и сердечно-сосудистой смертности при стабильной ИБС, особенно после интервенционных вмешательств, служит повышение приверженности больных лечению, которое тесно связано с фоном настроения [30] - [32]. Однако на сегодняшний день тревожно-депрессивные расстройства, которые характерны для 20-38% больных ИБС [33], в большинстве случаев адекватно не диагностируются и не корректируются из-за того, что симптоматика психологического состояния маскируется многочисленными соматическими жалобами. Это объясняет наш интерес к продолжению изучения данной проблемы.

Хроническая сердечная недостаточность, являясь общей конечной точкой континуума всех сердечно-сосудистых заболеваний, отягощает их течение и прогноз, и

служит одной из основных причин обращаемости населения за медицинской помощью [34] - [38]. У взрослых лиц основными причинами ХСН являются именно ИБС и факторы риска атеросклероза. У детей и подростков основными причинами ХСН служат другие заболевания, обычно некоронарогенные, а именно, врожденные пороки сердца (ВПС), первичные и вторичные кардиомиопатии [39, 40]. Несмотря на этиологические различия, во всех возрастных группах особую значимость приобретает разработка новых высокотехнологических генетических, биохимических, инструментальных и клинических подходов, направленных на: 1) выявление групп больных с высоким риском развития ССЗ, приводящих к ХСН; 2) поиск способов ранней комплексной диагностики, оценки прогрессирования, выбора оптимального метода лечения ХСН, включая хирургические и кардиоресинхронизацию; 3) определение показателей контроля эффективности проводимой терапии.

В частности, исследования генома человека сделали реальной раннюю, досимптомную диагностику не только генетических, но и многих мультифакториальных заболеваний, приводящих к развитию ХСН. В настоящее время изучается целая группа генов, участвующих в формировании заболевания, а именно: гены альдостеронсинтазы, ангиотензин-превращающего фермента, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ,  $\beta$ -адренорецепторов, предсердного натрийуретического пептида, эндотелиальной NO-синтазы и ряд других [41] - [45]. Кроме того, в ряде крупных фармакогенетических исследований удалось выявить существенные различия в эффективности терапии ХСН у больных с разным генотипом [46, 47]. Определение генетических маркеров может быть полезным фактором персонализации лечения, сокращая путь до выбора наиболее подходящего препарата или группы препаратов у конкретного больного [48]. Однако имеющиеся сведения о полиморфных вариантах генов, ответственных за развитие ССЗ, прогнозирование риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных ИБС, противоречивы, и пока не могут быть предложены в качестве систематизированных прогностических признаков, а фармакогенетические исследования в отношении современных групп  $\beta$ -адреноблокаторов, блокаторов АТ1-рецепторов, ингибиторов АПФ и ингибиторов рецепторов альдостерона весьма ограничены. То же самое касается полиморфных маркеров генов структурных белков, нейрогуморальных маркеров регуляции кровообращения [49, 50] показателей вегетативного дисбаланса [51, 52] и иммунного воспаления [53, 54]. Все это свидетельствует о необходимости продолжения исследований в данном направлении.

Хроническая сердечная недостаточность, как фактор, ограничивающий физическую активность больных и вызывающий нарушения венозной гемодинамики и микроциркуляции нижних конечностей, выступает как одна из причин развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Несмотря на большое количество исследований, посвященных профилактике ТЭЛА и определению стратегических направлений в лечении заболевания, объем профилактических мероприятий у лиц с факторами риска ТЭЛА и тактика ведения больных с развившейся ТЭЛА во многом остаются дискуссионными. Необходима разработка индивидуализированных клинико-инструментальных подходов, позволяющих стратифицировать риск и определить интенсивность лечебно-профилактических мероприятий у данных групп больных.

Обобщая все вышеизложенное, и была сформулирована основная цель нашего исследования:

Цель исследования: разработать и внедрить новые высокотехнологичные способы персонализированной диагностики, первичной и вторичной профилактики, медикаментозной и малоинвазивной терапии социально значимой сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь, острых и хронических форм ишемической болезни сердца, факторов риска атеросклероза и хронической сердечной недостаточности различного генеза у лиц разных возрастных групп.

За отчетный период выполнены исследования и разработки по задачам:

1. Разработать ультразвуковые и томографические методики оценки структуры и функции артерий при атеросклерозе, включая исследование артериальной стенки, коронарного кровотока и коронарного резерва и миокардиального кровотока и миокардиального резерва; изучить состояние коронарной артериальной гемодинамики в норме и у больных коронарной недостаточностью и внедрить в практическую деятельность неинвазивные критерии диагностики доклинического атеросклеротического поражения, стенозов и хронических окклюзий магистральных коронарных артерий, гемодинамической значимости поражения и эффективности неинвазивных и эндоваскулярных лечебных подходов.
2. Разработка и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения острого коронарного синдрома с использованием импорт-замещающих технологий.
3. Разработка персонализированного подхода к профилактике, ранней диагностике и терапии хронической сердечной недостаточности.

4. Персонализированные подходы к проведению эндоваскулярных вмешательств с использованием стандартных и новых технологий.
5. У больных атеросклерозом и его факторами риска изучить закономерности развития и клинические последствия артериальной ригидности, сосудистые и метаболические эффекты длительной антигипертензивной и гиполипидемической терапии; на их основе разработать новые подходы и медицинские технологии по оптимизации диагностики и медикаментозной терапии.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Объект исследования: здоровые, больным острым инфарктом миокарда, больные хронической ИБС, ХСН и ТЭЛА, а также дети в возрасте от 1 года до 16 лет с неревматическими заболеваниями сердца (врожденные порок сердца (ВПС) – функционально единственный желудочек сердца (ФЕЖС) через год после операции Фонтена с экстракардиальным кондуитом и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)).

Используемое оборудование и расходные материалы:

- двухдетекторная томографическая гамма-камера «Forte» (Philips, США);
- ангиографические комплексы «Coroscop» (Siemens; Германия), «Axiom.Artis» (Siemens; Германия), «Innova» (GE, США), «Diagnost ARC A», «Poly Diagnost C», «Integris Allura» - все Phillips, Голландия;
- ультразвуковая система экспертного класса Vivid E9, ЭхоПак (версия 112, 113) (GE, США);
- ультразвуковая система «ACUSON 128 XP/10» (США);
- ультразвуковая система HD15 (Philips, Нидерланды);
- ультразвуковые системы Imagepoint NX, Agilente Technologies (Phillips, США); Vivid 3, 4, 7 Systems (Vingmed-GE-Horten – Норвегия-США);
- портативный УЗ–сканер «MySono U6» (Самсунг Медиссон, Корея)
- велоэргометр «eBike PC» (GE Medical Systems, США);
- неинвазивная портативная система «SpaceLabs Medical 90207» (США) для мониторинга АД;
- электрокардиографы;
- комплекс для оперативной регистрации и анализа ЭКГ покоя на платформе PADSU для медицинских учреждений, Германия;
- инфузоматы для введения добутамина;
- анализатор «Konelab» («ThermoFisher SCIENTIFIC», США);
- спироэргометр (SCHILLER, Германия);

- аппаратно-программный комплекс компьютерной ПКГ КАП-ПК-01-«Микор» высокого разрешения (ЗАО «Микор», г. Челябинск, Россия);
- гель-документирующие системы «Bio-Rad Gel Doc 2000» фирмы «Bio-Rad»;
- весы медицинские ВЭМ-150 - «Масса-К», Россия;
- ростомер РМ-1 «Диаконс», Россия;
- тонометр автоматический «OMRON M3 Expert» (Япония);
- сфигмоманометр и сфигмометр «Vasera VS-1500N» (Fukuda, Япония);
- центрифуга лабораторная настольная рефрижераторная, Россия;
- автоматический биохимический анализатор открытого типа в комплекте с системой очистки воды. Производительность: до 400 тестов/час по фотометрии;
- прибор AggRAM Platelet Aggregometer , фирма Helena Laboratories;
- автоматизированный биохимический анализатор с компьютерным управлением Cobas Integra 400 Plus (Германия), аналитические наборы «Roche Diagnostics Gmb» (Германия);
- анализатор Stat Fax 4200 (США), аналитические наборы «Human sCD40 ELISA», «Human sCD40 L ELISA», «Human TIMP-1 ELISA», «Human MMP-9 ELISA», (Bender MedSystems and Bioscience Company, Австрия);
- иммунохемилюминисцентный анализатор IMMULITE 1000 (США), аналитические наборы «TNF- $\alpha$ », «IL-1 $\beta$ », «IL-6», «IL-8», «Homocystein» (все - Siemens, США);
- полуавтоматический анализатор открытого типа Clima MC-15 (Испания), аналитический набор «C-reactive protein hs» (BioSystem, Испания);
- полуавтоматический анализатор Dynatech MR 5000 (Германия), аналитический набор «Endotelin (1-21)» (Biomedica, Австрия);
- полуавтоматический анализатор Humalyzer 2000 Human (Германия), реактив Грисса для исследования уровня нитритов;
- спектрофотометр 2000 - фотометрический метод – для оценки показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты;

- анализатор Bio Rad D-10 (США), аналитический набор «Hemoglobin A1c» (Bio Rad, США);
- Расходный материал для генетических исследований: праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ СО РАН); конкурирующие TaqMan-зонды; реактивы (РФ): KCl, MgCl<sub>2</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl; ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Для генетических исследований использовали ДНК, выделенную из клеток периферической крови пациентов с применением коммерческого набора «Wizard Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Promega», США.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**РАЗДЕЛ 1 Разработка ультразвуковых и томографических методик оценки структуры и функции артерий при атеросклерозе, включая исследование артериальной стенки, коронарного кровотока и коронарного резерва и миокардиального кровотока и миокардиального резерва**

### **1.1 Технология определения гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий**

Несмотря на постоянное развитие программ и тактик лечения ишемической болезни сердца, регулярного обновления практических рекомендаций по диагностике и терапии данной патологии смертность от данного заболевания за последние годы по-прежнему растет [1,2]. Если в 2000 г. смертность от данной патологии составляла около 6 млн. случаев, то в 2012 эта цифра равна 7,4 млн [1]. Основным патогенетическим звеном ИБС является нарушение равновесия между метаболическими потребностями и кровоснабжением сердечной мышцы. Чаще всего это обусловлено развитием атеросклеротического поражения в коронарных артериях и сужением их просвета. Как известно, «золотым стандартом» оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий на сегодняшний день остается показатель фракционного коронарного резерва [3, 4, 5].

Показатель ФКР определяют в процессе выполнения инвазивной коронарной ангиографии с помощью специализированного датчика. На фоне максимальной (фармакологически индуцированной) гиперемии измеряют давление дистальнее и проксимальнее места сужения. В дальнейшем, фракционный коронарный резерв рассчитывают как отношения данных величин. Данный показатель является «золотым стандартом» в оценке значимости стенозов коронарных артерий, несмотря на это, в связи с высокой стоимостью и инвазивным характером процедуры не нашел широкого распространения в клинической практике.

Однако инвазивность процедуры и необходимость использования дорогостоящих одноразовых датчиков для измерения внутрисосудистого давления являются серьезным ограничением для широкого распространения данного метода в клинической практике. Между тем, неинвазивная оценка влияния сужений КА на гемодинамику венечного кровообращения с помощью способов радионуклидной диагностики, в частности динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, является перспективным и многообещающим подходом.

Методы исследования и результаты. Для выполнения поставленной задачи на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск) были обследованы 23 (12 женщин, 11 мужчин) больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Клиническая характеристика представлена в таблица 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациенты с одно-, двухсосудистым поражением КА и показанием к определению ФКР

Клинические признаки	Пациенты с одно-, двухсосудистым поражением КА и показанием к определению ФКР (n = 23)
	%/абс.
Типичная стенокардия	34% / 8
Атипичная стенокардия	66% / 15
<b>Сердечная недостаточность</b>	
NYHA 1	40% / 9
NYHA 2	56% / 13
NYHA 3	4% / 1
NYHA 4	0% / 0
Гиперхолестеринемия, %, из них	76% / 17
– целевой уровень достигнут	70% / 12
– целевой уровень не достигнут	30% / 5
Артериальная гипертензия	85% / 19
Сахарный диабет	25% / 6
Курение	
– в настоящее время	36% / 8
– в прошлом	27% / 6
Любой каротидный атеросклероз	76% / 17
Любой периферический атеросклероз	67% / 15
Инфаркт миокарда(Q-, не Q) в анамнезе	82% / 19
НРС (экстрасистолия, другое)	17% / 4
<b>Клинические параметры, М±δ</b>	
Возраст, лет	61,2±6,8
Рост, см	169,6±10,3
Вес, кг	81,7±14,1
ИМТ	28,5±4,4
САД	144±24,8
ДАД	84,7±9,3
ЧСС	67,8±12,0
Общий холестерин	4,61±0,94
ХС-ЛПНП	2,95±0,61
глюкоза	6,76±2,49
WMSI	1,13±0,19
ФВ ЛЖ	64,2±6,4
доля лиц с ФВ >50%	96% / 22
доля лиц с ФВ 40-50%	4% / 1
Клинические признаки	Пациенты с одно-, двухсосудистым поражением КА и показанием к определению ФКР (n = 23)
КСО	97,4±24,8
КДО	37,8±13,3

Продолжение таблицы 1	
Гипертрофия ЛЖ	
незначительная гипертрофия	9% / 2
умеренная ГЛЖ	4% / 1
Диастолическая дисфункция ЛЖ	69% / 16
Терапия, n (%)	
Бета-блокаторы	73% / 17
Антагонисты кальция	24% / 6
Клинические признаки	%/абс.
Нитраты	18% / 4
Ингибиторы АПФ	59% / 13
Антагонисты АТ-рецепторов	29% / 7
аспирин	100% / 23
Другие антитромбоцитарные препараты	70% / 16
Статины	100% / 23
Прочие	18% / 4

Примечание – ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС-ЛПНП - холестерин липопротеинов низкой плотности; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КСО – конечно систолический объем; КДО – конечно диастолический объем; абс. – абсолютное значение..

На основании данных инвазивной коронарной ангиографии были оценены следующие сосудистые регионы венечного русла: ствол левой коронарной артерий, передняя нисходящая артерия, огибающая артерия, правая коронарная артерия сердца. Для данных сосудистых регионов были получены значения максимальной степени стенозирования, а также рассчитан интегральный показатель, отражающий протяженность и степень атеросклеротического поражения Segment Stenosis Score. У всех пациентов была оценена гемодинамическая значимость выявленных стенозов коронарных артерий путем определения показателя ФКР.

Из 23 пациентов с ишемической болезнью сердца, вошедших в данную подгруппу, только у 1 (4%) наблюдалось необструктивное поражение коронарных артерий, атеросклероз одного сосудистого региона был определен у 5 (22%) обследуемых; двухсосудистое поражение имело место у 13 (57%) пациентов, многососудистое – у 4 (17%). У троих обследуемых (13%), включенных в данную группу, были установлены атеросклеротические изменения ( $\leq 50\%$ ) ствола левой коронарной артерии.

При проведении инвазивной коронарной ангиографии было определено, что у большей части пациентов (56,5%) был выявлен правый тип коронарного кровоснабжения, что согласуется с данными современной литературы по общей популяции (таблица 2) [12].

В дальнейшем проведен анализ по сосудистым регионам коронарных артерий. Согласно полученным результатам, атеросклеротических изменений не было выявлено в

35 (38%) сосудах; необструктивное поражение (<50%) определялось в 12 (13%) сосудистых регионах; стенозы  $\geq 50\%$  визуализировались в просвете 45 (49%) коронарных артерий. По степени атеросклеротического поражения исследуемая группа в целом характеризовалась наличием стенозов средней степени тяжести 50,0 (35,0; 70,0). Наиболее выраженные стенозы были выявлены в ПНА – медианное значение составило 70%; в ОА и ПКА данный показатель был меньше и составил 67,5% и 50%, соответственно (таблица 3).

Таблица 2. Тип коронарного кровоснабжения в группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

Тип кровоснабжения	Количество пациентов (абс./%)
Правый	13/56,5
Левый	2/8,5
Смешанный/сбалансированный	8/35

При анализе интегрального показателя Segment Stenosis Score было выявлено, что атеросклеротическое поражение также более выражено в передней нисходящей коронарной артерии, по сравнению с другими сосудистыми регионами, которые подлежали оценке (таблица 3).

Таблица 3. Данные инвазивной коронарной ангиографии в группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

	Ствол ЛКА	ПНА	ОА	ПКА	Общее
Максимальная степень стеноза (%)	45,0 (30,0;50,0)	70,0(64,50;75, 0)	67,5(50,0;75, 0)	50,0(35,0;70, 0)	–
Segment Stenosis Score	2,50(2,0;3,0)	4,0(4,0;6,0)	3,0 (0,0;4,0)	2,0 (0;3,5)	8,0 (7,0;12,0)

Примечание – ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Показатель фракционного коронарного резерва был определен в 28 сосудах. Измерение ФКР проводили в передней нисходящей артерии – 21 (75%) случай, стенозы в огибающей артерии встречались реже – 4 (14%), в правой коронарной артерии – 3 (11%). Среднее значение ФКР в данной группе составило  $0,81 \pm 0,1$ .

По данным инвазивной коронарной ангиографии с определением показателя фракционного коронарного резерва группа была подразделена на две подгруппы: первая – с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий; и вторая – без таковых. Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по

реваскуляризации миокарда, при значении ФКР  $>0,8$  выявленное сужение коронарного сосуда не влияет на гемодинамику венечного русла, однако при ФКР  $\leq 0,8$  стеноз считается гемодинамически значимым и требует проведения того или иного вида реваскуляризации [3,4,5].

Количество больных ИБС с гемодинамически значимыми стенозами КА составило 4 (50%). Функционально значимые стенозы встречались в 11 случаях (78%) в ПНА; 2 случаях (14%) в ПКА и 1 стеноз (8%) в ОА. Таким образом, обращает на себя внимание то, что по данным инвазивной методики определения ФКР, у большого числа пациентов стенозы были гемодинамически незначимыми.

Анализ данных перфузионной сцинтиграфии миокарда. При визуальной оценке перфузионных сцинтиграфических изображений миокарда исследуемая группа характеризовалась наличием малых и средних по размеру, слабых и средней степени выраженности дефектов перфузии на фоне нагрузочной пробы. В состоянии покоя миокардиальная перфузия была равномерной у всех пациентов. Необходимо отметить, что медианное значение размера преходящего дефекта перфузии составило 1 балл. При оценке перфузии миокарда по бассейнам коронарных артерий не было выявлено преимущественного нарушения кровоснабжения какого-либо отдельно взятого магистрального сосуда сердца: SSS составил 1,0; 0,5; 1,0 для бассейнов ПНА, ОА и ПКА, соответственно. Сцинтиграфическая характеристика миокардиальной перфузии данной группы пациентов представлена в таблице 4.

При попиксельном анализе полярных карт перфузия большей части миокарда ЛЖ (91%) была в пределах нормы, стабильных дефектов перфузии не наблюдалось, преходящий дефект перфузии составил 9%. Необходимо отметить, что преходящие дефекты были более выражены в бассейне огибающей артерии – 16,5 (0; 33,0)% по сравнению с ПНА – 1,0 (0; 6,0)% и ПКА – 4,0 (0; 15,0)%. Обращают на себя внимание достаточно небольшие размеры дефектов перфузии, что более вероятно связано с преобладанием в данной группе числа пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий по данным ФКР. Определенное влияние на уменьшение размера дефекта перфузии может оказать КТ-коррекция аттенуации излучения, которую мы использовали в нашем исследовании. В исследовании Kennedy J.A. et al. [13] было показано, что проведение такого рода коррекции ослабления значительно снижает средние значения SSS и SRS.

Таблица 4 – Сцинтиграфическая характеристика группы пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

	ПНА	ОА	ПКА	Обще е
SSS	1,0 (0;2,0)	0,5 (0;2,0)	1,0 (1,0;3,0)	3,0 (2,0;5,0)
Stress Extent	2,0 (0;13,0)	19,5 (0;33,5)	5,5 (0;24,5)	9,0 (2,0;18,0)
SRS	1,0 (0;2,0)	0 (0;1,0)	1,0 (0;1,5)	2,0 (1,0;4,5)
Rest Extent	4,5 (1,0;17,5)	12,5 (4,5;22,5)	3,5 (0;13,5)	11,0 (4,0;15,0)
SDS	0 (0;1,0)	0 (0;1,0)	0,5 (0;1,0)	1,0 (0;3,0)
Extent Normal myocardium	98,0 (87,0;10,0)	80,5 (66,5;10,0)	94,5 (75,5;100,0)	91,0 (82,0;98,0)
Extent Fixed defect	0 (0;0,5)	0 (0;3,5)	0 (0;1,0)	0 (0;2,5)
Extent Reversible defect	1,0 (0;6,0)	16,5 (0;33,0)	4,0 (0;15,0)	9,0 (1,0;11,0)

Примечание – ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent – площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium – площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии.

Анализ данных динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Показатель глобального коронарного кровотока в условиях покоя составил 0,39 мл/мин/г; на фоне фармакологического стресс-теста 0,675 мл/мин/г. Медианное значение резерва миокардиального кровотока составило 1,775, а абсолютная разница кровотоков 0,27 мл/мин/г. Более подробная характеристика данной группы представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий по данным динамической ОФЭКТ

	ПНА	ОА	ПКА	Глобаль ный
КК нагрузка (мл/мин/г)	0,62 (0,45;0,91)	0,875 (0,54;0,975)	0,615 (0,465;0,85)	0,675 (0,555;0,79)
КК покой (мл/мин/г)	0,375 (0,3;0,62)	0,42 (0,3;0,67)	0,36 (0,3;0,5)	0,39 (0,3;0,535)
РМК	1,795 (1,395;2,11)	1,87 (1,42;2,715)	1,81 (1,06;2,21)	1,775 (1,35;2,24)
Абсолютный РМК (мл/мин/г)	0,27 (0,15;0,39)	0,37 (0,16;0,68)	0,345 (0,025;0,47)	0,27 (0,16;0,455)

Примечание – ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – Огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток.

Глобальный и регионарный кровоток на фоне максимальной гиперемии, индуцированной внутривенным введением фармакологического стресс-агента, был достоверно выше в сравнении с таковым в условиях покоя (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение показателей коронарного кровотока на фоне фармакологического стресс-тест и в условиях покоя

	ПНА		ОА		ПКА		Глобальный	
	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
КК нагрузка – КК покой	3,67	0,0002*	4,6	<0,0001*	3,96	<0,0001*	4,26	<0,0001*

Примечание – ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. Z – критерий Вилкоксона; \*\* – статистически значимые различия,  $p < 0,01$ .

Взаимосвязь между показателем инвазивного фракционного коронарного резерва и данными динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Как было указано выше, в зависимости от значения показателя фракционного коронарного резерва данная когорта пациентов была подразделена на две подгруппы: 1 – с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий; и 2 – без таковых. У пациентов каждой подгруппы была оценена как глобальная, так и регионарная (в бассейне стенозированной коронарной артерии), перфузия миокарда.

Таблица 7 – Данные динамической ОФЭКТ и перфузионной сцинтиграфии миокарда при значимых и функционально незначимых стенозах коронарных артерий

	M (Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )		
	FFR > 0,8 (n=15)	FFR ≤ 0,8 (n=14)	M-U / p
Регионарный КК нагрузка (мл/мин/г)	0,83 (0,65;1,36)	0,52 (0,36;0,7)	36,0 / 0,002
Глобальный КК нагрузка (мл/мин/г)	0,77 (0,67;1,47)	0,57 (0,42;0,71)	40,5 / 0,004
Регионарный КК покой (мл/мин/г)	0,37 (0,25;0,66)	0,4 (0,33;0,61)	103,5 / 0,949
Глобальный КК покой (мл/мин/г)	0,36 (0,24;0,66)	0,48 (0,33;0,53)	102,5 / 0,915
Регионарный РМК	2,08 (1,88;2,61)	1,39 (0,97;1,78)	26,0 / 0,0003**
Глобальный РМК	2,24 (1,75;2,810)	1,35 (1,04;1,8)	26,5 / 0,0003**
Регионарный абсолютный РМК (мл/мин/г)	0,43 (0,32;0,7)	0,12 (0,01;0,27)	22,0 / 0,0001**
Глобальный абсолютный РМК	0,44 (0,27;0,81)	0,16 (0,02;0,27)	22,5 / 0,0001**
Регионарный SSS	1,0 (0;2,0)	1,0 (0;3,0)	96,5 / 0,715
Регионарный Stress Extent	1,0 (0,0;9,0)	5,5 (0,0;28,0)	75,5 / 0,201
Глобальный SSS	2,0 (2,0;3,0)	5,0 (3,0;7,0)	51,5 / 0,018*
Глобальный Stress Extent	6,0 (1,0;9,0)	18,0 (9,0;31,0)	48,0 / 0,012*
Регионарный SRS	1,0 (0;2,0)	0 (0;2,0)	92,5 / 0,591
Регионарный Rest Extent	13,0 (0,0;19,0)	4,5 (1,0;17,0)	92,0 / 0,591
Глобальный SRS	2,0 (1,0;3,0)	2,5 (1,0;6,0)	89,5 / 0,505
Глобальный Rest Extent	11,0 (2,0;17,0)	13,0 (7,0;15,0)	86,0 / 0,425
Регионарный SDS	0 (0;0)	0,5 (0,0;1,0)	74,0 / 0,186
Регионарный Extent Normal myocardium	99,0 (91,0;100,0)	94,5 (72,0;100,0)	75,5 / 0,201
Регионарный Extent Fixed defect	0 (0;1,0)	0 (0;0)	10,0 / 0,847
Регионарный Extent Reversible defect	0 (0;6,0)	3,5 (0;17,0)	78,0 / 0,252
Глобальный SDS	1,0 (0;2,0)	2,5 (1,0;4,0)	56,0 / 0,056
Глобальный Extent Normal myocardium	94,0 (91,0;99,0)	82,0 (69,0;91,0)	48,0 / 0,012*
Глобальный Extent Fixed defect	0 (0;2,0)	0,5 (0,0;8,0)	83,0 / 0,354
Глобальный Extent Reversible defect	4,0 (1,0;9,0)	10,5 (9,0;14,0)	55,5 / 0,029*

---

Примечание – SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent – площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium – площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь переходящего дефекта перфузии; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; M-U – показатель статистики Манна-Уитни; статистически значимые различия, \*–  $p < 0,05$ ; \*\*–  $p < 0,01$ .

Также были определены глобальные и регионарные показатели коронарного кровотока, резерва миокардиального кровообращения (абсолютного и относительного) и среднее значение ФКР для каждой группы пациентов. Среднее значение фракционного коронарного резерва в группе с функционально незначимыми стенозами коронарных артерий составило  $0,89 \pm 0,06$ . Гемодинамически значимые стенозы характеризовались меньшим значением данного инвазивного показателя  $0,72 \pm 0,08$ . Коронарный кровоток в условиях покоя в исследуемых подгруппах статистически значимо не различался. Однако показатель КК на фоне фармакологического стресс-теста был значимо ниже в группе с гемодинамически значимыми, по данным ФКР, стенозами коронарных артерий (таблица 7). Такое различие было справедливо как для глобального коронарного кровотока, так и для КК в бассейне стенозированной артерии. Отсутствие значимых различий показателя коронарного кровотока в условиях функционального покоя и их появление на фоне фармакологической нагрузки соответствует патогенезу стенокардии напряжения, так как именно в условиях фармакологической нагрузки наличие стенозов КА приводит к неоднородности миокардиального кровотока [14]. Данное заключение подкрепляется также тем, что у всех пациентов данной группы появление болей было связано с физической нагрузкой (таблица 1). Снижение показателей резерва миокардиального кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца, в большей степени, связано с уменьшением стресс-индуцированного коронарного кровотока. Большинство работ по данной тематике были проведены с использованием ПЭТ методик с различными трейсерами ( $^{15}\text{O}$ ,  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{13}\text{N}$ ).

В исследовании Cuocolo A. et al. [15], посвященном оценке коронарного кровотока и миокардиального резерва с помощью ПЭТ с  $^{82}\text{Rb}$  было продемонстрировано снижение стресс-индуцированного КК и РМК в сосудах с наличием стенозов  $>50\%$ , по сравнению с интактными коронарными артериями. Среднее значение коронарного кровотока в условиях покоя, на фоне фармакологического стресс-теста, а также резерва миокардиального кровотока составили  $0,63 \pm 0,2$  мл/мин/г;  $1,01 \pm 0,5$  мл/мин/г;  $1,56 \pm 0,6$  –

для пораженных КА и  $0,82 \pm 0,3$  мл/мин/г;  $1,75 \pm 0,6$  мл/мин/г;  $2,38 \pm 0,7$  – для интактных сосудов.

Нами выявлены статистически значимые различия показателей РМК (абсолютного и относительного) между исследуемыми группами, причем это не зависело от выбора пограничного значения ФКР. Надо сказать, что группа пациентов с функционально незначимым атеросклеротическим поражением КА характеризовалась более высокими значениями относительного и абсолютного РМК, как глобального, так и регионарного (таблица 7). Сходные результаты были получены группой авторов под руководством Simona Ben-Naim [16], которые оценивали резерв миокардиального кровотока с помощью динамической ОФЭКТ сердца при различной степени выраженности стеноза коронарных артерий. В указанной работе было показано, что значение РМК было достоверно ниже в сосудистых бассейнах, связанных с обструктивным поражением КА ( $>50\%$ ), чем в условно интактных сосудистых регионах – 1,11 (1,01; 1,21) и 1,30 (1,12; 1,67), соответственно. В исследовании группы авторов под руководством Mochizuki T. [14] было продемонстрировано снижение показателей стресс-индуцированного коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока полученных при помощи ПЭТ с  $^{13}\text{N}$ -аммонием в сосудистых регионах с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (по данным ФКР). При этом величины данных показателей составили  $1,67 \pm 0,54$  мл/мин/г и  $1,85 \pm 0,69$  для сосудистых регионов с  $\text{ФКР} \leq 0,8$  и  $2,19 \pm 0,52$  мл/мин/г и  $2,38 \pm 0,69$  для сосудов с функционально незначимыми стенозами. В нашем исследовании были получены сходные результаты, говорящие о диагностически важном значении снижения показателей коронарного кровотока и миокардиального резерва в оценке гемодинамической значимости стенозов КА.

Необходимость оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий в клинической практике наглядно продемонстрирована в многоцентровом исследовании FAME [4]. Эта работа была посвящена сравнению исходов реваскуляризации миокарда ЛЖ, решение о целесообразности которой, принималось на основании степени анатомического сужения КА или величины ФКР. Оказалось, что тактика лечения пациентов с ИБС, основанная на данных ФКР, привела к значительному снижению неблагоприятных сердечных событий через 2 года после лечения по сравнению с только ангиографической оценкой атеросклеротических изменений коронарного русла. В период наблюдений с 2 до 5 лет риски для обеих групп развивались аналогичным образом. При этом в группе пациентов, тактика лечения которых основывалась на

результатах ФКР, количество стентированных артерий было достоверно меньше. Авторами был сделан вывод о том, что оценка гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий должна применяться в рутинной клинической практике и войти в стандарт лечения пациентов со стабильным течением ИБС.

