

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

УДК 616.1

Рег.№ НИОКТР: АААА-А20-120041090007-8

Рег. № ИКРБС

УТВЕРЖДАЮ  
Директор Томского НИМЦ  
член-корр. РАН

В.А. Степанов  
2021 г.



ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ,  
СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ ИБС И  
ЕЕ ФАКТОРОВ РИСКА  
(промежуточный)

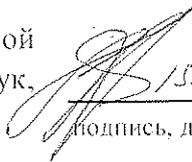
Руководитель НИР,  
ведущий научный сотрудник  
отделения неотложной кардиологии  
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,  
д-р мед. наук, доцент

Е.В. Вышлов

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

### Руководитель темы:

Вед. науч. сотр. отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии, д-р мед. наук, доцент

  
15.12.20  
подпись, дата  
Е.В. Вышков  
(общее руководство)

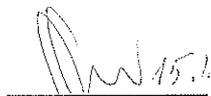
### Ответственный исполнитель темы:

Вед. науч. сотр. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, д-р мед. наук, профессор

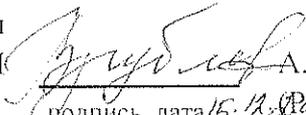
  
15.12.20  
подпись, дата  
О.А. Кошельская  
(сопровождение основных разделов)

### Ответственные исполнители по разделам:

Зав. отделением функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии, д-р мед. наук, профессор

  
15.12.20  
подпись, дата  
А.А. Соколов  
(Раздел 1)

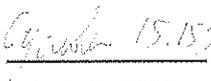
Ст. науч. сотр. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, д-р мед. наук

  
15.12.20  
подпись, дата  
А.В. Врублевский  
(Раздел 2)

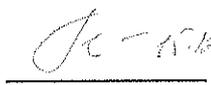
Вед. науч. сотр. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, д-р мед. наук, профессор

  
15.12.20  
подпись, дата  
О.А. Кошельская  
(Раздел 3.1)

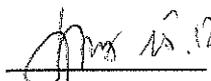
Вед. науч. сотр. отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии, канд. мед. наук

  
15.12.20  
подпись, дата  
Т.Е. Сулова  
(Раздел 3.1, 4.2)

Зав. отделением патологии миокарда НИИ кардиологии, д-р мед. наук, профессор

  
15.12.20  
подпись, дата  
А.А. Гарганеева  
(Раздел 3.2)

Зам. директора по научной и лечебной работе, зав. отделением неотложной кардиологии НИИ кардиологии, д-р мед. наук

  
15.12.20  
подпись, дата  
В.В. Рябов  
(Разделы 4.1, 5)

Зав. отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии, д-р мед. наук, профессор

  
15.12.20  
подпись, дата  
А.Н. Репин  
(Раздел 6)

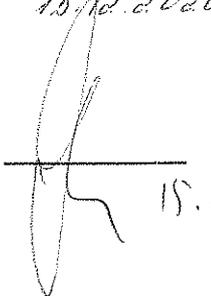
Зав. отделением популяционной кардиологии НИИ кардиологии, д-р мед. наук

  
15.12.20  
подпись, дата  
И.А. Трубачева  
(Раздел 7)

### Исполнители:

#### Раздел 1

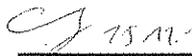
Науч. сотр. отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии,

  
15.12.20  
М.В. Солдатенко

канд. мед. наук

подпись, дата

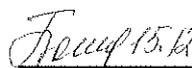
Мл. науч. сотр. отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии

 15.12.20 А.В. Сморгон

подпись, дата

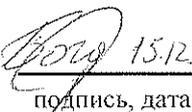
## Раздел 2

Ст. науч. сотр. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, д-р мед. наук

 15.12.20 А.А. Бощенко

подпись, дата

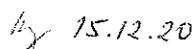
Мл. науч. сотр. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии, канд. мед. наук

 15.12.20 Ю.И. Богданов

подпись, дата

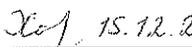
## Раздел 3.1

Науч. сотр. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии, канд. мед. наук

 15.12.20 О.А. Журавлева

подпись, дата

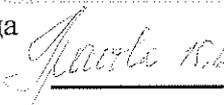
Мл. науч. сотр. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии

 15.12.20 О.А. Харитоновна

подпись, дата

## Раздел 3.2

Вед. науч. сотр. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, д-р мед. наук

 15.12.20 Е.В. Гракова

подпись, дата

Ст. науч. сотр. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, д-р мед. наук

 15.12.20 А.В. Сваровская

подпись, дата

Науч. сотр. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, канд. мед. наук

 15.12.20 О.В. Тукиш

подпись, дата

Науч. сотр. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, канд. мед. наук

 15.12.20 Е.А. Кужелева

подпись, дата

Мл. науч. сотр. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, канд. мед. наук

 15.12.20 К.В. Копьева

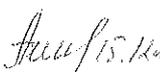
подпись, дата

Мл. науч. сотр. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии

 15.12.20 В.А. Федюнина

подпись, дата

Мл. науч. сотр. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии

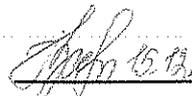
 15.12.20 В.А. Александренко

подпись, дата

## Раздел 4

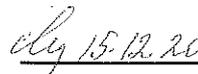
Науч. сотр. отделения функциональной и

лабораторной диагностики НИИ кардиологии,  
канд. фарм. наук

  
подпись, дата

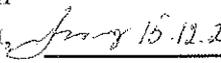
А.М. Гусакова

Мл. науч. сотр отделения неотложной  
кардиологии НИИ кардиологии, канд. мед. наук

  
подпись, дата

М.А. Керчева

Ст. науч. сотр. отделения функциональной и  
лабораторной диагностики НИИ кардиологии,  
канд. мед. наук

  
подпись, дата

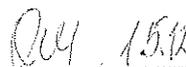
Т.Р. Рябова

Науч. сотр. отделения функциональной и  
лабораторной диагностики НИИ кардиологии,  
канд. мед. наук

  
подпись, дата

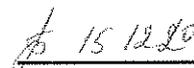
И.В. Колодривова

Науч. сотр. отделения функциональной и  
лабораторной диагностики НИИ кардиологии,  
канд. мед. наук

  
подпись, дата

О.Н. Огуркова

Науч. сотр. отделения функциональной и  
лабораторной диагностики НИИ кардиологии,  
канд. мед. наук

  
подпись, дата

О.А. Трубачева

Мл. науч. сотр. отделения функциональной и  
лабораторной диагностики НИИ кардиологии

  
подпись, дата

Е.С. Кравченко

Лаборант-исследователь отделения  
функциональной и лабораторной диагностики  
НИИ кардиологии

  
подпись, дата

С.Н. Беляева

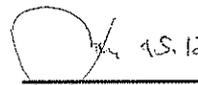
#### Раздел 5

Вед. науч. сотр. отделения неотложной  
кардиологии НИИ кардиолог, д-р мед. наук

  
подпись, дата

Е.В. Вышлов

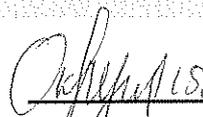
Мл. науч. сотр. отделения неотложной  
кардиологии НИИ кардиологии

  
подпись, дата

Е.И. Цой

#### Раздел 6

Ст. науч. сотр. отделения общеклинической  
кардиологии и эпидемиологии сердечно-  
сосудистых заболеваний НИИ кардиологии, д-р  
мед. наук

  
подпись, дата

С.А. Округин

Науч. сотр. отделения общеклинической  
кардиологии и эпидемиологии сердечно-  
сосудистых заболеваний НИИ кардиологии, канд.  
мед. наук

  
подпись, дата

Е.О. Налесник

Науч. сотр. отделения общеклинической  
кардиологии и эпидемиологии сердечно-  
сосудистых заболеваний НИИ кардиологии, канд.  
мед. наук

  
подпись, дата

Т.Г. Нонка

Лаборант-исследователь отделения

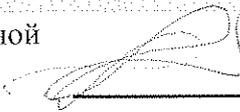
общеклинической кардиологии и эпидемиологии  
сердечно-сосудистых заболеваний НИИ  
кардиологии, канд. мед. наук

  
подпись, дата  
15.12.2020

Т.Н. Огонарова

Раздел 7

Вед. науч. сотр. отделения популяционной  
кардиологии НИИ кардиологии, д-р мед. наук

  
подпись, дата

Я.Д. Афиногенова

15.12.2020

Ст. науч. сотр. отделения популяционной  
кардиологии НИИ кардиологии, канд. мед. наук

  
подпись, дата 15.12.2020.

В.С. Кавешников

Нормоконтролёр

  
подпись, дата 15.12.2020

Л.В. Понгольская

## РЕФЕРАТ

Отчет 66 с., 5 рис., 8. табл., 77 источн.

УЗИ СЕРДЦА, УЗИ АОРТЫ, АТЕРОСКЛЕРОЗ, ИБС, СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА, ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА, РЕЦИДИВ ИНФАРКТА МИОКАРДА, ПОВТОРНЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ.

Цель исследования: На основе выявленных в рамках клинических и популяционных исследований новых закономерностей развития и течения острых и хронических форм ИБС разработать и внедрить в клиническую практику перспективные высокотехнологичные способы персонализированной диагностики, стратификации риска и лечения этих заболеваний.

Объектом исследования являются дети с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы, здоровые дети и взрослые как представители нормальных показателей ЭхоКГ, пациенты с подозрением или верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца, в том числе острым инфарктом миокарда, пациенты с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, а также когорта условно здоровых мужчин трудоспособного возраста. Все пациенты проходят полный спектр клиничко-лабораторных и инструментальных исследований, согласно заболеванию и проводимому исследованию. Два исследования зарегистрированы на сайте ClinicalTrials.gov, с присвоением идентификационного номера, одно исследование – в государственном регистре как база данных.

За отчетный период разработаны уравнения регрессии для детей, которые могут быть использованы для прогнозирования нормативных значений эхокардиографических показателей у лиц с различной площадью поверхности тела, а также показана высокая точность этих уравнений (до 96%); установлено, что 3D исследование является более точным методом морфометрической оценки аортальных атером и диагностики стадии атеросклероза грудного отдела аорты, чем 2D исследование и что 3D ультразвуковая стадия атероматоза грудного отдела аорты является суррогатным маркером выраженности и распространенности коронарного атеросклероза; проведены инструментальные и лабораторные методы исследования среди пациентов с коронарным атеросклерозом различной выраженности (n=68) и произведено деление на группы пациентов по основному рандомизирующему признаку – наличию или отсутствию анатомического стеноза коронарных артерий >70% для последующего определения

комплекса неинвазивных биохимических и визуальных биомаркеров, который определяет степень выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с хроническим коронарным синдромом; установлено, что уровень sST2 может быть использован в качестве диагностического маркера для оценки тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ХСН; получены предварительные данные об ассоциации целого ряда биомаркеров - онкостатина М, лиганда фактора некроза опухоли, эндокана-1, костноморфологических белков – с размером некроза миокарда, сократительной функцией левого желудочка, показателями воспаления и гемодинамического стресса, что дает основание для разработки мультибиомаркерного алгоритма; сформированы 2 сравнимые по исходным клинико-anamнестическим характеристикам группы больных с острым коронарным синдромом, которые заканчивают курс терапии отечественным полипептидосодержащим препаратом Ропрен/плацебо для последующего анализа его влияния на эмоциональные и когнитивные функции; модифицирована «Карта первичной регистрации» регистра острого инфаркта миокарда, начато формирование базы данных и получены предварительные данные о частоте развития повторного и рецидивирующего инфарктов миокарда и летальности при этих вариантах течения заболевания; выполнены подготовительные организационно-методические работы, позволяющие получить информацию о всех новых случаях сердечно-сосудистой смерти в популяционной когорте мужчин трудоспособного возраста.

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ.....	2
РЕФЕРАТ.....	6
СОДЕРЖАНИЕ.....	8
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	9
ВВЕДЕНИЕ.....	12
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	19
Раздел 1 Разработка новых методов расчета нормальных величин показателей ультразвукового исследования сердца у пациентов в различных возрастных и антропометрических группах .....	19
1.1 Предварительные результаты.....	20
Раздел 2 Разработка новой методики визуализации грудного отдела аорты, улучшающая диагностику, оценку геометрии, планиметрии и экоструктуры атеросклеротических бляшек с помощью трехмерной чреспищеводной эхокардиографии.....	25
Раздел 3.1 Разработка комплекса неинвазивных биохимических и визуальных биомаркеров, который определяет степень выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с хроническим коронарным синдромом.....	28
3.1.1 Предварительные результаты .....	29
Раздел 3.2 Определение совокупности молекулярно-генетических и клиничко-функциональных маркеров, определяющих прогноз клинического течения и исходы хронической сердечной недостаточности ишемического генеза.....	33
3.2.1 Предварительные результаты работы.....	37
Раздел 4 Разработка клиничко-лабораторного мультибиомаркерного алгоритма для оценки риска неблагоприятного ремоделирования сердца в отдаленном постинфарктном периоде.....	44
4.1 Предварительные результаты .....	45
Раздел 5 Разработка технологии повышения эффективности терапии острых психических нарушений у больных инфарктом миокарда.....	47
5.1 Предварительные результаты.....	49
Раздел 6 Разработка алгоритма прогнозирования развития рецидивирующего и повторного инфаркта миокарда.....	51
6.1 Предварительные результаты .....	52
Раздел 7 Разработка способа прогнозирования риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин трудоспособного возраста....	54
7.1 Предварительные результаты .....	55
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	56
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ за 2020.....	57
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	58

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящем отчете о НИР приводятся следующие сокращения и обозначения:

- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- АК – антагонисты кальциевых рецепторов
- АМК – антагонисты минералокортикоидов
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ВТК – ветвь тупого края
- вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок
- ВЭМ – велоэргометрия
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ГМС – голометаллический стент
- ДА – диагональная артерия
- ДАТ – двойная антиагрегантная терапия
- ЖТ – желудочковая тахикардия
- ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
- ИММ – индекс массы миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ИС ЛЖ – индекс сферичности ЛЖ
- ИЛ - интерлейкин
- ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- КА — коронарные артерии
- КДО- конечный диастолический объем
- КДОп – прогнозируемый КДО
- КСО – конечный систолический объем
- КШ – коронарное шунтирование
- ЛВП — липопротеины высокой плотности

ЛЖ – левый желудочек  
ЛЖР – ремоделирование левого желудочка  
ЛКА – левая коронарная артерия  
ЛНП — липопротеины низкой плотности  
ЛП – левое предсердие  
МЖП - межжелудочковая перегородка  
HbA1c — гликозилированный гемоглобин  
НРС – нарушения ритма сердца  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
НУП – натрийуретический пептид  
ОА – огибающая артерия  
ОБ – окружность бедер  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОТ — окружность талии  
ОХС – общий холестерин  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
ПКА – правая коронарная артерия  
ПНА – передняя нисходящая артерия  
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РМ - реваскуляризация миокарда  
СД – сахарный диабет  
СЛП – стенты с лекарственным покрытием  
СН – сердечная недостаточность  
СНсФВ - сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
СССУ - синдром слабости синусового узла  
ТГ — триглицериды  
ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка  
ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки  
ТрI – тропонин I  
ТФН – толерантность к физическим нагрузкам  
ТШХ - тест 6-мин ходьбы  
тЭЖТ — толщина эпикардальной жировой ткани

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК - функциональный класс  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей- $\alpha$   
ФП – фибрилляция предсердий  
ХКС – хронический коронарный синдром  
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань  
ЭКС - электрокардиостимулятор  
ЭхоКГ – эхокардиография  
BNP – мозговой натрийуретический пептид  
BMP – костные морфогенетические белки  
BSA, ППТ – площадь поверхности тела  
СКД-EPI - скорость клубочковой фильтрации  
СК-MB – креатинфосфокиназа фракция MB  
ELISA - иммуноферментный твердофазный анализ  
ESM-1 – эндокан-1  
FABP – сердечный белок содержащий жирные кислоты  
hCRP – высокочувствительный C-реактивный белок  
LIGHT – лиганд фактора некроза опухоли  
MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9  
NYHA – Нью-Йоркская классификация кардиологов  
Nt-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида  
OSM – онкостатин M  
PLGF – плацентарный фактор роста  
sST2 – стимулирующий фактор роста  
xMAP – технология мультиплексного анализа на платформе Luminex.  
Zi – Z-индекс

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы широкую известность приобрело понятие сердечно-сосудистого континуума, которое было предложено в 1991 году V. Dzau и E. Braunwald [1]. Оно рассматривает основные сердечно-сосудистые заболевания как непрерывную цепь от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование этих заболеваний до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода. Исходя из такого представления о проблеме, задача кардиологической науки в настоящее время заключается в воздействии на этот процесс с целью его остановки, а возможно, и обратного восстановления параметров и функций органов и систем на каждом из этапов этой цепи. Именно комплексное воздействие сразу на всех этапах способно снизить груз сердечно-сосудистых заболеваний на современное общество и государство. Поэтому планируемая научно-исследовательская работа объединяет разработку новых диагностических и лечебных технологий и на этапе эпидемиологических исследований среди условно здорового населения, и при курации больных с уже верифицированными хроническими заболеваниями, прежде всего хронической ИБС и ее осложнениями, и при жизнеспасующих реанимационных мероприятиях у пациентов с острым инфарктом миокарда.

