

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-А15-115123110026-3-0

Рег. № ИКРБС

УТВЕРЖДАЮ

Директор Томского НИМЦ

Член-корр. РАН



В.А. Степанов

«20» января 2020 г.

ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ СОЦИАЛЬНО
ЗНАЧИМЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ; ВЫЯВЛЕНИЕ МИШЕНЕЙ
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА;
МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ
(промежуточный)

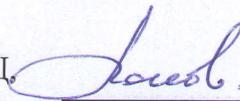
Руководитель НИР,
директор НИИ кардиологии
Томского НИМЦ, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН

С.В. Попов

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы:

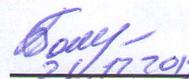
Директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
академик РАН


подпись, дата
26.12.2019.

С.В. Попов
(организация работы,
заклучение, глава 1)

Ответственный исполнитель темы:

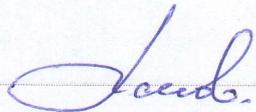
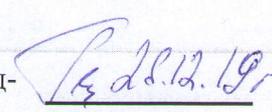
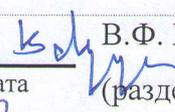
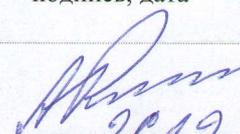
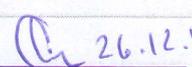
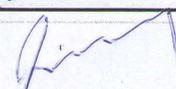
Заместитель директора по научной работе НИИ
кардиологии Томского НИМЦ, д-р мед. наук

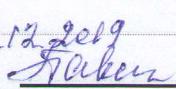
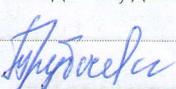
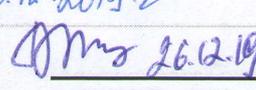
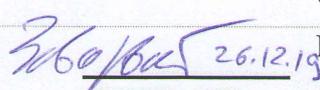
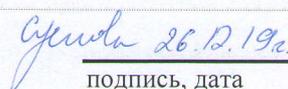

26.12.2019
подпись, дата

А.А. Бощенко
(введение, раздел 6,
заклучение,
формирование отчета,
рецензирование и
исправление)

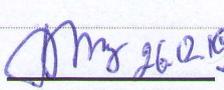
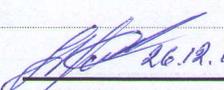
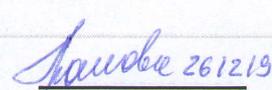
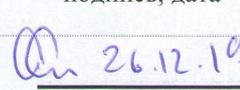
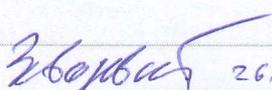
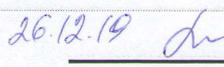
НИИ кардиологии Томского НИМЦ

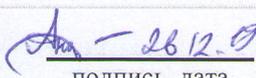
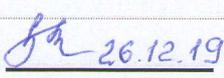
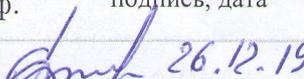
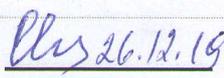
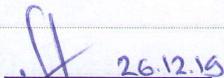
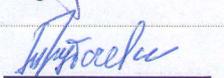
Ответственные исполнители по отделениям:

Заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС, д-р мед. наук, проф., академик РАН	 подпись, дата 26.12.2019.	С.В. Попов (раздел 1)
Заведующий лабораторией молекулярно- клеточной патологии и генодиагностики, д-р мед. наук, проф.	 26.12.19 подпись, дата	С.А. Афанасьев (раздел 2)
Заведующий отделением патологии миокарда, д- р мед. наук, проф.	 26.12.19 подпись, дата	А.А. Гарганеева (раздел 3)
Заведующий отделением артериальных гипертоний, д-р мед. наук., проф.	26.12.19  подпись, дата	В.Ф. Мордовин (раздел 2)
Заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно- сосудистых заболеваний, д-р мед. наук, проф.	 26.12.2019 подпись, дата	А.Н. Репин (раздел 3)
Заведующий отделением функциональной и лабораторной диагностики, д-р мед. наук, проф.	 26.12.19 подпись, дата	А.А. Соколов (раздел 5)
Главный научный сотрудник, д-р мед. наук, проф.	 26.12.19 подпись, дата	А.Т. Тепляков (раздел 3)
Заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, д-р мед. наук, проф.	 26.12.2019 подпись, дата	В.Ю. Усов (раздел 1)
Заведующий отделением сердечно-сосудистой	26.12.19  подпись, дата	В.М. Шипулин

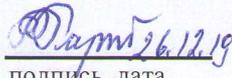
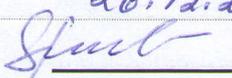
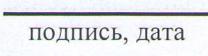
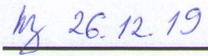
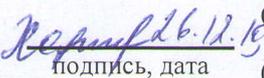
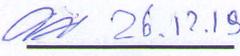
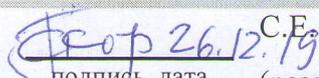
хирургии, д-р мед. наук, проф.	подпись, дата	(раздел 5)
Заведующий отделением детской кардиологии, д-р мед. наук	<u>26.12.19</u>  подпись, дата	И.В. Плотникова (раздел 4)
Заведующий отделением атеросклероза и хронической ИБС, д-р мед. наук, проф.	<u>26.12.2019</u>  подпись, дата	Е.Н. Павлюкова (раздел 4)
Заведующий отделением популяционной кардиологии, д-р мед. наук	<u>26.12.2019</u>  подпись, дата	И.А. Трубачева (раздел 3)
Заведующий отделением неотложной кардиологии, д-р мед. наук	<u>26.12.19</u>  подпись, дата	В.В. Рябов (блок 1, раздел 1)
Заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования, д-р мед. наук	<u>26.12.19</u>  подпись, дата	К.В. Завадовский (раздел 6)
В.н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, канд. мед. наук	<u>26.12.19г.</u>  подпись, дата	Т.Е. Сулова (разделы 1, 3)

Ответственные исполнители и координаторы по задачам (координация и выполнение работ, введение, заключение, выводы):

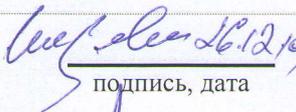
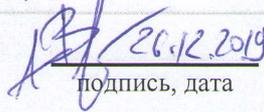
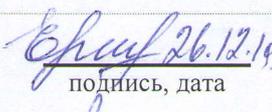
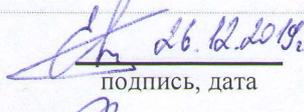
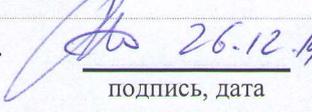
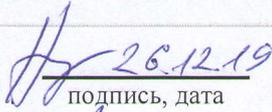
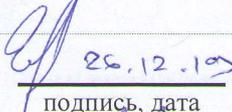
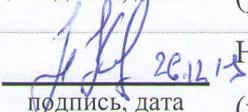
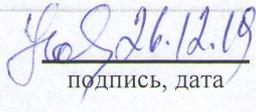
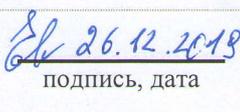
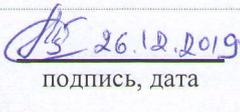
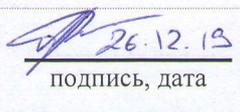
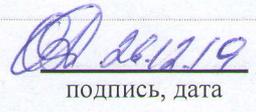
задача 1	заведующий отделением неотложной кардиологии, д-р мед. наук	<u>26.12.19</u>  подпись, дата	В.В. Рябов (раздел 1)
задача 2	заведующий лабораторией молекулярно- клеточной патологии и генодиагностики, д-р мед. наук, проф.	<u>26.12.19</u>  подпись, дата	С.А. Афанасьев (раздел 2)
задача 3	в.н.с. отделения патологии миокарда, д-р мед. наук	<u>26.12.19</u>  подпись, дата	Е.В. Гракова (раздел 3)
задача 4	зав. отделением атеросклероза и хронической ИБС, д-р мед. наук, проф.	подпись, дата	Е.Н. Павлюкова (раздел 4)
задача 5	заведующий отделением лабораторной и функциональной диагностики, д-р мед. наук, проф.	<u>26.12.19</u>  подпись, дата	А.А. Соколов (раздел 5)
задача 6	заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования, д-р мед. наук	<u>26.12.19</u>  подпись, дата	К.В. Завадовский (раздел 6)
задача 7	заведующий отделением детской кардиологии, д-р мед. наук	<u>26.12.19</u>  подпись, дата	И.В. Плотникова (раздел 7)

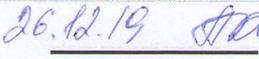
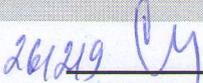
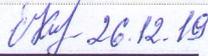
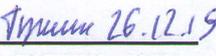
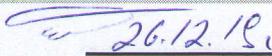
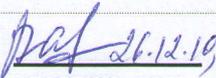
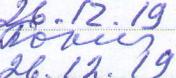
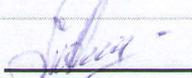
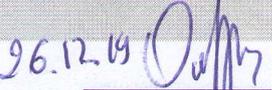
задача 8	с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, канд. мед. наук	 подпись, дата	С.Л. Андреев (раздел 8)
задача 9	с.н.с. отделения артериальных гипертоний, д-р мед. наук	 подпись, дата	Т.М. Рипп (раздел 9)
задача 10	зав. отделением атеросклероза и хронической ИБС, д-р мед. наук, проф.	 подпись, дата	Е.Н. Павлюкова (раздел 10)
задача 11	в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, д-р мед. наук, проф.	 подпись, дата	Ю.Ю. Вечерский (раздел 11)
задача 12	врач клинической лабораторной диагностики, д-р мед. наук	 подпись, дата	Ю.С. Свирко (раздел 12)
задача 13	с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, канд. мед. наук	 подпись, дата	М.С. Кузнецов (раздел 13)
задача 14	заведующий отделением популяционной кардиологии, д-р мед. наук	 подпись, дата	И.А. Трубачева (раздел 14)

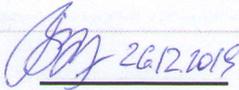
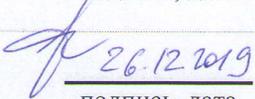
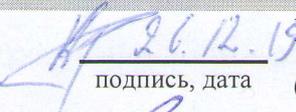
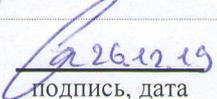
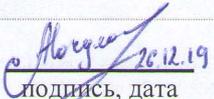
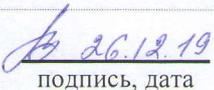
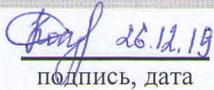
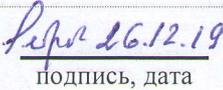
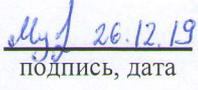
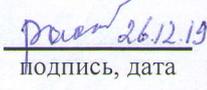
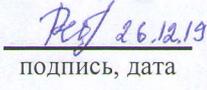
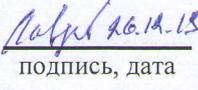
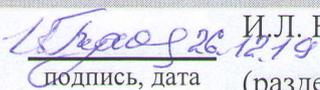
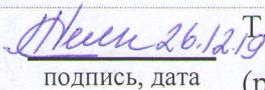
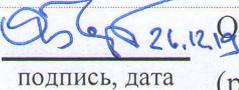
Исполнители:

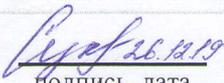
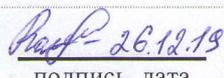
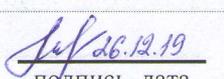
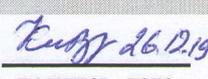
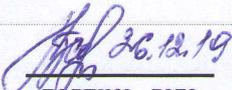
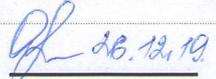
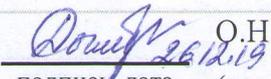
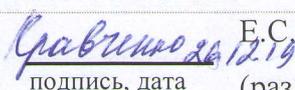
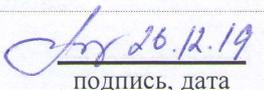
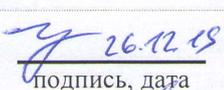
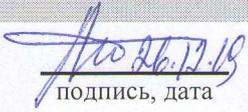
научный руководитель НИИ кардиологии, д-р мед. наук, проф., академик РАН	 подпись, дата	Р.С. Карпов (заключение)
отделение атеросклероза и хронической ИБС		
в.н.с., д-р мед. наук, проф.	 подпись, дата	О.А. Кошельская (раздел 1)
с.н.с., д-р мед. наук	 подпись, дата	О.Я. Васильцева (раздел 5)
с.н.с., д-р мед. наук	 подпись, дата	А.В. Врублевский (раздел 6)
н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	О.А. Журавлева (раздел 1)
м.н.с.	 подпись, дата	О.А. Харитоновна (раздел 1)
аспирант	 подпись, дата	А.Ф. Канев (раздел 10)
отделение артериальных гипертоний		
с.н.с., д-р мед. наук	 подпись, дата	С.Е. Пекарский (разделы 2, 9)

н.с., канд. мед. наук.	<u>Ф 26.12.19</u> подпись, дата	В.А. Личикаки (раздел 2)
н.с., канд. мед. наук.	<u>С 26.12.19</u> подпись, дата	Е.С. Ситкова (раздел 9)
н.с., канд. мед. наук	<u>А 26.12.19</u> подпись, дата	А.Ю. Фальковская (раздел 9)
м.н.с., канд. мед. наук	<u>И 26.12.19</u> подпись, дата	И.В. Зюбанова (раздел 9)
отделение неотложной кардиологии		
в.н.с., д-р мед. наук, проф.	<u>И 26.12.19</u> подпись, дата	И.В. Максимов (раздел 1)
в.н.с., д-р мед. наук, проф.	<u>В 26.12.19</u> подпись, дата	В.А. Марков (раздел 1)
в.н.с., д-р мед. наук	<u>В 26.12.19</u> подпись, дата	Е.В. Вышлов (раздел 1)
н.с., канд. мед. наук.	<u>С 26.12.19</u> подпись, дата	С.В. Демьянов (раздел 1)
н.с., канд. мед. наук	<u>С 26.12.19</u> подпись, дата	А.Г. Сыркина (раздел 1)
м.н.с.	<u>А 26.12.19</u> подпись, дата	А.Э. Гомбожапова (раздел 1)
м.н.с.	<u>К 26.12.19</u> подпись, дата	Е.В. Кручинкина (раздел 1)
м.н.с.	<u>М 26.12.19</u> подпись, дата	Я.В. Маркова (раздел 1)
отделение сердечно-сосудистой хирургии		
в.н.с., д-р мед. наук, проф.	<u>Ш 26.12.19</u> подпись, дата	Ш.Д. Ахмедов (раздел 13)
в.н.с., д-р мед. наук, заведующий КХО № 1	<u>В 26.12.19</u> подпись, дата	В.Н. Козлов (раздел 12)
в.н.с., д-р мед. наук, заведующий КХО № 2	<u>К 26.12.19</u> подпись, дата	Е.В. Кривошеков (раздел 5)
с.н.с., канд. мед. наук	<u>И 26.11.19</u> подпись, дата	И.В. Пономаренко (раздел 12)

в.н.с., д-р мед. наук	 26.12.2019 подпись, дата	Ю.К. Подоксенов (раздел 12)
н.с., канд. мед. наук	 26.12.2019 подпись, дата	А.Ю. Подоксенов (раздел 12)
м.н.с., канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	Г.Г. Насрашвили (раздел 12)
м.н.с., канд. мед. наук	 26.12.2019 подпись, дата	В.В. Затолокин (раздел 8)
врач- детский кардиолог, канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	Н.В. Ершова (раздел 8)
врач сердечно-сосудистый хирург, канд. мед. наук	 26.12.2019 подпись, дата	В.В. Евтушенко (раздел 4, 10)
врач сердечно-сосудистый хирург, канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	Д.С. Панфилов (раздел 12)
врач сердечно-сосудистый хирург, канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	К.А. Петлин (раздел 12)
врач анестезиолог-реаниматолог	 26.12.19 подпись, дата	О.А. Егунов (раздел 12)
врач-анестезиолог-реаниматолог	 26.12.19 подпись, дата	Н.О. Каменщиков (раздел 12)
врач анестезиолог-реаниматолог	 26.12.19 подпись, дата	Д.С. Новиков (раздел 12)
врач сердечно-сосудистый хирург	 26.12.2019 подпись, дата	Е.А. Александрова (раздел 12)
аспирант	 26.12.2019 подпись, дата	Д.В. Манвелян (раздел 8)
аспирант	 26.12.19 подпись, дата	А.С. Пряхин (раздел 8)
отделение детской кардиологии		
в.н.с., д-р мед. наук	 подпись, дата	Д.И. Свинцова (раздел 7)
с.н.с., канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	О.Ю. Джаффарова (раздел 7)

лаборант-исследователь	<u>26.12.19</u> 	А.П. Игнашина (раздел 7)
отделение патологии миокарда		
с.н.с., д-р мед. наук	<u>26.12.19</u> 	А.В. Сваровская (раздел 3)
н.с., канд. мед. наук	<u>26.12.19</u> 	Е.А. Кужелева (раздел 3)
м.н.с., канд. мед. наук	<u>26.12.19</u> 	О.В. Тукиш (раздел 3)
отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения		
заведующий отделением, канд. мед. наук	<u>26.12.19</u> 	А.Е. Баев (раздел 2)
врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, канд. мед. наук	<u>26.12.19</u> 	В.И. Варваренко (раздел 5)
отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции		
в.н.с., д-р мед. наук	<u>26.12.19</u> 	Р.Е. Баталов (раздел 1)
н.с., канд. мед. наук	<u>26.12.19</u> 	Е.В. Борисова (раздел 2)
н.с., канд. мед. наук	<u>26.12.19</u> 	М.С. Хлынин (раздел 2)
врач-хирург, канд. мед. наук	<u>26.12.19</u> 	С.Ю. Усенков (раздел 2)
аспирант	<u>26.12.19</u> 	Е.А. Арчаков (раздел 2)
отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний		
с.н.с., д-р мед. наук	<u>26.12.19</u> 	С.А. Округин (раздел 14)
н.с., канд. мед. наук	<u>26.12.2019</u> 	Е.О. Вершинина (раздел 14)
отделение популяционной кардиологии		

с.н.с., канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	В.Н. Серебрякова (раздел 14)
с.н.с., канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	В.С. Кавешников (раздел 14)
лаборатория радионуклидных методов исследования		
с.н.с., д-р мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	Н.Г. Кривоногов (раздел 6)
с.н.с., канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	В.В. Саушкин (раздел 6)
аспирант	 26.12.19 подпись, дата	А.В. Мочула (раздел 6)
заведующий лабораторией, д-р мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	Ж.В. Веснина (раздел 6)
лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики		
н.с., канд. биол. наук	 26.12.19 подпись, дата	Д.С. Кондратьева (раздел 2)
н.с., канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	Т.Ю. Реброва (раздел 2)
н.с., канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	Э.Ф. Муслимова (раздел 3)
н.с., канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	Ю.В. Роговская (раздел 1, 8)
м.н.с.	 26.12.19 подпись, дата	М.С. Ребенкова (раздел 1)
ст. лаборант, канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	А.Г. Лавров (раздел 2)
отделение рентгеновских и томографических методов диагностики		
с.н.с., д-р мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	И.Л. Буховец (раздел 2)
с.н.с., канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	Т.А. Шелковникова (раздел 1)
с.н.с., канд. мед. наук	 26.12.19 подпись, дата	О.Ю. Бородин (раздел 13)

н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	А.Е. Сухарева (раздел 8)
н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	Н.В. Рюмшина (раздел 8)
м.н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	О.В. Мочула (раздел 1)
отделение функциональной и лабораторной диагностики		
н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	И.В. Кологринова (раздел 1)
н.с., канд. фарм. наук	 подпись, дата	А.М. Гусакова (разделы 1, 2, 9)
н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	О.Н. Огуркова (разделы 1, 2)
м.н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	О.Н. Дымбрылова (разделы 1, 3)
м.н.с.	 подпись, дата	Е.С. Кравченко (раздел 1, 9)
с.н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	Т.Р. Рябова (раздел 1)
м.н.с.	 подпись, дата	А.В. Сморгон (разделы 1, 2)
заведующий отделением, канд. мед. наук	 подпись, дата	Г.И. Марцинкевич (раздел 5)
лаборатория экспериментальной кардиологии		
заведующий лабораторией, д-р мед. наук, проф.	 подпись, дата	Л.Н. Маслов (раздел 12)

Внешние соисполнители:

- профессор кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д-р мед. наук И.В. Суходоло
- доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д-р мед. наук Е.Н. Березикова
- ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д-р мед. наук С.Н. Шилов
- профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекционных болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д-р мед. наук М.В. Колосова
- доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики КГБУ, Красноярск, канд. мед. наук Д.А. Кужель
- врач отделения функциональной диагностики ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск Т.Ю. Каретина
- заведующий отделением функциональной диагностики ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, канд. мед. наук М.И. Ганкин
- главный врач ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, д-р мед. наук, проф. В.А. Сакович
- врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (ФНКЦ

ФМБА России), Москва, канд. мед. наук

И.А. Мандель

- врач-кардиолог Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» С.Л. Михеев
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, канд. мед. наук

РЕФЕРАТ

Отчет 284 с., 86 рисунков, 50 таблиц, 288 источников.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ; ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ; ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ; ИШЕМИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ; ПАПИЛЛЯРНЫЕ МЫШЦЫ; ИШЕМИЧЕСКАЯ МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ; ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА; АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ; САХАРНЫЙ ДИАБЕТ; РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ; ОПТИЧЕСКАЯ ЛАЗЕРНАЯ ДИАГНОСТИКА; АНЕВРИЗМА ГРУДНОЙ АОРТЫ; РАССЛОЕНИЕ АОРТЫ; ИСКУССТВЕННОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ; АНТЕГРАДНАЯ ПЕРФУЗИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА; АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ; ЭНДОСКОПИЯ; ИШЕМИЯ-РЕПЕРФУЗИЯ; ОКСИД АЗОТА; ХОЛОДНАЯ ПЛАЗМА; СТЕРНОТОМИЯ; МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ; НАНОЧАСТИЦЫ; ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ; ЛЕТАЛЬНОСТЬ; РЕГИСТРЫ; ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ БАЗА ДАННЫХ; ПОЖИЛОЙ И СТАРЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Представлен промежуточный отчет четвертого года реализации темы НИР. Общая цель работы: изучить патогенетические механизмы возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; определить наиболее важные мишени для диагностики, медикаментозного и немедикаментозного воздействия с целью компенсации и/или регресса патологического процесса.

Материал и методы: Продолжен набор материала по всем 14 разделам темы. Отчет за 2019 год содержит результаты, сгруппированные в 6 блоков, по разделам 7-14 запланированной темы. По разделам 1-6 шло дальнейшее накопление и анализ первичного материала. Объектом исследования в 2019 г. служили: 1) тканевый и клеточный материал человека, полученный постмортально (n=16), транскатетерно (n=8), интраоперационно (n=80); 2) биологические среды; 3) кролики (n=20); 4) беспородные собаки (n=12); 3) кошки с опухолями носоглотки (n=7) и здоровые животные (n=7); 4) 54 здоровых добровольца; 5) 884 стационарных больных с ССЗ: дети дошкольного возраста с различными типами аритмий (n=95); больные с ишемической кардиомиопатией (ИКМП, n=54); артериальной гипертензией (АГ) (n=168), в том числе резистентной АГ (n=100); ишемической болезнью сердца (ИБС, n=378); митральной регургитацией ишемического генеза (ИБС, n=55); патологией аорты (аневризмы, расщепляющиеся аневризмы, перерыв дуги аорты, n=110); сахарным диабетом (СД, n=24); 6) популяция среднеурбанизированного города Сибири (г.Томск) (n=1600); 7) случаи острого инфаркта

миокарда (ОИМ) из регистра (n=1640). Основными методами исследования были клинические, морфологические, культуральные, иммуногистохимические, полимеразной цепной реакции, иммуноферментные, биохимические, биофизические, радиохимические, лазерной флуоресценции, скинтиграфические, томографические, ультразвуковые, нагрузочные ультразвуковые, ангиографические. Дизайн исследования в ряде разделов был простым поперечным (раздел 11), сравнительным (разделы 8, 10, 12, 13), одиночным слепым сравнительным проспективным (разделы 7, 9), одномоментным эпидемиологическим (раздел 14), поперечным когортным (раздел 14). Методы лечения включали антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, радиочастотную ренальную денервацию (РД), радиочастотную абляцию (РЧА), РЧА фибрилляции предсердий (ФП), аортокоронарное шунтирование (АКШ), протезирование грудного отдела аорты, искусственное кровообращение (ИК), кардиоплегию, антеградную перфузию головного мозга, пластику ЛЖ по В.Дору в модификации Л.Мениканти, эндоскопическое выделение кондуита для АКШ.

Результаты: В длительном проспективном исследовании показано, что максимальная мощность эффективных аппликаций при проведении РЧА по поводу жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у детей является независимым предиктором рецидивов аритмий. Установлено, что маркером медленного (ишемического) и быстрого (радиочастотного) повреждения кардиомиоцитов (КМЦ) при операциях с ИК и РЧА ФП могут служить эластин и восстановленная форма никотинамиддинуклеотида, соответственно, оцененные с помощью лазерной флуоресценции в режиме реального времени. Выявлено, что диастолическая дисфункция сердца характерна для большинства пациентов с АГ высокого кардиометаболического риска, и ее взаимосвязь с иммунорегуляторным дисбалансом, отличительными особенностями которого являются увеличение содержания Th1-лимфоцитов, снижение содержания FoxP3+ Treg-лимфоцитов, соотношения Treg/Th1 и Treg/Th17-лимфоцитов и истощение функциональной активности Th17-лимфоцитов. Показано, что функциональные нарушения резервных возможностей сосудов головного мозга и ауторегуляции в условиях нагрузочных тестов являются типичными для АГ и встречаются в 28-95% случаев, а их выраженность и распространенность прямо зависит от продолжительности заболевания, сочетания АГ с СД, синдромом ночного апноэ/гипопноэ, курением, ожирением и необструктивным атеросклерозом магистральных артерий. Установлено, что гипотензивный и органопротективный эффекты ренальной денервации при резистентной АГ могут быть обусловлены длительным (до 2 лет) благоприятным влиянием процедуры

на почечную гемодинамику в виде увеличения объемного кровотока в почечных артериях, снижения периферического почечного сопротивления, улучшения фильтрационной функции почек, а также уменьшением выраженности системного асептического воспаления. Подобный эффект характерен и для селективной подгруппы больных с СД 2 типа. В прижизненном морфологическом исследовании гипокинетичных зон миокарда с нормальной перфузией, выполненном у пациентов с ишемической кардиомиопатией, получены данные о том, что высокая доля субпопуляции КМЦ с высокой активностью лактатдегидрогеназы и 3-ГБДГ и низкая доля КМЦ с высокой активностью сукцинатдегидрогеназы типична для жизнеспособного миокарда и может служить его маркером. Представлены данные о вкладе диссинхронии папиллярных мышц при ишемической митральной регургитации у больных с фракцией выброса левого желудочка более 45% и менее 35% и обоснована концепция взаимосвязи нарушений механической функции левого предсердия и левого желудочка при ишемической митральной регургитации 2 и 3 степени. Получены данные, доказывающие безопасность унилатеральной перфузии головного мозга через брахиоцефальный ствол и обеспечение адекватного мозгового кровотока, которые позволяют выполнить радикальную дистальную реконструкцию аорты. На основании морфогистологического исследования определены характеристики аорты, благоприятные для наложения дистального анастомоза при протезировании аорты. В сравнительных экспериментальных исследованиях и во время операции АКШ в условиях ИК показаны кардиопротективные свойства оксида азота (NO), подаваемого в контур экстракорпоральной циркуляции на протяжении всего периода ИК, в виде снижения отношения зоны инфаркта к области риска на 15%, уменьшения количества эпизодов аритмии и улучшения тканевой перфузии в эксперименте и более низкого уровня кардиоспецифических маркеров крови, вазопрессорной и инотропной поддержки и более низкой частоты послеоперационных нарушений ритма у пациентов. Получены данные о том, что углеродные наноматериалы, независимо от модификации их поверхности, биологически индифферентны и не взаимодействуют с липидным ядром и клетками атеросклеротических бляшек в эксперименте. Выполнен анализ взаимосвязей распространенности АГ, приверженности к гипотензивной терапии и достижения целевых значений АД с широким диапазоном модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в популяции городского населения трудоспособного возраста (на модели г. Томска). На основании данных регистра ОИМ установлены закономерности формирования летальности у пациентов

пожилого и старческого возраста и предикторы развития неблагоприятных исходов в течение 5 лет после перенесенного ОИМ.

СОДЕРЖАНИЕ

Титульный лист	1
Список исполнителей НИР	2
Реферат	12
Содержание	15
Определения, обозначения, сокращения	18
Введение	28
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	37
Раздел 1. Механизмы нарушения основных функций сердца и сосудов; пути коррекции	37
1.1 Электрические свойства миокарда; пути их контроля и модификации	37
1.1.1 Внезапная сердечная смерть в детском возрасте.....	38
1.1.2 Отдаленные результаты радиочастотной аблации у детей дошкольного возраста.....	45
1.2 Оценка ишемического и радиочастотного повреждения миокарда в режиме реального времени при кардиохирургических операциях.....	54
Раздел 2. Персонализированная кардиология.....	61
2.1 Персонализированные медикаментозные и хирургические подходы к коррекции хронической сердечной недостаточности.....	61
2.1.1. Значимость тканевых, клеточных и молекулярных маркеров ремоделирования сердца при ишемической кардиомиопатии; оценка влияния оперативного лечения у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза на энергетическую работу сердца и гемодинамику.....	61
2.1.1.1 Оценка энергетического обмена жизнеспособного миокарда у больных ишемической кардиомиопатией.....	63
2.1.1.2 Оценка информативности биопсии миокарда в сравнении с аутопсией идентичных отделов сердца у больных ишемической кардиомиопатией.....	69
2.1.1.3 Субпопуляционный состав моноцитов крови и костного мозга у больных с хронической сердечной недостаточности.....	73
2.2 Органные поражения при атеросклерозе; мишени терапии и улучшения прогноза	78
2.2.1 Закономерности формирования структурных сосудистых и органических поражений при артериальной гипертензии; новые методы и схемы лечения артериальной гипертензии	78
Раздел 3. Трансляционная кардиология: от G1 к G4.....	127
3.1 Механизмы формирования дисфункции митрального клапана и пути ее коррекции	127
3.1.1 Диссинхрония папиллярных мышц при ишемической митральной регургитации у больных с сохраненной ФВ ЛЖ.....	127
3.1.2 Диссинхрония папиллярных мышц при ишемической митральной регургитации у больных с сохраненной ФВ ЛЖ менее 35%.....	138
3.1.3 Функция ЛП в зависимости от степени ишемической МР.....	142
3.2 Болезни аорты и ее ветвей.....	152
3.2.1 Унилатеральная перфузия головного мозга при операциях на дуге аорты.....	152
3.2.2 Морфогистологические результаты и обсуждение морфологических данных...	160

3.2.3 Морфологические, контрактильные и биофизические характеристики аутовенозных графтов после эндоскопического метода выделения.....	168
Раздел 4. Механизмы защиты жизненно важных органов при операциях с искусственным кровообращением.....	184
4.1 Патологическое обоснование профилактики и лечения ишемических и реперфузионных повреждений сердца, головного мозга и других жизненно-важных органов при кардиохирургических операциях с помощью физических и фармакологических агентов	184
4.1.1 Изучение эффективности подачи оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции для защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения при моделировании острого инфаркта миокарда в условиях ИК в эксперименте.....	185
Раздел 5. Доклиническое и клиническое обоснование новых способов визуализации и хирургического лечения в кардиологии	202
5.1 Применение холодноплазменных источников в сердечно-сосудистой хирургии	205
5.2 Обоснование для создания новых парамагнитных контрастных препаратов.....	217
5.3 Экспериментальная разработка лечения атеросклероза с помощью химически модифицированных наночастиц.....	224
Раздел 6. Популяционная и профилактическая кардиология.....	231
6.1 Популяционные закономерности традиционных и новых факторов риска ССЗ у городского населения трудоспособного возраста. Летальность и предикторы неблагоприятных исходов у лиц пожилого и старческого возраста, перенесших инфаркт миокарда по данным регистра патологии.....	231
6.1.1 Ассоциации модифицируемых и немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с вероятностью выявления артериальной гипертензии, приверженности к гипотензивной терапии и достижения целевых значений артериального давления в популяции городского населения трудоспособного возраста (на модели г. Томска).....	231
6.2 Летальность и отдаленные исходы острого инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста по данным популяционного Регистра патологии (на модели г. Томска).....	244
Заключение	258
Список опубликованных работ.....	261
Список использованных источников	269

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ

В данном отчете о НИР применяют следующие термины с соответствующими определениями:

1. Радиочастотная абляция - хирургический метод лечения нарушений ритма, при которых очаг аритмии разрушают с помощью радиочастотного воздействия.
2. Аритмогенная кардиомиопатия – синдром, возникающий в результате гемодинамической неэффективности хронической аритмии, заключающейся в дилатации камер сердца, снижении сократительной функции миокарда и застойной сердечной недостаточности
3. Навигационное картирование - нефлюороскопический метод трехмерного электроанатомического картирования для совмещения специфических интракардиальных электрограмм и локализации участка, где данные электрограммы регистрируются. Метод позволяет повысить точность топической диагностики аритмии и снизить время рентгеноскопии.

В данном отчете о НИР применяют следующие обозначения и сокращения:

- 3D трехмерная эхокардиография
- ЭхоКГ
- 3-ГБДГ 3-гидроксibuтиратдегидрогеназа
- ^3NH аммоний
- ^{82}Rb рубидий
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - меченый технецием-99m метокси-изобутил-изонитрил
- МИБИ
- ϵ_{neg} деформация левого предсердия во время систолы
- ϵ_{pos} деформация левого предсердия во время систолы левого желудочка
- ϵ_{total} глобальная деформация левого предсердия
- ΔTwist прирост скручивания после ФН
- ΔTwist прирост скорости скручивания после ФН
- Rate
- AUC (Area Under Curve) площадь под кривой
- CaCl_2 кальция хлорид
- CD кластер дифференцировки
- CZT (Cadmium-Zinc-Telluride) кадмий цинк-теллур

- DL_{IVS} смещение межжелудочковой перегородки в продольном направлении
- DL_{Lat} смещение боковой стенки левого желудочка в продольном направлении
- DT_{IVS} смещение межжелудочковой перегородки в поперечном направлении
- DT_{Lat} смещение боковой стенки левого желудочка в поперечном направлении
- ECST European Carotid Surgery Trial
- ELISA иммуноферментный твердофазный анализ
- EPSS митрально-септальная сепарация
- ERO эффективное отверстие регургитации (effective regurgitant orifice area)
- Fas-R Fas-рецептор
- FoxP3 forkhead box P3
- GCS глобальная деформация левого желудочка по окружности
- GCS_{Apex} глобальная деформация левого желудочка по окружности на уровне верхушечных сегментов
- GCS_{MV} глобальная деформация левого желудочка по окружности на уровне базальных сегментов
- GCSR_{apex} скорость глобальной деформации левого желудочка по окружности на уровне верхушечных сегментов
- GCSR_{MV} скорость глобальной деформации левого желудочка по окружности на уровне базальных сегментов
- GLS глобальная деформация в продольном направлении
- GLS_{IVS} глобальная деформация в продольном направлении межжелудочковой перегородки
- GLS_{Lat} глобальная деформация в продольном направлении боковой стенки левого желудочка
- GLSR скорость глобальной деформации в продольном направлении
- GLSR_{Lat} скорость глобальной деформации в продольном направлении боковой стенки левого желудочка
- GPIBA тромбоцитарный гликопротеин-1
- GPX глутатионпероксидаза
- GST глутатион-S-трансфераза
- HADS The Hospital Anxiety and Depression Scale
- hs-CRP высокочувствительный С-реактивный белок
- HbA1c гликозилированный гемоглобин

- HOMA homeostatic model assessment
- IDF International Diabetes Federation
- ivc сегментарное время изоволюмического сокращения
- IVS межжелудочковая перегородка
- LV левый желудочек
- MMP матриксная металлопротеиназа
- Mn- Mn-диаминоциклогексантацетат
- ДЦТА
- NaCl натрия хлорид, физиологический раствор
- NADH восстановленная форма никотиндинуклеотида
- NO оксид азота
- NT- предшественник мозгового натрийуретического пептида
- proBNP
- NYHA Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (New-York Heart Association)
- OR Odds Ratio
- PA легочная артерия
- PISA проксимальная полусфера
- PV легочная вена
- PW TDI цветовой импульсно-волновой тканевой доплер
- Qp легочной кровотока
- RotAp вращение левого желудочка на уровне верхушки
- RotMV ротация левого желудочка на уровне базальных сегментов левого желудочка
- Rot_{PM} ротация левого желудочка на уровне папиллярных мышц
- RotRA_{pe} x скорость апикальной ротации (скорость ротации левого желудочка на уровне верхушки)
- RotRMV скорость ротации левого желудочка на уровне базальных сегментов
- R_p легочное сопротивление
- RT режим изображения синхронизации ткани
- SatO₂ насыщение гемоглобина кислородом
- SR скорость деформации миокарда
- SDS (Summed Difference Score) разница в сумме баллов нарушения перфузии миокарда между нагрузкой и покоем

- SRS (Summed Rest Score) сумма баллов нарушения перфузии миокарда в покое
- SSS (Summed Stress Score) сумма баллов нарушения перфузии миокарда на нагрузке
- SvO₂ насыщение (сатурация) венозной крови кислородом
- TAPSE Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion амплитуда движения трикуспидального клапана
- TAPSV peak systolic velocity of tricuspid annulus пиковая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана
- TDI тканевое доплеровское исследование
- Tenting натяжение створок
- TIMP тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ
- Treg Т-регуляторный лимфоцит
- Vena contracta ширина проксимальной струи регургитации
- VIS степень вазопрессорной и инотропной поддержки
- WPW Вольф-Паркинсон-Уайт
- АВУРТ атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия
- АГ артериальная гипертония
- АГП антигипертензивные препараты
- АД артериальное давление
- АДФ аденозиндифосфа
- АКШ аортокоронарное шунтирование
- Ао аорта
- АПГМ антеградная перфузия головного мозга
- АПФ ангиотензинпревращающий фермент
- АСК ацетилсалициловая кислота
- АТФ аденозинтрифосфат
- АФК активные формы кислорода
- БЛНПГ блокада левой ножки пучка Гиса
- БПВ большая подкожная вена
- БСЖК белок, связывающий жирные кислоты
- БСК болезни системы кровообращения

- БЦС брахиоцефальный ствол
- ВВФСУ время восстановления функции синусового узла
- ВНС вегетативная нервная система
- ВПС врожденные пороки сердца
- ВСС внезапная сердечная смерть
- ВЭМ велоэргометрия
- ГЛЖ гипертрофия левого желудочка
- ГМ головной мозг
- ГМК гладкомышечные клетки
- ГМ-КСФ колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов
- Гр градиент
- ДАД диастолическое артериальное давление
- ДАТ двойная антиагрегантная терапия
- ДКПС двунаправленное кавопульмональное соединение
- ДПЖС дополнительное предсердно-желудочковое соединение
- ЖТ желудочковая тахикардия
- ЖЭС желудочковая экстрасистолия
- ЗД здоровые добровольцы
- ЗИ зона инфаркта
- ЗМПМ заднемедиальная папиллярная мышца
- ЗС задняя стенка
- ЗСЛЖ задняя стенка левого желудочка
- ИАПФ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС ишемическая болезнь сердца
- ИК искусственное кровообращение
- ИКМП ишемическая кардиомиопатия
- ИЛ интерлейкин
- ИМ инфаркт миокарда
- ИМК интимо-медиальный комплекс
- ИММ индекс массы миокарда
- ИМпST инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- ИМТ индекс массы тела

- КА коронарная(ые) артерия(и)
- КАГ коронарная ангиография
- кВ киловольт
- КВВФСУ скорректированное время восстановления функции синусового узла
- КДД конечное диастолическое давление
- КДО конечный диастолический объем
- КДР конечно–диастолический размер
- КК коронарный кровоток
- КМП кардиомиопатия
- КМЦ кардиомиоцит
- КСО конечный систолический объем
- КСР конечно–систолический размер
- КТ компьютерная томография
- КШ коронарное шунтирование
- кЭв килоэлектронвольт
- ЛА легочная артерия
- ЛВ легочные вены
- ЛДГ лактатдегидрогеназа
- ЛЖ левый желудочек
- ЛП левое предсердие
- ЛПНП липопротеиды низкой плотности
- Лп-ФЛА2 липопротеинассоциированная фосфолипаза А2
- ЛучА лучевая артерия
- ЛФД лазерная флюоресцентная диагностика
- мА миллиампер
- МАУ микроальбуминурия
- МБк мегабеккерель
- МБТШ модифицированный Блелок-Тауссиг шунт
- мЗв миллизиверт
- МЖП межжелудочковая перегородка
- МИБИ метоксиизобутилонитрил
- МК митральный клапан
- ММ масса миокарда

- ММП матриксная металлопротеаза
- МПД межпапиллярная дистанция
- МПП межпредсердная перегородка
- МР митральная регургитация
- МР- магнитно-резонансная
- МРТ магнитно-резонансная томография
- МС метаболический синдром
- НРС нарушение ритма сердца
- НТГ нарушение толерантности к глюкозе
- НУП натрийуретический пептид
- ОА огибающая артерия
- ОЗ отдаленные от инфаркта зоны
- ОИМ острый инфаркт миокарда
- ОНМК острое нарушение мозгового кровообращения
- ОР размер области риска
- ОТ окружность талии
- ОФЭКТ однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ОХС общий холестерин
- ОШ отношение шансов
- ПА почечная артерия
- ПАД пульсовое артериальное давление
- ПБПМ переднебоковая папиллярная мышца
- ПЖ правый желудочек
- ПЖдл правый желудочек, длина
- ПЗ периинфарктная зона
- ПИКС постинфарктный кардиосклероз
- ПКА правая коронарная артерия
- ПМ папиллярная мышца
- ПНА передняя нисходящая артерия
- ПП правое предсердие
- ППТ площадь поверхности тела
- ПСМ перфузионная сцинтиграфия миокарда

- ПЦР полимеразная цепная реакция
- ПЭТ позитронная эмиссионная томография
- РААС ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РАГ резистентная артериальная гипертензия
- Рег регургитация
- РД ренальная денервация
- РМК резерв миокардиального кровотока
- РОИМ регистр острого инфаркта миокарда
- РФП радиофармпрепарат
- РЧ радиочастотный
- РЧА радиочастотная абляция
- СА сонная артерия
- САД систолическое артериальное давление
- СГЛОС синдром гипоплазии левых отделов сердца
- СД сахарный диабет
- СДГ сукцинатдегидрогеназа
- СДПЖ систолическое давление в правом желудочке
- СИ сердечный индекс
- СКФ скорость клубочковой фильтрации
- СЛП стент с лекарственным антипролиферативным покрытием
- СМАД суточное мониторирование артериального давления
- СН сердечная недостаточность
- СНС симпатическая нервная система
- СР саркоплазматический ретикулум
- СРБ С-реактивный белок
- СРКТ спиральная рентгеновская компьютерная томография
- ССЗ сердечно-сосудистые заболевания
- ССО сердечно-сосудистые осложнения
- СССУ синдром слабости синусового узла
- СТ спекл трэкинг
- ТАГ триацилглицерол
- ТГ триглицериды

- ТЗСЛЖ толщина задней стенки левого желудочка
- ТКПС тотальное кавопульмональное соединение
- ТМЖП толщина межжелудочковой перегородки
- ТФН толерантность к физическим нагрузкам
- ТЭЛА тромбоэмболия легочной артерии
- УЗ ультразвук, ультразвуковой (-ая)
- ФВ ЛЖ фракция выброса левого желудочка
- ФВ(М) фракция выброса левого желудочка, определенная в одномерном режиме
- ФВ(В) фракция выброса левого желудочка, определенная в двумерном режиме
- ФК функциональный класс
- ФНО- α фактор некроза опухоли альфа
- ФП фибрилляция предсердий
- ФР факторы риска
- ХБП хроническая болезнь почек
- ХМ холтеровское мониторирование
- ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких
- ХС холестерин липопротеидов высокой плотности
- ЛПВП
- ХС холестерин липопротеидов низкой плотности
- ЛПНП
- ХСН хроническая сердечная недостаточность
- ЦА циркуляторный арест
- ЧКВ чрескожное коронарное вмешательство
- ЧСС частота сердечных сокращений
- ЭБД электронная база данных
- ЭКГ электрокардиография
- ЭКС электрокардиостимулятор
- ЭМБ эндомиокардиальная биопсия
- ЭхоКГ эхокардиография

Статистический анализ

М – среднее значение показателя

m – стандартная ошибка среднего

Me - медиана — значение признака, которое лежит в основе ранжированного ряда и делит этот ряд на две равные по численности части

F – критерий Фишера

χ^2 - значение Пирсона, χ^2 -квадрат

df - число степеней свободы

Phi - коэффициент

Q₂₅ – 25 квартиль

Q₇₅ – 75 квартиль

ROC - receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника) — график, позволяющий оценить качество бинарной классификации, отображает соотношение между долей объектов от общего количества носителей признака

CC - коэффициент контингенции

$\Delta\%$ - различие величины средних значений сравниваемых показателей, выраженное в процентах

p – статистическая значимость различий между показателями

ВВЕДЕНИЕ

Согласно глобальным трендам развития науки в мире, основанным на оценке публикационной активности в ведущих журналах, цитируемых Scopus, кардиология, детская кардиология и сердечно-сосудистая хирургия на протяжении последних 10 лет продолжают демонстрировать стабильно высокий профиль научного интереса. Общее число публикаций в ведущих журналах в мире по направлению «сердечно-сосудистые заболевания» (ССЗ) за период 2012-2017 гг. составило 47150, количество авторов и организаций, публикующихся по данному направлению, - 237263 и 4738 соответственно. Столь высокий научный интерес во многом связан с тем, что ССЗ остаются ведущей причиной смертности в мире и вносят существенный вклад в экономические и социальные затраты большинства государств. Россия не является исключением, поэтому развитие исследований в области кардиологии и на стыке наук с ее участием будет оставаться одним из самых приоритетных направлений. Выполнение научных исследований ориентировано на реализацию целевых показателей по снижению смертности населения трудоспособного возраста (до 350 случаев на 100 тыс. населения) и смертности от болезней системы кровообращения (до 450 случаев на 100 тыс. населения), определенных Указом Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 ("О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»), а также на реализацию приоритета 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов», закрепленных в Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642).