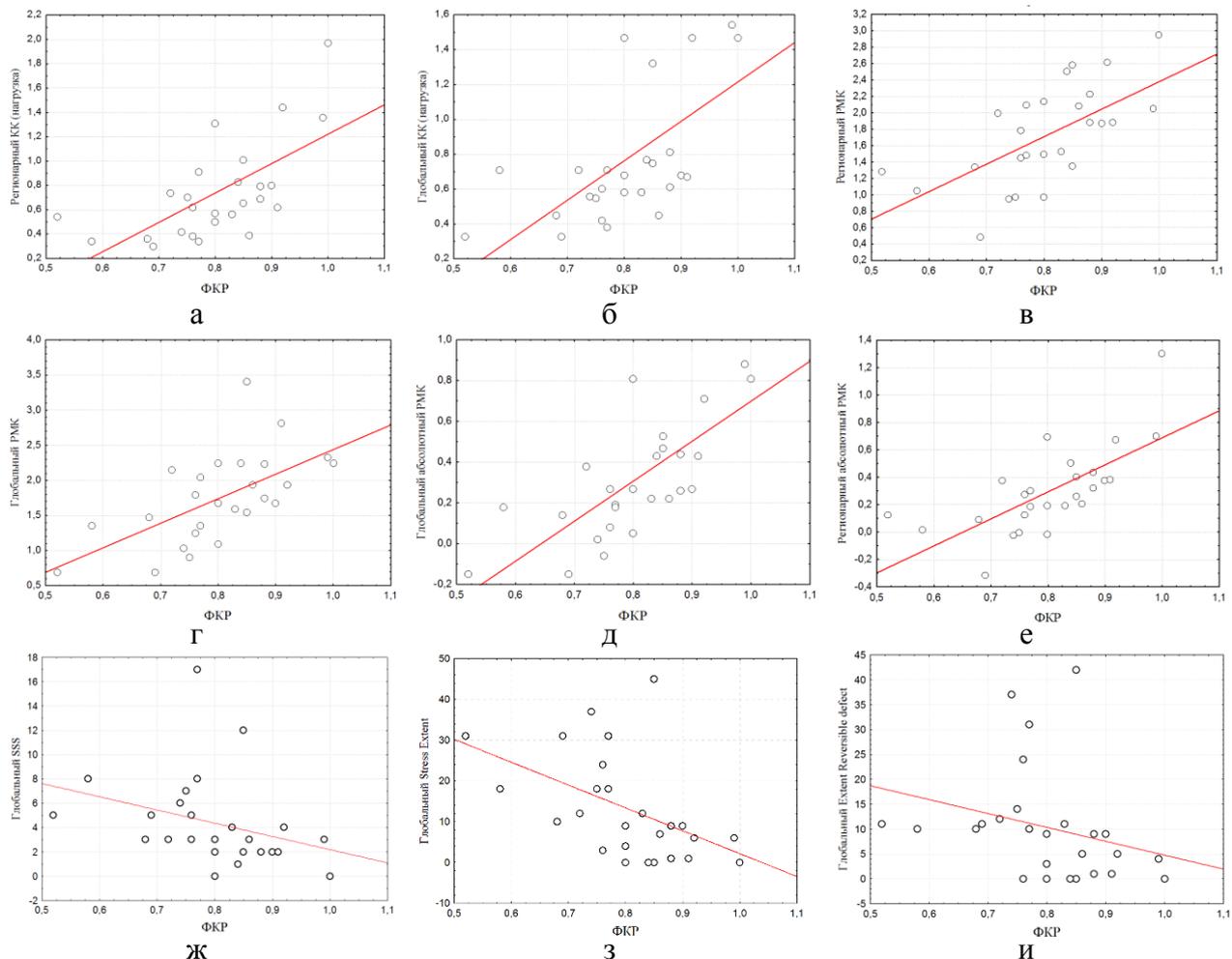
В нашей работе, при сравнении данных перфузионной сцинтиграфии миокарда были обнаружены различия между подгруппами по показателям, отражающим микроциркуляторные нарушения в условиях нагрузочного стресс-теста (таблица 7). Из сцинтиграфических параметров, рассчитываемых при визуальной оценке перфузионных изображений сердца, существенное значение для определения значимости коронарных стенозов имел только глобальный SSS. Для оценки взаимосвязи сцинтиграфических данных с показателем инвазивного фракционного резерва коронарного кровотока был проведен корреляционный анализ (таблица 8).

Таблица 8 – Корреляционный анализ данных динамической ОФЭКТ, ПСМ и инвазивного показателя ФКР

Показатели	Фракционный коронарный резерв
Регионарный КК (нагрузка)	$r=0,68^*$
Глобальный КК (нагрузка)	$r=0,65^*$
Регионарный РМК	$r=0,7^*$
Глобальный РМК	$r=0,68^*$
Регионарный абсолютный РМК	$r=0,79^*$
Глобальный абсолютный РМК	$r=0,78^*$
Глобальный SSS	$r=-0,52^*$
Глобальный Stress Extent	$r=-0,6^*$
Глобальный Extent Reversible defect	$r=-0,54^*$

Примечание – SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent – площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium – площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь переходящего дефекта перфузии; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток. \* – статистически значимые различия,  $p<0,01$ .

Нами была выявлена средней силы корреляционная взаимосвязь между показателем фракционного коронарного резерва с показателями динамической ОФЭКТ (коронарный кровоток в условиях нагрузки, абсолютный и относительный резерв миокардиального кровотока). Такая взаимосвязь характерна как для глобальных, так и для регионарных показателей динамической ОФЭКТ. Графическое изображение результатов корреляционного анализа представлено на рисунке 2.



а – между показателями ФКР и стресс-индуцированным регионарным КК РМК; б – между показателями ФКР и стресс-индуцированным глобальным КК; в – между показателями ФКР и регионарным РМК; г – между показателями ФКР и глобальным РМК; д – между показателями ФКР и регионарным абсолютным РМК; е – между показателями ФКР и глобальным абсолютным РМК; ж – между показателями ФКР и глобальным SSS; з – между показателями ФКР и глобальным Stress Extent; и – между показателями ФКР и регионарным Extent Reversible defect.

Рисунок 2 – Графическое представление результатов корреляционного анализа данных динамической ОФЭКТ, ПСМ и инвазивного показателя ФКР

Примечание – SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; Extent Reversible defect – площадь переходящего дефекта перфузии; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; ФКР – фракционный резерв кровотока.

Также, статистически значимая обратная корреляция была выявлена между ФКР и показателями перфузионной сцинтиграфии миокарда (Глобальный SSS, Глобальный Stress Extent, региональный Extent Reversible defect), однако эта взаимосвязь носила более слабый характер (таблица 8).

Сходные результаты были получены в упомянутом выше исследовании Miyagawa M. и соавторов [17]. В работе был также проведен сравнительный анализ регионарного резерва миокардиального кровотока с данными ФКР. Авторами была обнаружена средней силы корреляционная взаимосвязь между исследуемыми показателями ( $r=0,567$ ,  $p=0,0003$ ).

Согласно полученным результатам, на наш взгляд, более логичным и диагностически информативным для оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий является определение регионарного резерва миокардиального кровотока, абсолютной разницы кровотоков на фоне нагрузочной пробы и в условиях покоя, а также абсолютных показателей кровотока на фоне нагрузочной пробы в бассейне стенозированной коронарной артерии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что количественные показатели миокардиального кровотока и коронарного кровотока продемонстрировали высокую степень взаимосвязи с результатами инвазивного определения фракционного коронарного резерва. Поэтому, для определения гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий у больных ИБС и наличием пограничных стенозов коронарных артерий более предпочтительна количественная оценка коронарного кровотока и миокардиального резерва.

Выполнение динамической ОФЭКТ с определением резерва миокардиального кровотока позволяет повысить диагностическую точность сцинтиграфического подхода в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий. Определение резерва миокардиального кровотока с помощью динамической ОФЭКТ является перспективным методом неинвазивной оценки гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий. Внедрение рассматриваемой методики в практику клинических исследований позволит с высокой точностью определить группы пациентов, которым показана реваскуляризация миокарда.

## **1.2 Технология прогнозирования риска осложнений аневризм аорты по данным магнитно-резонансной томографии аортальной стенки**

Атеросклеротическая бляшка может располагаться в любом артериальном сосуде, но на первых местах по частоте и тяжести поражения стоят бифуркация сонных артерий, коронарные артерии и аорта [1]. Развитие атеросклеротического поражения в аорте – главном магистральном сосуде, испытывающем максимальные нагрузки и обеспечивающим кровоснабжение жизненно важных регионов, долгое время может проходить бессимптомно, при этом может проявить себя сразу тяжелыми осложнениями (расслоением и разрывом аневризмы, либо ишемическими поражениями нижних конечностей) [2, 3].

Специфическое воспалительное поражение артериальной стенки и патологический неоваскулогенез с нарушением гистогематического барьера и последующим отложением в аортальной и артериальной стенке липидов, и формированием атеросклеротических бляшек являются одним из наиболее ранних проявлений атеросклероза как патологического процесса и в то же время могут быть достоверно визуализированы средствами магнитно-резонансной томографии (МРТ) с парамагнитным контрастным усилением (ПМКУ).

Ранее было показано, что магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастным усилением позволяет визуализировать как периферические артериальные, так и коронарные атеросклеротические поражения [4, 5], а также стенку аорты [4]. В частности, при использовании детальной количественной характеристики атеросклеротического поражения аортальной стенки по данным магнитно-резонансной томографии описаны два типа накопления контраста: очаговый и диффузно-распространенный. Наряду с этим с помощью МРТ можно визуализировать и количественно оценить и другие компоненты атеросклеротического процесса, в том числе - фиброзную ткань, кальцинированный и липидный компоненты бляшки [4]. Однако прогностическая роль результатов этих исследований пока не изучена, не в последнюю очередь потому, что МРТ-визуализация стенки аорты с парамагнитным контрастным усилением даже у кардиологических пациентов проводилась в единичных исследованиях [4].

Поэтому на материале МР-томографии аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением разработать метод и технологию использования ее результатов для прогнозирования ишемических осложнений атеросклероза брюшной аорты.

Цель работы — разработка метода прогнозирования осложнений атеросклероза и аневризматических расширений нисходящей аорты по данным МР-томографии аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением

Методы исследования и результаты. Исследование включало в себя данные 151 МР-томографии и МР-ангиографии (МРА) с парамагнитным контрастным усилением, выполненные с охватом аорты и ее ветвей, в частности аорты и сонных артерий (59 пациентов), аорты и подвздошных/бедренных артерий (45 пациентов), аорты и коронарных артерий и сердца (47 пациентов). Исследование проведено с использованием массива архивных исследований с ПМКУ лаборатории МР-томографии НИИ кардиологии 2006 — 2017 гг.

Протокол МР-ангиографии и МР-томографии включал на первом этапе проведение МРА сосудов соответствующего бассейна с получением полипроекционных изображений артерий и возможностью детальной анатомической визуализации области стенозирования в соответствующих бассейнах — для восходящей и для дуги аорты - сонных артерий {общей (ОСА) и/или внутренней сонной (ВСА)}, подвздошных и бедренных артерий — для атеросклероза нисходящей аорты. Кроме того, наличие усиления в области корня аорты сопоставлялось с МРТ-признаками ишемического повреждения миокарда, как острого характера, так и исходов перенесенных ранее. Во всех случаях толщина среза 1 мм, матрица записи 256x256, при размере вокселя 0,2x0,2x1 мм, TR=6 мс, TE=32 мс. После получения томосрезов во время-пролетном режиме немедленно реконструировались МРА с оценкой наличия и тяжести стенозирования. Вслед за этим были получены аксиальные срезы соответствующей области.

Для головного мозга одновременно отдельным блоком срезов одновременно были получены аксиальные томосрезы области бифуркации сонных артерий в T2-взв. спин-эхо режиме (TE=100-110 мс, TR=4000-7000 мс), T1-взв. спин-эхо режиме (TE=15 мс, TR=400-600 мс), без подавления и с подавлением сигнала от жира.

Во всех случаях выполнялось контрастное усиление с использованием парамагнитных контрастов (гадопентетата, гадоверсетамида, гадобутрола или цикломанга) в форме 0,5М раствора для внутривенного введения, из расчета 2 мл / 10 кг веса тела. Исследования были выполнены с использованием МРТ-сканеров Magnetom Open (индукция поля 0,2 Т, Siemens Medical) и Toshiba Titan Vantage (индукция поля 1,5 Т, Toshiba Medical). Наряду с визуальным анализом картины, определялись диаметр и толщина стенки артерий и аорты, показатель усиления T1-взв изображения стенки аорты,,

как отношение интенсивности на элемент изображения:  $IУ = (Средн.Инт. T1-взв.МРТ)_{контраст} / (Средн.Инт. T1-взв.МРТ)_{исходн.}$

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью прикладного статистического пакета Origin 6.1 (Origin Lab Inc., США), с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Оказалось, что в случаях наличия зон геморрагии в толще каротидной атеросклеротической бляшки, сопровождавшихся патологическим контрастным усилением периферии и «шапочки» бляшки, которым не выполнялась каротидная эндартерэктомия (7 пациентов), у 3 из 7 имел место мозговой ишемический инсульт с развитием неврологического дефицита, а у 4 из 7 малые инсульты ( $p < 0,05$  по сравнению с оперированными). Из 8 перенесших КЭЭ по поводу геморрагии в бляшку при степени стеноза менее 75% лишь у одного развился эпизод преходящего нарушения мозгового кровообращения (ПНМК), тогда как у всех остальных со стороны ЦНС эпизодов ОНМК не было.

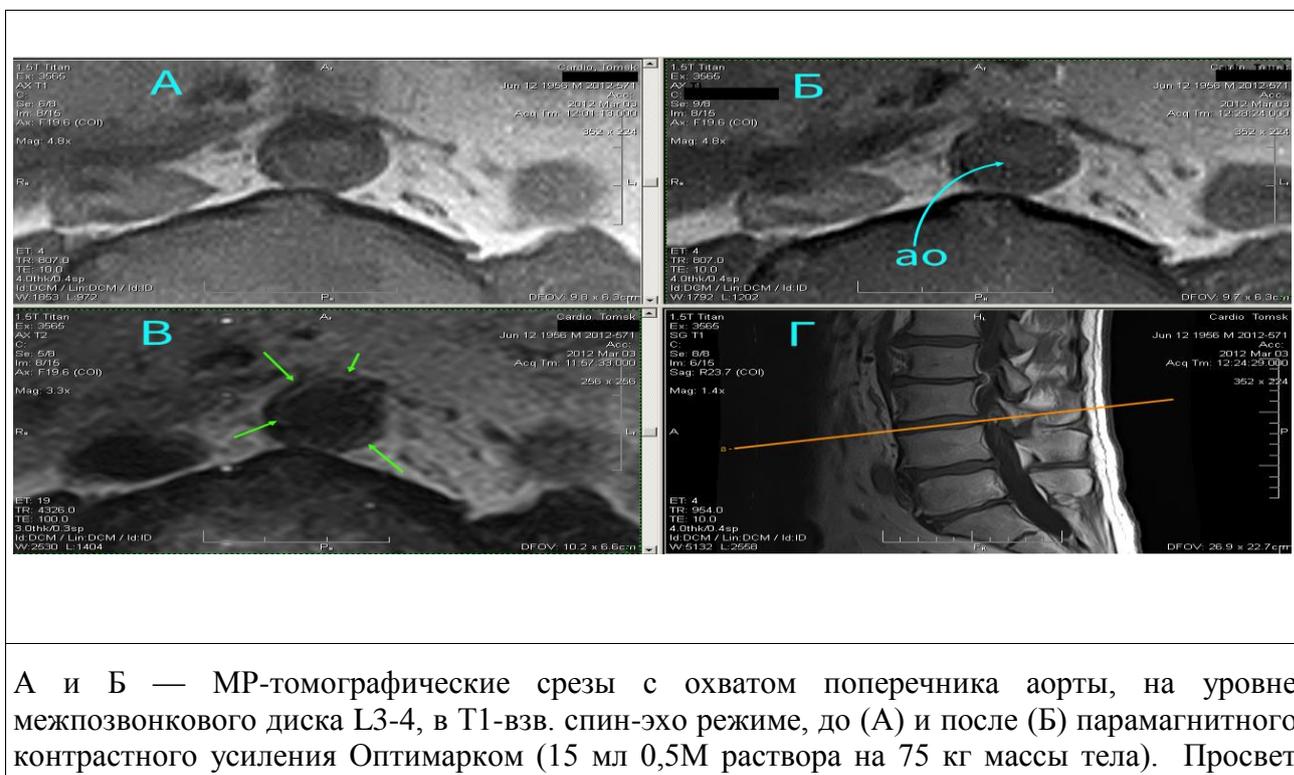
У всех пациентов с распространенным атеросклерозом с индексом усиления стенки нисходящей аорты при T1-взв. МРТ с парамагнитным контрастным усилением, превышавшим 1,35, но без расширения аорты более 35 мм, впоследствии в течение 24 -36 мес развилась окклюзия бедренной, либо подвздошной артерии, потребовавшая планового или экстренного шунтирования. В частности, у 6 пациентов с развившимся впоследствии ишемическим некрозом в области стопы, на момент исследования отмечалось неравномерное утолщение стенки аорты в инфраренальном участке до 6,5 — 11 мм, при диаметре просвета < 12 мм и неоднородном контрастировании стенки аорты с ИУ > 1,35. У пациентов с ИУ аорты < 1,27 признаков ишемии нижней конечности не развилось.

У всех пациентов с интенсивным контрастированием корня аорты при T1-взв. МРТ с парамагнитным контрастным усилением, также превышавшим 1,45, при последующей рентгеновской катетеризационной ангиографии был выявлен стеноз двух и более коронарных артерий, превышавший 50%, как правило сопровождавшийся признаками неоваскулогенеза и в толще стенки коронарной артерии, либо имели место признаки перенесенного в прошлом острого ишемического повреждения миокарда левого желудочка. У пациентов с артериальной гипертензией сочетание контрастного усиления T1-взв. спин-эхо МРТ (с индексом усиления более 1,38) и расширения восходящей аорты более 29 мм, неизбежно сопровождается очаговым повреждением миокарда.

Сочетание расширения аорты более 45 мм и интенсивное очаговое контрастирование с ИУ > 1,12 сопряжены с повышенным риском последующего расслаивания стенки и формирования расслаивающей аневризмы.

По данным анализа данных двух - пяти-летнего наблюдения лиц, прошедших МР-томографию грудного и поясничного отдела с парамагнитным контрастным усилением, были выявлены 8 пациентов, у которых впоследствии прогрессировал синдром перемежающейся хромоты вследствие атеросклеротических стенозов и окклюзий в бассейнах подвздошных и бедренных артерий, (6 мужчин и 2 женщины), из них у 6 пациентов (все курящие мужчины 54 - 65 лет) - потребовалось хирургическое вмешательство с проведением подвздошно-бедренного, или аортобедренного шунтирования.

При анализе МР-томографических изображений пациентов, у которых по данным проспективного наблюдения отсутствовали признаки прогрессирования атеросклероза аорты и артерий нижних конечностей, не было отмечено стенозирования, или же расширения аорты, или заметной деформации ее стенки - на участке позвоночника L2-L4 поперечник гемодинамического просвета аорты составлял 15 - 27 мм (в среднем  $22 \pm 3$  мм), а толщина стенки 1,8 - 4,1 мм (в среднем  $3,2 \pm 0,4$  мм). Визуальная картина, типичная для такого пациента, представлена на рисунке 1.



А и Б — МР-томографические срезы с охватом поперечника аорты, на уровне межпозвоночного диска L3-4, в T1-взв. спин-эхо режиме, до (А) и после (Б) парамагнитного контрастного усиления Оптимарком (15 мл 0,5М раствора на 75 кг массы тела). Просвет

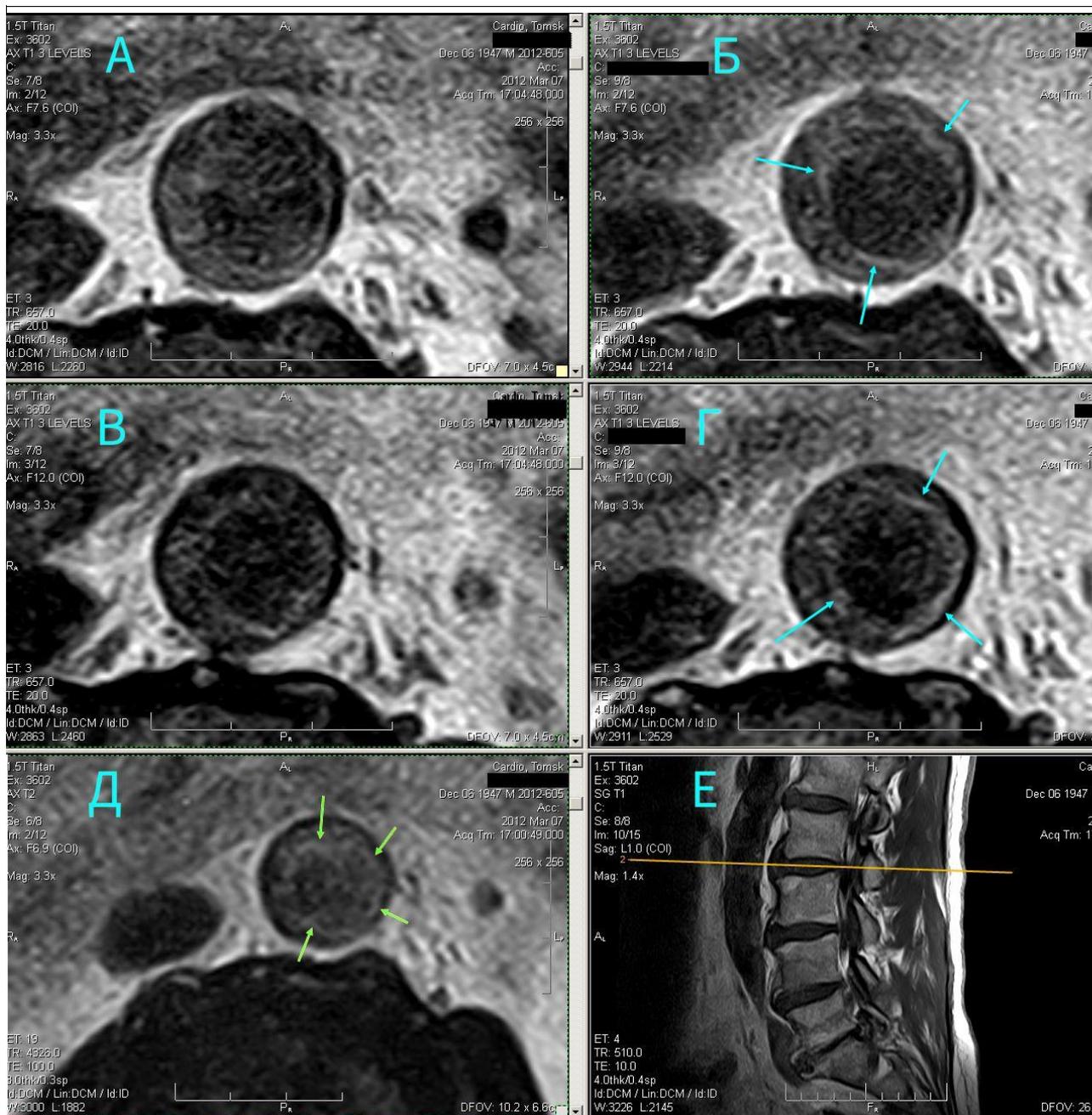
аорты на этом уровне отмечен изогнутой стрелкой с указателем Ао. В — томосрез в Т2-взв. режиме на том же уровне, Г — расположение плоскости среза — на уровне и по ходу плоскости сегмента (межпозвонкового диска) L3-4. Хотя признаки липидной инфильтрации аортальной стенки в минимальной степени присутствуют, как показано стрелками на 1В, утолщения стенки нет (толщина стенки аорты 3,8 — 4,1 мм), а интенсивность накопления парамагнетика в стенке аорты при парамагнитном контрастировании (рисунок 1Б) визуально неразличима; ИУ = 1,09.

Рисунок 1 – Картина МР-томографического исследования аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением у пациента с стабильным состоянием и отсутствием симптомов перемежающейся хромоты в течение 4 лет и 7 мес после момента проведения МРТ.

У 6 пациентов с развившимся впоследствии ишемическим некрозом стопы и голени, на момент исследования отмечалось неравномерное утолщение стенки аорты в инфраренальном участке до 6,5 — 11 мм (в среднем  $7,1 \pm 0,9$  мм), при наружном диаметре аорты 23-39 мм (в среднем  $31,2 \pm 4,1$  мм) диаметре просвета во всех случаях < 12 мм и неоднородном (по очаговому типу) контрастировании стенки аорты с ИУ >1,32. У пациентов с ИУ < 1,21 при МРТ с парамагнитным контрастным усилением стенки аорты признаков ишемии нижних конечностей не развилось.

На рисунке 2 представлен типичный пример такого клинического случая, описывающий картину накопления контраста парамагнетика в стенке аорты у пациента, проходившего первоначально обследование по поводу остеохондроза поясничного отдела позвоночника, при этом МР-томографическое исследование проводилось с внутривенным введением контраста парамагнетика. При описании состояния межпозвонковых дисков в аксиальной проекции, на себя обратило внимание состояние брюшной аорты и бедренных артерий. Несмотря на то, что пациент к этому моменту постоянно получал терапию статинами (аторвастатин в дозе 20-40 мг/сут, розувастатин в дозе 10-25 мг/сут), и кардиомагнил в стандартной дозировке, атеросклеротические изменения стенки аорты были очевидны, а степень стеноза ее на уровне диска L2-L3 составила по просвету до 45 %. Далее в каудальном направлении также определялось прогрессирующее сужение просвета аорты: в области диска L3-L4 – стеноз до 65 %, в области L4-L5 в левой бедренной артерии – до 70%. При анализе Т1-взв МРТ-изображений после контрастного усиления (рис.2), на аксиальных срезах в области атеросклеротически измененной брюшной аорты (на уровне сегмента L2-3) визуализируется накопление контраста в стенке аорты, соответствующее гиперваскуляризированным участкам стенки аорты.

Впоследствии по поводу внезапно развившегося тромбоза подвздошной артерии слева пациент был экстренно оперирован с протезированием — двусторонним аортобедренным шунтированием.



Пациента с обширным прогрессирующим атеросклерозом аорты и нарастанием симптомов перемежающейся хромоты, приведшей к острому тромбозу подвздошной артерии слева и повлекшей экстренное аортобедренное двустороннее шунтирование, это обострение случилось спустя 1 год и 4 мес после момента проведения МРТ. Представлены МР-томографические срезы с охватом поперечника аорты, на уровне межпозвоночного диска L2-3, в T1-взв. спин-эхо режиме, до (А, в) и после (Б,Г) парамагнитного контрастного

усиления Оптимарком (20 мл 0,5М раствора на 100 кг массы тела). На рисунке 2Д — томосрез в T2-взв. режиме на том же уровне, Е — расположение плоскости среза — на уровне и по ходу плоскости сегмента (межпозвоночного диска)L2-3. На T2-взв изображении (рис.2Д) определяются признаки выраженной липидной инфильтрации аортальной стенки, на всех томосрезax очевидно выраженное утолщение стенки (толщина стенки аорты 6,2 — 7,5 мм), а интенсивность накопления парамагнетика в стенке аорты при парамагнитном контрастировании достоверно повышена (рисунок 1Б, 1Г) ; ИУ = 1,32.

Рисунок 2 – Картина МР-томографического исследования аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патологический неоваскулогенез стенки аорты сопровождается развитием стенозирующего атеросклеротического поражения дистальных к пораженному участку аорты артерий и может рассматриваться как фактор риска ишемических осложнений атеросклероза. Внутрибляшечная геморрагия при атеросклерозе сонных артерий может рассматриваться как дополнительное показание к выполнению каротидной эндартерэктомии.

Одновременное проведение МРА и МРТ-исследования сосудистой стенки может служить эффективным методом выявления синдрома патологического неоваскулогенеза артериальной стенки аорты, коронарных, каротидных и подвздошных артерий, внутрибляшечных микрогеморрагий при атеросклеротическом поражении аорты и ее ветвей. МРТ аорты и ее стенки с парамагнитным контрастным усилением обладает самостоятельной диагностической и прогностической ценностью, вероятно явится существенным методом исследования атеросклероза аорты и его осложнений и достойна самого широкого изучения.

МР-томография с парамагнитным контрастным усилением стенки аорты может использоваться как средство визуализации атеросклероза и прогнозирования осложнений атеросклеротических поражений нисходящей аорты, кроме того легко комбинируется с рутинными исследованиями поясничного отдела и брюшной полости. До сих пор возможность неинвазивного амбулаторного атравматичного исследования состояния брюшной аорты исследована не была и такой разработки не было, в том числе и в зарубежных исследованиях. Наша работа позволяет рутинно, без дополнительных затрат, за счет исследований, входящих в список ОМС, решать эту задачу и осуществлять отбор лиц с повышенным риском осложнений атеросклероза брюшной аорты и ее аневризматическими расширениями, ведется работа по ее общероссийскому внедрению.

### **1.3 Технология магнитно-резонансной томографической визуализации коронарных атеросклеротических поражений с помощью парамагнитного контрастирования комплексами гадолиния и марганца**

Коронарный атеросклероз продолжает оставаться ведущей причиной смертности населения России [1], несмотря на непрерывное совершенствование технологий его выявления и лечения. В диагностике коронарного атеросклероза в последнее время на одно из ведущих мест выходит метод контрастированной магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, позволяющий выявить нарушения кровоснабжения миокарда, наиболее точно дифференцировать необратимо поврежденный и жизнеспособный миокард [2], выявить нарушения клапанной гемодинамики. В последнее время неотступно совершенствуется технология МР-коронароангиографии (МРКА) [3], причем уже сейчас очевидно, что принципиальных препятствий к достижению надежной неинвазивной визуализации коронарных артерий средствами МРКА — нет. При этом сегодня весь комплекс разработанных кардиологических методик и импульсных последовательностей МРТ для исследования сердца доступен как на высокопольных, так и средне-, и низкопольных МР-томографах с напряженностью поля от 0,2 Т и выше.

Однако, наименее развитым разделом разработки новых диагностических технологий средствами МРТ в клинике коронарных атеросклеротических поражений остается исследование возможностей контрастированной МРТ в визуализации собственно коронарных атеросклеротических бляшек, представленное всего единичными публикациями [4, 5]. На сегодня клиническая диагностика состояния коронарных бляшек средствами МРТ не проводится, даже при наличии в России немалого количества высокопольных МР-томографов, видимо вследствие традиционно существовавших в прошлом методических трудностей и артефактов, вызванных движением сердца и относительной малостью объекта исследования в этом случае как такового.

Между тем, для относительно неподвижных в момент исследования атеросклеротических поражений периферических сосудов, в первую очередь каротидных и бедренных артерий, к настоящему времени достигнуты существенные успехи в визуализации их средствами контрастированной МРТ. В частности, не только показана возможность надежной визуализации структур атеросклеротической бляшки с помощью контрастированной МРТ [6], но и доказана взаимосвязь между степенью интенсивности контрастирования и риском развития ишемических цереброваскулярных повреждений [7]. Сходные данные в последние 5 лет получены и для случая атеросклероза бедренных

артерий [6]. Визуализация бляшек в этих случаях как правило осуществляется в традиционном T1-взвешенном режиме, без дополнительных импульсных последовательностей типа «инверсия - восстановление». В кардиологических же исследованиях режиме inversion – recovery является самым популярным и практически вытеснил из повседневной практики обычные T1-взвешенные спин-эхо или турбо-спин-эхо изображения, поскольку за счет подбора времени инверсии позволяет максимизировать отношение интенсивностей аккумулирующего контраст поврежденного миокарда и сохранного, интенсивность которого стремятся приблизить к нулю. При этом внемиокардиальная аккумуляция парамагнетика как правило просто игнорируется.

Поэтому мы разработали технологию контрастирования атеросклеротических поражений коронарных артерий при проведении МРТ сердца на открытых МР-томографах у лиц с тяжелым коронарным атеросклерозом, перенесших острый инфаркт миокарда.

Материал и результаты. Объектом исследования являлись 176 пациентов (115 мужчин, 61 женщина), обследованных методом МР-томографии с парамагнитным контрастным усилением, с охватом во всех случаях структур нисходящей аорты.

МР-томография. Методики МР-томографических исследований. Исследования были проведены на закрытых высокопольных (типа Toshiba Titan Vantage, пр-ва Toshiba Medical) или открытых среднепольных МР-томографах (Аз-360, индукция поля 0,38Т, производства НПФ Аз и MagnetomOpen, индукция поля 0,22Т, Siemens Medical). Исследования миокарда проводились в режиме T1- взвешенных спин-эхо изображений, с аппаратной ЭКГ-синхронизацией и получением изображений всего сердца в конечно-диастолический момент времени.

При этом изображения получают в аксиальной плоскости (в 4-х камерной позиции), и в срезах по короткой оси; параметры составляли, соответственно : TR = 450 — 890 мс (соответственно тем выше, чем реже ритм сердца пациента), TE = 15 — 25 мс, размер матрицы во всех случаях был 256 x 256, тогда как толщина среза 7 — 8 мм, а размер зоны исследования — до 25 - 29 см, т.е. с полным охватом анатомической области сердечной мышцы, и поперечными размерами вокселя до 0,1 — 0,12 мм. Такие размеры вокселя позволяют с достаточной уверенностью оценивать состояние анатомических структур , составляющих 3-7 мм.