В эхокардиографии стандартные измерения линейных, объемных, фазовых показателей четко определены. Величины нормальных значений размеров камер, диаметров сосудов, объемов определены соответствующими рекомендациями [2, 3]. Вместе с тем, существуют определенные проблемы, связанные с отсутствием четких критериев "нормальности" величин рассчитываемых показателей, иначе говоря, четких границ патологических значений, что необходимо для определения, когда может потребоваться вмешательство, и контролировать эффект вмешательства [4].

Эхокардиографическое исследование является обязательным у большинства обследуемых детей, а решения о проведении катетерных или хирургических вмешательств основаны практически исключительно на эхокардиографических находках [5]. Если у взрослых пациентов обычно говорят о выпадающих значениях ультразвуковых показателей из нормальных пределов, то у детей эта практика не работает, т.к. нормальные значения у детей различны в возрастные периоды и более всего определяются росто-весовыми показателями. В основном применяются номограммы, основанные на уравнениях регрессии между антропометрическими данными (чаще всего

используется площадь поверхности тела) и диаметрами сосудов, поперечниками левого и правого желудочков [6].

Однако определение «наилучшей зависимости» зависит от нахождения наилучшего математического соответствия для данных, и можно считать доказанным факт, что соотношение между размером части тела (например, диаметром сердечного клапана) и суррогатным маркером общего размера тела (площадь поверхности тела), редко является простым линейным [7, 8]. К тому же, метод зависимости не учитывает аллометрического характера онтогенеза, в результате которого развитие в определенные периоды происходит неравномерно и диспропорционально [9]. В связи с этим, по-прежнему остается актуальной проблема разработки расчета нормальных величин эхокардиографических показателей.

В последние годы в связи с широким внедрением в клиническую практику новых мультиплановых чреспищеводных датчиков матричного типа, поддерживающих трехмерное изображение, появилась уникальная возможность реального улучшения пространственной визуализации атеросклеротических бляшек в грудной аорте, изучения их геометрии в стереоструктуре, более точной, в сравнении с двухмерным режимом, топической и планиметрической оценки и, в конечном итоге, получения дополнительной информации об объеме и распространенности атеросклеротического процесса, наличии осложненных типов бляшек, что, безусловно, имеет важное значение в принятии клинического решения. Однако внедрение новых методических подходов в диагностике атеросклероза грудного отдела аорты с помощью трехмерной чреспищеводной эхокардиографии требует дополнительных клинических исследований, так как в тех немногих работах последних лет [10, 11, 12] посвященных данной проблеме, еще не разработан единый протокол и алгоритм применения этого метода для точной топической и пространственной локализации атеросклеротических бляшек.

Новые высокотехнологичные и высокопроизводительные методы лабораторной диагностики предлагают ежедневно расширяющийся набор лабораторных показателей для их определения в биоматериале человека. Это с одной стороны, определяет актуальность продолжения валидирующих исследований и накопления клинических данных по новым биологическим маркерам, с другой стороны, позволяет ставить новые вопросы и новые гипотезы по новому, в том числе, молекулярному профилированию больных и болезней сердечно-сосудистой системы, что в конечном итоге должно привести к повышению эффективности новых медицинских технологий.

С изучением роли новых биомаркеров в процессах развития хронического субклинического воспаления и атерогенеза связывается возможность дополнить современные представления относительно его молекулярных механизмов и биохимической природы формирования (Метельская В.А. с соавт., 2017). Как известно, эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является метаболически активным эктопическим депо висцерального и периваскулярного жира, не отделенного фасцией от миокарда и коронарных артерий, которая при избыточном накоплении способна активировать локальную и паракринную секрецию различных медиаторов атерогенеза [13], тем не менее диагностическая ценность толщины и объема ЭЖТ в качестве инструмента для стратификации индивидуального риска пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) не установлена. Весьма противоречивы результаты исследований относительно роли триглицеридов (ТГ) и липопротеинов высокого плотности (ЛВП) как факторов риска развития атеросклероза [14]. До настоящего времени не разработаны неинвазивные способы оценки степени выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ИБС, базирующиеся на определении комплекса биохимических и визуальных биомаркеров.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являясь закономерным исходом всех сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой серьезнейшую медицинскую и социальную проблему, поскольку характеризуется неблагоприятным прогностическим потенциалом, сравнимым с некоторыми злокачественными новообразованиями, а также драматическим снижением уровня качества жизни заболевших. Выбор оптимальной стратегии лечения ХСН ишемической этиологии представляет значительные трудности, поскольку требует учета, помимо структурно-функционального состояния сердечной мышцы, степени выраженности коронарного атеросклеротического процесса, наличия и размеров области жизнеспособного миокарда, также клинического состояния пациента, наличия поражения органов-мишеней, тяжелой коморбидной патологии, предшествующую медицинскую помощь. Именно совокупность индивидуальных молекулярно-генетических, морфо-функциональных и клинико-anamnestических параметров пациента определяет персональный прогноз течения ХСН.

Вне зависимости от успеха лечения в острый инфаркта миокарда, возникающие вследствие ишемического некроза кардиомиоцитов активация регуляторных нейрогуморальных систем и неинфекционное воспаление в миокарде и венечных артериях запускают процесс постинфарктного ремоделирования сердца [15, 16]. Ранее

учеными отделения неотложной кардиологии НИИ Кардиологии и другими исследователями показано, что даже в условиях полной реализации современных стратегий лечения ОИМ с подъемом сегмента ST, у 30% больных развивается прогрессирующее ремоделирование сердца, завершающееся развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [17, 18]. В связи с этим, распространенность ХСН не только не снижается, но неуклонно возрастает [19, 20].

Хроническое асептическое воспаление, является не только универсальной биологической реакцией в ответ на некроз кардиомиоцитов, но клеточно-молекулярной основой постинфарктного ремоделирования сердца [21, 22]. Известно, что при равных условиях: размер инфаркта, локализация, время от начала клиники до начала лечения, стратегия лечения, фоновая патология, возраст – в одних случаях в раннем периоде развиваются смертельные осложнения либо хроническая аневризма левого желудочка, в других – диффузная дилатация его полости с развитием ХСН, в третьих – отмечается благоприятное течение заболевания, так называемый, адаптивный или физиологический вариант ремоделирования сердца [23].

Как известно, воспаление при инфаркте миокарда развивается в ответ на повреждение кардиомиоцитов и служит универсальной биологической реакцией, которая сопровождается активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, завершающаяся этапом рубцевания. Поврежденные кардиомиоциты посредством Toll – подобных рецепторов активируют клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, нейтрофилы), вызывая воспалительную реакцию в зоне некроза. Вместе с тем, при переходе от фазы воспаления к фазе репарации, множество иммунных клеток начинают принимать участие в подавлении и сдерживании воспалительной реакции путем секреции противовоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин -10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста – бета (TGF)- $\beta$  [24]. С помощью клеточного воспалительного ответа происходит утилизация погибших клеток миокарда и деградация внеклеточного матрикса, что является обязательным условием для процесса репарации. При этом дисбаланс про- и противовоспалительных медиаторов может также оказывать отрицательное влияние на процессы заживления поврежденного миокарда и последующего ремоделирования сердца. [22, 25, 26]. Таким образом, изучение процессов воспаления в миокарде при инфаркте миокарда позволит найти новые терапевтические мишени для воздействия на постинфарктную репарацию/регенерацию, запуск

неоангиогенеза, иммуновоспалительные процессы и, в целом, на постинфарктное ремоделирование сердца.

Острый инфаркт миокарда является одной из наиболее разработанных проблем современной кардиологии. Следует отметить, что в случае внедрения в клиническую практику всех рекомендаций, можно рассчитывать на хорошие результаты лечения. Вместе с тем, проблема ведения больных инфарктом миокарда, осложнённым кардиогенным шоком, является чрезвычайно актуальной, и надо отметить не решенной. Повышение клинического исследовательского интереса к кардиогенному шоку обусловлено появлением новых технологий и устройств для проведения мониторинга гемодинамики, проведения заместительной терапии для респираторной поддержки, появлением новых подходов для внутриаортальной баллонной контрапульсации, а также технологий экстракорпоральной мембранной оксигенации и неинвазивной вентиляции легких.

Известно, что симптомы расстройств депрессивного спектра выявляются у 10 - 65% пациентов, госпитализированных по поводу ИМ, при этом до 22% из них имеют выраженное депрессивное расстройство («большую» депрессию) [27, 28, 29]. Психологическая депрессия резко ухудшает прогноз заболевания, в том числе повышает риск летального исхода [30]. Кроме того, при развитии ИМ резко ухудшаются когнитивные функции вплоть до развития деменции [31]. Своевременно начатая терапия ментальных расстройств позволяет улучшить клинические исходы [32]. В качестве лекарственного средства для купирования расстройств психики может быть использован отечественный полипренолсодержащий препарат Ропрен (регистрационное удостоверение ЛСР-001521/07 от 12.07.2007) с содержанием суммы полипренолов 95%, который производится по оригинальной методике из хвои европейской ели. Данный препарат уже доказал свою эффективность в лечении пациентов с алкогольным психозом [33], энцефалопатии при алкогольном циррозе печени [34], а также ишемических повреждений головного мозга [35] и болезни Альцгеймера [36]. Поэтому есть теоретические основания предполагать, что Ропрен может уменьшить нарушения психической сферы у больных с острым коронарным синдромом.

Согласно материалам регистра острого инфаркта миокарда в Томске, уровень летальности в случае рецидива заболевания составил в 2008, 2012 и 2017 годах соответственно 44,8%, 61,1% и 66,7%. Следовательно, рецидивирующее течение ИМ должно служить предметом отдельного комплексного исследования. В равной степени

все вышесказанное относится и к такому понятию, как «повторный» ОИМ. В данном случае, имеется в виду не заболевание, перенесенное ранее, а ОИМ, согласно критериям ВОЗ, развившийся в течение первых 12 месяцев после индексного. По данным регистра острого инфаркта миокарда, течение повторного ОИМ также характеризуется достаточно высокой летальностью: в 2008 году – 43,3%, в 2012 году – 49%, в 2017 году – 36,8%. В связи с изложенным, повторный ОИМ также нуждается в отдельном глубоком изучении [37].

Высокая смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) - одна из главных составляющих российского кризиса смертности, негативно сказывающаяся на процессе депопуляции в стране. Наиболее неблагоприятная ситуация складывается у мужчин в трудоспособном возрасте. Неудовлетворительное состояние здоровья трудоспособного населения ставит под угрозу устойчивость социального и экономического развития как страны в целом, так и отдельных регионов. К настоящему времени сформировалось понимание проблемы ССЗ как хронического эпидемического процесса; предложена концепция сердечно-сосудистого континуума и суммарного кардиоваскулярного риска; обоснована необходимость изучения ССЗ в контексте конкретных популяций, подвергающихся определённому риску. Эффективный контроль сложившейся ситуации обуславливает целесообразность дальнейшего проведения популяционных исследований, изучения закономерностей формирования риска смерти от ССЗ в условиях конкретных популяций.

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

**Цель исследования:** На основе выявленных в рамках клинических и популяционных исследований новых закономерностей развития и течения острых и хронических форм ИБС разработать и внедрить в клиническую практику перспективные высокотехнологичные способы персонализированной диагностики, стратификации риска и лечения этих заболеваний.

**Задачи исследования:**

1. Разработать новые методы расчета нормальных величин показателей ультразвукового исследования сердца у пациентов в различных возрастных и антропометрических группах (Соколов А.А.).
2. Разработать новую методику визуализации грудного отдела аорты, улучшающую диагностику, оценку геометрии, планиметрии и экоструктуры

атеросклеротических бляшек с помощью трехмерной чреспищеводной эхокардиографии (Врублевский А.В.)

3. Определить совокупность молекулярно-генетических, биохимических и клинико-функциональных маркеров, определяющих:

- Выраженность и распространенность коронарного атеросклероза у пациентов с хроническим коронарным синдромом (Кошельская О.А., Сулова Т.Е.).
- Прогноз клинического течения и исходов хронической сердечной недостаточности ишемического генеза (Гарганеева А.А.).

4. Разработать технологию прогнозирования неблагоприятного ремоделирования левого желудочка при остром инфаркте миокарда:

- Определить роль и прогностическое значение в этом отношении сывороточного уровня про- и противовоспалительных биомаркеров и ангиогенных факторов роста, а также SNP – полиморфизмы промоторных регионов их генов (Рябов В.В.).
- Разработать клинико-лабораторные мультибиомаркерные алгоритмы для оценки риска этого осложнения в отдаленном постинфарктном периоде (Сулова Т.Е.).

5. Разработать технологии повышения эффективности терапии острой сердечной недостаточности и острых психических нарушений у больных инфарктом миокарда (Рябов В.В., Вышков Е.В.).

6. На основании информационно-аналитической базы данных «Регистр острого инфаркта миокарда» выявить предикторы, способствующие возникновению рецидивирующего и повторного ИМ и разработать рекомендации по предупреждению их развития в течение года постинфарктного периода (Репин А.Н.).

7. Установить закономерности формирования риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в предстоящие годы жизни у мужчин 25-64 лет на основе результатов обследования по программе стандартизованного кардиологического скрининга. Предложить способ прогнозирования риска смерти от ССЗ среди мужчин трудоспособного возраста (Трубачева И.А.).

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Раздел 1 Разработка новых методов расчета нормальных величин показателей ультразвукового исследования сердца у пациентов в различных возрастных и антропометрических группах

Используемое оборудование

1. Ультразвуковая система iE33 x-Matrix Philips (USA)
2. Ультразвуковая система Epic 7- (USA)

Методы исследования

Основным методом исследования в этом разделе работы является эхокардиография в стандартных режимах, согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии ASE [38, 39], которая выполняется лицам разных возрастных групп. Цифровые данные измерений заносятся в протокол-базу данных.

Кроме стандартных измерений оцениваются дополнительные показатели:

1. Объемы камер сердца, в том числе и предсердий определяется по стандартным алгоритмам двухмерной эхокардиографии [40].

2. Индекс сферичности левого желудочка (ИС) определяется как отношение длины желудочка в диастолу в четырехкамерной позиции к его поперечнику в парастернальной позиции [41].

3. Эксцентриситет левого желудочка оценивается как отношение конечного диастолического размера ЛЖ и передне-заднего размера ЛЖ по короткой оси [42].

4. Предсердный индекс определяется как отношение объема правого предсердия к объему левого. Объем правого желудочка измеряется с помощью трехмерной эхокардиографии [43].