В соответствии со Стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. предполагается, что «основные усилия науки в области кардиологии будут направлены на дальнейшее изучение механизмов развития ССЗ и создание новых методов диагностики и лечения на основе современных технологических решений». При этом отмечается, что основными видами заболеваний останутся артериальная гипертония, атеросклероз и их осложнения. Анализ мировой публикационной активности по данным SciVal за последние 5 лет (2012-2017 гг.) показывает (рисунок 1), что ведущие кардиологические нозологии (острый инфаркт миокарда - ОИМ, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца - ИБС, артериальная гипертония - АГ) остаются в топе ведущих мировых исследуемых трендов. Нозологический подход к пониманию механизмов развития и прогрессирования

Ранее было убедительно доказано, что многие социально значимые ССЗ имеют общие патогенетические звенья и мишени воздействия, выявление которых позволяет адресно влиять на появление и прогрессирование сразу нескольких нозологических форм и ряда осложнений ССЗ. Поэтому в основу темы НИР был положен следующий основной принцип: принцип поиска универсальных и уникальных патогенетических звеньев возникновения и развития структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов с целью выявления ключевых мишеней воздействия для улучшения качества жизни и прогноза у лиц с социально значимыми ССЗ и коморбидностью.

Обобщая все вышеизложенное, и была сформирована основная цель нашего исследования: изучить патогенетические механизмы возникновения и развития социально значимых ССЗ, начиная с оценки генетических основ и структурно-функциональных изменений клеточных мембран и заканчивая исследованием макроорганных поражений и популяционных аспектов; определить наиболее важные мишени для диагностики, медикаментозного и немедикаментозного воздействия с целью компенсации и/или регресса патологического процесса.

Весь объем работы, запланированной по теме, исходно был систематизирован в виде пяти крупных мультидисциплинарных блоков, каждый из которых рассчитан на 5-летний период выполнения (2016-2020 гг.) и включает от 2 до 4 разделов (рисунок 2).

В свою очередь, каждый раздел имеет свою задачу, структурированную в виде одной-шести подзадач, и предполагает проведение как экспериментальных научных исследований у животных и человека, так и различных фаз клинических исследований.

Основные блоки НИР на 2016-2020 гг.:

Блок 1. Этиология, универсальные и уникальные звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний

Раздел 1. Воспаление: повреждение, репарация и регенерация

Задача раздела 1: Оценить роль воспаления как универсального патогенетического звена атеросклероза, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, восстановительной регенерации и ремоделирования после острого инфаркта миокарда, а также фактора, влияющего на эффективность чрескожных коронарных вмешательств и прогноз; выявить потенциальные пути модификации процесса.

Раздел 2. Вегетативный дисбаланс

Задача раздела 2: Изучить значение вегетативного дисбаланса как важного патогенетического фактора развития и прогрессирования наиболее социально значимых

сердечно-сосудистых заболеваний и возможной мишени для медикаментозного, немедикаментозного и хирургического воздействия.

<p>Блок 1. Этиология и патогенез ССЗ</p> <p>Раздел 1. Воспаление: повреждение, репарация, регенерация</p> <p>Раздел 2. Вегетативный дисбаланс</p> <p>Раздел 3. Кардиогенетика</p>	<p>Блок 2. Основные функции сердца и сосудов: компенсация, декомпенсации и прогноз</p> <p>Раздел 4. Деформация и сократимость</p> <p>Раздел 5. Легочная гипертензия</p> <p>Раздел 6. Миокардиальный, коронарный и цереброваскулярный резервы кровотока</p> <p>Раздел 7. Электрические свойства миокарда</p>	<p>Блок 3. Персонализированная кардиология</p> <p>Раздел 8. Сердечная недостаточность: КРТ, хирургия</p> <p>Раздел 9. Органые поражения при атеросклерозе и его факторах риска</p>	<p>Блок 4. Трансляционная кардиология: от G1 к G4</p> <p>Раздел 10. Дисфункция митрального клапана</p> <p>Раздел 11. Болезни аорты и ее ветвей</p> <p>Раздел 12. Защита органов при операциях с искусственным кровообращением</p> <p>Раздел 13. Новые разработки в области сердечно-сосудистой визуализации и хирургии</p>
<p>Блок 5. Раздел 14. Популяционная и профилактическая кардиология</p>			

Рисунок 2 – Основные блоки и разделы темы НИР, запланированной на 2016-2020 гг.

Раздел 3. Кардиогенетика

Задача раздела 3: Определить генетические механизмы развития и прогрессирования, а также фармакогенетические особенности терапии ХСН, ИБС и нарушений ритма сердца у лиц разных возрастных групп, в том числе на фоне серьезных коморбидных патологий (сахарный диабет, депрессивные расстройства).

Блок 2. Механизмы нарушения основных функций сердца и сосудов; пути коррекции

Раздел 4. Деформация и контрактильность миокарда у детей и взрослых

Задача раздела 4: Оценить механическую функцию сердца, вклад клеточных и гуморальных факторов в формирование контрактильной дисфункции ЛЖ при различных патологических процессах у взрослых и в онтогенезе у детей и подростков.

Раздел 5. Давление в легочной артерии и легочная гипертензия

Задача раздела 5: Изучить механизмы структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов малого круга кровообращения при врожденных пороках сердца и легочной гипертензии разной этиологии; определить патогенетически обоснованные мишени для лечения и влияния на прогноз.

Раздел 6. Коронарный и миокардиальный резервы кровотока

Задача раздела 6: Установить роль коронарного, микроциркуляторного и миокардиального перфузионного дефицита в развитии коронарной недостаточности и взаимосвязь этих звеньев; сформировать патогенетически обоснованную стратегию выбора метода лечения.

Раздел 7. Электрические свойства миокарда; пути их контроля и модификации

Задача раздела 7: Оценить закономерные изменения и механизмы нарушений основных электрических свойств миокарда (автоматизма, возбудимости и проводимости) в онтогенезе у детей и подростков под влиянием и после радиочастотной абляции, выполняемой эндоваскулярно и на открытом сердце, у лиц разных возрастных групп.

Блок 3. Персонализированная кардиология

Раздел 8. Персонализированные медикаментозные и хирургические подходы к коррекции хронической сердечной недостаточности

Раздел 9. Органные поражения при атеросклерозе; мишени терапии и улучшения прогноза

Задача раздела 9: Установить закономерности формирования структурных сосудистых и органных поражений при атеросклерозе и его факторах риска (артериальной гипертензии, сахарном диабете и других) в зависимости от метаболических, нейрогуморальных нарушений и иммунорегуляторного дисбаланса; предложить новые методы и схемы лечения, опирающиеся на результаты фундаментальных исследований.

Блок 4. Трансляционная кардиология: от G1 к G4

Раздел 10. Механизмы формирования дисфункции митрального клапана и пути ее коррекции

Задача раздела 10. Выявить закономерные взаимосвязи структуры и функции митрального клапана и механизмы нарушений при его поражении ишемического и неишемического генеза; определить мишени для хирургической, интервенционной и медикаментозной коррекции.

Раздел 11. Болезни аорты и ее ветвей

Задача раздела 11: Получить фундаментальное обоснование новых принципов хирургического лечения болезней аорты и ее ветвей.

Раздел 12. Механизмы защиты жизненно важных органов при операциях с искусственным кровообращением

Задача раздела 12: Изучить механизмы защитного влияния физических (гипоксия, гипероксия) и фармакологических (оксид азота) факторов на функциональное состояние жизненно важных органов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прооперированных в условиях искусственного кровообращения.

Раздел 13. Доклиническое и клиническое обоснование новых способов визуализации и хирургического лечения в кардиологии

Задача раздела 13: В экспериментальных исследованиях и с помощью технологий биоинженерии получить обоснование для создания новых парамагнитных контрастных препаратов и метода рассечения грудины для сердечно-сосудистой хирургии.

Блок 5. Популяционная и профилактическая кардиология

Раздел 14. Популяционная и профилактическая кардиология

Задача раздела 14: Установить популяционные закономерности традиционных и новых факторов риска ССЗ, в когортных исследованиях выявить наиболее важные факторы, влияющие на развитие «конечных точек», включая сердечно-сосудистую смертность; обосновать дескриптивную модель сердечно-сосудистого риска и прогноза.

2019 год является четвертым годом выполнения научно-исследовательской работы (НИР). Набор и анализ материала был продолжен по каждому из 14 разделов, материал по 8 из них (разделы 7-14) приведен ниже в промежуточном отчете. По разделов 1-6 были продолжены систематизация и анализ научного материала, подготовка результатов к опубликованию. Ключевыми фрагментами разделов 7-14, выполненных в 2019 году, были следующие:

1. Разработать структуру электронной базы данных детей и подростков с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), объединяющей сведения о социальном, клиническом, молекулярном, функциональном, лекарственном и других профилях пациента с целью поиска ранних маркеров возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца; оценить частоту и характер возникновения отдаленных рецидивов аритмий у детей дошкольного возраста после успешно проведенной радиочастотной аблации и выявить предикторы их возникновения.

2. Определить молекулярные маркеры, динамика которых в режиме реального времени способна отражать функциональное состояние миокарда в отношении выраженности ишемических, радиочастотных и реперфузионных повреждений; оценить роль метода лазерной флуоресценции для мониторинга состояния миокарда при кардиохирургических вмешательствах, выполняемых в условиях кардиоплегического ареста.

3. Оценить состояние энергетического обмена у больных ишемической кардиомиопатией и выявить морфологические предикторы жизнеспособного миокарда.

4. Выявить возможные звенья патогенеза диастолической дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией и высоким кардиометаболическим риском (избыточной массой тела или ожирением). Оценить комплекс факторов, приводящих к снижению функциональных возможностей и ауторегуляции сосудов головного мозга и почек при артериальной гипертензии у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, и их динамику под влиянием ренальной денервации

5. Оценить функцию папиллярных мышц во взаимосвязи с объемом ишемической митральной регургитации при ишемической болезни сердца и относительно сохраненной (более 45%) фракцией выброса левого желудочка.

6. В экспериментальных динамических исследованиях *in vitro* при культивировании фрагментов аорты с атеросклеротическими бляшками оценить влияние химически модифицированных углеродных наноматериалов, нанесенных на поверхность бляшек, на структуру последних с целью выделения нового класса наночастиц, способных оказывать локальное влияние на прогрессирование атеросклероза.

7. Изучить эффект подачи оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции для защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения при моделировании острого инфаркта миокарда в условиях искусственного кровообращения в эксперименте и у больных при операции аортокоронарного шунтирования, выполняемой в условиях искусственного кровообращения.

8. Экспериментально обосновать выбор локализации для артериальной канюляции при операциях на грудной аорте.

9. Оценить влияние модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на распространенность артериальной гипертензии, приверженность к гипотензивной терапии и достижение целевых значений артериального давления в популяции городского населения трудоспособного возраста.

10. Выявить наиболее важные факторы, оказывающие влияние на отдаленный прогноз у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших острый инфаркт миокарда на основании данных регистра.

Характеристика типов исследования по разделам на 2019 г. представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристики типов исследования по разделам в 2019 г.

№ раздела	Лаб. животные	Морф. материал	Биосреды	Клинические исследования								
				Здоровые	ИБС, АГ	ОИМ	НПС	Аорта и ветви	ХСН	Пороки	Кардиомиопатии	
7					+							
8			+		+							
9		+	+		+		+					
10		+		+							+	+
11		+	+		+			+			+	
12	+	+	+		+			+	+			
13	+	+	+									
14				+								

Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с:

- 1) Приоритетными направлениями развития науки, технологий и техники в Российской Федерации [Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 года № 899 (с изменениями на 16 декабря 2015 года)]: П04. Науки о жизни.
- 2) Приоритетом 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 года № 642)
- 3) Указом Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» в части достижения следующих стратегических целей и целевых показателей:
 - увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни до 67 лет;
 - снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста (до 350 случаев на 100 тыс. населения), смертности от болезней системы кровообращения (до 450 случаев на 100 тыс. населения);
- 4) Критическими технологиями Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 года № 899)

4. Биомедицинские и ветеринарные технологии.
8. Нано-, био-, информационные, когнитивные технологии.
22. Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний.
- 5) Приоритетными проектами (платформами) развития медицинской науки в Российской Федерации согласно «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года»:
- «профилактическая среда»
 - «сердечно-сосудистые заболевания»
 - «педиатрия»
 - «инвазивные технологии»
 - «критические технологии в медицине»
- 4) Разделом «Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы»:
- VIII. Медицинские науки
- ПФНИ94. Сердечно-сосудистые заболевания

Научно-исследовательская работа имеет информационную поддержку в виде постоянно пополняющихся электронных баз данных:

- «Регистр острого инфаркта миокарда» (20 000 пациентов, Томск)
- «Регистр тромбоэмболии легочной артерии» (Томск)
- «Электронная база данных ультразвуковых исследований» (90 000 пациентов, Томск)
- «Регистр ангиографических исследований и чрескожных вмешательств» (7000 пациентов, Томск)
- «Регистр рентгеновских томографических и радиоизотопных исследований» (2 000 пациентов, Томск)

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 Механизмы нарушения основных функций сердца и сосудов; пути коррекции

1.1 Электрические свойства миокарда; пути их контроля и модификации

Одними из наиболее ярких научных трендов и социально-значимых проблем современной аритмологии служит фибрилляция предсердий, как наиболее распространенная форма нарушений ритма сердца, и внезапная сердечная смерть.

В частности, одними из наиболее важных возрастных групп, в которой проблема внезапной сердечной смерти (ВСС) не решена, являются дети и подростки. Встречаемость синдрома ВСС в развитых странах мира среди детей составляет от 1 до 13 случаев на 100 тысяч детского населения, а индивидуальный риск ВСС в популяции колеблется от 1:20000 до 1:50000 [1-3]. В этой связи представляется актуальным поиск клиничко-инструментальных критериев и предикторов ВСС, определение обязательного плана обследования детей и подростков для выделения группы высокого риска ВСС и разработка программы наблюдения и лечения пациентов с высоким риском ВСС.

Учитывая относительно невысокую частоту случаев ВСС среди детей и подростков, единственно возможным методологическим подходом для решения данной проблемы является создание электронной базы данных пациентов с высоким риском ВСС и случаев ВСС детей и подростков с целью поиска ранних маркеров возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца. Аккумуляция максимально возможного объема информации о пациентах с высоким риском ВСС, позволит провести детальный анализ и обеспечит получение объективных данных об изучаемых процессах.

Одним из методов профилактики ВСС, имеющих наибольшую доказательную базу, является раннее лечение жизнеугрожающих нарушений ритма сердца (ЖНРС) До настоящего времени в аритмологическом сообществе продолжают дискуссии относительно безопасности и долгосрочной эффективности процедуры радиочастотных катетерных аблаций (РЧА) в растущем и развивающемся сердце при ЖНРС [4-6]. Наибольший вклад в структуру отдаленных результатов после РЧА аритмий вносят рецидивы. В ряде проспективных исследованиях у детей было показано, что несмотря на высокую эффективность РЧА аритмий у детей раннего возраста, рецидивы возникают в 4,9 – 29% случаев, при этом большинство из них развивается в период от 1 до 7 месяцев после процедуры [7-11]. Вопросы, касающиеся причин возникновения рецидивов аритмий в отдаленном периоде, остаются дискуссионными.

В когортах взрослых пациентов было показано, что эффективность РЧА напрямую зависит от параметров радиочастотного воздействия на миокард, при этом их изучение в экспериментальных исследованиях позволяет достаточно хорошо моделировать последующую клиническую ситуацию у пациентов различных возрастных групп. Однако мониторинг состояния миокарда, его быстрого (при РЧА-воздействии) и медленного (вследствие гипоксии) повреждения во время кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения недостаточно информативен. Методы оптической диагностики способны выступать в качестве перспективной основы кардиомониторинга на молекулярном уровне, так как обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью при оценке изучаемых параметров, позволяют получать результаты в режиме реального времени в виде графических изображений и табличных данных и не оказывают повреждающего воздействия на ткани физическими или химическими агентами. Одним из оптических методов *on line*-оценки функционального состояния миокарда на молекулярном уровне, обладающий вышеперечисленными преимуществами в эксперименте, является лазерная флуоресцентная диагностика. Мы предположили, что данный метод может иметь перспективы использования для мониторинга состояния миокарда в условиях кардиохирургического вмешательства, однако ранее метод для этих целей не применялся, как не было определены и молекулярные маркеры, способные отражать функциональное состояние миокарда при различных физиологических и патофизиологических состояниях и лечебных воздействиях.

В связи с тем, что задача данного раздела состоит из экспериментального и клинического фрагментов, она была разделена на три подзадачи. В данном отчете представлены фрагменты двух подзадач, касающихся долгосрочной эффективности РЧА у детей дошкольного возраста и экспериментального фрагмента, посвященного поиску маркеров медленного и быстрого повреждения кардиомиоцитов (КМЦ) в режиме реального времени в условиях кардиохирургического вмешательства. По третьей подзадаче, посвященной оценке клинико-функционального обследования детей и подростков с жизнеугрожающими состояниями, ассоциированными с риском развития ВСС, представлено обоснование разработки и структуры электронной базы данных. Набор материала данного фрагмента исследования продолжается.

1.1.1 Внезапная сердечная смерть в детском возрасте

Одной из актуальных проблем во всех развитых странах мира является синдром ВСС в молодом возрасте, встречаемость которого составляет в возрастной группе от 1 до 35 лет 1,3 - 2,8 на 100 000 человек [1, 3]. В индустриальных странах частота случаев ВСС принимает угрожающие размеры. В США она ежегодно уносит жизни более 250 тысяч человек, при этом у большинства отсутствуют признаки какого-либо сердечного заболевания. Такая смерть наступает в пределах 1 часа с момента появления симптомов заболевания и происходит на фоне остановки сердечной деятельности (асистолия, фибрилляция желудочков) у лиц, находившихся до этого в физиологически и психологически стабильном состоянии. [12]. Внезапная, необъяснимая смерть у детей достаточно редкое, но потрясающее событие. Отсутствие выраженных симптомов болезни перед смертью не является показателем того, что дети были здоровы, поскольку тяжелое сердечное заболевание может оставаться нераспознанным. Частота случаев ВСС среди детей составляет от 1 до 13 случаев на 100 тысяч детей (20% случаев внезапной смерти регистрируется во время спортивных тренировок, 50% - при различных обстоятельствах в период бодрствования и 30% - во время сна). Индивидуальный риск ВСС в популяции колеблется от 1:20000 до 1:50000 [2, 13].

Среди наиболее значимых кардиальных причин внезапной смерти выделяют первичные аритмии (синдромы удлиненного и укороченного интервала QT, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, атриовентрикулярные блокады, синдром Бругада, желудочковые аритмии), органические заболевания миокарда (кардиомиопатии, миокардит, болезнь Кавасаки, аритмогенная дисплазия правого желудочка), корригированные врожденные пороки сердца (ВПС) [12, 14].

Совершенствование хирургической техники лечения ВПС породило новую популяцию молодых людей с корригированными, в том числе и сложными пороками сердца. Наиболее распространенными аритмиями в отдаленном послеоперационном периоде являются: инцизионные предсердные и желудочковые тахикардии, атриовентрикулярные блокады и синдром слабости синусового узла – эти состояния, практически не поддающиеся консервативной терапии у данной категории пациентов, требуют инвазивных подходов для профилактики и лечения жизнеугрожающих событий и ВСС [15]. Результаты проспективных исследований показали, что наиболее часто жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (НРС), ассоциированные с риском ВСС возникают у пациентов с корригированной тетрадой Фалло и у больных, перенесших

операции Фонтена, Мастарда, Сенинга. Распространенность ВСС среди данных пациентов увеличивается с годами и составляет от 0,24% до 0,94% ежегодно [14, 16].

Постоянное накопление информации о патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) привело к пониманию того, насколько значительную роль в их развитии играют генетические факторы. Сегодня практически не осталось болезней, в формировании которых не было бы установлено наследственной компоненты. Генетические исследования в области аритмологии значительно расширили представления о механизмах аритмогенеза и индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам. Картирование и идентификация генов, ответственных за заболевания, выявление в них мутаций, предоставили новые данные для фундаментальной и клинической электрофизиологии, понимания природы электрофизиологических нарушений, привели к расширению диагностических возможностей, разработке новых подходов к терапии [3]. В последнее время большое внимание уделяется наследственным заболеваниям, не сопровождающимся выраженными структурными изменениями миокарда, и проявляющимся преимущественно или исключительно электрофизиологическими нарушениями в кардиомиоците. Для этой группы состояний характерным является высокий риск внезапной смерти вследствие развития ЖНПС и/или проводимости. В основе этих заболеваний лежат мутации в генах, кодирующих белки ионных каналов, экспрессирующихся в миокарде, а также их модуляторов [17]. Суммарная частота наследственно обусловленных изолированных нарушений сердечного ритма в популяции составляет не менее 1:3000 населения, что позволяет отнести их к частым наследственным заболеваниям. К ним относятся синдромы удлинённого интервала QT (LQTS), короткого интервала QT (SQTS), Андерсена, Бругада, Леви-Ленегра, идиопатическая и катехоламинергическая желудочковая тахикардия, семейные формы фибрилляции предсердий. Жизнеугрожающие НРС могут развиваться при отсутствии значимых маркеров повреждения миокарда, что затрудняет диагностику этих состояний [18]. В отсутствии адекватной терапии выживаемость больных с первичными НРС не превышает 50% в течение 5 лет после первого синкопального эпизода, причем, как правило, погибают люди репродуктивного и трудоспособного возраста (как правило, 20 - 45 лет). Аутосомно-доминантный тип наследования большинства первичных нарушений сердечного ритма заставляет предполагать наличие аналогичного заболевания не менее чем у 50% потомков больных индивидов, для которых также показан высокий риск ВСС в младенческом и детском возрасте [19].

Современные подходы к оценке риска ВСС у таких пациентов и выбору тактики лечения должны базироваться на информации о молекулярно-генетической природе заболевания. Несмотря на впечатляющие успехи молекулярно-генетических исследований в последнее время, диагностическое тестирование большинства тяжелых наследственных нарушений сердечного ритма в Российской Федерации недоступно для пациентов, поэтому вопросы наследственной природы аритмий остаются невыясненными. Достаточно указать, что даже для столь хорошо изученного заболевания, как синдром удлиненного интервала QT, большинство больных остаются без молекулярно-генетического подтверждения диагноза. Очевидно, что существуют еще неизвестные гены, мутации в которых могут быть причиной наследственных НРС. Картирование и идентификация новых генов на материалах больших семей является задачей, научную и практическую ценность которой нельзя переоценить. Обнаружение новых генов, приводящих к заболеванию, позволит выявить причину НРС, исследовать новые клеточные механизмы аритмогенеза и лечь в основу патогенетических высокоэффективных подходов к терапии. Особенно актуальной ДНК-диагностика является при бессимптомном течении заболевания, когда при отсутствии клинических признаков заболевания у пациентов сохраняется высокий риск ВСС. Точное установление молекулярно-генетического варианта заболевания позволяет подобрать больному адекватную лекарственную терапию с учетом нарушения функционирования конкретного типа ионного канала.

В целом, изучение причин ВСС среди детей и подростков имеет неопределимое значение, т.к. позволяет выделить группы риска, характерные для них клинико-инструментальные критерии и предикторы, определить обязательный план обследования, разработать программы наблюдения и лечения пациентов с высоким риском внезапной смерти. Учитывая относительно невысокую частоту случаев внезапной смерти среди детей и подростков, единственно возможным способом решения данной проблемы является создание электронной базы данных пациентов с высоким риском ВСС и случаев внезапной смерти детей и подростков. Для преемственности в оказании медицинской помощи и получения объективной информации о состоянии здоровья пациентов, факторах риска развития того или иного жизнеугрожающего состояния, необходимо создание единого информационного пространства. В настоящее время информационный ресурс в здравоохранении является самым ценным и динамичным, поскольку позволяет мониторировать здоровье населения как в целом, так

и в зависимости от нозологических групп, объединяя лечебно-диагностический и социальный слои информации.

Поэтому целью данного фрагмента исследования в рамках запланированной задачи является создание научной электронной базы данных детей и подростков с высоким риском ВСС, объединяющей сведения о социальном, клиническом, молекулярном, функциональном, лекарственном и других профилях пациента с целью поиска ранних маркеров возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца и профилактики ВСС.

Методы исследования

Ключевым методом исследования на данном этапе был аналитический, основанный на поиске и оценке информации о базах данных, регистрах, протоколах исследований, имеющих свидетельства о государственной регистрации прав на интеллектуальную собственность и/или представленных в открытой печати.

Результаты

На основании анализа информации определены технические характеристики электронной базы данных (ЭБД) детей и подростков с высоким риском ВСС. ЭБД будет реализована на основе технологии Intranet с использованием свободно-распространяемого программного обеспечения. В качестве пользовательского интерфейса послужит web-браузер (Firefox, Opera, Internet Explorer). В структуре ЭБД будет присутствовать система сбора, хранения и обработки данных.

Электронная база данных будет создана с использованием технологии «клиент-сервер», при которой данные о пациентах хранятся на сервере, а программа может быть установлена на любом компьютере (клиенте), подключенном к локальной сети. База данных будет представлять собой программный комплекс, состоящий из 2 модулей: собственно ЭБД и модуля, предназначенного для формирования выборок с целью обработки запросов, дальнейшей обработки и анализа данных в специализированных статистических пакетах.

Определена структура ЭБД. Электронная база данных будет состоять из 30 взаимосвязанных таблиц (форм), в которых будет представлена вся информация о пациентах. Структура приложения и основные информационные потоки ЭБД представлены на рисунке 3.

При первом посещении пациента в ЭБД будет создаваться новая запись, содержащая паспортные данные, адрес, телефон. При дальнейших посещениях будут формироваться новые «визиты», а паспортная часть останется без изменений. Под

«визитом» понимается любое посещение пациентом лечебно-профилактического учреждения – первичная консультация, амбулаторный прием, госпитализация и др. Визит будет включать в себя формирование истории болезни, проведение объективного обследования, инструментального и лабораторного исследования, формирование диагноза, выполнение врачебных манипуляций и коррекцию лечения.



Рисунок 3 – Основные информационные потоки ЭБД пациентов с высоким риском ВСС

Одной из первых таблиц ЭБД является раздел анамнеза жизни и наследственности, где учитываются факторы риска в пренатальном, антенатальном и постнатальном периодах, перенесенные заболевания и операции. Отдельный фрагмент таблицы будет посвящен наследственности с анализом более 20 видов заболеваний, в частности ВСС, заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), сахарного диабета, других, у родственников 1 и 2 линий родства.

Отдельно будет сформирована таблица «Аритмологический анамнез», в которой будут подробно представлены динамика нарушений ритма сердца и коррекция аритмологического лечения.

В таблице «Жалобы» будет предусмотрен весь спектр жалоб, предъявляемых пациентами, с оценкой их динамики за счет организации нескольких контрольных точек в рамках одного визита госпитализации. Следующая таблица – это «Объективный статус», который включает состояние органов и систем пациента как при поступлении, так и в динамике в рамках одного визита госпитализации.

В ЭБД предусмотрена форма для внесения данных лабораторных методов исследования: общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови с маркерами повреждения миокарда, коагулограммы, гормонов и других. В данной форме можно будет отследить динамику показателей на фоне лечения. Отдельное поле будет содержать данные генетического исследования.

Инструментальный блок будет включать в себя 9 форм с различными инструментальными методами исследования, используемыми при обследовании пациентов с высоким риском ВСС.

Таблица «Электрокардиография». В этой форме будут представлены все показатели стандартной электрокардиографии (ЭКГ), отдельно будет рассчитываться время скорректированного QT. После заполнения всех полей автоматически будет формироваться заключение. В этой же форме будут расположены поля с результатами фармакологических тестов (проба с атропином, обзиданом, гилуритмалом, симпатомиметиками).

Отдельно будет сформирована таблица для холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, которая будет снабжена возможностью автоматической обработки и внесения результатов исследований.

Большое внимание в ЭБД будет уделено эхокардиографии (ЭхоКГ), поскольку этот метод исследования является одним из наиболее информативных в кардиологии. В связи с большим числом оцениваемых параметров все данные будут разделены на 2 протокола: специализированный протокол пациентов с НРС, включающий данные о кардиогемодинамике при аритмиях, результаты тканевой доплерографии сердца, данные стресс-ЭхоКГ и специализированный протокол для пациентов с ВПС и болезнями миокарда. Следует отметить, что помимо абсолютных показателей ЭхоКГ в данном блоке будут представлены индексированные показатели, что упростит в дальнейшем анализ этих данных, учитывая разнородность обследованных пациентов по возрастным и весо-ростовым показателям.

Форма с протоколами для ультразвукового исследования сосудов и внутренних органов будет содержать поля для численных показателей и вербального заключения.

Отдельные таблицы будут созданы для занесения и анализа данных велоэргометрии, чреспищеводной электрокардиостимуляции.

Таблица «Лучевая диагностика» будет содержать четыре поля – рентгенография органов грудной клетки; мультиспиральная компьютерная томография; магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия миокарда.

В ЭБД будет представлен блок, посвященный интервенционному исследованию и лечению. Будут заноситься данные внутрисердечного электрофизиологического исследования, результаты РЧА, имплантации электрокардиостимулятора и кардиовертера-дефибриллятора, причем у каждого вида вмешательства будет свое отдельное поле.

Планируется создать таблицу «Прогнозирование риска при ВСС», где будут размещены формула Шварца; модель прогнозирования рецидивов после РЧА, модель формирования аритмогенной кардиомиопатии.

Отдельная таблица будет посвящена рекомендациям для пациентов. Формы, планируемые к созданию, будут отличаться от форм, традиционно используемых в медицинских информационных системах, по целому ряду критериев, а именно:

- диагностика и лечение пациентов проводятся в соответствии со сформированным протоколом научного исследования;
- вся информация, внесенная в формы, может быть количественно и качественно обработана;
- спектр показателей существенно шире, чем спектр, используемый в рутинной клинической практике, при этом ряд показателей является новым для данной выборки пациентов;
- возможна как персональная, так и деперсонализованная оценка результатов.

Формирование выборок для обработки данных будет осуществляется с помощью отдельного структурного модуля. На основании критериев отбора будут составляться запросы, которые затем будут обрабатываться, а результаты выводиться в виде таблиц в формате Microsoft Excel, позволяющих анализировать первичный материал (сортировка, редактирование). Предполагается, что данный формат будет поддерживаться всеми специализированными статистическими пакетами (Statistica, SAS, SPSS и др.).

Электронная база данных детей и подростков с высоким риском ВСС позволит получить новые данные о предикторах формирования и прогрессирования жизнеугрожающих аритмий, ассоциированных с риском ВСС в детской популяции, что позволит разработать современные подходы к оценке риска внезапной смерти у таких пациентов и эффективно осуществлять первичную профилактику. В настоящее время начато техническое создание ЭБД и одновременно продолжается набор данных детей и подростков с высоким риском возникновения жизнеугрожающих НРС.

1.1.2. Отдаленные результаты радиочастотной аблации у детей дошкольного возраста

Радиочастотная аблация является методом выбора в лечении медикаментозно рефрактерных аритмий у детей, в том числе и раннего возраста. До настоящего времени в аритмологическом сообществе продолжают дискуссии относительно безопасности и долгосрочной эффективности процедуры радиочастотных катетерных аблаций в растущем и развивающемся сердце. Многие специалисты обеспокоены тем, что в отличие от взрослых, ранний возраст детей, маленький вес, более тонкие стенки сердца, потенциально более деликатные клапаны могут стать причиной таких осложнений после РЧА аритмий, как недостаточность клапанного аппарата сердца, коронарная окклюзия, перфорация миокарда [4-6].

У маленьких детей выделяют ряд особенностей при проведении РЧА, а именно: необходимость общей анестезии, использование минимального количества электродов, «щадящие» энергетические характеристики радиочастотного воздействия [20], причем последние могут быть одной из причин возникновения рецидивов аритмий в отдаленном периоде. Для анализа структуры отдаленных результатов после РЧА аритмий, в которую наибольший вклад вносят рецидивы, необходимы проспективные исследования у когорты последовательно включаемых больных с РЧА.

Наибольшее количество данных по использованию РЧА у детей содержит многоцентровый Педиатрический регистр радиочастотных катетерных аблаций, созданный в 1990 году обществом детских электрофизиологов при поддержке Национального института сердца, легких и крови США, в котором содержатся результаты ранних, поздних осложнений по данным регистровых исследований [5, 21]. На сегодняшний день для оценки отдаленных результатов РЧА аритмий в детском возрасте проведены ряд проспективных исследований [10, 11], однако среди них только одно является крупным многоцентровым. В нем принял участие 481 пациент в возрасте от 0 до 16 лет, которым была успешно выполнена РЧА суправентрикулярных тахикардий вследствие дополнительных правожелудочковых путей проведения (ДПЖС) и узловых атриовентрикулярных реентри тахикардий (АВУРТ) без сопутствующих ВПС [7, 21]. В данном исследовании были проанализированы частота и время возникновения рецидивов, частота возникновения ранних и отсроченных повреждений сердца после РЧА, частота возникновения новых аритмий, связанных с выполненным интервенционным вмешательством. В результате анализа было показано, что отдаленные рецидивы в целом по группе наблюдались в 10,7% случаев через 1 год после

РЧА. Отдаленные рецидивы чаще наблюдались после РЧА правосторонних ДПЖС, причем в 15,8% субстрат тахикардии находился в свободной стенке правого желудочка, а в 24,6% случаев – в правой септальной области. Существенно меньше рецидивов отмечалось после РЧА АВУРТ (4,8%). Для оценки структурных повреждений сердца пациентам проводилась ЭхоКГ до и через 2 и 12 месяцев после РЧА, при этом значимых изменений клапанных структур и сократительной функции сердца не выявлено. В ряде других проспективных исследований, в которых представлены результаты отдельных клиник, было показано, что после первоначально успешной РЧА рецидивы возникали в 4,9 – 39% случаев и большинство из них регистрировалось в период от 1 до 7 месяцев после РЧА [8-11]. В качестве причин рецидивов рассматривались особенности анатомического расположения субстрата тахикардии, наличие множественных ДПЖС или эктопических фокусов, неточность картирования аритмии [7].

Однако детального анализа механизмов развития рецидивов аритмий в отдаленном периоде после РЧА и их возможных предикторов у детей раннего возраста (до 7 лет) ранее не проводилось, а с учетом ограниченного числа организаций, в которых проводится катетерное лечение у данной категории больных в мире вряд ли будет возможно в ближайшее время.

Цель: в проспективном одноцентровом исследовании с последовательным включением оценить частоту и характер возникновения отдаленных рецидивов аритмий у детей дошкольного возраста после успешно проведенной радиочастотной абляции и выявить предикторы их возникновения.

Материалы и методы исследования

Характеристика пациентов

Исследование имело дизайн проспективного с последовательным включением.

Критерии включения в исследование: 1) возраст до 7 лет; 2) наличие аритмий, требующих проведения РЧА. Критерии исключения: 1) противопоказания для проведения РЧА; 2) отказ больных от участия в исследовании.

В исследование включено 95 пациентов дошкольного возраста с различными типами аритмий, базовая характеристика пациентов и механизмы тахикардии представлены в таблице 2. Все пациенты разделены на возрастные группы: дети до 1 года – 15 (15/95; 15,8%), дети от 1 до 3 лет – 14 (14/95; 14,7%), дети от 3 до 7 лет – 66 (66/95; 69,5%). В обследование было включено 55 мальчиков (55/95; 57,9%) и 40 девочек (40/95; 42,1%).

Все пациенты до и на 5-8 сутки после успешной РЧА аритмии прошли обследование по протоколу, который включал выполнение ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭхоКГ; дополнительно до РЧА была выполнена оценка тиреоидного статуса, на 1 и 7 сутки после РЧА - определение маркеров повреждения миокарда. Исследования были посторно выполнены через 6 месяцев после РЧА.

Таблица 2 – Базовая характеристика пациентов и механизмы тахикардии по данным внутрисердечного электрофизиологическое исследования и РЧА

Параметр	Значение
Возраст, лет (M±σ; диапазон)	4,15 ± 2,22; 0,11 (41 день)-7,0
Вес, кг (M±σ; диапазон)	17,54 ± 7,0; 3,4-40,0
Пол (м/ж)	55 / 40
Сердечная недостаточность ФК II-IV (n; %)	34; 35,8%
Признаки АКМП (n; %)	68; 71,6%
Синдром WPW (n; %)	50; 52,6%
Предсердная тахикардия (n; %)	28; 29,5%
АВУРТ (n; %)	6; 6,3%
Желудочковая тахикардия (n; %)	7; 7,4%
ЖЭС, НЖЭС (n; %)	4; 4,2%

Примечание – n – количество обследованных, ФК – функциональный класс, АКМП – аритмогенная кардиомиопатия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, НЖЭС- наджелудочковая экстрасистолия, АВУРТ - атриовентрикулярные узловые реентри тахикардии.

Методы исследования

Электрокардиография. Всем пациентам выполнен детальный анализ ЭКГ в 12 отведениях, записанной на скорости 50 мм/сек, с усилением до 20 mV при низком вольтаже зубцов по общепринятому протоколу. В качестве нормы для показателей ЭКГ считали значения, полученные в ходе многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭКГ-скрининг у детей и подростков в Российской Федерации» [22].

Холтеровское мониторирование ЭКГ. Холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой variability ритма выполнялось с использованием системы суточного мониторирования ЭКГ Schiller 300 по общепринятой методике. Анализ результатов проводился в соответствии со стандартным протоколом [23].