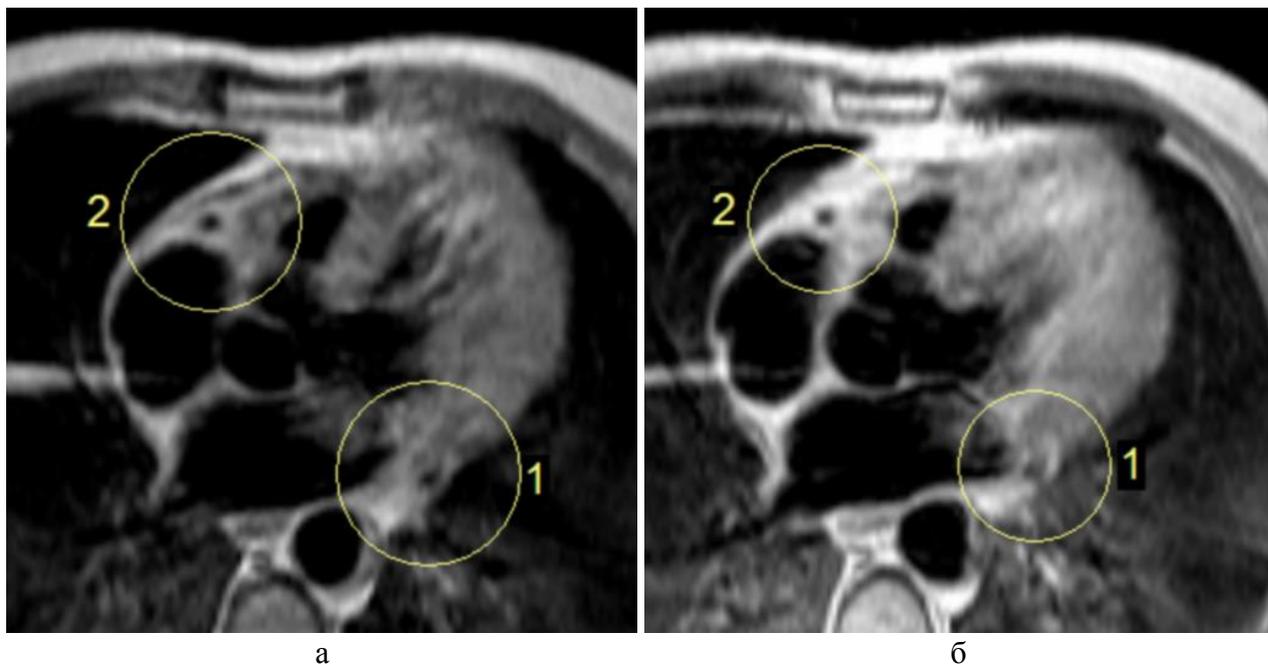
Исследования выполнялись первоначально в исходном состоянии покоя, а затем спустя 5-15 мин после внутривенного введения контрастного препарата-парамагнетика,

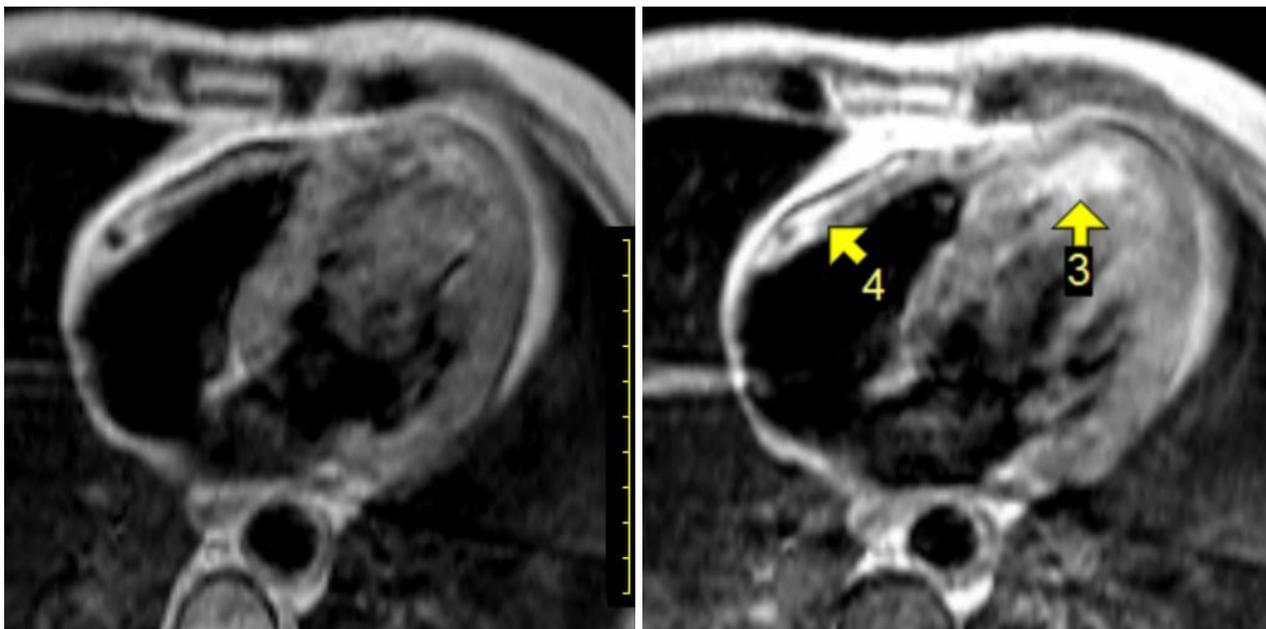
что соответствует оптимальному времени накопления парамагнетика для «отсроченного» скана. При этом контрастный препарат - парамагнетик вводится в стандартной для кардиологических исследований миокарда дозе в 2 мл 0,5М раствора парамагнетика на 10 кг веса тела пациента. Технические параметры исследований до и после введения контраста-парамагнетика были неизменными.

Количественная и статистическая обработка результатов. Первоначально картина исходной и контрастированной МРТ сердца в T1-взвешенном спин-эхо режиме оценивается визуально, а затем выделяются области расположения проксимальных участков коронарных артерий, как правило на уровне участков, отстоящих не далее 0,8-1,6 см от уровня корня аорты — полулунных клапанов (рисунок 1).

Для сканов, записанных до и после контрастирования, средствами обработки изображений обводились области стенки коронарной артерии, и определялась интенсивность (яркость) изображения на воксель, в аппаратных единицах данного томографа. Оценка осуществлялась как на стороне инфаркт-связанной артерии, так и на противоположной, для области собственно бляшки и вне бляшки по ходу стенки артерии. На непораженной стороне при этом бляшка как таковая не выделялась. Затем рассчитывался индекс усиления интенсивности изображения, как отношение:

$$ИУ = \frac{(Интенсивность\ T1-взв.\ SE \text{ -контрастированная})}{(Интенсивность\ T1-взв.\ SE \text{ исходн}).}$$





В

Г

T1-взвешенная спин-эхо МРТ сердца с контрастированием в дозировке 0,5М на 10 кг веса. Матрица 256x256 с интерполяцией в 512x512 при толщине среза 7 мм. Срезы в четырехкамерной позиции по длинной оси на уровне устьев коронарных артерий (а,б), и середины левого желудочка — (в,г). На послеконтрастном срезе на уровне коронарных артерий (б) отмечается достоверное накопление контраста-парамагнетика в области стенозированных ЛКА(1) и ПКА(2), по сравнению с доконтрастным исходным сканом (а). На срезе МР-томограммы, полученной после контрастирования на уровне середины левого желудочка, визуализируется контрастное накопление в области перенесенного переднеперегородочного трансмурального инфаркта ЛЖ (стрелка 3), а также по ходу бляшки и стенки проксимального участка правой коронарной артерии (стрелка 4).

Рисунок 1 – Комплексная контрастированная МРТ-визуализация патологических структур при атеросклерозе коронарных артерий и перенесенном переднеперегородочном трансмуральном инфаркте миокарда

При визуальном анализе картины МРТ у пациентов с коронарным атеросклерозом (рисунок 1, 2), во всех случаях удавалось уверенно визуализировать область расположения коронарных артерий по ходу их проксимальных участков, на протяжении до 3 см, с выделением области расположения стенозирования. У пациентов контрольной группы отмечалось минимальное усиление интенсивности в стенке коронарных артерий, так что для ПКА ИУ составлял  $1,08 \pm 0,06$ , а для ЛКА  $1,09 \pm 0,07$ . При наличии же коронарного атеросклероза усиление было очевидно зримым (рисунок 1) и значительным судя по величинам ИУ. Частные результаты представлены ниже в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели усиления интенсивности T1-взв. спин-эхо изображений атеросклеротических бляшек и стенок артерий

Инфаркт-связанная артерия	Участки сосудистой стенки		Индекс усиления интенсивности при контрастировании
Левая коронарная артерия (огибающая ветвь) n = 12	Левая огибающая артерия	Область бляшки	1,54 ± 0,22 p<0,05
		Непораженный участок стенки	1,22 ± 0,14
	Правая коронарная артерия	Область бляшки	-
		Непораженный участок стенки	1,18 ± 0,10
Правая коронарная артерия n=10	Левая огибающая артерия	Область бляшки	-
		Непораженный участок стенки	1,16 ± 0,12
	Правая коронарная артерия	Область бляшки	1,42 ± 0,18 p<0,05
		Непораженный участок стенки	1,20 ± 0,16

Примечание – (достоверность различий p дана по сравнению с непораженными участками стенок артерий).

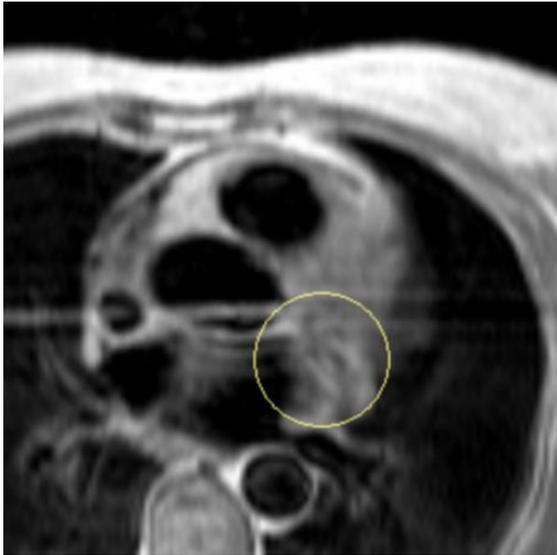
Таким образом можно видеть, что вне зависимости от локализации, коронарные бляшки достаточно интенсивно аккумулировали контрастный препарат-парамагнетик. Существенно также, что и в области непораженных участков артерий накопление контраста и усиление интенсивности происходило более выражено, чем у лиц контрольной группы, показатели ИУ для которых приведены здесь выше. Визуальная картина однозначно указывала на достоверное усиление сигнала в области стенки коронарных артерий, преимущественно - в области атеросклеротических бляшек инфаркт-связанных артерий (рисунок 1,2).

В нашей группе пациентов не было выявлено достоверной взаимосвязи между степенью стенозирования артерии по данным инвазивной рентгеновской коронароангиографии и показателем ИУ как для левой, так и для правой коронарной артерии. Другие показатели, в частности объем инфаркта и фракция выброса левого желудочка также не продемонстрировали значимой корреляции с величинами ИУ.

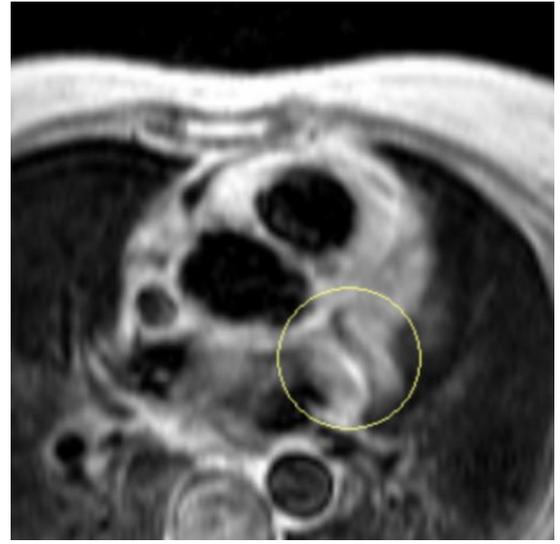
В представленном исследовании нам удалось показать, что - подобно каротидным атеросклеротическим бляшкам [8] - при коронарном атеросклерозе с перенесенным в

бассейне соответствующей артерии инфарктом миокарда происходит достоверное контрастное усиление изображения в первую очередь - атеросклеротической бляшки, но также и стенки сосуда в области нестенозированного участка. С одной стороны, накопление контраста было взаимосвязано с фактом инфарктирования в соответствующем артериальном бассейне (таблица 1, рисунок 1,2), а с другой - показатель ИУ оказался не коррелирующим ни со степенью коронарного стеноза, ни с тяжестью нарушения функции левого желудочка сердца. Это указывает на то что интенсивное накопление парамагнетика в коронарной бляшке по сути означает независимый достоверный риск развития инфаркта и требует коррекции в виде стентирования или АКШ. По механизму контрастирования, интенсивное накопление парамагнетика в бляшке означает формирование развитой сети *vasa vasorum* в ее толще. Между тем, морфологически доказано, что формирование *vasa vasorum* достоверно связано с нестабильностью бляшки и повышенным риском инфарктирования [9].

Результаты показывают, что использование T1-взвешенного режима спин-эхо в контрастированном исследовании миокарда для визуализации коронарных атеросклеротических бляшек вполне технологически оправданно, как дополнение и сочетание с протоколами *inversion recovery*, позволяющими выявить накопление парамагнетика в поврежденном миокарде [10], но по-видимому малоценными в исследовании малых анатомических объектов. В целом, полученные результаты парамагнитного контрастирования коронарных бляшек в T1-взвешенном спин-эхо режиме безусловно потребуют более широкого исследования, целесообразности повторного МРТ после стентирования, аортокоронарного шунтирования, или гемосорбционных методов удаления атерогенных компонент плазмы крови. В итоге это позволит обеспечить кардиологов и кардиохирургов новой последующей и дополнительной технологией неинвазивной визуализации коронарного атеросклероза и оценки его тяжести, тем более, что открытые МРТ-сканеры в наилучшей степени пригодны для исследований у кардиологических пациентов.



а



б



в



г



д

На аксиальном срезе T1-взв. МР-томограммы после контрастирования (рисунок 2б) на уровне на 7 мм ниже устья коронарных артерий слева по ходу проксимального участка огибающей

ветви ЛКА визуализируется накопление контраста — парамагнетика в области протяженной бляшки до 14-15 мм (выделена окружностью), по сравнению с исходным доконтрастным сканом (рисунок 2а). На срезах на уровне середины боковых желудочков (рисунок 2в — до контрастирования, рисунок 2 в — после контрастирования) в области боковой стенки ЛЖ — протяженное субэндокардиальное включение парамагнетика по ходу перенесенного субэндокардиального инфаркта миокарда (отмечен на срезе рисунок 2в стрелкой). При катетерной инвазивной селективной рентгенангиографии левой коронарной артерии (рисунок 2д) визуализируется стенозирование в проксимальных участках как огибающей, так и нисходящей ветвей ЛКА.

Рисунок 2. – Комплексная контрастированная МРТ-визуализация патологических структур при атеросклерозе ветвей ЛКА и перенесенном нетрансмуральном левом боковом инфаркте миокарда

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

МР-томография с парамагнитным контрастным усилением стенок коронарных артерий показывают, что использование T1-взвешенного режима спин-эхо, в том числе с подавлением сигнала от жира, в контрастированном исследовании миокарда для визуализации коронарных атеросклеротических бляшек вполне технологически оправданно, как дополнение и сочетание с протоколами *inversion recovery*, позволяющими выявить накопление парамагнетика в поврежденном миокарде, но по-видимому малоценными в исследовании малых анатомических объектов.

## **РАЗДЕЛ 2 Разработка и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения острого коронарного синдрома с использованием импорт-замещающих технологий**

### **2.1 Дифференциальная диагностика воспаления миокарда больных острым коронарным синдромом при необструктивном поражении коронарных артерий**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Распространенность ХСН среди взрослой популяции в развитых странах составляет 1-2%, с возрастом отмечается увеличение риска более чем на 10% среди больных старше 70 лет [1]. В РФ заболеваемость ХСН варьирует от 7 до 17%, в зависимости от регионов [2]. Уровень смертности ХСН высокий,  $\approx 50\%$  больных умирает в течение 5 лет [3]. Большая часть случаев (60%) повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН приходится на ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [4]. Принято считать, что патогенез декомпенсации ХСН представляется собой многофакторный и динамичный процесс. Существующие стратегии лечения, применяемые в широкой популяции пациентов с декомпенсацией ХСН, не повлияли на конечные точки [5]. Можно предположить, что выбор тактики лечения декомпенсации ХСН в зависимости от фенотипа будет более эффективным. Однако оптимальные клинические критерии определения фенотипа ХСН еще не определены [6]. Современные алгоритмы лечения всегда направлены на выявление потенциальных причин декомпенсации ХСН, таких как острый коронарный синдром, кризовое течение артериальной гипертонии, аритмии, острые механические причины (разрыв свободной стенки ЛЖ, острая митральная недостаточность) и острая эмболия легочной артерии [2]. При отсутствии основной причины декомпенсации ХСН, оценка клинических признаков является обязательной. К ним относятся признаки перегрузки и / или периферической гипоперфузии, а также цифры артериального давления. Дополнительные переменные, такие как время с момента диагностирования сердечной недостаточности до декомпенсации ХСН и сопутствующие заболевания. Однако клинических критериев может оказаться недостаточно для выявления преобладающего звена в патофизиологии ХСН [2, 7].

В настоящее время остается малоизученным механизм развития декомпенсации ишемической ХСН и/или продолжающегося неблагоприятного ремоделирования сердца после выполненной оптимальной реваскуляризации миокарда и принимаемой рекомендованной медикаментозной терапии. В последнее время особый интерес

представляет иммунно-воспалительная реакция, как основа патофизиологии ХСН [8], и ее влияние на клиническое течение ХСН и отдаленные исходы. Это послужило поводом для проведения данного исследования, основной целью которого являлось изучение особенностей клинического течения декомпенсации ХСН и клеточно-морфологических характеристик ткани миокарда у больных, страдающих ишемической ХСН с систолической дисфункцией и/или продолжающимся неблагоприятным ремоделированием левого желудочка, после оптимальной реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы. Проведено открытое, нерандомизированное, ретроспективное и проспективное исследование зарегистрированное на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02649517) [9] куда было включено 25 больных с симптомами декомпенсации ишемической ХСН с ФВ ЛЖ < 40% в возрасте от 35 до 75 лет ( $60,12 \pm 9,3$ ) с успешно выполненной ангиопластикой и/или аортокоронарным шунтированием (АКШ), не ранее 6 месяцев до вступления в исследование.

Критериями исключения из исследования служили острый коронарный синдром менее чем за 6 месяцев до госпитализации; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания и результаты исследования. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании, которое одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ Кардиологии г. Томска в 2015г.

Лабораторно-инструментальные методы диагностики. Стандартное эхокардиографическое исследование (двухмерная-, доплер- и тканевая доплер-эхоКГ) проводилось на ультразвуковой системе VIVID E9 (GE Healthcare) с использованием матричного секторного фазированного датчика M5S (1,5–4,6 МГц) Во время ЭхоКГ регистрировались ЭКГ и АД с помощью автоматической системы Vosotron 2. ЭхоКГ в двухмерном режиме выполнялась по стандартной методике из парастернальной (по короткой оси ЛЖ на уровнях фиброзного кольца митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки) и апикальной позиций (на уровне 4 и 2 камер и по длинной оси ЛЖ), согласно рекомендациям по оценке камер сердца Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографии [10]. Далее off-line в режиме кинопетли регистрировали три сердечных цикла и затем оценивали стандартные эхокардиографические параметры и показатели биомеханики ЛЖ с использованием технологии “след пятна” (2D speckle tracking) и программного обеспечения “EchoPAC” Version 113 (GE, Healthcare) для оценки глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain). За

нарушение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении принимали значения менее –18% [11].

Инвазивная коронарная ангиография проводилась с целью исключения прогрессирования коронарного атеросклероза, как причины декомпенсации ХСН. Для уточнения генеза поражения миокарда в соответствии с существующими рекомендациями выполнялась ЭМБ из правого желудочка (ПЖ) через правую бедренную вену. От каждого пациента было получено по 3 биоптата миокарда: 1 из верхушки ПЖ, 1 из межжелудочковой перегородки и 1 из выходного тракта ПЖ, которые в дальнейшем направлялись на гистологический и иммуногистохимический анализ. Биоптаты миокарда фиксировали 10 %-м забуференным формалином, после чего была проведена стандартная гистологическая проводка, заливка в парафин и приготовление парафиновых срезов толщиной 2-3мк. Для гистологического исследования препараты окрашивали гематоксилином и эозином, для оценки наличия и выраженности фиброза окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону, для оценки накопления кислых мукополисахаридов окрашивали толуидиновым синим. Для иммуногистохимического исследования были использованы антитела к CD3, CD45, CD68 и антитела к вирусу герпеса человека 1,2 и 6 типа, аденовирусу, энтеровирусу, и вирусу Эпштейна-Барр и парвовирусу В19. Диагноз миокардита устанавливался на основании иммуногистохимических критериев ( $\geq 14$  лейкоцитов /  $\text{мм}^2$  в миокарде, включая до 4 моноцитов /  $\text{мм}^2$ , и 7 или более CD3-позитивных Т-лимфоцитов) [12] и критериев консенсуса Всемирной организации сердца (WHO) [13,14]. Активность воспаления и выраженность фиброза оценивали по 5-и бальной системе [12,14].

Клинико-функциональные параметры оценивали при помощи следующих методик: шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева, тест с 6-минутной ходьбой, динамика ФК ХСН и ИБС [2]. Через год пациенты приглашались для клинико-инструментальной оценки течения заболевания, а именно динамики эхокардиографических параметров (КДИ, КСИ, ФВ ЛЖ), частоты неблагоприятных событий (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная госпитализация по поводу декомпенсации ХСН).

Статистический анализ. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы Excel 2010 и “Statistica 10.0” (Stat Soft Inc., Tulsa OK, USA). Проверка гипотезы о нормальном распределении не проводилась в связи с небольшой группой. Для оценки различий между двумя зависимыми выборками использовался

Критерий Уилкоксона. Для определения корреляций использовался коэффициент Спирмена. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – среднеквадратичное отклонение),  $Me (Q1; Q3)$  (где  $Me$  - медианы и  $Q1$ -нижнего и  $Q3$ -верхнего квартилей). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. С января 2015 по июнь 2017 гг. в отделение неотложной кардиологии НИИ Кардиологии г. Томска было госпитализировано 25 больных с декомпенсацией ишемической ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. Всего в исследование включено 16% женщин и 84% мужчин. Среди больных декомпенсированной ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ основными клиническим проявлением декомпенсации остается одышка (при минимальной физической нагрузке-64%/ в покое -36%), перебои в сердца – 52% и увеличение печени – 68%, представленные в таблице 1. При поступлении в стационар установлены были средние показатели уровней САД в среднем составило  $122,4 \pm 18,5$  мм рт. ст. и ДАД  $74,2 \pm 10,1$  мм рт. ст. У 24% больных САД не превышало 100 мм рт. ст. (таблица 1).

Таблица 1 – Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатели	Me (Q1; Q3), %, (n) (n=25)	Me (Q1; Q3), %, (n)	
		Воспаление + (n=16)	Воспаление - (n=9)
Мужской пол	84 (21)	81(13)	89(8)
Возраст, годы	61(56;67)	63(56;68)	59(57;66)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,7(25,7;31,9)	29,7(25,7;31,9)	31,6(30,3;33,4)
Курение в настоящий момент	24(6)	25(4)	22(2)
Наследственная предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям	68 (17)	81 (13)	44(4)
Потребление алкоголя	56 (14)	56(9)	56(5)
Длительность ХСН, мес.	14,5 (7,8;42,5)	13,0(6,5;50,5)	22,0(12,0;47,0)
Время от последнего инфаркта миокарда до развития ХСН, мес.	72,0(13,0;114,0)	88,0(15,0;114,0)	26,0(12,0;114,0)
Анамнез:			
Сахарный диабет 2 типа	48(12)	50(8)	44(4)
Постинфарктный кардиосклероз	100(25)	100(16)	100(9)

Продолжение таблицы 1			
Функциональный класс ХСН по (NYHA) до госпитализации:			
II	40 (10)	32(5)	56(5)
III	28 (7)	32(5)	22(2)
IV	32 (8)	38(6)	22(2)
Клинические проявления ХСН при поступлении:			
Цианоз	44(11)	38 (6)	56(5)
Одышка при физ. нагрузке/в покое	64(16)/36(9)	63(10)/38(6)	67 (6)/33(3)
Хрипы в легких	44(11)	25(4)	28(7)
Отеки/ пастозность	40(10)/16(4)	38(6)/ 6(1)	44(4)/11(1)
Повышение массы тела за последнюю неделю	24(6)	19(3)	33(3)
Набухание шейных вен	32(8)	25(4)	44(4)
Перебои в работе сердца	52(13)	56(9)	44(4)
Печень (до 5 см/более 5 см)	60(15)/8(2)	63(10)/6(1)	56(5)/11(1)
Школа оценки клинического состояния (ШОКС), баллы	5,0 (3,0;8,0)	5,0 (2,5;7,5)	7,0(3,0;11,0)
Систолическое давление, мм рт. ст.	128,0(104,0;138,0)	128,0(103,0;139,0)	130,0(110;130)
Диастолическое давление, мм рт. ст.	80,0(70,0;80,0)	76,0(67,0;82,0)	80,0(70,0;80,0)
ЧСС, уд. /мин.	72,0(65,0;87,0)	74,0(66,5;89)	68,0(64,0;82,0)
ЧДД, вд./мин.	19,0(17,0;20,0)	19,5(16,5;23,0)	20,0(18,0;20,0)
Нарушение ритма сердца:			
Желудочковая тахикардия	48(12)	44(7)	56(5)
Фибрилляция/трепетание предсердий	56(14)/28(7)	63(10)/16(4)	44(4)/ 33(3)
Атриовентрикулярная блокада	56(14)	44(7)	56(5)
Блокада левой ножки пучка Гиса	32(8)	32(5)	33(3)
Блокада правой ножки пучка Гиса	24(6)	13(2)	44(4)
QRS (>120мс/<120мс)	48(12)/52(13)	44(7)/56(9)	33(3)/67(6)

Проведенный анализ клинических проявлений согласно классификации острой сердечной недостаточности показал, что в группе 1 - 31% и в группе 2 - 22% случаев, когда наблюдались признаки перегрузки и периферической гипоперфузии (рисунок 1).

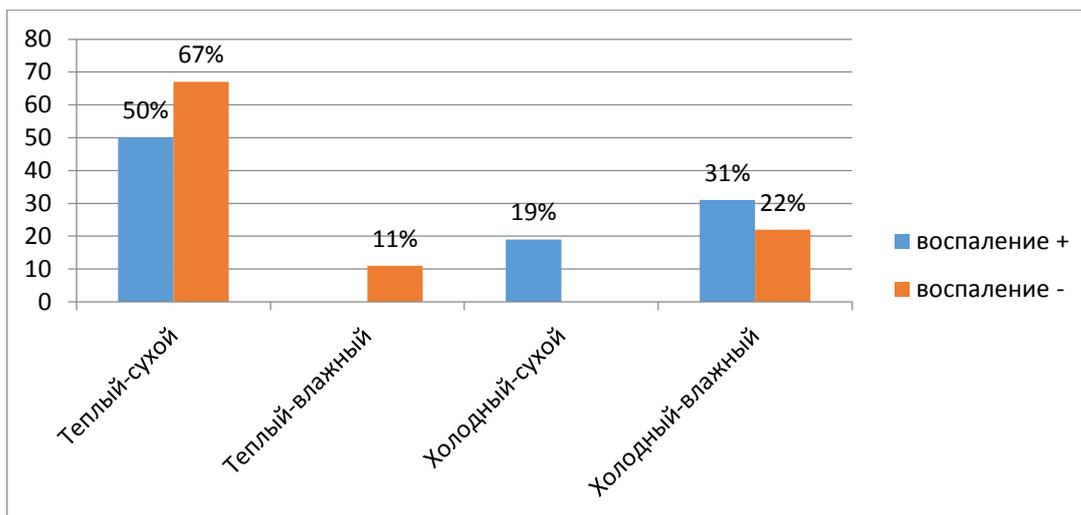


Рисунок 1 – Классификация острой сердечной недостаточности

Примечание – Теплый - влажный (хорошая перфузия при наличии застоя); холодный - влажный (гипоперфузия и застой); холодный - сухой (гипоперфузия без застоя); теплый - сухой (компенсирован; нормальная перфузия без застоя).

Сахарным диабетом страдали 48% пациентов. Анализ принимаемых препаратов для лечения ХСН на догоспитальном этапе, продемонстрировал низкую приверженность пациентов к терапии (блокаторы рецепторов А2/ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента - 40%, антагонисты альдостерона- 72%, бета-адреноблокаторы – 68%, диуретики- 68%, сердечные гликозиды-12%) (таблица 2).

Таблица 2 – Медикаментозная терапия при ХСН

Группы основных медикаментозных препаратов	До госпитализации (n=25)	Госпитализация (n=25)	Через 1 год(n=19)
АРА/иАПФ	40 (10)	96(24)	100(19)
АМКР	72 (18)	88(22)	95(18)
Бета-блокаторы	68 (17)	80(20)	95(18)
СГ	12 (3)	8(2)	5(1)
Диуретики per os	68 (17)	88(22)	79(15)
Диуретики внутривенно	-	24(6)	-
Инотропные средства	-	8(2)	-

Примечание – иАПФ- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА-антагонисты рецепторов ангиотензина II; АМКР- антагонисты минералокортикоидных рецепторов; СГ- сердечные гликозиды.

Следует обратить внимание на то, что все пациенты перенесли инфаркт миокарда и включены в исследование через 6 месяцев после полной реваскуляризации миокарда. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) - 68%, АКШ – 60%, сочетание ЧКВ и АКШ

32% случаев. Длительность ХСН составила 17 (8;48) месяцев, а время от диагностики ИБС до развития ХСН соответственно 72 (13;114) месяца. У каждого второго больного наблюдалось нарушение ритма сердца представленного в виде фибрилляции предсердий - 56%, желудочковой тахикардии – 48% и трепетания предсердий – 28%. В 60% случаев наблюдалось нарушение внутрижелудочкового проведения (QRS> 120 мс) (таблица 1).

Лабораторные показатели при поступлении и выписки из стационара представлены в таблице 3. Стоит отметить, что инфаркт миокарда был исключен посредством определения кардиотропных маркеров некроза миокарда (креатинкиназа, креатинкиназа МВ, тропонин I). У 18% больных на момент поступления отмечался высокий уровень креатинкиназа МВ в сочетании с нормальным уровнем креатинкиназы и диагностически незначимым повышением тропонина I. В то время как уровень NT-proBNP значительно превышал пороговое значение. Стоит отметить, что за все время госпитализации уровень тропонина I оставался неизменным, что обусловлено субклиническим воспалительным процессом, протекающим в миокарде во время острой фазы декомпенсации ХСН. Немногочисленные исследования, в которых изучалась роль воспаления при ишемической ХСН, показали, что, продолжающееся воспаление после начальной стадии восстановления, может в дальнейшем распространиться за пределы очага ишемии миокарда, способствуя долгосрочному неблагоприятному ремоделированию ЛЖ [14]. Кроме того, в динамике отмечается значимое увеличение уровня фибриногена на момент выписки, вероятнее всего связанное с проведенной ЭМБ. Также у больных наблюдалось незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации почек во время госпитализации.

По результатам ЭхоКГ с использованием технологии 2D-speckle tracking, проведенной 19 больным, наблюдалась дилатация полости ЛЖ, диффузные аномалии движения стенок ЛЖ в двухмерном режиме и снижение ФВ ЛЖ  $\leq 31\%$ , что характерно для больных с ишемической кардиомиопатией [15].

Таблица 3 – Лабораторные показатели у пациентов с острой декомпенсацией ХСН

Лабораторные показатели	При поступлении M±SD (n=25)	При выписке M±SD (n=25)	Норма
Лейкоциты в крови, 1 мм <sup>3</sup>	8,0±2,5	7,9±2,3	4,0 -9,0 × 10 <sup>9</sup>
Гемоглобин, г/л	135,1±15,1	132,2±23,5	(м) 130-160 (ж) 120–140
Глюкоза, ммоль/л	7,5±3,6	6,8±2,8	3,8-6,1
Креатинин, мкмоль/л	110,2±32,4	103,4±27,23	62-115

Продолжение таблицы 3			
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	62,4±16,4	66,0±14,8	≥90
Мочевина, ммоль/л	8,1±3,7	7,6±2,6	2,2-8,3
Тропонин I нг/мл	0,043(0,02;0,09)	0,047(0,028;0,057)	0,0-0,04
Креатинкиназа, ед/л	96,2±55,9	89,64±62,8	38-195
Креатинкиназа МВ, ед/л	19,98±19,7	14,4±7,4	0-25
С-реактивный белок, мг/л	6,5(12,0;19,0)	6,0(4,0;13,0)	0-10
Фибриноген, г/л	3,4±0,8	4,9±5,9*	2-4
Скорость оседание эритроцитов, мм/ч	10,5±7,5	15,8±11,0	2-15
NT-проBNP, пг/мл	382,5(194,5;1082,3)	-	> 125

Примечание – \* – p < 0,05, статистически значимое между группами.  
СКФ - скорость клубочковой фильтрации почек, рассчитанная по формуле MDRD; NT-проBNP- предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Несмотря на отсутствие достоверных изменений, отмечалось уменьшение размеров левых отделов сердца, увеличение сократительной способности левого желудочка. Обращает на себя внимание значимое увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (p=0,023) и сохраняющееся выраженное снижение глобальной продольной деформации ЛЖ в течение года наблюдений, что косвенно свидетельствует о продолжающемся ремоделировании ЛЖ (таблице 4).