5. С целью определения значимости редукции (или увеличения) объема полости левого желудочка используется так называемый Z-индекс, показывающий степень отклонения от средненормативного популяционного значения показателя. Показатель вычисляется как частное от деления разницы найденного значения показателя (КДО) и среднепопуляционного значения показателя на среднеквадратичное отклонение в популяции, формула выглядит так  $Z_i = (\text{хат} - \text{xi}) / \sigma$   $Z = (\text{КДО} - \text{КДО}_{\text{сред}}) / \sigma$ . Выраженность редукции или увеличения левого желудочка рассчитывается по отношению к индивидуально прогнозируемому значению:  $\text{дКДО} = \text{КДО} / \text{КДО}_{\text{п}} * 100$ , где КДО – реальный конечный диастолический объем левого желудочка, КДО<sub>п</sub> – прогнозируемый (КДО<sub>п</sub> = -8,43 + 56,302 \* BSA). Использование Z-индекса проще, этот показатель вполне

подходит для одномоментной оценки отклонения какой-либо величины от нормативной (в нашем случае КДО). Для динамической, многолетней оценки изменения объема левого желудочка и других показателей более точными являются именно отношения прогнозируемых величин к реальным.

Все исследования выполнены 3 специалистами с межисследовательской ошибкой менее 5%.

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова-Смирнова. После проверки количественных показателей на правильность распределения, они были представлены как среднее значение и стандартное отклонение от среднего ( $M \pm SD$ ). Статистическую значимость межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи непарного t-критерия Стьюдента, динамики показателей – при помощи парного критерия t. При уровне значимости  $p$  меньше 0,05 считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия.

Первым этапом исследования было изучение взаимоотношения антропометрических данных и показателей эхокардиографии у новорожденных и детей разного возраста. Сплошная выборка, однократное, одномоментное исследование.

Критерии включения: дети и подростки, не имеющие на момент исследования сердечно-сосудистых заболеваний и жалоб.

Критерии исключения: ожирение, эндокринная патология, нарушения сердечного ритма и структурная патология клапанного аппарата. Наличие дополнительных хорд левого желудочка не было препятствием для включения в исследование. Данные структурные образования имеются у 90% всех обследованных и не считаются патологическими образованиями, влияющими на функцию сердца.

### **1.1 Предварительные результаты**

За отчетный период выполнены исследования и обработаны данные у 2200 детей в возрасте от 1 дня до 18 лет. Все дети были разделены на несколько возрастных групп, первую группу составили 400 детей в возрасте до 30 дней, 96% из них имели открытое овальное отверстие (таблица 1.).

Таблица 1 –Распределение обследованных детей по возрасту

возраст	0 дней	1-60 дней	0-90 дней	90д-6м	6-12 мес	1-3г	3-6	6-10	10-15	Более 15 лет
N=	400	340	300	250	130	180	180	180	150	90

Были выведены уравнения линейной регрессии основных параметров эхокардиографии с антропометрическими данными - площадь поверхности тела (ППТ). Конечный диастолический объем левого желудочка мог быть спрогнозирован по антропометрическим данным с точностью 96% (рисунок1.).

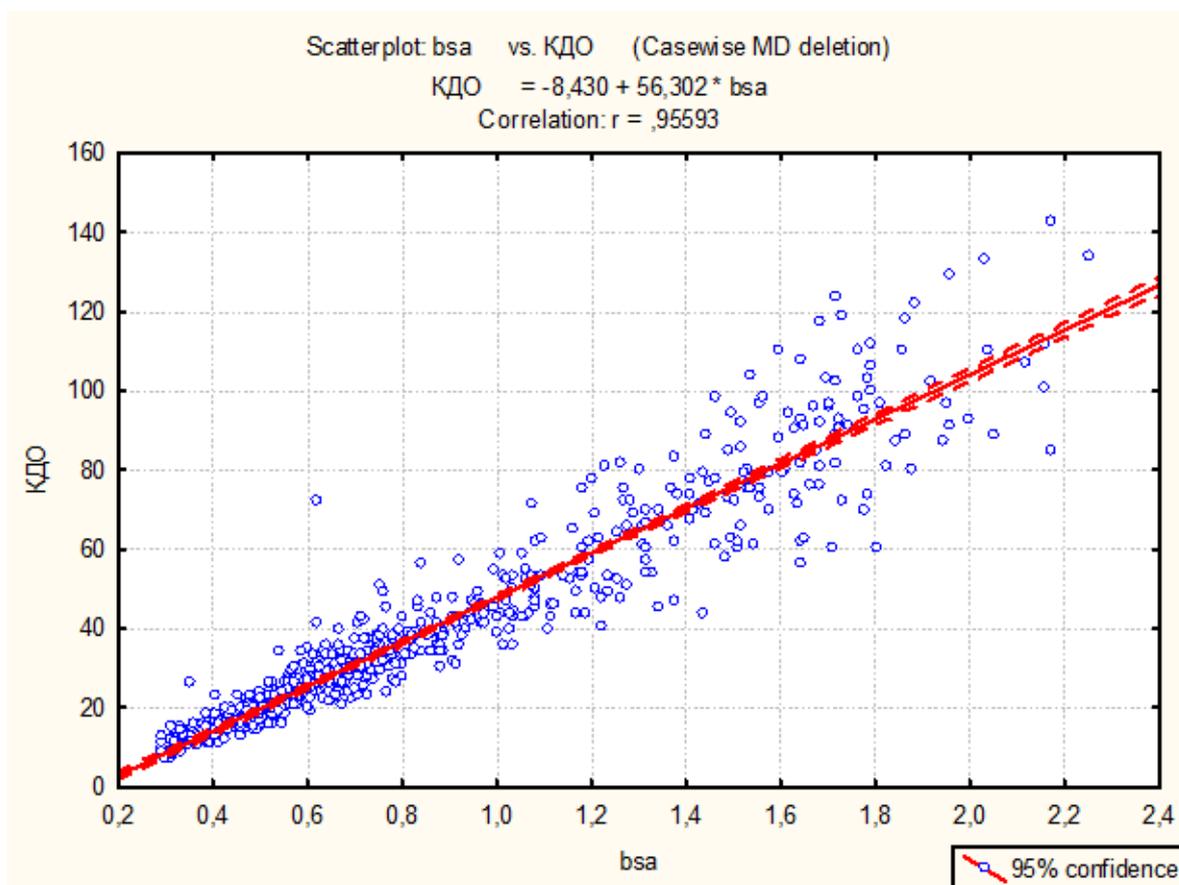


Рисунок 1 – Уравнение регрессии КДО- ППТ

Выраженность редукции или увеличения левого желудочка по нашему мнению может быть рассчитана по отношению к индивидуально прогнозированному значению, вычисление осуществляется по формуле:  $dКДО = \frac{КДО}{КДОп} * 100$ , где КДО- актуальный конечный диастолический объем левого желудочка, КДОп – прогнозируемый ( $КДОп = -8,43 + 56,302 * ППТ$ ). Подобным образом в процентном выражении могут быть представлены практически все анализируемые эхокардиографические показатели.

Ориентирование на процентное отклонение от прогнозируемых значений позволяет осуществлять динамическую оценку у «пограничных» пациентов. У детей в связи с непрерывным изменением антропометрических данных нормативные значения показателей разработанных для возрастных групп дают большие ошибки.

Для проверки «работоспособности» предложенного уравнения регрессии была сформирована отдельная группа пациентов, результаты обследования которых не использовались в разработке формул прогноза. В опытной выборке детей (n=400) в возрасте от 4 мес. до 18 лет, прогнозируемые значения КДО достоверно отличались от измеренных,  $7,77 \pm 1,64$  и  $7,37 \pm 1,39$ , разница 0,41 мл или 5,5%, что соответствует обычной внутриоператорской ошибке (рисунок 2).

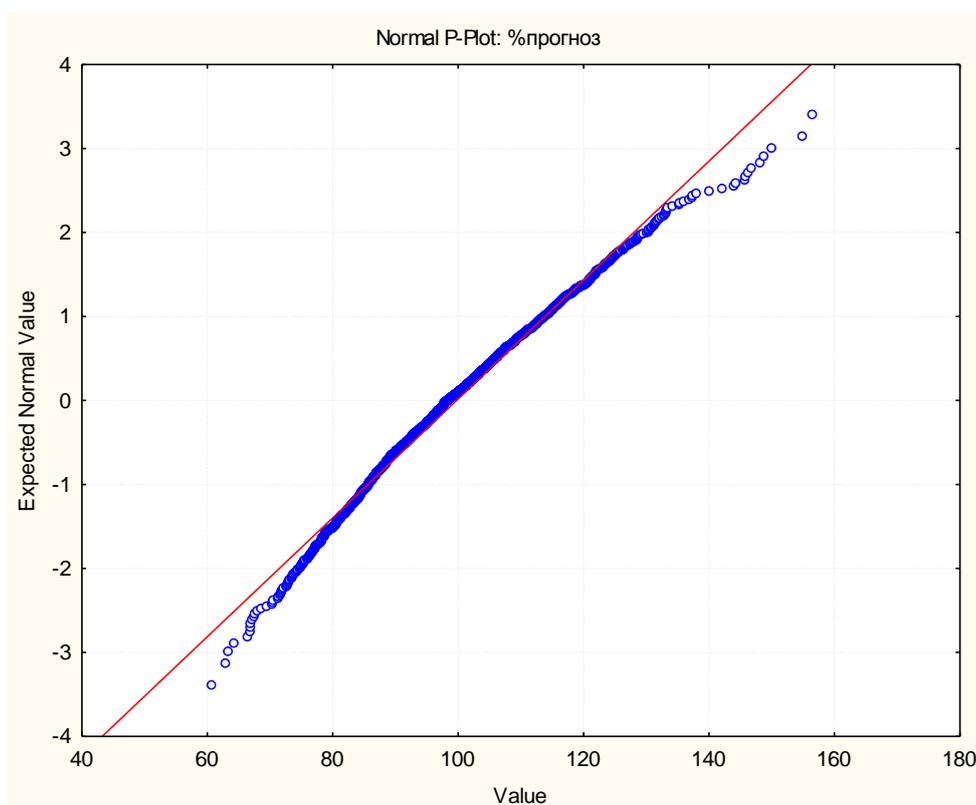


Рисунок 2 – Точность прогноза определения объема левого желудочка

Соответствующим образом могут быть спрогнозированы для практического применения другие показатели, приведенные в таблице 2.

Таблица 2 – Уравнения регрессии для прогноза индивидуальных нормальных значений некоторых показателей эхокардиографии с использованием антропометрических данных (дети с ППТ>0.3м<sup>2</sup>)

Показатель	Уравнение регрессии	Точность прогноза (%)
Конечный диастолический объем лж КДО, (мл)	$8,430 + 56,302 * \text{ППТ}$	96
Конечный диастолический размер, КДР	$20,741 + 16,680 * \text{ППТ}$	93
Диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы (мм)	$9,6351 + 9,1378 * \text{ППТ}$	94
Диаметр фиброзного кольца Ао (мм)	$7,7927 + 7,4568 * \text{ППТ}$	89
Длинная ось ЛЖ (мм)	$34,119 + 26,213 * \text{ППТ}$	87
ЗСЛЖ (толщина задней стенки левого желудочка) мм	$3,3620 + 2,5305 * \text{ППТ}$	85
Межжелудочковая перегородка (мм)	$3,6974 + 2,6035 * \text{ППТ}$	85
ЛА (диаметр главной легочной артерии)мм	$9,2970 + 9,7017 * \text{ППТ}$	92
ФКмк (диаметр фиброзного кольца митрального клапана), мм	$11,469 + 9,4799 * \text{ППТ}$	90
ФКтк (диаметр фиброзного кольца трикуспидального клапана), мм	$11,665 + 9,3905 * \text{ППТ}$	86
ЛП (левое предсердие объем), мл	$-3,307 + 26,170 * \text{ППТ}$	90
ПП (правое предсердие объем), мл	$-5,000 + 36,120 * \text{ППТ}$	87
Диаметр фиброзного кольца клапана легочной артерии, мм	$8,2912 + 11,959 * \text{ППТ}$	91
Диаметр правой легочной артерии, мм	$5,2712 + 5,3118 * \text{ППТ}$	85

Примечание\* - ППТ- площадь поверхности тела, определенная по уравнению Дюбуа.

Применение индивидуальных антропометрических нормативов у детей позволяет сделать объективным суждения об увеличении или уменьшении, того или иного показателя, выражая его количественно. Данный подход дает возможность индивидуально и количественно характеризовать динамику размеров камер сердца и

сосудов у детей при изменении возраста, что в свою очередь значительно повышает качество длительного наблюдения детей с различной патологией сердца.

Предполагается, что значимость определения нормативных показателей эхокардиографии будет актуальной и у пациентов старше 18 лет. Дисбаланс избыточного или недостаточного веса и насосная функция сердца тесно связаны у всех категорий пациентов независимо от возраста и нозологии. В свою очередь при отсутствии нарушений сердечного ритма и значимых дисфункций клапанного аппарата показатели преднагрузки (КДО) имеют ведущее значение для формирования клинических проявлений сердечной недостаточности. В связи с этим, предполагается дальнейшее изучение взаимосвязи антропометрических данных и показателей эхокардиографии у здоровых лиц старше 18 лет с целью разработки уравнений регрессии для прогнозирования индивидуальных норм эхокардиографии. Это позволит персонифицировать динамический контроль у пациентов с любой сердечно-сосудистой патологией в процессе наблюдения и любых видов лечения.

#### Выводы

1. Предложенные уравнения регрессии для детей могут быть использованы для прогнозирования нормативных значений эхокардиографических показателей у лиц с различной площадью поверхности тела.
2. Эффективность формирования индивидуального прогноза нормативных значений эхокардиографических показателей имеет высокую точность (96%).

## **Раздел 2 Разработка новой методики визуализации грудного отдела аорты, улучшающая диагностику, оценку геометрии, планиметрии и экоструктуры атеросклеротических бляшек с помощью трехмерной чреспищеводной эхокардиографии**

Материал и методы исследования

Критерии включения в исследование: больные с типичной или везантной стенокардией, направленные на проведение диагностической коронарной ангиографии, повторное стентирование коронарных артерий или операцию коронарного шунтирования, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: абсолютные противопоказания к выполнению чреспищеводной эхокардиографии, фибрилляция предсердий, частая экстрасистолия и отказ больного от исследования.

Используемое оборудование: диагностическая ультразвуковая система экспертного класса IE33 xMatrix (Philips, Германия-США) и матричный чреспищеводный датчик X7-2t.

Протокол исследования. Разработан протокол двухмерного (2D) и трехмерного (3D) мультипланового чреспищеводного ультразвукового исследования грудного отдела аорты. Интубацию пищевода осуществляли в положении пациента лежа на левом боку после местной анестезии слизистой ротоглотки (лидокаин 10%, спрей).

В 2D режиме визуализировали восходящий отдел, доступные для локации участки дуги и весь нисходящий отдел грудной аорты в продольном и поперечном сечениях по стандартному протоколу, применяя технологию сканирования xPlane. Синхронно регистрировали ЭКГ во II модифицированном отведении. На глубине 25-30 см от резцов измеряли толщину комплекса интима-медия (см) не менее чем в трех сегментах и рассчитывали среднее значение. Комплекс интима-медия с четким, ровным контуром, толщиной <1 мм расценивали как норму. 3D исследование выполняли, применяя режимы сканирования в реальном времени - Live 3D и полнообъемной пирамиды - Full Volume. Ход 2D и 3D исследований записывали в виде серии видеоклипов на жесткий диск прибора с последующей off-line обработкой на рабочей станции QLab ver.10.8 (Philips, Германия-США). Измеряли высоту (см) и визуально оценивали контур каждой атеромы в 2D и 3D режимах.

Согласно рекомендациям Американского общества по эхокардиографии (ASE) и Европейской ассоциации сердечно-сосудистого изображения (EACVI) 2015 года

выделяли 5 стадий атероматоза грудного отдела аорты: 1 – утолщение комплекса интима-медия <2 мм; 2 – локальное или диффузное утолщение комплекса интима-медия 2-3 мм (мелкие атеромы); 3 – атеромы высотой >3-5 мм без мобильного или ulcerогенного компонентов; 4 – атеромы высотой >5 мм без мобильного или ulcerогенного компонентов; 5 – атеромы любой высоты с мобильным или ulcerогенным компонентом [44].