Эхокардиография. Для оценки внутрисердечной гемодинамики у детей с аритмиями выполнялась эхокардиография в М- и В- режимах и доплерография. Для оценки внутрисердечной гемодинамики использовались ультразвуковые системы

EnVisor CV и iE-33 (обе - Philips, США). Для измерения основных размеров и объемов камер сердца, показателей внутрисердечной гемодинамики использовали стандартные способы и позиции согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [24]. Кроме стандартных измерений объемов камер, оценивали отклонение объемов предсердий и конечно-диастолического объема левого желудочка от индивидуально прогнозированных антропометрических норм, выраженное в процентах. Такой подход связан с возрастной и антропометрической неоднородностью пациентов, а так же для динамической оценки показателей ЭхоКГ в связи с увеличением размеров сердца при изменении возраста и антропометрических данных. Данные показатели определялись автоматически, согласно протоколу исследования [25].

Методы статистической обработки

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием среды для статистической обработки данных R 3.0.2. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (р - достигнутый уровень значимости). Описание номинальных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков. Описание количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону, приведено в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q1;Q3)$. Если количественные признаки имели нормальное распределение, описание их приведено в виде $(M \pm \sigma)$. Сравнение двух независимых выборок проводили при помощи критерия Манна–Уитни. Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали двусторонний точный тест Фишера.

Расчет вероятности реализации неблагоприятного прогноза и выявление значимых предикторов неблагоприятного исхода выполнялись при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа с прямым пошаговым включением переменных в модель. Предварительный отбор предикторов проводился на основе однофакторного логистического регрессионного анализа. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений и прогноза на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной классификации (Concordant), оценивалась чувствительность и специфичность модели. Общая оценка согласия модели и реальных данных оценивалась с использованием R квадрат Нэйджелкерка.

Результаты и обсуждение

Как известно, рецидивы значительно снижают отдаленную эффективность процедуры РЧА. В ближайшем послеоперационном периодерецидивы аритмии и преэкситации зафиксированы у 9 (9,5%) пациентов. В пределах первых 24 часов после успешной процедуры РЧА рецидивы отмечены у 5 детей, на 2 сутки – у 3 детей и на 8 сутки – у 1 пациента. В структуре нозологических форм аритмий у пациентов с ближайшими рецидивами преобладали предсердные тахикардии (6/9; 67,7%), у двух детей имел место синдром Вольфа – Паркинсона-Уайта (WPW) (2/9; 22,2%), у одного ребенка – желудочковая тахикардия (1/9; 1,1%). Возраст пациентов с ближайшими рецидивами колебался от 5 месяцев до 4 лет 5 месяцев, составив в среднем $2,44 \pm 1,41$ года. Повторная РЧА выполнена 6 пациентам – трое из них с предсердной тахикардией, двое – с синдромом WPW и один с желудочковой тахикардией. У других трех пациентов, несмотря на рецидив предсердной тахикардии, отмечалось значительное снижение предсердной эктопической активности, нормализация среднесуточной ЧСС, в связи с чем в данных клинических случаях показания для повторной РЧА отсутствовали и было рекомендовано динамическое наблюдение.

В отдаленном послеоперационном периоде после первичной РЧА аритмия рецидивировала еще у 11 (11,6%) пациентов, из которых десяти детям выполнена повторная РЧА. Сроки возникновения отдаленных рецидивов колебались от 11 дней до 3 месяцев после РЧА, составив в среднем $1,52 \pm 0,96$ месяцев. Наши данные подтверждают сообщения других авторов, о том, что максимальный срок возникновения рецидивов не превышает 3-х месяцев и лишь в единичных случаях рецидивы возникают в более отдаленные сроки [6, 8]. В структуре отдаленных рецидивов преобладали пациенты с синдромом WPW (7/11; 63,6%), у двух детей имела место предсердная тахикардия (2/11; 18,2%), у одного – желудочковая тахикардия (1/11; 9,1%) и у одного АВУРТ (1/11; 9,1%). Возраст пациентов с отдаленными рецидивами колебался от 6 месяцев до 7 лет, составив в среднем $4,38 \pm 2,15$ лет.

В целом, повторная РЧА выполнена 19 пациентам – трем из них – после неэффективной первичной процедуры РЧА, шести пациентам – после ближайших рецидивов и десяти детям – после отдаленных рецидивов. Интервал между первичной и повторной РЧА у 19 пациентов составил $6,0 (3,0; 17,0)$ месяцев. Повторная процедура РЧА оказалась неэффективной у двух детей. В первом случае – это пациент в возрасте 6 лет с предсердной тахикардией и парагиссиальной локализацией предсердного эктопического очага, у которого первая процедура РЧА была так же неэффективной. Во втором случае – это пациент в возрасте 4-х лет со скрытым синдромом WPW и

рецидивом тахикардии через 2 недели после первичной РЧА ДПЖС. Среди 17 пациентов, у которых имела место интраоперационная эффективность повторной РЧА, повторные рецидивы отмечались у 4-х детей – у двух из них с предсердной тахикардией и у двух – с синдромом WPW. Повторные рецидивы у двух пациентов возникли в ближайшем послеоперационном периоде – на 2 и 6 сутки, соответственно; у двух других пациентов – в течение первого месяца после повторной РЧА. Всем пациентам после неэффективной повторной процедуры РЧА (n=2) и с повторными рецидивами (n=4) потребовалось проведение дополнительной процедуры РЧА на фоне абсолютной неэффективности проводимой антиаритмической терапии. Интервал между второй и третьей процедурой у 6 пациентов колебался от 2 недель до 20 месяцев. Таким образом, третья процедура РЧА выполнена шести пациентам, у пяти из них процедура была эффективна и на протяжении дальнейшего наблюдения рецидивов не отмечалось. Отсроченный эффект РЧА наблюдался у одного пациента с предсердной тахикардией, у которого сохраняющаяся резидуальная эктопическая активность исчезла через 3 мес. после процедуры.

Общая эффективность РЧА с учетом повторных процедур, выполненных по причине неэффективности первичной РЧА и рецидивов, составила 94,7%. При межгрупповом сравнении общей эффективности РЧА среди пациентов различных нозологических групп аритмий ($F=6,325$; $p=0,572$) и возрастных групп ($F=6,247$; $p=0,111$) статистически значимых различий не выявлено. На рисунке 4 представлены результаты катamnестического наблюдения пациентов после проведения процедуры РЧА.

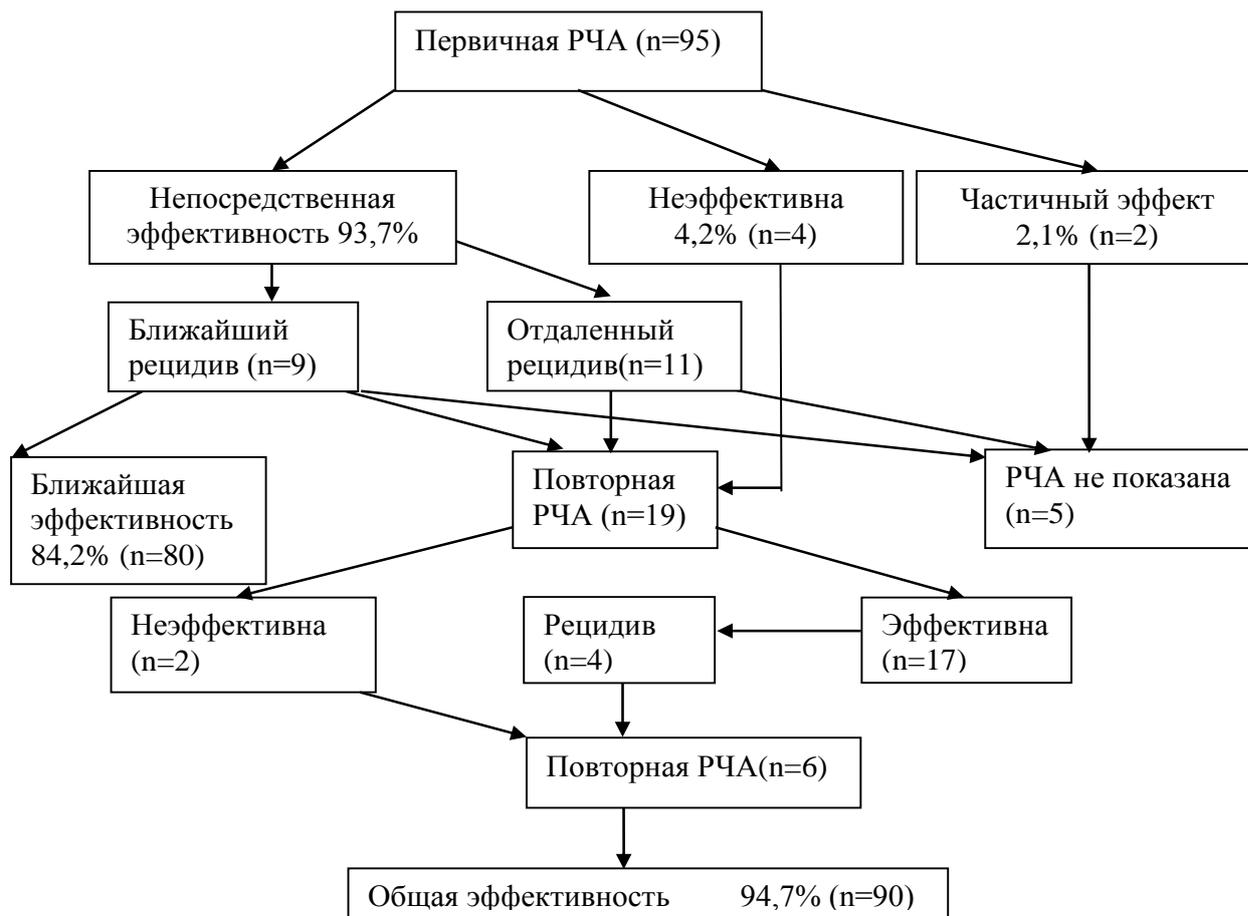


Рисунок 4 – Эффективность РЧА аритмий с учетом рецидивов и повторных процедур

Примечание: n- количество обследованных пациентов

Таким образом, рецидивы имели место у 20 (20/95; 21,1%) пациентов, клиническая характеристика которых представлена в таблице 1.2. Возраст пациентов с рецидивами составил $4,33 \pm 2,28$ лет, возраст пациентов без рецидивов – $3,51 \pm 2,09$ лет без статистически значимого различия. В перерасчете на количество процедур рецидивы отмечались в 21,6% случаев (на 120 процедур РЧА – 26 рецидивов). В структуре пациентов с рецидивами после проведения РЧА было 9 детей с синдромом WPW, что составило 18% среди всех пациентов с синдромом WPW, которым выполнялась РЧА ДПЖС (табл. 1.2). После РЧА предсердной тахикардии рецидивы отмечались у 8 (8/28; 28,6%) детей, АВУРТ – у 1 (1/6; 16,7%), желудочковой тахикардии – у 2 (2/7; 28,6%) (таблица3). Для оценки потенциальных предикторов рецидивирования аритмии после успешной РЧА, мы сравнили пациентов с рецидивами (n=20) и без рецидивов (n=69). В качестве возможных предикторных признаков рецидивов рассматривались возраст, нозологическая форма аритмии, параметры радиочастотного воздействия (общее время

процедуры, время флюороскопии, максимальные температура и мощность эффективных аппликаций), степень повреждения миокарда (уровень тропонина I и белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК) в исходе и на 1 и 7 сутки после РЧА), клинические варианты течения тахикардии (пароксизмальная, постоянная, непрерывно-рецидивирующая), локализация аритмогенной зоны (левосторонняя, правосторонняя), среднесуточная частота сердечных сокращений по данным ХМ ЭКГ, выраженность нарушения внутрисердечной гемодинамики в исходе и раннем послеоперационном периоде (оценивалось как наличие синдрома аритмогенной кардиомиопатии в обеих группах, так и индексированные показатели – индекс объема левого и правого предсердий, индекс конечно-диастолического объема, а также фракция выброса левого желудочка, систолическое давление в правом желудочке и степень митральной регургитации). Из всех вышеперечисленных показателей только максимальная мощность эффективных аппликаций имела статистически значимые различия у пациентов с рецидивами и без них. У пациентов с рецидивами аритмии после РЧА данный показатель был статистически значимо меньше, чем у пациентов без рецидивов (22,50 Вт; IQR: 20,00 - 30,00 и 30,00 Вт; IQR: 25,00 - 40,00 соответственно, $p=0,003$). Статистически значимых связей между другими анализируемыми параметрами и наличием или отсутствием рецидивов не выявлено. По данным однофакторного логистического регрессионного анализа, снижение максимальной мощности эффективных аппликаций во время процедуры РЧА ниже 25 Вт на каждый 1 Вт повышала риск рецидивирования аритмии на 10,06% (таблица 4).

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов с рецидивами после РЧА аритмии

Рецидив (всего/ ближайший/ отдаленный), n	20/ 9/ 11
Рецидив (первичный/ после повторной РЧА), n	20/ 4
Возраст на момент первичной РЧА, лет ($M \pm \sigma$; диапазон)	$3,51 \pm 2,10$; 0,42-7,0
Пол (м/ж)	13 / 7
Срок возникновения рецидива после первичной РЧА, мес (Me ; IQR; диапазон)	0,47 (0,06;2,0); 0,03-3,0
Рецидивы у детей с синдромом WPW (n; % в данной группе аритмий)	9; 18%
Рецидивы у детей с ПТ (n; % в данной группе аритмий)	8; 28,6%
Рецидивы у детей с АВУРТ (n; % в данной группе аритмий)	1; 16,7%
Рецидивы у детей с ЖТ (n; % в данной группе аритмий)	2; 28,6%

Примечание – n- количество обследованных; ПТ – пароксизмальная тахикардия; ЖТ – желудочковая тахикардия.

Таблица 4 – Сопряженность возникновения рецидивов тахикардии с максимальной мощностью эффективных аппликаций при проведении процедуры РЧА

признак	р	ОШ	95% ДИ ОШ		Чувстви- тельность	Специ- фичность	Общий % правильных решений
			Нижняя граница	Верхняя граница			
Максимальная мощность эффективных аппликаций	0,039	0,894	0,804	0,994	11,1	96,4	75,7

Примечание – ОШ – отношение шансов, 95% ДИ ОШ – 95% доверительный интервал отношения шансов.

Суммарно в нашем исследовании рецидивы тахикардии возникали у 21,1% детей дошкольного возраста после эффективной процедуры РЧА. По данным литературы частота рецидивов у детей колеблется от 4 до 19% [5, 6, 8, 10, 11]. Некоторые авторы указывают, что рецидивирование аритмий происходит до 50% случаев, однако данная информация касается пациентов с корригированными ВПС [26]. Сроки рецидивов в нашем исследовании ограничиваются тремя месяцами после РЧА, что частично соответствует литературным данным, свидетельствующим о том, что наибольшая частота рецидивирования аритмии в детском возрасте наблюдалась в первые полгода после аблации [21, 27]. В результате пошагового регрессионного анализа выявлено, что независимым предиктором рецидивирования у наших пациентов является максимальная мощность эффективных аппликаций при проведении РЧА ниже 30 Вт, при этом снижение данного показателя от уровня 25 Вт на каждый 1 Вт повышает риск возникновения рецидива на 10,06%. Данное обстоятельство связано с попыткой использованием «щадящих», минимально низких энергетических характеристик радиочастотного воздействия для снижения риска осложнений у детей дошкольного возраста. При этом повышение максимальной мощности аппликаций до уровня 40 Вт не влияло на частоту развития осложнений РЧА. Мы полагаем, что совершенствование технологии РЧА с уходом от минимальных, низкоэнергетических неэффективных аппликаций (в диапазоне 20-25 Вт и ниже), при условии непревышения порога мощности в 40 Вт может обеспечить более радикальное, но не менее безопасное лечение аритмий у самой сложной возрастной категории пациентов с жизнеугрожающими аритмиями, у которых РЧА является единственным эффективным методом лечения.

Таким образом, механизмы развития аритмии, наличие аритмогенной кардиомиопатии, другие клиничко-молекулярно-функциональные маркеры не являются предикторами развития рецидивов аритмии после РЧА у детей раннего возраста. При

этом РЧА с максимальной мощностью аппликаций в диапазоне 20-40 Вт является безопасным методом лечения, однако снижение максимальной мощности аппликаций во время процедуры РЧА ниже 25 Вт на каждый 1 Вт повышает риск рецидивирования аритмии на 10,06%.

1.2 Оценка ишемического и радиочастотного повреждения миокарда в режиме реального времени при кардиохирургических операциях

По современным данным ВОЗ в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения развитых стран мира лидируют болезни сердечно-сосудистой системы, при этом наиболее частым нарушением ритма сердца является фибрилляция предсердий [28-30]. Вследствие этого, обоснован высокий интерес врачей и исследователей к динамической оценке функционального состояния и анатомо-функциональных нарушений миокарда. В настоящее время в клинике состояние миокарда с различной степенью эффективности оценивается при помощи таких методов исследования, как электрокардиография, импедансометрия, ультразвуковое исследование сердца, сцинтиграфия миокарда, магнитно-резонансная томография [30, 31], которые направлены на макроскопическую оценку структуры и функции. «Золотым» стандартом изучения состояния миокарда на уровне отдельных кардиомиоцитов (КМЦ) и групп кардиомиоцитов остается морфологическое исследование с различными типами окрасок и иммуногистохимическое исследование биоптатов, основными недостатками которых является инвазивность (травматичность, опасность контаминации и т.д.) и временной фактор (длительное ожидание результата).

Современный мониторинг состояния миокарда при оперативных вмешательствах в условиях искусственного кровообращения (ИК) представлен следующими методами: определение маркеров повреждения миокарда, оцененных в системном и коронарном кровотоке, рН-метрия, термометрия миокарда и др. [30, 31]. Все вышеописанные методы имеют ряд общих недостатков: изолированность точек анализа, длительность получения результатов и, как следствие, недостаточная информативность, приводящая к пагубным последствиям (станнинг, инфаркт) [30].

В связи с этим, остро встает вопрос о разработках новых методов неинвазивного on-line мониторинга состояния миокарда, основанного на оценке метаболических изменений и морфологии его основных структур. Одним из таких методов оценки функционального состояния миокарда могла бы стать лазерная флуоресцентная диагностика (ЛФД), продемонстрировавшая хорошие показатели чувствительности и

специфичности в экспериментальных моделях [32, 33]. В отличие от инвазивных технологий, ЛФД способна отображать результаты в режиме on-line без нарушения структуры ткани, что позволяет отнести метод к неразрушающим технологиям.

Цель данного фрагмента исследования - определить молекулярные маркеры, способные при ЛФД отражать функциональное состояние миокарда в отношении выраженности ишемических, радиочастотных и реперфузионных повреждений; оценить роль метода для мониторинга состояния миокарда при кардиохирургических вмешательствах, выполняемых в условиях кардиоплегического ареста.

Материал и методы исследования

Объектом исследования являлись пациенты, имеющие показания к хирургическому лечению в условиях искусственного кровообращения (ИК). Критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет; наличие органического сердечного заболевания, требующего хирургической коррекции в условиях ИК и фармакохолодовой кардиopleгии; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения пациентов из исследования явились: возраст 18 лет и менее; признаки вторичной кардиопатии (ишемической или вальвулярной); повторные операции на сердце; полиорганная недостаточность; фракция выброса левого желудочка менее 40%; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; острый коронарный синдром; перикардит; комбинированные и гибридные процедуры на открытом сердце; отказ от участия в исследовании.

В исследование включено 15 пациентов, средний возраст $60,0 \pm 9,4$ лет. Наряду со стандартными методами мониторинга для динамической оценки функционального состояния миокарда в режиме реального времени использовался метод ЛФД. Метод основан на регистрации спектра вторичного излучения (флуоресценции) ткани при ее зондировании лазерным излучением в ультрафиолетовом (УФ)-спектре с длиной волны 365 нм, соответствующей длине волны поглощения излучения определенными биологическими веществами: коллагена, эластина, восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (NADH), пиридоксина, флавинов, липофусцина.

Для количественной оценки флуоресценции ткани миокарда применялся коэффициент флуоресцентной контрастности, определяемый по формуле:

$$K_f = 1 + (I_f - I) / (I_f - I) \quad (1)$$

где If – максимум (пик) интенсивности в линии флуоресценции биологического вещества, II – максимум интенсивности в лазерной линии возбуждения.

При помощи метода лазерной флуоресценции (ЛФ) оценивалось состояние миокарда правого предсердия, в том числе зон интактного миокарда, зон миокарда после нетрансмуральной радиочастотной аблации и зон миокарда после трансмуральной радиочастотной аблации. Нетрансмуральная и трансмуральная радиочастотная аблация выполнялась до и после окклюзии аорты.

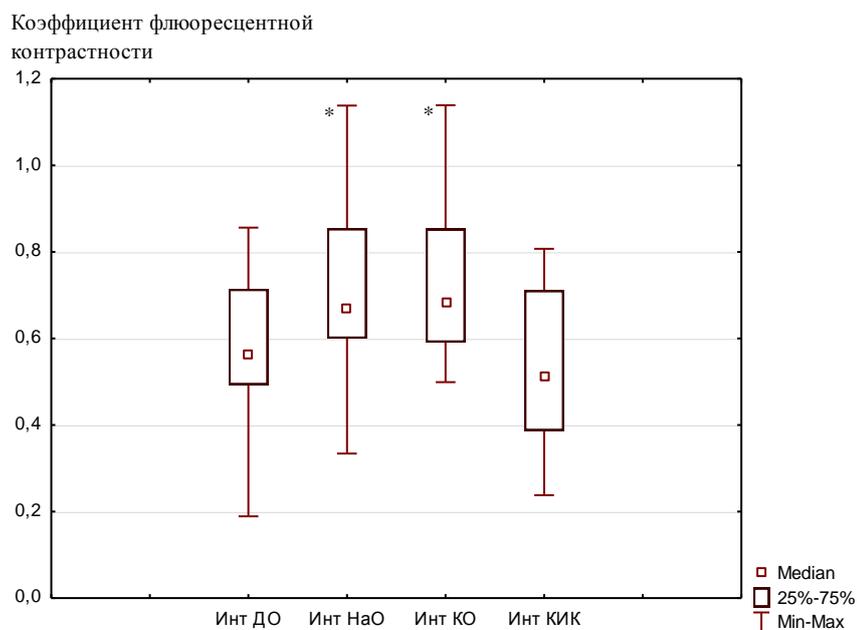
Показатели флуоресценции регистрировали в 4-х временных интраоперационных периодах: до окклюзии аорты; после окклюзии аорты и введения кардиоплегического раствора; перед снятием зажима с аорты; после отключения аппарата искусственного кровообращения.

Фармакохолодовая кардиopleгия осуществлялась введением раствора кустодиола, имеющего температуру +60 °С, в общей дозе 25-30 мл/кг массы тела в течение 8 минут в два этапа: 50% дозы антеградно в коронарные артерии и 50% дозы ретроградно в коронарный синус.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона и критерия Фридмана с поправкой Бонферрони.

Результаты исследования

При анализе полученных данных было выявлено, что индуцированная флуоресценция пиридоксина, коллагена, флавинов и липофусцина статистически значимо не различалась во всех точках исследования. При оценке зависимости изучаемых параметров ЛФ от времени ишемии и реперфузии миокарда («медленное» повреждение миокарда) статистически значимые различия были получены на флуоресценции эластина (рисунок 5). Коэффициент флуоресцентной контрастности эластина в интактном миокарде статистически значимо повышался после наложения зажима на аорту в условиях кардиopleгического ареста и перед снятием зажима с аорты по сравнению с ее уровнем до окклюзии аорты. После снятия зажима с аорты и отключения аппарата искусственного кровообращения уровень флуоресценции эластина возвращался к исходным значениям, соответствующим периоду до окклюзии аорты.



Инт ДО – интактный миокард до окклюзии аорты; Инт НаО – интактный миокард в начале окклюзии аорты после кардиopleгии; Инт КО – интактный миокард в конце окклюзии аорты, перед снятием зажима с аорты; Инт КИК – интактный миокард после отключения аппарата искусственного кровообращения; * - $p < 0,05$ - значимость различий по сравнению с группой «Инт ДО».

Рисунок. 5 – Коэффициент флуоресцентной контрастности эластина в интактном миокарде по данным ЛФД на различных этапах операции с искусственным кровообращением

Также коэффициент флуоресцентной контрастности эластина статистически значимо увеличивался в миокарде в начале окклюзии аорты в условиях кардиopleгии после нетрансмуральной ($p=0,04$) и трансмуральной ($p=0,03$) радиочастотной аблации по сравнению с его показателями в интактном миокарде до наложения зажима на аорту (рисунок 6).

В качестве маркера «быстрого» повреждения при радиочастотном воздействии на миокард в условиях сохраненного коронарного кровотока рассматривался NADH (рисунок 7). До окклюзии аорты его показатели статистически значимо различались ($p=0,03$) в интактном миокарде и в миокарде после радиочастотного трансмурального повреждения. При этом этот показатель статистически значимо не изменялся на фоне окклюзии аорты ($p=0,15$).

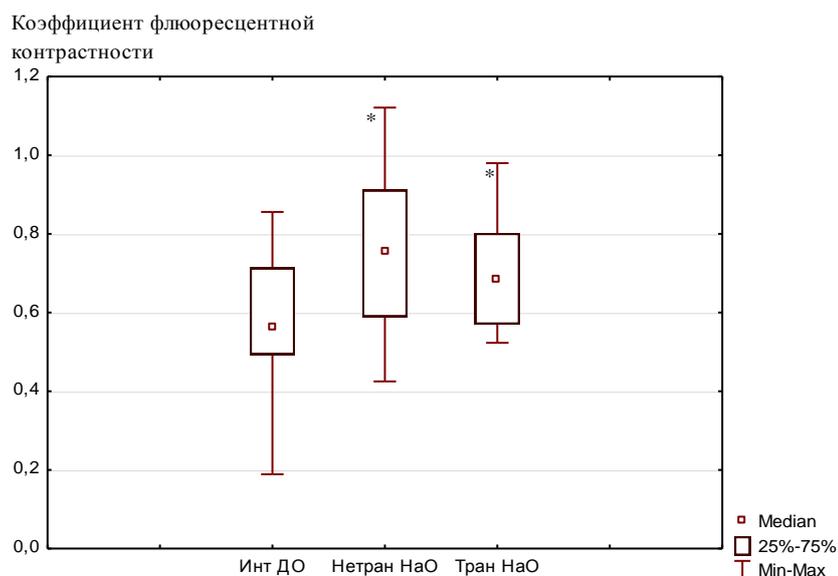
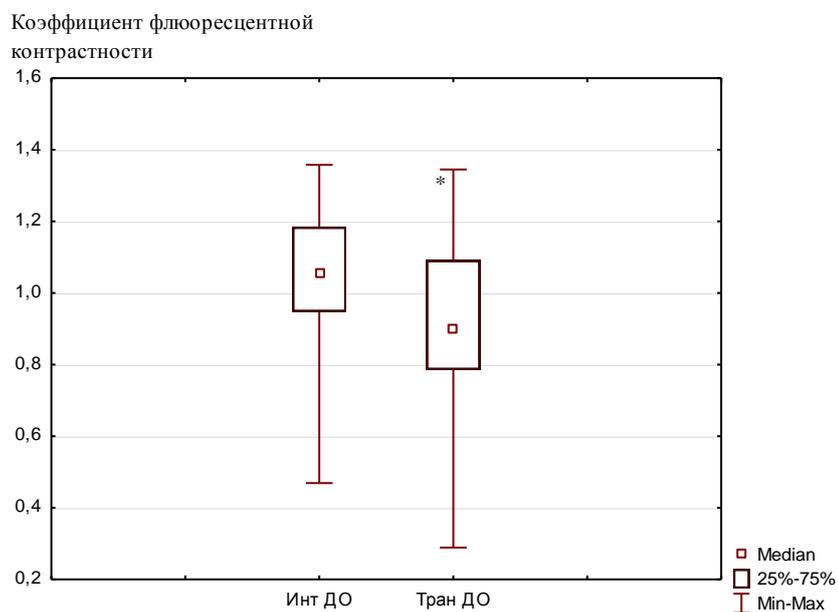


Рисунок 6 – Коэффициент флуоресцентной контрастности эластина в интактном, нетрансмурально и трансмурально поврежденном миокарде по данным ЛФД на различных этапах операции с искусственным кровообращением

Примечание: Инт ДО – интактный миокард до окклюзии аорты; Нетран НаО – миокард после нетрансмуральной радиочастотной абляции в начале окклюзии аорты после кардиоплегии; Тран НаО – миокард после трансмуральной радиочастотной абляции в начале окклюзии аорты после кардиоплегии; * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с группой «Инт ДО».



Инт ДО – интактный миокард до окклюзии аорты; Тран ДО – миокард после трансмуральной радиочастотной абляции до окклюзии аорты; * $p < 0,05$ – статистически значимые различия по сравнению с группой «Инт ДО».

Рисунок 7 - Коэффициент флуоресцентной контрастности восстановленной формы никотинамиддинуклеотида (NADH) по данным ЛФД в интактном миокарде и при его трансмуральном повреждении до окклюзии аорты

Обсуждение результатов

Одна из основных проблем современной кардиологии – определение жизнеспособности миокарда как сердца в целом, так и отдельных его участков. Парадоксально, но факт – до настоящего времени нет методики, позволяющей в режиме реального времени отслеживать изменения состояния миокарда во время кардиохирургических операций. Применяемые для этой цели методы либо дают отсроченный одномоментный результат (эндомиокардиальная биопсия) [34], либо требуют применения сложного и немобильного оборудования (магнитно-резонансная томография) [35], либо предоставляют только косвенную информацию (миокардиальная импедансометрия) [36-38]. Наряду со стандартными методами мониторинга, мы впервые использовали для динамической оценки функционального состояния миокарда в клинике метод индуцированной лазерной иммуофлюоресценции [33], который ранее показал хорошие диагностические возможности в выявлении маркеров повреждения миокарда в эксперименте.

При анализе полученных данных было выявлено, что индуцированная флюоресценция пиридоксина, коллагена, флавинов и липофусцина статистически значимо не различалась во всех точках исследования. Возможно, это обусловлено недостаточным объемом выборки.

Проведенное исследование показало, что метод ЛФД в условиях кардиохирургического вмешательства позволяет определить маркеры медленного (ишемического) и быстрого (радиочастотного) повреждения кардиомиоцитов в режиме реального времени. В качестве первого может быть использован эластин, параметры флуоресценции которого статистически значимо различались в условиях ишемии и реперфузии. Маркером «быстрого» повреждения при радиочастотном воздействии на миокард в условиях сохраненного коронарного кровотока был NADH, который продемонстрировал значимые различия до и после трансмурального повреждения.

Таким образом, проведенное исследование показало, что метод ЛФД в условиях кардиохирургического вмешательства позволяет определить маркеры медленного (ишемического) и быстрого (радиочастотного) повреждения кардиомиоцитов в режиме реального времени и может являться одним из методов экспресс-диагностики патологических состояний миокарда при кардиохирургических операциях, выполняемых в условиях искусственного кровообращения.

Выводы

1) Сформирована структура электронной базы данных детей и подростков с высоким риском ВСС, предназначенная для поиска ранних маркеров возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца и профилактики ВСС и объединяющая сведения о социальном, клиническом, молекулярном, функциональном, лекарственном и других профилях пациента.

2) Радиочастотная абляция с максимальной мощностью аппликаций в диапазоне 20-40 Вт является безопасным методом лечения жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у детей дошкольного возраста. В 21,1% случаев после успешной РЧА развиваются рецидивы аритмий, более половины из которых (55%) возникают в отдаленные сроки после интервенционного лечения. В структуре отдаленных рецидивов наиболее частым является синдром WPW.

3) Независимым предиктором рецидивирования аритмии у детей дошкольного возраста после РЧА служит максимальная мощность эффективных аппликаций: снижение максимальной мощности аппликаций во время процедуры РЧА ниже 25 Вт на каждый 1 Вт повышает риск рецидивирования аритмии на 10,06%.

4) Молекулярным маркером медленного (ишемического) повреждения миокарда в режиме реального времени в условиях кардиохирургического вмешательства у человека является эластин, а показателем быстрого (радиочастотного) повреждения – восстановленная форма никотинамиддинуклеотида, оцененные с помощью метода лазерной флуоресцентной диагностики.

Раздел 2 Персонализированная кардиология

2.1 Персонализированные медикаментозные и хирургические подходы к коррекции хронической сердечной недостаточности

2.1.1 Значимость тканевых, клеточных и молекулярных маркеров ремоделирования сердца при ишемической кардиомиопатии; оценка влияния оперативного лечения у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза на энергетическую работу сердца и гемодинамику

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из основных причин смертности и инвалидизации в мире. В Европе при населении 700 млн. человек диагностировано около 18 млн. больных ХСН [39]. В России предположительно около 3-3,5 млн человек имеет ХСН, причем это только пациенты со сниженной насосной функцией левого желудочка (ЛЖ) и явными клиническими симптомами заболевания [39]. В структуре этиологии ХСН ведущую роль занимает ИБС, составляющая до 60% случаев [40]. По данным разных авторов, в 10–35% случаев у больных ИБС развивается ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), обусловленная выраженным и распространенным атеросклерозом коронарных артерий [41].

Ишемическая кардиомиопатия, под которой понимают совокупность изменений формы, объема полостей и массы миокарда постинфарктного сердца в ответ на выраженные неадекватные гемодинамические условия его функционирования, не связанные с увеличением длины саркомеров, вызванным их предварительным перерастяжением [42], является актуальнейшей проблемой современной кардиологии и кардиохирургии. В основе ИКМП лежит ишемия сердца, которая приводит к гибели кардиомиоцитов (КМЦ), замещению их соединительной тканью, что сопровождается кардиомегалией и симптомами застойной сердечной недостаточности [43]. Как правило, при ИКМП повреждение миокарда происходит в течение длительного времени, при этом включаются долгосрочные компенсаторные механизмы.

Зачастую при подобном ремоделировании хирургическое вмешательство остается единственным способом лечения, позволяющим сохранить пациенту нативное сердце. В комплексном лечении ИКМП ведущее место занимают различные варианты реконструкции ЛЖ, направленные на уменьшение размеров сердечных полостей. Оптимальным методом лечения данной группы больных является уменьшение размеров желудочка методом вентрикулопластики по В. Дору в модификации Л. Мениканти и восстановление кровоснабжения миокарда с помощью аортокоронарного шунтирования (АКШ). Однако у части оперированных пациентов в отдаленном послеоперационном

периоде происходит повторное ремоделирование сердца и прогрессирование ХСН с возвращением к исходным (дооперационным) показателям размеров сердечных полостей и функциональной способности органа [44]. Ранее были показаны особенности развития фиброза у пациентов с ИБС в зависимости от степени стеноза и количества пораженных коронарных артерий [45, 46], однако попытки поиска клинических и инструментальных прогностических критериев неблагоприятных отдаленных результатов хирургического лечения больных ИКМП остаются малоуспешными [47]. Это обуславливает необходимость поиска предикторов неблагоприятного прогноза.

В патогенезе поражения миокарда при ИКМП значимую роль играют гуморальные, морфологические и биохимические факторы и сложные, многоуровневые связи между ними. Гибель кардиомиоцитов, распространение фиброза, перестройка клеточного матрикса – это основные процессы, протекающие в миокарде, и именно они отвечают за снижение сократительной функции и изменение механических свойств миокарда в результате ремоделирования. На клиническом уровне процесс постинфарктного ремоделирования проявляется нарушением сократимости миокарда (гипокинезия, акинезия, дискинезия, растяжение и истончение пораженного сегмента), компенсаторной гипертрофией интактного миокарда, расширением полости и изменением геометрии ЛЖ, изменением структуры его стенки, повышением напряжения миокарда [48]. Исследование биопсийного материала миокарда больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой имеет значение в прогнозе как ранних, так и отдаленных исходов их хирургического лечения [49]. Однако не всегда изменение структуры свидетельствует о нарушении функции кардиомиоцита (КМЦ), и наоборот. Поэтому не менее важным представляется оценка связи энергетических процессов, протекающих в миокарде, с его сократимостью. В норме до 95% энергии в сердце обеспечивается за счет окислительного фосфорилирования и лишь 5% - за счет гликолиза и утилизации кетоновых тел. При ишемии ключевая роль отводится активации анаэробных процессов окисления глюкозы. Избыток лактата, пирувата и других органических кислот приводит к возникновению метаболического ацидоза, который становится одним из повреждающих факторов и приводит к нарушению функции КМЦ [50]. Поэтому сопоставление функционального состояния микроструктур (КМЦ и группа КМЦ) и макроструктур (стенка ЛЖ) может быть перспективным предиктором жизнеспособности миокарда и успеха оперативного лечения.

Однако необходимо учитывать, что оценка изменений клеточного метаболизма может быть затруднительной из-за постпроцессинговой исследования морфологического

субстрата и не всегда проявляться макроскопическими нарушениями. Поэтому еще одним перспективным направлением научного поиска представляется выявление молекулярных предикторов послеоперационного ремоделирования в периферической крови больных [51]. Современные данные доказывают, что в патогенезе развития и прогрессирования ХСН важную роль играют воспалительные и иммунные реакции [52]. Одним из наиболее явных механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования является неинфекционное воспаление, сопровождающееся появлением моноцитоза. Напротив, удаление моноцитов из ишемизированного миокарда у крыс предотвращает его реперфузионное повреждение [53]. При этом аккумуляция моноцитов в миокарде человека после инфаркта сочетается с резким уменьшением их количества в костном мозге и селезенке [54]. Данные факты демонстрируют важную роль моноцитов в патогенезе ХСН, изучение которой приобретает особую значимость в аспекте новых сведений о функциональной гетерогенности моноцитов и их региональном распределении в организме.

В связи с этим, основной целью данного фрагмента нашего исследования является изучение роли тканевых, клеточных, молекулярных и функциональных маркеров ремоделирования сердца при ИКМП и поиск предикторов отдаленной эффективности хирургической коррекции ИКМП.

2.1.1.1. Оценка энергетического обмена жизнеспособного миокарда у больных ишемической кардиомиопатией

Энергетический обмен клетки представляет собой комплекс сложных химических реакций, конечным продуктом которых является получение энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ) и других макроэргических соединений. Задачей энергетического обмена в миокарде является обеспечение адекватного поступления макроэргических фосфатных соединений для восполнения непрерывного расхода АТФ и креатинфосфата во время сердечных сокращений, в процессе обмена ионов и, в меньшей степени, в ходе других энергозависимых процессов [55]. Основными энергетическими субстратами для КМЦ служат глюкоза, жирные кислоты, кетоновые тела и аминокислоты. В норме до 95% энергии в сердце обеспечивается за счет окислительного фосфорилирования и лишь 5% - за счет гликолиза и утилизации кетоновых тел [50]. При ишемии ключевая роль отводится активации анаэробных процессов окисления глюкозы, при которых из пирувата синтезируется молочная кислота и две молекулы АТФ, что не может обеспечить всей энергетической потребности КМЦ. В результате усиления

гликолиза происходит истощение запаса гликогена и накопление пировиноградной и молочной кислот в клетках. Избыток лактата, пирувата и других органических кислот приводит к возникновению метаболического ацидоза, который становится одним из повреждающих факторов и приводит к нарушению функции КМЦ, сопровождающихся в ряде случаев появлением зон нарушенной локальной сократимости левого желудочка.

Оценка метаболизма миокарда при ИКМП до операции может быть потенциально полезна не только для понимания патогенеза заболевания, но и в качестве предиктора эффективности операции. Ранее на роль предикторов рассматривались патоморфологическая картина миокардита в сочетании отдельными показателями морфофункционального состояния миокарда, морфология стенки левого желудочка с разной степенью сократимости и молекулярные показатели, отражающие состояние миокарда. В настоящее время существуют основания в качестве предиктора успешного восстановления сократительной функции миокарда после проведения реваскуляризации и резекции ЛЖ использовать жизнеспособность миокарда. Термин «жизнеспособный» миокард включает в себя, такие понятия как «гибернация» и «оглушение» [56]. По современным данным «оглушение» и «гибернация» являются стадиями одного патологического процесса и представляют собой компенсаторно-приспособительную реакцию миокарда, обусловленную острой или хронической гипоперфузией ткани, соответственно. Однако до сих пор неясно, насколько содружественно происходит изменение метаболизма микроструктур (КМЦ и группа КМЦ) и функции макроструктур (метаболизма и движения стенки ЛЖ), какой объем/доля КМЦ с измененным метаболизмом необходим для реализации сократительного дефицита и возможна ли интраоперационная оценка гибернированного миокарда на основании определения энергетического состояния КМЦ, что и послужило основной целью данного фрагмента исследования.

Материалы и методы

Объектом исследования стал миокард 21 больного ИКМП мужского пола (средний возраст $59 \pm 6,4$ лет) с передневерхушечной аневризмой, находившихся на стационарном лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Исследование выполнено совместно с кафедрой морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Всем пациентам проведена пластика ЛЖ по В. Дору в модификации Л. Мениканти с АКШ. Во время операции на этапе аневризмэктомии были взяты биоптаты миокарда в средних отделах ЛЖ передней, задней, боковой стенок и МЖП со стороны ЛЖ с сопоставлением метаболизма КМЦ

зоны взятия материала с сократимостью стенки (нормо- гипо-, а-, дискинеза). С целью определения кинеза стенок всем пациентам на дооперационном этапе проводили МРТ. У всех пациентов получено информированное согласие, одобренное этическими комитетами обеих организаций. Приготовление гистологических препаратов осуществлялось стандартным способом: биоптаты фиксировали в 10% растворе формалина в течение 24 часов, промывали в проточной воде и обезвоживали в изопропиловом спирте IsoPrep (БиоВитрум, Санкт-Петербург). Далее образцы заливали в гомогенизованную парафиновую среду для заливки HISTOMIX (БиоВитрум, Санкт-Петербург). Парафиновые срезы толщиной 5 мкм были получены при помощи полуавтоматического микротомы МЗП-01 «Техном», окрашены гематоксилином и эозином. Гистологические препараты изучали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия). Для проведения гистохимического исследования использовали свежемороженные в жидком азоте биоптаты. Срезы толщиной 10 мкм получали в криостате при температуре -18°C . Ферментативную активность сукцинантдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), 3-гидроксibuтиратдегидрогеназы (3-ГБДГ) выявляли тетразолиевым методом по Lojda. Активность ферментов оценивали по интенсивности окрашивания структуры с помощью программы ImageJ (NIH, USA). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 17 (SPSS Inc, USA).