Таблица 4 – Динамика эхокардиографических показателей

Показатели	При поступлении M±SD (n=19)	Через 1 год M±SD (n=15)	Норма
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	96,5±27,3	89,4±27,6	<78
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	71,0±25,0	69,4±26,7	<30
ФВ ЛЖ, %	27,5±13,0	30,4±12,8	55-78
ИНЛС, усл. ед.	2,0±0,2	1,73±0,3	1,00
МЖП, мм	11,3±2,6	10,7±2,6	7,4-10,8
ЗСЛЖ, мм	12,2±2,1	12,3±1,7	7,4-10,8
ЛП, мм	46,1 ± 8,1	44,3±7,1	30-45
ЛПИ, мл/м <sup>2</sup>	38,1 ± 18,0	30,9±9,2	<34
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	150,0±32,4	174,2±42,3*	45-105
СДПЖ, мм. рт. ст.	38,1±9,4	48,8±16,6	20-33
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-6,6±3,4	-5,8±1,74	-18 до - 22

Примечание – \* – p < 0,05, статистически значимое между группами.  
КДИ-индекс конечного диастолического объема; КСИ-индекс конечного систолического объема; ФВ ЛЖ-фракция выброса левого желудочка; ИНЛС–индекс нарушения локальной

сократимости; МЖП-межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ-задняя стенка левого желудочка; ЛП-левое предсердие; ЛПИ-индекс объема левого предсердия; ИММ ЛЖ-индекс массы миокарда левого желудочка; СДПЖ - систолическое давление в правом желудочке.

Таблица 5 – Результаты эндомикардиальной биопсии

Показатели	%, (n=25)
Встречаемость воспалительного инфильтрата	64(16)
Вирус - позитивность воспалительного инфильтрата	88(22)
Лимфогистиоцитарные инфильтраты в интерстициальной ткани (>14 лейкоцитов и 7—10 макрофагов в мм <sup>2</sup> )	44(11)
Интерстициальный фиброз	80(20)
Субэндокардиальный фиброз	60(15)
Некроз в миокарде	44(11)
Склероз миокарда	20(5)
Энтеровирус	76(19)
Парвовирус B19	0(0)
Вирус герпеса человека 1 типа	8(2)
Вирус герпеса человека 2 типа	4(1)
Вирус герпеса человека 6 типа	63(15)
Аденовирус	4(1)
Вирус Эпштейна-Барра	29(7)
Цитомегаловирус	8(2)

Вероятнее всего это обусловлено продолжающейся воспалительной реакцией в ткани миокарда. Воспаление – это универсальная реакция на любое повреждение в организме, [16,17], а дисбаланс физиологического воспаления при повреждении и восстановлении миокарда может привести к формированию патологического хронического воспаления [18]. В настоящее время «золотым стандартом» в верификации миокардита является ЭМБ с иммуногистохимическим исследованием.

На основании проведенной ЭМБ был диагностирован острый миокардит в 44%, хронический миокардит в 20% случаях. Признаков миокардита не было выявлено в 36% случаев. При проведении иммуногистохимического анализа, 1 больному не определялись вирусные антигены, а выполнение ЭМБ у 1 больного осложнилась тампонадой сердца, что

составило 4%. После проведенного иммуногистохимического анализа в 12% случаев не было обнаружено вирусного агента в ткани миокарда.

Все больные с признаками миокардита (64%), а также с выраженной и умеренной экспрессией кардиотропных вирусов без признаков воспаления (13%) получали специфическую противовирусную терапию (валцикловир для элиминации вируса герпеса 1, 2, 6 типа, интерферон альфа 2 бета для элиминации энтеровируса, аденовируса и цитомегаловируса) [18]. Наиболее встречаемое сочетание кардиотропных вирусов представлено энтеровирусом с вирусом Эпштейна-Барра - 29% и энтеровируса с вирусом герпеса человека 6 типа – 50% (таблица 5). Выявлена прямая корреляция между инфильтрацией ткани миокарда (CD 45+, CD3+) и энтеровирусом ( $r=0,6872$ ,  $p < 0,05$ ). Согласно мировым данным в 70% случаев воспаление в ткани миокарда имеет вирусную этиологию, однако не малую роль в ремоделировании сердца и прогрессирование ХСН играет аутоиммунное воспаление, а также сочетание вирусного и аутоиммунного воспалений [17].

В свою очередь, анализ эхокардиографических показателей после диагностирования миокардиального воспаления различий между группами также не было найдено. Через год наблюдений установлено статистически значимое увеличение КДИ ЛЖ в обеих группах ( $p=0,0180$  и  $p=0,0280$  соответственно), уменьшение толщины МЖП ЛЖ ( $p=0,0491$ ) в группе с воспалением, и увеличение ИММ ЛЖ ( $p=0,04995$ ) в группе без воспаления. Кроме того, время наблюдения значимое улучшилась функция митрального клапана ( $p=0,0330$ ) в обеих группах (таблица 6).

Из таблицы 7 видно, что исходно в обеих группах наблюдалось снижение базальной ротации ЛЖ, ее систолической скорости и глобальной продольной деформации ЛЖ. Кроме того, в группе с воспалением наблюдалось нарушение скручивания ЛЖ и статистически значимое снижение апикальной ротации на 49% ( $p=0,0313$ ) и ее систолической скорости на 44% ( $p=0,0157$ ) при декомпенсации ХСН. Через год наблюдений между группами не наблюдалось различий за счёт улучшения биомеханики верхушки ЛЖ в группе с воспалением. Кроме того, в группе с воспалением отмечалось снижение абсолютного модуля глобальной продольной деформации ЛЖ на 28% ( $p=0,0431$ ).

Кроме того, полученные нами данные о нарушении базальной и апикальной ротации, их скоростных характеристик, а также нарушение глобальной продольной деформации ЛЖ, соответствуют мировой литературе [19]. В настоящее время в рутинной

практике используется только глобальная продольная деформация ЛЖ, остальные же показатели 2D speckle-tracking используются только в качестве исследовательского инструмента [20,21] Следует отметить, что 2D speckle-tracking ЭхоКГ является вспомогательным инструментом для оценки структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ и коррелирует с воспалением, подтвержденным при помощи ЭМБ [22]. Обнаруженное нами значимое снижение апикальной ротации ЛЖ ( $p=0,0313$ ) и ее систолической скорости ( $p=0,0157$ ) только в группе с воспалением, а также отсутствие различий между группами через год наблюдений за счет улучшения биомеханики верхушки ЛЖ, уменьшения толщины МЖП ЛЖ ( $p=0,0491$ ), вероятно обусловлено уменьшением воспалительного процесса в миокарде после проведенной противовоспалительной терапии. Таким образом, нарушение биомеханики верхушки ЛЖ, с учетом отсутствия клинического улучшения после оптимальной реваскуляризации миокарда и ухудшение течения ХСН, может являться возможным дополнительным критерием воспаления в миокарде. Стоит отметить также снижение абсолютного модуля глобальной продольной деформации ЛЖ на 28% ( $p=0,0431$ ) в группе с воспалением.

В свою очередь снижение глобальной продольной деформации ЛЖ, увеличение КДИ ЛЖ и ИММ ЛЖ можно расценивать как проявления продолжающегося неблагоприятного ремоделирования ЛЖ среди больных с ишемической ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ [21].

Таблица 6 – Эхокардиографические показатели у больных с декомпенсированной ХСН ишемического генеза

Показатели	Me (Q1; Q3), %(n)			
	воспаление +		Воспаление -	
	При поступлении (n=16)	Через год (n=12)	При поступлении (n=9)	Через год (n=8)
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	100,0(82,1;126,4)	168,5(78,0;200,0)*	97,8(69,8;105,8)	139,0(100,0;163,5)*
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	69,3(58,5;98,9)	83,5(41,3;100,3)	74,3(47,5;80,3)	67,3(41,0;77,7)
ФВ ЛЖ, %	24,0(20,5;40,5)	28,0(20,5;39,5)	26,3(20,0;35,8)	29,5(19,5;39,5)
ИНЛС, усл. ед.	1,81(46,7;86,5)	1,81(1,44;1,94)	2,06(1,76;2,09)	1,69(1,50;2,06)
МЖП, мм	10,0(8,0;11,0)	9,0(7,0;11,0)*	12,0(10,5;14,5)	12,0(11,0;12,0)
ЗСЛЖ, мм	11,0(11,0;12,0)	12,0(11,0;13,0)	12,5(11,0;14,0)	12,5(12,0;13,5)
ЛП, мм	47,0(41,0;53,0)	43,0(42,0;44,0)	47,5 (39,0;52,5)	48,5 (43,5;51,0)
ЛПИ, мл/м <sup>2</sup>	41,0(38,0;51,0)	37,6(32,8;46,0)	39,0(29,0;53,6)	30,0(17,5;34,3)
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	152,4(127,5;223,4)	168,7(114,8;218,5)	166,1(143,7;232,9)	184,1(169,4;212,8)*
СДПЖ, мм рт ст	45,0(37,0;61,0)	37,0(35,5;45,0)	46,0(36,0;17,0)	35,0(24,0;47,0)
МН 1-2 / 3-4 степени	56(9)/ 44(7)	83(10)/8(1)	78(7)/11(1)	75(6)/-
ТН 1-2 / 3-4 степени	50(8)/6(1)	50(6)/-	11(1)/22(2)	75(6)/13(1)

Примечание – \* –  $p < 0,05$ , статистически значимое между группами. КДИ-индекс конечного диастолического объема; КСИ-индекс конечного систолического объема; ФВ ЛЖ-фракция выброса левого желудочка; ИНЛС–индекс нарушения локальной сократимости; МЖП- межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ-задняя стенка левого желудочка; ЛП-левое предсердие; ЛПИ-индекс объема левого предсердия; ИММ ЛЖ- индекс массы миокарда левого желудочка; СДПЖ - систолическое давление в правом желудочке; МН –митральная недостаточность; ТН-трикуспидальная недостаточность.

Таблица 7 – Показатели 2D speckle-tracking эхокардиографии

Показатель	Me (Q1; Q3)			
	Воспаление +		Воспаление -	
	При поступлении (n=16)	Через год (n=12)	При поступлении (n=9)	Через год (n=8)
Глобальная продольная деформация ЛЖ,%	-6,80(-8,30;-5,40)	-4,4(-5,40;-3,70)	-6,00(-7,20;-3,45)	-5,2(-6,2;-4,4)
Базальная ротация,°	-3,75(-6,36;-2,81)	-4,48(-5,31;-0,69)	-3,44(-4,50;-1,53)	-4,78(-5,50;-0,69)
Систолическая скорость базальной ротации, °/с <sup>-1</sup>	-27,34(-37,19;-20,78)	-34,38(-59,06;-5,47)	-37,19(-52,52;-25,71)	-51,41(-62,44;-16,41)
Апикальная ротация,°	2,88(1,20;4,81)*	2,89(1,55;7,73)	5,76(4,21;7,40)	4,30(1,02;13,28)
Систолическая скорость апикальной ротации, °/с <sup>-1</sup>	19,69(15,00;27,13)*	24,41(7,66;41,56)	39,38(24,61;54,14)	38,28(17,50;80,94)
Скручивание, °	6,50(3,95;8,77)	8,00(1,03;12,38)	8,86(5,25;9,88)	8,42(3,28;8,77)
Систолическая скорость скручивания, °/с <sup>-1</sup>	36,09(28,00;61,72)	48,09(9,84;70,00)	46,49(23,31;49,61)	57,97(40,47;108,28)

Примечание – \* – p<0,05, статистически значимое между группами.

Конечные точки. Установлено, что во время наблюдения отмечался высокий уровень приверженности к рекомендованной медикаментозной терапии (таблица 3), однако частота сердечно - сосудистых событий оставалась высокой.

За истекший период времени уровень общей смертности среди больных ХСН с систолической дисфункцией ишемического генеза составил 24%, сердечно-сосудистой смерти - 20%, из них причиной смерти стали: повторный инфаркт миокарда в 8%, острая сердечная недостаточность- 8% и другие причины- 4%. В свою очередь количество повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН за этот временной промежуток составило 20%. После разделения больных в зависимости от воспаления данные распределились следующим образом: 38% в группе с воспалением и 11% в группе без воспаления, сердечно-сосудистой смерти 25% и 11% соответственно. В свою очередь количество повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН за этот временной промежуток в группе с воспалением составило 25% и 11% в группе без воспаления.

Через год наблюдалось значимое снижение ЧСС на 15% ( $p=0,0166$ ). В 11% случаев на фоне противовирусной терапии наблюдалось восстановление синусового ритма, которое в 4% случаев осложнилось тромбоэмболией легочной артерии и возникновением полной атриовентрикулярной блокады - 4%. На основании чего можно предположить о значимости противовоспалительного эффекта от проводимой терапии. При этом в группе с воспалением наблюдались более явные нарушения структурно-функционального состояния ЛЖ и преобладание количества неблагоприятных исходов, что может свидетельствовать о негативном влиянии воспаления на течение ХСН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы обнаружили особенности декомпенсации ишемической ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, в основе патогенеза которой лежало сочетание ишемического и воспалительного компонентов. Воспаление в ткани миокарда было диагностировано у 64% больных, а наличие кардиотропного вируса в ткани миокарда в 88% случаев. Наиболее встречаемое сочетание кардиотропных вирусов представлено энтеровирусом с вирусом Эпштейна-Барра - 29% и энтеровируса с вирусом герпеса человека 6 типа – 50%. Кроме того, нами была обнаружена зависимость между персистенцией энтеровируса и воспалением в ткани миокарда. При этом мы не обнаружили клинических особенностей декомпенсации ишемической ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ, которые могли послужить клиническими критериями фенотипирования ХСН.

Однако во время исследования отмечалось сохраняющееся резкое снижение глобальной продольной деформации ЛЖ и значимое увеличение индекса массы миокарда ЛЖ, которые являются косвенными признаками продолжающегося ремоделирования ЛЖ и субклинического воспаления в ткани миокарда. Также у данных больных наблюдалась высокая частота нарушения ритма сердца связанная с воспалением в ткани миокарда.

Разработка рекомендаций по использованию результатов исследования и сравнение с мировыми образцами

По результатам работы мы предлагаем следующие практические рекомендации:

1. Рекомендовано использование эндомиокардиальной биопсии у больных с декомпенсацией ХСН и/или продолжающимся неблагоприятным ремоделированием сердца после оптимальной реваскуляризации миокарда при резистентности к медикаментозному лечению.
2. Снижение апикальной ротации ЛЖ и ее систолической скорости у больных с ишемической ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ, с учетом отсутствия клинического улучшения после оптимальной реваскуляризации миокарда, может являться дополнительным критерием сопутствующего воспаления в миокарде.

## **2.2 Алгоритм дифференциальной диагностики воспаления миокарда больных острым коронарным синдромом при необструктивном поражении коронарных артерий**

Ранняя инвазивная стратегия лечения пациентов с ОКС актуализировала проблему НОКА, его частота встречаемости по результатам последнего мета - анализа 28 публикаций составляет 6 % [1]- [3]. Согласно консенсусу европейского общества кардиологов диагноз Myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerosis (MINOCA) следует рассматривать в качестве «рабочего», аналогично сердечной недостаточности и ОКС [1]- [3]. Диагноз устанавливают по критериям четвертого универсального определения ОИМ [4], а также выявлении невыраженного коронарного атеросклероза (интактные артерии / стеноз  $\leq 50$  %) по данным ИКАГ [1]- [3].

Высокочувствительный Тропонин I является маркером повреждения кардиомиоцитов, однако он не определяет механизмы повреждения миокарда. Острая боль в грудной клетке может быть проявлением как сердечно - сосудистой, так и некардиальной патологии [1]- [5]. Поэтому дифференциальный диагноз у этой группы пациентов имеет решающее значение для определения оптимальной стратегии лечения, особенно для изменения прогноза болезни [1]- [5]. Высокая разрешающая способность МРТ сердца с контрастированием с возможностью оценки функционального и структурного состояния миокарда позволяет рассматривать данный метод исследования как виртуальную биопсию миокарда с возможностью выявления таких патофизиологических процессов в миокарде как отек, гиперемия и фиброз [6].

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Локальным Этическим комитетом. Все включенные в исследование лица дали добровольное информированное согласие на проведение МРТ сердца, у семи человек получено согласие на проведение ЭМБ миокарда. В исследование включены пациенты старше 18 лет, госпитализированные по поводу ОКС [7] и НОКА (интактные коронарные артерии / стеноз  $\leq 50$  %), подтвержденным ИКАГ. Пациенты, ранее подвергавшиеся реваскуляризации коронарных артерий, в исследование не включались. Двум больным МРТ сердца не выполнено.

Исследования сердца выполнены на магнитно - резонансном томографе Vantage Titan (Toshiba) 1,5 Тл с ЭКГ - синхронизацией и получением изображений миокарда по короткой и длинной осям до и после введения контрастного препарата (КВ) (Гадовист). Срезы выполнялись от верхушки до основания сердца толщиной 8 мм. Протокол МРТ

включал использование T1, T2 взвешенных последовательностей и последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани для визуальной оценки состояния миокарда (наличие области отека, жировой перестройки и т.д.), динамических SSFP последовательностей с задержкой дыхания для функционального исследования сердца, оценки его региональной и общей сократимости. Для определения характера контрастирования миокарда использовалась градиентная последовательность инверсия – восстановление с получением изображений сердца в 2 -, 4 - камерных проекциях через 8 – 20 мин после внутривенного введения контрастного препарата.

На МРТ сердца отек, визуализируется как усиление интенсивности сигнала в T2 - взвешенных изображениях (ВИ); гиперемия миокарда соответствует увеличению отношения интенсивности раннего T1 - сигнала от миокарда к сигналу от скелетных мышц; фиброз - повышение накопления КВ на отсроченных T1 - ВИ. За МРТ критерии инфаркта миокарда принимали: локальное усиление T2 – сигнала и субэндокардиальное/трансмуральное накопление КВ при позднем контрастировании [6]. Миокардит диагностировали при выявлении двух из трех Lake – Louise критериев: локальное/диффузное усиление интенсивности T2 - сигнала, увеличение отношения интенсивности раннего T1 - сигнала от миокарда к сигналу от скелетных мышц, повышенное накопление КВ на отсроченных T1 - ВИ [9].

Эндомиокардиальную биопсию (ЭМБ) миокарда выполняли через правую бедренную вену, забор материала осуществляли из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка. Проводили световую и поляризационную микроскопию биоптатов, а также иммуногистохимическое исследование фрагментов миокарда с помощью набора антител к вирусу герпеса 1, 2, 6 типа, аденовируса, парвовируса В 19, энтеровируса, вируса Эпштейн – Барр и цитомегаловируса. Миокардит верифицировался при обнаружении лейкоцитов  $\geq 14$  в 1 мм<sup>2</sup> биоптата, включая до 4 моноцитов в 1 мм<sup>2</sup> с наличием CD 3+ T- лимфоцитов  $\geq 7$  в 1 мм<sup>2</sup> [9]. Осложнений в ходе процедуры ЭМБ не было ни в одном случае.

Замедление коронарного кровотока определяли по данным ИКАГ, как медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном русле при отсутствии стеноза или спазма эпикардиальной коронарной артерии, определяемое по шкале кровотока TIMI, равное 2, или количество кадров TIMI > 27 [10].

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы Statistica 10.0. Полученные данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M - среднее значение,  $\sigma$  -

стандартное отклонение. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью точного критерия Фишера и непараметрического критерия Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости различий качественных дихотомических признаков в связанных выборках применялся критерий МакНимара. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

Результаты. В 2015 - 2016 гг. в ОНК госпитализировано 913 человек с ОКС. В 44(4,8 %) случаях выявлен НОКА, подтвержденный ИКАГ, средний возраст больных составил  $54 \pm 10$  лет, из них 14(32 %) женщин. По основным клинико – анамнестическим характеристикам пациенты с ОКСПСТ и ОКСБПСТ были сопоставимы (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов

	Всего	ОКСП ST	ОКСБП ST
Количество больных, n(%)	44(100)	23(52)	21(48)
Мужчины, n(%)	30(68)	14(61)	16(76)
Средний возраст, $M \pm \sigma$	$54 \pm 10,4$	$52,9 \pm 10,1$	$55,8 \pm 10,8$
Гипертоническая болезнь, n(%)	32(73)	16(69)	16(76)
Дислипидемия, n(%)	32(72)	15(65)	17(81)
Ожирение, n(%)	13(30)	5(22)	8(38)
Наследственность, n(%)	20(45)	12(52)	8(38)
Курение, n(%)	25(57)	12(52)	13(61)
Сахарный диабет, 2 тип, n(%)	9(20)	5(22)	4(19)
ХБП*, n(%)	1(2)	1(4)	0
СКФ† $M \pm \sigma$ (мл /мин /1,73 м <sup>2</sup> )	$72 \pm 16,2$	$72,8 \pm 17,6$	$72 \pm 15,1$
Периферический атеросклероз, n(%)	32(72)	16(70)	16(77)
Стенокардия в анамнезе, n(%)	20(45)	10(43)	10(48)

Продолжение таблицы 1			
Инсульт в анамнезе, n(%)	2(5)	0	2(10)
Перенесенный инфаркт миокарда, n(%)	4(9)	1(4)	3(14)
ВПС, n(%)	3(7)	1(4)	2(10)

Примечание – Хроническая болезнь почек, †- скорость клубочковой фильтрации.

В течение 6 часов от начала заболевания госпитализирован 21(47 %) больной. Повышение маркеров некроза миокарда при поступлении отмечено у 23(52 %) больных, и преобладало в группе с ОКСПИСТ - 15(65 %) (таблица 2). У большинства пациентов был низкий риск сердечно - сосудистых событий и смерти по шкале GRACE – 29(66 %). В группе с ОКСПИСТ выше число больных с высоким и средним риском.

Таблица 2. Характеристика острого коронарного синдрома.

Показатели	Всего	ОКСПИСТ	ОКСБ ПИСТ	P
Шкала GRACE				
Высокий риск, n (%)	11 (25)	7(64)	4(36)	P>0,0 5
Средний риск, n (%)	4 (9)	4(100)	0	
Низкий риск, n (%)	29(66)	12(41)	17(59)	
Кардиоспецифические маркеры				
Повышение ферментов при поступлении, n (%)	23(52)	15(65)	8(35)	P>0,0 5
Нет повышения ферментов при поступлении, n (%)	21(48)	8(38)	13(62)	
КФК – МВ при поступлении:				
Максимум, ед/л	1930			
Минимум, ед/л	8			
Увеличение КФК - МВ в течение суток, n (%)	8(18)	5(63)	3(37)	P>0,0 5
Высококчувствительный тропонин I в течение первых суток:				
Максимум, нг/мл.	15,13			
Минимум, нг/мл	0,01			

Продолжение таблицы 1				
Повышение тропонина I в течение суток, n (%)	34(77)	17(50)	17(50)	p>0,05
Нет повышения тропонина I в течение суток, n (%)	8(18)	5(63)	3(37)	
Время поступления в стационар от начала симптомов				
6 ч. от начала симптомов, n (%)	21(47)	12(57)	9(43)	p>0,05
6-24ч. , n (%)	13(30)	7(54)	6(46)	
Более 24ч. , n (%)	10(23)	4(40)	6(60)	
Инвазивная стратегия				
КАГ в течение 2 ч., n (%)	5(11)	4(80)	1(20)	p>0,05
КАГ в течение 24 ч., n (%)	19(43)	7(37)	12(63)	
КАГ в течение 72 ч., n (%)	5(11)	3(60)	2(40)	
КАГ плановая, n (%)	11(25)	7(64)	4(46)	
ТЛТ на ДГЭ*/ эффективная, n (%)	6/5 (14/83)	6/5(100/83)	0	
ТЛТ в стационаре/эффективная, n (%)	3/3 (7/100)	2/2 (67/100)	1/1 (33/100)	
Результаты коронарной ангиографии				
Стеноз менее 50%, n (%)	7(16)	5(71)	2(29)	p>0,05
Стеноз менее 30%, n (%)	12(27)	7(58)	5(42)	
Неизмененные коронарные артерии, n (%)	25(57)	11(44)	14(56)	
Спазм коронарной артерии, n (%)	1(2)	1(100)	0	
Замедление коронарного кровотока выявлено/не выявлено, n (%)	28/16 (64/36)	12/11 (43/69)	16/5 (57/31)	
Мышечный мостик/ интрамуральный ход артерии, n (%)	1(2)	0	1(100)	

Примечание – Догоспитальный этап.

Все больные получали стандартную терапию ОКС согласно национальным рекомендациям: двойную дезагрегантную терапию (100 %), бета - адреноблокаторы (93 %), статины (91 %), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (68 %) или сартаны (20 %), нефракционированный гепарин (84 %), с последующим переводом на низкомолекулярные гепарины (81 %). Необходимость в инотропной поддержке дофамином была в 2(5 %) случаях, внутриаортальной баллонной контрпульсации - в 1(2 %). Терапия корректировалась согласно результатам клинико - инструментального исследования. При отсутствии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, выявлении миокардита пациентам отменялась двойная дезагрегантная терапия, статины, назначался шестимесячный курс противовирусной терапии интерфероном альфа - 2b.

Пациентам с ОКС/ПСТ в 11(25 %) случаях ИКАГ проводилась в течение 24 ч. от момента госпитализации. Срочная инвазивная стратегия лечения ОКС/ПСТ осуществлялась у 1(20 %) пациента, ранняя инвазивная стратегия - у 12(63 %), поздняя - у 2(40 %). В четверти случаев проводилась плановая ИКАГ в связи с поздним поступлением пациентов в стационар. Фармако - инвазивная стратегия проводилась при ОКС/ПСТ в 6(14 %) случаях, эффективная в 83 %. В группе ОКС/ПСТ проведена 1(33 %) эффективная тромболитическая терапия (ТЛТ) при массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в первые сутки пребывания в стационаре.

По результатам ИКАГ «интактные» коронарные артерии выявлены у 25(57 %), замедление коронарного кровотока - у 28(64 %), выраженный спазм коронарной артерии с уменьшением просвета сосуда на 75 % - у 1(2 %). При сравнительном анализе данных статистически значимой разницы между группами ОКС/ПСТ и ОКС/БПСТ нет (таблица 2).

По итогам клинико - инструментального исследования до проведения МРТ сердца у 34(77 %) больных предполагался ОИМ, НС - у 6(14 %), острое расслоение аорты - у 1(2 %), ВПС - у 1(2 %), посттравматический кардиосклероз - у 1(2 %), подозрение на миокардит у - 1(2 %) пациента.

МРТ сердца проводилось через  $11 \pm 8$  дней (от 2 до 43 дней) от начала развития заболевания. Двум пациентам исследование не выполнено из - за тяжести состояния и панической атаки.

По результатам МРТ исследования сердца усиление интенсивности T2 - сигнала, свидетельствующее об отеке миокарда, выявлено у 18(41 %) человек; увеличение интенсивности сигнала в раннюю фазу контрастирования, соответствующее гиперемии, у 13(30 %), накопление КВ в позднюю фазу контрастирования, характеризующее фиброз - у

40(91 %) (рисунок 1). Локализация отека, гиперемии и фиброза миокарда отражена на рисунках 2, 3, 4 соответственно. У пациента с WPW-синдромом МР - изменений не выявлено.

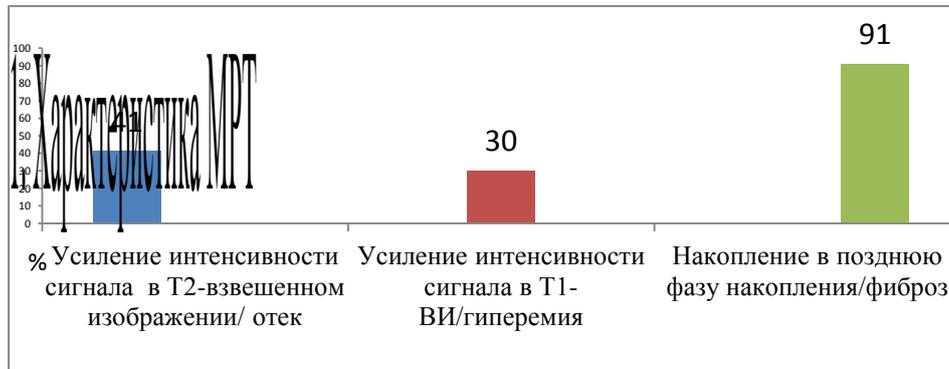


Рисунок 1 – Характеристика МРТ феноменов

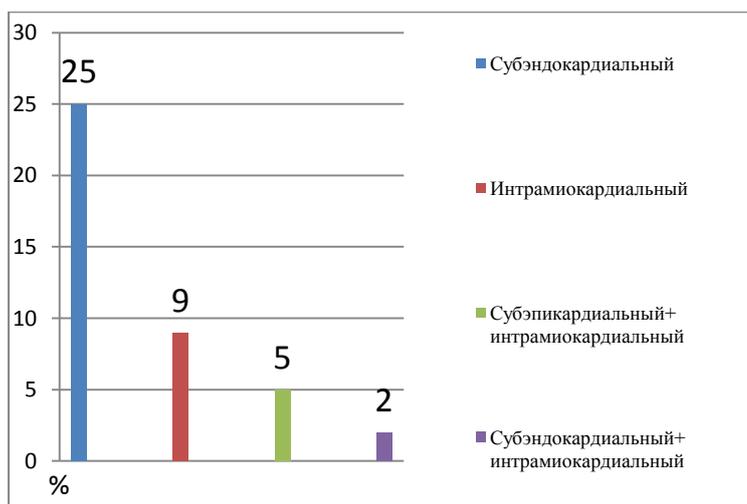


Рисунок 2 – Локализация отека миокарда

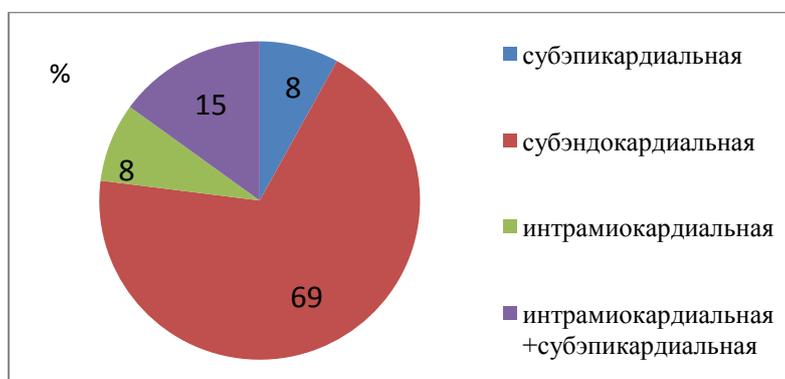


Рисунок 3 – Локализация гиперемии миокарда

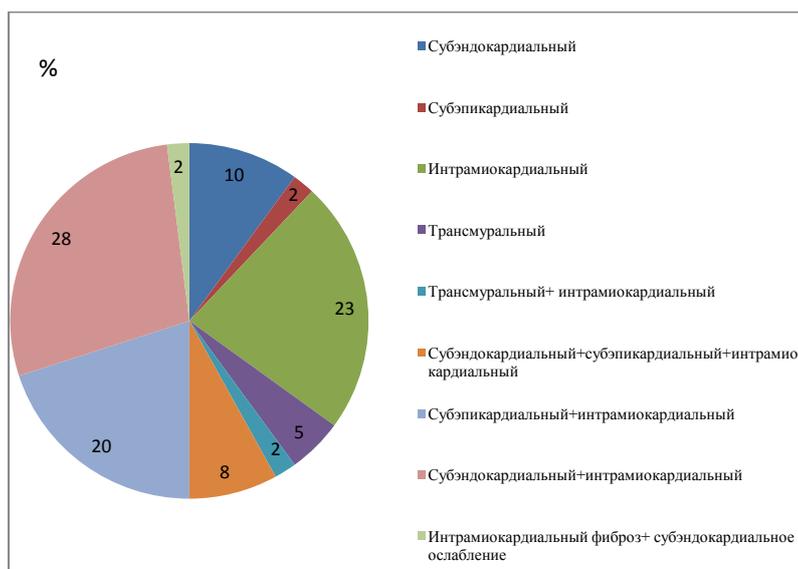


Рисунок 4 – Локализация фиброза миокарда

У 13(30 %) больных ОИМ при интактных коронарных артериях по МРТ сердца визуализированы ишемические изменения в миокарде, что позволило им диагностировать ОИМ 2 типа. Среди причин развития ОКС были: пароксизм тахисистолии, гипертрофия левого желудочка, эритроцитоз в периферической крови. У умершего пациента на аутопсии выявлен рак легких с метастазами в печень.

Результаты клиническо - инструментальных исследований и МРТ критерии Lake - Louise у 12(27 %) пациентов соответствовали миокардиту. У девяти пациентов получено согласие на проведение эндомиокардиальной биопсии миокарда, по результатам которой у 7(78 %) подтвердился вирусный миокардит. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов миокарда выявлена экспрессия ВПГ - 6, цитомегаловируса, энтеровируса и вируса Эпштейн-Барр. У 2(17 %) миокардит не подтвердился.

По результатам МРТ сердца выявлено статистически значимое снижение доли диагностированного ОИМ и увеличение случаев миокардита на 20 % (рисунок 5).