В течении недели после чреспищеводного ультразвукового исследования грудного отдела аорты всем обследованным больным выполняли диагностическую цифровую коронарную ангиографию. Взаимосвязь стадии атероматоза грудного отдела аорты и показателя суммарного атеросклеротического поражения артерий сердца SYNTAX Score, рассчитанного по шкале SYNTAX [45], проанализирована у 122 (67,7%) больных, не имеющих стентов в коронарных артериях и коронарных шунтов.

Базы данных и статистика. Сформированы файлы с базой данных обследованных больных в программе STATISTICA, ver. 10.0 (StatSoft Inc., США). Предварительная статистическая обработка материала выполнялась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, ver. 10.0 (StatSoft Inc., США).

Предварительные результаты исследования. В течение 2020 г. в отделении атеросклероза и хронической ИБС НИИ кардиологии Томского НИМЦ обследовано 68 больных с типичной или вероятной стенокардией – 44 мужчины и 24 женщин, средний возраст  $62 \pm 6$  г. Проанализировано 238 атером: 39 в восходящем отделе, 5 в дуге и 194 в нисходящем отделе. В среднем у обследованных больных выявлено  $3 \pm 2$  атеромы. Высота атером в 3D изображении была статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ), чем в 2D, составляя 3,65 [3,09; 4,62] мм и 2,53 [2,12; 3,02] мм, соответственно. Прирост высоты атером в 3D изображении составил 1,10 [0,80; 1,55] мм. В 3D изображении 92% атером демонстрировали неровные контуры, в то время как в 2D изображении неровность контуров имели только 32% атером. Мобильный компонент у 5 из 6 атером выявлен только в 3D изображении. В 2D режиме 1-5 стадии атероматоза выявлены в 17, 39, 31, 11 и 2% случаях, соответственно. В 3D режиме 1-5 стадии атероматоза выявлены в 12, 9, 41, 29 и 9% случаях, соответственно. У 75% больных в 3D изображении установлена стадия атероматоза грудного отдела аорты более высокой градации. 3D реконструкция позволяла рассчитать площадь аортальных атером. Установлена прямая корреляция между стадией атероматоза грудного отдела аорты и Syntax Score, составившая для 2D режима  $rs=0,41$ ,  $p < 0,01$  и 3D режима  $rs=0,43$ ,  $p < 0,01$ , соответственно.

В дальнейшем планируется проведение исследования на небольшой группе больных (20-30 человек) по оценке чувствительности и специфичности 3D ЧПЭхоКГ грудного отдела аорты в диагностике атеросклероза грудной аорты в сравнении с данными "золотого стандарта" - МСКТ ангиографии грудного отдела аорты.

Заключение. Сравнение 2D и 3D чреспищеводного ультразвукового исследования грудного отдела аорты показало, что 3D исследование является более точным методом морфометрической оценки аортальных атером и диагностики стадии атеросклероза грудного отдела аорты. 3D ультразвуковая стадия атероматоза грудного отдела аорты является суррогатным маркером выраженности и распространенности коронарного атеросклероза.

### **Раздел 3.1 Разработка комплекса неинвазивных биохимических и визуальных биомаркеров, который определяет степень выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с хроническим коронарным синдромом**

Используемое оборудование:

1. Центрифуга Heraeus Labofuge 400 (Thermo ELECTRON CORPORATION, США) – для центрифугирования пробирок.
2. Термостатируемый шейкер StatFax 2200 (Awareness Technology, США) – для проведения иммуноферментного анализа.
3. Анализатор иммуноферментный микропланшетный автоматический INFINITE F50 (Tecan, Швейцария) – для регистрации результатов иммуноферментного анализа.
4. Биохимический анализатор MC-15 (Clima, Испания) – для биохимических исследований.
5. Морозильная камера Biomedical Freezer (SANYO, Япония) – для хранения биологических образцов.
6. Ангиографический комплекс Artis One (Siemens, Германия) и компьютерная система Digitron-3NAC, (Siemens, Германия) для выполнения селективной коронароангиографии.
7. 64-срезовый компьютерный томограф Discovery 570c (General Electric Healthcare, США)
8. Ультразвуковая диагностическая система экспертного класса iE33xMatrix (Philips, Нидерланды).

Материал исследования

Критерии включения:

Пациенты с хроническим коронарным синдромом (ХКС), у которых по данным коронароангиографии был подтвержден коронарный атеросклероз разной степени выраженности.

Критерии исключения:

1. Острые атеросклеротические осложнения в течение последних 6 мес;
2. Любое воспалительное заболевание;
3. Сахарный диабет с HbA1c>10% или уровнем гликемии в течение суток >11 ммоль/л;
4. Хроническая болезнь почек выше С3б;
5. Фракция выброса левого желудочка <40%;

б. Онкологические, гематологические и иммунные заболевания.

### 3.1.1 Предварительные результаты

За отчетный период в исследование включены 89 пациентов (47 мужчин и 42 женщины) с ХКС в возрасте от 40 до 70 лет, средний возраст составил  $62,2 \pm 6,5$  лет, им выполнены клинико-инструментальные и лабораторные исследования. После проведения коронароангиографии эти пациенты были разделены на 3 группы. У 68 пациентов по данным коронароангиографии был подтвержден коронарный атеросклероз разной степени выраженности: в группе 1 анатомический стеноз хотя бы одной КА был не менее 70% (n=53), в группе 2 – не превышал 70%. У 21 пациента имела место микрососудистая патология (группа 3).

В рамках темы НИР создана база данных (n=89) и статистические файлы в программе STATISTICA 10 (рисунок 3 а, б). В настоящее время проводится статистический анализ полученных данных у пациентов групп 1 и 2 (n=68).

The screenshot shows the STATISTICA 10 interface with a data table titled "Data: База GENSINI-XT без артериографа (64v by 142c)". The table contains 21 columns and 15 rows of data. The columns are labeled as follows: 23 тЭЖТ, 24 Коды тЭЖТ по кварталам, 25 GL 8, 26 GL 10, 27 INS 8, 28 INS 10, 29 C-pept 8, 30 C-pept 10, 31 HbA1C, 32 HOMA, 33 TCH, 34 TG, 35 HDL, 36 TG/HDL, 37 LDL, 38 LDL/HDL, 39 I/A, 40 AD\_S, and 41 AD\_D. The rows contain numerical values for each of these parameters.

	23 тЭЖТ	24 Коды тЭЖТ по кварталам	25 GL 8	26 GL 10	27 INS 8	28 INS 10	29 C-pept 8	30 C-pept 10	31 HbA1C	32 HOMA	33 TCH	34 TG	35 HDL	36 TG/HDL	37 LDL	38 LDL/HDL	39 I/A	40 AD_S	41 AD_D
75	4,6	2	4,97	5,80	7,67	2,68	2,99	2,86	5,73	1,77	3,65	1,30	0,86	1,74	2,10	2,44	2,44	131	84
76	4,6	2	5,10	7,20	10,95	26,91	4,75	9,02	5,76	2,50	5,84	1,94	0,83	2,34	4,12	4,96	4,96	142	75
77	4,7	3	8,60	7,30	7,77	11,87	3,33	3,17	6,80	1,31	4,11	1,66	1,06	1,57	2,29	2,16	2,16	144	93
78	4,7	3	7,41	14,76	3,73	15,07	2,44	4,31	8,28	1,23	5,02	2,74	0,75	3,65	3,01	4,02	4,02	124	65
79	4,8	3	3,60	3,90	17,54	14,64	5,03	6,12	5,48	2,81	5,38	1,43	0,98	1,46	3,74	3,82	4,49	120	76
80	4,8	3	4,50	4,80	5,55	21,22	1,25	5,74	5,48	1,11	5,33	0,97	1,09	0,89	3,80	3,48	3,89	120	78
81	4,8	3	6,74	11,15	29,77	64,81	2,66	6,50	6,17	8,92	3,44	0,95	1,40	0,68	1,60	1,15	1,46	140	70
82	4,8	3	5,60	5,15	5,83	4,99	3,34	3,64	5,34	1,52	5,32	1,45	1,02	1,42	3,63	3,56	3,56	156	74
83	4,9	3	4,40	5,80	4,50	15,48	2,98	6,83	5,79	0,88	7,57	1,32	1,23	1,07	5,73	4,66	5,15	110	60
84	4,9	3	4,40	5,00	10,62	32,39	1,98	5,70	5,15	2,08	4,82	1,03	1,91	0,54	2,44	1,28	1,52	124	78
85	4,9	3	4,60	6,90	6,14	10,46	2,90	4,87	5,67	2,96	3,35	1,47	1,27	1,16	1,41	1,11	1,11	144	88
86	4,9	3	6,00	7,42	5,91	19,56	2,03	5,47	5,81	1,58	2,61	0,70	1,23	0,57	1,06	0,86	0,86	124	65
87	4,9	3	5,96	15,55	8,31	50,00	3,20	14,62	6,22	2,21	2,94	1,95	1,29	1,51	0,76	0,59	0,59	150	78
88	5,0	3	5,80	8,30	5,17	48,29	2,42	30,56	6,07	1,91	4,14	1,40	0,78	1,79	2,72	3,38	4,31	124	78
89	5,0	3	5,16	5,35	13,78	7,81	3,08	3,01	6,07	1,62	3,18	0,69	1,51	0,46	1,35	0,90	0,90	131	77

Рисунок 3 (а, б) – Фрагменты статистических файлов с данными обследованных пациентов

STATISTICA - Таблица для сравнения групп со стенозом более 70%

File Edit View Insert Format Statistics Data Mining Six Sigma Graphs Tools Data Window Help

Times New Roman 9 B I U

Data: Таблица для сравнения групп со стенозом более 70% (22v by 90c)

	2 70% стеноза нет 0, есть 1	3 GS	4 М/Ж	5 Курение 1 vs 0	6 тЭЖТ	7 СРБ	8 HDL	9 TG	10 IL_6	11 НОМА	12 HbA1C	13 Статин 1 vs 0	14 ОБ	15 ИМТ	16 СД/контр оль	17 TNF	18 ОТ/ОЕ
20	0	0,0	2	0	4,5	3,11	1,06	1,02	2,52	2,07	5,48	1	96,0	26,40	1	0,32	0,91
21	0	0,0	2	0	3,5	1,53	0,98	1,98	0,83	3,58	6,96	0	96,0	27,10	3	0,51	0,90
22	0	1,5	2	0	7,2	3,03	1,35	1,46	3,06	9,24		1	121,0	43,82	1	0,93	1,07
23	0	2,5	2	0	4,1	1,74	1,32	1,51	0,87	3,70	7,61	0	98,0	28,00	3	0,41	0,91
24	0	3,0	2	0	5,5	1,75	1,16	1,25	1,19	2,55	7,70	1	105,0	29,60	1	0,38	0,90
25	0	3,5	2	0	4,6	3,67	1,37	1,68	1,79	7,55	5,69	0	106,0	33,75	3	0,41	0,90
26	1	4,0	1	1	5,9	0,91	0,87	2,78	1,11	6,34	7,08	1	105,0	29,60	3	0,49	1,07
27	0	4,0	1	0	5,2	0,65	1,39	0,86	1,14	3,25	9,30	1	100,0	28,00	1	2,08	1,02
28	1	4,0	1	1	6,0	3,94	1,18	1,74	1,85	2,82	6,19	1	101,0	30,10	3	2,27	1,02
29	0	4,5	2	0	6,3	1,47	1,33	1,57	28,61	5,45	6,91	1	109,0	27,25	1	30,69	0,91
30	1	5,0	1	1	3,2	3,42	0,70	2,32	1,72	2,55	6,71	0	108,0	29,10	1	3,75	0,98
31	0	5,5	1	0	4,0	1,37	0,89	1,21	2,23	4,10	5,52	1	101,0	26,99	1	0,15	0,97
32	0	6,0	2	0	5,2	3,30	1,15	3,69	0,87	3,39	7,14	1	114,0	31,00	3	0,90	0,86
33	1	6,0	1	0	3,2	2,56	1,52	1,31	0,70	1,38	7,47	1	102,0	32,00	1	0,36	0,98
34	0	7,0	2	0	3,1	3,29	2,24	0,62	0,83	6,54	5,25	1	103,0	23,18	3	0,37	0,80
35	0	7,0	1	0	3,5	0,48	0,87	0,83	1,14	1,51	7,20	0	109,0	27,40	1	1,03	0,97
36	1	8,0	1	1	3,7	2,67	0,80	1,56	1,82	1,69	6,97	1	92,0	24,50	3	0,23	0,99
37	1	8,0	1	1	8,4	0,60	1,02	1,36	0,61	3,48	5,87	1	114,0	35,60	3	0,16	1,01
38	0	9,0	2	0	3,7	0,93	0,72	1,17	1,17	3,42	8,80	1	105,0	30,76	1	0,27	0,94
39	0	9,0	1	0	7,4	1,48	1,32	0,83	1,34	8,28	8,00	1	106,0	28,70	1	0,56	1,04

(б)

Выполнена описательная статистика клинических характеристики включенных в исследование пациентов, что представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=68)

Показатель	
Пол (мужчины/женщины)	38/30
Возраст, лет	59,5 (55,0; 65,0)
Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, n (%)	29 (42,7%)
Длительность ИБС, годы	2 (1; 5)
Пациенты с сахарным диабетом 2 типа, n (%)	22 (32,4%)
Длительность сахарного диабета, годы	7 (2; 14)
Длительность артериальной гипертонии, годы	10 (5; 15)
Систолическое АД, мм рт. ст.	121 (112; 126)
Диастолическое АД, мм рт.ст.	71 (66; 76)

Пациенты-курильщики, n (%)	31 (45,6%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,5 (27,1; 32,2)
Пациенты с избыточной массой тела, n (%)	31 (45,6%)
Пациенты с ожирением, n (%)	31 (45,6%)
Окружность талии, см	100,0 (93,0 106,0)
Окружность бедер, см	103,0 (100,0; 108,0)
Индекс висцерального ожирения	2,19 (1,51; 3,89)
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,53 (1,92; 3,44)
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,1 (0,88; 1,24)
ТГ, ммоль/л	1,49 (1,13; 2,02)
Терапия статинами, n (%)	55 (81%)
HbA1c (пациенты с сахарным диабетом), %	6,94 (6,17; 8,32)

Примечание - Здесь и далее данные представлены как Me (Q<sub>25%</sub>; Q<sub>75%</sub>); АД – артериальное давление; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТГ – триглицериды; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

В общей группе пациентов выполнен корреляционный анализ между наличием коронарного атеросклероза  $\geq 70\%$  в одной или более КА и изученными клиническими характеристиками и биомаркерами. Установлены корреляционные связи стеноза КА  $\geq 70\%$  с содержанием триглицеридов ( $r_s = 0,31$ ) и ХС-ЛВП ( $r_s = - 0,28$ ) и мужским полом ( $r_s = 0,24$ ).

Заключение. На данном этапе разработан протокол исследования с целью решения поставленной задачи, прошедший процедуру рассмотрения Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии, сформирована общая группа пациентов, соответствующая критериям отбора (n=89), проведены инструментальные и лабораторные методы исследования согласно его дизайну, созданы статистические файлы, среди пациентов с коронарным атеросклерозом различной выраженности (n=68), выполнен корреляционный анализ по поиску связей между наличием анатомического стеноза не менее 70% и клинико-лабораторными параметрами, произведено деление на группы пациентов по основному рандомизирующему признаку – наличию или отсутствию анатомического стеноза коронарных

артерий  $\geq 70\%$ . В настоящее время проводится статистический анализ полученных данных, по результатам которого будет определена группа биомаркеров, который потенциально могут быть использованы для оценки выраженности коронарного атеросклероза.

### **Раздел 3.2 Определение совокупности молекулярно-генетических и клинико-функциональных маркеров, определяющих прогноз клинического течения и исходы хронической сердечной недостаточности ишемического генеза**

Несмотря на успехи, достигнутые в области изучения патогенеза, особенностей течения, клинических проявлений и методов лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается значимой проблемой общественного здравоохранения [46], а одной из ее основных этиологических причин развития является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [47]. Известно, что главной причиной развития ИБС считается коронарный атеросклероз, а реваскуляризация миокарда остается одним из основных патогенетических подходов, обеспечивающих сохранение жизни пациентов, улучшение ее качества и отдаленного прогноза заболевания [48].