Результаты исследования

По результатам гистохимического исследования на свежемороженных срезах миокарда ЛЖ отмечалась неоднородность в окрашивании КМЦ. Гранулы диформаза на КМЦ имели различные размеры (от пылевидных до крупных) и располагались в основном вдоль миофибрилл, реже – диффузно, в некоторых КМЦ подчеркивалась поперечная исчерченность. В ядрах и вставочных дисках активность не выявлялась.

При помощи кластерного анализа все КМЦ были разделены на группы по активности ферментов (таблица 5). По результатам оценки локальной сократимости миокарда ЛЖ посредством МРТ были сформированы 3 группы сравнения: группа 1 – нормокинетичный миокард (19 биоптатов), группа 2 – гипокинетичный миокард (18 биоптатов) и группа 3 – акинетичный миокард (27 биоптатов).

Не было выявлено статистически значимых корреляционных связей степени нарушения локальной сократимости с морфометрическими показателями миокарда. При сравнении процентного содержания КМЦ с различной активностью ферментов (СДГ, 3-ГБДГ, ЛДГ) в зонах миокарда с различным кинезом было установлено, что в

гипокинетичных зонах регистрируется статистически значимое по сравнению с нормокинетичными зонами снижение доли КМЦ с низкой активностью ЛДГ и повышение доли КМЦ со средней активностью ЛДГ (таблица 6).

Таблица 5 – Результаты распределения кардиомиоцитов в зависимости от активности ферментов на основании кластерного анализа

Показатель активности фермента	СДГ	ЛДГ	3-ГБДГ
Низкая активность	0,00-0,19	0,00-0,15	0,00-0,21
Средняя активность	0,20-0,41	Выше 0,16	0,22-0,41
Высокая активность	Выше 0,42	–	Выше 0,42

Примечание – представлены диапазоны значений активности.

В зонах акинеза происходит снижение фракции КМЦ с низкой активностью 3-ГБДГ по сравнению с нормокинетичными зонами и дополнительно в зонах гипокинеза и акинеза зафиксировано увеличение доли КМЦ с высокой активностью 3-ГБДГ. В зонах гипокинеза и акинеза происходит статистически значимое снижение доли КМЦ с высокой активностью СДГ по сравнению с нормокинезом, причем эта же фракция КМЦ в акинетичных зонах была значимо ниже, чем в гипокинетичных. Данные по доле КМЦ с разной степенью активности ферментов в зонах с различным кинезом приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Доля кардиомиоцитов (% от общего числа) с различной степенью активности ферментов энергетического обмена в зонах с разной степенью нарушения локальной сократимости

Ферменты		Кинезы			Сравнение	
		Группа 1 (нормокинез)	Группа 2 (гипокинез)	Группа 3 (акинез)	Значение критерия	Уровень значимости
3- ГБД Г	Низкая активность	100 [99,5-100,0]	14,0±12,4	57,0 ±32,6	U12=8,000 U13=18,000 U23=46,000	p12=0,062 p13=0,047* p23=0,823
	Средняя активность	0,0 [0,0-0,5]	29,5±0,2	40,7±33,4	U12=14,000 U13=24,500 U23=41,500	p12=0,314 p13=0,148 p23=0,575
	Высокая активность		51,5±37,0	10 [0,0-30,0]	U12=3,500 U13=17,500 U23=27,500	p12=0,003* p13=0,009* p23=0,104

Продолжение таблицы 6						
СДГ	Низкая активность	6,8±2,8	61,5±28,6	57,0±39,6	U12=26,000 U13=33,000 U23=35,000	p12=0,336 p13=0,209 p23=0,457
	Средняя активность	26,0±22,5	30,0±17,2	41,0±37,5	U12=35,500 U13=48,500 U23=39,500	p12=0,962 p13=0,939 p23=0,709
	Высокая активность	57,0±73,0	15 (50-237)	0,0 [0,0-0,0]	U12=24,000 U13=10,000 U23=15,000	p12=0,246 p13=0,001* p23=0,006*
ЛДГ	Низкая активность	100,0 [95,5-100,0]	0,640±0,180	96,5 [43,0- 99,0]	U12=7,000 U13=29,000 U23=19,500	p12=0,014* p13=0,786 p23=0,110
	Средняя активность	0,0 [0,0-4,5]	36,0±18,0	3,5 [1,0-57,0]	U12=7,000 U13=29,000 U23=19,500	p12=0,014* p13=0,786 p23=0,110

Примечание – * - статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Обсуждение результатов

В литературе имеются данные, согласно которым нарушения локальной сократимости обусловлены морфологическими изменениями данного участка [57]. При этом степень нарушения локальной сократимости зависит от удельного объема стромы, удельного объема паренхимы и удельного объема внутриклеточного отека [49]. Снижение удельного объема паренхимы и увеличение удельного объема стромального компонента в миокарде приводит к ухудшению его сократительной способности [58]. В результате проведенного исследования не было найдено статистически значимых корреляционных связей степени нарушения локальной сократимости с морфометрическими показателями миокарда, однако, было выдвинуто предположение, что нарушение сократимости обусловлено не только соотношением стромального и паренхиматозного компонента, но и функциональным состоянием самих КМЦ. В результате анализа внутриклеточной активности ферментов основных метаболических путей в данном исследовании было выяснено, что популяция КМЦ по активности ферментов энергетического обмена является гетерогенной. Было выделено три пула клеток с различной степенью активности ферментов (СДГ, ЛДГ, 3-ГБДГ): низкой, средней и высокой. В зонах со сниженной сократимостью было выявлено уменьшение количества КМЦ с высокой активностью СДГ, однако сохранение постоянного пула со

средней активностью фермента, что указывает на резервацию кислород-зависимых процессов окисления в миокарде с нарушениями локальной сократимости. В тоже время повышенная активность ЛДГ и 3-ГБДГ в зонах с нарушенным кинезом свидетельствует о переходе миокарда преимущественно на окисление глюкозы, так как для получения одинакового количества энергии при окислении глюкозы требуется меньше кислорода, чем при окислении жирных кислот. Увеличение в гипокинетичных участках доли КМЦ с высокой активностью 3-ГБДГ свидетельствует и о высокой утилизации кетоновых тел кардиомиоцитами. Получение энергии при метаболизме данных веществ не требует энергозатрат, поэтому является подходящим, в отличие от окисления глюкозы и жирных кислот, способом восполнения запасов энергии в виде восстановленных эквивалентов НАД+. Количество АТФ, полученное при метаболизме лактата (18 АТФ) и кетоновых тел (26 АТФ) достаточно для поддержания жизнеобеспечения клетки. В концепции «гибернированного» миокарда угнетение сократительной функции рассматривается не как последствие энергодефицита, а как адаптивная реакция КМЦ на снижение перфузии с целью сохранения жизнеспособности, которая позволяет избежать дефицита энергии. Таким образом, полученные сведения позволяют достаточно убедительно предположить, что фракция клеток с повышенной активностью 3-ГБДГ и ЛДГ в зонах нарушенной локальной сократимости представляет собой «гибернированные» КМЦ.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии явной зависимости между структурными компонентами миокарда и его функциональным состоянием, но наличии зависимости между состоянием энергетического обмена КМЦ и нарушениями локальной сократимости. Таким образом, в условиях длительной ишемии для поддержания жизнедеятельности миокарда КМЦ вынуждены переключаться на окисление лактата и кетоновых тел. Снижение доли КМЦ с высокой активностью СДГ и повышение доли КМЦ с высокой активностью ЛДГ и 3-ГБДГ в зонах гипокинеза свидетельствует об изменении активности ферментов основных метаболических путей миокарда и является маркером его жизнеспособности.

2.1.1.2 Оценка информативности биопсии миокарда в сравнении с аутопсией идентичных отделов сердца у больных ишемической кардиомиопатией

Характерными морфологическими признаками ИКМП являются увеличение массы сердца на фоне бивентрикулярной дилатации камер, диффузное тяжелое атеросклеротическое поражение венечных артерий, диспропорциональное истончение стенок ЛЖ, в некоторых случаях аневризма и наличие признаков миокардита [59]. Для

ИКМП характерно многообразие форм повреждений миофибрилл КМЦ. Чаще наблюдается контрактурный тип повреждения миофибрилл разной степени выраженности. В большинстве миоцитов наблюдается мелкоочаговый и диффузный лизис миофибриллярных пучков, феномен «истончения» миофибрилл. Нередко обнаруживается распад миофибрилл в результате очагового мозаичного лизиса и контрактуры отдельных групп саркомеров. Этот вид повреждений описан как первичный глыбчатый распад миофибрилл и считается самым тяжелым из известных типов повреждений сократительного аппарата кардиомиоцитов [60]. Оптимальным методом хирургического лечения больных ИКМП является венстрикулопластика по В. Дору в модификации Л. Мениканти с АКШ. Тем не менее, хирургическое лечение ИКМП нередко сопровождается смертью пациентов в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, в отдаленном послеоперационном периоде у 10-25% пациентов размеры камер сердца и показатели гемодинамики вновь возвращаются к дооперационным значениям. Исследование биопсийного материала миокарда больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой имеет значение в прогнозе как ранних, так и отдаленных исходов их хирургического лечения. Стенка миокарда ЛЖ в зонах с разной кинетической активностью неоднородна по своему морфологическому строению [43]. Как правило, при изучении морфологии миокарда ЛЖ у больных ИКМП оценивают один биоптат, при этом не всегда указывается зона его взятия, а диффузный характер найденных морфологических изменений принимается в качестве аксиомы [49], что представляется нам сомнительным. В связи с этим была поставлена цель изучить информативность биопсии миокарда различных камер сердца больных ИКМП в сравнении с аутопсийным исследованием идентичных отделов сердца.

Материалы и методы

Объектом исследования стали 16 пар сравнения биопсия-аутопсия миокарда ЛЖ и 13 пар сравнения миокарда правого предсердия (ПП), полученных от 23 больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой, находившихся на стационарном лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2006-2017 гг. и умерших в раннем послеоперационном периоде. Всем пациентам было проведено АКШ и пластика ЛЖ по В. Дору с протезированием митрального клапана по показаниям. Во время операции на этапе аневризмэктомии проводили взятие биопсии миокарда ЛЖ. Материал ушка ПП был получен во время атриотомии при канюляции ПП. Аутопсийный материал ЛЖ и ПП был взят во время посмертного вскрытия пациентов в патологоанатомическом отделении НИИ кардиологии. Приготовление

гистологических препаратов осуществлялось стандартным способом: образцы миокарда фиксировали в 10% растворе формалина в течение 24 часов, промывали в проточной воде и обезвоживали в изопропиловом спирте IsoPrep (БиоВитрум, Санкт-Петербург). Далее образцы заливали в гомогенизированную парафиновую среду для заливки HISTOMIX (БиоВитрум, Санкт-Петербург). Парафиновые срезы толщиной 4 мкм были получены при помощи полуавтоматического микротомы МЗП-01 «Технотом», и окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологические препараты изучали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия). Микрофотографии гистологических препаратов получали с помощью фотокамеры Canon G 10 (Япония). Исследовалась частота встречаемости качественных признаков в биопсиях и аутопсиях, для сравнения было выделено 29 признаков, наиболее характерных для миокарда больных ИКМП (контрактуры, растяжение, гипертрофия ядер и т.д.) [61]. Качественные данные описывали частотой встречаемости или ее процентом. Для определения зависимости частоты встречаемости признака от типа исследуемого материала (аутопсия, биопсия) использовали критерий χ^2 или Z-критерий Фишера. Все различия показателей считали статистически значимыми при уровне при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 17 for Windows.

Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании биоптатов и аутоптатов как ЛЖ, так и ПП во всех препаратах было отмечено наличие таких признаков, как периваскулярный фиброз, дисконплексаия тяжелой КМЦ, глыбчатый распад миофибрилл и перинуклеарная вакуолизация КМЦ. Во многих образцах миокарда ЛЖ наблюдалась гипертрофия КМЦ, пучки располагались поодиночке или небольшими очагами, окруженными полями фиброзной ткани, сформированной на месте предшествующих инфарктов. Следует отметить выраженный полиморфизм ядер кардиомиоцитов: увеличение их размеров, изменение формы и тинкториальных свойств.

При микроскопии биоптатов парааневризматической области ЛЖ наиболее часто встречающимися изменениями были: растяжение кардиомиоцитов, гипертрофия и гиперхроматоз их ядер, нередко - появление пикнотичных и уродливых ядер, миоцитолит. В аутопсийном материале ЛЖ было обнаружено расщепление и ветвление КМЦ. В строме выделялся отек, расширение перикапиллярных пространств и полнокровие капилляров, диффузный и выраженный плексиморфный кардиофиброз. Помимо этого, так же, как и в биопсии, встречались контрактуры, гипертрофированные ядра и липофусциновые включения (рисунок 8). Несмотря на то, что некоторые из этих

изменений (отек стромы, расширение перикапиллярных пространств), вероятнее всего, являются посмертным артефактом, наличие фиброза говорит о прижизненном ремоделировании миокарда и невозможности достоверно оценить данную характеристику миокарда по биопсии. Полученные после статистической обработки данные представлены в таблице 7. Статистически значимые различия в зависимости от типа взятия материала (биопсия и аутопсия) выявлены по следующим признакам: ветвление КМЦ, диффузный и плексиморфный склероз.

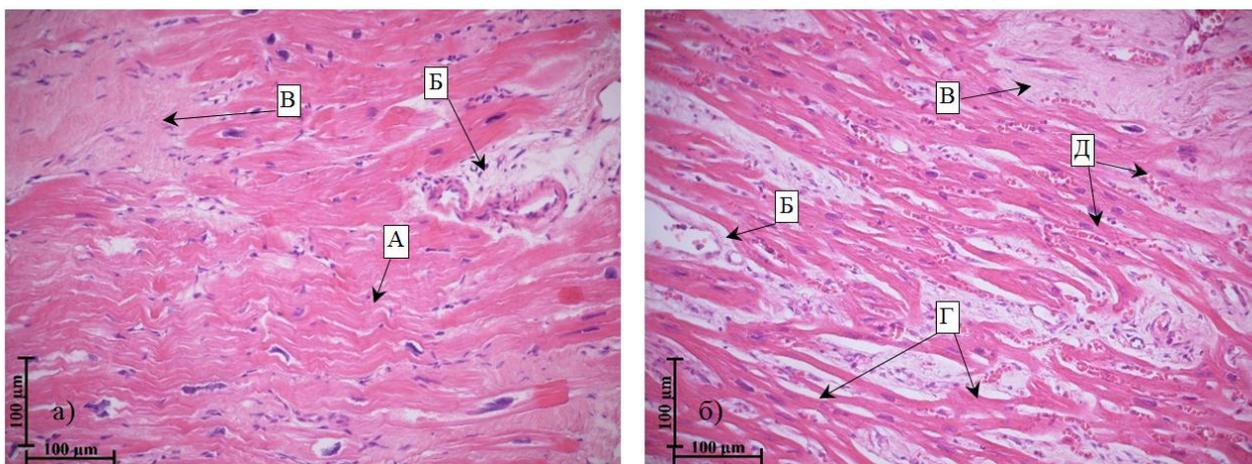


Рисунок 8 – Биопсия (а) и аутопсия (б) миокарда ЛЖ больного ИКМП: контрактуры, волнообразная деформация КМЦ (А), периваскулярный отек (Б), ветвящиеся КМЦ (Г), фиброз (В), полнокровные капилляры (Д). Ув.200. Окраска: гематоксилин-эозин

Таблица 7 – Морфологические признаки, частота обнаружения которых имела статистически значимые различия (при $p < 0,05$) для биопсии и аутопсии ЛЖ

Признак	Биопсия, шт.	Аутопсия, шт.	Хи-квадрат или Z-критерий	P
Ветвление КМЦ	0	6	7,385	0,018
Диффузный фиброз	0	5	5,926	0,043
Плексиморфный склероз	4	11	6,149	0,032

Мы полагаем, что изменения не были зафиксированы с такой же частотой в биопсийном материале, как в аутопсийном, в связи недостаточностью объема первого, поскольку фиброз относится к прижизненным изменениям. В этом случае взятие при биопсии только одного фрагмента может оказаться лимитирующим фактором для обнаружения ветвления КМЦ и фиброза разной степени выраженности.

При морфологическом исследовании биопсии ПП отмечались гипертрофия ядер КМЦ и маргинация хроматина. Менее чем в половине случаев, отмечались фрагментация волокон миокарда и полнокровие капилляров. В препаратах аутопсийного материала ПП наблюдались контрактурные повреждения миокарда, растяжение КМЦ и коллапс сарколеммы с высвобождением внутреннего содержимого в межклеточное пространство. В строме присутствовали ярко выраженный отек (в т.ч. периваскулярный), диффузный и плексиморфный миофиброз, ветвление КМЦ, пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) в стенках сосудов (рисунок 9). Как в биопсии, так и в аутопсии были обнаружены периваскулярный фиброз, кариорексис, включения липофусцина, расщепление КМЦ и диапедезные кровоизлияния (таблица 8). При сравнении биоптатов и аутоптов ПП не было выявлено значительных морфологических отличий. Более высокую частоту выявления отека стромы при аутопсии правого предсердия можно объяснить посмертными гемодинамическими изменениями и некротическим поражением миокарда.

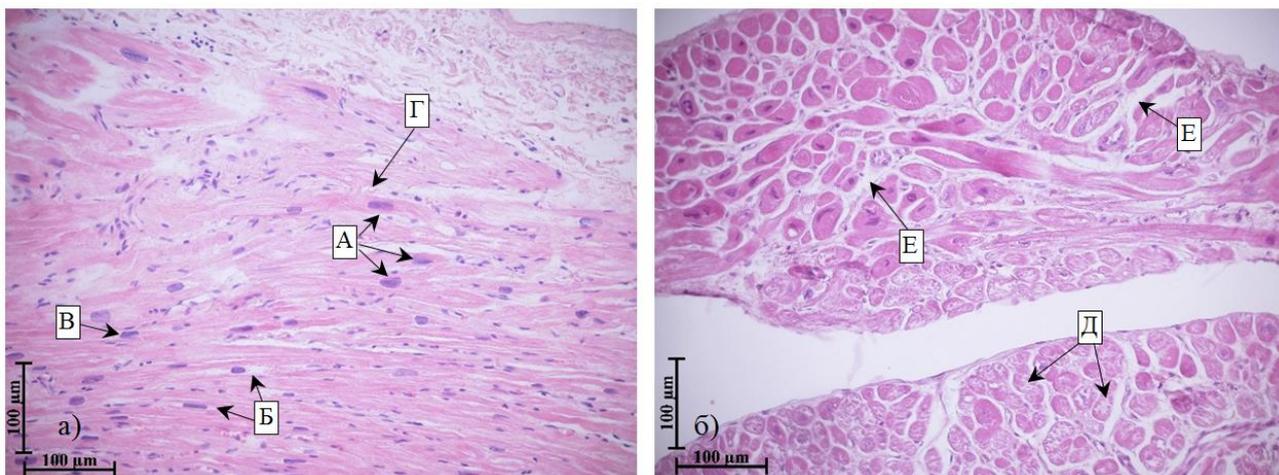


Рисунок 9 – Биопсия (а) и аутопсия (б) миокарда ПП. На биоптате: гипертрофия (А) и полиморфизм (Б) ядер КМЦ, перинуклеарная вакуолизация (В), ветвление КМЦ (Г). На аутоптате: вакуолизация КМЦ (Д), отек стромы (Е), дискомплексация тяжелой КМЦ. Ув.200. Окраска: гематоксилин-эозин

Таблица 8 – Морфологические признаки, частота обнаружения которых имела статистически значимые различия (при $p < 0,05$) для биопсии и аутопсии правого предсердия (ПП)

Признак	Биопсия, шт.	Аутопсия, шт.	Z-критерий	P
Отек стромы	1	7	6,500	0,03

Хорошая информативность биопсии ПП в сравнении с аутопсией не противоречит имеющимся литературным данным, которые однозначно свидетельствуют о том, что кардиомиоциты ушка ПП – самая стабильная популяция клеток сердца, и морфофункциональное состояние данного отдела сердца отражает морфофункциональное состояние миокарда в целом [62].

Таким образом, наличие одних и тех же морфологических признаков ИКМП как в биопсийном, так и в аутопсийном материале свидетельствует о возможности использования биопсии для оценки прогноза неблагоприятных исходов хирургического лечения больных, при этом биопсия ПП хорошо отражает морфологические изменения, найденные в аутопсийном материале, тогда как биопсия ЛЖ при оценке одного фрагмента недооценивает выраженность фиброза и ветвления КМЦ

2.1.1.3. Субпопуляционный состав моноцитов крови и костного мозга у больных с хронической сердечной недостаточностью

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как известно, сопровождается циркуляторной гипоксией генерализованного характера. Современные данные доказывают, что в патогенезе развития и прогрессирования ХСН важную роль играют воспалительные и иммунные реакции [39]. Гипоксия непосредственно стимулирует наработку индуцируемого гипоксией фактора-1 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в КМЦ и активирует моноциты/макрофаги, способные продуцировать ряд провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-18, хемоаттрактантный белок-1 моноцитов, макрофагальный воспалительный белок-1 α), ферментов и прооксидантов, что усугубляет тканевое повреждение ишемизированного миокарда [63]. Обнаруживается прямая взаимосвязь между продукцией моноцитами ИЛ-6 и ФНО- α и неблагоприятными исходами ХСН [53]. Формирование моноцитоза прогнозирует усугубление сердечно-сосудистых заболеваний, а удаление моноцитов из ишемизированного миокарда у крыс предотвращает его реперфузионное повреждение [64]. При этом аккумуляция моноцитов в миокарде человека после инфаркта сочетается с резким уменьшением их количества в

костном мозге и селезенке [54]. Данные факты демонстрируют важную роль моноцитов в патогенезе ХСН, изучение которой приобретает особую значимость в аспекте новых сведений о функциональной гетерогенности моноцитов.

В большинстве источников литературы обсуждается наличие трех фенотипических субпопуляций моноцитов у человека – классических, промежуточных и неклассических клеток. «Классические» CD14⁺⁺CD16⁻ моноциты проявляют высокую фагоцитарную активность, первыми мигрируют в очаг воспаления, где трансформируются в воспалительные макрофаги [54]. CD14⁺⁺CD16⁺ моноциты известны как «промежуточные» клетки, способные секретировать в большом количестве провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β) [65], индуцировать ангиогенез [66], при патологии повреждать ткани сердца и других органов. «Неклассические» моноциты с фенотипом CD14⁺CD16⁺ являются предшественниками резидентных тканевых макрофагов. Они более эффективны в отношении презентации антигена и секреции ИЛ-1, интерферона альфа (ИФН- α) при слабо выраженной способности к фагоцитозу [67]. О субпопуляции «переходных» (CD14⁺CD16⁻) моноцитов известно мало. Предполагается, что они являются триггерами иммунной активации и дифференцируются из классических моноцитов, но характеризуются низкой экспрессией CD14 [66].

Вышеизложенное свидетельствует не только о важной роли моноцитов различных субпопуляций в патогенезе заболеваний, ассоциированных с генерализованной гипоксией, но и о сложностях в понимании генеза этих клеток.

Целью данного фрагмента работы явилась оценка соотношения субпопуляций классических, промежуточных, неклассических и переходных моноцитов в крови и костном мозге у больных с ХСН на фоне ишемической кардиомиопатии (ИКМП).

Материалы и методы

Обследованы 17 больных ИКМП (16 мужчин и 1 женщина) в возрасте 52-63 года с недостаточностью кровообращения II-III функционального класса по NYHA (фракция выброса левого желудочка <40%, конечный систолический индекс > 60 мл/м²). Критериями исключения из исследования считали наличие гематологических, аутоиммунных и опухолевых заболеваний, вирусного гепатита, ВИЧ-инфекции, острого воспалительного процесса в момент исследования или менее чем за 1 месяц до его проведения, отказ от исследования.

У больных утром натощак до операции аортокоронарного шунтирования и пластики левого желудочка по Дору забирали 5 мл венозной крови, которую стабилизировали гепарином (25 МЕ/мл). Во время операции до проведения ее основного

этапа сразу после осуществления доступа к сердцу путем срединной стернотомии забирали 2 мл красного костного мозга непосредственно из разреза грудины и стабилизировали суспензию клеток гепарином (25 МЕ/мл).

В крови и костном мозге у больных ИКМП определяли относительное содержание классических (CD14⁺⁺CD16⁻), промежуточных (CD14⁺⁺CD16⁺), неклассических (CD14⁺CD16⁺) и переходных (CD14⁺CD16⁻) моноцитов методом проточной цитофлуориметрии (цитофлуориметр «Accuri C6» «BD Biosciens», США), принимая за 100% все клетки, положительные по CD14. Для идентификации моноцитов в цельной крови использовали моноклональные антитела CD14-FITC и CD16-PE («BD Biosciens», США), а также лизирующий раствор («BD Biosciens», США), согласно инструкциям производителя.

Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану, 25-й и 75-й процентиля. С целью проверки гипотезы о равенстве выборочных средних использовали критерий Манна-Уитни. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Обнаружено, что у пациентов ИКМП с ХСН содержание классических, промежуточных и неклассических моноцитов в крови превышает аналогичные показатели в костном мозге (таблица 9). Численность переходных CD14⁺CD16⁻ моноцитов, напротив, в костном мозге была больше, чем в крови (таблица 9). Таким образом, у больных ХСН в костном мозге определяются лишь единичные промежуточные и неклассические моноциты, в то время как преобладает субпопуляция переходных клеток.

Обсуждение

Как известно, моноциты образуются в красном костном мозге из гемопоэтических стволовых клеток, под влиянием ИЛ-10 и колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ). Они считаются системным резервуаром миелоидных предшественников для обновления тканевых макрофагов и дендритных клеток. Гомеостатический контроль развития моноцитов/макрофагов в основном зависит от концентрации колониестимулирующего фактора макрофагов (М-КСФ), продуцируемого стромальными клетками-предшественницами в тканях и крови [68]. Зрелые моноциты, в свою очередь, экспрессируют М-КСФ-рецепторы и удаляют циркулирующий М-КСФ, что позволяет поддерживать цикл обратной связи, ответственный за пролиферацию моноцитов. ГМ-КСФ при этом участвует больше в

индукции гемопоэза во время воспаления, чем в поддержании гомеостаза в физиологических условиях [69].

Таблица 9 – Субпопуляционный состав моноцитов крови и костного мозга у больных ХСН на фоне ИКМП, Ме (Q1 – Q3)

Субтипы исследуемых моноцитов	Материал исследования	
	Костный мозг	Периферическая кровь
Классические моноциты CD14 ⁺⁺ CD16 ⁻	43,44 (40,54; 44,68) p<0,05	57,77 (46,35; 79,76)
Промежуточные моноциты CD14 ⁺⁺ CD16 ⁺	0,16 (0; 1,07) p<0,001	25,06 (4,96; 42,31)
Неклассические моноциты CD14 ⁺ CD16 ⁺	0,54 (0,35; 1,07) p<0,01	5,05 (4,08; 6,58)
Переходные моноциты CD14 ⁺ CD16 ⁻	54,32 (52,83; 56,08) p<0,001	6,03 (3,58; 10,89)

Примечание – p – уровень статистической значимости различий между содержанием аналогичных субпопуляций моноцитов в крови и костном мозге.

На сегодняшний день не известно, являются ли субпопуляции моноцитов конечными стадиями различных путей дифференцировки одного общего предшественника или же они представляют собой последовательные стадии созревания общего пути дифференцировки разных клеток-предшественниц. Последнее предположение согласуется с результатами настоящего исследования. Наиболее ранними предшественниками для всех трех субпопуляций моноцитов, очевидно, являются переходные моноциты CD14⁺CD16⁻, которые преобладают в красном костном мозге (таблица 9). Классические, промежуточные и неклассические моноциты, вероятно, не являются самостоятельными миелоидными линиями, так как последние две субпопуляции клеток практически отсутствуют в костном мозге (таблица 9). Так же маловероятно, что переходные моноциты происходят из фракции классических клеток путем редукции экспрессии CD14 [66]. Скорее, наоборот, классические клетки дифференцируются из переходных моноцитов.

Таким образом, при ИКМП, требующей хирургического лечения, моноциты в костном мозге иммунофенотипически подразделяются в основном на классическую и переходную субпопуляции с преобладанием последней. Распределение моноцитов на общеизвестные субпопуляции – классические, промежуточные и неклассические клетки –

происходит уже непосредственно в кровотоке с преимущественной их дифференцировкой в CD14+CD16- (классические) клетки.

Заключение

Изучена морфология миокарда, его иммуногистохимические характеристики, отражающие метаболические процессы, и биомаркеры иммунного взаимодействия в крови больных ИКМП. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии значимой зависимости между структурными изменениями миокарда и его функциональным состоянием, но наличии взаимосвязи между состоянием энергетического обмена КМЦ и нарушениями локальной сократимости. Снижение доли КМЦ с высокой активностью СДГ и повышение доли КМЦ с высокой активностью ЛДГ и 3-ГБДГ в зонах гипокинеза свидетельствует об изменении активности ферментов основных метаболических путей миокарда и является маркером его жизнеспособности. Обнаружение одних и тех же морфологических признаков ИКМП как в биопсийном, так и в аутопсийном материале предоставляет возможность использования биопсии для оценки прогноза неблагоприятных исходов хирургического лечения больных ИКМП, при этом биопсия ПП хорошо отражает морфологические изменения, найденные в аутопсийном материале, тогда как биопсия ЛЖ при оценке одного фрагмента недооценивает выраженность фиброза миокарда и ветвления КМЦ. Оценка субклассов моноцитов, продуцирующих ряд провоспалительных цитокинов, ферментов и прооксидантов, усугубляющих тканевое повреждение ишемизированного миокарда, имеет важное значение в понимании патогенеза и обоснования лечения ИКМП.

На данном этапе исследования создан лабораторный базис для дальнейшей разработки алгоритма по выбору оптимизированной тактики диагностики и лечения у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза, подвергнутых кардиохирургическому вмешательству, с определением риска операционного вмешательства и прогноза течения заболевания в послеоперационном периоде, и дальнейшего изучения патологических процессов, протекающих в миокарде больных ИКМП.

2.2 Органные поражения при атеросклерозе; мишени терапии и улучшения прогноза

2.2.1 Закономерности формирования структурных сосудистых и органических поражений при артериальной гипертензии; новые методы и схемы лечения артериальной гипертензии

По прогнозам экспертов в ближайшие десятилетия сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) останутся ведущей причиной смертности, что обуславливает актуальность исследований патогенетических механизмов структурно-функциональных поражений сердца и сосудов [70]. Важным патогенетическим механизмом развития ССЗ и осложнений являются нарушения регуляции сосудистого тонуса, углеводного метаболизма, развитие хронического сосудистого воспаления, повреждение эндотелия, формирование инсулинорезистентности и структурно-функциональные изменения органов мишеней. Согласно теории воспаления, любое повреждение организма сопровождается развитием сформированной в процессе эволюции реакции, характеризующейся явлениями альтерации, расстройств микроциркуляции и пролиферации, направленными на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление (или замещение) поврежденных им тканей [71]. В качестве потенциальных «повреждающих» факторов при сердечно-сосудистом воспалении можно рассматривать повышенное артериальное давление (АД), развитие дислипидемии, гипергликемии и инсулинорезистентности, нарушения со стороны микробиома, курение и т.д., которые способны провоцировать повреждение ткани миокарда и сосудистой стенки [72]. Однако до настоящего момента отсутствуют данные о том, какие пути активации воспаления у кардиологических пациентов являются действительно функционально значимыми [73].

Показано, что в процессе атерогенеза происходит инфильтрация стенки сосуда клетками врожденного, а затем и адаптивного иммунитета, при этом имеет место увеличение экспрессии и секреции многочисленных провоспалительных молекул, молекул адгезии, а также нарушение гомеостаза между провоспалительными и противовоспалительными клеточно-молекулярными компонентами иммунной системы как локально, в стенке сосуда, так и на системном уровне [74].

В соответствии с новой парадигмой, важная роль в развитии ХСН с сохранной фракцией выброса отводится системному воспалению. По мере прогрессирования, оно приводит к локальному воспалению эндотелия мелких коронарных сосудов и снижению биодоступности оксида азота, уменьшению содержания циклического

гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активности протеинкиназы G (PKG) в миокарде, что в конечном итоге способствует формированию структурных нарушений миокарда, проявляющихся в изменениях сократительного аппарата кардиомиоцитов и распространенным миокардиальным фиброзом [75].

Показано, что провоспалительные изменения ассоциируются также и с ожирением. Гиперплазия жировой ткани, особенно висцеральных депо, сопровождается развитием хронического субклинического воспаления, что увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [76]. Установлена важная роль FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов (Treg) и взаимосвязанных с ними провоспалительных субпопуляций T-лимфоцитов (T-хелперов 1-го (Th1) и 17-го типов (Th17)) в модуляции воспаления у пациентов высокого кардиометаболического риска. Treg поддерживают иммунную толерантность, подавляя работу клеток адаптивного (T-хелперов, цитотоксических T-лимфоцитов) и врожденного иммунитета (M1-макрофагов, нейтрофилов). Они характеризуются внутриклеточной экспрессией транскрипционного фактора FoxP3, обладают атеропротективными свойствами и широко представлены в висцеральной жировой ткани, однако при развитии ожирения их количество и функциональная активность снижаются [77]. В противовес Treg-лимфоцитам, Th1- и Th17 способствуют развитию атеросклероза, артериальной гипертензии и дилатационной кардиомиопатии, а также вносят вклад в повреждение тканей при ишемии/реперфузии миокарда [78].

Тем не менее, до настоящего времени сведения о факторах, влияющих на содержание и функциональную активность субпопуляций T-лимфоцитов у кардиологических пациентов, являются очень ограниченными. Отсутствуют данные о состоянии иммунорегуляции при развитии диастолической дисфункции у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. С-реактивный белок – классический белок острой фазы, наиболее чувствительный лабораторный маркер воспаления и тканевого повреждения с доказанной неблагоприятной прогностической ролью в отношении риска развития сердечно-сосудистых катастроф [79]. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) является первичным медиатором воспаления и одним из дополнительных факторов риска эссенциальной АГ и ИБС [80].

Активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) у пациентов, страдающих АГ, коррелирует с воспалительной активностью [81]. РД воздействуя на симпатический тонус и опосредованно на ренин-ангиотензин-рениновую систему (РААС), может также снижать интенсивность воспалительных реакций.

В связи с увеличением продолжительности жизни населения и высокой распространенностью АГ, растет число пациентов с развитием хронических цереброваскулярных заболеваний, что требует детального исследования компенсаторно-приспособительных реакций гемодинамического обеспечения головного мозга (ГМ) – цереброваскулярной реактивности (ЦВР) [82]. Доказательствами современного научного интереса к проблеме детального изучения типов и степени нарушений цереброваскулярного резерва, а так же определения прогностической значимости и возможности выделения маркеров - факторов риска мозговых катастроф у пациентов с АГ, являются статистика увеличения числа публикаций по данной теме (публикационная активность по данным PubMed: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cerebral + autoregulation](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cerebral+autoregulation) или + vascular + reactivity), публикаций экспериментальных работ и планирования длительных проспективных исследований [83]. В частности, запланировано исследование Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation, которое охватит десятилетие с оценкой динамики ауторегуляторного индекса и уже показало значимое ухудшение параметров ауторегуляции ($\Delta\text{ARI} = 1,1$, $P = 0,021$) с возрастом [83].

В последние годы было продемонстрировано, что в механизмах формирования острой и хронической гипертензивной энцефалопатии существенное значение имеют нарушения реактивности артерий [84], в том числе у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) [85]. ЦВР обеспечивает поддержание постоянства МК [86]. Оценка ЦВР заключается в определении способности и возможности мозговых сосудов изменять свой диаметр и величину кровотока в ответ на различные стимулы. В последнее время для получения информации о состоянии ЦВР стали применяться транскраниальные доплерографические методы с предъявлением разнообразных нагрузочных тестов [84]. Более оправдано использование физиологических раздражителей – двуокиси углерода или кислорода, так как они физиологичны, безопасны, точны и хорошо воспроизводимы [87]. Ингаляционные тесты с использованием заданных концентраций углекислого газа или кислорода хорошо стандартизованы и воспроизводимы, но что очень важно – они позволяют исследовать пациента в естественных для организма условиях гиперкапнии и гипероксии. При этом учитывая, высокую чувствительность мозговой ткани к изменению газового состава крови, они являются еще и высоко специфичными [88]. Нерешенными остаются вопросы о комплексном состоянии ЦВР у пациентов с АГ и при сочетании АГ с факторами риска ССО, наличии СОАГС и при резистентной артериальной гипертензии (РАГ);

опубликованы единичные работы по оценке вероятности сохранения и восстановления компенсаторного потенциала артерий и потенциальных возможностей обратного развития патологических процессов на фоне современной антигипертензивной терапии и полностью отсутствуют исследования влияния на реактивность мозговых артерий нового метода лечения – ренальной денервации (РД).

В частности, мало изученными являются постпроцедурные эффекты РД. В немногочисленных экспериментальных, в том числе sham-контролируемых и клинических исследованиях с небольшим числом моделей имеются весьма разрозненные сведения о кардио- и ангио-протективных эффектах РД. Имеются единичные данные о том, что РД значительно снижает АД и уровни ренина и эндотелина-1 (ЕТ-1); улучшает некоторые параметры диастолической функции и фиброза миокарда [89]; в ряде случаев приводит к повышению фракции выброса (ФВ) ЛЖ [90], подавлению субстратов ремоделирования ЛЖ (натрийуретического пептида (BNP), ангиотензина I (Ang I), альдостерона, экспрессии TGF- β) с увеличением конечно-диастолического размера (КДР) [91] желудочков. В единичных исследованиях М.С. Brandt et al. [92] (n=18) и S.H. Schirmer et al. [93] (n=6) было показано, что после РД происходит регрессия гипертрофии ЛЖ, но эти исследования были проведены на небольших выборках, данные оценивались в коротком периоде наблюдений.

Исследований нефропротективного эффекта РД очень мало. Первые экспериментальные исследования [94] влияния РД на функцию почек показали, что при полной денервации почечных артерий вазодилататорный эффект приводит к мгновенным эффектам у крыс в виде повышения натрийуреза, диуреза и увеличения СКФ, кроме того возможна остановка прогрессирования почечной недостаточности [95]. Наши данные [96] впервые в мире продемонстрировали значимое снижение резистивного индекса в сегментарных артериях почек после РД. Есть единичные данные о снижении уровня микроальбуминурии, креатинина и протеинурии, в том числе при ХПН после процедуры [97], но они единичны, с малым числом объектов, кроме того, часть из них проведены у пациентов не европеоидной расы. Повышенное накопление внеклеточного матрикса (ВКМ) служит одной из причин ремоделирования почечных артерий и облитерации капилляров клубочков, приводящих к нарушению внутривисцеральной гемодинамики, уменьшению фильтрации и повышению экскреции альбумина [98]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются протеолитическими ферментами, ответственными за деградацию внеклеточного белка и рассматриваются в качестве биохимических маркеров сосудистого фиброза [99]. При этом снижение активности ММП и накопление

ВКМ в сосудистой стенке на начальной стадии является компенсаторным и направлено на укрепление её каркаса в условиях повышенного внутрисосудистого давления и гемодинамического стресса [100]. Однако при длительном сохранении этих патологических состояний первоначально положительные эффекты сосудистого ремоделирования могут ухудшать кровоснабжение органов-мишеней, и в этом случае возможен сдвиг в сторону повышения продукции ММП. Вместе с тем, состояние активности матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, а также вклад их в развитие почечной дисфункции у больных с сочетанием РАГ и СД 2 типа остаются недостаточно изученным.

У пациентов с АГ и интактными крупными эпикардальными артериями снижение коронарного резерва по данным МРТ выявляется как минимум у 45% больных не только при наличии ГЛЖ, но и при ее отсутствии [101], что сопряжено с увеличением риска инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти до 67%. Поэтому определение факта субэндокардиального поражения у больных с РАГ и возможность обратного развития процесса или его регресс весьма важен для выбора лечения.

Известно, что значимое снижение АД после РД происходит далеко не у всех пациентов. Так, число респондеров (лиц со снижением систолического АД ≥ 10 мм рт. ст.) по данным разных исследований не превышает 80% [102]. К предикторами эффективности РД в настоящее время относятся исходный уровень офисного АД ≥ 180 mmHg и число аблаций [103]. Кроме того, в ряде небольших работ получены единичные данные о том, что предикторами эффективности РД могут быть снижение спонтанной барорефлекторной чувствительности по данным плетизмографического измерения и повышенный индекс массы тела, количество принимаемых антигипертензивных препаратов, а также некоторые биохимические маркёры эндотелиальной функции [104]. Учитывая высокую стоимость процедуры и пока ещё недостаточно предсказуемую вероятность ответа, для прогнозирования положительного ответа с большей пользой от вмешательства у больных РАГ необходим дальнейший поиск предикторов эффективности ренальной денервации. Среди возможных факторов, ограничивающих эффективность РД следует отметить наличие выраженных структурных изменений сосудов, заключающиеся избыточном накоплении внеклеточного матрикса с развитием фиброза сосудистой стенки в повышенной сосудистой жёсткости, однако данный вопрос до настоящего времени остаётся недостаточно изученным.

Таким образом, целью исследования явилось изучение фундаментальных вопросов формирования структурных сосудистых и органных поражений при

атеросклерозе и его факторах риска (артериальной гипертензии (АГ), ожирении, СД и др.) в зависимости от метаболических, нейрогуморальных нарушений и иммунорегуляторного дисбаланса; изучение новых методов и схем лечения, опирающихся на результаты фундаментальных исследований.

В рамках реализации цели в 2019 году были решены 2 задачи:

1) Оценить особенности иммунорегуляторного дисбаланса в зависимости от структурно-функционального состояния сердца и выявить возможные звенья патогенеза диастолической дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и высоким кардиометаболическим риском (избыточной массой тела или ожирением, сахарным диабетом).

2) Оценить факторы, приводящие к снижению функциональных возможностей и ауторегуляции сосудов головного мозга и почек при артериальной гипертензии у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, и их динамику под влиянием ренальной денервации; выявить предикторы эффективности РД.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ в отделениях атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца и артериальных гипертензий в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Локальным Этическим комитетом. Проведено проспективное наблюдение пациентов с атеросклерозом или АГ в возрасте от 20-70 лет с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование для верификации диагноза, исключения вторичных форм АГ, определения сочетания метаболических факторов риска и уточнения состояния органов-мишеней. Диагноз АГ и стратификация риска включенных пациентов устанавливались на основе действующих национальных рекомендаций по управлению АГ [105]. Группу контроля составляли здоровые добровольцы в возрасте 20-70 лет.