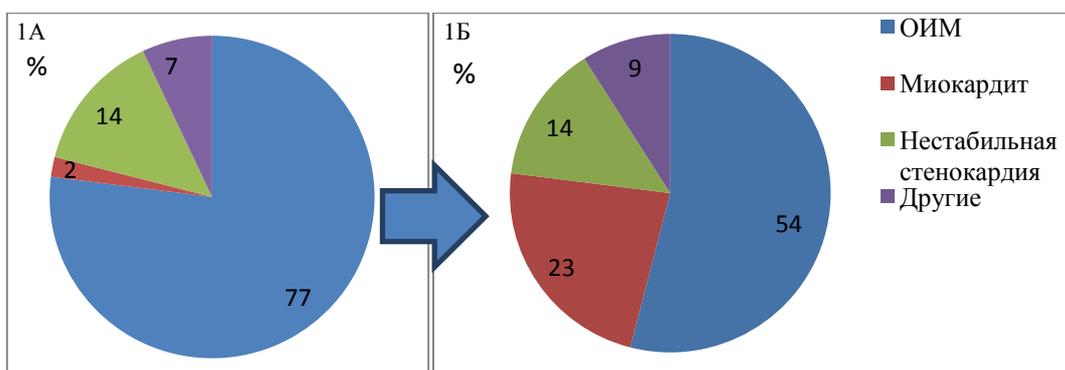


Рисунок 5 – Исходы ОКС при НОКА: 1А- до проведения МРТ сердца. 1Б- после проведения МРТ сердца

Из сорока четырех пациентов один умер. У 24(55 %) диагностирован ОИМ, у 6(14 %) – НС, у 10(23 %) - псевдокоронарный вариант течения миокардита, у 1(2 %) - WPW – синдром, у 1(2 %) - острое расслоение аорты (таблица 3).

Таблица 3 – Госпитальные исходы ОКС

	Всего, n(%)	ОКСПСТ, n(%)	ОКС БПСТ, n(%)	p
Пациенты	44(100)	23(52)	21(48)	p>0,05
1. ОИМ	24(55)	14(58)	10(42)	
ОИМ + ТЭЛА	1(2)	0	1(100)	
ОИМ + ВПС	2(5)	1(50)	1(50)	
Смерть	1(2)	1(100)	0	
2. НС	6(14)	2(33)	4(67)	
3. Миокардит	10(23)	5(50)	5(50)	
Миокардит + ТЭЛА	1(2)	0	1(100)	
4. ВПС	1(2)	0	1(100)	
5. Манифестация синдрома WPW	1(2)	1(100)	0	
6. Острое расслоение аорты	1(2)	1(100)	0	
7. Посттравматический кардиосклероз	1(2)	0	1(100)	

В ранние сроки после ОКС тяжелые осложнения развивались преимущественно в группе больных с ишемической причиной развития ОКС: кардиогенный шок – 2 (5 %),

тяжелая митральная недостаточность – 1 (100 %), застойные явления в легких – 15 (65 %), желудочковая тахикардия – 1 (100 %), острая аневризма левого желудочка – 2 (100 %), гидроторакс -2 (67 %). (таблица 4).

Таблица 4 – Ранние осложнения после ОКС (период пребывания в блоке интенсивной терапии)

	Всего, n(%)	Группа		
		ОИМ+НС, n(%)	Миокардит, n(%)	Другие, n(%)
Кардиогенный шок	2(5)	2(100)	0	0
Отек легких	2(5)	1(50)	1(50)	0
Митральная недостаточность	1(2)	1(100)	0	0
ТЭЛА	2(5)	1(100)	1(100)	0
Застойные явления в легких	23(52)	15(65)	5(22)	3(13)
Желудочковая тахикардия	1(2)	1(100)	0	0
Фибрилляция предсердий	14(32)	7(50)	5(36)	2(14)
Острая аневризма левого желудочка	2(5)	2(100)	0	0
Гемоперикард	1(2)	0	0	1(100)
Гидроторакс	3(7)	2(67)	0	1(33)

Статистически значимых различий между группами с ишемической и воспалительной причинами развития ОКС не выявлено. По основным клиничко - анамнестическим характеристикам: полу, возрасту, основным факторам риска сердечно - сосудистых событий, группы не различались.

Пациенты с онкологическими заболеваниями требуют настороженности в плане развития ОКС. У 12 (27 %) больных новообразования в анамнезе: мочевого пузыря, легких, сигмовидной кишки, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, доброкачественное объемное образование нижней челюсти, миома матки, рак шейки матки, потребовавшие хирургического вмешательства.

Обсуждение. Среди госпитализированных в 2015- 2016гг. больных встречаемость НОКА составила 4,8 %, что соответствует данным литературы [1] - [3]. Пациенты с НОКА моложе пациентов с ОКА [1] - [5], средний возраст больных  $54\pm 10$  лет, доля женщин 32 %, что согласовывается с результатами последних мета - анализов [1] - [3]. Частота встречаемости основных факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний: гипертонической болезни (73 %), дислипидемии (72 %), сахарного диабета (20 %), курения (57 %), периферического атеросклероза (72 %), отягощенного семейного анамнеза (45 %) ниже, чем при ОКА и соответствует литературным данным [1] - [3].

У большинства исследованных пациентов (66 %) низкий риск сердечно – сосудистых событий и смерти по шкале GRACE, что соответствует данным литературы [1] - [3].

У 10(23 %) пациентов с диагностированным миокардитом отмечалось повышение кардиоспецифических ферментов при поступлении, элевация сегмента ST на электрокардиограмме у 5(50 %), низкий риск по шкале GRACE определялся в 3(30 %) случаях, средний - в 3(30 %), и высокий риск - в 4(40 %). ТЛТ на ДГЭ проводилась 3(30 %) больным. В 4(40 %) случаях выбрана экстренная инвазивная стратегия. Диагноз миокардита выставлен на основании критериев Lake - Louise и эндомикардиальной биопсии. Таким образом, в проведенном исследовании пациенты с миокардитом среди ОКС при НОКА составляют 23 %, что не превышает данных литературы [1] - [3]. Помимо МРТ изменений миокарда, соответствующих миокардиту, выявлялись ишемические повреждения, что, вероятнее всего, связано с присоединением коронарита, развитием вазоспазма и сопутствующей ишемией.

На основании трех феноменов: отека, гиперемии и фиброза миокарда, утверждены МРТ критерии Lake – Louise [9, 13]. Выявление двух из трех критериев соответствует миокардиту [9, 13, 15]. Чувствительность, специфичность и точность двух из трех критериев составила 67 %, 91 % и 78 % соответственно [13]. По результатам ранее проведенных исследований [15] отек визуализировали в 51 % случаев, усиление интенсивности сигнала в T1 - ВИ при раннем контрастировании - в 61 %, позднее накопление КВ – в 64 %. [15]. В настоящем исследовании при миокардите отек выявлялся в 6(60 %) случаях, гиперемия – в 5(50 %), фиброз - в 10(100 %).

Отек миокарда визуализируется не только при воспалении, но и при остром ишемическом повреждении [13]. Усиление интенсивности сигнала в T2 - ВИ позволяет дифференцировать ОИМ от ранее перенесенного [6]. Накопление КВ в позднюю фазу

контрастирования, локализованную субэнкардиально/ трансмурально, позволяет визуализировать объем некротизированного миокарда [6]. В проведенном нами исследовании у больных ОИМ в 6(25 %) случаях выявлено усиление интенсивности сигнала в T2 – ВИ, рубец - в 22(92 %), что соответствует данным литературы [15].

Высокая разрешающая способность МРТ сердца, возможность визуализации основных патофизиологических процессов в миокарде: отека, гиперемии и фиброза [1, 6], позволила изменить нозологическую структуру ОКС при НОКА, уменьшив долю ОИМ и увеличив случаи диагностированного миокардита [14]. (График 1).

МРТ сердца у больных с гистологически верифицированным острым миокардитом продемонстрировало высокие диагностические показатели метода: чувствительность составила 81 %, тогда как специфичность 71 %, и соответственно диагностическая точность - 79 % [15]. В проводимом исследовании среди девяти пациентов у семи диагноз миокардита нашел свое гистологическое подтверждение. Таким образом, это верифицирует представление о высокой диагностической точности – 78 % - МРТ исследования сердца как метода дифференциальной диагностики ОКС у пациентов с НОКА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости ОКС при НОКА составила 4,8 %, что соответствует литературным данным. Больные ОКС при НОКА представляют гетерогенную группу больных ОИМ, НС, миокардитом, острым расслоением аорты, посттравматическим кардиосклерозом, ВПС и синдромом WPW. Госпитальная летальность составила 2 %. При сопоставлении структуры диагнозов до и после проведения МРТ сердца с контрастированием выявлено статистически значимое увеличение доли больных миокардитом. Выявлена высокая диагностическая точность МРТ сердца с контрастированием в дифференциальной диагностике ОКС при НОКА, которая составила 78 %.

По результатам работы оформлено 2 патента на изобретение:

1. Способ отбора пациентов на проведение процедуры магнитно - резонансной томографии сердца для определения причин развития острого коронарного синдрома. Патент на изобретение №2644310, заявка № 2017117139, дата регистрации 16.05.17г.
2. Способ отбора пациентов с острым коронарным синдромом на проведение процедуры эндомикардиальной биопсии миокарда для диагностики латентного миокардита. Патент на изобретение №2663495, заявка №2017122537, дата регистрации 06 августа 2018 г.

### **2.3 Двухэтапная коронарная реперфузия при тромботической окклюзии инфарктсвязанной коронарной артерии у больных острым инфарктом миокарда**

Согласно современным клиническим рекомендациям всем больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ) показано проведение экстренного чрескожного вмешательства (ЧКВ): или первичного, или после выполнения тромболитической терапии в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии [1]. При этом выполнение ЧКВ рекомендуется независимо от характера обнаруженного тромба. Как осложнение первичного ЧКВ часто возникает феномен no-reflow. Это резкое замедление скорости антеградного кровотока или его отсутствие при устранении очевидного препятствия кровотоку в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), т.е. блокада микроциркуляторного русла и соответственно нарушение перфузии миокарда [2]. Феномен no-reflow описан в конце прошлого века сначала в условиях эксперимента. Для клиники он приобрел большое значение в связи с широким внедрением первичного ЧКВ. Феномен no-reflow – это актуальная и нерешенная проблема современной неотложной кардиологии. Согласно данным литературы, в зависимости от метода диагностики этого феномена, его частота может достигать 50% при выполнении первичного ЧКВ [3]. Развитие феномена no-reflow резко усугубляет течение инфаркта миокарда и значительно ухудшает прогноз для жизни пациента [4]. Возможности профилактики этого осложнения очень ограничены. При первичном ЧКВ с этой целью тестировались многие препараты, но единичные положительные результаты на миокардиальную перфузию получены только при назначении блокаторов  $\text{Pb}/\text{IIIa}$  рецепторов тромбоцитов, особенно при внутрикоронарном введении абциксимаба, а также при использовании устройств для аспирации тромба [5] - [7]. При этом положительное влияние этих процедур на клинические исходы заболевания не доказано. Эффективных способов лечения уже развившегося феномена no-reflow вообще не существует.

Один из основных механизмов развития этого феномена – это микроэмболизация дистального русла при механическом разрушении тромба в коронарной артерии [8]. Прямое стентирование, без предварительной баллонной дилатации, показало противоречивые результаты [9], возможно из-за того, что происходит протрузия мягких тромботических масс в просвет стента. Кроме этого, прямое стентирование в данной ситуации сопряжено с техническими трудностями.

В литературе описаны попытки предварительного консервативного лечения больных с массивным тромбозом коронарных артерий в сочетании с удовлетворительным

кровотоком и выполнением ЧКВ только через несколько суток от начала этой терапии. По данным китайских авторов у больных с тромбом TTG  $\geq 3$  по шкале TIMI thrombus grade score [10] и кровотоком TIMI 3-3 задержка стентирования как минимум на 7 дней обеспечила улучшение перфузии миокарда, более высокую фракцию выброса левого желудочка и уменьшение частоты событий MACE в течение 1 года наблюдения [11].

Отечественные авторы также обсуждают отсроченное стентирование у больных ОИМ с массивным коронарным тромбозом TTG > 3. После первоначального достижения кровотока TIMI 2-3 и продолжения противотромботической терапии, стентирование остаточного стеноза откладывалось в одной работе на 9 суток [12], в другой – на 2-5 дней [13]. В обеих работах такая тактика была признана безопасной, рецидивов заболевания не наблюдалось, во всех случаях отмечено уменьшение тромбоза, а феномена no-reflow во время стентирования не было. При этом на контрольной ангиографии обнаружено, что у 61% больных остаточный стеноз был < 75%, что позволило вообще не проводить этим больным стентирования [13].

Мы предположили, что задержка ЧКВ более, чем на одни сутки не рациональна, т.к. во-первых, теоретически повышает риск реокклюзии остаточного стеноза, во-вторых, приводит к задержке реабилитационных мероприятий, и, соответственно, удлинению госпитализации, и в-третьих, современной интенсивной противотромботической терапии в течение одних суток может быть достаточно для регрессии тромба и более безопасного стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА).

Целью работы была оценка безопасности и ангиографической эффективности двухэтапной реваскуляризации с отсроченным на одни сутки стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии при ее массивном тромбозе у больных с острым инфарктом миокарда.

Материал и методы. В исследование включались пациенты с острым инфарктом миокарда, у которых на экстренной инвазивной коронарной ангиографии (иКАГ) был обнаружен массивный тромбоз инфаркт-связанной коронарной артерии длиной > 3-х диаметров артерии при наличии кровотока TIMI 2-3. Диагноз инфаркта миокарда был верифицирован согласно современным рекомендациям [14]. Все больные получали нефракционированный гепарин, двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрел/тикагрелор), статины,  $\beta$ -блокатор. Критерий исключения – кардиогенный шок. При соответствии этим условиям, экстренное стентирование не выполнялось, больного возвращали в палату интенсивной терапии, продолжали

противотромботическое лечение и только через сутки больному повторно выполняли иКАГ и решали вопрос о стентировании ИСКА. Статистическая обработка результатов. Полученные в результате исследования фактические материалы в виде качественных и количественных клинических и инструментальных признаков составили компьютерную базу данных. Статистический биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 10.0. В таблицах и тексте качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли в процентах от общего количества больных в группе (n(%)). Проверка нормальности распределения производилась двумя методами: Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилки. В связи с ненормальным распределением средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде Me (Q1:Q4), где Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q4 – верхний квартиль.

Результаты. Согласно критериям включения/исключения в 2014-2017 гг в исследование было включено 12 больных. Клинико-anamнестические характеристики пациентов на момент выполнения первой иКАГ представлены в таблице 1. У 3 больных на догоспитальном этапе была выполнена тромболитическая терапия с косвенными признаками коронарной реперфузии. У двух больных на экстренной иКАГ была обнаружена окклюзия коронарной артерии (TIMI 0-1). После механической реканализации проводником с нераскрытым баллоном был достигнут кровоток TIMI 2 и выявлен массивный тромбоз КА. У всех остальных больных уже на первой иКАГ был обнаружен массивный тромбоз КА с кровотоком TIMI 2-3. Всем больным продолжена противотромботическая терапия: нефракционированный гепарин под контролем АЧТВ, аспирин, клопидогрел или тикагрелор.

Результаты. Согласно критериям включения/исключения в 2014-2017 гг в исследование было включено 12 больных. Клинико-anamнестические характеристики пациентов на момент выполнения первой иКАГ представлены в таблице 1. У 3 больных на догоспитальном этапе была выполнена тромболитическая терапия с косвенными признаками коронарной реперфузии. У двух больных на экстренной иКАГ была обнаружена окклюзия коронарной артерии (TIMI 0-1).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика группы

Количественные показатели, Ме (Q1:Q4)	
Возраст, лет	57 (53:61)
Время от начала ОИМ до 1-ой иКАГ, мин	185 (162,5:300)
Время от 1-ой иКАГ до 2-ой иКАГ, часы	23,5 (18:25,5)
Качественные показатели, n (%)	
Пол м/ж n(%)	8/4 (66/34)
Артериальная гипертензия n(%)	10 (83,3)
Ожирение n(%)	7 (58,3)
Сахарный диабет n(%)	4 (33,3)
Локализация ИМ передний/нижний n(%)	5/7 (42/58)
Острая сердечная недостаточность по Killip I/II/III (n)	5/5/2
ИСКА: ПНА/ ПКА/ ОА (n)	5/5/2
Кровоток по ТИМІ (n)	
ТИМІ 0	1
ТИМІ 1	1
ТИМІ 2	7
ТИМІ 3	3

После механической реканализации проводником с нераскрытым баллоном был достигнут кровоток ТИМІ 2 и выявлен массивный тромбоз КА. У всех остальных больных уже на первой иКАГ был обнаружен массивный тромбоз КА с кровотоком ТИМІ 2-3. Всем больным продолжена противотромботическая терапия: нефракционированный гепарин под контролем АЧТВ, аспирин, клопидогрел или тикагрелор. Двум больным дополнительно вводился ингибитор рецепторов тромбоцитов Пб/Ша (интегрилин и монофрам), еще одному вместо гепарина был назначен бивалирудин. Повторная иКАГ была выполнена в среднем через 23,5 часа. Как представлено в таблице 2., при этом обнаружена регрессия тромба у всех пациентов: у 7 пациентов - гемодинамически значимый стеноз  $\geq 75\%$  без визуальных признаков тромбоза, у 4 – гемодинамически значимый стеноз с остатками тромба, у одного больного – гемодинамически незначимый стеноз ( $< 50\%$ ) без тромбоза. Всем больных с гемодинамически значимыми инфаркт-связанными стенозами (11 больных) выполнено стентирование этих артерий стентами с лекарственным покрытием. При этом не наблюдалось ни одного случая феномена no-reflow. Летальных исходов, рецидивов заболевания не было. Среднее время госпитализации составило 11,9 дней.

Таблица 2 – Результаты повторной иКАГ

Характеристика инфаркт-связанного стеноза	Кол-во больных (n)	Стентирование	Феномен no-reflow.
Стеноз $\geq 75\%$ с остатками тромба	4	n-11	0%
Стеноз $\geq 75\%$ без признаков тромбоза	7		
Стеноз $< 50\%$ без признаков тромбоза	1	-	

Обсуждение результатов. Проведено только одно относительно большое рандомизированное исследование по отсроченному стентированию у больных ОИМ - DANAMI 3-DEFER [15], в котором 1215 больных были рандомизированы в соотношении 1:1. Независимо от наличия/отсутствия тромба в ИСКА, в основной группе при обнаружении кровотока TIMI 2-3 или достижении его «минимальным» вмешательством проводником и/или тромбаспирацией во время первичного ЧКВ выполнение стентирования задерживалось на 48 часов. В контрольной группе стентирование проводилось сразу, без задержки. Срок наблюдения за пациентами составил 42 месяца. Обнаружено увеличение частоты внепланового стентирования, но при этом - увеличение фракции выброса левого желудочка в группе с отсроченным стентированием. Различий по частоте летальности, рецидивов инфаркта миокарда и сердечной недостаточности не обнаружено. Авторы делают вывод, что необходимы дальнейшие исследования такой тактики лечения, в частности определение критериев для нее. Мы предполагаем, что эффект двухэтапной реваскуляризации мог быть «размыт» включением пациентов с отсутствием тромбов, или наличием тромбов небольших размеров, а также большим временем задержки стентирования.

Метаанализ, включающий 5 нерандомизированных и одно небольшое рандомизированное исследование с общим количеством в 590 пациентов показал, что отсроченное стентирование у больных инфарктом миокарда обеспечивает уменьшение частоты осложнений этой процедуры. Авторы также делают вывод, что нужны дополнительные исследования для уточнения показаний для такой тактики реваскуляризации [16]. Отличие нашей работы от выше цитируемых состоит в том, что мы, во-первых, включали больных только с массивным тромбозом ИСКА, а во-вторых - откладывали повторную иКАГ и стентирование только на сутки после первоначального достижения кровотока TIMI 2-3. Согласно нашим результатам этих суток активной

противотромботической терапии достаточно для лизиса интракоронарного тромба, что обеспечивает профилактику феномена no-reflow во время стентирования. Более раннее по сравнению с выше цитируемыми работами стентирование позволяет ускорить реабилитацию и уменьшить срок госпитализации.

Раннее рутинное ЧКВ в течение 24 часов после успешного тромболизиса показало преимущество по сравнению с выборочным/отсроченным ЧКВ в виде уменьшения частоты реинфарктов миокарда и рецидивов ишемии [17, 18], что и нашло свое отражение в клинических рекомендациях [1]. Но у больных с массивным тромбозом ИСКА при достижении кровотока ТМІ 2-3 риск ретромбоза на фоне адекватной противотромботической терапии получается меньше, чем риск феномена no-reflow во время экстренного стентирования. Поэтому тактика лечения с задержкой ЧКВ на одни сутки у этих больных, не предусмотренная современными рекомендациями, представляется более безопасной, чем экстренное ЧКВ согласно рекомендациям.

Недостатком настоящего исследования следует считать отсутствие контрольной группы, но это пилотное исследование, и результат в виде 100% профилактики феномена no-reflow у больных с наиболее высоким риском его развития дает основание предполагать о действительной безопасности такой тактики реваскуляризации и планировать более масштабное исследование.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с массивным тромбозом коронарной артерии при наличии кровотока ТІМІ 2-3 в инфаркт-связанной коронарной артерии продолжение консервативной противотромботической терапии в течение суток с последующей повторной инвазивной коронарной ангиографией является безопасной тактикой лечения, которая может уменьшать риск развития феномена no-reflow.

Разработка рекомендаций по использованию результатов исследования и сравнение с мировыми образцами

По результатам работы мы предлагаем следующие практические рекомендации:

У больных с массивным тромбозом коронарной артерии длиной >3-х диаметров артерии при наличии кровотока ТІМІ 2-3 в инфаркт-связанной коронарной артерии целесообразно продолжение консервативной противотромботической терапии в течение суток с последующей повторной инвазивной коронарной ангиографией, что позволит уменьшить риск развития феномена no-reflow.

### **РАЗДЕЛ 3 Разработка персонифицированного подхода к профилактике, ранней диагностике и терапии хронической сердечной недостаточности**

#### **3.1 Комплекс диагностических мероприятий по предикции прогрессирования сердечной недостаточности у детей с неревматическими болезнями миокарда**

Сердечная недостаточность у детей рассматривается как прогрессирующий клинический и патофизиологический синдром, вызываемый кардиоваскулярными и не кардиоваскулярными нарушениями, которые приводят к характерным признакам и симптомам, включая отёк, дыхательные расстройства, задержку роста, снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) и сопровождаемые циркуляторными, нейрогормональными и молекулярными нарушениями [1]. По данным J.D. Wilkinson с соавт. в детской популяции СН встречается гораздо реже, чем у взрослых, с ежегодной заболеваемостью ~ 1,1 на 100 000 детей в возрасте до 18 лет [2]. В последнее время наметились крайне негативные тенденции к росту числа детей, страдающих данной патологией. Причины ее развития в детской и взрослой популяциях значительно отличаются. Если для взрослых одними из основных причин являются ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония [3], то в детском возрасте прерогатива принадлежит ВПС, первичным и вторичным кардиомиопатиям [1]. Примерно треть всех детей с ВПС, включая ВПС с ФЕЖС, имеют признаки сердечной недостаточности [4]. Проведение паллиативных операций у этой группы пациентов способствует лишь замедлению прогрессирования СН и только в редких случаях полностью нивелирует ее развитие. Несмотря на проводимые паллиативные вмешательства, последствия физиологии единственного желудочка, особенно в случаях, когда правый желудочек находится в системной позиции, становятся очевидными на третьей декаде жизни пациентов [5].

Согласно современным представлениям, основная роль в развитии СН отводится симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системам и противостоящей им системе предсердного и мозгового натрийуретического факторов. Существует очень мало работ о значении нейрогормональных биомаркеров в ранней диагностике СН у детей [6] - [8].

Оценку биомаркёров, характеризующих активность данных систем, вполне логично использовать в ранней диагностике СН у детей, в том числе и с ФЕЖС и ДКМП [6] - [9].

Каждый этап гемодинамической коррекции ВПС с ФЕЖС повышает насыщение кислорода в крови, что при нормальной сократительной функции системного желудочка улучшает клиническое состояние пациентов и качество жизни в целом, одним из критериев качества жизни является переносимость физической нагрузки. Основным показателем, характеризующим деятельность сердечно-сосудистой системы является ТФН. В литературе мы не нашли данных по оценке толерантности к физической нагрузке у детей с ФЕЖС и ДКМП дошкольного возраста. Имеющееся описание тестов с физической нагрузкой не может быть использовано для наших пациентов, учитывая их возраст и особенности гемодинамики. В связи с этим разработка способов и алгоритма оценки толерантности к физической нагрузке у данной категории пациентов является актуальной.

Правильная и своевременная диагностика СН у детей с неревматическими заболеваниями миокарда, а также определение ее стадии нередко является трудной клинической задачей, поскольку признаки и симптомы этого прогрессирующего синдрома не всегда очевидны и специфичны, особенно у детей младшего возраста, которые не могут рассказать о своих жалобах. Вопросы ранней диагностики и эффективности проводимой терапии СН являются актуальной проблемой в детской кардиологии.

В настоящее время существует мало способов для комплексной оценки развития СН в детском возрасте с помощью высокотехнологичных методов исследования. Литературные данные в этом аспекте немногочисленны. Поиск ранних предикторов прогрессирования СН с помощью ультразвуковой оценки внутрисердечной гемодинамики в совокупности с определением биохимических маркеров СН и определением толерантности к физической нагрузке является весьма актуальным. Таким образом, все вышеперечисленное и послужило поводом для разработки данной медицинской технологии.

Цель данного фрагмента заключалась в том, чтобы оценить маркеры ЭД у детей с ДКМП и ФЕЖС через год после операции ТКПС.

Методы исследования и результаты. После подписания информированного согласия законным представителем пациента в данный фрагмент исследования были включены 27 пациентов: 16 детей в возрасте от 3 до 16 лет с ФЕЖС после ТКПС с экстракардиальным кондуитом через год после выполнения операции и 11 пациентов с

ДКМП в возрасте от 2 до 17 лет. Средний возраст пациентов составил -  $8 \pm 4,5$  года. Различий в возрастном аспекте выявлено не было.

Критериями включения в исследование были: II функциональный класс (ФК) СН по Нью-Йоркской классификации, адаптированной на детский возраст (NYHA в модификации Ross), верифицированная анатомия ФЕЖС, ДКМП, длительность наблюдения после ТКПС не менее года, отсутствие острых воспалительных заболеваний и обострения хронических заболеваний на момент исследования. Критерием исключения являлось отсутствие хотя бы одного из вышеперечисленного.

У всех пациентов был оценен объективный статус, определен ФК СН [5], определена толерантность к физической нагрузке с использованием Модифицированного Гарвардского степ-теста [6]. У всех пациентов были определены биохимические маркеры ЭД: уровень эндотелина-1 (ЭТ-1), стабильных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов).

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от анатомии. В 1 группу вошло 16 пациентов с ФЕЖС, во вторую - 11 детей с ДКМП. Группа детей с ДКМП сформирована в качестве группы сравнения, так как именно эта патология может рассматриваться как модель развития СН. Лабораторные методы исследования выполняли на базе клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии. Забор крови осуществлялся натошак из локтевой вены в специальную стерильную вакуумную систему «BD Vacutainer®» с антикоагулянтом ЭДТА (для получения плазмы, для этого кровь сразу центрифугировали). Полученную плазму декантировали, аликвотировали и замораживали при  $-40^{\circ}\text{C}$  до определения изучаемых показателей. Определение концентрации ЭТ-1 выполнено методом неконкурентного иммуноферментного анализа с использованием наборов Endothelin (1 - 21) («Biomedica»). Определение концентрации стабильных метаболитов оксида азота (NO) - нитрат- и нитрит-ионов ( $\text{NO}_3^-$  и  $\text{NO}_2^-$ ) - в плазме крови осуществлялось с помощью наборов фирмы-производителя «R&D System». Содержание стабильных метаболитов NO определяли по методу Грисса с колориметрическим обнаружением. Анализ общего содержания суммарных стабильных метаболитов NO осуществляли на основе ферментативного превращения нитратов в нитриты с помощью нитратредуктазы. Концентрацию нитрит-ионов определяли как после, так и до восстановления, что дало возможность анализировать содержание суммарных метаболитов NO, нитритов ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитратов ( $\text{NO}_3^-$ ). Результаты измерения выражали в мкмоль/л [7]. Ориентиром для нормальных показателей служили данные

здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группами наблюдения, которые были специально обследованы в рамках данной работы. Диапазон нормальных значений находился в следующих пределах: ЭТ-1 - 6,9 мкг/мл, нитрит-ион (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)-1,2 мкмоль/л, нитрат-ион (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) - 12,3 мкмоль/л.

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета программ MYSTAT 12 Version (SYSTAT Software, Inc, 2007). Для оценки нормальности распределения признака использовался критерий Колмагорова–Смирнова. Описание количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону было представлено в виде Me (IQR: 10-90%), где Me - медианное значение показателя, а (IQR: 10-90%) - интерквартильный разброс. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Для оценки достоверности различий для независимых выборок использовали критерий Манна-Уитни. Достоверность результата оценивалась при p < 0,05.

Таблица 1 – Уровень эндотелина-1 и стабильных метаболитов оксида азота у пациентов с ФЕЖС и ДКМП с ФКП СН по NYHA, (Me, IQR: 10-90%)

Маркеры эндотелиальной дисфункции	ФЕЖС (n=16)	ДКМП (n=11)	P
NO <sup>2-</sup> (мкмоль/л)	15,0 (IQR: 8,9-24,4)	16,5 (IQR: 10,0-22,0)	0,96
NO <sup>3-</sup> (мкмоль/л)	28,6 (IQR: 15,6-45,5)	29,3 (IQR: 16,9-40,2)	0,98
Эндотелин-1 (пг/мл)	51,2 (IQR: 6,2-165,5)	57,7 (IQR: 7,2-172,8)	0,82

Примечание – p – достоверность различий; n – количество обследованных. Пороговые значения эндотелина-1 и метаболитов оксида азота у пациентов с ФЕЖС и ДКМП: NO<sup>2-</sup> (нитрит азота) – 1,2 мкмоль/л, NO<sup>3-</sup> (нитрат азота) – 12,3 мкмоль/л, эндотелин-1 – 16,9 пг/мл.

Данные об уровнях ЭТ-1, нитратов и нитритов в крови у пациентов с ФЕЖС и детей ДКМП со II ФК СН по NYHA представлены в таблице 1. У пациентов с ДКМП и ФЕЖС показатели медианы ЭТ-1 превышали нормальные значения и составили

57,7пг/мл (IQR: 7,2-172,8) и 51,2пг/мл (IQR: 6,2-165,5) соответственно. Достоверных различий между группами получено не было (таблица 1).

При индивидуальном анализе у 6 (63,6%) детей с ДКМП и у 9 (56,3%) пациентов с ФЕЖС через год после операции ТКПС был выявлен повышенный уровень ЭТ-1. У пациентов с ФЕЖС повышение уровня ЭТ-1 может быть обусловлено длительной гипоксией и может являться ранним маркером риска развития легочной гипертензии с низким давлением в отдаленном послеоперационном периоде [8]. У детей с ДКМП повышение ЭТ-1, вероятно, может быть связано с патогенетическими механизмами, предшествующими развитию заболевания в виде воспалительного процесса в миокарде и повреждения эндотелия сосудов цитокинами [9].

Наряду с высокими показателями медианы значений ЭТ-1 у всех наших пациентов с ФЕЖС через год после операции ТКПС и с ДКМП было выявлено повышение медианы уровня стабильных метаболитов NO, при этом достоверных различий анализируемых параметров между группами наблюдения выявлено не было (таблица 1). При индивидуальном анализе только у трех пациентов (18,8%) с ФЕЖС через год после операции ТКПС и у трех детей (27,2%) с ДКМП показатели уровня нитрит-ионов находились в пределах нормальных значений. Напротив, индивидуальный анализ показателей уровня нитрат-ионов показал, что все пациенты, независимо от патологии имели повышенные значения изучаемого маркера (таблица 1). Данный факт можно рассматривать двояко. С одной стороны, повышение уровня стабильных метаболитов NO у наших пациентов может указывать на наличие компенсаторных механизмов, которые выполняют защитную функцию, вызывая генерализованную вазодилатацию и замедляя развитие легочной гипертензии. С другой стороны, полученные результаты можно рассматривать, как повреждающий фактор и результат прогрессирующего воспаления [10]. В литературе мы не нашли исследований, посвященные изучению ЭД у пациентов с ФЕЖС. Есть единичные сообщения о повышении концентрации стабильных метаболитов NO у пациентов с врожденными пороками сердца с признаками СН [11]. У пациентов с ДКМП большое значение в развитии ЭД имеет этиологический фактор, и большинство авторов считают таковым вирусный агент, который является определяющим лишь в острой стадии заболевания [12]. Дальнейшее развитие и прогрессирование миокардиального повреждения зависит от выраженности и направленности иммунных и особенно аутоиммунных реакций. Если у пациентов с ФЕЖС аспект ЭД в формировании СН в литературе не освещен, то у пациентов с ДКМП

он изучен более подробно. Наши данные в рамках проводимого исследования, согласуются с результатами ряда авторов [13].