ИБС составляет большую часть этиологических случаев развития ХСН, приводя, особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда, к дезадаптивному ремоделированию сердца и клинически неблагоприятному исходу [49, 50], причем прогрессирующая дисфункция левого желудочка, ухудшение симптомов и развитие жизнеугрожающих аритмий у большинства пациентов ИБС, страдающих ХСН, наблюдается несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и технологически усовершенствованное лечение [51]. В дальнейшем это приводит к комплексным структурным и функциональным нарушениям кардиомиоцитов и межклеточного матрикса, что способствует увеличению полости ЛЖ и его дисфункции (дезадаптивное ремоделирование).

Другой причиной дезадаптивного ремоделирования ЛЖ при ИБС является возрастание миокардиального стресса, который развивается вследствие нарушения микроциркуляции на фоне гемодинамически значимого поражения коронарных артерий (КА) [52]. Считается, что миокардиальный стресс отражает истинную гемодинамическую нагрузку на сердечную мышцу и повышается, несмотря на увеличение массы миокарда ЛЖ, а значит, у данной категории больных без выполнения оптимальной реваскуляризации миокарда сохраняется повышенный риск дальнейшего развития дезадаптивного ремоделирования ЛЖ и, как следствие, прогрессирование ХСН [52, 53].

Растворимый ST2 (sST2) является одним из основных биомаркеров, сигнализирующим о наличии и тяжести неблагоприятного ремоделирования сердца и фиброзировании ткани, которые возникают при инфаркте миокарда, остром коронарном синдроме или прогрессировании ХСН [54-56]. Вместе с тем, в доступной литературе

недостаточно работ о значимости sST2 в оценке ремоделирования миокарда у пациентов со стабильной ИБС и ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда, а также его значимости в оценке тяжести поражения коронарного русла у больных ИБС.

Цель исследования: изучить взаимосвязь экспрессии растворимого ST2 с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с ХСН и проанализировать изменения уровней sST2 и параметров ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) в течение 12 месяцев наблюдения после реваскуляризации миокарда (РМ) в зависимости от полноты выполненного вмешательства.

#### Материал и методы

Проведено одноцентровое с периодом наблюдение 12 мес. проспективное исследование. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института кардиологии Томского научно исследовательского центра Российской Академии наук, и все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование, ангиографическую процедуру, реваскуляризацию миокарда, забор крови, использование результатов и длительное проспективное наблюдение.

Критерии включения в исследование: 1) больные ИБС с компенсированной после подбора адекватной терапии ХСН; 2) планируемая коронарная реваскуляризация.

Критерии исключения из исследования: 1) высокая артериальная гипертензия: артериальное давление  $>180/110$  мм рт. ст.; 2) систолическая артериальная гипотония  $<80$  мм. рт. ст.; 3) атриовентрикулярная блокада III степени; синдром слабости синусового узла; 4) массивная тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией; 5) менее 6 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий; 6) декомпенсированный сахарный диабет (СД) 2-го типа, сопутствующий ИБС; 7) тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; 8) тяжелая печеночная или почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП)  $<30$  мл/мин/кв.м); 9) существенные поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов  $\geq 3$  степени).

Неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС), зарегистрированными в течение 12 месяцев наблюдения, считали: смерть от сердечно-сосудистых причин, прогрессирование ХСН на 1 и более ФК (по результатам ТШХ), прогрессирование коронарного атеросклероза, рестеноз стента/шунта, повторное

эндоваскулярное или хирургическое вмешательство, развитие желудочковой экстрасистолии IV и V градаций по Lown, фибрилляции предсердий.

Всем включенным в исследование пациентам проводили:

- Эхо-КГ в М-, В- доплер режимах.
- оценку физической толерантности посредством тестов 6-минутной ходьбы и ВЭМ.
- селективную коронарографию и левую венстрикулографию (при необходимости)
- определение содержания sST2 в сыворотке в условиях *in vitro* выполняли методом иммуноферментного анализа (ELISA) до РМ и через 12 месяцев проспективного наблюдения. Был использован коммерческий набор фирмы Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay. Концентрацию NT-proBNP определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора «Biomedica» (Австрия).

Характеристика обследованных групп

Обследовано 118 больных (16,1% женщин, средний возраст 62,5 [57; 68] лет) со стабильной ИБС с ФВ ЛЖ 60 [46; 64]% и I-III ФК ХСН по NYHA (таблица 4).

Таблица 4 – Клинико-демографическая и лабораторная характеристика пациентов ИБС с ХСН, включенных в исследование, Me [P25; P75]

Показатель	1-я группа, n=75 полная РМ	2-я группа, n=43 неполная РМ	p- value
Возраст, годы	65 [56; 68]	62 [57,5; 69]	0,948
Муж/Жен, абс. (%)	66 (88,0)/11 (12,0)	35 (81,4)/8 (18,6)	0,409
ФК 1 ХСН (по NYHA)	4 (5,3)	1 (2,3)	0,342
ФК 2 ХСН (по NYHA)	35 (46,7)	25 (58,1)	0,335
ФК 3 ХСН (по NYHA)	36 (48,0)	17 (39,5)	0,138
СН ФК 2, абс. (%)	27 (36,0)	7 (16,3)	0,352
СН ФК 3, абс. (%)	48 (64,0)	36 (83,7)	0,948
ПИКС, абс. (%)	47 (62,7)	28 (65,1)	0,599
Q-ИМ в анамнезе, абс. (%)	21 (28,0)	15 (34,9)	0,245
РМ в анамнезе, абс. (%)	24 (32,0)	16 (37,2)	0,089
НРС, абс. (%)	17 (22,7)	12 (27,9)	0,122
СД 2 типа, абс. (%)	10 (13,3)	5 (11,6)	0,636
НТГ, абс. (%)	8 (10,7)	3 (7,0)	0,175
Курение, абс. (%)	14 (18,7)	8 (18,6)	0,563
Глюкоза, ммоль/л	4,80 [4,60; 6,70]	4,65 [4,25; 6,45]	0,135
ОХС, ммоль/л	4,60 [3,80; 5,90]	4,44 [3,54; 5,36]	0,221
Триглицериды, ммоль/л	1,64 [1,24; 1,86]	1,56 [1,11; 2,06]	0,921
ЛПНП, ммоль/л	2,53 [2,13; 3,82]	2,44 [2,03; 3,34]	0,367
ЛПВП, ммоль/л	1,05 [0,90; 1,26]	1,06 [0,90; 1,19]	0,996
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/м <sup>3</sup>	75,5 [64,0; 86,0]	72,0 [62,0; 88,5]	0,462
NT-proBNP, пг/мл	189,21 [124,46; 580,79]	173,58 [126,64; 455,77]	0,454
sST2, нг/мл	30,51 [26,38; 37,06]	31,97 [27,18; 38,48]	0,872

Примечание - АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; КА – коронарные артерии; ЛЖ – левый желудочек; НРС – нарушение ритма сердца; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; РМ – реваскуляризация миокарда; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СН – стенокардия напряжения; ТГ – триглицериды.

Стаж ИБС составлял 5 [2; 11] лет. Инфаркт миокарда давностью более 6 мес. перенесли 63,5% больных, из них повторный – 13,6%, Q-образующий ИМ – 30,5%. Всем пациентам была выполнена реваскуляризация миокарда. У 30,6% пациентов имплантировали по одному стенту; в 34,7% случаях имплантировали по 2 стента, в 12,7% случаях – по 3 стента. В 22,0% случаях многососудистого поражения ( $\geq 3$  КА) выполнено аортокоронарное шунтирование. В зависимости от выполненной полной или неполной РМ, ретроспективно все пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (n=75) включала больных с выполненной полной РМ, группа 2 (n=43) – с неполной реваскуляризацией. По основным клинико-демографическим и лабораторным характеристикам исходно группы были сопоставимы. Терапия, принимаемая пациентами, соответствовала Национальным и Европейским рекомендациям по лечению ИБС и ХСН [57] (таблица 5).

Таблица 5 – Анализ терапии пациентов на момент включения в исследование, n=118

Название	1-я группа, n=75 полная РМ	2-я группа, n=43 неполная РМ	p-value
В-блокаторы, абс. (%)	56 (74,7)	36 (83,7)	0,707
иАПФ, абс. (%)	46 (39,0)	35 (81,4)	0,828
БРА, абс. (%)	25 (21,2)	8 (18,6)	0,549
Диуретики, абс. (%)	13 (11,0)	8 (18,6)	0,211
АМК, абс. (%)	9 (12,0)	3 (7,0)	0,183
Антиаритмики, абс. (%)	13 (17,3)	6 (13,9)	0,882
Статины, абс. (%)	71 (94,7)	39 (90,7)	0,773
АК, абс. (%)	19 (25,3)	12 (27,9)	0,748
Примечание - АК – антагонисты кальциевых рецепторов; АМК – антагонисты минералокортикоидов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.			

Статистический анализ результатов проводился с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при сравнении 2-х независимых количественных переменные использовали критерий Манна-Уитни, для сравнения 2-х зависимых – критерий Вилкоксона. Количественные данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного интервала (P25-й и P75-й процентиля). Качественные

данные представляли в виде процентов и абсолютных значений. Для анализа качественных признаков использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия - 2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Сравнение частот наступления неблагоприятных событий в группах проводили с помощью построения кривых Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовали логранговый критерий. Критический уровень значимости p-value для всех процедур анализа принимали равным 0,05.

### **3.2.1 Предварительные результаты работы**

По результатам коронароангиографии у 26 (22,2%) пациентов диагностировали однососудистое поражение КА, у 30 (25,4%) – двухсосудистое, и 62 (52,4%) больных имели поражение  $\geq 3$  КА (таблица 6). По частоте атеросклеротического поражения коронарных артерий и степени поражения коронарного русла обследованные группы не различались.

Уровень sST2 у пациентов с однососудистым поражением коронарного русла составлял 29,92 [22,43; 32,68] нг/мл и на 21% (p=0,002) был ниже, чем у больных с поражением двух и более КА – 37,87 [37,87; 51,82] нг/мл. При этом между уровнем sST2 и количеством пораженных артерий установлена положительная корреляционная взаимосвязь слабой силы ( $r=0,286$ ,  $p=0,023$ ). Анализ корреляционной взаимосвязи лабораторных показателей с концентрацией sST2 также позволил выявить слабую положительную корреляционную связь с ЛПНП ( $r=0,301$ ,  $p=0,045$ ), ОХС ( $r=0,251$ ,  $p=0,003$ ) и отрицательную с ФВ ЛЖ ( $r=-0,301$ ,  $p=0,004$ ) (рисунок 4).

Таблица 6 – Ангиографическая характеристика больных ИБС с ХСН

Показатель	1-я группа, n=75 полная РМ	2-я группа, n=43 неполная РМ	p- value
Устьевое поражение ЛКА	2 (2,7)	1 (2,3)	0,7 83
Количество больных с хроническими окклюзиями КА	13 (17,3)	8 (18,6)	0,1 36
Частота поражения коронарных артерий			
Стенозирование ПНА	34 (45,3)	23 (53,5)	0,0 54
Стенозирование ПКА	23 (30,7)	14 (32,6)	0,8 79
Стенозирование ОА	17 (22,7)	7 (16,3)	0,0 76
Стенозирование I ДА	11 (14,6)	8 (18,6)	0,1 43
Стенозирование ВТК	6 (8,0)	3 (7,0)	0,7 65
Количество стенозированных КА	2 [2,0; 4,0]	2 [2,0; 3,0]	0,9 98
Количество выполненных операций КШ, чел.	17 (22,7)	9 (20,9)	0,8 76
Имплантация стентов, чел.	58 (77,3)	34 (79,1)	0,7 65
Однососудистое поражение КА	12 (16,0)	8 (18,6)	0,6 57
Двухсосудистое поражение КА	23 (30,7)	13 (30,2)	0,7 64
Поражение $\geq 3$ КА	40 (53,3)	22 (51,2)	0,1 70
Тяжесть поражения коронарного русла (SYNTAX)			
<22 баллов	22 (29,3)	12 (27,9)	0,5 42
23–32 балла	35 (46,7)	22 (51,2)	0,4 76
>33 баллов	18 (24,0)	9 (20,9)	0,2 56
Примечание - ВТК – ветвь тупого края; ГМС – голометаллический стент; ДА – диагональная артерия; КА – коронарная артерия; КШ – аортокоронарное шунтирование; ЛКА – левая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; СЛП – стенты с лекарственным покрытием.			

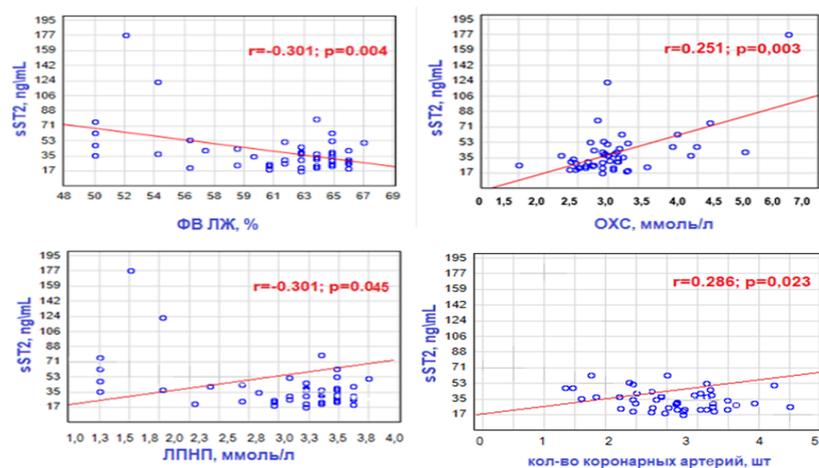


Рисунок 4 – Корреляционный анализ уровней sST2 с количеством пораженных артерий (а); ФВ ЛЖ (б); общим холестерином (в) и липопротеидами низкой плотности (г)

В течение 12 месяцев наблюдения среди всех обследованных пациентов (n=118) рецидивы стенокардии возникли у 14 (11,9%) больных, необходимость в повторной реваскуляризации в результате рестенозов стентов/шунтов – в 6 (5,1%) случаях и прогрессирования коронарного атеросклероза – в 8 (1,7%) случаях, в 12 (10,2%) случаях выполнено плановое этапное стентирование коронарных артерий, в одном (0,8%) случае диагностирован рестеноз шунта без выполнения повторной реваскуляризации (по техническим причинам), еще в одном (0,8%) случае – ИМбпСТ, прогрессирование ХСН (по результатам ТШХ) зарегистрировано в 6 (5,1%) случаях, возникновение фибрилляции предсердий – в 4 случаях (4,6%) и жизнеугрожающих аритмий в 2 случаях (3,4%). Всего зарегистрировано 2 (1,7%) смертельных исхода: в первом случае – вследствие острого Q-ИМ через 11 мес. после реваскуляризации, во втором – через 1 мес. в послеоперационном периоде после КШ по причине прогрессирования ХСН. В течение 12 месяцев наблюдения частота неблагоприятных ССС зарегистрирована в 19,1% случаях в группе 1, а в группе 2 - в 47,2% (p=0,001) (рисунок 5).