а) Критериями включения пациентов и здоровых добровольцев в исследование были:

Общие противопоказания для включения в исследование (здоровых добровольцев и пациентов): 1) несогласие участвовать в исследовании; 2) противопоказания или технические препятствия для проведения общих и специальных методов исследования; 3) нервно-психические заболевания, затрудняющие контакт с врачом; 4) органические повреждения ГМ (перенесенные ОНМК, черепно-мозговые травмы), аномалии сосудов

ГМ; 5) клинически значимые ренальные, гематологические, метаболические, неврологические, гастроинтестинальные, печеночные или легочные поражения или выраженные нарушения функций органов; 6) любое хроническое заболевание, требующее приема постоянной лекарственной терапии с влиянием на церебральный кровоток или вазодвигательную функцию эндотелия; 7) планируемая беременность или её наличие; 8) аллергические реакции на используемые компоненты обследования и лечения.

Дополнительными критериями включения для здоровых добровольцев было отсутствие признаков артериальной гипертензии.

Дополнительными критериями исключения для здоровых добровольцев были: 1) постоянная лекарственная терапия по поводу любого заболевания; 2) хронические заболевания сердечно-сосудистой системы; 3) наличие факторов риска ССЗ: дислипидемии, сахарного диабета, атеросклероза.

Дополнительными критериями включения для больных резистентной АГ служили: медикаментозное лечение с использованием полнодозовой или максимально переносимой комбинации 3-х или более антигипертензивных препаратов различных классов, одним из которых был диуретик, при этом: офисное систолическое АД (SBP) \geq 160 мм рт.ст. или диастолическое (DBP) \geq 100 мм рт.ст.

Дополнительные критерии исключения для больных резистентной АГ включали: 1) скорость клубочковой фильтрации (estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)) $<$ 30 мл/мин/1,73 м²; 2) амбулаторные показатели САД (АВРМ) САД $<$ 135 или ДАД $<$ 85 мм рт. ст.; 3) случаи стенозов или аномалий почечных артерий, выявленные при ультразвуковом исследовании или ангиографическом рентгенологическом контроле.

Для решения первой задачи проведено одномоментное поперечное исследование, включившее 53 пациента с АГ, из которых у 25 пациентов был диагностирован сахарный диабет (СД) 2-го типа. У 16 пациентов были зарегистрированы антропометрические признаки избыточной массы тела (индекс массы тела (ИМТ) \geq 25-29 кг/м²) и у 23 пациентов – признаки ожирения 1 степени (ИМТ \geq 30 кг/м², но $<$ 35 кг/м²).

Всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование для верификации диагноза, исключения вторичных форм АГ, определения сочетания метаболических факторов риска и уточнения состояния органов-мишеней. У 39 пациентов (25 пациентов с сочетанием АГ и СД 2-го типа и 14 пациентов с АГ без нарушений обмена веществ) выполнено эхокардиографическое исследование.

В рамках решения 2 задачи обследовано 18 больных РАГ в сочетании с СД 2 (таблица 10). Пациенты принимали по 4 (3-5) антигипертензивных препарата. Частота приёма ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (ИАПФ или сартанов) и диуретиков составила 100%, антагонистов кальция – 89%, бета-блокаторов– 67%, блокаторов минералокортикоидных рецепторов – 28%. Инсулинотерапию получали 17% больных.

Таблица 10 – Клиническая характеристика пациентов резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа (M+SD)

Показатель	РАГ+СД (n=18)
Возраст, годы	58,6±7,5
Пол (м/ж)	12/6
ИМТ, кг/м ²	33,5±5,3
Ожирение (%)	13 (72%)
Офисное САД/ ДАД, мм рт.ст.	174,4±20,2/94,1±15,2
24ч-САД/ДАД, мм рт.ст.	161,5±18,2/84,0±13,7
Офисная ЧСС, уд/мин.	66,9±9,0
24ч- ЧСС, уд/мин.	65,9±10,2
Креатинин крови, мкмоль/л	89,6±31,8
Расчётная СКФ, мл/мин/1,73м ²	74,2±27,9
ХБП 1 стадии	4 (22%)
ХБП 2 стадии	10 (56%)
ХБП 3 стадии	4 (22%)
Базальная гликемия, ммоль/л	8,8±2,3
НьА1С, %	6,8±0,7%
Общий холестерин, ммоль/л	4,7/1,3
Суточная экскреция микроальбумина с мочой, мг/сут.	21,7±16,7

Для оценки ЦВР был проведен анализ данных 168 пациентов 36-70 лет с АГ, молодого возраста (n=32) - 18-36 лет с эссенциальной АГ 1-3 степени и гипертонической болезнью (ГБ) 1-2 стадии; 82 пациента с РАГ, 26 пациентов с сочетанной патологией - АГ и СОАГС и 54 здоровых добровольцев (ЗД) - группа контроля (таблица 11.).

Дизайн исследование по второй задаче включал 5 этапов:

1 этап – отбора пациентов - определение соответствия критериям включения и исключения, выявление факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), проведение общих клинических и инструментальных методов исследования;

2 этап – проведение специальных исследований: ультразвукового исследования сердца, МРТ головного мозга, лабораторных исследований;

3 этап – комплексные расчеты параметров обследования;

4 этап – исследование специальных параметров через 6 и 12 мес. после симпатической денервации почек.

5 этап – статистический анализ полученных данных, формирование научных заключений.

Таблица 11 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в анализ оценки ЦВР

Параметры	Вся группа (n=168)	Мужчины (n=96) 57%	Женщины (n=72) 43%
Рост, см	167,6±7,8	171,9±6,5*	162,2±5,4*
Вес, кг	83,2±13,2	86,3±13,6	79,3±11,7*
Индекс массы тела (Кетле), кг/м ²	30,4±9,0	29,4±7,5	31,9±5,3
Офисное САД, мм рт.ст	162,4±29,5	161,4±28,9	163,6±30,0
Офисное ДАД, мм рт.ст	108,6±10,7	106,9±9,8	109,3±11,7
Офисная ЧСС, уд. в мин	72,3±9,8	75,0±11,0	69,2±7,4
Общий холестерин крови, ммоль/л	6,06±1,09	5,9±1,2	6,3±1,0*
Глюкоза крови, ммоль/л	4,91±0,93	5,0±0,8	4,7±0,5
Атеросклероз крупных артерий, %	2,4±7,9	3,3±9,3	1,5±6,1
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	142,6±18,6	141,8±20,5	143,1±17,8
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	92,8±12,4	92,6±13,0	92,9±10,6
Среднесуточная ЧСС, уд. в мин	71,3±7,9	71,1±9,3	71,6±6,8
Ночное снижение САД, мм рт. ст.	8,1±8,3	8,2±7,8	7,9±8,9
Ночное снижение ДАД, мм рт. ст.	9,3±7,8	9,3±7,7	9,3±8,0
Временной индекс САД, %	85,6±31,5	86,8±35,4	76,3±28,3
Временной индекс ДАД, %	78,7±27,2	79,7±30,2	75,8±24,2

Примечание – Отмечены статистически значимые различия: * p<0,05.

Исследования сыворотки крови и мононуклеаров периферической крови. Взятие периферической венозной крови производилось утром натощак в пробирки-вакутейнеры без коагулянта и пробирки-вакутейнеры с гепарином. Свернувшуюся кровь без антикоагулянта центрифугировали при ускорении 1500 g. После центрифугирования и ретракции сгустка сыворотку крови аликвотировали в пластиковые пробирки, замораживали при -40°C и хранили до последующего исследования. Для получения мононуклеаров крови венозную кровь с гепарином разводили в 2 раза фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) и центрифугировали на градиенте плотности (Histopaque 1077, Sigma Aldrich, США) при ускорении 400g в течение 30 мин. Полученное кольцо мононуклеарных клеток переносили в другую пробирку и отмывали центрифугированием в PBS с фетальной бычьей сывороткой при ускорении 400g двукратно в течение 10 мин. Клетки ресуспендировали в 1 мл PBS. Подсчет клеток осуществляли в камере Горяева под микроскопом ЛОМО (Биолам, Россия). Концентрацию клеток доводили до 2×10^6 клеток на мл. Содержание Т-регуляторных лимфоцитов определяли во фракции мононуклеаров периферической крови. Treg идентифицировали по высокой экспрессии молекулы CD25 и внутриклеточного фактора транскрипции FoxP3. Для этого 100 мкл клеточной суспензии помещали в полистирольную пробирку 12x75 мм для проточной цитометрии. Для фенотипирования клеток были использованы FITC-меченные анти-CD4 и APC-меченные анти-CD25 моноклональные антитела (Becton Dickinson, США). После окрашивания поверхностных маркеров клетки фиксировали и пермеабелизировали с помощью специализированных буферных растворов для детекции FoxP3+ Treg-лимфоцитов (eBioscience, США). Затем клетки инкубировали с PE-мечеными анти-FoxP3 антителами (Becton Dickinson, США) для выявления внутриклеточного фактора транскрипции. В качестве контрольного образца использовали неокрашенные мононуклеары крови. Пробы анализировали на четырехцветном проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения CellQuestPro (Becton Dickinson, США). Были гейтированы CD4+-лимфоциты с исключением CD4+-моноцитов, характеризовавшихся более низкой экспрессией маркера. Результаты выражали в проценте CD4+CD25high-клеток и CD4+FoxP3+-клеток от CD4+-лимфоцитов. CD25high Treg гейтировали и определяли относительное содержание CD25high клеток среди всех CD4+FoxP3+ лимфоцитов. Th1- и Th-17 лимфоциты идентифицировали по внутриклеточной продукции интерферона-гамма (IFN- γ) и интерлейкина-17 (IL-17), соответственно. Для этого мононуклеары культивировали на полной среде RPMI 1640 (10% фетальной

бычьей сыворотки, 1% L-глутамин, 1% пенициллина/стрептомицина) при 37 °С, 5% CO₂. Часть мононуклеаров составляла интактную клеточную культуру; часть мононуклеаров стимулировали форобол-12-миристат-13-ацетатом (ФМА) (50 нг/мл, Sigma-Aldrich, США) с иономицином (1 мкг/мл, Sigma-Aldrich, США). Через 2 часа после начала культивирования для блокады секреции цитокинов добавляли GolgiPlug (BD Pharmingen, США). Через 6 часов к 100 мкл клеточной суспензии добавляли моноклональные антитела анти-CD4-PE-Cy5 (BD Biosciences, США), фиксировали, пермеабелизировали (буферы BD Pharmingen, США), окрашивали моноклональными антителами анти-IL-17-PE (R&D, США) и анти-IFN- γ -FITC (BD Biosciences, США). Окрашенные клетки ресуспендировали в фиксирующем буфере (BD Pharmingen, США) и анализировали в течение 24 часов. Уровень MMP-2 определяли наборами производства R&D Systems (США). TIMP-1 и MMP-9 – affymetrix eBioscience (США); диапазон нормальных значений для TIMP-1 составляет 11–743 нг/мл, для MMP-9 – 2–139,4 нг/мл, для MMP-2 – 139–365 нг/мл. Уровень hs-CRP определяли наборами Biomerica (Германия), нормальный уровень – 0,068–8,2 мг/л. ФНО- α определялся наборами ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание инсулина, С-пептида инсулина (оба набора – AccuBind, США), С-реактивного белка высокочувствительным методом (hsCRP, набор Вектор-БЕСТ, Россия). Концентрацию глюкозы определяли глюкозооксидазным методом. Определяли степень инсулинорезистентности путем расчета индекса НОМА (Homeostasis model assessment). Исследовали липидный спектр крови (содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), соотношение ХС-ЛНП/ХС-ЛВП) (наборы ЗАО «Диакон-ДС», Россия). Иммунотурбидиметрическим методом определяли процентное содержание гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови (DiaSys, Германия).

Аускультативно-осциллометрическое измерение АД и ЧСС состояло из оценки данных офисного измерения, СМАД согласно правилам и рекомендациям контроля АД (ESH/ESC Guidelines 2003, 2007, 2013). Данные измерений заносились в дневник пациента. Интервал между дневными измерениями АД составлял 10-12 часов. СМАД осуществлялось системами автоматического осциллометрического измерения АД в течение 24 часов с интервалами 15 мин. Период ночного сна определялся индивидуально по дневникам мониторинга. Критериями эффективности антигипертензивной

терапии, по данным СМАД, считались снижением систолического и/или диастолического АД на 10 и/или 5 мм рт. ст. и более.

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) выполнялась по общепринятому стандартному методу (Lang R.M. et al., 2005, 2006) на ультразвуковых диагностических системах экспертного класса Vivid 9 (GE Healthcare, США) с помощью секторного датчика M5S и Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США). По стандартизированному протоколу измеряли и рассчитывали параметры сердца и внутрисердечной гемодинамики. Массу миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux R.V. [106]. Показатели объема левого предсердия (ЛП), КДО, КСО, ММ ЛЖ индексировали к площади поверхности тела. При значениях ИММ ЛЖ более 115 г/м^2 у мужчин и более 95 г/м^2 у женщин диагностировали гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) [105]. Типы ремоделирования ЛЖ определяли после расчета индекса относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. Миокардиальный стресс (МС) ЛЖ, рассчитывали по общепринятым формулам [107]. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по данным импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального потока согласно рекомендациям [108].

Транскраниальное дуплексное сканирование мозговых артерий проводили на аппаратах экспертного класса с помощью секторального датчика 2,5–4МГц с использованием режима транскраниального сканирования сосудов (режим TCD) через темпоральный или трансокципитальный доступы [53]. Исследование цереброваскулярной реактивности проводили в средних мозговых артериях с использованием условий гиперкапнии и гипероксии. Исследования экстракраниальных артерий проводили стандартно рекомендуемым методами [53]. Оценивали состояние стенки артерий, наличие, локализацию атеросклеротических бляшек и выраженность стенозирования. Измеряли толщину комплекса интима-медиа артерий, скорость кровотока по ним. Поражение считали значимым, если сужение просвета артерии по площади превышало 50%.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием выполнялась на высокопольном томографе Toshiba Vantage Titan 1,5Т. Исследование выполнялось в T1-, T2-взвешенных режимах с синхронизацией по дыханию и ЭКГ в конце диастолы по длинной и короткой осям ЛЖ. Параметрами для исследования в T1-взвешенном режиме явились: TR=420–570 мс, TE = 20 мс, толщина среза 7–8 мм, проведение записи в матрицу 256×192 вокселей с размером вокселя $0,2 \times 0,2 \times 2$ мм, время инверсии в режиме обратного восстановления (TI) в пределах 240–340 мс. Через 8–15 минут после внутривенного введения контрастного препарата (Гадовист 0,5 ммоль/мл) в

дозировке 0,1 мл/1 кг массы тела пациента проводилось повторное исследование в режиме «Инверсия с восстановлением». Изучению подвергались показатели: ММЛЖ и объем включения контрастного препарата в миокард ЛЖ (Vвкл.).

Полисомнография проводилась в специализированной сомнологической лаборатории на оборудовании для СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) – терапии, для диагностики и лечения СОАГС. Анализ результатов проводился с использованием программы «Somnologica for Embletta», оценивалось наличие эпизодов апноэ, гипопноэ и рассчитывался индекс апноэ/гипопноэ за час сна.

Рентгеноконтрастная селективная ангиография почечных артерий, радиочастотная РД выполнялись при абдоминальной аортографии и селективной почечной ангиографии стан-дартным методом через феморальный доступ. Выполнялись денервация стволов ПА с обеих сторон (4-8 точек) в направлении от дистальной части к аорте: на верхней, нижней, передней и зад-ней стенках. Для каждой процедуры точечной аблации определялись исходные значения и динамика импеданса, мощности тока и температуры электрода. Симпатическая денервация почек током низкой плотности проводилась с использованием эндокардиального катетера с температурой 600 С, максимальной мощностью 8 Вт, длительность воздействия 2 мин. Стандартная симпатическая денервация почек проводилась с использованием системы Symplicity: ренальный аблационный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F. и автоматизированный генератор РЧ напряжения со встроенными алгоритмами управления.

Динамическую радионуклидную реносцинтиграфию проводили для оценки функциональной способности почек, динамики мочевых путей с ^{99m}Tc -ДТПА (Пантатех ^{99m}Tc до 1,5мл в дозе 30-40 мВк). По нативным сцинтифото выбирали зоны интереса в поч-ках и фона, по которым строили кривые «активность-время». Рассчитывались параметры: скорость клубочковой фильтрации; клиренс крови или период полувыведения от радиофарм-препарата, время снижения скорости счета на ренограмме до 50% от максимальной – $T_{1/2}$, период полувыведения индикатора из почечной паренхимы – $T_{1/2\text{пар}}$, индекс кортикальной задержки препарата.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США) и SPSS 11.5 for Windows. Основные методы статистического анализа данных включали использование критерия t Стьюдента для количественных параметрических переменных, статистическую значимость различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия χ^2 , при значениях

менее 10 использовалась поправка Yates corrected χ^2 , менее 5 – точный критерий Fisher exact. При сравнении зависимых групп критерий McNemar χ^2 . При сравнении данных из групп более 2-х применялась поправка С. Bonferroni. Использовали одно – и многофакторный дисперсионный анализ, корреляционные анализы Пирсона и Спирмена, ANOVA, MANOVA, анализ таблиц сопряженности, множественную линейную регрессию для определения отношений и связей параметров. Результаты представлены при правильном распределении: как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение и в виде Me - медианы, DI – доверительных интервалов, включающие значения минимальных - максимальных значений или 10, 25 – 90, 75 процентиля для информативного представления изучаемой выборки или при неправильном распределении. Различие считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка особенностей иммунорегуляторного дисбаланса в зависимости от структурно-функционального состояния сердца была выполнена на основании данных, полученных при обследовании 39 пациентов, которым было проведено эхокардиографическое исследование. В основную группу (группа 1) было включено 25 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Контрольную группу (группа 2) составили 14 пациентов с АГ без нарушений обмена веществ. Сравнительная клиническая характеристика больных представлена в таблице 12.

Все пациенты находились на постоянной антигипертензивной терапии, часть пациентов принимали средние дозы статинов. Большинство пациентов группы 1 получали стандартную пероральную сахароснижающую терапию. Значимых межгрупповых различий по спектру и дозам принимаемых препаратов не отмечалось.

Статистически значимых различий по массе миокарда ЛЖ, ИММ ЛЖ и типам ремоделирования ЛЖ между пациентами из 1 и 2 групп выявлено не было. Так, обнаружены следующие типы геометрии миокарда ЛЖ: нормальная геометрия у 8 (32%) и у 3 (27,3%) пациентов 1 и 2 групп, соответственно; концентрическое ремоделирование у 5 (20%) и 2 (14,3%) пациентов 1 и 2 групп, соответственно; концентрическая ГЛЖ у 1 (4%) и 1 (7,1%), соответственно; эксцентрическая ГЛЖ у 2 (8%) и 1 (7,1%), соответственно. Также группы не отличались между собой по объему ЛЖ (мл) в фазу систолы: 38,0 (33,5; 49,0) (гр.1) vs 42,5 (38,0; 47,0) (гр.2) и диастолы: 118,0 (96,2; 137,5) (гр.1) vs 130,0 (118,0; 135) (гр.2), ФВ ЛЖ (%): 66,5 (63,0; 69,0) (гр.1) vs 67,0 (65,0; 69,5). У 11 (78,6%) пациентов в группе АГ и у 17 (68%) гипертензивных пациентов с СД 2-го

типа выявлялись признаки диастолической дисфункции: замедление ВИР ≥ 90 мс, снижение E/A ($<1,0$), либо сочетание увеличения E/e' >13 , TRV $>2,8$ м/сек, индекса объема ЛП >34 мл/м² при нормальном соотношении E/A.

Диабетические пациенты из основной группы (группа 1) характеризовались достоверно повышенным содержанием IFN- γ + Th1-лимфоцитов в интактной культуре мононуклеарных лейкоцитов и в культуре мононуклеаров, стимулированных ФМА (рисунок 10).

Таблица 12 – Клиническая характеристика пациентов, данные которых использованы для реализации задачи 1, Ме (Q1; Q3)

Параметр		Группа 1 Пациенты с АГ+СД 2 (n=25)	Группа 2 Пациенты с АГ (n=14)
Пол (мужчины/женщины)		13/12	10/4
Возраст, лет		58,5 (50,0; 63,0)	56,0 (51,0; 58,0)
Продолжительность СД 2, годы		5,0 (1,0; 90,0)	-
Продолжительность АГ, годы		9,0 (3,0; 11,0)	7,5 (4,0; 10,0)
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.		130,0 (113,0; 140,0)	120,0 (111,0; 140,0)
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.		80,0 (76,0; 90,0)	80,0 (70,0; 80,0)
ИМТ, кг/м ²		32,2 (29,3; 35,3)	29,5 (26,7; 36,0)
Индекс висцерального ожирения		3,8 (2,3; 4,8)	2,0 (1,9; 4,3)
Окружность талии, см	мужчины	104,0 (102,0; 106,0)	97,0 (90,0; 100,0)*
	женщины	108,0 (105,0; 112,0)	94,0 (90,0; 100,0)
Инсулин, мкМЕ/мл		15,4 (10,5; 27,5)	6,0 (5,4; 14,8)**
Глюкоза, мМ		7,5 (6,4; 9,3)	5,8 (4,8; 7,2)
НОМА-IR		5,4 (3,5; 9,4)	2,3 (1,8; 5,0)**
HbA1c, %		8,1 (6,7; 9,3)	5,8 (5,5; 6,5)**
Общий холестерин, мМ		5,9 (4,7; 6,6)	6,8 (5,9; 7,2)*
Триглицериды, мМ		2,1 (1,7; 2,9)	2,1 (1,2; 2,6)
Холестерин ЛПНП, мМ		3,5 (2,8; 4,2)	4,7 (4,5; 4,9)**
Холестерин ЛПВП, мМ		1,0 (0,9; 1,3)	1,1 (0,8; 1,2)
ЛПНП/ЛПВП		3,3 (2,6; 4,4)	4,6 (3,4; 5,9)*

Примечания – Уровень значимости межгрупповых различий * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$. СД 2 – сахарный диабет 2 типа; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; НОМА – индекс инсулинорезистентности (homeostatic model assessment); HbA1c – гликозилированный гемоглобин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Данные изменения сопровождались увеличением средней интенсивности флуоресценции IFN- γ в клетках (рисунок 10). Кроме того, было выявлено снижение содержания FoxP3+ Treg и тенденция к снижению соотношения содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов и Th1-лимфоцитов (рисунок 10). Мы обнаружили увеличение

сывороточного содержания цитокинов IL-10, IL-17, IFN- γ и TNF- α у пациентов из группы 1 по сравнению с пациентами из группы 2 (рисунок 10).

В соответствии с данными корреляционного анализа в группе 1 были определены отрицательные взаимосвязи между минутным объемом крови и содержанием IL17+ Th17-лимфоцитов после стимуляции, между содержанием FoxP3+ Treg и фракцией выброса, а также между содержанием FoxP3+ Treg и временем изоволюметрического расслабления левого желудочка. Были выявлены положительные взаимосвязи между содержанием FoxP3+ Treg и величинами конечного диастолического объема, конечного систолического объема и конечного систолического индекса левого желудочка (рисунок 11). У пациентов из группы 2 (без нарушений углеводного обмена) данных взаимосвязей выявлено не было.

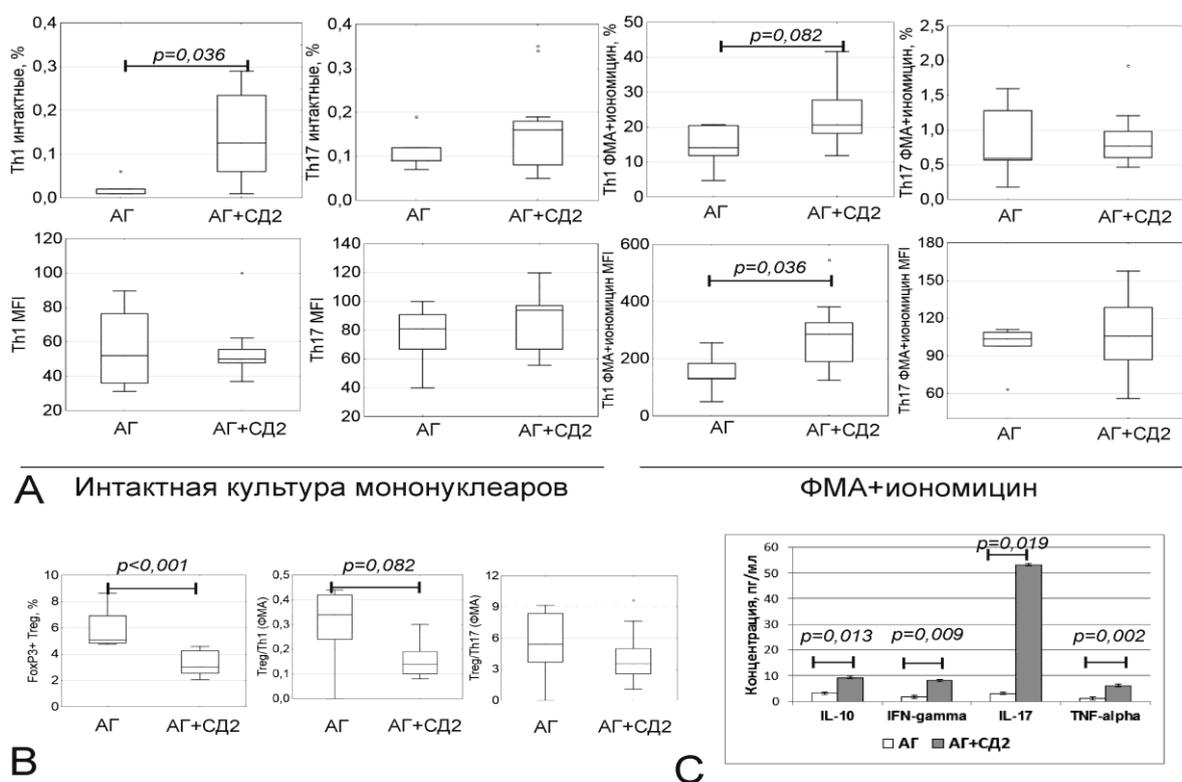


Рисунок 10 – Содержание субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов и сывороточная концентрация цитокинов

Примечания - (А) – Содержание (верхний ряд) и средняя интенсивность флуоресценции (MFI) (нижний ряд) Th1- и Th17-лимфоцитов в интактной культуре мононуклеарных лимфоцитов и после стимуляции форобол-12-миристан-13-ацетатом с иономицином у пациентов из группы 1 (AG+CD2) и группы 2 (AG). Указан процент клеток от общего количества CD4+ лимфоцитов в культуре клеток. (Б) – Содержание FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов (Treg) и соотношение между содержанием FoxP3+ Treg и Th1-, Th17-лимфоцитов при стимуляции форобол-12-миристан-13-ацетатом с иономицином у пациентов из группы 1 (AG+CD2) и группы 2 (AG). (С) – Концентрации цитокинов IL-10, IFN-gamma, IL-17 и TNF-alpha в сыворотке крови пациентов из группы 1 (AG+CD2) и группы 2 (AG).

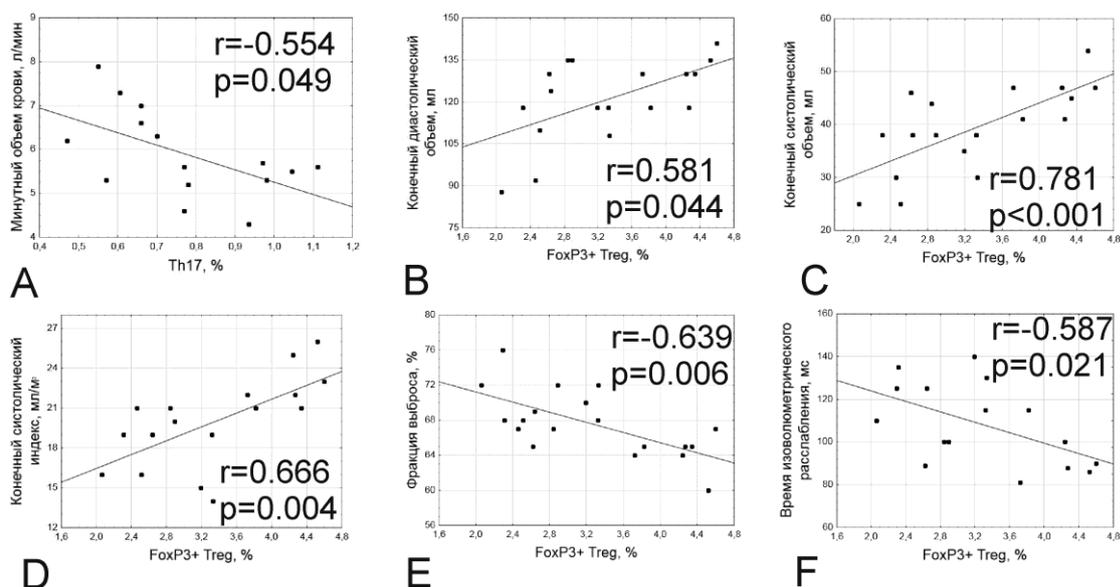


Рисунок 11 – Взаимосвязи между содержанием Th17-лимфоцитов, FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов и эхокардиографическими параметрами у пациентов группы 1

Среди всех диабетических пациентов из группы 1 диастолическая дисфункция была выявлена у 17 больных. У пациентов с диастолической дисфункцией мы обнаружили тенденцию к снижению содержания FoxP3+ Treg-лимфоцитов и соотношения между Treg-лимфоцитами и Th17-лимфоцитами по сравнению с диабетическими больными без диастолической дисфункции. При этом интенсивность продукции IL-17 в Th17-лимфоцитах, определенная по средней интенсивности флуоресценции, была ниже у пациентов с диастолической дисфункцией, что может рассматриваться как признак функционального истощения Th17-лимфоцитов (рисунок 12). Пациенты с диастолической дисфункцией характеризовались худшим контролем гипергликемии и более высокими значениями индекса висцерального ожирения по сравнению с пациентами с нормальным функциональным состоянием сердца. Выявленные изменения сопровождалось повышенным содержанием общего холестерина и триглицеридов в крови (таблица 13).

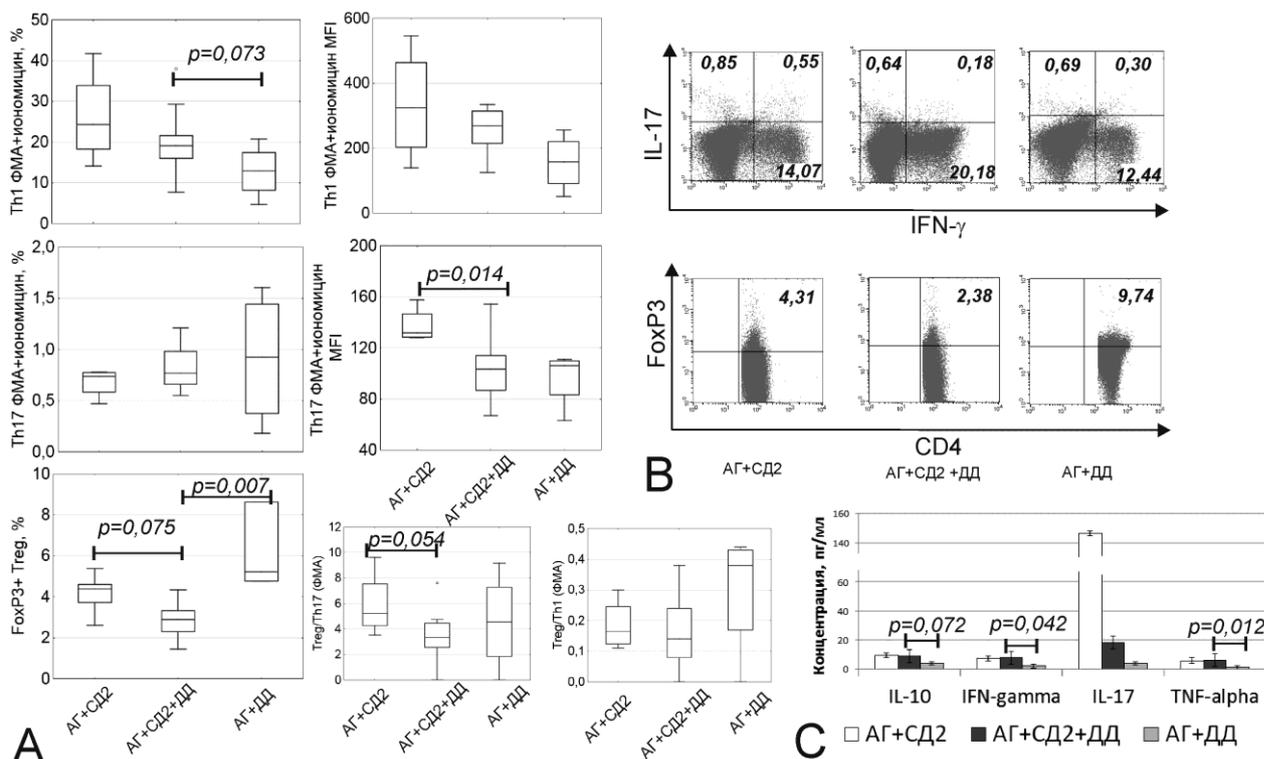


Рисунок 12 – Субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов и сывороточная концентрация цитокинов в зависимости от наличия диастолической дисфункции и сахарного диабета у пациентов

Примечания - (А) – Содержание и средняя интенсивность флуоресценции Th1- и Th17-лимфоцитов; содержание FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) и соотношение между содержанием FoxP3+ Treg и Th1-, Th17-лимфоцитов у пациентов. (В) – Примеры точечных диаграмм, отражающих содержание Th1-, Th17- и FoxP3+ Treg-лимфоцитов у пациентов. (С) – Концентрации цитокинов IL-10, IFN-gamma, IL-17 и TNF-alpha в сыворотке крови пациентов.

Таблица 2.9 – Характеристика пациентов в зависимости от наличия диастолической дисфункции, Me (Q1; Q3)

Параметр		Пациенты с	Пациенты с	Пациенты с	p
		АГ+СД 2 без ДД (n=8)	АГ+СД 2 с ДД (n=17)	АГ с ДД (n=11)	
Мужчины/женщины		6/2	10/7	8/3	
Возраст, лет		55,5 (46,5; 63,5)	57,0 (51,0; 62,0)	54,0 (47,0; 58,0)	p1=0,840 p2=0,251
ИМТ, кг/м2		31,5 (28,2; 32,4)	32,8 (29,4; 35,5)	29,9 (26,8; 35,8)	p1=0,152 p2=0,193
Окружность талии, см	мужчины	102,0 (96,0; 104,0)	106,0 (105,0; 110,0)	98,5 (88,0; 102,5)	p1=0,030 p2=0,030
	женщины	107,0 (105,0; 109,0)	107,5 (98,5; 110,0)	94,0 (87,0; 109,0)	p1=1,000 p2=0,629
Систолическое АД, мм рт. ст.		120,0 (113,0; 130,0)	140,0 (128,0; 147,0)	125,0 (110,0; 140,0)	p1=0,054 p2=0,203

Продолжение таблицы 13				
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,0 (76,0; 80,0)	83,0 (75,0; 90,0)	80,0 (70,0; 90,0)	p1=0,281 p2=0,762
Продолжительность СД 2, годы	3,0 (1,0; 9,0)	5,0 (0,5; 12,0)	-	p1=0,962
Продолжительность АГ, годы	1,0 (0,5; 10,0)	10,0 (9,0; 12,0)	7,0 (4,0; 10,0)	p1=0,071 p2=0,112
Инсулин, мкМЕ/мл	13,6 (9,9; 24,0)	19,8 (10,5; 28,1)	6,0 (5,4; 14,8)	p1=0,536 p2=0,016
Глюкоза, мМ	6,6 (5,2; 8,0)	8,5 (7,3; 10,0)	5,6 (4,7; 7,2)	p1=0,098 p2=0,002
НОМА-IR	4,1 (3,3; 8,6)	5,6 (4,7; 9,4)	2,6 (1,8; 5,1)	p1=0,328 p2=0,016
НbA1c, %	6,7 (6,1-7,1)	9,2 (8,3; 10,3)	5,8 (5,5; 6,5)	p1=0,036 p2=0,001
Общий холестерин, мМ	4,9 (4,7; 5,9)	6,4 (5,1; 7,1)	6,9 (5,6; 7,3)	p1=0,069 p2=0,316
Триглицериды, мМ	1,8 (1,5; 2,2)	2,7 (1,8; 3,3)	2,1 (1,2; 2,3)	p1=0,047 p2=0,051
Холестерин ЛПНП, мМ	3,2 (2,8; 4,1)	3,6 (3,0; 4,8)	4,7 (4,4; 5,1)	p1=0,305 p2=0,169
Холестерин ЛПВП, мМ	0,9 (0,7; 1,2)	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,8; 1,3)	p1=0,238 p2=0,928
ЛПНП/ЛПВП	3,1 (2,6; 5,0)	3,4 (2,6; 4,4)	3,7 (3,0; 5,6)	p1=0,851 p2=0,260

Примечание – p1 – уровень значимости различий между пациентами с СД с наличием и отсутствием ДД; p2 – уровень значимости различий между пациентами с АГ+ДД и СД+ДД.

Учитывая, что у ряда пациентов из группы 2 также была выявлена диастолическая дисфункция (у 11 пациентов из 14, включенных в исследование), следующей целью нашего исследования стало определить, чем различаются метаболические и иммунологические параметры при наличии диастолической дисфункции у пациентов с АГ и у пациентов с сочетанием АГ и СД 2-го типа. Помимо того, что для диабетических пациентов с диастолической дисфункцией было характерно состояние гиперинсулинемии, гипергликемии и инсулинорезистентности в соответствии с индексом НОМА-IR [109, 110], в данной группе мы выявили повышенные значения окружности талии и индекса висцерального ожирения по сравнению с пациентами с АГ и диастолической дисфункцией (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика пациентов высокого и очень высокого кардиометаболического риска с антропометрическими признаками избыточной массы тела и ожирения, Ме (Q1; Q3)

Параметр	Пациенты с избыточной массой тела (n=16)	Пациенты с ожирением (n=23)	p
Пол, муж/жен	9/7	7/16	0,185
Возраст, лет	60,0 (52,0; 64,0)	60,5 (56,0; 63,0)	0,965
Продолжительность АГ, лет	7,5 (5,0; 13,5)	13,0 (10,0; 20,0)	0,152
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	120 (120; 134)	128 (120; 138)	0,381
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	76 (70; 80)	80 (77; 80)	0,381
Блокаторы РААС, n (%)	9 (56,3 %)	14 (60,9 %)	1,000
Антагонисты кальция, n (%)	3 (18,8 %)	11 (47,8 %)	0,093
Селективные β1-адреноблокаторы, n (%)	6 (37,5 %)	9 (43,5 %)	1,000
Диуретики, n (%)	6 (37,5 %)	10 (43,4 %)	0,752
СД 2-го типа, n (%)	8 (50 %)	14 (61 %)	0,531
Продолжительность СД 2-го типа, лет	4,0 (1,0; 11,0)	10,0 (3,0; 14,0)	0,143
Ишемическая болезнь сердца, n (%) (стенокардия напряжения II-III ФК)	9 (56 %)	11 (48 %)	0,478
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	10 (63 %)	14 (61 %)	1,000
hsCRP, мг/л	3,67 (1,98; 6,27)	3,99 (1,59; 9,38)	0,969
ИМТ, кг/м ²	28,60 (27,10; 29,32)	32,35 (31,20; 33,20)	<0,001
Окружность талии, см	99,5 (94,5; 105,0)	105,0 (96,5; 110,5)	0,069
Глюкоза натощак, мМ	5,7 (4,9; 6,9)	5,9 (5,4; 7,7)	0,671
Инсулин, мкМЕ/мл	11,35 (7,68; 17,35)	11,91 (9,17; 18,39)	0,821
С-пептид, нг/мл	3,01 (1,84; 3,22)	2,41 (2,15; 4,37)	0,382

Продолжение таблицы 14				
НbA1c, %	8,00 (6,47; 9,21)	6,95	(5,88; 8,34)	0,241
ОХС, мм	4,76 (4,36; 5,36)	5,35	(4,56; 5,91)	0,222
ТГ, мм	1,49 (1,29; 2,60)	1,78	(1,38; 2,45)	0,531
ЛНП, мм	3,18 (2,33; 3,54)	3,10	(2,72; 4,06)	0,451
ЛВП, мм	1,08 (0,96; 1,16)	1,15	(0,87; 1,31)	0,707
ЛНП/ЛВП	2,95 (2,31; 3,27)	2,75	(2,24; 3,43)	0,891
FoxP3+ Treg, %	3,27 (2,77; 4,75)	2,81	(2,41; 4,45)	0,460

Примечание – р – уровень значимости различий между пациентами с СД с наличием и отсутствием ДД.

Это сопровождалось увеличением концентрации IL-10, TNF- α и IFN- γ в сыворотке крови, а также увеличением содержания IFN- γ + Th1-лимфоцитов в интактной культуре мононуклеарных лейкоцитов и снижением содержания FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов (рисунок 12).

Наши данные согласуются с новой парадигмой, согласно которой важная роль в развитии ХСН с сохранной фракцией выброса отводится системному воспалению. Так, Вечер Р.М. и соавт. (2013) показали, что при стрептозотоцининдуцированном диабете у мышей была отмечена аккумуляция CD3+-лимфоцитов в ткани сердца, что коррелировало со снижением сократимости левого желудочка и конечного систолического давления и увеличением жесткости [111].

Полученные результаты нашей работы указывают на то, что ожирение является одним из ведущих патогенетических факторов развития иммунорегуляторного дисбаланса у пациентов высокого кардиометаболического риска.

Известно, что увеличение содержания hsCRP более 3 мг/л является общепризнанным маркером высокого кардиоваскулярного риска [112]. Мы провели исследование содержания FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов и адипокинов у пациентов в зависимости от концентрации hsCRP в сыворотке. Пациенты с

концентрацией $hsCRP \geq 3$ мг/л характеризовались сниженным содержанием FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов в периферической крови в сравнении с пациентами, у которых уровень в крови $hsCRP$ был ниже 3 мг/л ($p=0,048$) (рисунок 13).