До сих пор неизученными и спорными остаются механизмы, приводящие к ЭД. По результатам проведенных исследований, основные механизмы ЭД при СН многофакторны и могут включать в себя снижение биологической доступности NO из-за сниженной активности/экспрессии эндотелиальной синтазы NO и/или увеличения инактивации NO супероксид-анионами. В результате клинических и экспериментальных исследований получены косвенные свидетельства того, что при СН происходит увеличение производства свободных радикалов кислорода, которые способствуют ЭД, что, в свою очередь, способствует прогрессированию СН [1]. Таким образом, ЭД при СН является составной частью замкнутого круга прогрессирования. Вероятно, при исключении этого звена в будущем удастся приостановить или замедлить развитие СН и сохранить качество жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на более высоком уровне.

По другим данным, в основе ЭД лежит воспалительный процесс, в основе которого преобладает аутоиммунный компонент. При ДКМП ведущая роль будет отводиться вирусным агентам с последующим каскадом аутоиммунных реакций, особенно на ранних этапах формирования, что в последующем приведет к ЭД [12]. У пациентов с ФЕЖС ведущую роль может играть наличие кондуита и многоэтапная хирургическая коррекция, которые, в свою очередь, являются постоянным триггерным фактором аутоиммунного процесса. Мы можем предположить, что в обеих группах обследуемых ЭД можно объяснить результатом хронического воспаления эндотелия, что приводит к более раннему старению сосудистой стенки и, соответственно, к снижению количества эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) [14]. Снижение количества ЭПК связывают как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПК медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой в них потребностью, приводящей к быстрому истощению резервов. Имеются противоречивые данные относительно того, уменьшается ли при старении количество ЭПК или же страдает их функция [15]. В любом случае, при старении страдает неоангиогенез и репарация эндотелия, что соответственно усугубляет ЭД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный этап исследования имел целью выявить ранние маркеры ЭД, которая является одним из патогенетических механизмов формирования и прогрессирования сердечной недостаточности. В результате исследования показано, что у большинства пациентов с ФЕЖС через год после ТКПС и у детей с ДКМП, имевших ФК II СН по NYHA, были выявлены повышенные уровни ЭТ-1, что свидетельствует о наличии ЭД вне зависимости от этиопатогенеза ее возникновения. Повышение уровня стабильных метаболитов NO в обеих группах обследованных, скорее всего, свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса, по всей вероятности, аутоиммунного характера. Учитывая небольшой возраст заболевания наших пациентов, мы не можем исключить компенсаторное повышение стабильных метаболитов NO в ответ на повреждение сосудистой стенки свободными радикалами при формировании СН. Данный факт требует дальнейшего проспективного наблюдения.

## **РАЗДЕЛ 4 Персонафицированные подходы к проведению эндоваскулярных вмешательств с использованием стандартных и новых технологий**

### **4.1 Способ коррекции резистентности к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах**

В настоящее время для лечения ИБС наряду с медикаментозной терапией активно применяется ЧКВ и коронарное шунтирование. Но, несмотря на высокую эффективность ЧКВ, сохраняется риск тромботических осложнений и развития рестенозов, результатом которых является рецидив клиники ИБС. Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием (СЛП) значительно улучшило прогноз и привело к снижению частоты рестенозов. Все виды лекарственного покрытия угнетают процессы пролиферации клеток сосудистой стенки, тем самым значительно уменьшая гиперплазию интимы и процессы ремоделирования стенки сосуда. Но даже при использовании СЛП частота рестеноза может достигать 4,9-10%.

В то же время ЧКВ является тромбогенной процедурой, при проведении которой происходит локальное повреждение сосудистой стенки, что может инициировать процесс образования тромба. Кроме того, при имплантации СЛП процесс их эндотелизации удлиняется, что способствует сохранению очага локального воспаления и повышению тромбогенного риска на срок более 12 месяцев после процедуры.

В развитии атеротромботического процесса важнейшую роль играют тромбоциты. Их функция во многом обусловлена гликопротеиновым рецептором IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), так как именно конформационным изменением данного комплекса заканчивается процесс агрегации тромбоцитов. Активация тромбоцитов также приводит к запуску арахидонового каскада, вследствие чего образуется тромбоксан A<sub>2</sub>, который ведет к высвобождению содержимого α-гранул тромбоцитов и дополнительной секреции ряда активных веществ, в том числе тромбина, серотонина, АДФ и др. Они, в свою очередь, дополнительно активируют GPIIb/IIIa-зависимую агрегацию тромбоцитов через рецепторы, связанные с G-белком. АДФ реализует свой эффект через пуриновые рецепторы тромбоцитов – G<sub>q</sub>-связанный рецептор P2Y<sub>1</sub> и G<sub>i</sub>-связанный рецептор P2Y<sub>12</sub>. В свою очередь, рецептор P2Y<sub>12</sub> активирует GPIIb/IIIa через сигнальный путь, центральным звеном которого является фосфоинозитид-3-киназа. Изменение структуры и степени сродства рецепторов тромбоцитов определяется генетическими полиморфизмами. В литературе описаны полиморфные варианты генов как рецептора

GRПb/Ша, так и P2Y12. При носительстве этих полиморфных вариантов отмечена более высокая агрегационная активность тромбоцитов.

Именно поэтому всем пациентам, направляемым на процедуру стентирования коронарных артерий, показана ДАТ для предотвращения тромботических осложнений, включающая АСК и клопидогрела. Разные точки влияния АСК и клопидогрела на активность тромбоцитов обеспечивают аддитивность их действия. Однако несмотря на то, что при стентировании коронарных артерий ДАТ продемонстрировала высокую эффективность в снижении числа случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений, значимая часть больных слабо реагирует на терапию ангиагрегантами.

Цель исследования: изучить ассоциации полиморфизмов G681A гена CYP2C19, H1/H2 гена P2RY12 и T1565C гена ITGB3 со степенью агрегации тромбоцитов у больных ИБС на фоне приема клопидогрела и препаратов АСК среди жителей Западно-Сибирского региона.

Материал и методы. В исследование включили 166 больных хронической ИБС мужского пола в возрасте 57 (52; 63) лет, жителей Западно-Сибирского региона, проходивших обследование в НИИ кардиологии (Томск) и направленных на стентирование коронарных артерий. Все респонденты дали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз заболевания устанавливали на основании общепринятых клинико-диагностических критериев. В рамках стандартной ДАТ пациенты получали препараты АСК и клопидогрел [6].

Функциональную активность тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и АСК определяли с помощью теста индуцированной агрегации тромбоцитов методом оптической агрегометрии с использованием оригинальных реактивов на приборе AggRAM («Helena Laboratories», Великобритания). До проведения теста пациенты получали клопидогрел в суммарной дозе 300 мг и АСК в дозе 75—100 мг. В качестве индукторов агрегации использованы АДФ в концентрациях 2,5 и 5 мкМ и эпинефрин (адреналин) в концентрации 0,2 мкМ. За 0 агрегации принимали оптическую плотность обогащенной тромбоцитами плазмы, за 100% агрегации — бедной тромбоцитами плазмы.

Степень агрегации, индуцированной АДФ, применяли для оценки эффективности клопидогрела в подавлении функциональной активности тромбоцитов, поскольку активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с рецепторами P2Y12 тромбоцитов. Степень агрегации, индуцированной адреналином,

использовали для оценки эффективности препаратов АСК. Адреналин, активируя тромбоцитарные фосфолипазы, приводит к высвобождению арахидоновой кислоты и образованию тромбоксана А<sub>2</sub>. Адреналин более специфичен для оценки индивидуальной чувствительности к препаратам АСК [7].

Степень агрегации тромбоцитов менее 45% на фоне ДАТ, как при стимуляции АДФ 5 мкМ, так и адреналином, принимали за норму, показывающую наличие эффекта антиагрегантных препаратов. В тех случаях, когда степень агрегации тромбоцитов как с АДФ 5 мкМ, так и с адреналином превышала 68%, диагностировали наличие ВОРТ, т.е. резистентность к клопидогрелу или препаратам АСК. В исследуемой выборке отмечены случаи сниженной реакции тромбоцитов на ДАТ, когда степень агрегации меньше 68%, но более 45%.

Выделение ДНК из лейкоцитов проведено с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit («Promega», США). Генотипирование выполнено методом аллельспецифичной полимеразной цепной реакции («SNP-express», НПФ ЛИТЕХ, Россия) на амплификаторе T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США) с дальнейшей электрофоретической детекцией.

Для статистического анализа данных использовали пакет SPSS v. 13. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди—Вайнберга и частоту генотипов в разных группах проверяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного теста Фишера. Для сравнения степени агрегации использовали тест Крускала—Уоллиса и тест Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Результаты. В нашей выборке генотипы GG, GA, AA полиморфизма G681A (rs4244285) гена CYP2C19 выявлены у 124 (74,7%), 39 (23,5%), 3 (1,8%) пациентов соответственно. Генотипы H1H1, H1H2, H2H2 полиморфизма H1/H2 гена P2RY12 обнаружены у 126 (75,9%), 38 (22,9%), 2 (1,2%) больных ИБС. Носителями генотипов TT, TC, CC полиморфизма T1565C (rs5918) гена ITGB3 явились 103 (62%), 60 (36,2%), 3 (1,8%) обследованных. Распределение частот генотипов генов CYP2C19, P2RY12, ITGB3 не отклонялось от равновесия Харди—Вайнберга ( $p=0,974$ ;  $p=0,645$ ;  $p=0,083$  соответственно).

В общей выборке больных ИБС степень агрегации с АДФ 2,5 (n=132) составила 33,7 (24,8; 42) %. Агрегация при стимуляции АДФ - 50 (n=151) была 47,3 (39,2; 55,6) %, а агрегация с адреналином (n=115) - 52,3 (41,3; 67,3) %. Случаи ВОРТ на фоне клопидогрела выявлены у 17 (10,2%) пациентов. Степень агрегации у них находилась в пределах 61,1

(57,0; 77,7) % при АДФ 2,5 и 79,5 (71,7; 81,9) % при АДФ 5,0. Сниженная реакция обнаружена у 45 (27,1%) больных ИБС, степень агрегации составила 43,5 (39,3; 46,8) % при АДФ 2,5 и 55,4 (52,5; 60,2) % при АДФ 5,0. ВОРТ на фоне приема препаратов АСК имела у 27 (22,1%) пациентов, а агрегация в ответ на адреналин — 77,3 (72,6; 83,3) %. Сниженная реакция на АСК отмечена у 34 (27,9%) лиц. Степень агрегации у них составила 60,7 (53,6; 65,9) %.

Проведены сопоставления частот генотипов в группах пациентов с ВОРТ, сниженной и нормальной реакцией на прием антиагрегантов, а также сравнительный анализ степени агрегации тромбоцитов между носителями разных генотипов.

В группе пациентов, у которых выявлена ВОРТ на фоне клопидогрела, носителями генотипа GG гена CYP2C19 являлись 11 (64,7%), генотип GA отмечен у 6 (35,3%) больных ИБС. При этом среди лиц с резистентностью к клопидогрелу не было носителей генотипа AA. Частота аллеля 681A в данной группе составила 18%. В группе со сниженной реакцией на клопидогрел генотипы GG, GA, AA встречались соответственно с частотами 32 (71,1%), 12 (26,7%), 1 (2,2%). Частота аллеля 681A составила 16%. Распределение частот генотипов гена CYP2C19 в группах пациентов с ВОРТ, сниженной и нормальной реакцией на клопидогрел оказалось сопоставимым ( $p=0,655$ ). Однако у носителей аллеля 681A гена CYP2C19 отмечен наибольший показатель агрегации при стимуляции АДФ в обеих концентрациях (таблица 1), что свидетельствует о меньшей степени подавления клопидогрелом активности тромбоцитов при носительстве данного аллеля.

Таблица 1 – Степень агрегации тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от индуктора и полиморфных вариантов гена CYP2C19, %

Индуктор агрегации тромбоцитов	Генотип				p; p1
	GG	GA	AA	GA+AA	
АДФ 2,5 мкМ	31,5 (22,4; 41,3) (n=99)	38,0 (31,6; 43,9) (n=30)	38,5 (29,7; 39,3) (n=3)	38,1 (31,6; 43,8) (n=33)	0,055; 0,020
АДФ 5 мкМ	45,4 (37,5; 53,4) (n=112)	51,3 (45,3; 59,3) (n=36)	55,9 (45,9; 56,7) (n=3)	51,3 (45,3; 58,3) (n=39)	0,034; 0,010
Адреналин	49,6 (40,5; 65,8) (n=84)	59,0 (44,6; 74,0) (n=28)	72,8 (63,1; 75,9) (n=3)	59,6 (46,2; 74,1) (n=31)	0,132; 0,094

Примечание - p — для различий между носителями генотипов GG, GA, AA (тест Крускала—Уоллиса); p1 — для различий между GG и GA+AA (тест Манна—Уитни).

Проведен сравнительный анализ частоты разных аллельных вариантов гена CYP2C19 между группами пациентов с ВОРТ, сниженной и нормальной реакцией на препараты АСК. Результаты показали отсутствие различий ( $p=0,128$ ). При этом частоты генотипов GG, GA, AA в группе с ВОРТ составили 16 (59,3%), 9 (33,3%), 2 (7,4%), а в группе со сниженной реакцией — 26 (76,5%), 7 (20,6%), 1 (2,9%) соответственно. Агрегация на эпинефрин у носителей разных генотипов гена CYP2C19 также была сопоставимой (таблица 1).

В группах больных ИБС с разной чувствительностью к антиагрегантам проведен анализ распространенности генотипов гена P2RY12. Частоты генотипов H1H1, H1H2, H2H2 в группе с ВОРТ на фоне клопидогрела составили 13 (76,5%), 3 (17,6%), 1 (5,9%). Сниженная реакция на клопидогрел обнаружена у 32 (71,1%) гомозигот H1H1 и 13 (28,9%) гетерозигот H1H2. Реакция на АСК отсутствовала у 23 (85,2%) гомозигот H1H1 и 4 (14,8%) гетерозигот, а сниженная реакция определена у 24 (70,6%) носителей H1H1 и у 10 (29,4%) носителей H1H2. Между рассматриваемыми группами отсутствовали достоверные различия по распределению генотипов ( $p=0,358$  и  $p=0,414$ ). Кроме того, носители разных полиморфных вариантов оказались сопоставимы по степени агрегации в ответ на АДФ и адреналин (таблица 2).

Таблица 2 – Степень агрегации тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от индуктора и полиморфных вариантов гена P2RY12, %

Индуктор агрегации тромбоцитов	Генотип		
	H1H1	H1H2+H2H2	p
АДФ 2,5 мкМ	34,3 (26,5; 42,7) (n=99)	30,1 (21,7; 41,3) (n=33)	0,494
АДФ 5 мкМ	47,6 (39,2; 55,4) (n=111)	47,1 (38,3; 56,7) (n=40)	0,993
Адреналин	52,3 (41,3; 67,1) (n=91)	52,7 (41,3; 67,3) (n=24)	0,901

Примечание - p—для различий между группами H1H1 и H1H2+H2H2 (тест Манна—Уитни).

Не выявлено статистически значимой ассоциации между реакцией на клопидогрел и АСК и полиморфизмом T1565C гена ITGB3 ( $p=0,974$  и  $p=0,467$ ). В группе с ВОРТ на фоне клопидогрела 11 (64,7%) и 6 (35,3%) пациентов являлись носителями генотипов TT и

ТС, в группе со сниженной реакцией генотипы ТТ, ТС, СС встречались с частотами 29 (64,4%), 15 (33,3%), 1 (2,2%). Частоты вариантов ТТ, ТС, СС в выборке лиц, у которых отсутствовал ответ на АСК, составили 18 (66,7%), 8 (29,6%) и 1 (3,7%), а в выборке со сниженной эффективностью АСК - 20 (58,8%) и 14 (41,2%) (гомозиготы СС отсутствовали) и в выборке с нормальным ответом - 39 (63,9%) и 22 (36,1%) (гомозиготы СС отсутствовали). Степень агрегации при стимуляции АДФ и адреналином у носителей разных генотипов представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Степень агрегации тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от индуктора и полиморфных вариантов гена ITGB3, %

Индуктор агрегации тромбоцитов	Генотип				
	ТТ	ТС	СС	ТС+СС	p; p1
АДФ 2,5 мкМ	34,1 (25,2; 42,2) (n=86)	31,1 (21,9; 40,6) (n=43)	40,0 (36,8; 44,9) (n=3)	32,9 (22,0; 41,1) (n=46)	0,410; 0,636
АДФ 5 мкМ	47,6 (39,4; 55,4) (n=95)	46,2 (37,7; 55,4) (n=53)	57,4 (49,7; 60,5) (n=3)	46,3 (38,4; 56,4) (n=56)	0,600; 0,799
Адреналин	53,4 (41,7; 66,6) (n=73)	50,5 (38,5; 68,2) (n=41)	72,8  (n=1)	51,4 (38,5; 68,7) (n=42)	0,427; 0,730

Примечание - p - для различий между группами носителей генотипов ТТ, ТС, СС (тест Крускала-Уоллиса); p1 - для различий между группами ТТ и ТС+СС (тест Манна-Уитни).

Согласно данным литературы полиморфизм Н1/Н2 гена P2RY12 и полиморфизм Т1565С гена ITGB3 связаны с более высокой агрегационной активностью тромбоцитов [8] - [11], а носительство этих вариантов рассматривается как фактор риска сниженной эффективности антиагрегантов в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений.

Однако анализ результатов, полученных в нашей выборке, не выявил статистически значимых различий по степени агрегации на фоне приема клопидогрела и АСК у носителей разных генотипов как гена P2RY12, так и гена ITGB3. Более того, одинаковым оказалось и распределение частот генотипов в группах пациентов с разной реакцией на антиагреганты, что подтверждают полученные нами ранее данные [12]. Эти

результаты хорошо согласуются с выводами других исследователей, показавших отсутствие статистически значимой ассоциации генов P2RY12 и ITGB3 с ответом на антиагреганты [13, 14]. Это позволяет сделать вывод, что полиморфизмы H1/H2 гена P2RY12 и T1565C гена ITGB3 не вносят вклад (или он незначительный) в формирование резистентности к клопидогрелу и АСК у больных ИБС, жителей Западно-Сибирского региона.

Известно, что в образование активного метаболита клопидогрела, ингибирующего связывание АДФ с рецепторами P2Y12 и тем самым угнетающего агрегацию тромбоцитов, вовлечен белок CYP2C19. Замена G681A в гене CYP2C19 определяет изменение рамки считывания мРНК и синтез белка с низкой метаболической активностью [15], что обуславливает риск ВОРТ на фоне клопидогрела и увеличение вероятности развития тромбозов стентов [16]. Известно, что в разных этнических группах частота аллельных вариантов гена CYP2C19 варьирует. В нашей выборке больных ИБС, проживающих на территории Западно-Сибирского региона, частота аллеля 681A составила 14%, что соответствует данным, полученным для других европейских популяций [17]. Среди пациентов с ВОРТ и сниженной реакцией на клопидогрел частота аллеля 681A составила 16%, что также соответствует результатам, полученным для пациентов с ИБС в других европейских выборках [15, 16]. В рассматриваемой выборке мы получили статистически значимую ассоциацию носительства аллеля 681A полиморфизма G681A гена CYP2C19 с повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ. Есть все основания полагать, что выявление полиморфизма G681A гена CYP2C19 перед плановым эндоваскулярным вмешательством в клинической практике поможет прогнозировать эффективность антиагрегантной терапии и своевременно ее корректировать.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В выборке больных ИБС, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона, отсутствовала сопряженность полиморфизмов Н1/Н2 гена P2RY12 и Т1565С гена ITGB3 со степенью индуцированной агрегации тромбоцитов и частотой ВОРТ на фоне приема клопидогрела и АСК. Однако выявлена ассоциация между носительством аллеля 681А полиморфизма G681А гена CYP2C19 и повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, на фоне терапии клопидогрелом и АСК, что является фактором риска развития тромботических осложнений после стентирования коронарных артерий.

#### **4.2 Способ коррекции сниженной вариабельности ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца и депрессивными расстройствами**

В современной медицине нет другой более драматично и почти синхронно изменяющейся группы расстройств, какими являются депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2020 году депрессивные расстройства займут второе место в мире среди всех заболеваний после ишемической болезни сердца по уровню смертности, инвалидизации и потере трудоспособности (ВОЗ, Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2001). Распространенность депрессивных расстройств на популяционном уровне составляет от 2,5 до 10% [1]. В то же время, среди больных ИБС депрессивные состояния констатируются чаще - в 20% случаев, а после перенесенного инфаркта миокарда их частота повышается до 30-38% и коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболевания [2, 3]. Смертность у больных, перенесших инфаркт миокарда и страдающих депрессией, в 3–6 раз выше, чем у больных без расстройства психики [1]. Депрессия не только является фактором риска развития ИБС [4, 5, 6], но и значительно отягощает клиническое течение, а также влияет на прогноз заболевания [7, 8, 9]. Одним из наиболее важных механизмов влияния депрессии на прогноз ИБС является активация симпатико-адреналовой системы, влияющей на регуляцию ритма сердца и проявляющейся низкой вариабельностью ритма сердца, находящейся в прямой зависимости от степени выраженности депрессии [10]. Очевидно, что актуальность проблемы депрессии, наблюдающейся в общемедицинской практике, определяется не только ее распространенностью и дезадаптирующим влиянием, но и гиподиагностикой, а также отсутствием опыта применения антидепрессантов и необходимых знаний о психотропных препаратах. Представленные данные диктуют необходимость своевременного распознавания депрессии и проведения реабилитационных мероприятий у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, включающих не только медикаментозную и физическую реабилитацию с применением адекватных нагрузок, но и тщательный мониторинг психического состояния больных и своевременную психологическую и фармакологическую коррекцию депрессии. Антидепрессантами первого ряда у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями считаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, агонисты мелатониновых рецепторов. Учитывая, что пациентам ИБС в сочетании с аффективными расстройствами преимущественно назначаются антидепрессанты этой группы, важно оценить влияние терапии антидепрессантами на изменения показателей вариабельности

ритма сердца. Ожидается выявить благоприятное влияние антидепрессантов нового поколения на дисфункцию вариабельности ритма сердца у больных ИБС в сочетании с депрессией после перенесенного инфаркта миокарда, тем самым улучшить прогноз больных, уменьшив риск развития жизнеугрожающих аритмий. Внедрение разработанной новой медицинской технологии позволит оптимизировать тактику ведения и лечения пациентов с ИБС в сочетании с депрессивными расстройствами.

Методы исследования и результаты. В исследование было включено 79 больных с хронической ИБС (со стенокардией напряжения II-III функциональных классов), перенесшие острый инфаркт миокарда более 6 месяцев назад. Были сформированы две группы: первая - 50 больных ИБС с депрессией и вторая - 29 больных ИБС без депрессивной симптоматики. Диагноз депрессивное расстройство верифицировался психиатром. Пациентам были назначены антидепрессанты: 17 больных получали вальдоксан (1 подгруппа), 12 больных – препараты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС: феварин, флуоксетин) (2 подгруппа) в течение 6 месяцев. По разным причинам (преимущественно финансовым) 21 больной от приема антидепрессантов отказались (3 подгруппа). Исходно и через 6 месяцев проведено ХМЭКГ с помощью аппарата “SCHILLER MT – 200 Holter - ECG”.

ВРС определялась только на синусовом ритме. Оценивались следующие параметры временного анализа ВРС:

стандартное отклонение интервала RR (standart deviation, SDNN, мс);

стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты (standart deviation of all mean 5-minute normal sinus intervals over 24 hours, SDANN, мс);

процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (percentage of successive intervals differing by more than 50 ms, pNN50, %);

корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal R-R intervals, r-MSSD, мс);

среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам (percentage of successive internal differening by more than 50 ms, SDNNindex, мс);

За нормальные показатели ВРС мы принимали временные характеристики ритмограммы для здоровых лиц (J.T. Bigger et al., 1995): SDNN – 141±38 мс, SDANN – 127±35 мс, SDNN index – 54±15 мс, rMSSD – 27±12 мс, pNN50 – 9±7%.

Статистический анализ материалов был проведен с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows ver 10.0» фирмы «Stat Soft, Inc». Данные представлены в виде  $M \pm SD$ ;  $n$  (%);  $Me$  [25%; 75%]. Статистически значимым считалось различие при  $p < 0,05$ . Проверку на нормальность распределения фактических данных проводили с помощью критерия Шапиро-Вилка. При нормальном распределении выборки проверку достоверности различий оценивали с помощью  $t$ -критерия. В случае непараметрического распределения, при количестве групп = 2 применяли критерий Манна-Уитни. При количестве выборок более двух, во избежание эффекта множественных сравнений, применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа -  $H$ -критерий Краскала-Уоллиса. Для сравнения двух зависимых выборок по какому-либо признаку использовался  $t$ -критерий Стьюдента (при нормальном распределении выборки) и критерий Вилкоксона (при ненормальном распределении выборки). Для проверки достоверности различий качественных переменных использовали анализ таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$  Пирсона (при малых частотах - с поправкой Йетса на непрерывность).

Результаты. По основным клинико-демографическим характеристикам, по функциональному классу стенокардии напряжения, по гемодинамическим показателям, уровню холестерина и триглицеридов группы были сопоставимы ( $p < 0,05$ ).

Больные получали стандартное лечение стабильной стенокардии согласно Российским рекомендациям «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» ВНОК (второй пересмотр, 2008). Различий между исследованными группами по использованию групп препаратов не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Результаты сравнения данных ХМЭКГ в обеих группах представлены в таблице 1.

При сравнении полученных нами параметров ВРС с нормальными значениями у здоровых лиц (по данным литературы) обнаружено, что у больных обеих групп был снижен показатель  $SDNN$ , что свидетельствует об уменьшении общей активности variability ритма сердца. Также у всех пациентов были зарегистрированы низкие значения  $SDANN$ ,  $SDNNidx$ ,  $pNN50\%$ , отражающие активацию симпатического тонуса и подавление парасимпатического влияния.

Таблица 1 – Сравнение показателей ВРС у больных основной и контрольной групп по данным ХМЭКГ

Показатель	Первая группа n=50	Вторая группа n=29	P
SDNN, мс (Me [25%; 75%])	96 [83; 117]	110 [98; 127]	p=0,02
SDANN, мс (M ± SD)	80,5 [67; 94]	91 [79; 102]	p=0,03
SDNNindx, мс (M ± SD)	46,5 [38; 56]	55 [48; 66]	p=0,006
rMSSD, мс (Me [25%; 75%])	29 [23; 38]	33 [29; 45]	p=0,04
pNN50%, мс (Me [25%; 75%])	3,9 [2,4; 5,7]	5,7 [2,9; 12,6]	p=0,03

Полученные результаты свидетельствуют о ригидности сердечного ритма у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В то же время, у пациентов с депрессивными расстройствами в сравнении с больными без депрессий выявлены достоверно более низкие значения всех анализируемых нами параметров ВРС (SDNN, SDANN, SDNNindx, rMSSD, pNN50%). Таким образом, существует высокий риск развития угрожающих жизни аритмий у пациентов ИБС в сочетании с депрессивными расстройствами.

Исходно 1-я, 2-я, 3-я подгруппы по всем параметрам ВРС были сопоставимы (p>0,05). В дальнейшем пациенты продолжали получать подобранную стандартную терапию ИБС, которая не изменялась на протяжении 6 месяцев.

На фоне полугодовой терапии антидепрессантами между 2-й и 3-й подгруппами в динамике появились существенные отличия по показателям SDNN, SDANN SDNNindx и pNN50%. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение показателей ВРС у больных 2-й и 3-й подгрупп через 6 месяцев наблюдения

1	2	3	4
Показатель	Вторая подгруппа n=12	Третья подгруппа n=21	P
SDNN, мс (Me [25%; 75%])	110 [96; 140]	85,5 [75; 103]	p=0,008
SDANN, мс (M ± SD)	93,7 ± 22,9	72,7 ± 21,4	p=0,02
SDNNindx, мс (M ± SD)	55,8 ± 16,4	42,4 ± 10,8	p=0,01
rMSSD, мс (Me [25%; 75%])	31 [24; 51]	26,5 [25; 32]	p=0,4
pNN50%, мс (M ± SD)	7,8 ± 6,7	3,6 ± 1,8	p=0,02

Кроме того, появились значимые различия по двум параметрам variability ритма сердца между 1-й и 3-й подгруппами (SDANN ( $93,6 \pm 28,5$  vs  $72,7 \pm 21,4$ ,  $p=0,03$ ); rMSSD ( $36,5 [28,5; 51]$  vs  $26,5 [25; 32]$ ,  $p=0,02$ ).

Результаты анализа ВРС свидетельствуют о повышении общей активности вегетативной нервной системы, о подавлении симпатического и активации парасимпатического тонуса на фоне терапии антидепрессантами.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Наличие депрессивных расстройств у больных ишемической болезнью сердца способствует значительному снижению параметров variability ритма сердца, что является неблагоприятным прогностическим фактором течения коронарной болезни после перенесенного инфаркта миокарда. На фоне терапии антидепрессантами происходит повышение параметров variability ритма сердца, что говорит о вегеторегилирующем действии современных антидепрессантов на сердечно-сосудистую систему. Своевременная диагностика и правильная коррекция депрессивных расстройств у больных ИБС не только улучшает качество жизни, клиническое течение коронарной болезни, но и позволяет значительно снизить риск смерти. У пациентов ИБС в сочетании с депрессивными расстройствами для коррекции variability ритма сердца и улучшения прогноза в настоящее время перспективным методом можно рассматривать назначение современных групп антидепрессантов.

Внедрение рассматриваемой методики в практику позволит улучшить клиническое течение и прогноз больных ИБС в сочетании с депрессивными расстройствами.

## **РАЗДЕЛ 5 Закономерности развития и клинические последствия артериальной ригидности, сосудистые и метаболические эффекты длительной антигипертензивной и гиполипидемической терапии**

### **5.1 Способ прогнозирования повышенного артериальной жесткости у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающих терапию статинами**

Сочетание у пациента сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца является основанием для определения его сердечно-сосудистого риска как очень высокого, что отражает наибольшую вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Повышение артериальной жесткости, как известно, является независимым предиктором сердечно-сосудистого прогноза. Одним из маркеров жесткости артериальной стенки является сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ, CAVI - cardio-ankle vascular index). Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс позволяет оценить истинную жесткость стенки артерии вне зависимости от уровня артериального давления. Показано, что прогностически неблагоприятной является величина CAVI, составляющая более 9 ед. [1].

У пациентов с нарушением углеводного обмена, выявлена взаимосвязь CAVI с возрастом, повышением артериального давления (АД), наличием висцерального ожирения, индексом массы тела (ИМТ), уровнями общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы натощак и после приема пищи, гликированного гемоглобина [2]. У больных ИБС продемонстрирована взаимосвязь CAVI с возрастом и ИМТ [3], а у больных с АГ – с возрастом и уровнем креатинина крови [4]. Доказана корреляционная связь CAVI с АД, при этом у пациентов с СД она обнаруживалась как для систолического, так и для диастолического АД, тогда как у больных с АГ без нарушений углеводного обмена, СЛСИ был ассоциирован только с систолическим АД [5]. Показано, что влияние разных классов антигипертензивных препаратов на CAVI является класс-ассоциированным свойством и не зависит от степени снижения АД на фоне терапии [6].

Данные рандомизированных контролируемых исследований о влиянии статинов на артериальную жесткость весьма противоречивы и свидетельствуют о разнонаправленном влиянии статинов на эластические свойства аорты, артерий среднего калибра и скорость распространения пульсовой волны, что требует дальнейшего изучения [7].

Снижение уровня гликемии у пациентов с СД под влиянием сахароснижающей терапии может сопровождаться уменьшением жесткости сосудистой стенки, что проявляется уменьшением величины СЛСИ при динамическом наблюдении [8].

В настоящее время в литературе активно обсуждается роль глюкагона в развитии гипергликемии, патогенезе СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Проглюкагон может преобразовываться в глюкагон или в ряд гормонов-инкретинов, одним из которых является глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1). Предполагается, что усиление экспрессии глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы связано с развитием инсулинорезистентности и/или снижением функции  $\beta$ -клеток, а так же с дисбалансом инкретинов [9]. Известны эффекты глюкагона на сердечно-сосудистую систему и почки: положительный инотропный и хронотропный эффекты, усиление гломерулярной фильтрации и экскреции электролитов. Терапия ингибиторами дипептидилпептидазы-4 опосредованно снижает концентрацию глюкагона в крови, что, вероятно, лежит в основе улучшения сердечно-сосудистого прогноза на фоне их приема [10]. Хотя GLP-1 является мишенью для сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2 типа, изучение разнообразных эффектов данного инкретина продолжается. Сведения о характере воздействия глюкагона и GLP-1 на артериальную жесткость у пациентов с сочетанием кардиоваскулярных факторов риска в доступной нам литературе отсутствуют.