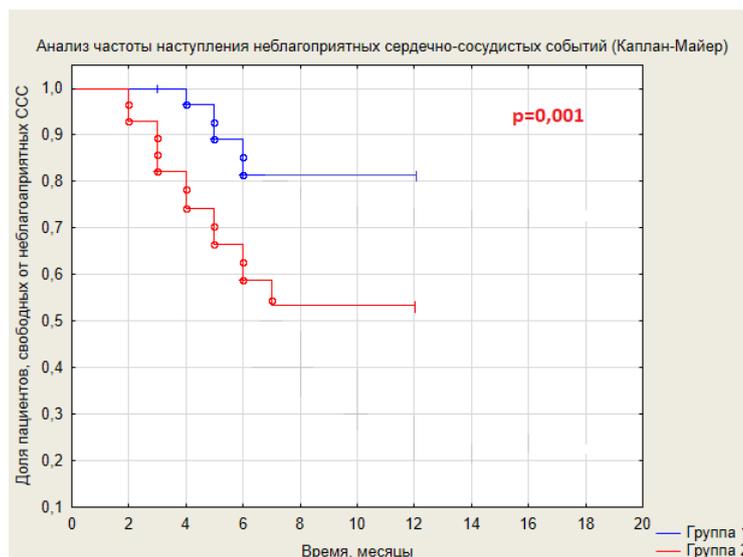


Рисунок 5 – Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от полноты выполнения реваскуляризации (Каплан-Майер)

Исходно не было выявлено значимых различий между уровнями sST2 и эхокардиографическими параметрами ремоделирования ЛЖ. Через 12 месяцев наблюдения в группе 1 уровни sST2 снижались на 33,6% ( $p=0,0001$ ) с 30,51 [26,38; 37,06] до 20,27 [16,56; 27,11] нг/мл, тогда как в группе 2 выявлена только тенденция к снижению уровней биомаркера на 6,9% с 31,97 [27,18; 38,48] до 29,76 [25,47; 35,68] нг/мл).

Выявлено, что у пациентов группы 2 через 12 месяцев наблюдения имела место только тенденция к повышению ФВ ЛЖ на 2,4% с 53,0 [41,5; 63,0] до 54,3 [41,0; 62,0]%, увеличению КСР на 5,4%. Тогда как в группе пациентов с выполненной полной реваскуляризацией миокарда ФВ ЛЖ значимо ( $p=0,001$ ) возрастала на 13,6% с 54,0 [42,0; 63,0] до 62,5 [49,0; 64,0]%, КСР снижался на 3%, КСО - на 4,6%.

При анализе показателей липидного спектра в зависимости от полноты выполненной реваскуляризации миокарда в исходном периоде и через 12 месяцев проспективного наблюдения не было выявлено статистически значимых различий показателей. Показано, что через 12 месяцев после коронарной реваскуляризации отмечалась достаточно высокая приверженность к приему холестерин-корректирующей терапии, но уровень достижения целевых значений ХС ЛПНП оставался сравнительно низким. Наиболее вероятной причиной этого являлся низкодозовый режим гиполипидемической терапии, назначаемой врачами поликлинического звена – аторвастатин 20 мг и розувастатин 10 мг.

## Обсуждение

Накопление знаний о влиянии sST2 на сердечно-сосудистую систему привело к тому, что оценка уровней sST2 в сыворотке крови рассматривается как новый маркер сердечно-сосудистых событий и клинических состояний, прежде всего, связанных с СН [58, 59]. Полученные нами ранее результаты также позволили отнести sST2 к одному из важных биомаркеров прогнозирования отдаленных неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у пациентов с ХСН ишемического генеза вне зависимости от ФВ ЛЖ в дополнение к традиционным факторам риска [60, 61]. В частности, в настоящее время sST2 активно изучается у больных ИБС ввиду высокой его потенциальной прогностической значимости и многообещающей перспективе использования в качестве компонента биомаркер-управляемой терапии [62, 63].

В нашем исследовании также не было выявлено корреляционных взаимосвязей между концентрацией растворимой изоформы ST2 и скоростью клубочковой фильтрации, уровнем глюкозы, стажем ИБС, курением, возрастом, полом и наличием фибрилляции предсердий у больных ИБС с ХСН. Однако установлена положительная значимая взаимосвязь ( $p < 0,05$ ) sST2 с уровнем ОХС и ХС ЛПНП, тяжестью поражения коронарного русла. Установлено, что уровень sST2 у пациентов с однососудистым поражением коронарного русла был ниже на 21% ( $p = 0,002$ ), чем у больных с поражением двух и более КА (29,92 [22,43; 32,68] и 37,87 [37,87; 51,82] нг/мл, соответственно). Данные нашего исследования не противоречат результатам исследования Demyanets et al. (2014), включавшего 373 пациента с ИБС, в котором также не было найдено взаимосвязи уровня sST2 с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (пол, возраст, гиперлипидемия, уровень АД, курение и др.) [64]. При этом статистически значимые различия между концентрациями sST2 у пациентов с ИБС и контрольной группой с ангиографически подтвержденным отсутствием атеросклеротического поражения коронарного русла не выявлены [64]. Напротив, в исследовании А. Tsapaki et al. (2010) установлена взаимосвязь между полиморфизмами дистальной части гена ST2 и тяжестью поражения коронарного русла [65]. Все это говорит о том, что данные о роли sST2 в развитии атеросклероза КА довольно противоречивы, и их явно недостаточно, в связи с чем требуются дальнейшие исследования sST2 в данной области. Анализ полученных нами данных позволяет заключить, что уровень растворимого ST2 в покое в сыворотке крови пациентов ИБС с ХСН взаимосвязан с тяжестью поражения коронарного русла, что

также позволяет использовать его в качестве неинвазивного маркера для диагностики степени атеросклеротического поражения КА.

Одним из основных методов лечения ИБС на сегодняшний день является реваскуляризация миокарда, а формулирование лучшего возможного подхода к реваскуляризации, включавшее культурный и социальный контекст, нередко требует сотрудничества кардиологов и кардиохирургов, и других консультирующих специалистов при необходимости [66]. Решение о предпочтении медикаментозного лечения, чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования, должно основываться на отношениях риск-польза соответствующих методов в сопоставлении с улучшением качества жизни, продления жизни, удлинения периода без инфаркта или повторной реваскуляризации [66]. При этом адекватная реваскуляризация миокарда увеличивает качество и продолжительность жизни, снижает риск дальнейшего развития и прогрессирования ХСН и ремоделирования сердца. Так по полученным нами данным через 12 месяцев наблюдения в группе больных, которым была выполнена полная реваскуляризация миокарда sST2 снижались на 33,6% ( $p=0,0001$ ) с 30,51 [26,38; 37,06] до 20,27 [16,56; 27,11] нг/мл, тогда как в группе с неполной РМ выявлена только тенденция к снижению уровней биомаркера на 6,9% с 31,97 [27,18; 38,48] до 29,76 [25,47; 35,68] нг/мл. Улучшение перфузии миокарда после выполненной реваскуляризации миокарда привело к улучшению его сократительной способности, что обеспечило значимое увеличение ФВ ЛЖ ( $p=0,001$ ) на 13,6% с 54,0 [42,0; 63,0] до 62,5 [49,0; 64,0]%, а также снижение КСР на 3%, КСО - на 4,6% в группе пациентов с выполненной полной реваскуляризацией миокарда, тогда как у пациентов группы 2 через 12 месяцев наблюдения имела место только тенденция к повышению ФВ ЛЖ на 2,4% с 53,0 [41,5; 63,0] до 54,3 [41,0; 62,0]%, и увеличению КСР на 5,4%. Безусловно, адекватная реваскуляризация миокарда должна выполняться в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией, подразумевающей достижение целевых уровней ОХС, ЛПНП, наличие эффективного контроля гликемического профиля у больных с нарушениями углеводного обмена и коррекцию других факторов риска. К сожалению, среди включенных в данное исследование больных целевые уровни ЛПНП были достигнуты лишь в небольшом проценте случаев (12%), несмотря на высокую приверженность к терапии.

Таким образом, в связи с существенным увеличением числа больных ИБС с ХСН, важно идентифицировать риски развития сердечно-сосудистых осложнений и своевременно определять научно обоснованную стратегию эффективной

патогенетической терапии, направленную на улучшение качества жизни пациентов, снижения смертности от сердечно-сосудистых событий и уменьшение экономических затрат государства на лечение ХСН и сердечно-сосудистых осложнений. Однако не всегда возможно выполнение адекватной реваскуляризации миокарда у больных со стабильной ИБС: стентирования КА в связи с анатомическими особенностями коронарного русла, коронарного шунтирования из-за сопутствующей коморбидной патологии и других причин. Поэтому крайне важно в когорте таких больных максимально оптимизировать медикаментозную терапию с достижение целевых показателей липидного спектра.

Заключение. Установлено, что уровень sST2 может быть использован в качестве диагностического маркера для оценки тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ХСН. Установлено, что выполнение полной реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС и ХСН обеспечивает большее преимущество по сравнению с неполной реваскуляризацией, приводя в течение 12 месяцев после вмешательства к обратному ремоделированию ЛЖ, снижению уровня sST2, и, как следствие, частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

#### **Раздел 4 Разработка клинико-лабораторного мультибиомаркерного алгоритма для оценки риска неблагоприятного ремоделирования сердца в отдаленном постинфарктном периоде**

Материал и методы. На сегодняшний день известно большое количество биохимических маркёров, отражающих различные патофизиологические процессы структурно-функциональной перестройки миокарда в постинфарктном периоде течения заболевания. Обзор исследований последних лет выявил тенденцию к использованию в оценке прогноза и стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов широкого кардиологического профиля разнообразных комбинаций маркеров [67-70]. Предполагается, что комплекс биомаркеров позволит более точно отражать различные процессы и патофизиологические механизмы инфаркта миокарда (ИМ), развития и прогрессирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, по сравнению с использованием отдельных показателей.

Технология мультиплексного анализа на платформе Luminex (xMAP® технология) является незаменимым инструментом для одновременного количественного определения комплекса биомаркеров в одном образце. xMAP® технология характеризуется рядом таких существенных преимуществ как, небольшой объём исследуемого образца, высокая чувствительность и производительность, позволяющая за максимально короткий промежуток времени выполнить определение до 50 отдельных аналитов в одном исследуемом образце, широкий диапазон определяемых концентраций и полностью автоматизированный процесс обработки данных и расчета концентрации [71]. В настоящее время для изучения сердечно-сосудистых заболеваний с использованием xMAP® технологии доступны несколько мультимаркерных панелей, однако сведения о применении у пациентов с острым ИМ с подъёмом сегмента ST малочисленны.

Для решения этой задачи проводится исследование, зарегистрированное в базе ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT02562651.

Критерии включения: больные с острым первичным передним ИМ с подъемом ST, поступившие в палату интенсивной терапии в течение первых 24 ч от начала заболевания.

Критерии исключения:

1. Возраст >75 лет.
2. Неудовлетворительная визуализация сердца.
3. Острая недостаточность ЛЖ III-IV функциональный класс по Killip.
4. Синусовая брадикардия.

5. Наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, клапанных пороков сердца.
6. Декомпенсация ХСН (III–IV ФК по NYHA),
7. Тяжелая сопутствующая патология (ХПН 4-5 ст., тяжелая анемия, старческая деменция, активный опухолевый процесс и др.).

Общее число планируемых пациентов – 30. За отчетный период в исследование включено 17 пациентов ( $58,46 \pm 8,54$  лет).

Выполнен забор биоматериала (сыворотка и плазма крови) в ранний госпитальный (первые сутки) и отдаленный (через 6 месяцев) постинфарктный периоды для количественного анализа биомаркеров у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST.

С использованием мультиплексного иммуноанализа и диагностической панели MILLIPLEX® MAP Human Cardiovascular Disease Panel 1 выполнен одновременный количественный анализ 9 биохимических кардиомаркеров, патогенетически связанных с воспалением, атерогенезом, эндотелиальной дисфункцией, миокардиальным стрессом и некрозом миокарда (тропонин I (TrI), мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), креатинфосфокиназа фракция MB (СК-МВ), сердечный белок, связывающий жирные кислоты (FABP), эндокан–1 (ESM-1), онкостатин M (OSM), плацентарный фактор роста (PLGF), лиганд фактора некроза опухоли (LIGHT).

#### **4.1 Предварительные результаты**

Показано многократное увеличение содержания FABP, TrI, СК-МВ, BNP, Nt-proBNP в течение первых 24 часов после ИМ, снижающееся с высокой степенью достоверности через 6 мес. после ИМ ( $p < 0,0005$ ). Обнаружены позитивные корреляционные взаимосвязи между изучаемыми показателями в 1-е сутки ИМ. Высокие концентрации TrI ассоциировались с величиной подъема сегмента ST в 1-е сутки ИМ ( $R=0,598$ ,  $p=0,019$ ). В 1-е сутки ИМ установлено значительное увеличение содержания ESM-1, снижающееся через 6 мес. после ИМ до уровня референсных значений. Корреляционный анализ выявил взаимосвязи ESM-1 с уровнями TrI ( $R=0,809$   $p=0,0001$ ) и BNP ( $R=0,569$   $p=0,017$ ). Значения артериального давления более 140/90 у пациентов с ИМпST были ассоциированы с повышенными уровнями ESM-1 ( $p < 0,008$ ). Было установлено значительное увеличение уровня OSM в 1-е сутки ИМ и его снижение через

6 мес. ( $p=0,0005$ ). Показатель OSM продемонстрировал прямые взаимосвязи с содержанием TrI, CK-MB, Nt-proBNP и BNP. В отдаленном постинфарктном периоде взаимосвязь OSM и TrI сохранялась ( $R=0,751$ ,  $p=0,0005$ ). Содержание LIGHT в 1-е сутки ИМ продемонстрировало сильные позитивные ассоциации с маркерами повреждения миокарда и миокардиального стресса, однако, не выявлено статистически значимых отличий содержания LIGHT между этапами наблюдения. У пациентов с ИМпСТ в 1-е сутки ИМ содержание плацентарного фактора роста PLGF находилось в пределах референсного диапазона, а через 6 мес. статистически значимо снижалось по сравнению с исходом ( $p=0,034$ ).

Методом иммуноферментного анализа выполнено определение сывороточных уровней костных морфогенетических белков BMP-2 и BMP-4 в ранний госпитальный и отдаленный постинфарктный периоды. Изучены динамика и взаимосвязи биомаркеров BMP-2 и BMP-4 с развитием неблагоприятного ЛЖР у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST в течение шестимесячного периода наблюдения после инфаркта миокарда. Было показано снижение содержания BMP через 6 мес. после ИМ. При этом сывороточный уровень BMP-2 снижался сразу после ИМ, а BMP-4 к 14 суткам после ИМ. Обнаружены многочисленные корреляции BMP-2 и BMP-4 с маркерами воспаления, деградации внеклеточного матрикса, гемодинамического стресса. Так, повышенный уровень BMP-2 в 1-й день наблюдения был связан с более низким уровнем TrI, временем реперфузии и лучшей фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) через 6 мес. наблюдения. Содержание BMP-2 в отдаленном постинфарктном периоде положительно коррелировало с более высокими концентрациями BMP-4, высокочувствительного С-реактивного белка (hCRP) и стимулирующего фактора роста sST2. Были обнаружены ассоциации BMP-2 с уровнем матриксной металлопротеиназы MMP-9, определяемой на 7 день после ИМ. Установлены корреляционные связи повышенного содержания BMP-4 с низкими уровнями hCRP, MMP-9 на 3-й день, sST2 на 1-й день и со снижением ФВ ЛЖ на 7 сутки после ИМ.

Закключение. Получены предварительные данные об ассоциации целого ряда биомаркеров - онкостатина М, лиганда фактора некроза опухоли, эндокана-1, костноморфологических белков – с размером некроза миокарда, сократительной функцией левого желудочка, показателями воспаления и гемодинамического стресса, что дает основание для разработки мультибиомаркерного алгоритма и решения поставленной задачи.

## **Раздел 5 Разработка технологии повышения эффективности терапии острых психических нарушений у больных инфарктом миокарда**

Препараты растительного происхождения, используемые человечеством на протяжении всей своей истории, в настоящее время не потеряли своего значения даже на фоне успехов современной фармакологии. В последние годы активно изучаются полипrenoлы, которые являются предшественником долихоллов, а последние представляют собой соединения, которые в долихолфосфатном цикле обеспечивают синтез гликосахаридов и затем гликопротеинов. Ранее было установлено, что в патогенезе многих заболеваний важную роль играют дисбаланс и дефицит гликопротеинов, что чаще всего обусловлено нарушением процессов гликозилирования белков в долихолфосфатном цикле [72]. Известно, что полипrenoлы в организме преобразуются в долихолфосфат [73], поэтому они могут быть использованы для заместительной профилактики и терапии нарушений в долихолфосфатном цикле.