Проведенный ROC-анализ показал, что содержание FoxP3+ Treg менее 3,18% позволяет выявить среди пациентов с ожирением и избыточной массой тела тех, кто характеризуется повышением концентрации $hsCRP \geq 3$ мг/л (чувствительность определения составила 74%; специфичность – 68%) (рисунок 14).

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением не различались по основным клинико-метаболическим характеристикам, за исключением значений ИМТ и окружности талии. Дальнейший анализ был проведен в объединенной выборке пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени.

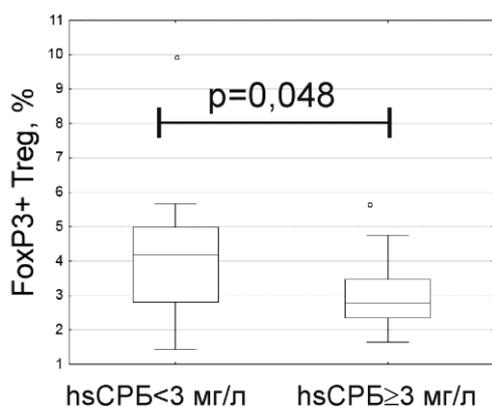
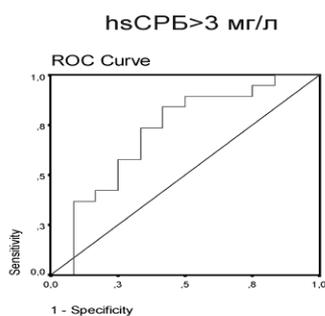


Рисунок 13 – Содержание FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов в сыворотке у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от концентрации $hsCRP$



Величина cut-off FoxP3+ Treg < 3,18%
 AUC: 0,715
 95% CI: 0,517-0,913
 Чувствительность: 0,74
 Специфичность: 0,68

Рисунок 14 – ROC-анализ. Определение порогового значения (величины cut-off) содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов для выявления пациентов с повышенной концентрацией $hsCRP$ в сыворотке

Мы выделили подгруппы, различающиеся по содержанию FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов (подгруппа 1: пациенты с уровнем FoxP3+ Treg<3,18%; подгруппа 2: пациенты с уровнем FoxP3+ Treg>3,18%). Межгрупповых различий по соотношению мужчин и женщин и числу пациентов на терапии статинами обнаружено не было. Количество пациентов с СД 2-го типа, ИБС и документированным атеросклерозом сонных артерий также было сопоставимым (рисунок 15).

По данным корреляционного анализа у пациентов с уровнем FoxP3+ Treg<3,18% (подгруппа 1) была выявлена прямая взаимосвязь между содержанием FoxP3+ Treg-лимфоцитов и ХС-ЛВП ($R_s=0,564$; $p=0,012$) и обратная – между содержанием FoxP3+ Treg и соотношением ХС-ЛНП/ХС-ЛВП (рисунок 16).

Следующий этап нашего исследования был направлен на выявление возможных гендерных различий в подгруппах пациентов с различным содержанием FoxP3+ Treg лимфоцитов. Мужчины и женщины в подгруппе 1, характеризовались более высокой концентрацией hsCRP в сыворотке ($p=0,022$ и $p=0,026$, соответственно) (таблица 15).

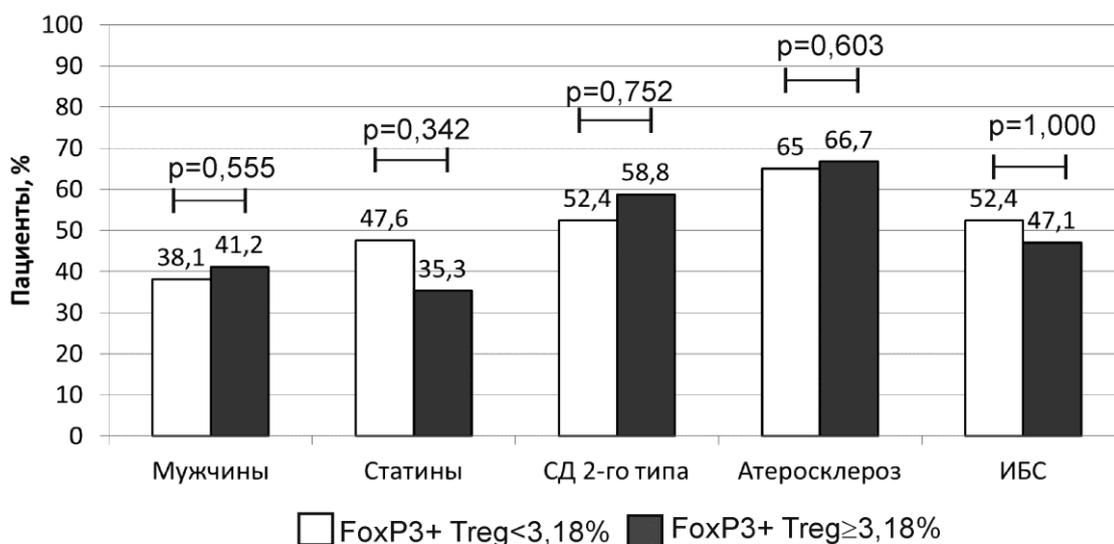


Рисунок 15 – Относительная доля пациентов мужского пола; пациентов, принимающих статины; пациентов с СД 2-го типа; пациентов с атеросклерозом; пациентов с ИБС в подгруппах с различным содержанием FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов

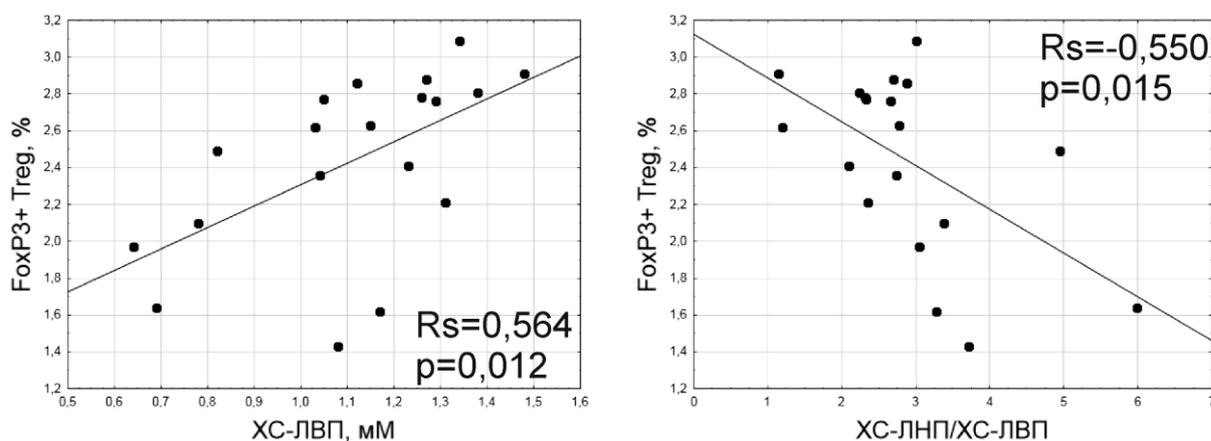


Рисунок 16 – Взаимосвязи между содержанием FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов и параметрами липидного спектра у пациентов с уровнем FoxP3+ Treg<3,18%

Таблица 15 – Характеристики пациентов (мужчин и женщин) в зависимости от содержания FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов в циркуляции, Ме (Q1; Q3)

Параметр	FoxP3+ Treg<3,18%		FoxP3+ Treg>3,18%	
	Мужчины (n=8)	Женщины (n=13)	Мужчины (n=7)	Женщины (n=10)
Возраст, лет	56,5 (51,5; 60,5)	61,0 (59,0; 63,0)	63,0 (54,0; 66,0)	61,5 (57,0; 62,0)
hsCRP, мг/л	6,23 (2,91; 7,81)	7,87 (3,29; 10,76)	2,33 (1,76; 3,67) #	1,59 (1,20; 4,14)#
ИМТ, кг/м ²	30,67 (28,00; 32,52)	32,35 (31,09; 32,82)	29,32 (28,37; 32,02)	30,12 (29,40; 31,20)
Окружность талии, см	105,0 (98,0; 111,0)	105,0 (98,0; 110,0)	102,0 (96,0; 106,0)	92,0 (91,0; 96,0) #
Глюкоза натощак, мм	5,4 (5,0; 7,3)	5,90 (5,10; 6,92)	5,80 (4,80; 6,79)	5,90 (5,40; 6,90)
Инсулин, мкМЕ/мл	6,69 (8,68; 15,43)	11,91 (9,58; 18,41)	13,45 (7,13; 16,58)	9,47 (7,68; 18,39)
С-пептид, нг/мл	2,41 (1,97; 3,24)	3,37 (2,15; 4,37)	2,44 (2,25; 2,98)	3,03 (0,98; 3,29)
НьА1с, %	6,90 (6,36; 6,90)	7,40 (7,00; 8,98)	7,23 (5,11; 7,70)	8,30 (5,70; 9,26)
ОХС, мм	5,17 (4,21; 5,91)	5,39 (4,80; 5,81)	4,74 (4,60; 4,77)	4,99 (3,10; 6,53)
ТГ, мм	1,97 (1,38; 2,48)	1,69 (1,38; 2,71)	1,63 (1,39; 1,92)	1,38 (0,97; 2,14)
ЛНП, мм	3,04 (2,58; 3,75)	3,10 (2,58; 3,83)	2,86 (2,70; 3,13)	3,42 (1,80; 4,46)
ЛВП, мм	0,93 (0,74; 1,09)	1,26 (1,15; 1,34)*	1,00 (0,96; 1,10)	1,06 (0,90; 1,34)
ЛНП/ЛВП	2,97 (2,70; 4,17)	2,35 (2,10; 3,01)	2,93 (2,28; 3,26)	3,22 (1,68; 3,46)

Примечание – # - уровень значимости различий между пациентами одного пола p<0,05; * - уровень значимости различий между мужчинами и женщинами p<0,05.

Окружность талии была больше у женщин подгруппы 1 по сравнению с женщинами в подгруппе 2 ($p=0,025$), тогда как у мужчин обеих подгрупп различия по окружности талии отсутствовали. Примечательно, что только в подгруппе 1 пациенты-мужчины характеризовались более низким содержанием ХС-ЛВП по сравнению с женщинами ($p=0,005$). Выявленные гендерные различия по уровню ХС-ЛВП согласуются с данными когортных исследований и международными рекомендациями. Как показывают наши данные, эти различия отсутствуют в группе пациентов с содержанием $\text{FoxP3}^+ \text{Treg} > 3,18\%$. Кроме того, среди пациентов подгруппы 2 содержание $\text{FoxP3}^+ \text{Treg}$ у мужчин проявляло тенденцию к более высоким значениям, в сравнении с женщинами (рисунок 17).

Хотя по данным экспериментальных и клинических исследований показано, что при ожирении имеет место снижение содержания $\text{FoxP3}^+ \text{T}$ -регуляторных лимфоцитов в жировой ткани, широко представленных в стромально-сосудистой фракции жира при нормальном весе [113], сведения о том, как изменяется содержание Treg в периферической крови при ожирении, крайне немногочисленны [114]. Вместе с тем, потенциально они могли бы иметь важное значение для стратификации кардиометаболического риска у пациентов с ожирением, что представляет собой важную и недостаточно изученную научную проблему.

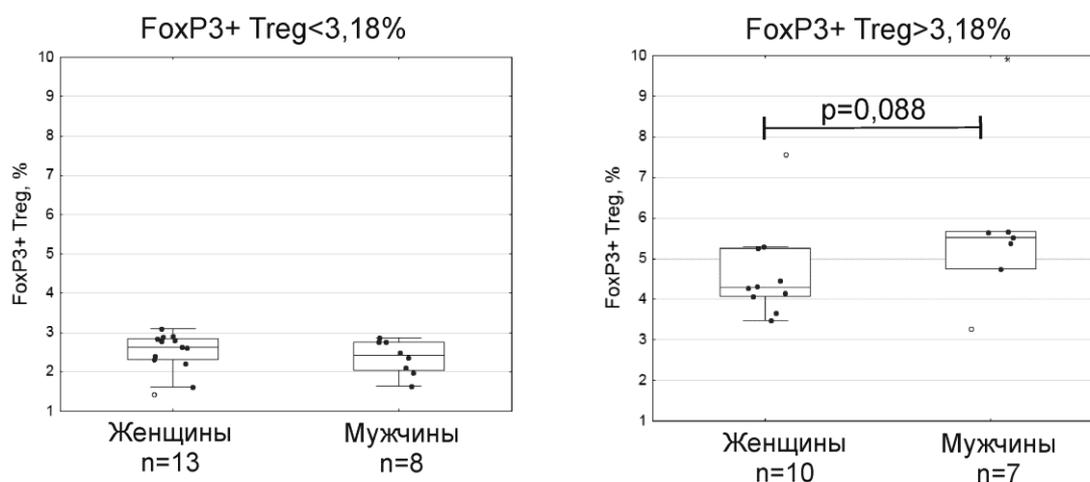


Рисунок 17 – Содержание $\text{FoxP3}^+ \text{T}$ -регуляторных лимфоцитов в подгруппах пациентов в зависимости от пола

Увеличение содержания hsCRP более 3 мг/л является общепризнанным маркером высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [112]. Имеются данные о том, что $\text{CD4}^+ \text{FoxP3}^+$ лимфоциты могут вносить важный вклад в атерогенез, и снижение их содержания

ассоциируется с повышенным риском острых коронарных событий [115]. В нашем исследовании мы показали, что снижение содержания Treg при ожирении ниже 3,18% может идентифицировать пациентов с повышенным содержанием hsCRP при высокой чувствительности и специфичности. В отличие от hsCRP, Treg играют защитную роль при развитии метавоспаления при ожирении и атерогенезе, поэтому выявление факторов, которые потенциально могут влиять на содержание Treg у пациентов с ожирением, представляется важным для разработки возможных подходов к коррекции провоспалительных изменений [116].

Мы впервые показали наличие гендерных различий взаимосвязи между количеством циркулирующих Treg с концентрацией ХС-ЛВП у пациентов АГ высокого и очень высокого риска с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени. На это указывают данные корреляционного анализа и более высокое содержание ХС-ЛВП у мужчин с Treg > 3,18%. Данные исследований последних нескольких лет свидетельствуют о том, что выявленные закономерности имеют патогенетическое обоснование. Метаболизм Treg в значительной степени зависит от окислительного фосфорилирования жирных кислот в митохондриях (в отличие от Т-эффекторов, привязанных к аэробному гликолизу). Показано, что Treg характеризуются высоким уровнем экспрессии скэвенджер-рецепторов класса В типа I (SR-BI) на своей поверхности, что позволяет им связывать и поглощать ЛВП в больших количествах по сравнению с другими популяциями Т-лимфоцитов. Молекулярные механизмы, лежащие в основе влияния ЛВП на функцию Treg, остаются мало изученными. Выдвигаются предположения, что в роли активаторов Treg может выступать такие компоненты ЛВП как олеиновая кислота, апобелок А1 или сфингозин-1-фосфат [117, 118].

Роль пониженного содержания ЛВП как фактора риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий до настоящего времени не является очевидной. Существующие подходы к коррекции уровня ЛВП (ниацин, фибраты, миметики ЛВП и др.) требуют четкого выделения целевой популяции пациентов для того, чтобы потенциальная польза от назначения препаратов превосходила возможные побочные эффекты терапии [119]. Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что низкое содержания FoxP3+ Treg-лимфоцитов может являться одним из возможных биомаркеров для определения пациентов повышенного кардиоваскулярного риска, требующих коррекции сниженного уровня ХС-ЛВП.

Интерес представляют обнаруженные в нашей работе гендерные различия по количеству Treg в подгруппе пациентов с содержанием FoxP3+ Treg > 3,18%. Показано,

что у женщин воспалительные процессы протекают более активно, чем у мужчин. Современные гипотезы отчасти объясняют это влиянием фактора FoxP3, локализованного в X-хромосоме, и гормональными колебаниями [120]. Все женщины, включенные в наше исследование, были в периоде постменопаузы. В то же время, жировая ткань при ожирении является источником продукции эстрогенов, опосредованной работой фермента ароматазы в белой жировой ткани. Показано, что эстрогены усиливают работу Treg-лимфоцитов [121]. Нами обнаружено, что женщины с содержанием FoxP3+ Treg > 3,18% характеризовались меньшей окружностью талии, в сравнении с женщинами с содержанием FoxP3+ Treg < 3,18%, тогда как у мужчин различий по окружности талии, которая является косвенным признаком абдоминального ожирения, выявлено не было. С одной стороны, значительный объем абдоминального жирового депо является важным фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, с другой – в ряде случаев может оказывать относительный протективный эффект, способствуя поддержанию функционирования Treg у пациентов с ожирением. Факторы, потенциально вовлеченные в данный процесс, и возможные механизмы формирования гендерных особенностей работы Treg, требуют дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

Определение рационального комплекса параметров ЦВР. Для оценки факторов, приводящих к снижению функциональных возможностей и ауторегуляции сосудов головного мозга и почек при артериальной гипертензии у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений необходимо было определить комплекс параметров ЦВР, удовлетворяющих ряду критериев, а именно: 1) комплекс должен быть оптимальным, информативным и легко вычисляемым; 2) комплекс должен включать параметры, характеризующие силу реакции на высоте теста и скорость ответной реакции после предъявления стандартизированного раздражителя (резервные возможности сосуда) и параметры, характеризующие восстановительные процессы после предъявления нагрузки (ауторегуляторные возможности сосуда); 3) комплекс должен быть не сложным для понимания и применения в практическом здравоохранении.

Были разработаны комплексные методы оценки двух составляющих ЦВР: цереброваскулярного резерва и ауторегуляторной способности артерий головного мозга (ГМ); предложены, обоснованы и рассчитаны коэффициенты и индексы. В комплекс оценки ЦВР были включены:

Показатели резерва мозгового кровотока (МК):

- Параметры, характеризующие силу ответной реакции артерии:

- коэффициент изменения скорости кровотока (КИС): абсолютный $КИС_{абс.} = V2 / V0$ или относительный $КИС_{отн.} = (V2 - V0) / V0 * 100\%$, где $V0$ – исходная ЛСК в СМА (см/с), $V2$ – ЛСК через 2 минуты ингаляции газов (см/с), где ЛСК здесь и далее – линейная скорость кровотока.

- коэффициент, отражающий процессы констрикции или дилатации артерий:
 $КИ RI_{отн.} = (RI2 - RI0) / RI0 * 100\%$, где $RI0$ – резистивный индекс в средней мозговой артерии (СМА) исходно, $RI2$ – резистивный индекс в СМА через 2 минуты ингаляции газов.

• Параметры, характеризующие скорость ответной реакции артерии во время предъявления тестовой нагрузки:

- тестовая скорость изменения (ТСИ) ЛСК: $ТСИ ЛСК = (V2 - V0) / T$, где $V0$ – исходная ЛСК в СМА (см/с), $V2$ – ЛСК через 2 мин ингаляции (см/мин), T – время (мин).

Кроме того, были предложены, обоснованы и рассчитаны коэффициенты, позволяющие количественно оценить процессы восстановления ЛСК в артерии после нагрузочного теста (комплексная количественная оценка фазы ауторегуляции СМА).

Показатели ауторегуляции МК:

• Параметры, характеризующие восстановительную реакцию артерии:

- индекс восстановления (ИВ) ЛСК: $ИВ ЛСК = V0 / V4$, где $V0$ – исходная ЛСК в СМА (см/с), $V4$ – ЛСК через 4 минуты от начала исследования (см/с);

- скорость восстановления ЛСК: $СВ ЛСК = |(V2 - V4)| / Tв$, где $V2$ – ЛСК через 2 минуты ингаляции (см/с), $V4$ – ЛСК через 2 минуты после ингаляции (см/с), $Tв$ – время контролируемого восстановления (мин).

Коэффициент, учитывающий влияние изменения системного АД на резерв МК:

- нормализованный к АД ответ резерва (НОР): $НОР = (V2 - V0) / (V0 * (САД2 - САД0))$, где $V0$ – исходная ЛСК в СМА (см/с), $V2$ – ЛСК через 2 минуты ингаляции (см/с), $САД0$ – исходное систолическое АД (мм рт. ст.), $САД2$ – систолическое АД через 2 минуты ингаляции (мм рт. ст.).

Важно отметить два обстоятельства: 1) предлагаемые комплексные методы оценки ЦВР носят количественный характер, содержит конкретные и четкие диагностические критерии; 2) предлагаемые коэффициенты и индексы, как в комплексе, так и отдельно, являются универсальными и могут применяться при оценке ЦВР с использованием любого вида нагрузочных тестов – физических, химических, включая медикаментозные, и психофизиологических стимулов.

Классификация цереброваскулярной реактивности у пациентов с АГ. При анализе данных исследования ЦВР, представленных в предыдущем разделе, у пациентов с АГ были выявлены различные типы нарушения ответных и ауторегуляторных реакций на нагрузочные тесты. При оценке коэффициентов и индексов ЦВР, обращала на себя внимание неоднородность общей выборки по параметрам: КИСотн., КИСабс., ТСИ и ИВ. Для иллюстрации того, как были классифицированы параметры, на рисунке 18 приведены этапы оценки общей выборки пациентов и каждой из совокупностей в генеральной выборке (на примере коэффициента относительного изменения скорости кровотока при гипероксии). Гистограммы значений КИСотн. при гипероксии характеризуют выборку здоровых добровольцев, где 90-й перцентиль, равный -19,8% (округлен до целого значения для удобства использования нормального значения на практике до -20%) был принят за крайнюю точку нормального значения КИСотн. при гипероксии, а графики распределения выборки пациентов с АГ на группы демонстрируют статистически значимое разделение выборки на 3 различные совокупности: группа с нормальной реакцией (группа 3) - КИСотн. $ЗД \leq -20\%$ ($p=0,13$ при сравнении с группой ЗД); группа со снижением ответной реакции (группа 1) - КИСотн. более -20% ($p=0,00$) и группа с «извращенной» реакцией - отсутствием изменения или повышением ЛСК при гиперкапнии, где значения КИСотн. были близки к 0 ($p=0,001$) (рис. 2.11, 2.12). На следующем этапе статистического анализа был проведен дисперсионный анализ между тремя группами, продемонстрировавший статистически значимые различия между тремя группами ($p=0,001$). Аналогично был проведен статистический анализ всех значений параметров ЦВР, полученных в исследовании. Выявленные достоверные различия показателей ЦВР позволили разработать и предложить новую классификацию вариантов ЦВР у пациентов с АГ.

Классификация вариантов цереброваскулярной реактивности.

А) Варианты ЦВР у пациентов с АГ при проведении гипероксического теста:

1) Фаза резерва:

по силе реакции (абсолютному или относительному изменению скорости кровотока): тип А – нормальная реакция (КИСотн. $\leq -20\%$); тип В – снижение ответной реакции ($-20\% < \text{КИСотн.} < 0\%$); тип С – «извращенная» реакция - отсутствие изменения или повышение ЛСК (КИСотн. $\geq 0\%$) (рисунок 19).

по скорости реакции: нормальная реакция (ТСИ ЛСК $\leq -0,12$ см/с за 1с или $\leq -7,2$ см/с за 1 мин.); замедленная реакция (ТСИ ЛСК $> -0,12$ или $> -7,2$ см/с за 1 мин.).

2) Фаза ауторегуляции:

по периоду восстановления: нормальное восстановление (ИВ ЛСК $\geq 1,0$);
замедленное восстановление (ИВ ЛСК $< 1,0$).

Б) Варианты ЦВР у пациентов с АГ при проведении гиперкапнического теста:

1) Фаза резерва:

по силе реакции (абсолютному или относительному изменению скорости кровотока): тип А – нормальная реакция ($50\% \leq \text{КИСотн.} < 70\%$); тип В – снижение ответной реакции ($\text{КИСотн.} < 50\%$); тип С – гиперергическая реакция - чрезмерное увеличение скорости кровотока ($\text{КИСотн.} \geq 70\%$);

по скорости реакции: нормальная реакция ($15,0 \leq \text{ТСИ ЛСК} \leq 24,0$ см/с за 1 мин. или $0,25 \leq \text{ТСИ ЛС} \leq 0,40$ см/с за 1с); замедленная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} < 15,0$ см/с за 1 мин. или $< 0,25$ см/с за 1с); ускоренная реакция ($\text{ТСИ ЛСК} > 24,0$ см/с за 1 мин. или $> 0,40$ см/с за 1с).

2) Фаза ауторегуляции:

по периоду восстановления: нормальное восстановление (ИВ ЛСК $\geq 1,0$);
замедленное восстановление (ИВ ЛСК $< 1,0$).

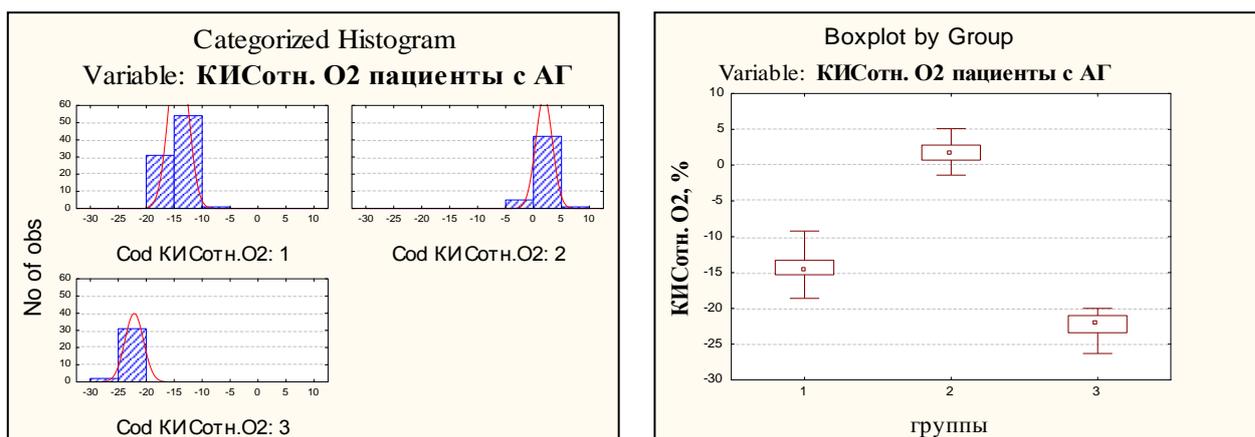


Рисунок 2.11 – Распределение выборки пациентов на группы по значению КИСотн. и результаты дисперсионного анализа групп со сниженной (1), «извращенной» (2) и нормальной (3) реакциями артерий головного мозга у пациентов с АГ при гипероксии

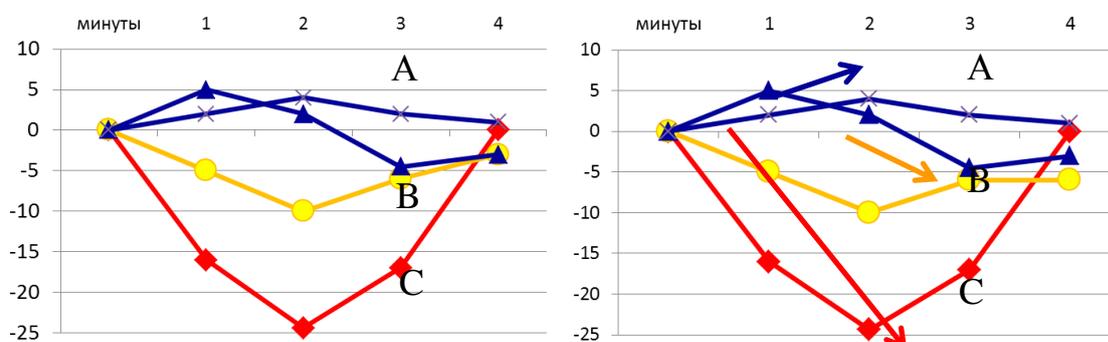


Рисунок 19– Типы реакций кровотока по средней мозговой артерии у пациентов с АГ при гипероксии, классифицирующий параметр – КИСотн

Примечание – А – нормальный тип (КИСотн. $\leq -20\%$), В – тип снижение ответной реакции ($-20\% < \text{КИСотн.} < 0\%$); С 1 и С 2 – тип «извращенная» реакция - отсутствие изменений или повышение скорости кровотока (КИСотн. $\geq 0\%$), частота встречаемости 2-67%.

Особенности ЦВР у пациентов с АГ продолжительностью менее и более 5 лет, при сочетании АГ с СОАГС и у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Многообразие выявленных статистически значимых изменений параметров ЦВР в различных группах с АГ позволили провести сравнительный анализ частоты встречаемости различных видов нарушений с использованием разработанных методов оценки ЦВР и новой классификации. Пациенты были разделены на 4 группы: АГ с продолжительностью заболевания менее 5 лет ($n=36$) и более 5 лет ($n=64$); АГ в сочетании с СОАГС ($n=24$) и группа пациентов с РАГ ($n=40$). Группы пациентов были сопоставимы по заинтересованным параметрам, например, возрасту $48,6\pm 5,4$; $49,2\pm 8,9$; $51,7\pm 8,9$ и $50,4\pm 7,9$ лет, $p=0,61$ и др.

На рисунке 20 представлена частота встречаемости нарушений ЦВР по силе и скорости ответных реакций при нагрузочных тестах (фаза резерва). При проведении гипероксического теста статистически значимо снижается процентное соотношение нормальной реакции в группе АГ > 5 лет по сравнению с группой АГ < 5 лет ($\chi^2=17,53$, $p=0,000$ и $\chi^2=21,04$, $p=0,000$) и, соответственно, возрастает число случаев с патологическими типами реакции: значимо увеличивается число «извращенных» реакций ($\chi^2=72,3$, $p=0,000$). При присоединении к синдрому АГ СОАГС в 3 раза сокращается число нормальных реакций ($\chi^2=6,44$, $p=0,011$). Соотношение типов ЦВР меняется количественно в иную сторону, когда АГ становится резистентной к терапии: статистически значимо возрастает число встречаемости «извращенного» типа реакции ($\chi^2= 30,50$, $p=0,0001$).

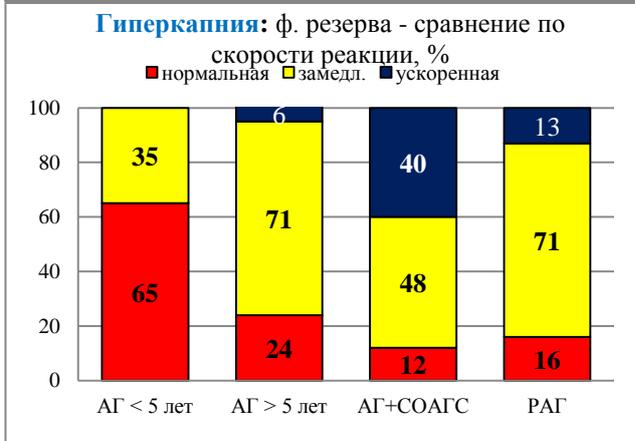
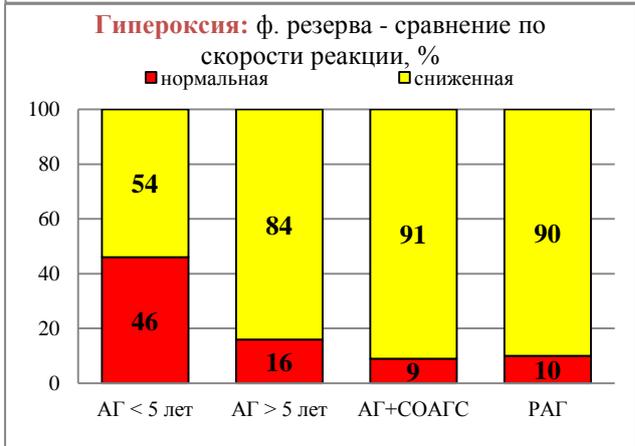
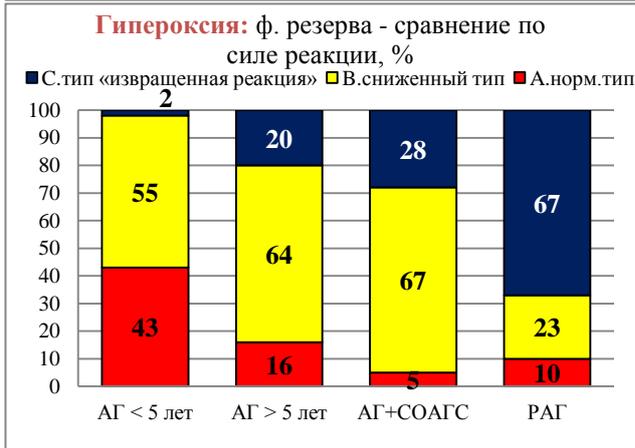
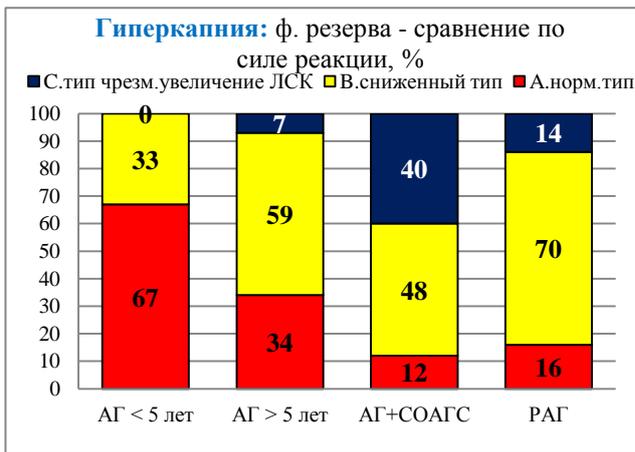


Рисунок 20 – Сравнение параметров фазы резерва по изменению силы и скорости тестовой реакции ЦВР (классифицирующие параметры - КИСотн. и ТСИ ЛСК)

При гиперкапническом тесте статистически значимо снижается процентное соотношение нормальной реакции в группе АГ > 5 лет по сравнению с группой АГ < 5 лет ($\chi^2=20,48$, $p=0,000$ и $\chi^2=34,03$, $p=0,0001$), и возрастает число случаев с патологическими типами реакции: значимо увеличивается число сниженных реакций ($\chi^2=13,61$, $p=0,000$ и $\chi^2=5,04$, $p=0,005$), «извращенных» реакций ($\chi^2=88,10$, $p=0,000$) и «ускоренных» типов реакций ($\chi^2=92,01$, $p=0,0001$). В группе пациентов с сочетанием АГ и СОАГС сила ответной реакции также меняется: более чем в 2 раза сокращается число нормальных реакций ($\chi^2=11,03$, $p=0,001$ и $\chi^2=4,88$, $p=0,027$ и высоко значимо - более чем в 5 раз - увеличивается число «извращенных» реакций ($\chi^2=30,29$, $p=0,000$ и $\chi^2=32,64$, $p=0,0001$). При РАГ снижается частота нормальных реакций ($\chi^2=8,64$, $p=0,003$ и $\chi^2=2,0$, $p=0,157$) за счет, главным образом, увеличения числа ускоренной реакции ($\chi^2=68,82$, $p=0,0001$). При сравнительном анализе параметров постнагрузочного восстановления МК (рисунок 21) выявлено нарушение ауторегуляторных процессов во всех 4-х группах со значимым увеличением числа нарушений восстановительной реакции.

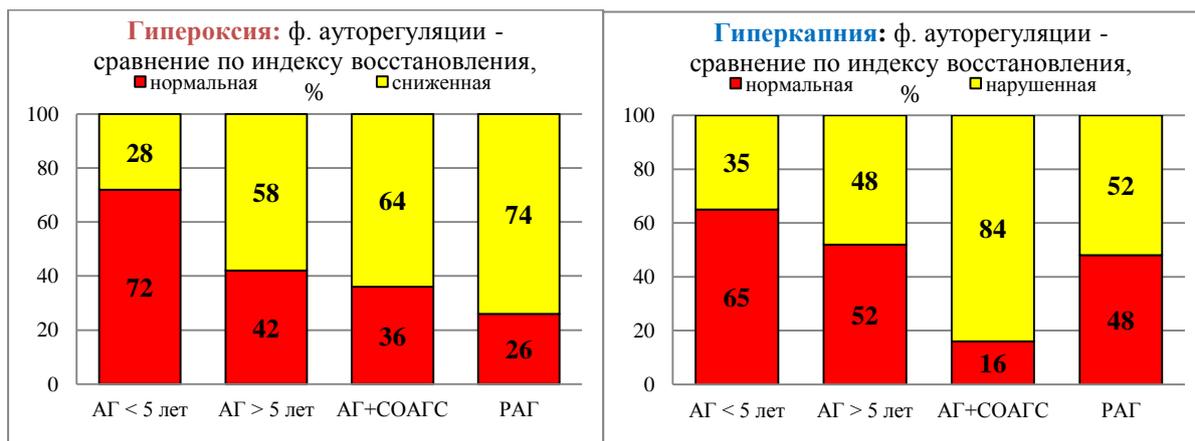


Рисунок 21 – Сравнение параметров фазы восстановления по изменению силы ауторегуляторной реакции ЦВР (классифицирующий параметр – ИВ ЛСК)

Мы так же наблюдали значимые изменения частоты встречаемости у пациентов с АГ при наличии у них СД 2 типа: гипероксический тест (классифицирующий параметр – КИСотн.), А тип / В тип / С1 и С2 типы – 8%, 47%, 50% соответственно, $p=0,016$; гипероксический тест (классифицирующий параметр – ТСИ ЛСК) - нормальная реакция / замедленная реакция – 16% / 84%, $p=0,001$.

Суммируя все сказанное выше, в данном фрагменте исследования было установлено, что у пациентов с АГ определяются значимые изменения коэффициентов и индексов ЦВР по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев - снижение силы и скорости реакций в обеих фазах, характеризующих ЦВР – как в фазе резерва, так

и в фазе ауторегуляции. У пациентов с АГ были выявлены различные типы нарушения ответных и ауторегуляторных реакций на нагрузочные тесты. На основании интерпретации коэффициентов и индексов ЦВР была разработана классификация, учитывающая не только изменения ЛСК, но и скорость ответа артерии на предъявляемый тест, и критерии оценки фазы ауторегуляции. При сравнительном анализе ЦВР в группах пациентов с различной длительностью АГ, РАГ и сочетании АГ с СОАГС было установлено, что в каждой из этих групп определялся целый комплекс нарушений ЦВР касающийся, как фазы изменения МК в ответ на нагрузочные тесты гипероксии или гиперкапнии, так и фазы восстановления после прекращения действия нагрузочных стимулов. Частота встречаемости патологических реакций цереброваскулярного резерва и ауторегуляции возрастала от группы АГ с длительностью заболевания менее 5 лет к группам: АГ более 5 лет, при сочетании АГ с СОАГС и РАГ.

Дополнительные плеiotропные эффекты эндоваскулярной РД. Была изучена динамика матриксной металлопротеиназы (ММР), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 1 (ТИМП-1) и высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) после процедуры РД (таблица 16). Было выявлено, что изменений концентрации в сыворотке крови ТИМП-1 после вмешательства не наблюдалось. Динамика уровней ММР была разнонаправленной. В частности, уровень ММР-9 снижался через 6 месяцев после вмешательства ($p=0,013$), а далее снова нарастал; степень снижения уровня ММР-2 достигла статистической значимости к году наблюдения ($p=0,029$), но через два года нивелировалась ($p=0,188$). Средний уровень ТИМП-1 и ММР-2 на всех точках исследования находился в пределах референсных значений, тогда как уровень ММР-9 оставался повышенным. Средний уровень hs-CRP в динамике не выходил за рамки нормального диапазона. Степень снижения этого показателя по сравнению с исходным была статистически значимой на всех сроках наблюдения (через 6 мес. $p=0,011$; через 1 год $p=0,005$; через 2 года $p<0,001$), причем в динамике она увеличивалась. Уровень фактора некроза опухоли (ФНО- α) определялся исходно и через 12 мес. после РД и составил $5,2\pm 3,9$ пг/мл и $4,2\pm 3,5$ пг/мл соответственно ($p<0,004$), то есть значимо снижался в динамике наблюдения. Ранее Jekell A. в 2013 г. и др. не показали снижения уровней провоспалительных цитокинов и hs-CRP на фоне медикаментозной антигипертензивной терапии у больных с АГ и ГЛЖ [122], тогда как данное исследование выявило снижение уровней hs-CRP и ФНО- α под влиянием РД.

Таблица 2.12 – Динамика уровней MMP, ТИМП-1 и hs-CRP до и в динамике после РД (M±SD; Me [LQ; UQ])

Показатель	Исход	6 мес.	1 год	2 года
ТИМП-1, нг/мл	642,8 [525,8; 713,7]	572,8 [439,9; 728,3] p=0,312	574,6 [480,1; 701,3] p=0,584	596,7 [465,9; 752,7] p=0,855
MMP-9, нг/мл	288,5 [134,0; 649,0]	187,2 [42,4; 427,7] p=0,013	318,9 [166,3; 617,2] p=0,349	264,2 [161,2; 512,8] p=1,0
MMP-2, нг/мл	282,2 [234,3; 342,4]	275,2 [235,1; 349,8] p=0,457	249,2 [221,2; 277,8] p=0,029	255,2 [229,7; 282] p=0,188
hs-CRP, мг/л	4,52±3,31	3,03±2,79 p=0,011	2,74±2,54 p=0,005	2,44±1,91 p<0,001

Примечание – ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-9; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9; MMP-2 – матриксная металлопротеиназа-2; hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок; p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем.

Влияние РД на функцию почек. Поскольку принципом действия РД является повреждающее воздействие радиочастотной энергии на сосудистую стенку почечных артерий с одной стороны, а пациенты с РАГ тропны к быстрому развитию и прогрессированию почечной дисфункции вследствие повреждающего действия повышенного АД, с другой стороны, необходима оценка повреждающего и/или ренопротективного эффекта РД для функции почек. В единичных исследованиях с малым количеством участников продемонстрировано положительное влияние РД на функциональное состояние почек, но это обстоятельство требует дальнейшего изучения. В связи с этим, основной целью данного фрагмента нашего исследования было определение безопасности и вероятных нефропротективных эффектов процедуры РД почечных артерий.