С учетом того, что возрастание регионарной артериальной жесткости является одним из независимых предикторов общей и сердечно-сосудистой смертности, и может отражать активацию процессов атеросклероза, инсулинорезистентности, хронического сосудистого воспаления и оксидативного стресса, представляется важным поиск факторов, способных предсказывать степень возрастания жесткости артериальной стенки у конкретного больного без использования для этого дополнительных приборов и медицинского персонала, и в случае высокой степени жесткости стенки магистральных артерий, несмотря на проведение кардиоактивной, липидснижающей и сахароснижающей терапии, использовать возможные методы коррекции этого состояния.

Целью нашей работы было изучение потенциальных взаимосвязей между патологически повышенными значениями сердечно-лодыжечного индекса САVI, отражающего высокий уровень регионарной артериальной жесткости, и исходными клинико-лабораторными параметрами у пациентов с атеросклерозом и его факторами риска, получающих липидснижающую терапию; выделение факторов, позволяющих

прогнозировать значительную степень возрастания регионарной артериальной жесткости в ходе медикаментозного снижения ХС ЛПНП у этой категории пациентов.

Материалы и методы. После подписания информированного согласия в исследование включены 76 пациентов (34/42 м/ж, возраст 64,0 (56,5-67,0) лет) с сочетанием АГ, СД 2 и ИБС. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Все пациенты находились на регулярной кардиоактивной и сахароснижающей терапии, большинство больных получали липидснижающую терапию. Уровень артериального давления (АД) на фоне проводимого лечения составил в среднем по группе 129 (120-140)/80 (70-80) мм рт.ст. В исследование не включались больные с СД типа 1, с острым инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 мес, с заболеваниями печени в активной фазе, с уровнем трансаминаз и креатинфосфокиназы крови, более чем в 2 раза превышающих верхнюю границу нормы, курильщики в случае употребления более 5 сигарет в сутки, при наличии беременности или в периоде лактации.

Оценка эластических свойств сосудистой стенки проводилась методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с оценкой сердечно-сосудистого индекса справа и слева (CAVI-R, CAVI-L,  $\text{средCAVI}=(\text{CAVI-R}+\text{CAVI-L})/2$ ). Методика проведения исследования: пациенту в положении лежа на спине на кушетке, в расслабленном состоянии, в тихом помещении при температуре комфорта на каждое плечо и голень накладываются манжеты, на правое и левое запястье устанавливаются электрокардиографические электроды, в область II межреберья слева от края грудины крепится микрофон фонокардиографа. Путем нажатия кнопки «СТАРТ» производится запуск процесса компрессии с целью регистрации показателей, далее следуют получение и распечатка автоматически получаемых результатов измерения.

В утренние часы натощак в положении пациента сидя на стуле осуществлялось взятие крови из кубитальной вены в объеме 10 мл в пробирку с коагулянтом для получения сыворотки крови. Полученный образец крови при комнатной температуре доставляли в клиничко-диагностическую лабораторию. Путем центрифугирования получали сыворотку крови для приготовления биообразцов для дальнейшего анализа. В полученной сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию глюкагона (пг/мл), в соответствии с инструкцией (Glucagon (1-29) (human, porcine, rat) (For human serum and plasma samples) EIA Kit, Cat. No. S-1349, Peninsula Laboratories International, Inc.), и GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) (7-36)

amide (human, bovine, guinea pig, mouse, rat) (for human serum and plasma samples) EIA Kit, Cat. No. S-1359, Peninsula Laboratories International, Inc.).

Концентрацию глюкозы и С-пептида определяли натощак и через 2 часа после стандартного завтрака. Уровень глюкозы оценивали ферментным (глюкозооксидазным методом) с помощью анализатора «Konelab» фирмы “ThermoFisher SCIENTIFIC” (США). Концентрацию С-пептида оценивали иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирмы "Monobind" (США).

Оценка чувствительности тканей к инсулину проводилась на основании расчета количественных индексов чувствительности к инсулину – HOMA и QUIKI.

Индекс HOMA (HOMeostatic Model Assessment) рассчитывали по формуле:

$$\text{HOMA index} = [(I_0) \cdot (G_0)] / 22,5, \text{ где}$$

$I_0$  – базальная гликемия (ммоль/л),  $G_0$  – базальная инсулинемия (мМЕд/мл).

Индекс QUIKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) вычисляли по формуле:

$$\text{QUIKI} = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)], \text{ где}$$

$I_0$  – базальная гликемия (ммоль/л),  $G_0$  – базальная инсулинемия (мМЕд/мл).

Пациентам измеряли офисное артериальное давление, рост и вес. Рассчитывали ИМТ, путем деления веса в килограммах на квадрат роста в метрах.

Статистический анализ материала проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков, для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее с указанием стандартного отклонения, для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану и межквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля. Сравнение количественных признаков проводили по критерию Манна-Уитни, сравнение качественных – с использованием таблиц сопряженности 2x2 по критерию хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Для определения взаимосвязей между исследуемыми переменными были построены скатерплоты. Для выявления факторов, позволяющих прогнозировать величину СЛСИ, использовали пошаговый однофакторный и многофакторный дискриминантный анализ. Значения принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Результаты. Все обследованные пациенты были разделены на две группы: пациенты со значением средСАVI < 9 (гр.1, n=36); и пациенты со значением средСАVI  $\geq$  9 (гр.2, n=40). При сравнении клинико-лабораторных данных пациентов двух групп, установлено, что пациенты с уровнем средСАVI  $\geq$  9 (гр.1) были старше, и, хотя все

включенные в исследование больные имели избыточную массу тела или страдали ожирением, пациенты гр.1 демонстрировали более высокие значения ИМТ - 33,4 (30,6-37,0) кг/м<sup>2</sup> в гр.1 vs 30,7 (28,7-32,2) кг/м<sup>2</sup> в гр.2. Межгрупповых различий концентраций глюкозы и С-пептида выявлено не было, тогда как концентрации глюкагона и GLP-1 были статистически значимо выше у пациентов гр.2, имеющих патологически высокие значения регионарной артериальной жесткости: 146,5 (105,5 -257,3) пг/мл и 3,2 (2,5-4,5) нг/мл vs 217,7 (121,9-388,2) пг/мл и 4,6 (3,0-6,5) нг/мл, соответственно.

В общей группе пациентов выявлена положительная ассоциация уровня средСАVI с концентрацией глюкагона ( $R=0,28$ ,  $p=0,046$ ) и отрицательная взаимосвязь с ИМТ ( $R=-0,34$ ,  $p=0,002$ ). Сильная положительная корреляционная связь обнаружена между значениями глюкагона и GLP-1 ( $R=0,80$ ,  $p<0,001$ ).

Группы пациентов не различались по характеру принимаемой кардиоактивной и липидснижающей терапии. В качестве сахароснижающей терапии в гр.1 чаще назначались препараты инсулина - 33% против 12,5% в гр.2 ( $p=0,052$ ). В общей группе пациентов выявлена отрицательная взаимосвязь инсулинотерапии со значением средСАVI ( $R=-0,29$ ,  $p=0,014$ ).

При однофакторном регрессионном анализе было установлено, что возраст, ИМТ и концентрация глюкагона выступают в качестве независимых предикторов патологического уровня САVI. В ходе многофакторного регрессионного анализа мы показали, что концентрация глюкагона имела прямую линейную взаимосвязь со значениями сред САVI, тогда как их независимой детерминантой являлся показатель ИМТ.

Для определения потенциальных факторов, способных предсказывать патологически повышенные значения САVI у пациентов с сочетанием АГ, СД2 и ИБС, из общей группы обследованных больных нами была выделена часть пациентов ( $n=38$ ). При разделении этих больных по величине индекса САVI на две группы – пациенты с физиологическими значениями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (средСАVI<9, 13 человек) и пациенты с патологическим его повышением (средСАVI≥9, 25 человек), обнаружено, что данные группы статистически значимо различаются по возрасту ( $p<0,001$ ), концентрации глюкагона ( $p=0,034$ ), ИМТ ( $p=0,020$ ) и систолическому АД (САД) ( $p=0,016$ ). Другие изученные параметры не продемонстрировали статистически значимых различий между двумя группами. Далее был проведен пошаговый многофакторный дискриминантный анализ, в котором в качестве зависимой переменной

рассматривали физиологический или патологический уровень САVI, а в качестве признаков-предикторов – концентрацию глюкозагона, ИМТ и САД. Возраст был исключен из анализа как статистически не значимый показатель. Была создана формула, обладающая статистической значимостью (Лямбда Вилкса=0,484,  $p<0,001$ ). Значение канонической линейной дискриминантной функции рассчитывается по формуле:

$$z=a+bx_1+cx_2+dx_3, \quad (1)$$

где  $z$  значение канонической линейной дискриминантной функции,

$a$  – константа,

$x_1$ - $x_3$  – значения переменных, соответствующих рассматриваемым показателям, коэффициенты  $b$ ,  $c$ ,  $d$  – весовые коэффициенты соответствующих показателей:

$$a=-4,3825$$

$x_1$  – концентрация глюкозагона в сыворотке крови натощак,

$$b=-0,0025,$$

$x_2$  - систолическое артериальное давление,

$$c=-0,0398,$$

$x_3$  - индекс массы тела,

$$d=0,3212.$$

Путем подстановки в данное уравнение средних значений показателей по каждой группе получены значения центроидов: для группы САVI<9 значение центроида равно 1,393, а для группы САVI≥9 значение центроида равно -0,724. Точка деления исследуемых групп (середина расстояния между центроидами) равна 0,344, то есть при значении  $z \geq 0,334$  прогнозируют физиологическое значение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, а при значении  $z < 0,334$  прогнозируют патологическое значение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Общий процент правильно классифицированных пациентов составил 84,2%, чувствительность – 92,0%, специфичность – 69,2%.

Клинический пример 1.

Пациентка З., 54 года, диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. ПИКС. Атеросклероз коронарных артерий. Гипертоническая болезнь III стадия. Дислипидемия. Сахарный диабет 2 типа. ХСН I, ФК 2 (NYHA). Регулярная терапия: амлодипин, метопролол, лизиноприл, аторвастатин, инсулин детемир, гликлазид. Концентрация

глюкагона на момент обследования 44,49 пг/мл, систолическое артериальное давление 112 мм рт.ст., индекс массы тела 38,53 кг/м<sup>2</sup>. При прогнозировании сердечно-лодыжечного сосудистого индекса использован разработанный способ:

$$z=-4,3825-0,0025\times 44,49-0,0398\times 112+0,3212\times 38,53=3,4255, \quad (2)$$

поскольку полученное значение  $z\geq 0,334$ , прогнозируют физиологическое значение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. При инструментальном измерении САVI составил 5,3 ед. справа, 5,4 ед. слева.

#### Клинический пример 2.

Пациентка П., 56 лет, диагноз: ИБС: Безболевая ишемия миокарда. Атеросклероз коронарных артерий. ПИКС. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Гипертоническая болезнь III стадия. Ожирение 1 ст. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Атеросклероз сонных артерий. Сахарный диабет 2 типа. ХСН I, ФК 1 (NYHA). Регулярная терапия: амлодипин, периндоприл, индапамид, аторвастатин, метформин, гликлазид. Концентрация глюкагона на момент обследования 635,65 пг/мл, систолическое артериальное давление 150 мм рт.ст., индекс массы тела 31,64 кг/м<sup>2</sup>. При прогнозировании сердечно-лодыжечного сосудистого индекса использован разработанный способ:

$$z=-4,3825-0,0025\times 635,65-0,0398\times 150+0,3212\times 31,64=-1,779, \quad (3)$$

поскольку полученное значение  $z< 0,334$ , прогнозируют патологическое значение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. При инструментальном измерении САVI составил 10,5 ед. справа, 11,1 ед. слева.

Предлагаемый способ апробирован у 38 больных и позволяет с высокой точностью прогнозировать патологический сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, что является основанием для коррекции терапии с целью снижения остаточного кардиоваскулярного риска у больных с сочетанием АГ, СД 2 и ИБС.

Обсуждение. В настоящее время большое внимание уделяется поиску эффективных и современных методов оценки сердечно-сосудистых рисков у конкретного больного, позволяющих проводить индивидуализированную профилактику, так как сердечно-сосудистая патология продолжает занимать ведущее место в структуре общей

смертности. Снижение эластичности артериальной стенки является одним из проявлений повреждения сосудистой стенки, нарушения ее функции и развития атеросклероза. Как известно, артериальная ригидность представляет собой независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2,5].

Показано, что глюкагон участвует не только в поддержании гомеостаза глюкозы в организме, но и оказывает положительный инотропный и хронотропный эффекты на сердечно-сосудистую систему. Эффекты и механизмы действия гормона-инкретина GLP-1 менее изучены, и вызывают активный интерес исследователей в последние годы. При этом данные о характере воздействия глюкагона и GLP-1 на артериальную жесткость у пациентов с сердечно-сосудистой патологией или ее факторами риска отсутствуют.

Наши данные продемонстрировали прямую линейную взаимосвязь между концентрациями GLP-1 и глюкагона, а также впервые показали наличие прямой ассоциации между содержанием глюкагона и патологически повышенной регионарной артериальной жесткостью у пациентов с АГ, СД 2 и документированной ИБС. Мы впервые показали, что высокие концентрации глюкагона являются независимым маркером-предиктором патологически повышенных значений сердечно-сосудистого индекса.

Можно предположить, что высокие уровни глюкагона совместно с повышением GLP-1 способствуют снижению массы тела. Так, в литературе встречаются данные об обратной взаимосвязи между ИМТ и САВИ [11]. Не исключено, что относительно более высокая масса тела может играть протективную роль в отношении жесткости стенки магистральных артерий за счет больших метаболических резервов или сниженного ответа на стимулы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

С другой стороны, известно, что глюкагон способствует повышению уровня внутриклеточного кальция. Согласно «мембранной» теории развития гипертонической болезни, усиленное поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки резистивных сосудов, повышает тонус артериол и способствует росту АД [12].

Полученная нами формула, таким образом, отражает взаимосвязь двух возможных механизмов влияния глюкагона на ригидность сосудов: за счет изменения массы тела (снижение ИМТ) и по причине увеличения содержания внутриклеточного кальция (повышение АД).

Вместе с тем, в реальной клинической практике не всегда доступно определение уровня жесткости артериальной стенки у пациентов в силу отсутствия необходимого

оборудования, нехватки медицинского персонала. Нами был разработан способ прогнозирования патологически высокого уровня САVI у больных с сочетанием АГ, СД2, ИБС на фоне проведения липидснижающей терапии. Для его использования необходимо определение содержания глюкогона в сыворотке крови натощак методом иммуноферментного анализа, измерение систолического артериального давления, расчет индекса массы тела, после чего высчитывается значение канонической линейной дискриминантной функции по вышеуказанной формуле, результат которой указывает на уровень САVI у конкретного больного. Чувствительность метода составила – 92,0%, специфичность – 69,2%.

В литературе есть информация о ранее разработанном способе определения показателя жесткости сосудистой стенки у больных АГ с абдоминальным ожирением, в нем проводилось построение математической модели нейронной сети с последующим предсказанием повышенной жесткости сосудистой стенки с использованием биохимических параметров сыворотки крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, эндотелин-1, гомоцистеин, С-реактивный белок) [13]. Однако данный способ, в отличие от предложенного нами, является весьма дорогостоящим. Более близких прототипов нашей методики в проанализированной патентной и научно-медицинской литературе не обнаружено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам настоящего исследования патологически повышенные значения сердечно-лodyжечного сосудистого индекса ассоциированы с исходным уровнем глюкогона, индексом массы тела, систолическим артериальным давлением и возрастом пациентов, получающих липидснижающую терапию. Для прогнозирования повышенной регионарной артериальной жесткости, отражающей сохранение высокого остаточного сердечно-сосудистого риска в ходе медикаментозного снижения холестерина липопротеинов низкой плотности, у этой категории пациентов в рамках созданной модели предлагается использовать определение содержания в крови глюкогона в сочетании с оценкой простых клинических показателей - индекса массы тела и систолического артериального давления.

### **Внедрение медтехнологии:**

1. Способ прогнозирования повышения артериальной жесткости у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающих терапию статинами: пат. 2584350 Рос. Федерация: Винницкая И.В., Кошельская О.А., Сулова Т.Е., Кравченко Е.С., Карпов Р.С.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "НИИ кардиологии". - № 2015114903; заявка 20.04.15; зарег. 21.04.16.
2. Способ прогнозирования уровня сердечно-лodyжечного сосудистого индекса у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: пат. 2656535 Рос. Федерация: Кравченко Е.С. Сушкова А.С., Кошельская О.А., Кологривова И.В., Винницкая И.В., Сулова Т.Е.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ). – №2017120913. заявл. 14.08.2017, опубл. 05.06.2018, Бюл. №16.
3. Кравченко Е.С., Сулова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Сушкова А.С., Мангатаева О.С. Глюкогон, глюкогоноподобный пептид 1 и сердечно-лodyжечный сосудистый индекс у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска // материалы Российского национального конгресса кардиологов (25-28 сентября 2018 г., Москва)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБЩЕЕ)

В отчетном году разработано 13 новых медицинских технологий, из них диагностике заболеваний с клиническими проявлениями посвящено 11 и 2 технологии по вторичной профилактике. Кроме того продолжались клинико-инструментальные и лабораторные исследования, направленные на разработку 10 новых медицинских технологий.

Установлено, что особенностью патогенеза острой декомпенсации ХСН является сочетание ишемии миокарда и воспаления в ткани сердца, при этом в большинстве случаев вирус-позитивное. Рекомендовано использование эндомиокардиальной биопсии у больных с декомпенсацией ХСН и/или продолжающимся неблагоприятным ремоделированием сердца после оптимальной реваскуляризации миокарда при резистентности к медикаментозному лечению. Выявлено, что снижение апикальной ротации ЛЖ и ее систолической скорости у больных с ишемической ХСН и систолической дисфункции ЛЖ, с учетом отсутствия клинического улучшения после оптимальной реваскуляризации миокарда, может являться дополнительным критерием сопутствующего воспаления в миокарде. Наиболее выявляемыми вирусными антигенами были антигены энтеровируса и вируса герпеса человека 6. Показано, что ОКС при необструктивном поражении коронарных артерий представляет гетерогенную группу больных ОИМ, НС, миокардитом, острым расслоением аорты, посттравматическим кардиосклерозом, ВПС и синдромом WPW. Выявлена высокая диагностическая точность МРТ сердца с контрастированием в дифференциальной диагностике миокардита у этой категории больных.

Носительство аллеля 681А полиморфизма G681A гена CYP2C19 связано с повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, на фоне терапии клопидогрелом и АСК, что может рассматриваться как риск развития тромботических осложнений после стентирования коронарных артерий. Разработан способ двухэтапной коронарной реперфузии миокарда при тромботической окклюзии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. У больных с массивным тромбозом коронарной артерии длиной >3-х диаметров артерии при наличии кровотока ТІМІ 2-3 в инфаркт-связанной коронарной артерии целесообразно продолжение консервативной противотромботической терапии в течение суток с последующей повторной инвазивной коронарной ангиографией, что позволит уменьшить риск развития феномена no-reflow.

По данным МР-томографии с парамагнитным контрастным усилением артериальной стенки определены маркеры, позволяющие разрабатывать подходы к прогнозированию осложнений патологии нисходящей аорты. Установлено, что патологически повышенные значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, ассоциированы с исходным уровнем глюкозагона, индексом массы тела, систолическим артериальным давлением и возрастом пациентов, получающих липидснижающую терапию. Предложена модель для прогнозирования повышенной регионарной артериальной жесткости, отражающей сохранение высокого остаточного сердечно-сосудистого риска в ходе медикаментозного снижения холестерина липопротеинов низкой плотности. Созданная модель предлагает использовать определение содержания в крови глюкозагона в сочетании с оценкой простых клинических показателей - индекса массы тела и систолического артериального давления.

В результате исследования показано, что у большинства пациентов с ФЕЖС через год после ТКПС и у детей с ДКМП, имевших ФК II СН по НУНА, выявляются повышенные уровни ЭТ-1, что свидетельствует о наличии ЭД вне зависимости от этиопатогенеза ее возникновения. Повышение уровня стабильных метаболитов NO, скорее всего, свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса, по всей вероятности, аутоиммунного характера. Учитывая небольшой возраст пациентов, нельзя исключить компенсаторное повышение стабильных метаболитов NO в ответ на повреждение сосудистой стенки свободными радикалами при формировании СН.

Разработана и апробирована оригинальная методика определения показателей коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ. Определены аналитические показатели методики. Предложена методика коррекции сниженной вариабельности ритма сердца у больных с хронической ИБС (перенесших острый инфаркт миокарда) в сочетании с депрессией, используя дополнительно к стандартной терапии ИБС современные антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); агонисты мелатонинергических рецепторов МТ1 и МТ2 и антагонисты серотониновых 5-НТ2С-рецепторов).

Результаты исследований представлены в 10 статьях и 12 патентах.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

### К вВОДНОЙ ЧАСТИ

1. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., Knudtson M., Dada M., Casperson P., Harris C.L., Chaitman B.R., Shaw L., Gosselin G., Nawaz S., Title L.M., Gau G., Blaustein A.S., Booth D.C., Bates E.R., Spertus J.A., Berman D.S., Mancini G.B., Weintraub W.S. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356(15). – P. 1503-16.
2. Cortigiani L., Sicari R., Desideri A., Bigi R., Bovenzi F., Picano E. VIDA (Viability Identification with Dobutamine Administration) Study Group. Dobutamine stress echocardiography and the effect of revascularization on outcome in diabetic and non-diabetic patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9(10). – P. 1038-43.
3. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S., Galderisi M., Bovenzi F., Picano E., Sicari R. Prognostic effect of coronary flow reserve in women versus men with chest pain syndrome and normal dipyridamole stress echocardiography // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106(12). – P. 1703-8.
4. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D., Voigt J.U., Zamorano J.L.; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 9(4). – P. 415-37.
5. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D., Voigt J.U., Zamorano J.L. European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30(3). – P. 278-89.
6. Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Оценка фракционного резерва коронарного кровотока // *Кардиология.* – 2012. – № 8. – С. 66-71.
7. Braden G.A. Chronic total coronary occlusions // *Cardiol. Clin.* – 2006. – Vol/ 24(2). – P. 247-54.
8. Courtis J., Rodés-Cabau J., Larose E., Potvin J.M., Déry J.P., Larochellière R.D., Côté M., Cousterousse O., Nguyen C.M., Proulx G., Rinfret S., Bertrand O.F. Usefulness of coronary

fractional flow reserve measurements in guiding clinical decisions in intermediate or equivocal left main coronary stenoses // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103(7). – P. 943-9..

9. Youn H.J., Foster E. Demonstration of coronary artery flow using transthoracic Doppler echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17(2). – P. 178-85.

10. Sandstede J.1., Machann H., Machann W., Beer M., Johnson T., Harre K., Pabst T., Kenn W., Hahn D. Interindividual-variability of the analysis of regional myocardial wall function after myocardial infarction and revascularization // *Rofo.* – 2002. – Vol. 174(9). – P. 1147-53.

11. Buchalter M.B., Weiss J.L., Rogers W.J., Zerhouni E.A., Weisfeldt M.L., Beyar R., Shapiro E.P. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81(4). – P. 1236-44

12. Amundsen B.H., Helle-Valle T., Edvardsen T., Torp H., Crosby J., Lyseggen E., Støylen A., Ihlen H., Lima J.A., Smiseth O.A., Slørdahl S.A. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47(4). – P. 789-93.

13. Leitman M., Lysyansky P., Sidenko S., Shir V., Peleg E., Binenbaum M., Kaluski E., Krakover R., Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17(10). – P. 1021-9.

14. Buchalter M.B., Rademakers F.E., Weiss J.L., Rogers W.J., Weisfeldt M.L., Shapiro E.P. Rotational deformation of the canine left ventricle measured by magnetic resonance tagging: effects of catecholamines, ischaemia, and pacing // *Cardiovasc. Res.* – 1994. – Vol. 28(5). – P. 629-35.

15. Kroeker C.A., Tyberg J.V., Beyar R. Effects of ischemia on left ventricular apex rotation. An experimental study in anesthetized dogs // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92(12). – P. 3539-48.

16. Moon M.R., Castro L.J., DeAnda A., Daughters G.T. 2nd, Ingels NB Jr, Miller DC. Effects of left ventricular support on right ventricular mechanics during experimental right ventricular ischemia // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90(5 Pt 2). – P. II92-101.

17. Hansen D.E., Daughters G.T. 2nd, Alderman EL, Ingels NB, Stinson EB, Miller DC. Effect of volume loading, pressure loading, and inotropic stimulation on left ventricular torsion in humans // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83(4). – P. 1315-26.

18. Pratali L., Molinaro S., Corciu A.I., Pasanisi E.M., Scalese M., Sicari R. Feasibility of real-time three-dimensional stress echocardiography: pharmacological and semi-supine exercise // *Cardiovasc Ultrasound*. – 2010. – Vol. 24. – P. 8:10.
19. Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Ефремов А.В., Тепляков А.Т., Пустоветова М.Г., Сафронов И.Д., Торим Ю.Ю. Роль цитокиновой агрессии в развитии хронической сердечной недостаточности // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2011. – № 4 (127). – С. 29-31.
20. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // *Clin. Chem*. – 2008. – Vol. 54(1). – P. 24-38.
21. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis // *J. Intern. Med*. – 2008. – Vol. 263(5). – P. 517-27.
22. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. О двух вариантах вирусного повреждения миокарда // *Кардиология*. – 2011. – Т. 51, № 1. – С. 109–111.
23. Бернс С.А., Киприна Е.С., Шмидт Е.А., Веремеев А.В., Барбараш О.Л. Динамика изменений уровней цитокинов на госпитальном этапе у больных с различными клиническими вариантами острого коронарного синдрома // *Медицинская иммунология*. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 33-40.
24. Qian G.R., Shi J., Cao Y.L., Xu Y.F., Chui P.C. Properties of MSW fly ash-calcium sulfoaluminate cement matrix and stabilization/solidification on heavy metals // *J. Hazard. Mater*. – 2008. – Vol. 152(1). – P. 196-203.
25. Rychli K., Kaun C., Hohensinner P.J., Rega G., Pfaffenberger S., Vyskocil E., Breuss J.M., Furnkranz A., Uhrin P., Zaujec J., Niessner A., Maurer G., Huber K., Wojta J. The inflammatory mediator oncostatin M induces angiotensin 2 expression in endothelial cells in vitro and in vivo // *J. Thromb. Haemost*. – 2010. – Vol. 8(3). – P. 596-604.
26. Синькеев М.С., Скворцов Ю.И., Михайленко О.А. Сравнительный анализ эффективности методов реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 756-764.
27. Кузнецова И.Э., Церетели Н.В., Сухоруков О.Е., Асадов Д.А. Чрескожные коронарные вмешательства с использованием лекарственных стентов: прошлое, настоящее и будущее (обзор данных литературы) // *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. – 2013. – № 32. – С. 45-50.
28. Сухина И.А., Поляков А.С., Семелев В.Н., Никитин В.Ю., Иванов А.М., Колубаева С.Н., Никитин Ю.В. Взаимосвязь вариабельности иммунофенотипа

хронического лимфоцитарного лейкоза с прогнозом и молекулярно-генетическими аномалиями // Поликлиника. – 2014. – Т. 1, № 4. – С. 33-37.

29. Stefanini G.G., Kalesan B., Serruys P.W., Heg D., Buszman P., Linke A., Ischinger T., Klauss V., Eberli F., Wijns W., Morice M.C., Di Mario C., Corti R., Antoni D., Sohn H.Y., Eerdmans P., van Es G.A., Meier B., Windecker S., Jüni P. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378(9807). – P. 1940-8.

30. Swenson J.R., Doucette S., Fergusson D. Adverse cardiovascular events in antidepressant trials involving high-risk patients: a systematic review of randomized trials // *Can. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 51(14). – P. 923-9.

31. Whang W. Davidson KW. Is it time to treat depression in patients with cardiovascular disease? // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120(2). – P. 99-100.

32. Honkola J., Hookana E., Malinen S., Kaikkonen K.S., Juntila M.J., Isohanni M., Kortelainen M.L., Huikuri H.V. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary // *Event. Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33(6). – P. 745-51.

33. Смулевич А.Б., Корнетов А.Н., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2003. – Т.5, № 5. – С. 195-198.

34. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // *Кардиология*. – 2004. – Т. 44, № 2. – С. 72.

35. Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Мареев Ю.В., Ситникова М.Ю., Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность. Руководство. Москва, 2010.

36. Roger V.L. Myocardial infarction outcomes: "the times, they are a-changin.." // *Circ Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2010. – Vol. 3(6). – P. 568-70.

37. Rolande D.M., Fantini J.P., Cardinalli Neto A., Cordeiro J.A., Bestetti R.B. Prognostic determinants of patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2012. – Vol. 98(1). – P. 76-84.

38. Liu L., Eisen H.J. Epidemiology of heart failure and scope of the problem // *Cardiol. Clin.* – 2014. – Vol. 32(1). – 1-8, vii.

39. John J.V., McMurray, Stamatis Adamopoulos, Stefan D., Anker, Angelo Auricchio, Michael Böhm, Kenneth Dickstein, Volkmar Falk, Gerasimos Filippatos, Cândida Fonseca et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The

Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, Issue 14. – P. 1787–1847.

40. Hsu D.T. Can non-invasive methodology predict rejection and either dictate or obviate the need for an endomyocardial biopsy in pediatric heart transplant recipients? // *Pediatr. Transplant.* – 2005. – Vol. 9(6). – P. 697-9.

41. Terestchenko S.N., Demidova I.V., Kobalava Zh.D., Dzhaiani N.A., Moiseev V.S. Structural and functional state of left ventricle and efficacy of an angiotensin converting enzyme perindopril in patients with heart failure after myocardial infarction: relation to angiotensin converting enzyme gene polymorphism // *Кардиология.* – 2000. – Т. 40, № 1. – С. 34-37.

42. Gubaev K.I., Nasibullin T.R., Mustafina O.E., Zakirova A.N. Association of polymorphic markers I/D of gene ace and A1166C of gene AT2R1 with ischemic chronic heart failure in the russian and tatar populations of bashkortostan republic // *Russian J. of Genetics.* – 2006. – Т. 42, № 12. – С. 1447-1451.

43. Кузнецова Т.Ю., Дуданов И.П., Гаврилов Д.В., Парфенова Е.В., Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Макаревич П.И. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией и полиморфизмы glu298asp гена эндотелиальной No-синтазы и C242T/P22R/HOX гена NADPH-оксидазы // *Журнал сердечная недостаточность.* – 2007. – Т. 8, № 6 (44). – С. 274-278.

44. Kitsios G., Zintzaras E. Genetic variation associated with ischemic heart failure: a HuGE review and meta-analysis // *Am. J Epidemiol.* – 2007. – Vol. 166(6). – P. 619-33.

45. Pilbrow A.P., Palmer B.R., Frampton C.M., Yandle T.G., Troughton R.W., Campbell E., Skelton L., Lainchbury J.G., Richards A.M., Cameron V.A. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49(2). – P. 322-7.

46. Schelleman H., Klungel O.H., Witteman J.C., Hofman A., van Duijn C.M., de Boer A., Stricker B.H. Pharmacogenetic interactions of three candidate gene polymorphisms with ACE-inhibitors or beta-blockers and the risk of atherosclerosis // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 64(1). – P. 57-66.

47. Beitelshes A.L., Zineh I. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) pharmacogenomics: implications in heart failure management // *Heart Fail. Rev.* – 2010. – Vol. 15(3). – P. 209-17.

48. Litonjua A.A., Gong L., Duan Q.L., Shin J., Moore M.J., Weiss S.T., Johnson J.A., Klein T.E., Altman R.B. Very important pharmacogene summary ADRB2 // *Pharmacogenet Genomics*. – 2010. – Vol. 20(1). – P. 64-9.
49. Gaggin H.K., Januzzi J.L. Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2013. – Vol. 1832(12). – P. 2442-50.
50. Kelly N.P., Januzzi J.L. Jr. The role of B-type natriuretic Peptide testing in guiding outpatient heart failure treatment // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med*. – 2013. – Vol. 15(4). – P. 397-409.
51. La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R., Barlera S., Bernardinangeli M., Veniani M., Nicolosi G.L, Marchioli R., Tavazzi L. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial // *Eur. J. Heart Fail*. – 2012. – Vol. 14 (12). – P. 1410-9.
52. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure // *Eur. Heart J*. – 2012. – Vol. 33(9). – P. 1058-66.
53. Харченко Е.П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры // *Кардиология*. – 2012. – Т. 52, № 3. – С. 53-64.
54. Березикова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н., Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Самсонова Е.Н., Тепляков А.Т., Торим Ю.Ю. Цитокиновый профиль при хронической сердечной недостаточности // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 57-60.

## **К разделу 1.1**

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения в России // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2002. – № 3. – С. 4–8.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* – 2007. – Т. 8, № 6 – С. 7–14.
3. 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) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso et al. // *Eur. Heart J*. – 2014. – No.37. – P. 2541–2619.