На Российском фармацевтическом рынке присутствует только один зарегистрированный лекарственный препарат на основе полипrenoлов – Ропрен (регистрационное удостоверение ЛСР-001521/07 от 12.07.2007). Этот препарат отечественного производства (ООО Солагифт) содержит полипrenoлы из хвои европейской ели, растворенные в растительном масле [Патент РФ № 2252026 от 20.05.2005]. Согласно инструкции, он оказывает гепатопротекторное и гипополипидемическое действие и зарегистрирован для лечения заболеваний печени: жировая дистрофия печени различной этиологии, гепатит, цирроз печени (в комплексной терапии), токсические поражения печени (алкогольные, наркотические, лекарственные). Кроме этого, Ропрен показал свою эффективность в лечении пациентов с алкогольным психозом [74], энцефалопатии при алкогольном циррозе печени [75], при деменции альцгеймеровского типа [76], а также ишемических повреждений головного мозга в эксперименте [77]. Учитывая, что при остром коронарном синдроме (ОКС) происходит повреждение/дисбаланс многих органов и тканей, в том числе развиваются нарушения психики в виде тревоги и депрессии, а также возможен гепатотоксический эффект проводимой терапии, применение Ропрена может быть полезно при этой патологии.

Цель исследования: изучить влияние полипrenoлов в виде препарата Ропрен на биохимические показатели и психологический статус у пациентов с острым коронарным синдромом.

Материал и методы. Проводится исследование по протоколу «Одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффекта полипренолов у больных острым коронарным синдромом «POLYNCOR» (№ NCT03122340 на ClinicalTrials.gov). Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Критерии включения: больные с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST, и подписанное информированное согласие в течение первых 48 часов заболевания.

Критерии невключения: хроническая болезнь почек 3-4 ст. (СКФ < 30 мл/мин), инфаркт миокарда 2-го типа, старческая деменция, соматогенный делирий, показания к аорто-коронарному шунтированию.

Все пациенты получают терапию острого коронарного синдрома согласно современным клиническим рекомендациям, в том числе аторвастатин 40 мг в день, а также все пациенты направляются на стентирование коронарных артерий. Пациенты рандомизируются методом конвертов на 2 группы: больные 1-й группы получают препарат Ропрен по 8 капель 3 раза в день (144 мг/день) в течение 3 недель, затем по 3 капли 3 раза в день (90 мг/день) в течение 5 недель; больные 2-й группы (n=34) получают плацебо (чистое растительное масло) с тем же режимом дозирования. Длительность терапии Ропреном/плацебо составляет 2 месяца.

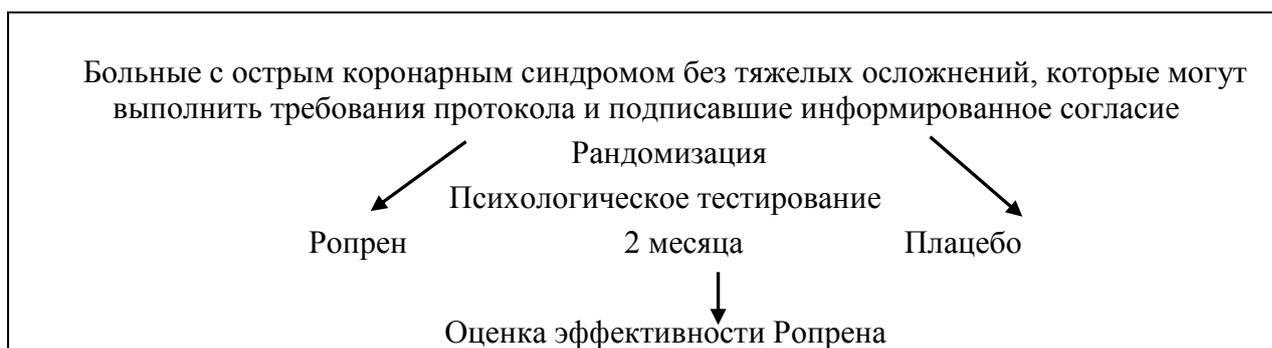
Анализируются следующие показатели:

1. Клиническое течение заболевания (частота развития инфарктов миокарда, рецидивов инфаркта миокарда, летальность).

2. Показатели функции печени: аланинаминотрансфераза (АЛТ), частота уменьшения дозы или отмены статинов из-за повышения АЛТ, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые исследовались при рандомизации, на 10-сутки, через 1 и 2 месяца терапии.

3. Психологический статус оценивается по шкале депрессий CES-D (Radloff, L., 1977), шкале тревоги Шихана (Sheehan, D.V., 1983), а когнитивные функции оцениваются по Монреальской шкале оценки когнитивных функций MoCA (Nasreddine, Z.S., 2005). Психологическое тестирование проводится при рандомизации и через 2 месяца терапии.

## Дизайн исследования



### Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводится с использованием пакета Statistica v.10.0 с применением непараметрических методов анализа. Результаты представлены в виде Me (Q1; Q3).

### 5.1 Предварительные результаты

К настоящему времени включено в исследование и рандомизировано 68 пациентов. Продолжается прием препарата и наблюдение за пациентами.

Клинико-anamnestические характеристики пациентов на момент рандомизации между группами не различались (таблица 7).

Таблица 7 – Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов при рандомизации

Показатель	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	p
Возраст (г)	60 (54; 68)	63 (54; 68)	>0,05
Муж/жен n (%)	21 (62)/13 (38)	26 (76)/8 (24)	>0,05
Основной диагноз:			
Инфаркт миокарда n (%)	31 (91)	31 (91)	>0,05
Нестабильная стенокардия n (%)	3 (9)	3 (9)	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз n (%)	1 (3)	3 (9)	>0,05
Гипертоническая болезнь n (%)	27 (79)	29 (85)	>0,05
Сахарный диабет n (%)	3 (9)	6 (18)	>0,05
Курение n (%)	19 (56)	17 (49)	>0,05
Острая сердечная недостаточность (%):			
Killip 1/2			
Killip 3/4	94	92	>0,05

	6	8	>0,05
Основная медикаментозная терапия при выписке (%)			
Ацетилсалициловая кислота	100	100	>0,05
Ингибитор P2Y12 рецепторов (Клопидогрел/ Тикагрелор)	100	100	>0,05
Ингибитор АПФ/ БРА	100	97	>0,05
Селективный $\beta$ -адреноблокатор	97	94	>0,05
Аторвастатин	100	100	>0,05
Омепразол	100	100	>0,05

Заключение. В рамках решения задачи сформированы 2 сравнимые по исходным клинико-anamnestическим характеристикам группы больных, получающих Ропрен или плацебо, которые заканчивают курс терапии, после чего можно будет оценить результаты лечения и сформулировать выводы.

## **Раздел 6 Разработка алгоритма прогнозирования развития рецидивирующего и повторного инфаркта миокарда**

Материал и методы. Основой исследования служат данные информационно-аналитической базы эпидемиологической программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». Эта база была спроектирована и разработана для регистрации, накопления, архивирования и статистической обработки собранных данных. Она снабжена web-интерфейсом пользователя, универсальной средой формирования сводной и сводно-распределительной отчетности, возможностью импорта аналитических данных в экспертно-аналитические системы других производителей. Хранение данных организовано с помощью системы управления баз данных Oracle. Информационно-аналитическая система «Регистр острого инфаркта миокарда» прошла процедуру государственной регистрации базы данных (Гарганеева А.А., Округин С.А., Паршин Д.А. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Регистр острого инфаркта миокарда» № 2010620342 от 22.06.10 г.). Более чем за 30 лет существования РОИМ в Томске, в базе данных накоплена информация о более чем 50 тысячах случаев подозрительных на ОИМ, из которых заболевание подтвердилось более чем у 30 тысяч больных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 9.0 и 10.0. Для оценки значимости различий качественных признаков применялся непараметрический критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для парных значений. Результат интерпретировался с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для выявления прогностических факторов, способствующих возникновению повторного и рецидивирующего ОИМ планируется использовать метод пошаговой логистической регрессии с расчетом отношения шансов и вероятности развития указанных вариантов ОИМ.

Основным протоколом исследования является «Карта первичной регистрации» РОИМ. Данный документ действует с первого года существования регистра (с 1984 г.) и за прошедшее время подвергался неоднократным дополнениям и изменениям. Специально для данной темы в нее были введены пункты «Дата выписки из стационара», «Количество к\дней в стационаре». Также дополнительно представлен в более расширенном варианте перечень ЛПУ, где лечился пациент, сведения о наличии у больного ХБП, более подробно представлены изменения на ЭКГ, введены сведения о проведении больному

догоспитального тромболизиса, эндоваскулярных вмешательств, проводимой базисной терапии ИМ и т.д. В целом в настоящее время протокол исследования включает в себя 105 пунктов.

### 6.1 Предварительные результаты

В представленной таблице указаны эпидемиологические данные о количестве повторного и рецидивирующего ОИМ в городе Томске (Регистр острого инфаркта миокарда) в динамике, с 2008 года по 2019 включительно.

Обращает на себя внимание, что количество больных с повторным и рецидивирующим инфарктом не снижается, при этом число случаев осложненного течения заболевания стабильно растет, так же, как и летальность при рецидиве ОИМ. В дальнейшем планируется продолжить набор материала за 2020 год с последующим включением его в статистический анализ (таблица 8).

Таблица 8 – Частота встречаемости и летальность повторных и рецидивирующих ИМ (2008-19 гг)

Год	2008	2013	2018	2019
Количество ИМ всего (n)	800	983	924	922
Повторных ИМ n (%)	67 (8,4)	71 (7,2)	79 (8,6)	79 (8,7)
Летальность, %	43,3	38,0	22,8	22,9
Осложненное течение ИМ, n (%)	389 (48,6)	632 (64,3)	714 (77,3)	822 (89,2)
Рецидивы ИМ, n (%)	58 (14,9)	53 (8,4)	58 (8,1)	60 (7,3)
Летальность, n (%)	44,8	67,9	68,9	66,7

В гендерной структуре больных с рецидивирующим ИМ в 2019 году преобладали мужчины – 65,0%. В возрастной структуре – 78% больных было в возрасте старше 60 лет, в том числе – 60,9% - старше 75 лет. Средний возраст пациентов с повторным ОИМ составил  $67,8 \pm 12,3$  лет, в гендерной структуре также преобладали мужчины – 61,5%. Лица с повторными и рецидивирующими ОИМ были пациентами с множественной коморбидной патологией и серьезными осложнениями при поступлении, что вносило определенные ограничения в стандартную практику проведения

эндоваскулярных вмешательств (выраженная ХБП, сердечная недостаточность). Средние сроки госпитализации этих пациентов были несколько длиннее, чем у других пациентов, но незначительно. Обращает на себя внимание тот факт, что никаких существенных различий в ассортименте, используемых в лечении данного контингента больных, медикаментозных средств, а также в их дозировке по сравнению с остальными пациентами, выявлено не было.

Что касается предикторов, способствующих возникновению рецидивирующего и повторного ИМ, то данный фрагмент планируется к разработке только после окончания набора материала, т.е. после 2020 года. Для этого создается техническое задание с перечислением всех факторов с возможным негативным влиянием для дальнейшего статистического анализа. К числу подобных факторов будут отнесены: пол и возраст больных, клиническая картина ОИМ, данные анамнеза, наличие или отсутствие предынфарктного состояния, сроки пребывания больного в стационаре, данные КАГ, число, локализация и характер установленных стентов, биохимические показатели и т.д.

Заключение. За отчетный период модифицирована «Карта первичной регистрации» регистра ОИМ, начата формирование базы данных и получены предварительные данные о частоте развития повторного и рецидивирующего инфарктов миокарда и летальности при этих вариантах течения заболевания.

## **Раздел 7 Разработка способа прогнозирования риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин трудоспособного возраста**

Материал и методы. Научной базой для решения поставленной научной задачи являются первичные материалы, представляющие результаты обследования по программе стандартизованного кардиологического скрининга мужского городского населения в исходном возрасте 25-64 лет. Данный научный первичный материал был получен в рамках проведения 3-х независимых популяционных исследований в отделении популяционной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. И здесь же он хранится в течение многих лет. Мужчины, прошедшие ранее эпидемиологическое обследование в рамках 3-х независимых кардиологических скринингов объединены в популяционную когорту Южного округа г. Томска. Представители объединенной популяционной когорты подвергнуты многолетнему проспективному наблюдению на предмет регистрации и изучения «больших конечных точек» (случаи смерти от ИБС, всех ССЗ, других причин). Продолжительность проспективного наблюдения за представителями объединенной популяционной когорты составляет в среднем 30 лет. Общая численность объединенной популяционной когорты в исходном состоянии составила 2 500 человек в возрасте 25-64 лет.

Таким образом, объектом исследования по данному фрагменту НИР является объединенная популяционная когорта мужчин в исходном возрасте 25-64 лет, прошедших эпидемиологическое обследование по программе стандартизованного кардиологического скрининга и подвергнутых многолетнему проспективному наблюдению.

Предметом исследования являются частота и закономерности формирования новых случаев смерти (от ИБС, всех ССЗ и других причин) в ходе длительного проспективного наблюдения за объединенной популяционной когортой.

Для реализации данной научной задачи используются и будут применяться далее следующие методы исследования: эмпирические (эпидемиологический, скрининговый, когортный), теоретические (статистический, аналитический, синтетический, моделирование).

Используемые средства: первичный научный материал, аккумулированный в отделении популяционной кардиологии по состоянию на 2020 г.; информационные базы данных первичного скринирующего обследования объединенной популяционной когорты; карты оценки смертных случаев, состоявшихся в когорте; компьютерные программы математического и биостатистического обеспечения исследования; персональные

компьютеры, оргтехника, канцелярские товары; а также персональные ресурсы и услуги других организаций (медицинская информационная система «БАРС, ЗАГС»).

Информационно-аналитические базы данных по результатам исследования будут сформированы на основе прикладного пакета компьютерных программ для управления и системного анализа в эпидемиологии (Epi Info, версия 5, ВОЗ, 1991 г.).

### **7.1 Предварительные результаты**

В отчетный период в рамках данной исследовательской задачи был выполнен ниже следующий объем работ.

1. Проведена инвентаризация наполнения и экспертиза данных компьютерной базы данных (№ 1) долговременного пользования «Объединенная популяционная когорта мужчин среднеурбанизированного города Западной Сибири». Содержит сведения о 2 500 мужчинах в исходном возрасте 25-64 лет: показатели здоровья по результатам кардиологического скрининга, описание всех смертных случаев, состоявшихся в популяционной когорте за период проспективного наблюдения до 2010 г.

2. Проведена инвентаризация наполнения и экспертиза данных компьютерной базы данных (№ 2) долговременного пользования «Смертные случаи в объединенной популяционной когорте» с использованием прикладного пакета компьютерных программ для управления и системного анализа в *эпидемиологии (Epi Info, версия 5, ВОЗ, 1991 г.)*. Содержит сведения о 459 случаях смерти, состоявшихся в объединенной популяционной когорте по состоянию на окончание 2010 г.

3. Проведены консультации со специалистами сторонней организации (ЗАГС) о возможности получения информации о новых состоявшихся случаях смерти в объединенной популяционной когорте за период с 2010 по 2020 гг. Выполнение работ задерживается в связи со сложной эпидемиологической ситуацией, обусловленной новой короновирусной инфекцией.

4. Подготовлены выкопировочные данные из указанной выше информационно-аналитической базы (№ 1) для поиска информации о новых случаях смерти на этапе ЗАГСа.

5. Проводится систематизированный поиск научных публикаций по данному фрагменту исследования темы НИР.

Заключение. Таким образом, за отчетный период выполнены подготовительные организационно-методические работы, позволяющие на следующем этапе получить информацию о всех новых случаях сердечно-сосудистой смерти в целевой группе населения для последующего анализа.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

За отчетный период – первый год работы по текущей теме поисковых научных исследований – были проведены подготовительные организационно-методические работы по всем разделам запланированных исследований, начат набор материала, по некоторым – выполнена статистическая обработка частично набранного материала и получены предварительные результаты. За этот же период опубликовано 7 печатных работ, из которых 2 статьи в журналах ВАК, 1 – журнал Scopus и 1- англоязычный журнал с импакт-фактором 5. Таким образом, результаты работы за отчетный период позволяют иметь уверенность в дальнейшем успешном выполнении запланированных исследований.