В исследование были включены пациенты из основной группы пациентов с РАГ, которым была проведена РД и выполнена оценка функционального состояния и кровотока почек с помощью УЗИ почечных артерий, сегментарных артерий почек, динамической сцинтиграфии и лабораторных методов. Средний возраст исследуемых соответствовал основной группе и составлял 52,2±9,1 лет; индекс массы тела (ИМТ) – 32,8±6,4. В среднем пациенты принимали 4 группы антигипертензивных препаратов, включая диуретик. В группу входили пациенты с высокой степенью гипертензии без

клинически значимого нарушения функции почек. Исходные значения параметров пациентов с РАГ, которые исследовались в динамике после процедуры РД, представлены в таблицах 17-19. Оценивая доплерографические суммарные средние значения показателей правой и левой почек, следует отметить, что они были в пределах нормальных значений исходно, и не было выявлено каких-либо различий параметров кровотока в стволе ПА после процедуры РД, как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения.

Показатели максимальной скорости кровотока наиболее чувствительны к повреждению интимы сосуда и изменению его диаметра, поэтому отсутствие значимых изменений данной скорости свидетельствует, прежде всего, об отсутствии существенных повреждений ствола ПА – место непосредственного нанесения радиочастотных аблаций. При динамическом наблюдении было выявлено увеличение минимальных скоростей кровотока, статистически значимое в сегментарных артериях непосредственно после процедуры и сохраняющееся в отдаленные сроки. Важно отметить, что было зафиксировано высоко значимое снижение резистивных индексов в сегментарных артериях. Результаты персонифицированного анализа пациентов в течение всего периода наблюдения представлены на рисунке 22. Полученные результаты можно расценивать как отчетливый нефропротективный эффект процедуры РД, так как снижение величины резистивного индекса свидетельствует о снижении периферического сопротивления дистальных сосудов почек, что уменьшает нагрузку давлением и, следовательно, риск прогрессирования почечной недостаточности.

Таким образом, при доплерографическом контроле сосудистого русла почечных артерий до и после процедуры РД получены убедительные данные об отсутствии значимых изменений максимальных скоростных показателей кровотока в стволе ПА, а следовательно, отсутствии значимых посттравматических стенозированиях ствола ПА, что доказывает безопасность метода. Были выявлены нефропротективные эффекты процедуры РД в виде снижения внутрипочечного периферического сопротивления сосудов и увеличения дистального кровотока почек.

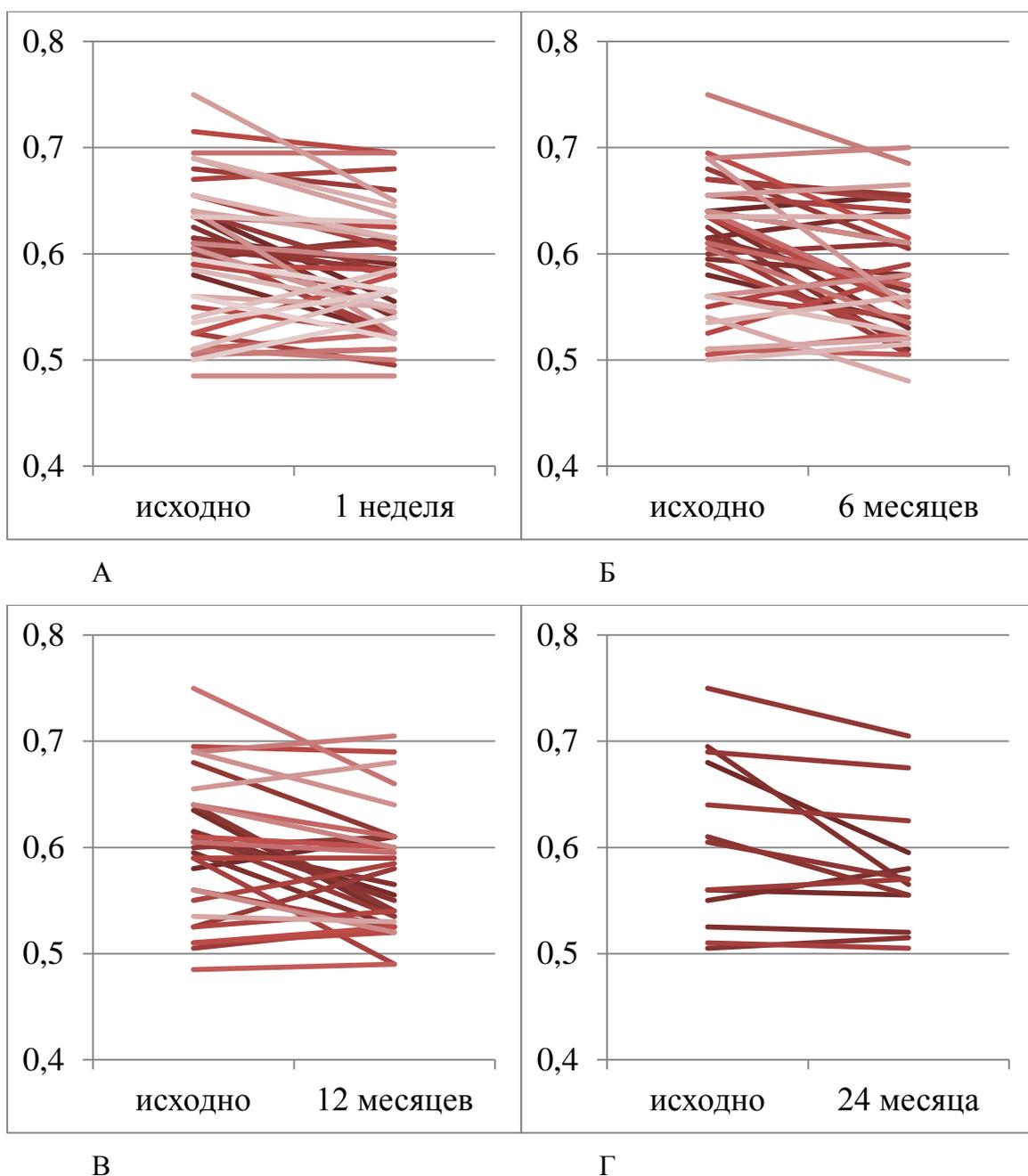


Рисунок 22 – Данные персонафицированной оценки резистивного индекса сегментарных артерий почек пациентов с резистентной АГ исходно, через 1 неделю (А), 6 месяцев (Б), 12 месяцев (В) и 24 месяца (Г) после радиочастотной денервации почечных артерий

По данным динамической реносцинтиграфии при оценке отдельной функциональной способности почек, все показатели были градуированы по суммарному заключению по параметрам: объемный кровоток, фильтрационная функция и эвакуаторная функция почек с разделением на группы – нарушения «есть» или «нет» (рисунок 23). При анализе таблиц сопряженности χ^2 видна тенденция к снижению числа случаев встречаемости

Таблица 17 – Допплерографические параметры кровотока почечных артерий пациентов с РАГ после РД

Параметры	Исходно		Через 1 неделю		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Через 24 месяца	
	M±SD		M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p
Vps. ствола ПА, см/с	79,9±21,4		79,9±21,4	0,82	81,5±21,9	0,85	83,0±20,7	0,34	90,2±18,7	0,19
Ved. ствола ПА, см/с	27,86±8,78		29,18±6,65	0,17	29,30±8,99	0,41	30,47±8,65	0,05	31,90±8,75	0,08
RI ствола ПА	0,65±0,13		0,63±0,07	0,14	0,63±0,07	0,09	0,61±0,10	0,16	0,65±0,06	0,18
Vps. сегм. артерий почек, см/с	43,25±8,86		43,34±8,72	0,92	42,51±7,99	0,32	44,18±9,89	0,64	48,30±7,96	0,10
Ved. сегм. артерий почек, см/с	17,34±4,05		18,42±4,25	0,01	17,79±4,56	0,42	18,74±4,64	0,06	19,75±3,36	0,01
RI сегм. артерий почек, см/с	0,60±0,07		0,57±0,06	0,00	0,58±0,06	0,04	0,57±0,06	0,01	0,59±0,06	0,04

Примечания – Vps. - пиковая систолическая скорость кровотока, ПА – почечная артерия, Ved. - конечная диастолическая скорость кровотока, RI – резистивный индекс; M±SD – среднее ± стандартное отклонение; p - уровень значимости различий значений.

Таблица 18 – Показатели уровней креатинина, скорости клубочковой фильтрации и 24-часовой протеинурии после РД

Показатели	Исходно		Через 1 неделю		Исходно		Через 6 месяцев		Исходно		Через 12 месяцев	
	M±SD	n	M±SD	p	M±SD	n	M±SD	p	M±SD	n	M±SD	p
Креатинин крови, ммоль/л	82,7±19,	56	82,7±18,1	1,00	84,1±20,2	48	82,5±19,4	0,34	82,2±18,4	41	86,2±23,8	0,11
СКФ, мл/мин/1,73 м2	81,7±15,6	51	81,2±14,9	0,76	80,4±15,1	41	81,9±17,4	0,46	81,2±14,4	34	77,2±15,7	0,06
Протеинурия, мг/дл	0,08±0,08	30	0,07±0,07	0,30	0,09±0,10	30	0,15±0,33	0,22	0,08±0,10	29	0,07±0,10	0,62

Примечания – СКФ – скорость клубочковой фильтрации; M±SD – среднее ± стандартное отклонение; n – число пациентов; p - уровень значимости различий значений.

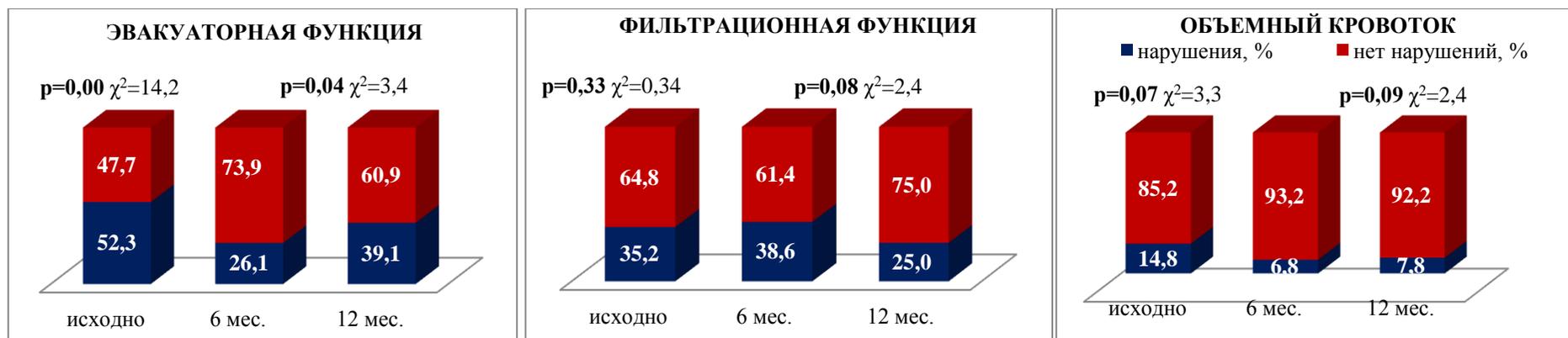


Рисунок 23 – Частота встречаемости нарушений функции почек по данным динамической нефросцинтиграфии исходно, через 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почек

Таблица 19 – Показатели уровней креатинина, скорости клубочковой фильтрации и 24-часовой протеинурии у пациентов с резистентной АГ исходно, через 1 неделю, 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Показатели	Исходно		Через 1 неделю		Исходно		Через 6 месяцев		Исходно		Через 12 месяцев	
	M±SD	n	M±SD	p	M±SD	n	M±SD	p	M±SD	n	M±SD	p
Креатинин крови, ммоль/л	82,7±19,6	56	82,7±18,1	1,00	84,1±20,2	48	82,5±19,4	0,34	82,2±18,4	41	86,2±23,8	0,11
СКФ, мл/мин/1,73 м2	81,7±15,6	51	81,2±14,9	0,76	80,4±15,1	41	81,9±17,4	0,46	81,2±14,4	34	77,2±15,7	0,06
Протеинурия, мг/дл	0,08±0,08	30	0,07±0,07	0,30	0,09±0,10	30	0,15±0,33	0,22	0,08±0,10	29	0,07±0,10	0,62

Примечания – СКФ – скорость клубочковой фильтрации; M±SD – среднее ± стандартное отклонение; n – число пациентов; p – уровень значимости различий значений

нарушений объемного кровотока через 6 мес. после РД, эта тенденция слабо сохранялась к 12 мес. Не было выявлено статистически значимых изменений числа случаев нарушений фильтрационной функции почек после процедуры, которая исходно наблюдалась по данным сцинтиграфии более чем у 1/3 пациентов. Высоко значимо сокращалось число случаев нарушений эвакуаторной функции через полгода после процедуры, сохраняя тенденцию к статистической значимости через 1 год наблюдения, вероятно за счет ее паренхиматозного компонента. Это подтверждается и статистически значимым сокращением периода полувыведения индикатора из почечной паренхимы: исходные значения - $4,17 \pm 1,36$, через 6 месяцев после РД - $3,65 \pm 1,46$, $p=0,028$, через 12 месяцев - $3,61 \pm 0,98$, $p=0,050$ и даже в более отдаленном периоде (через 2 года) - $2,92 \pm 0,79$, $p=0,001$. Полученные результаты соответствуют и данным УЗ доплерографии, которые были представлены в данном разделе главы выше.

Таким образом, полученные нами результаты динамической сцинтиграфии почек подтвердили отсутствие ухудшения какой либо из функции почек, что свидетельствовало о безопасности процедуры РД. Кроме того, при длительном наблюдении за состоянием объемного кровотока, фильтрационной и эвакуаторной функциями по данным динамической нефросцинтиграфии отмечалось увеличение объемного кровотока почек и улучшение ее эвакуаторной функции.

Лабораторные показатели СКФ (MDRD) исходно были в пределах нормальных значений [123], что было условием включения пациентов в исследование (таблица 22). Их значимого ухудшения не происходило, как в ранний период после РД, так и при динамическом наблюдении в течение 6-12 мес., что так же свидетельствовало о безопасности процедуры. Была отмечена лишь тенденция к снижению СКФ через 12 мес., не достигавшая уровня достоверности различий.

Для проведения персонифицированного анализа изменений СКФ после процедуры РД все пациенты, по исходным значениям СКФ, были разделены на 3 клинически значимые группы, согласно современной классификации хронической болезни почек (ХБП) [123]: 1 группа ($n=18$) - с нормальной или повышенной скоростью клубочковой фильтрации - СКФ >90 мл/мин/1,73 м²: Ме 98,12 (90,22 - 109,72) мл/мин/1,73 м²; 2 группа ($n=30$) - с нормальным или легким снижением СКФ - 60-89 мл/мин/1,73 м²: Ме 78,06 (63,98 - 88,82) мл/мин/1,73 м² и 3 группа. При персонифицированном анализе динамики СКФ в группе 1 (рисунок 23) через неделю происходило некоторое замедление скорости кровотока у большинства пациентов, но в пределах нормальных значений. В группе 2 (рисунок 24) не наблюдалось сколько-нибудь значимой динамики. Показатели СКФ находились в пределах диапазона

исходных значений, не значимое повышение СКФ через 1 неделю, вероятно, происходило вследствие увеличенной водной нагрузки, которая проводилась для профилактики контрастной нефропатии после процедуры РД.

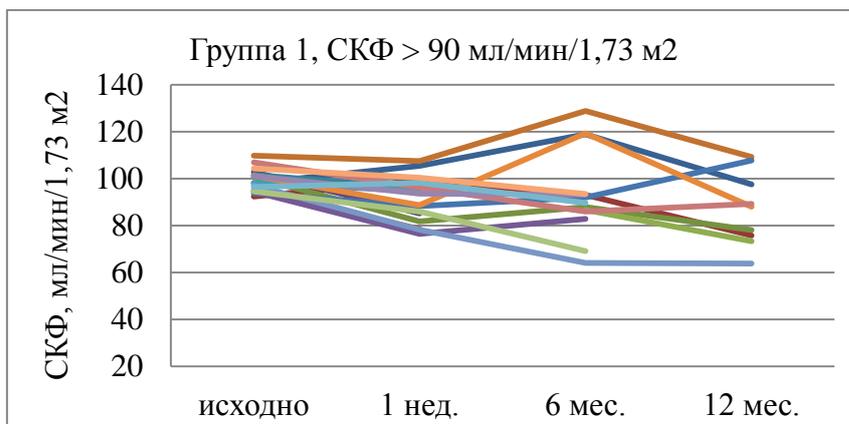


Рисунок 23 – Персонализированная динамика параметров скорости клубочковой фильтрации у пациентов РАГ с исходно повышенными значениями СКФ через 1 неделю, 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

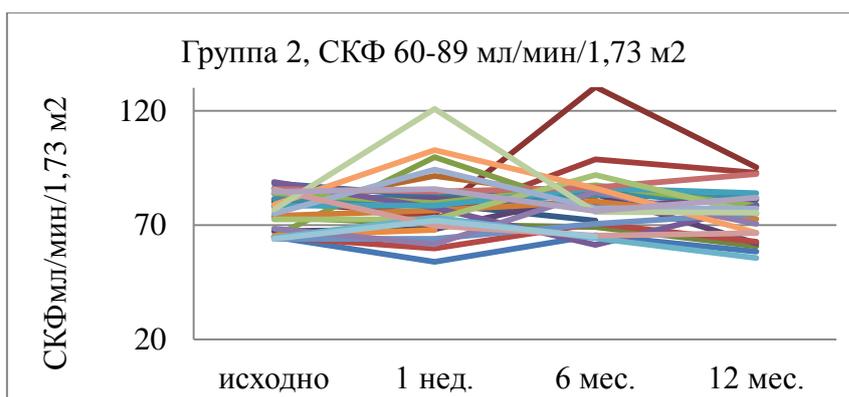


Рисунок 24 – Персонализированная динамика параметров скорости клубочковой фильтрации у пациентов РАГ с исходно нормальными значениями СКФ через 1 неделю, 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий

Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Значительный интерес представляют данные оценки СКФ у пациентов 3-й группы (рисунок 25). СКФ у пациентов данной группы не достигала критически низких значений - у 3-х человек СКФ была стабильна, у одного пациента - повышалась в течение всего срока наблюдения. Снижение СКФ наблюдалось у одного пациента в контрольной точке 12 мес. после процедуры, что не было связано с РД, так как после обследования урологом, было установлено сопутствующее заболевание паренхимы почек.

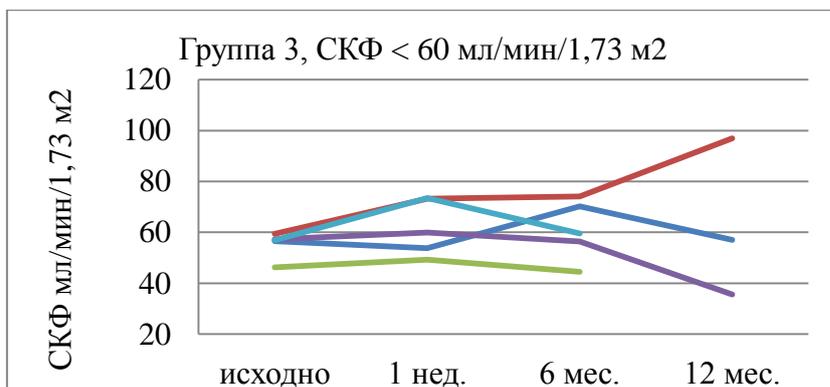


Рисунок 25 – Персонализированная динамика параметров скорости клубочковой фильтрации у пациентов РАГ с исходным умеренным снижением СКФ через 1 неделю, 6 и 12 месяцев после радиочастотной денервации почечных артерий
Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Средние значения ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в группе больных РАГ, ассоциированной с СД 2 типа составили $289,7 \pm 98,6$ нг/мл, $254,4 \pm 233,6$ нг/мл и $670,4 \pm 441,5$ нг/мл, соответственно. Частота повышения ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 имела место у 22%, 61% и 33% больных, соответственно. Повышение концентрации ММП-9 было взаимосвязано со снижением резистивных индексов (RI) в почечных артериях (на уровне ствола справа- $R=-0,60$, $p=0,009$, слева- $R=-0,60$, $p=0,008$; в сегментарных артериях- $R=-0,49$, $p=0,038$ (справа) и $R=-0,59$, $p=0,012$ (слева)), тогда как повышение соотношения ТИМП-1/ММП-9, напротив, сопровождалось ростом RI на уровне сегментарных артерий ($R=0,51$, $p=0,028$ - слева, $R=0,46$, $p=0,04$ - справа). Кроме того, при увеличении концентрации ММП-9 отмечалось повышение рСКФ ($R=0,53$, $p=0,029$). Взаимосвязей концентрации матриксных металлопротеиназ, ТИМП-1 и их соотношений с показателями суточной экскреции микроальбумина выявлено не было, вместе с тем, у пациентов с микроальбуминурией соотношение ТИМП-1/ММП-2 было значимо выше, чем у больных с нормальной экскрецией микроальбумина с мочой ($2,97 \pm 0,82$ и $1,58 \pm 0,33$ нг/мл, соответственно, $p=0,03$). При этом соотношение концентраций ТИМП-1/ММП-2 напрямую зависело от уровня базальной гликемии ($R=0,59$, $p=0,018$).

Для выявления предикторов положительного ответа на вмешательство нами был проведён множественный линейный регрессионный анализ и разработана линейная регрессионная модель, в которую вошли исходные показатели суточного профиля АД по данным его мониторинга, концентрация биохимического маркера сосудистого фиброза ТИМП-1 в венозной крови и содержание норметанефринов в суточной моче. Формула была разработана при обработке базы данных пациентов, которым проводилась

процедура ренальной денервации в НИИ кардиологии г. Томска, при этом использовалась выборка из 29 больных (9 мужчин, возраст от 37 до 69 лет, 22 респондера), из них 12 больных с СД 2 типа (3 мужчины, 7 респондеров).

Окончательная модель $R=0,86$, $R^2=0,73$, adjusted $R^2=0,66$, стандартная ошибка=0,25, $p=0,000024$ имеет вид: $Y = -0,34 + 0,0088 \times \text{САД-24} + 0,0285 \times \text{вариабельность САД-днем} + (-0,0123 \times \text{САД-ночь}) + 0,0162 \times \text{нагрузка САД ночью} + 0,0026 \times \text{концентрация метанефринов в суточной моче} + (-0,0012 \times \text{концентрация ТИМП-1 в плазме крови})$ (таблица 20). При значениях $Y < 0,5$ выполнение процедуры симпатической денервации почечных артерий с целью снижения артериального давления нецелесообразно.

Таблица 20 – Регрессионный анализ между исследуемыми показателями и вероятностью положительного ответа на ренальную денервацию

	Коэффициент (β)	Стандартная ошибка	t(22)	p
Свободный член	-0,339464	0,631948		
X1	0,008803	0,006373	1,38140	0,181027
X2	0,028509	0,009715	2,93461	0,007670
X3	-0,012289	0,008460	-1,45262	0,160444
X4	0,016243	0,005616	2,89204	0,008458
X5	0,002563	0,000706	3,62819	0,001487
X6	-0,001185	0,000311	-3,81549	0,000945

Примечания – X1- среднесуточное систолическое АД; X2- вариабельность САД-днем; X3- САД-ночь; X4- нагрузка САД-ночь; X5- концентрация метанефринов в суточной моче; X6- концентрация ТИМП-1 в плазме крови.

Хорошо известно, что у пациентов с АГ одно из самых частых осложнений - это развитие хронической почечной недостаточности, вплоть до ее терминальных стадий. А по данным исследований Daugherty S.L. и соавт. 2012 г. [124] она развивается почти в 1,5 раза чаще у пациентов с РАГ за срок наблюдения 3,8 года, поэтому даже процесс не только улучшения СКФ, но и просто отсутствие развития новых случаев и остановка прогрессирования ХБП, которую наблюдали мы у пациентов после РД, безусловно, можно отнести к положительным эффектам процедуры, как минимум органосберегающим.

Таким образом, при анализе динамики суточной протеинурии и СКФ, в том числе при ее персонифицированном анализе, не выявлена отрицательная динамика, что

свидетельствовало о безопасности процедуры. Поскольку известно, что если у пациентов с высокими устойчивыми значениями уровней АД, к которым, безусловно, относятся пациенты с РАГ, в течение года не происходит прогрессирования почечной недостаточности, это может быть расценено как положительный эффект лечения. Поэтому антигипертензивный эффект процедуры РД в сочетании с подтверждающими данными улучшения ее функции по данным ультразвукового исследования и динамической нефросцинтиграфии свидетельствуют о ренопротективном потенциале РД. Полученные нами данные согласуются пока с малочисленными результатами зарубежных исследований [125], где так же, как и в нашем исследовании, были продемонстрированы нефропротективные эффекты РД у пациентов, преимущественно с легкой и умеренной степенями ХБП. К настоящему моменту, появились единичные работы, объясняющие патофизиологические механизмы кардио- и нефропротективных эффектов симпатической денервации почек. В частности, в Sham-контролируемом экспериментальном исследовании было доказано значимое снижение после процедуры РД через 10 недель объема доли коллагена предсердно-желудочковой и почечной ткани. Кроме того, значимо снижались факторы про-фиброза (TGF- β 1, MMP2 и коллаген I), воспалительные цитокины (CRP и TNF- α) и биомаркеры синтеза коллагена (PICP, PINP и PIIINP). По сравнению с Sham группой, группа РДН показала, что высвобождение норадреналина и альдостерона снижается после воздействия; линейка ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) / ангиотензин II (Ang II) / ангиотензина II 1-го типа рецептора (AT1R) подавляется, тогда как линейка ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) / ангиотензин-1-7 (Ang-(1-7)) / MAS рецептор (MAS-R), напротив, активируется. Авторы делают вывод о том, что процедура РД ингибирует кардио-нефрогенный фиброгенез через множество путей, в том числе через сокращение чрезмерной активности симпатической нервной системы и перебалансирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Согласно нашим данным, повышение уровня ММП-9, отражающее повышение антифибротического потенциала, имело место более чем у половины больных РАГ, ассоциированной с СД 2 типа. В доступной нам литературе мы не обнаружили аналогичных исследований. Что касается сведений об активности ММП среди больных РАГ, то их крайне мало и они весьма противоречивы [126, 127]. Нами впервые была проведена оценка ассоциации ММП с показателями внутрисосудистого кровотока и почечной функции у больных РАГ, ассоциированной с СД 2 типа, и по результатам выполненного анализа было установлено, что повышение концентрации ММП-9 сопровождалось снижением внутрисосудистого сопротивления в почках. Учитывая

антифибротические эффекты ММП, повышение активности этих ферментов у больных РАГ может носить компенсаторный характер, препятствующий росту сосудистой жёсткости на фоне свойственного диабету и АГ процессов накопления коллагена в базальных мембранах клубочковых и канальцевых капилляров с их облитерацией и развитием тубулоинтерстициального фиброза [128]. по результатам нашего исследования у пациентов с МАУ соотношение ТИМП-1/ММП-2 было значимо выше, чем при нормальной экскреции микроальбумина с мочой, что может отражать роль подавления продукции ММП в повышении проницаемости клубочкового фильтрационного барьера. При этом существенное значение в развитии альбуминурии может иметь гиперпродукция тканевого фактора роста TGF- β [30] на фоне растяжения клубочковых капилляров, а также хроническое субклиническое воспаление, сопровождаемое снижением отрицательного заряда базальных мембран и подоцитов с облегчением фильтрации одноимённо заряженных белковых молекул.

Для оценки распространенности повреждения миокарда, не связанного с коронарным атеросклерозом, с помощью МРТ сердца с контрастированием, динамике после РД обследовано 35 больных с резистентной АГ (средний возраст $55,7 \pm 8,5$ лет, стаж АГ $20,8 \pm 11,0$ лет, индекс массы тела $33,5 \pm 5,3$ кг/м²). Исходные «офисные» значения АД в группе пациентов составили $173,8 \pm 23,5$ мм рт. ст. для САД, $99,1 \pm 18,4$ мм рт. ст. для ДАД, частота сердечных сокращений $71,8 \pm 11,1$ уд. в мин. У пациентов отсутствовала клиника ишемической болезни сердца, не было выявлено значимого атеросклероза коронарных артерий по данным коронароангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий. Пациенты обследованы до РД, через 6 и 12 мес. после процедуры. Накопление парамагнетика было отмечено у 100% обследованных до процедуры, объем накопления составил $2,1$ [1,3; 3,2] см³ миокарда. Выявлен значимый регресс объема повреждения миокарда через 6 месяцев после РД ($2,1$ [1,3; 3,2] и $1,49$ [0,98; 2,09] см³, $p=0,031$) с нарастанием эффекта к 12 месяцу наблюдения относительно исхода ($2,1$ [1,3; 3,2] и $1,23$ [0,65; 2,3] см³, $p=0,008$). Значимый регресс ММ ЛЖ документирован через 12 месяцев после лечения ($224,8$ [177,2; 30] и $183,7$ [157,7; 241,3] г, $p=0,008$), в том числе у нереспондеров (Δ САД < 10 мм рт. ст., $n=7$) через 6 месяцев после РД ($296,2$ [224,8; 357,6] и $241,3$ [218,8; 290,4] г, $p=0,046$).

Для респондеров (Δ САД ≥ 10 мм рт. ст., $n=28$) выявлена связь динамики «офисного» САД через 12 мес. после РД и регресса объема включения парамагнетика в одноименные сроки ($r=-0,52$, $p=0,034$). Установлено, что у пациентов с исходно повышенной вариабельностью АД (SSD ≥ 15 мм рт.ст., $n=22$) документируется значимый регресс ММ ЛЖ ($218,9$ [176,3; 327,9] и $185,7$ [163,8; 220,6], $p=0,010$) и объема

повреждения миокарда (1,91 [1,14;2,76] и 1,36 [0,71;2,04], $p=0,039$) через 12 мес. после РД, при отсутствии динамики показателей у пациентов с нормальными значениями вариабельности.

Новым подходом в выявлении патологии миокарда в нашем исследовании стало применение отсроченного контрастирования в МРТ. Высокая распространенность повреждения миокарда обусловлена, в первую очередь, ГЛЖ, выявленной у подавляющего большинства обследованных нами пациентов до РД, имеющимися нарушениями диастолической функции ЛЖ с увеличенной преднагрузкой, что неотвратимо ведет к снижению перфузионного давления в коронарных артериях. Учитывая большую уязвимость субэндокардиальной микроциркуляторной сети, возникновение нарушений коронарного кровотока и зон повреждения в условиях неуклонно растущей ММ ЛЖ неизбежно. Неоспоримое значение в каскаде кардиального поражения играет и снижение способности коронарных артерий к вазодилатации под влиянием нейрогуморальных, эндотелиальных и метаболических факторов. У пациентов с АГ и ГЛЖ в противопоставление гипертоникам без ГЛЖ дополнительную опасность представляет повышение нижних границ диапазона перфузионного давления, в пределах которого происходит адекватная ауторегуляция коронарного кровотока [129].

Интересным, но, в тоже время, патофизиологически обоснованным, представляется тот факт, что регресс зон субэндокардиального повреждения коррелирует с выраженностью антигипертензивного эффекта после РД. Наряду со статистически значимым снижением ММ ЛЖ, регресс АД в данной группе пациентов создает благоприятные условия для снижения внутримиекардиального напряжения, роста перфузионного давления и частичного восстановления кровотока в субэндокардиальных зонах. Кроме того, после РД регистрируется стойкое снижение вариабельности как АД, так и частоты сердечных сокращений, независимо от присутствия в терапии бета-адреноблокаторов [130], понижение концентрации нейропептида Y и уровня норэпинефрин спilloвера. Это логично поясняет взаимосвязь ММ ЛЖ и объема субэндокардиального повреждения с исходно повышенной вариабельностью АД.

Заключение

Таким образом, наличие диастолической дисфункции сердца выявляется у большинства пациентов с АГ высокого кардиометаболического риска и ассоциируется с иммунорегуляторным дисбалансом, отличительными особенностями которого являются увеличение содержания Th1-лимфоцитов, снижение содержания FoxP3+ Treg-

лимфоцитов и соотношения Treg/Th1 и Treg/Th17-лимфоцитов, истощение функциональной активности Th17-лимфоцитов.

При наличии избыточной массы тела и ожирения 1-й степени у пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска впервые установлена ассоциация между содержанием Treg-лимфоцитов и концентрацией липопротеидов высокой плотности, реализуемая в случае выраженной активации процессов субклинического воспаления.

Содержание FoxP3+ Treg менее 3,18% позволяет выявить среди пациентов с ожирением и избыточной массой тела тех из них, кто характеризуется повышением концентрации hsCRP ≥ 3 мг/л и, следовательно, высоким кардиометаболическим риском. Среди пациентов высокого кардиометаболического риска содержание FoxP3+ Treg у мужчин превышает таковое у женщин, несмотря на менее выраженную степень абдоминального ожирения у последних, что требует дальнейшего изучения гендерных различий иммунорегуляторного дисбаланса у этой категории пациентов.

Впервые установлено, что, несмотря на отсутствие различий показателей объемной скорости кровотока в экстракраниальных, линейной скорости кровотока в интракраниальных и периферических артериях пациентов с АГ и здоровых добровольцев при исследовании данных показателей в покое, при проведении функциональных нагрузочных тестов у пациентов с АГ выявляются значимые функциональные нарушения резервных возможностей и ауторегуляторных процессов. Полученные результаты могут объяснять отдельные механизмы формирования риска ССО и дать ответ на вопрос о том, почему при равном наборе известных факторов риска пациенты имеют разный риск развития осложнений.

При исследовании пациентов с АГ и факторами риска ССЗ были получены данные о значительном снижении цереброваскулярного резерва и ауторегуляции мозгового кровотока у курильщиков и значимом изменении показателей реактивности артерий при формировании атеросклероза с сужением просвета крупных магистральных артерий более 30%. Было обнаружено, что увеличение массы тела без сопутствующих нарушений углеводного обмена не влияет на показатели реактивности артерий, как ГМ, так и периферических.

Установленная связь между ухудшением показателей ЦВР и уровнем САД по данным СМАД и обнаруженный факт, что пациенты с нарушениями суточного ритма и высокими значениями временного индекса САД в ночные часы имеют значимо худшие показатели резерва и ауторегуляции мозгового кровотока, объясняют ведущую роль повышения САД и нарушения суточного профиля АД в развитии мозговых инсультов.

Кроме того, в исследовании впервые было установлено, что у пациентов с противоположно направленными реакциями средний уровень АД был выше, а суточный индекс ниже в сравнении с пациентами, которые имели нормальную или просто сниженную реакции ответа на нагрузочные тесты. В группах с нарушениями суточного профиля по типу non-dipper и night-ricker «извращенные» типы реакции встречались в 3,6 раза чаще. Полученные данные позволяют полагать, что извращенный тип реакции формируется при более неблагоприятном течении гипертонии. В целом, факт обнаружения корреляций между уровнем АД и параметрами его суточного индекса с показателями ЦВР позволяет сделать обоснованное заключение - более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при повышении АД и нарушении его суточного ритма реализуется через ранние повреждения ЦВР.

Было установлено, что после процедуры РД у пациентов с РАГ отсутствуют значимые изменения ЛСК в стволе ПА; происходит снижение внутривисцерального периферического сопротивления сосудов и увеличение дистального кровотока почек (по данным доплерографии); увеличивается объемный кровоток и улучшается эвакуаторная функция почек (по данным динамической нефросцинтиграфии); нет отрицательной динамики суточной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, полученные данные позволяют сделать заключение о безопасности и нефропротективных эффектах процедуры РД у данной категории пациентов при длительном наблюдении через 1 год после РД. Повышение уровня ММП-9 имеет место у более половины больных РАГ, ассоциированной с СД2 типа, при этом увеличение плазменных концентраций ММП-9 и снижение соотношения ТИМП-1/ММП-9 сопровождается улучшением внутривисцерального кровотока и повышением фильтрационной функции почек. Кроме того, повышенное соотношение концентраций ТИМП-1/ММП-2, ассоциируется с развитием микроальбуминурии.

У пациентов с резистентной АГ выявляется повреждение миокарда, не связанное с коронарным атеросклерозом, регрессирующее под влиянием РД; выраженность регресса повреждения миокарда выше при исходно повышенной вариабельности АД и зависит от выраженности снижения АД после лечения. Регресс ММ ЛЖ после РД не зависит от выраженности снижения давления после процедуры.

Раздел 3 Трансляционная кардиология: от G1 к G4

3.1 Механизмы формирования дисфункции митрального клапана и пути ее коррекции

Как известно, нарушение геометрии полости левого желудочка (ЛЖ) является ведущим механизмом развития ишемической митральной регургитации (МР) [131-133]. Дилатация полости ЛЖ обуславливает апикальнолатеральное смещение папиллярных мышц (ПМ) и рестриктивное закрытие створок митрального клапана (МК) [131, 134]. Экспериментальными данными показано, что повреждение ПМ не является основной причиной развития МР [135-141]. В то же время Burch G.E. с соавт. [142, 143] постулируют, что рестриктивное движение створок МК вторично к дисфункции ПМ. Показано, что дисфункция ПМ может парадоксально уменьшить степень ишемической МР [131]. Установлено, что повреждение стенки ЛЖ, прилежащей к ПМ, обуславливает развитие ишемической МР [140]. Ранее (в предыдущем промежуточном отчете) нами была показана деформация ПМ в зависимости от степени ишемической МР, геометрии полости ЛЖ, наличия перенесенного переднего, нижнего ИМ, нарушения локальной сократимости базальных и средних сегментов ЛЖ. В данном отчете мы представляем результаты диссинхронии ПМ при ишемической МР, роли сферификации полости ЛЖ при низкой фракции выброса (ФВ) ЛЖ и деформационные свойства левого предсердия (ЛП) в зависимости от степени ишемической МР.

3.1.1. Диссинхрония папиллярных мышц при ишемической митральной регургитации у больных с сохраненной ФВ ЛЖ

У больных ИБС с тяжелой левожелудочковой дисфункцией механическая диссинхрония ЛЖ может оказывать влияние на степень МР [131, 144]. Показано, что механическая диссинхрония ЛЖ взаимосвязана с ERO [145], в то же время как величина ERO не коррелирует с длительностью комплекса QRS ЭКГ [146]. Ряд исследователей полагают, что механическая диссинхрония ЛЖ вовлекает в процесс диссинхронию ПМ у пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией и, поэтому степень МР уменьшается при ресинхронизирующей терапии [132, 147-150]. Вопрос о роли диссинхронии ПМ на развитие функциональной МР является спорным. По мнению Караahmet Т.с соавт. (2011) [151] наличие МР может быть признаком механической ЛЖ/ПМ диссинхронии. В то же время существует мнение о том, что диссинхрония ПМ не является отражением степени МР, поскольку диссинхрония ПМ, по – видимому, связана с геометрией митрального клапана, в частности, с величиной площади тентинга и площадью полости левого предсердия [152].

Имеются сообщения о связи диссинхронии ПМ с МР у больных ИБС, и данные о том, что диссинхрония ПМ может быть предиктором МР после выполнения аортокоронарного шунтирования и рестриктивной аннулопластики [150, 153, 154].

Как известно нормальное функционирование ПМ определяется их адекватным кровоснабжением. Поскольку ПМ являются субэндокардиальными структурами и они чувствительны к ишемии, то можно предположить, что ишемическая дисфункция ПМ может привести к диссинхронии ПМ у больных ИБС с ФВ ЛЖ более 45%. Данные литературы, касающиеся нашей гипотезы, отсутствуют. Во-вторых, остается не ясным тот факт, что если предположить наличие диссинхронии ПМ у больных ИБС с ФВ ЛЖ более 45%, то в этом случае диссинхрония ПМ будет ли взаимосвязана с объемными показателями МР или показателями геометрии митрального клапана?

Цель исследования оценить диссинхронию ПМ и ее связь с объемом ишемической МР у больных ИБС и ФВ ЛЖ более 45%.

Материалы и методы

Деформация ПМ в продольном направлении была оценена у 55 больных хронической ишемической МР в возрасте от 38 до 77 лет, имевших синусовый ритм на электрокардиограмме. Все эти пациенты с IIIb типом ишемической МР по Carpentier A. (1990). 15 пациентов с 1-й степенью митральной регургитации, 17 пациентов со 2-й и у 23 пациентов с 3-й степенью митральной регургитации. Клиническая характеристика и ЭхоКГ данные пациентов приведены в таблице 21. Критериями исключения из исследования являлись: острый инфаркт миокарда, первичное поражение МК, наличие аневризмы ЛЖ, дискинезии стенки ЛЖ, функциональный класс сердечной недостаточности III-IV, патология аортального клапана, полиорганная недостаточность, злокачественные новообразования, беременность, атривентрикулярная и/или полная блокада правой и/или левой ножки пучка Гиса, желудочковые и суправентрикулярные аритмии, врожденные пороки сердца.

Таблица 21 – Клиническая характеристика больных ишемической МР

Показатель	Степень митральной регургитации					
	I (n=15)		II (n=17)		III (n=23)	
	M±SD	Me	M±SD	Me	M±SD	Me
Возраст, лет	57,73±6,74	58	61,47±9,46	62	64,08 ±7,86	64,5
Половое соотношение: м/ж; n (%)	12/3; 76,92/23,08		14/3; 82,35/17,65		13/10; 56,52/43,48	

Продолжение таблицы 21						
Артериальная гипертония, n (%)	13 (86,66)		17 (100)		23 (100)	
Перенесенный ИМ, n (%)	13 (86,66)		17 (100)		23 (100)	
Сахарный диабет, n (%)	6 (40,00)		3 (17,65)		1 (4,35)	
КДО Simpson, мл	138,40±42,27	121	146,11±40,39	138	160,48±42,88	157
КСО Simpson, мл	68,86±33,6	55	85,94±32,46	88	92,00±30,70	93
ФВ, %	52,73±9,19	54	41,23±7,39	43	43,29±7,26	43
ERO, см ²	0,41±0,30	0,5	1,88±0,48	2	2,37±0,49	2
PISA, мм	1,20±0,56	1	5,64±0,86	6	6,45±1,02	6
Ширина Vena contracta, мм	1,26±0,59	1	5,23±0,75	5	6,45±1,02	6
MP, %	2,13±1,28	2	28,52±4,90	27	36,85±6,49	38
Площадь струи регургитации, см ²	0,85±0,63	0	5,58±0,73	5,4	9,53±1,94	9,2
Диаметр ФК МК, см	3,45±0,26	3,5	3,56±0,22	3,6	3,74±0,29	3,7
Глубина коаптации створок МК, мм	2,60±1,35	2	6,58±1,93	6	7,48±1,90	7
Длина коаптации створок МК, мм	5,33±1,23	5	2,56±1,63	2	1,95±0,97	2
Тентинг створок МК, см ²	0,39±0,20	0,35	1,72±0,26	1,75	1,80±0,29	1,80

Визуализацию ПМ выполняли из апикальных позиций. Визуализация заднемедиальной (ЗМ) ПМ осуществлялась из промежуточной позиции на уровне 4 и 5 камер, а переднемедиальной (ПМ) ПМ визуализировали из модифицированной 2-камерной позиции с последующим постпроцессинговым расчетом деформации и скорости деформации ПМ. Кроме того, рассчитывали время до максимального Strain в систолу и время до максимального Strain Rate в первую треть систолы (рисунок 26). Диссинхронию ПМ оценивали по разности времени до пиковой деформации ЗМ ПМ и время до пиковой деформации ПБ ПМ (Time to Strain ЗМ ПМ - Time to Strain ПБ ПМ). За наличие диссинхронии ПМ принимали разность времени до пиковой деформации 60 мс и более [155].