4. Fractional flow reserve guided revascularization: practical implications of a diagnostic Gray zone and measurement variability on clinical decisions / R. Petraco, S. Sen, S. Nijjer et al. // *J Am Coll Cardiol Interv.* – 2013. – Vol. 6. – P. 222–225.
5. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study / N.J. Pijls, P. van Schaardenburgh, G. Manoharan et al. // *J. Am. Col.l Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 2105–2111.
6. Мочула А.В., Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2015. – № 12. – С. 845-848.
7. Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метода идентификации многососудистого поражения коронарного русла // *Вестник рентгенологии и радиологии.* – 2016. – Т. 97, № 5. – С. 289-295.
8. Mochula A., Zavadovskyi K., Andreev S., Lishmanov Y.U. Dynamic single-photon emission computed tomography data analysis: Capabilities for determining functional significance of coronary artery atherosclerosis // *MATEC Web of Conferences.* – 2016. – No.79. – P. 1-6.
9. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J., Travin M.I., Verberne H.J. Stress protocols and tracers // *J. Nucl. Cardiol.* – 2006. – No.6. – P. 80-90.
10. Способ неинвазивной оценки резерва миокардиального кровотока [Текст]: пат. 2578179 Рос. Федерация: МПК А61В 6/03, А61К 49/06/ Мочула А.В., Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии". – N 2015108267/14; заявл. 10.03.15; опубл. 20.03.2016, Бюл. N 8. – 11 с.
11. Wells R.G., Timmins R., Klein R., Lockwood J., Marvin B., deKemp R.A., Wei L., Ruddy T.D. Dynamic SPECT Measurement of Absolute Myocardial Blood Flow in a Porcine Model // *J. Nucl. Med.* – 2014. – Vol. 55, No.10. – P. 1685-91.
12. Iaizzo, A. P. Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices // Springer International Publishing. – 2015. – 599p.
13. Kennedy J. A., Brodov Y., Weinstein A. L., Israel O., Frenkel A. The effect of CT-based attenuation correction on the automatic perfusion score of myocardial perfusion imaging using a dedicated cardiac solid-state CZT SPECT/CT // *J. Nucl. Cardiol.* – 2017. – P. 1–10.

14. Tanabe Y., Kido T., Uetani T., Kurata A., Kono T., Ogimoto A., Miyagawa M., Soma T., Murase K., Iwaki H., Mochizuki T. Differentiation of myocardial ischemia and infarction assessed by dynamic computed tomography perfusion imaging and comparison with cardiac magnetic resonance and single-photon emission computed tomography // *Eur. Radiol.* – 2016. – Vol. 26, No.11. – P. 3790–3801.
15. Zampella E., Acampa W., Assante R., Nappi C., Gaudieri V., Mainolfi C.G., Green R., Cantoni V., Panico M., Klain M., Petretta M., Slomka P.J., Cuocolo A. Combined evaluation of regional coronary artery calcium and myocardial perfusion by <sup>82</sup>Rb PET/CT in the identification of obstructive coronary artery disease // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2018. – Vol. 45, No.4. – P. 521–529.
16. Ben-Haim S., Murthy V. L., Breault C. et al. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT imaging in humans: a feasibility study // *J. Nuc. Med.* – 2013. – Vol. 54. – P. 873–879.
17. Miyagawa M., Nishiyama Y., Uetani T., Ogimoto A., Ikeda S., Ishimura H., Watanabe E., Tashiro R., Tanabe Y., Kido T., Kurata A., Mochizuki T. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Coronary anatomy* // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 1, No.244. – P. 347-353.

## **К разделу 1.2**

1. Никитин Ю.П., Симонова Г.И., Хорева М.А., Воробьев Р.И., Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Осипова И.В., Куперман И.Б. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза // *Атеросклероз.* – 2011. – № 1. – С. 60-69.
2. Негрей В.Ф. Аневризмы брюшной аорты. Иркутский государственный институт усовершенствования врачей. – Иркутск, 2009. – 256 с.
3. Сибгатуллина Ю.С., Киселева О.Ю., Драпкина О.М., Мусина Н.П., Корнеева О.Н. Комаров Р.Н., Ивашкин В.Т. Безболевого форма расслаивающей аневризмы аорты // *Российские медицинские вести.* – 2014. – Т.19, № 4. – С. 69-74.
4. Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Плотников М.П., Кузнецов М.С., Ребенкова М.С., Шелупанов А.А., Трубачева И.А., Свербеева М.Г., Усов В.Ю. Комплексное магнитно-резонансное томографическое исследование сонных артерий и головного мозга в скрининге каротидных стенозов высокого риска // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2015. – Т. 30, № 4. – С. 49-56

5. Усов В.Ю., Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В., Белянин М.Л., Плотников М.П., Кузнецов М.С. Неинвазивная оценка микроваскуляризации каротидных бляшек по данным МРТ сонных артерий с парамагнитным контрастным усилением // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 3. – С. 39-43.

### **К разделу 1.3**

1. Гарганеева А.А., Округин С.А., Зяблов Ю.И. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в среднеурбанизированном городе Западной Сибири // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – Т.25, № 2. – С. 44-48.

2. Усов В.Ю., Шелковникова Т.А., Лукьяненко П.И. и др.. ЭКГ-синхронизированная контрастированная МРТ миокарда на открытом МР-томографе в оценке ишемического повреждения миокарда у пациентов перед аортокоронарным шунтированием // Мед. Визуализация. – 2011. – № 5. – С. 114-122

3. Harrison A., Adluru G., Damal K. et al. Rapid ungated myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance: preliminary diagnostic accuracy // J.Cardiovasc.Magn.Reson. – 2013. – Vol. 27, No.15(1). – P. 26 - 30.

4. Li T., Zhao X., Liu X. et al. Evaluation of the early enhancement of coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced MR angiography // Eur. J. Radiol. – 2011. – Vol. 80, No.1. – P. 136-142.

5. Maintz D., Ozgun M., Hoffmeier A. et al. Selective coronary artery plaque visualization and differentiation by contrast-enhanced inversion prepared MRI // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, No.14. – P. 1732-1736.

6. Li F., McDermott M.M., Li D. et al. The association of lesion eccentricity with plaque morphology and components in the superficial femoral artery a high-spatial-resolution multi-contrast weighted CMR study // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2010. – No.7. – P. 12:37

7. Бобрикова Е.Э., Щербань Н.В., Ханеев В.Б. и др. Оценка состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий средствами высокоразрешающей контрастированной МРТ: взаимосвязь с ишемическим повреждением головного мозга // Мед. Визуализация. – 2013. – №1. – С.26-34.

8. Millon A., Mathevet J.L., Boussel L. et al. High-resolution magnetic resonance imaging of carotid atherosclerosis identifies vulnerable carotid plaques // *J. Vasc. Surg.* – 2013. – Vol. 57, No.4. – P. 1046-1051
9. Carlier S., Kakadiaris I.A., Dib N. et al. Vasa vasorum imaging: a new window to the clinical detection of vulnerable atherosclerotic plaques // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2005. – Vol. 7, No.2. – P. 164-169.
10. Edelman R.R. Contrast-enhanced MR imaging of the heart // *Radiology.* – 2004. – Vol. 232, No.3. – P. 653-668.

## **К разделу 2.1**

1. Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы) // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2014. – № 3. – С. 8-12.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker S D, Bueno H et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* – 2016. – P. 2129-2200.
3. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure // *NIH Public Access.* – 2013. Vol. 113, No. 6. – P. 646-659. doi: 10.1161 / CIRCRESAHA.113.300268.
4. Энглевский Н.А., Гутор С.С., Шилов Б.В., Казаков В.А. и др. Создание программного комплекса для автоматизации морфометрии миокарда при выборе метода оперативного лечения больных ишемической кардиомиопатией // *Медицинские информационные системы.* – 2014. – № 2. – С. 33-39.
5. Mebazaa A., Longrois D., Metra M., Mueller C., Richards A.M., Roessig L., Seronde M.F., Sato N., Stockbridge N.L., Gattis Stough W., Alonso A., Cody R.J., Cook Bruns N., Gheorghide M., Holzmeister J., Laribi S., Zannad F. Agents with vasodilator properties in acute heart failure: how to design successful trials // *Eur. J. Heart Fail.* – 2015. No.17. P. 652–664.

6. Chioncel O., Mebazaa A., Harjola V.P., Coats A.J., Piepoli M.F., Crespo-Leiro M.G., Laroche C., Seferovic P.M., Anker S.D., Ferrari R., Ruschitzka F., Lopez-Fernandez S., Miani D., Filippatos G., Maggioni A.P. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – No.19. – P. 1242–1254.
7. Ferrari R., Bueno H., Chioncel O., Cleland J.G., Stough W.G., Lettino M., Metra M., Parissis J.T., Pinto F., Ponikowski P., Ruschitzka F., Tavazzi L. Acute heart failure: lessons learned, roads ahead // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018. – P. 1-9. doi: 10.1002/ejhf.1169
8. Grilo G.A., Shaver P.R., Castro Bra's L.E. Mechanisms of cardioprotection via modulation of the immune response // *Current Opinion in Pharmacology.* – 2017. – No.33. – P. 6–11 <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2017.03.002/>
9. Ryabov V.V., Kruchinkina E.V., Rogovskaya Y.V., Ryabova T.R. et al. Clinical and morphological characteristics of chronic inflammation in the myocardium in patients with decompensated chronic heart failure accompanied by ischemic systolic dysfunction: study protocol for an open-label nonrandomized trial // *Clin Transl Degener Dis* | Published by Wolters Kluwer – Medknow. – 2016. – No.4. – P. 160-165.
10. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, No.1. – P. 1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
11. Mark Favot, Cheryl Courage, Robert Ehrman, Lyudmila Khait et al. Strain Echocardiography in Acute Cardiovascular Diseases // *West J. Emerg. Med.* – 2016. – Vol. 17, No.1. – P. 54–60. doi: 10.5811/westjem.2015.12.28521
12. Dick S.A., Epelman S.. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? // *Circulation Research.* – 2016. – Vol.119. – P. 159-176. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308030>.
13. Alida L. P. Caforio, Sabine Pankuweit, Eloisa Arbustini et al. Current state of knowledge on a etiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2636–2648.

14. Chantal E Amm and Leslie T. Cooper. Management of myocarditis // *Heart Metab.* – 2014. – Vol. 62. – P. 8–12.
15. Павлюкова Е.Н., Трубина Е.В., Карпов Р.С. Деформация левого желудочка у больных с ишемической и дилатационной кардиомиопатией по данным ультразвуковой технологии “след пятна” // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2012. – Т. 27, № 3. – С. 37-42.
16. Mann D.L. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited // *Circ. Res.* – 2015. – No.116. – P. 1254-68.
17. Caforio A.L., Marcolongo R., Jahns R., Fu M. et al. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management // *Heart Failure Reviews.* – 2013. – Vol. 18, No.6. – P. 715-32. doi: 10.1007/s10741-012-9364-5.
18. Kawaguchi M., Takahashi M., Hata T., Kashima Y. et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 594-604. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.982777.
19. Phillips A.A., Cote A.T., Bredin S.S., Warburton D.E. Heart disease and left ventricular rotation - a systematic review and quantitative summary // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2012. – Vol. 12, No.46. – P. 1-19. doi: 10.1186 / 1471-2261-12-46.
20. Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Victor Mor-Avi, Jonathan Afilalo, Anderson Armstrong, Laura Ernande, Frank A. Flachskampf, Elyse Foster, Steven A. Goldstein, Tatiana Kuznetsova, Patrizio Lancellotti, Denisa Muraru, Michael H. Picard, Ernst R. Rietzschel, Lawrence Rudski, Kirk T. Spencer, Wendy Tsang, Jens-Uwe Voigt. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. of the Am. society of echocardiography.* – 2015. – Vol. 28, No.1. – P. 1–39.e14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
21. Sengelov M., Jorgensen P.G., Jensen J.S., Bruun N.E., Olsen F.J., Fritz-Hansen T., Nochioka K., Biering-Sørensen T. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 8, No.12. – P. 1351-1359. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.07.013.
22. Escher F., Kasner M., Kühl U., Heymer J., Wilkenshoff U., Tschöpe C., Schultheiss H. New Echocardiographic Findings Correlate with Intramyocardial Inflammation in

Endomyocardial Biopsies of Patients with Acute Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy // Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. – 2013. P. 1-19. Article ID 875420. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/875420>

## **К разделу 2.2**

1. Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H. R.et. al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/04/28/eurheartj.ehw149>.
2. Pasupathy S., Tavella R., Beltrame J.F. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA) // Circulation. – 2016. –No.80. – P. 11 – 16.
3. Poku N., Noble S. Myocardial Infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game. Expert Review of Cardiovascular Therapy. DOI: 10.1080/14779072.2017.1266256.
4. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction // Eur. Heart J. – 2018. – No.00. – P. 1-33. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
5. Gomboeva S. B., Ryabov V. V., Shelkovnikova T. A., Usov V. Yu., Markov V. A., Karpov R. S. Case of pseudocoronary presentation of myocarditis with ST segment elevation // Russian J. Cardiology. – 2016. – Vol. 11, No.139. – P. 95–96.
6. Rajiah P., Desai M. Y, Kwon D. et.al. MR Imaging of Myocardial Infarction // Radiographics. – 2013. – Vol. 33, No.5. – P. 1383 - 412.
7. Roffi M., Patrono C., Collet J P. et.al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Eur. Heart J. – – – 2015. [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Guidelines/Publications/ACS/2015\\_NSTE-ACS%20Gles-Web-Addenda-ehv320.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Publications/ACS/2015_NSTE-ACS%20Gles-Web-Addenda-ehv320.pdf).
8. Pilgrim T. M., Wyss T. R. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review // Inter. J.1 of Cardiology. – 2008. – Vol. 124, No.3. – P. 283-292.

9. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et.al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, No.33. – P. 2636-48.
10. Sharif-Yakan A., Divchev D., Trautwein U. et.al. The coronary slow flow phenomena or “cardiac syndrome Y”: A review // *Reviews in Vascular Medicine.* – 2014. – Vol. 2, No.4. – P. 118–122.
11. De Ferrari G.M., Fox K.A., White J.A.et. al. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients // *Eur. Heart J.: Acute Cardiovascular Care.* – 2014. – Vol. 3, No.1. – P. 37–45.
12. Herzog B., Greenwood J., Plein S. *CMR Pocket Guide.* – 2013. [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf)
13. Stukalova O.V., Gupalo E.M., Mironova N.A. et al. Role of contrast - enhanced cardiac MRI in diagnosing myocarditis with different clinical courses // *Russian Heart J.* – 2016. – Vol. 15, No.2. – P. 133-140.
14. Esposito A., Francone M., Faletti R. Lights and shadows of cardiac magnetic resonance imaging in acute myocarditis // *Insights Imaging.* – 2016. – No.7. – P. 99–110.
15. Lurz P., Eitel, I., Adam J. et al. Diagnostic Performance of CMR Imaging Compared With EMB in Patients With Suspected Myocarditis // *Cardivascular imaging.* – 2012. – No.5. – P. 513 – 24.

### **К разделу 2.3**

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* – 2017. – No.00. – P. 1–66.
2. Abbo K.M., Dooris M., Glasier S. et al. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention // *AJC.* – 1995. – Vol. 75, Issue 12. – P. 778–782.
3. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L. et al. Myocardial No-Reflow in Humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – No.54. – P. 281—292.

4. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M. et al. 5-Year Prognostic Value of No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, Issue 21. – P. 2383-2389.
5. Movsesyants M.Y., Mironkov A.B., Abugov S.A. Primary percutaneous coronary intervention combined with prophylaxis of microcirculatory embolism: results of hospital and long-term observation // *Cardiology and cardiovascular surgery*. – 2012. – Vol. 5, No.4. – P. 13-17.
6. Ahn S.G., Choi H.H., Lee J.H. et al. The impact of initial and residual thrombus burden on the no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *Coron. Artery Dis.* – 2015. – Vol. 26, No.3. – P. 245-53. doi: 10.1097/MCA.0000000000000197.
7. Niccoli G., Kharbanda R.K., Crea F., Banning A.P. No-reflow: again prevention is better than treatment // *Eur. Heart J.* – 2010. – No.31. – P. 2449–2455.
8. Jaffe R., Charron T., Puley G. et al. Microvascular Obstruction and the No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention // *Circulation*. – 2008. – No.117. – P. 3152-3156.
9. Berg R., Buhari C. Treating and Preventing No Reflow in the Cardiac Catheterization Laboratory // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2012. – No.3. – P. 209–214.
10. Sianos G., Papafaklis M.I., Serruys P.W. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention // *J. Invasive Cardiol.* – 2010. – No.22. – P. 6B–14B.
11. Ke D., Zhong W., Fan L, Chen L. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST-elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden // *Coron. Artery Dis.* – 2012. – Vol. 23, No.7. – P. 497-506.
12. Semitko S.P., Analeev A.I., Gubenko I.M. et al. Results of sequential pharmacoinvasive treatment of ST elevation myocardial infarction with massive coronary thrombosis // *Inter. J. of Interventional Cardioangiology*. – 2013. – No.35. – P. 70.
13. Azarov A.V., Semitko S.P., Glezer M.G. et al. The results of delayed endovascular intervention in ST elevation acute myocardial infarction due to thrombotic occlusion of coronary artery // *Cardiovascular therapy and prevention*. – 2017. – Vol. 16, No.1. – P. 40-45.
14. Third universal definition of myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2012. – No.33. – P. 2551–2567.

15. Kelbæk H., Høfsten D.E., Køber L., et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial // *Lancet*. – 2016. – No.387. – P. 2199-206.
16. Freixa X., Belle L., Joseph L. et al. Immediate vs. delayed stenting in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *EuroIntervention*. – 2013 – Vol. 22, No.8. – P. 1207-16.
17. Borgia F., Goodman S.G., Halvorsen S. et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, No.17. – P. 2156–2169.
18. D'Souza S.P., Mamas M.A., Fraser D.G., Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute STElevation myocardial infarction: a meta-analysis // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, No.8. – P. 972–982.

### **К разделу 3**

1. Heitzer T. Systemic Endothelial Dysfunction as an Early Predictor of Adverse Outcome in Heart Failure // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2005. – Vol.25, No.6. – P.1174-1179.
2. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, No.1. – P.65-69.
3. Tavares A.C., Bocchi E.A. Endothelial function in pre-pubertal children at risk of developing cardiomyopathy: a new frontier // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2012. – Vol. 67, No.3. – P. 273–278.
4. Verheugt C.L., Uiterwaal C.S., Groobee D.E., Mulder B.J. Long-term prognosis of congenital heart defects: a systematic review // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol.131. – P. 25-32.
5. Hsu D.T., Pearson G.D. Heart failure in children: part I : history, etiology, and pathophysiology // *Circ. Heart Fail.* – 2009. – Vol.2, No.1. – P. 63-67.
6. Тупикина А. А., Плотникова И. В., Ковалев И. А. и др. Определение толерантности к физической нагрузке у здоровых детей с использованием модифицированного Гарвардского степ-теста // *Сибирский медицинский журнал(Томск)*. – 2015. – Т.30, № 4. – С. 36-39.
7. Moshage H., Kok B., Huizenga J.R., Jansen P.L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation // *Clin. Chem.* – 1995. – Vol. 41, No.6. – P. 892-896 .

8. Chester A.H., Yacoub M.H. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension // *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* – 2014. – No.2. – P. 62- 78.
9. Kowalczyk A., Kleniewska P., Kolodziejczyk M. et al. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. – 2015. – Vol. 63, No.1. – P. 41-52.
10. Метельская В. А., Туманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // *Лабораторная медицина*. – 200. – № 7. – С. 9-24.
11. Бердовская А. Н., Максимович Н.А. Исследование механизмов формирования дисфункции эндотелия у детей с врождёнными пороками сердца на фоне сердечной недостаточности // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 50-56.
12. Liu P.P., Mason J.W. Advances in the understanding of myocarditis // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, No.9. – P. 1076-1082.
13. Бершова Т. В., Баканов М. И., Басаргина Е.Н. и др. Динамика биохимических маркеров ремодулирования миокарда у детей с дилатационной кардиомиопатией на фоне комплексной терапии // *Российский медицинский журнал*. – 2014. – № 5. – С. 25-29.
14. Стражеско И. Д., Акашева Д.У, Дудинская Е.Н., Ткачева О Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 93- 100.
15. Shimada T., Takeshita Y., Murohara T. et al. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious- aging klotho mouse // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, No.9. – P. 1148-1155.

#### **К разделу 4.1**

1. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh J.B., Gitt K.A., Hulot J-S., Marx N., Opie H.L., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabate M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E. Vrints JMC. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Europ. Heart J.* – 2013. – No. 34. – P. 2949-3003.
2. Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства. Под ред. Ганюкова В.И., Протопопова А.В. – Новосибирск, Изд. «АРЕАЛ», 2014. – 252 с.

3. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 3(3). – С. 52-59.
4. Мешков А.Н. Фармакогенетика клопидогрела // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6(4). – С. 569-572.
5. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. – Томск: Изд. «Печатная мануфактура», - 2007. – 319 с.
6. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf> (дата обращения 10.05.2016)
7. Волков В.И., Рябуха В.В., Запровальная О.Е., Ладный А.И. Диагностика резистентности к аспирину у больных с ишемической болезнью сердца // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 36-40.
8. Fontana P., Dupont A., Gandrille S., Bachelot-Loza Ch., Reny J-L., Aiach M., Gaussem P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects // Circulation. – 2003. No. 108. – P. 989-995.
9. Павлова Т.В., Поляков В.П., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Кириллов В.И., Шавкунов С.А. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 9-13.
10. Galasso G., Santulli G., Piscione F., De Rosa R., Trimarco V., Piccolo R., Cassese S., Iaccarino G., Trimarco B., Chiariello M. The GPIIb/IIIa P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events // BMC Cardiovascular Disorders. – 2010. – No. 10. – P. 41.
11. Сироткина О.В., Заботина А.М., Беркович О.А., Баженова Е.А., Вавилова Т.В., Шварцман А.Л. Генетические варианты АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y12, ассоциированные с изменением функциональной активности тромбоцитов и развитием сердечно-сосудистых заболеваний // Генетика. – 2009. – Т. 45, № 2. – С. 247-253.
12. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н. Резистентность к клопидогрелу и полиморфизмы генов P2RY12 и GPIIb/IIIa у больных хронической ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. – 2013. Т. 91, № 8. – С. 29-31.

13. Lev E., Patel R., Guthikonda S., Lopez D., Bray P., Kleiman N. Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y(12), P2Y(1) and GP IIIA and response to aspirin and clopidogrel // *Thromb Res.* – 2007. – Vol. 119, No. 3). – P. 355-360.
14. Bonello L., Bonello-Palot N., Armero S., Bonello C., Mokhtar O., Arques S., Dignat-George F., Camoin-Jau L., Paganelli F. Impact of P2Y12-ADP receptor polymorphism on the efficacy of clopidogrel dose-adjustment according to platelet reactivity monitoring in coronary artery disease patients // *Thromb Res.* – 2010. – Vol. 125, No. 4. – e167-170.
15. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Meneveau N., Steg P.G., Ferrieres J., Danchin N., Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – No. 360. – P. 363-375.
16. Rothenbacher D., Hoffmann M., Breitling L., Rajman I., Koenig W., Brenner H. Cytochrome P450 2C19\*2 polymorphism in patients with stable coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular disease events: results of a long-term follow-up study in routine clinical care // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2013. – No. 13. – P. 61.
17. CYP2C19, rs4244285. WTSI / EBI, Ensembl Project, release 86. 2016. Accessed November 22, 2016. Available at: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=10:94781359-94782359;v=rs4244285;vdb=variation;vf=2593607#population\\_freq\\_SAS](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=10:94781359-94782359;v=rs4244285;vdb=variation;vf=2593607#population_freq_SAS)

## **К разделу 4.2.**

1. Погосова Г.В. Современные подходы к диагностике и лечению расстройств депрессивного спектра в общемедицинской практике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2007. – № 1. – Прил. 23 с.
2. Корнетов Н.А., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2003. – № 5. – С. 195-198.
3. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003. 429 с.
4. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Васюк Ю.А., Лебедев А.В. Депрессия после инфаркта миокарда: угроза или гибель // *Кардиология.* – 2007. – № 8. – С. 93-96.
5. Ariyo A., Naan M., Tangen C. For the cardiovascular health study collaborative research group. Depressive symptoms and risk of coronary heart disease and mortality in elderly Americans // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1773-1779.

6. Pratt L.A., Ford D.E., Crum R.M. et al. Depression, psychotropic medication and risk of myocardial infarction: prospective data from Baltimor ECA follow-up // *Circulation*. – 1996. – Vol. 9. – P. 3123-3129.
7. Долженко М.Н. Взаимосвязь депрессивных и тревожных расстройств с сердечно-сосудистой патологией // *Здоровье Украины*. – 2006. – № 23. – С. 4-9.
8. Нонка Т.Г., Репин А.Н., Сергиенко Т.Н. Влияние аффективных расстройств на течение ишемической болезни сердца: современная модель патогенеза депрессии, патофизиологические и поведенческие механизмы // *CardioСоматика*. – 2014. – №3-4. – С. 5–8.
9. 3. Кириченко А.А. Депрессия, беспокойство и сердечно-сосудистая система // *Лечащий врач*. –2002. – № 12. – С. 5-7.
10. 10. Frasure-Smith N., Lesperance F. Depression and Other Psychological Risks Following Myocardial Infarction // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60, No.6. – P. 627-636.

## **К Разделу 5**

1. CAVI как индекс жесткости артерий // <http://vasera.ru/index/cavi-i-zhestkost-art.html>
2. Saiki A., Sato Y., Watanabe R. et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases // *J. Atheroscler. Thromb*, - 2016. – No.23 – P. 155-168.
3. Сумин А.Н., Карпович А.В., Безденежных Н.А., Барбараш О.Л. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных ишемической болезнью сердца: влияние периферического атеросклероза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2013. Т. 12, № 5. – С. 34-39.
4. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В., Артамонова Г.В. Сердечно-лодыжечный индекс у больных артериальной гипертензией // *Доктор.Ру*. – 2016. – Т. 11, № 128. – С. 28-32.
5. Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodriguez J.I., Patino-Alonso M.C. et al. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report // *Cardiovascular Diabetology*. – 2015. – P. 14: 7.
6. Shirai K., Song M., Suzuki J., et al. Contradictory effects of  $\beta$ 1- and  $\alpha$ 1-aderenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) -the independency of CAVI from blood pressure // *J. Atheroscler. Thromb*. – 2011. – No.18. – P. 49-55.

7. Rizos E.C., Agouridis A.P., Elisaf M.S.. The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review // *Current Vascular Pharmacology*. – 2010. Vol. 8, No.5. – P. 638–644.
8. Uzui H., Nakano A., Mitsuke Y., et al. Acarbose treatments improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Investig.* – 2011. – Vol. 2, No.2. – P. 148-153.
9. Godoy-Matos A.F. The role of glucagon on type 2 diabetes at a glance // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2014. – P. 6: 91.
10. Ceriello A., Genovese S., Mannucci E. et al. Glucagon and heart in type 2 diabetes: new perspectives // *Cardiovasc. Diabetol.* – . 2016. – No.15. – P. 123.
11. Nagayama D., Imamura H., Sato Y., Yamaguchi T., Ban N., Kawana H., Ohira M., Saiki A., Shirai K., Tatsuno I. Inverse relationship of cardioankle vascular index with BMI in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study // *Vasc. Health Risk. Manag.* – 2016. – No.13. – P. 1-9.
12. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия, как патология клеточных мембран, М.: Медицина, 1987. – 223с.
13. Способ определения диагностического показателя жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением [Текст]: пат. 2567606 Рос. Федерация МПК: А61В 5/02, G01N 33/49. / Петелина Т.И., Гапон Л.И., Авдеева К.С. и соавт. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии», г.Тюмень - №2014144758/14; заявл. 05.11.2014; опубл. 10.11.2015, Бюл. № 31.

## СПИСОК РАЗРАБОТАННЫХ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

1. Технология неинвазивной оценки трехсосудистого поражения коронарных артерий
2. Технология дифференциальной диагностики отстрой тромбоэмболии легочной артерии и хронической постэмболической легочной гипертензии.
3. Оценка сократимости правого желудочка с использованием неволюметрических методов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями .
4. Способ защиты миокарда при эндоваскулярных вмешательствах у больных ишемической болезнью сердца на фоне нарушений углеводного обмена путем применения медикаментозной цитопroteкции триметазидином.
5. Диагностика нарушений биомеханики сердца у больных во время и после первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.
6. Диагностика и оценка микропотенциалов сердца с использованием регистрации высокоточной электрокардиографии для раннего выявления признаков угрожающей внезапной сердечной смерти.
7. Диагностика микрососудистого повреждения миокарда при стентировании коронарных артерий у больных со стабильной ишемической болезнью сердца.
8. Способ оценки вероятности летального исхода у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии.
9. Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий.
10. Способ прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа после стентирования коронарных артерий в зависимости от уровня резистина.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1 – Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=76)

Показатель	
Пол (муж/жен)	34/42
Возраст, лет	64,0 (56,5 – 67,0)
Доля пациентов с ИБС	100
Доля пациентов с сахарным диабетом 2 типа, %	100
Длительность ИБС, годы	3 (2 – 8)
Длительность сахарного диабета, годы	12 (5 – 18)
Длительность артериальной гипертензии, годы	15 (10 – 21)
Систолическое АД, мм рт. ст.	129 (120 – 140)
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 (70 – 80)
R-CAVI, ед.	9,1 (7,9 – 9,7)
L-CAVI, ед.	9,1 (7,9 – 9,9)
средCAVI, ед.	9,1 (8,0 – 9,8)
HbA <sub>1c</sub> , %	8,0 (6,9 – 9,2)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,2 (29,0 – 34,7)
Доля пациентов с ожирением (ИМТ >30, кг/м <sup>2</sup> ), %	68
Окружность талии, см	108 (101 – 115)
Окружность талии/ окружность бедер	0,99 (0,94 – 1,04)

Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела; CAVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index), HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин.

Таблица 3 – Показатели углеводного и липидного метаболизма пациентов в зависимости от значения индекса САVI (Ме (Q<sub>25</sub> - Q<sub>75</sub>))

Таблица 2 – Сравнительная клиническая характеристика пациентов в зависимости от значения индекса САVI

Показатель	Группа 1 средСАVI<9 (n=36)	Группа 2 средСАVI≥9 (n=40)	p
Пол (муж/жен)	17/19	17/23	0,818
Возраст, лет	59,0 (53,5 – 66,0)	65,0 (63,0 – 67,0)	0,004
Длительность ИБС, годы	3 (1 – 6)	4 (2 – 10)	0,596
Длительность сахарного диабета, годы	12 (7 – 19)	12 (6 – 15)	0,659
Длительность артериальной гипертензии, годы	14,5 (7 – 22)	16 (13 – 21)	0,277
Систолическое АД, мм рт. ст.	124 (115 – 140)	130 (120 – 140)	0,106
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80 (70 – 80)	80 (70 – 80)	0,768
HbA <sub>1C</sub> , %	8,2 (7,3 – 10,2)	8,0 (6,9 – 9,2)	0,380
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,4 (30,6 – 37,0)	30,7 (28,7 – 32,2)	0,003
Доля пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> ), %	81	58	0,047
Окружность талии, см	111 (104 – 118)	105 (99 – 111)	0,014
Окружность талии/ окружность бедер	1,00 (0,93 – 1,06)	0,98 (0,94 – 1,03)	0,457

Показатели	Группа 1 средСАVI<9 (n=36)	Группа 2 средСАVI≥9 (n=40)	p
Базальная гликемия, ммоль/л	7,60 (6,74 – 9,90)	7,40 (6,30 – 8,90)	0,399
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11,18 (10,00 – 13,40)	10,60 (8,30 – 12,68)	0,319
Базальный С-пептид, нг/мл	2,50 (1,75 – 4,15)	2,57 (1,92 – 3,99)	0,771
Постпрандиальный С-пептид, нг/мл	4,92 (2,89 – 8,75)	5,22 (3,58 – 6,70)	0,899
Базальная инсулинемия, мкМЕ/мл (за исключением пациентов на	17,03 (7,69 – 21,87)	10,03 (7,85 – 18,36)	0,268

инсулинотерапии)			
Постпрандиальная инсулинемия, мкМЕ/мл (за исключением пациентов на инсулинотерапии)	28,42 (22,15 – 36,67)	24,82 (15,30 – 37,15)	0,376
Индекс QUICKI (за исключением пациентов на инсулинотерапии)	0,30 (0,28 – 0,32)	0,31 (0,30 – 0,33)	0,277
Индекс НОМА (за исключением пациентов на инсулинотерапии)	5,07 (3,33 – 9,14)	3,70 (2,75 – 5,77)	0,277
Глюкагон, пг/мл	146,55 (105,5 – 257,30)	217,75 (121,9 – 388,21)	0,031
Глюкагоноподобный пептид 1, нг/мл	3,16 (2,54 – 4,53)	4,63 (3,03 – 6,50)	0,044

Примечание – Индекс QUIKI - Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, индекс НОМА - Homeostatic Model Assessment.