### **Новые медицинские технологии, разрабатываемые в рамках темы ПНИ**

1. Методика расчета нормальных величин эхокардиографических показателей.
2. Диагностика атеросклероза грудного отдела аорты с помощью трехмерной чреспищеводной эхокардиографии.
3. Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии.
4. Комплекс биохимических и визуальных биомаркеров в оценке выраженности коронарного атеросклероза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.
5. Клинико-лабораторный мультибиомаркерный алгоритм для оценки риска развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка в отдаленном постинфарктном периоде.
6. Способ прогнозирования риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин трудоспособного возраста.
7. Способ лечения острого инфаркта миокарда у больных с высоким риском развития кардиогенного шока с помощью внутриаортальной баллонной контрпульсации в сочетании с чрескожным коронарным вмешательством.
8. Технология неинвазивного метода респираторной поддержки в комплексной терапии острой дыхательной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда.

### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ за 2020 год

1. Kercheva M., Guskova A. M., Ryabova T. R., Suslova T. E., Kzhyshkowska J., Ryabov V. V. Serum Levels of Bone Morphogenetic Proteins 2 and 4 in Patients with Acute Myocardial Infarction // Cells. – 2020. – Vol. 9, No. 10. – P. 2179. <https://doi.org/10.3390/cells9102179>.
2. Афанасьева А.Н., Афанасьев С.А., Вышков Е.В., Султанов В.С. Влияние препарата на основе полипrenoлов на электропроводимость сердечной мышцы крыс при экспериментальном инфаркте // Ветеринария. – 2020. – №5. – С. 57-60.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121. – P. 1244-1263.
2. ACC/AAP/AHA/ASE/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2014 Appropriate Use Criteria for Initial Transthoracic Echocardiography in Outpatient Pediatric Cardiology: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27, Issue 12. – P. 1247-1266. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.002>.
3. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur. Heart J. Cardiovascular Imaging.* – 2015. – Vol. 16, Issue 3. – P. 233–271. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>.
4. Lopez L., Colan S.D., Frommelt P.C. et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, No. 5. P. 465-495; quiz 576-7. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.019.
5. Chubb H., Simpson J.M. The use of Z-scores in paediatric cardiology // *Ann. Pediatr. Card.* [serial online] – 2012 [cited 2020 Oct 5];5:179-84. Available from: <http://www.annalspc.com/text.asp?2012/5/2/179/99622>
6. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. 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.* – Vol. 28, Issue 1. – P. 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
7. Neilan T.G., Pradhan A.D., King M.E., Weyman A.E. // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10, No. 1. P. 50-55.
8. Sluysmans T., Colan S.D. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 99. – P. 445–457, doi:10.1152/jappphysiol.01144.2004.

9. Nevill A.M., Bate S., Holder R.L. Modeling Physiological and Anthropometric Variables Known to Vary With Body Size and Other Confounding Variables // Yearbook of physical anthropology. – 2005. – Vol. 48. – P. 141–153. doi 10.1002/ajpa.20356.
10. Weessler-Snir A., Greenberg G., Shapira Y., Weisenberg D., Monakier D., Nevzorov R. et al. Transoesophageal echocardiography of aortic atherosclerosis: the additive value of three-dimensional over two-dimensional imaging // Eur. Heart J. Cardiovascular Imaging. – 2015. – Vol. 16, No. 4. –P. 389–394. doi: 10.1093/ehjci/jeu195.
11. Nowak-Machen M. The role of transesophageal echocardiography in aortic surgery // Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. – 2016. – Vol. 30, No.3. – P. 317-329. doi: 10.1016/j.bpa.2016.05.003.
12. Goldstein S., Evangelista A., Abbara S., Arai A., Asch F., Badano L. et al. Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28, No. 2- P. 119-182. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.015.
13. Jacobellis G. Local and systemic effect of the multifaceted epicardial adipose tissue depot // Nat. Rev. Endocrinol. – 2015. – Vol. 11, No 6. – P. 363-371. doi:10.1038/nrendo.2015.58.
14. Lotta L.A., Stewart I.D., Sharp S.J. et all. Association of Genetically Enhanced Lipoprotein Lipase–Mediated Lipolysis and Low-Density Lipoprotein Cholesterol–Lowering Alleles With Risk of Coronary Disease and Type 2 Diabetes // JAMA Cardiol. – 2018. – Vol. 3, No. 10. – P. 957-966. doi:10.1001/jamacardio.2018.2866.
15. Bolognese L., Neskovic A.N., Parodi G. et al Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2351-2357.
16. Ishii H., Amano T., Matsubara T., Murohara T. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction // Circulation. – 2008. – Vol. 118, No. 25. – P. 2710-2718. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748772.
17. Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. Томск: STT, 2014. – 244 с.

18. Galli A., Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure // *Cardiol. Res. Pract.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 2579832. doi: 10.1155/2016/2579832. Epub 2016 Feb 18.
19. Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K. Heart failure: preventing disease and death worldwide // *ESC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 1, No. 1. – P. 4-25. doi: 10.1002/ehf2.12005.
20. Yancy C.W. et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. – Vol. 68, No. 13. – P. 1476-1488. <http://dx.doi.org/10.1016>.
21. Anzai T. Post-Infarction Inflammation and Left Ventricular Remodeling // *Circulation J.* – 2013. – Vol. 77, Issue 3. – P. 580-587. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-0013>.
22. Frangogiannis N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair and remodeling // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2014. – Vol. 11, No. 5. – P. 255–265. doi: 10.1038/nrcardio.2014.28.
23. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. и др. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца // *Иммунология.* – 2016. – Т. 37, № 6. – С. 305-311. doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-305-311.
24. Chen B., Frangogiannis N.G. Chemokines in Myocardial Infarction // *J. Cardiovasc. Trans. Res.* – 2020. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10006-7>.
25. Fujii K., Wang J., Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophages // *Cardiovasc. Research.* – 2014. – Vol. 102, No. 2. – P.:232–239. doi: 10.1093/cvr/cvu059.
26. Mylonasa K., Stephen J.Jenkins S.J., Castellan R.F. The adult murine heart has a sparse, phagocytically active macrophage population that expands through monocyte recruitment and adopts an ‘M2’ phenotype in response to Th2 immunologic challenge // *Immunobiology.* – 2015. – Vol. 220, Issue 7. – P. 924-933.
27. Guck T.P., Kavan M.G., Elsasser G.N., Barone E.J. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction // *Am. Fam. Physician.* – 2001. – Vol.. – 64. – P. 641-648. PMID: 11529263.
28. Bush D.E., Ziegelstein R.C., Patel U.V., Thombs B.D., Ford D.E., Fauerbach J.A., McCann U.D., Stewart K.J., Tsilidis K.K., Patel A.L., Feuerstein C.J., Bass E.B. Post-

- myocardial infarction depression // *Evid. Rep. Technol. Assess. (Summ)*. – 2005. – Vol. 123. – P. 1-8. PMID: 15989376.
29. Larsen K.K. Depression following myocardial infarction--an overseen complication with prognostic importance // *Dan. Med. J.* – 2013. – Vol. 60, No. 8. – P. B4689. PMID: 23905572.
30. Carney R.M., Freedland, K.E., Miller G.E., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanism // *J. Psychosom. Res.* – 2002. – Vol. 53. – P. 897-902. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00311-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00311-2).
31. Sundbøll J. Depression, stroke, and dementia in patients with myocardial infarction // *Dan. Med. J.* – 2018. – Vol. 65, No. 4. – P. B5423. PMID: 29619929.
32. Shruthi D.R., Kumar S.S., Desai N. Psychiatric comorbidities in acute coronary syndromes: Six-month follow-up study // *Indian J. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 60, No. 1. – P. 60-64. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\_94\_18.
33. Монахова И.А., Роцин В.И., Агишев В.Г., Султанов В.С. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата «Ропрен» в лечении алкогольных психозов // *Ученые записки С.-Петербургского медицинского университета.* – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 87-90.
34. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Букшук А.А. и др. Полипrenoлы: опыт применения у больных алкогольным циррозом печени нового класса лекарственных препаратов (предварительные данные) // *Кремлевская медицина.* – 2011. – № 3. – С. 1-5.
35. Султанов В.С., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипренольного препарата ропрена при ишемии головного мозга у крыс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2010. – Т. 8, № 3. С. 31-47.
36. Султанов В.С., Роцин В.И., Розенгарт Е.В., Никитина Т.В.. Опыт клинического применения полипренольного препарата из хвои ели *Picea Abies (L.) Karst* у больных деменцией альцгеймеровского типа на фоне сосудистого поражения головного мозга // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 63-64.
37. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Александренко В.А. Популяционное исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда в Томске // *Российский кардиологический журнал.* – 2017. – Т. 22, № 11. – С. 27–30. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-27-30>.

38. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 19, No. 12. – P. 1414-1430.
39. Lopez L., Colan S.D., Frommelt P.C. et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, No. 5. – P. 465-495.
40. Piros G.Á., Domsik P., Kalapos A. et al. Left atrial ejection force correlates with left atrial strain and volume-based functional properties as assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography // *Rev. Port. Cardiol.* – 2016. – Vol. 35, No. 2. – P. 83-91. doi: 10.1016/j.repc.2015.09.017. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26852310.
41. Shors S.M., Cotts W.G., Pavlovic-Surjancev B. et al. Heart Failure: Evaluation of Cardiopulmonary Transit Times with Time-resolved MR Angiography // *Radiology.* – 2003. – Vol. 229. – P. 743-748. doi: 10.1148/radiol.2293021363.
42. Ploegstra M.J., Roofthoof M.T., Douwes J.M. et al. Echocardiography in pediatric pulmonary arterial hypertension: early study on assessing disease severity and predicting outcome // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – No. P. 8: e000878.
43. Dragulescu A., Grosse-Wortmann L., Fackoury C., Mertens L. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Volumes: A Comparison of Different Techniques in Children After Surgical Repair of Tetralogy of Fallot // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 13, No. 7. – P. 596-604. doi: 10.1093/ejechocard/jer278. Epub 2011 Dec 22.
44. Goldstein S., Evangelista A., Abbara S., Arai A., Asch F., Badano L. et al. Multimodality Imaging of Diseases of the Thoracic Aorta in Adults: From the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, No. 2. P. 119-182. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.015.
45. Sianos G., Morel M-A., Kappetein A., Morice M-C., Colombo A., Dawkins K. et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // *EuroIntervention.* – 2005. – Vol. 1, No. 2. – P. 219-227.

46. Осмоловская Ю.Ф., Романова Н.В., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 93–97.
47. Агеев Ф.Т., Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 15–16. – С. 622–626.
48. Савченко А.П., Руденко Б.А. Клинический опыт применения современных стентов с лекарственным покрытием в лечении ишемической болезни сердца // Кардиологический вестник. – 2009. – № 2. – С. 15–17.
49. Kuwahara F., Kai H., Tokuda K. et al. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction: another model of inflammation? // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 739–45.
50. Castro-Diehl C., Song R.J., Mitchell G.F., McManus D., Cheng S., Vasan R.S. et al. Association of subclinical atherosclerosis with echocardiographic indices of cardiac remodeling: The Framingham Study // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15, No. 5. – P. e0233321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233321>.
51. Glezeva N., Baugh J.A. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target // Heart Fail. Rev. – 2014. – Vol. 19, No. 5. – P. 681–694.
52. Pontes H.B. Dorsa, Pontes J.C.D. Viera, Neto E. de Azevedo et al. Cardiac remodelling: General aspects and mechanisms // Curr. Res. Cardiol. – 2016. – No. 3. – P. 79-82.
53. Галявич А.С., Хайрутдинова Г.М. Диагностические критерии ремоделирования левого желудочка у больных после перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q // Практическая медицина. – 2011. – Т. 52, № 4. – С. 75–79.
54. Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Ахмедов Ш.Д. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S10. – С. 33-43.
55. Rehman S.U., Mueller T., Januzzi J.L. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, No. 18. – P. 1458–1465;
56. Shah R.V., Januzzi J.L. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure // Curr. Heart Fail. Rep. – 2010. – Vol. 7, No. 1. – P. 9–14.

57. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Scientific Document Group, 2016 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. – Vol. 37, Issue 27. – P. 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
58. Ky B., French B., Levy W.C. et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 5, No. 2. – P. 183-190.
59. Manzano-Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as a predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 107, No. 2. – P. 259–267.
60. Гракова Е.В., Тепляков А.Т., Копьева К.В., Ахмедов Ш.Д., Огуркова О.Н., Солдатенко М.В. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 40-46.
61. Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Огуркова О.Н., Солдатенко М.В., Гарганеева А.А. Возможности клинического применения нового биомаркера ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза: тест с физической нагрузкой // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 12-18.
62. Aimo A., Migliorini P., Vergaro G. et al. The IL-33/ST2 pathway, inflammation and atherosclerosis: Trigger and target? // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 267. – P. 188-192. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.0564.
63. Sharim J., Daniels L.B. Soluble ST2 and Soluble Markers of Fibrosis: Emerging Roles for Prognosis and Guiding Therapy // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2020. – Vol. 22, No. 6. – P. 41. Published 2020 May 19. doi:10.1007/s11886-020-01288-z.
64. Demyanets S., Speidl W.S., Tentzeris I. et al. Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. , No.9, No. 4. – P. e95055.

65. Tsapaki A., Zaravinos A., Apostolakis S. et al. Genetic variability of the distal promoter of the ST2 gene is associated with angiographic severity of coronary artery disease // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2010 – Vol. 30. – P. 365–371.
66. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – № 2. – С. 5–81. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-5-81>.
67. Yin X., Subramanian S., Hwang S.J., O'Donnell C.J., Fox C.S., Courchesne P. et al. Protein biomarkers of new-onset cardiovascular disease: prospective study from the systems approach to biomarker research in cardiovascular disease initiative // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 939-945.
68. Klingenberg R., Aghlmandi S., Räber L., Gencer B., Nanchen D., Heg D. et al. Improved risk stratification of patients with acute coronary syndromes using a combination of hsTnT, NT-proBNP and hsCRP with the GRACE score // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. – 2018. – Vol. 7, No. 2. – P. 129-138.
69. Demissei B.G., Cotter G., Prescott M. F., Felker G.M., Filippatos G., Greenberg B.H. et al. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure: results from the RELAX-AHF trial // *Eur. J. Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19. – P. 1001-1010.
70. Sharma A., Hijazi Z., Andersson U., Al-Khatib S.M., Lopes R.D., Alexander J.H. et al. Use of biomarkers to predict specific causes of death in patients with atrial fibrillation insights From the ARISTOTLE trial // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138. – P. 1666-1676.
71. Dowall S.D., Graham V.A., Fletcher T., Hewson R. Use and reliability of multiplex bead-based assays (Luminex) at Containment Level 4 // *Methods*. – 2019. – Vol. 158. – P. 17-21.
72. Бакунина Н.С., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Шабанов П.Д. Фармакология полипренолов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2013. – № 4. – С. 44-53.
73. Cantagrel V., Lefeber D.J., Ng B.G. et al. SRD5A3 is required for converting polyprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder // *Cell*. – 2010. – № 2. – С. 203–217.
74. Монахова И.А., Роцин В.И., Агишев В.Г., Султанов В.С. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата «Ропрен» в лечении алкогольных

психозов // Ученые записки С.-Петербургского медицинского университета. – 2012. – № 1. – С. 87-90.

75. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Букшук А.А. и др. Полипrenoлы: опыт применения у больных алкогольным циррозом печени нового класса лекарственных препаратов (предварительные данные) // Кремлевская медицина. – 2011. – № 3. – С. 1-5.

76. Султанов В.С., Рощин В.И., Розенгарт Е.В., Никитина Т.В. Опыт клинического применения полипrenoльного препарата из хвои ели *Picea Abies* (L.) Karst у больных деменцией альцгеймеровского типа на фоне сосудистого поражения головного мозга // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. // 2010. – № 1. – С. 63-64.

77. Султанов В.С., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипrenoльного препарата ропрена при ишемии головного мозга у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2010. – № 3. – С. 31-47.