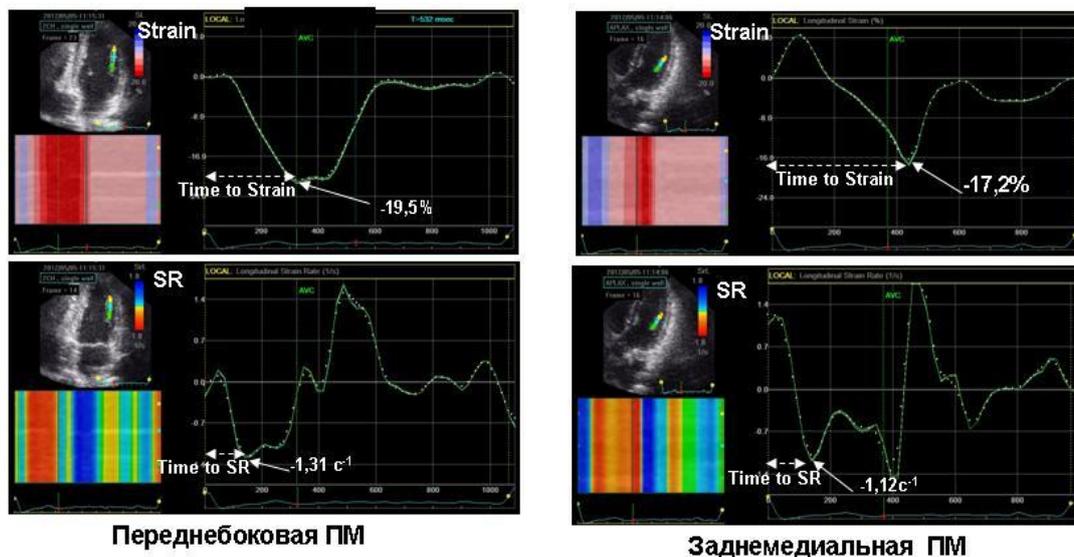


Рисунок 26 – Технология след пятна (Speckle tracking Imaging).Изображения ЗМ и ПБ ПМ

Статистический анализ материала

Проверка гипотезы о гаусовском распределении по критериям Колмогорова-Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) отвергала эту гипотезу, поэтому были выполнены Крускал-Валлиса (Kruskal-Wallis ANOVA) и Манна-Уитни (Manna-Whitney U) тесты. Оценка связей между парами качественных признаков выполнялась с использованием анализа таблиц сопряженности с вычислением значения Пирсона (χ^2), числа степеней свободы (df), достигнутый уровень значимости для этого значения статистики. Для оценки силы связи двух качественных переменных определяли значения таких мер связи, как коэффициент контингенции (CC), и Phi-коэффициент. Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M - среднее арифметическое, SD - среднеквадратичное отклонение), медианы и нижней и верхней квартилей.

Воспроизводимость у одного и разных исследователей оценивалась с использованием внутриклассового коэффициента корреляции и по методу Бланд-Альтмана.

Результаты и обсуждение

Внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость значений деформации и скорости деформации ПМ выполнена у 11 пациентов, отобранных случайным образом. Внутриоператорская воспроизводимость оценивалась тем же исследователем спустя 2 недели после первоначальной оценки, не просматривая результаты предыдущего исследования. Другой эксперт, не знакомый с результатами оценки первого исследователя, производил анализ параметров деформации и скорости деформации ПМ выбранных записей с последующей оценкой межоператорской воспроизводимости. Значения межоператорской и внутриоператорской воспроизводимости показателей деформации и скорости деформации ПМ приведены в таблице 22.

Таблица 22 – Внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость показателей деформации и скорости деформации ПМ

Показатель	ИСС (95% ДИ)	Средняя разность измерений	Стандартное отклонение разностей	Стандартная ошибка измерений
Внутриоператорская воспроизводимость				
Strain ЗМ ПМ	-0,050 (-0,110 – 0,010)	0,050	0,889	0,027
Strain Rate ЗМ ПМ	0,004 (-0,011 – 0,018)	0,004	0,022	0,006
Strain ПБ ПМ	-0,007 (-0,051 – 0,037)	0,007	0,065	0,020
Strain Rate ПБ ПМ	-0,016 (-0,278 – - 0,005)	0,016	0,017	0,005
Межоператорская воспроизводимость				
Strain ЗМ ПМ	-0,044 (-0,594 – 0,505)	0,044	0,818	0,247
Strain Rate ЗМ ПМ	-0,006 (-0,067 – 0,054)	0,006	0,091	0,027
Strain ПБ ПМ	0,135 (-0,050 – 0,320)	0,135	0,275	0,083
Strain Rate ПБ ПМ	0,005 (- 0,199 – 0,030)	0,005	0,038	0,011

Значения коэффициентов корреляции при внутриоператорской воспроизводимости составили 0,98-0,99 для деформации ПМ и 0,96 для скорости деформации при оценке внутриоператорской воспроизводимости (рисунок 27). Значения коэффициентов r составили 0,98 и 0,99 для деформации и скорости деформации ПМ при оценке межоператорской воспроизводимости (рисунок 28).

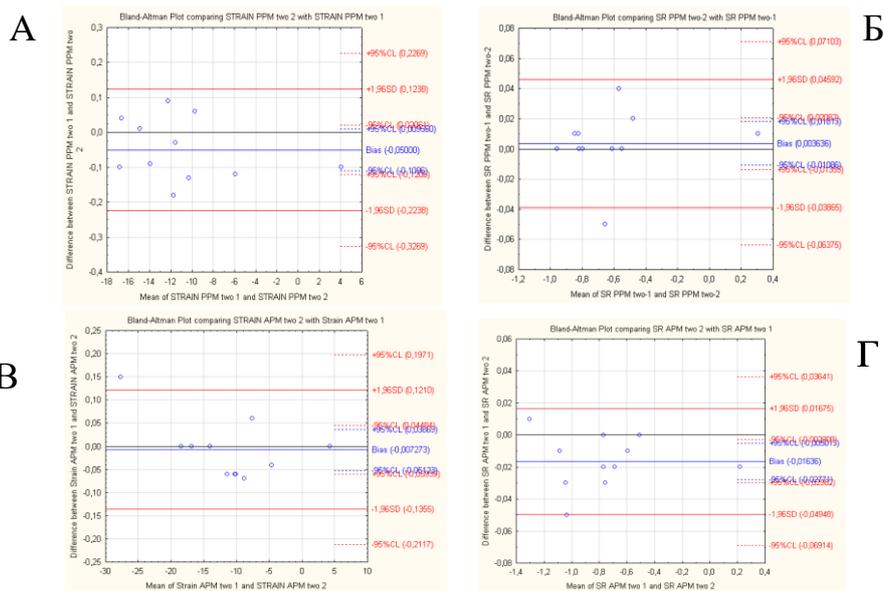


Рисунок 27 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие внутриоператорскую воспроизводимость показателя глобальной деформации в продольном направлении ЗМ ПМ (А), ПБ ПМ (Б), показателя скорости глобальной деформации в продольном направлении ЗМ ПМ (В), ПБ ПМ (Г)

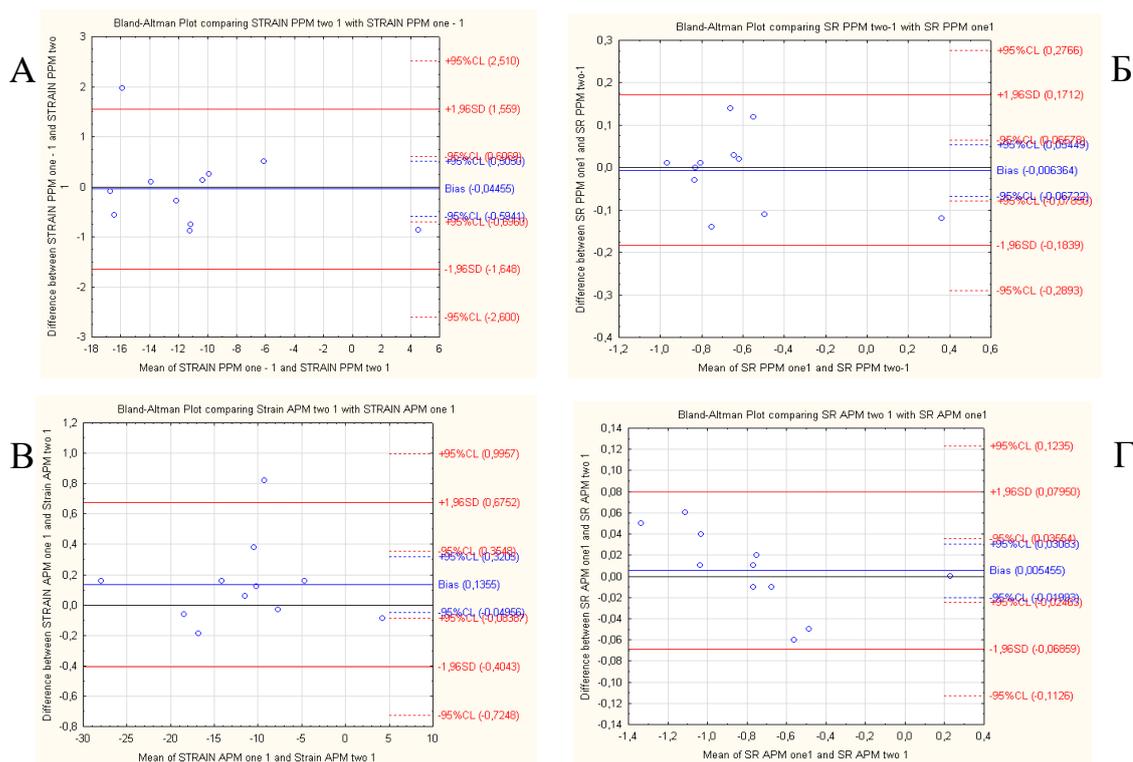


Рисунок 28 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие межоператорскую воспроизводимость показателя глобальной деформации в продольном направлении ЗМ ПМ (А), ПБ ПМ (Б), показателя скорости глобальной деформации в продольном направлении ЗМ ПМ (В), ПБ ПМ (Г)

Средняя разность измерений значений деформации не превышала 2%, что свидетельствовало об отсутствии систематического расхождения. Стандартные

отклонения разности значений вышеуказанных показателей составили не более 0,889-0,017 для значений деформации и скорости деформации ПМ, что невелико по сравнению с самими значениями деформации ПМ. Разброс разностей двух измерений не выходил за пределы 95% доверительного интервала. Значения деформации ПМ показали высокий уровень внутриклассовой и межклассовой корреляции. Межоператорская воспроизводимость была ниже по сравнению с внутриоператорской воспроизводимостью, тем не менее, ее показатели были также удовлетворительными.

За критерии диссинхронии ПМ, как было указано ранее, мы принимали разность по времени пиковой деформации между двумя ПМ 60 мс и более. Значительно чаще ($\chi^2=7,94$; $df=2$; $p=0,01$; $\Phi=0,406$; $CC=0,377$) диссинхрония ПМ регистрировалась у пациентов с 3-й степенью МР. Так, диссинхрония ПМ была зарегистрирована у 12 (52,17%) из 23 больных с 3-й степенью МР, в то время как у больных со 2-й степенью МР диссинхрония ПМ была выявлена у 5 (29,41%) из 17 пациентов, и у одного (6,67%) из 15 больных с 1-й степенью МР.

Анализ взаимосвязи диссинхронии ПМ с геометрией МК показал, что у лиц с наличием диссинхронии ПМ наблюдались большая площадь тентинга, глубина и длина коаптации створок МК (таблица 23). Диаметр ФК МК, межпапиллярная дистанция не были взаимосвязаны с диссинхронией ПМ. Следует отметить, что объемные показатели МР (ширина vena contracta, ERO, PISA) зависели от наличия диссинхронии ПМ.

Таблица 23 – Показатели МР у больных 2, 3-й степенью ишемической МН в зависимости от наличия или отсутствия диссинхронии ПМ

Показатель	Диссинхрония ПМ	M±SD	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Значимые различия
Tenting створок МК4С, см ²	Нет (n=23) Есть (n=17)	1,2±0,6 2,2±0,2	1,7 2	1,5-1,8 2-2,4	Zadj=-3,337 p=0,0008
Глубина коаптации створок МК4С, мм	Нет (n=23) Есть (n=17)	6,1±2,5 7,6±2,6	6 8	5-8 7-10	Zadj=-2,106 p=0,035
Длина коаптации створок МК4С, мм	Нет (n=23) Есть (n=17)	2,9±1,9 1,7±1,1	3 1,5	1-3 1-2	Zadj=3,221 p=0,001
Площадь струи регургитации4С, см ²	Нет (n=23) Есть (n=17)	6,2±3,9 7,7±2,4	6,1 8,2	4,5-8,1 6,4-8,7	Zadj=-2,882 p=0,003
МР4С,%	Нет (n=23) Есть (n=17)	26,4±14,5 35,8±5,1	31 35,5	22-37 32-40	Zadj=-3,041 p=0,002

Продолжение таблицы 23					
КДР ЛЖ базальный4С, см	Нет (n=23)	5,5±0,8	5,6	4,9-6	Zadj=-2,149
	Есть (n=17)	6,1±0,59	6,2	5,7-6,7	p=0,031
PISA4С, мм	Нет (n=23)	4,9±2,1	6	5-6	Zadj=-2,290
	Есть (n=17)	5,8±2,1	6	6-7	p=0,021
ERO4С, см ²	Нет (n=23)	1,736±0,9	2	1-2	Zadj=-2,525
	Есть (n=17)	2,300±0,5	2	2-3	p=0,011
Vena contracta, мм	Нет (n=23)	4,7±2,1	5	4-6	Zadj=-2,006
	Есть (n=17)	6,2±1,6	6	6-6	p=0,044
VTI МР, см	Нет (n=23)	153,3±73,4	190	72-202,5	Zadj=-2,625
	Есть (n=17)	167,3±23,8	172	166-173	p=0,008
PG МР, мм рт.ст.	Нет (n=23)	102,6±44,3	114	79-133	Zadj=-2,254
	Есть (n=17)	90,8±25,7	99	69-100	p=0,024
Длина коаптации створок МК2С, мм	Нет (n=23)	2,4±1,7	2	1-3	Zadj=2,752
	Есть (n=17)	1,7±1,2	1	1-3	p=0,005
Tenting створок МК2С, см ²	Нет (n=23)	1,6±1,2	1,1	1,2-1,8	Zadj=-2,802
	Есть (n=17)	2,0±0,2	2,1	2-2,2	p=0,005
КДР ЛЖ базальный2С, см	Нет (n=23)	5,4±0,8	5,3	5,1-5,9	Zadj=-2,110
	Есть (n=17)	6,0±0,5	6,2	5,8-6,4	p=0,034

Значительно чаще наблюдалась диссинхрония ПМ у пациентов с ERO 0,2 см² и выше по сравнению с больными с ERO <0,2 см² (таблица 24).

Таблица 244 – Частота диссинхронии ПМ в зависимости от величины ERO (Анализ таблиц сопряженности: $\chi^2 = 5,43$; $df=1$; $p=0,019$; $\Phi=0,34$; $CC=0,32$)

	Диссинхрония ПМ по времени	
	До 60 мс	Более 60 мс
ERO < 0,2 см ²	16	2
Продолжение таблицы 3.4		
ERO ≥ 0,2 см ²	17	13

Это свидетельствует о том, что диссинхрония ПМ является предиктором степени ишемической МР. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [149, 152, 155].

Сравнительный анализ изменения геометрии МК и объёмных показателей ишемической МР в зависимости от наличия диссинхронии ПМ, отсутствия деформации одной из ПМ показал, что отсутствие деформации одной из ПМ является более сильным фактором, обуславливающим объем МР и изменение геометрии МК по сравнению с наличием диссинхронии ПМ (таблица 25).

Таблица 25 – Значения показателей геометрии МК, объёмных показателей МР в зависимости от наличия или отсутствия диссинхронии по ПМ у больных ИБС

Показатель	Kruskal-Wallis ANOVA (H, p)	Подгруппы больных, (n)	M±SD	Me	Нижняя – верхняя квартиль	Различия в парах, тест Mann-Whitney (U; Z-adj.; p)
Диаметр кольца МК, см	H=8,235 p=0,016	I (n=15) II (n=12) III (n=28)	3,550±0,257 3,840±0,250 3,576±0,299	3,500 3,900 3,600	3,400-3,700 3,800-3,900 3,300-3,800	UI-II=41,50; Zadj=-2,79; p=0,005; UI-III=58,00; Zadj=2,44; p=0,014;
Глубина коаптации створок МК, мм	H=7,58 p=0,022	I (n=15) II (n=12) III (n=28)	6,090±2,524 7,630±2,635 5,000±2,645	6,000 8,000 5,000	5,000-8,000 7,000-10,000 3,000-7,000	UI-III=54,50; Zadj=2,57; p=0,01;
Длина коаптации створок МК, мм	H=8,087 p=0,017	I (n=15) II (n=12) III (n=28)	2,857±1,956 1,710±1,143 3,708±1,899	3,000 1,500 4,000	1,000-3,000 1,000-2,000 2,000-5,000	UI-III=49,00; Zadj=-2,71; p=0,006;
Площадь тентинга створок МК, см ²	H=17,915 p=0,0001	I (n=15) II (n=12) III (n=28)	1,447±0,617 2,157±0,229 1,047±0,663	1,700 2,000 1,100	1,500-1,800 2,000-2,400 0,500-1,700	UI-II=4,00; Zadj=-3,61; p=0,0003; UI-III=4,5; Zadj=3,64; p=0,0002;
Площадь струи МР, см ²		I (n=15) II (n=12) III (n=28)	6,227±3,949 7,670±2,435 4,664±3,612	6,100 8,200 5,300	4,500-8,100 6,400-8,700 1,000-7,000	UI-III=60,50; Zadj=2,34; p=0,019;
МР, %	H=7,952 p=0,018	I (n=15) II (n=12) III (n=28)	26,431±14,53 35,800±5,006 20,020±16,35	31,00 35,50 22,00	22,000-37,000 32,000-40,000 2,000-35,000	UI-III=52,50; Zadj=2,64; p=0,008;
МПД, см		I (n=15) II (n=12)	2,773±0,334 3,025±0,357	2,800 3,000	2,500-3,000 2,750-3,100	UI-III=35,00; Zadj=2,05;

		III (n=28)	2,738±0,250	2,750	2,600-2,900	p=0,040;
Продолжение таблицы 25						
PISA, мм		I (n=15)	4,954±2,103	6,000	5,000-6,000	
		II (n=12)	5,870±2,106	6,000	6,000-7,000	
		III (n=28)	4,080±2,675	5,000	1,000-6,000	
ERO, см2		I (n=15)	1,736±0,904	2,000	1,000-2,000	UII-III=64,00; Zadj=2,38; p=0,017;
		II (n=12)	2,300±0,483	2,000	2,000-3,000	
		III (n=28)	1,440±0,968	2,000	0,500-2,000	
Vena contracta, мм		I (n=15)	4,681±2,101	5,000	4,000-6,000	UII-III=63,50; Zadj=2,28; p=0,022;
		II (n=12)	6,200±1,549	6,000	6,000-6,000	
		III (n=28)	3,920±2,396	5,000	1,000-6,000	
Площадь струи МР, см2 (ЧП)	H=6,555 p=0,037	I (n=15)	7,607±1,456	7,000	6,600-8,000	UII-III=10,50; Zadj=2,41; p=0,015;
		II (n=12)	8,937±1,667	9,000	7,400-10,500	
		III (n=28)	6,700±1,342	6,700	6,500-8,000	
МР (ЧП), %	H=7,244 p=0,018	I (n=15)	38,692±6,005	38,000	36,000-40,000	UII-III=11,50; Zadj=2,32; p=0,020;
		II (n=12)	40,000±5,529	40,000	38,500-41,500	
		III (n=28)	33,555±4,126	33,000	32,000-36,000	
PISA, мм (ЧП)	H=8,132 p=0,017	I (n=15)	5,833±0,834	6,000	5,000-6,000	UII-III=14,00; Zadj=2,14; p=0,031;
		II (n=12)	7,250±1,164	7,000	7,000-8,000	
		III (n=28)	5,555±1,666	5,000	5,000-6,000	

Примечание – I - наличие диссинхронии ПМ (более 60 мс), II - отсутствие контрактильности одной или двух ПМ (положительный Strain), III - контрактильность сохранена, но снижена, нет диссинхронии ПМ.

Следует отметить, что фракция МР была значительно выше при наличии диссинхронии ПМ (рисунок 29).

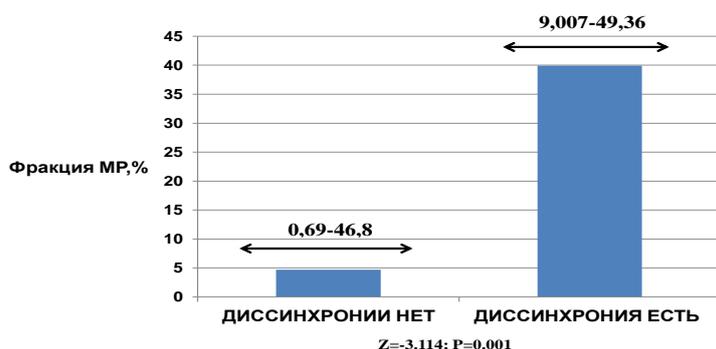


Рисунок 29 – Значение медианы фракции МР в зависимости от наличия или отсутствия диссинхронии ПМ

Полученные нами данные о диссинхронии ПМ, как о факторе обуславливающем развитие ишемической МР, согласуются с данными литературы [146, 156]. Вместе с тем, Sardari A. с соавт. [157] было показано, что тяжесть МР не коррелирует с длительностью комплекса QRSЭКГ и не связана с наличием внутрижелудочковой диссинхронии, как и сама внутрижелудочковая диссинхрония не коррелирует со степенью ишемической МР. Однако, Korδυbach M. с соавт. [152] на основании анализа 31 больного систолической сердечной недостаточностью (ФВ менее 35%) ишемического и неишемического генеза, показал, что диссинхрония ПМ связана с площадью тентинга створок МК. Аналогичные данные были получены van Garsse L с соавт. [154] которые показали, что симметричный тентинг створок МК коррелировал с диссинхронией ПМ ($r=0,90$; $p=0,001$) и являлся предиктором диссинхронии ПМ у пациентов с ишемической МР, перенесших аннулопластику. Согласно данным van Garsse L с соавт. [154] диссинхрония ПМ равная 58 мс и более являлась предиктором ишемической МР после аннулопластики с чувствительностью и специфичностью 100% и 83% соответственно. В отличие от данных литературы, нами впервые была выявлена диссинхрония ПМ у больных с ишемической МР с ФВ ЛЖ более 45%.

3.1.2. Диссинхрония папиллярных мышц при ишемической митральной регургитации у больных с ФВ ЛЖ менее 35%

Оценка деформации ПМ выполнена у 37 больных с систолической сердечной недостаточностью ФК III по NYHA. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 26. Группу сравнения больных с низкой ФВ составили пациенты с ФВ более 35% и менее 45%.

Таблица 26 – Клиническая характеристика больных ишемической МР

Показатель	Фракция выброса левого желудочка					
	35-45% (n=45)			Менее 35% (n=37)		
	M±SD Me	Нижняя- верхняя квартиль	Минимальные -максимальные значения	M±SD Me	Нижняя- верхняя квартиль	Минимальные -максимальные значения
Возраст, лет	62,02±8,67 61,00	56,00-70,00	42,00-76,00	61,21±7, 44 61,00	56,00- 65,00	48,00-77,00
Пол: м/ж, n, %	37/8:82,22/17,78			29/8; 78,37/21,63		
АГ, n, %	45(100)			37(100)		
Перенесенны й ИМ,%	100			100		

Продолжение таблицы 26						
КДО Simpson, мл	162,24±36,62 162,00	136,0-182,0	92,00-259,00	193,35±4 9,35 190,00	160,00- 230,00	82,00-310,00
КСО Simpson, мл	97,41±23,83 96,00	83,00- 112,00	52,00-166,00	133,37±3 7,32 124,00	109,00- 162,00	58,00-217,00
Индекс сферичности ЛЖ, усл. ед.	0,66±0,09 0,65	0,61-0,70	0,46-0,95	0,66±0,0 8 0,66	0,59-0,69	0,53-1,00
ФВ ЛЖ, %	40,00±2,86 40,00	38,00-43,00	36,00-43,00	31,16±3, 26 31,00	29,00- 34,00	21,00-35,00
ERO, см2	2,14±0,91 2,00	2,00-3,00	0,50-4,00	2,19±0,5 7 2,00	2,00-2,00	1,00-4,00
PISA, мм	5,77±1,96 6,00	5,00-7,00	1,00-10,00	6,21±1,3 8 6,00	6,00-7,00	0,70-9,00
Vena contracta, мм	5,31±1,80 3,50	5,00-6,00	1,00-8,00	5,86±1,1 9 6,00	5,00-6,00	4,00-10,00
MP, %	28,29±11,70 30,50	23,50-34,5	1,00-49,00	33,40±7, 45 33,00	30,00- 40,00	20,00-50,00
Площадь струи регургитации, см2	6,83±3,12 6,75	5,00-8,95	0,50-12,50	8,22±2,4 4 8,10	6,90-9,00	4,40-17,00
Фракция МР, %	34,254±17,52 8 40,357	19,523- 47,369	2,173-57,182	40,871±1 0,865 40,186	23,349- 64,430	32,098-48,170
Диаметр ФК МК, см	3,65±0,27 3,70	3,40-3,80	3,20-4,20	3,75±0,2 5 3,80	3,60-3,90	3,00-4,30
МПД, см	2,85±0,29 2,90	2,70-3,00	2,00-3,80	3,08±0,2 2 3,10	3,00-3,20	2,70-3,40
Глубина коаптации створок МК, мм	6,64±2,28 7,00	5,00-8,00	2,00-12,00	8,11±2,0 3 8,00	7,00-9,00	1,30-12,00
Длина коаптации створок МК, мм	2,46±1,54 2,00	1,00-3,00	1,00-7,00	1,47±0,9 2 1,00	1,00-2,00	0,10-5,00
Тентинг створок МК, см2	1,62±0,60 1,70	1,20-1,90	0,30-3,00	1,81±0,3 5 1,80	1,60-2,00	1,20-2,60

Деформация ПМ была значительно снижена у больных с ФВ менее 35%, по сравнению с пациентами с ФВ более 35%. Время до пиковой деформации и скорости пиковой деформации значимо не различалось от времени у больных с фракцией выброса более 35% (таблица 27).

Таблица 27 – Деформация ПМ у больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ и фракцией выброса ЛЖ более 35%

Показатель	ФВ 35-45%			ФВ менее 35%			Значимые различия в парах по Mann-Whitney (Z-adj; p)
	M±SD	Me	Нижняя-верхняя квартиль Мин-макс	M±SD	Me	Нижняя-верхняя квартиль Мин-макс	
Заднемедиальная ПМ							
Strain, %	-11,38±13,02	-11,44	-20,40(-8,67) -28,5(-27,09)	-2,61±13,58	-5,94	-10,78(-3,1) -26,16(-23,34)	Zadj=-1,98; p=0,04
Strain Rate, с-1	-0,64±0,83	-0,88	-1,05(-0,46) -1,85(-1,69)	-0,41±0,60	-0,46	-0,75(-0,27) -1,41(-0,80)	
Время до Strain, мс	378,1±117,6	385,00	319,00-420,00 114,00-653,00	319,80±150,43	350,50	325,00-499,00 130,00-614,00	
Время до Strain Rate, мс	177,31±89,2	161,00	122,00-207,00 26,00-396,00	275,33±148,78	234,00	158,00-357,00 118,00-548,00	
Переднебоковая ПМ							
Strain, %	-15,04±7,68	-14,38	-20,90(-10,47) -28,24(-6,88)	-5,41±3,68	-6,01	-7,50(-4,00) -12,50(-1,88)	Zadj=-3,89; p=0,00009
Strain Rate, с-1	-1,14±1,05	-1,05	-1,32(-0,68) -3,50(-0,80)	-0,53±0,61	-0,70	-0,86(-0,30) -1,42(-1,21)	Zadj=-2,04; p=0,04
Время до Strain, мс	390,33±104,59	376,50	346,00-459,00 207,00-594,00	391,23±142,40	369,00	304,00-499,00 148,00-707,00	
Время до Strain Rate, мс	173,6±121,9	161,00	94,00-218,00 41,00-545,00	215,53±163,52	169,00	128,00-228,00 66,00-687,00	

Если у больных с ФВ ЛЖ более 35% площадь МР была связана с диаметром МК и деформацией ЗМ ПМ (таблица 28), то у пациентов с ФВ ЛЖ менее 35% фракция

митральной регургитации была взаимосвязана с индексом сферичности ($Beta=0,957$; $p=0,000000$; $df=1,12$; $F=129,89$, $R=0,95$; $R^2=0,91$).

Таблица 28 – Взаимосвязь фракции МР с диаметром фиброзного кольца МК и с деформацией ЗМ ПМ

Показатель	Beta	B	P
Диаметр МК	1,23	2,40	0,000000
Деформация ЗМ ПМ	0,44	0,21	0,0005
Линейный регрессионный анализ: $p=0,000000$; $df=2,53$; $F=96,71$; $R=0,88$; $R^2=0,78$			

Таким образом, у пациентов с ФВ ЛЖ менее 35% объем митральной регургитации, в частности фракция МР обусловлены сферификацией полости ЛЖ.

3.1.3 Функция ЛП в зависимости от степени ишемической МР

Доказано, что увеличение (дилатация) левого предсердия (ЛП) является предиктором сердечно-сосудистых событий [158-162]. Ремоделирование ЛП, как известно, является прогностически неблагоприятным маркером при сердечной недостаточности, инфаркте миокарда, гипертрофической кардиомиопатии, фибрилляции предсердий. Оценка функции ЛП основывается на изменении объемов при двухмерном изображении ЛП [163], на оценке скоростей пика А трансмитрального потока и/или потока легочных вен [164]. Кроме того, функцию ЛП можно оценить с позиции деформации. Оценены показатели деформации ЛП у здоровых лиц [165]. Показаны изменения (нарушения) деформации ЛП при кардиомиопатии [166], гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) [167], после сердечной ресинхронизации у пациентов с дилатационной кардиомиопатией [168]. Однако, как изменяется деформация ЛП в зависимости от степени ишемической митральной регургитации (МР), остается недостаточно изученным.

Гипотеза исследования: изменения глобальной деформации ЛП не является отражением ремоделирования полости ЛП, а скорость деформации ЛП зависит от степени ишемической МР; постулируется концепция о функциональном единстве механических свойств ЛЖ и ЛП, взаимосвязанных со степенью ишемической МР.

В связи с этим целью исследования явилось оценить глобальную деформацию и скорость глобальной деформации ЛП в зависимости от степени МР у больных с хронической ишемической МР.

Материалы и методы

В анализ включено 118 больных с ишемической МР в возрасте от 38 до 77 лет с признаками хронической сердечной недостаточности, соответствующими I–II функциональному классу, согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) с синусовым ритмом на электрокардиограмме (ЭКГ). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 29. Критериями исключения из исследования служили: первичное поражение митрального клапана (МК), наличие аневризмы левого желудочка (ЛЖ) той или иной локализации, функциональный класс сердечной недостаточности III–IV.

Таблица 29 – Клиническая характеристика больных ишемической МР

Показатель	Группы пациентов, n	M±SD	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Минимальные-максимальные значения	Значимость различий
Возраст, лет	I (n=23) II(n=44) III(n=51)	58,86±6,43 60,70±8,96 63,17±7,85	59,00 60,50 64,00	57,00-63,00 53,00-60,00 58,00-70,00	38,00-69,00 42,00-76,0 43,00-77,00	
Половое соотношение: м/ж, %	I (n=23) II(n=44) III(n=51)	19/4 (82,61 / 17,39) 32/12 (72,73 / 27,27) 33/18 (64,71 / 35,29)				
Артериальная гипертония, n(%)	I (n=23) II(n=44) III(n=51)	23(100) 42(95,45) 45(88,24)				
Сахарный диабет, n(%)	I (n=23) II(n=44) III(n=51)	7(30,43) 6(13,64) 5(9,80)				
Перенесенный инфаркт миокарда: n(%) -передний -задний -передне-задний	I (n=23) II(n=44) III(n=51)	13/56,52 10/22,73 8/15,69	6/26,09 27/61,3 6 32/62,7 5	4/17,39 7/15,91 11/21,57		M-L Chi-square - 14,39216, df=4, p=0,004
ЭхоКГ-показатели						
МЖП, мм	I (n=23) II(n=44) III(n=51)	11,869±2,599 11,750±2,211 12,333±2,910	12,000 12,000 12,000	10,000-14,000 10,000-13,000 10,000-13,000	7,00-17,00 7,00-17,00 7,00-23,00	
ЗСЛЖ, мм	I (n=23) II(n=44) III(n=51)	11,913 ± 2,391 11,431±1,770 11,255 ±1,875	12,000 12,000 11,000	10,000-13,000 10,000-12,000 10,000-12,000	8,00-18,00 7,00-15,00 7,00-16,00	
КДО Simpson, мл	I (n=23) II(n=44) III(n=51)	133,087±41,3 12 158,863±45,8 51 173,431±49,3 61	117,00 0 157,50 0 172,00 0	106,000-156,000 82,000-310,000 136,000-205,000	73,00-229,00 82,00-310,00 88,00-284,00	

Продолжение таблицы 29						
КСО Simpson, мл	I (n=23)	66,608±31,42	55,000	45,000-86,000	28,00-130,00	
	II(n=44)	3	91,500	71,000-109,000	38,00-217,00	
	III(n=51)	98,363±38,95	108,00	74,000-130,000	41,00-193,00	
		3	0			
		106,745±41,6				
		24				
ФВ, %	I (n=23)	51,826±8,472	54,000	44,000-60,000	38,00-64,00	H=24,825 p=0,000
	II(n=44)	39,159±8,693	39,500	33,000-45,000	21,00-63,00	
	III(n=51)	37,961±7,774	36,000	33,000-43,000	26,00-63,00	
Объем ЛП Simpson, мл	I (n=23)	63,782±17,40	60,000	51,000-65,000	41,00-105,00	
	II(n=44)	9	78,000	65-000-103,000	52,00-191,00	
	III(n=51)	87,186±29,50	88,000	73,000-116,000	50,00-173,00	
		0				
		95,326±30,72				
		0				
ERO, мм2	I (n=23)	0,404±0,269	0,500	0,100-0,500	0,10-1,00	
	II(n=44)	1,988±0,7112	2,000	2,000-2,000	1,00-4,00	
	III(n=51)	2,440±0,611	2,000	2,000-3,000	2,00-4,00	
PISA, мм	I (n=23)	1,181±0,501	1,000	1,000-1,000	1,00-3,00	
	II(n=44)	5,814±1,006	6,000	5,000-6,000	4,00-8,00	
	III(n=51)	6,614±1,408	6,000	6,000-7,000	5,00-10,00	
% регургитации	I (n=23)	1,809±1,177	1,500	1,000-2,000	0,80-6,00	
	II(n=44)	27,340±4,709	27,000	23,000-30,5000	20,00-38,00	
	III(n=51)	37,098±5,897	37,000	32,000-41,000	21,00-50,00	
Диаметр кольца МК, см	I (n=23)	3,456±0,246	3,500	3,300-3,600	3,00-4,00	
	II(n=44)	3,643±0,242	3,650	3,500-3,800	3,20-4,30	
	III(n=51)	3,727±0,272	3,8000	3,500-3,900	3,00-4,20	
Глубина коаптации створок МК, мм	I (n=23)	2,391±1,269	2,000	1,000-4,000	1,00-5,00	
	II(n=44)	7,325±2,078	7,000	6,000-9,000	2,00-12,00	
	III(n=51)	7,535±1,953	8,000	6,000-9,000	4,00-13,00	
Длина коаптации створок МК, мм	I (n=23)	5,772±1,306	6,000	5,000-7,000	3,00-8,00	
	II(n=44)	2,124±1,341	2,000	1,000-3,000	1,00-6,00	
	III(n=51)	1,798±1,114	1,000	1,000-3,000	1,00-5,00	
Межпапиллярная дистанция, мм	I (n=23)	2,672±0,211	2,650	2,600-2,800	2,30-3,10	
	II(n=44)	2,877±0,348	2,900	2,700-3,150	2,00-3,40	
	III(n=51)	3,028±0,237	3,000	2,900-3,100	2,70-3,80	

Исследования выполнены на ультразвуковых системах VIVID 7 Dimension (GE, Healthcare) и VIVID 9 (GE, Healthcare) с использованием матричных датчиков M3S, M4S и M5S (1,5-4,8 МГц). Стандартная ЭхоКГ проведена по общепринятой методике в двухмерном режиме из парастернальной позиции на уровне фиброзного кольца митрального клапана (МК), папиллярных мышц и верхушки по короткой оси ЛЖ и апикальных позиций на уровне 2, 4 камер и по длинной оси ЛЖ. Конечный систолический и конечный диастолический объемы (КСО и КДО) ЛЖ, ФВ оценены по Simpson. Объем ЛП (максимальный, минимальный) оценивали из апикальной позиции на уровне 2 и 4

камер по Simpson согласно рекомендациям. Фракция выброса ЛП оценивалась как отношение разности объемов к максимальному объему ЛП и умноженное на 100%.

Глобальная деформация (Strain) и скорость глобальной деформации ЛП (Strain Rate) рассчитывались в режиме off-line на рабочих станциях с использованием версий EchoPac112 EchoPac113.1 с применением технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging-2D Strain), путем оконтуривания внутренней границы ЛП, зарегистрированной из апикальной позиции на уровне 4 камер при частоте кадров более 36 в секунду. По кривым, полученным автоматически, рассчитывали глобальную деформацию ЛП в продольном направлении (Global Longitudinal Strain Left Atrium) и скорость глобальной деформации ЛП в продольном направлении (Global Longitudinal Strain Rate Left Atrium) (рисунок 30).

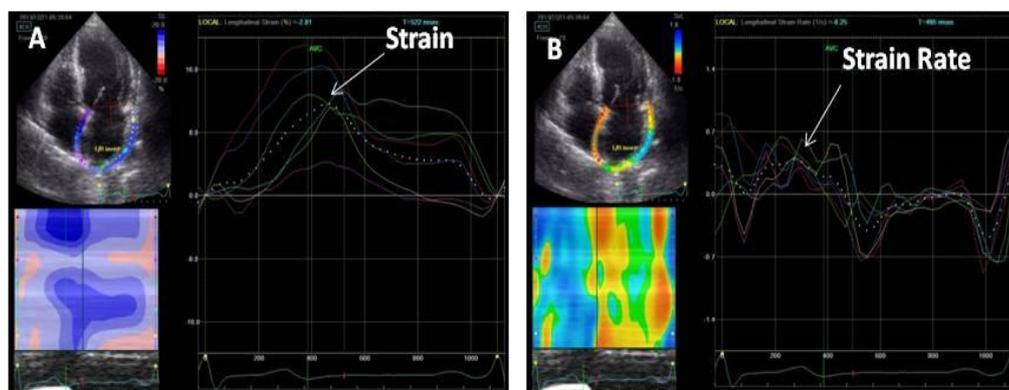


Рисунок 30 – Глобальная деформация ЛП в продольном направлении (Global Longitudinal Strain Left Atrium) и скорость глобальной деформации ЛП в продольном направлении (Global Longitudinal Strain Rate Left Atrium)

Оценка показателей геометрии МК была основана на определении диаметра фиброзного кольца МК (на уровне 2 и 4 камер) длину и глубину кооптации, площадь тентинга (tenting) створок митрального клапана, расстояние между основаниями папиллярных мышц. Оценка степени МР проводилась с применением постоянного, цветового доплеровского исследования для расчета площади струи регургитации, произведения площади притекающей струи регургитации (PISA), эффективной площади отверстия регургитации (ERO, см²).

Результаты и обсуждение

Глобальная деформация и скорость глобальной деформации ЛП в зависимости от степени МР приведена в таблице 30. Как видно из данной таблицы, значения глобальной деформации ЛП значимо не различались между пациентами с 1-й, 2-й и 3-й степенью МР. Скорость глобальной деформации ЛП была взаимосвязана со степенью МР, то есть при 3-

й степени МР величина глобальной скорости деформации ЛП была значимо ниже по сравнению с первой.

Таблица 30 – Значения показателей левого предсердия в зависимости от степени МН

Показатель	Kruskal-Wallis ANOVA test (H, p)	Степень МР, n	M±SD	Me	Нижняя – верхняя квартиль	Различия в парах, тест Mann-Whitney (U; Z-adjusted; p)
Объём ЛП, мл	H=23,958 p=0,0000	I (n=23) II (n=43) III (n=46)	63,782±17,409 87,186±29,500 95,326±30,719	60,00 78,00 88,00	51,00-65,00 65,00-103,00 73,00-116,00	UI-II=195,00; Zadj=-4,02; p=0,00005; UI-III=175,00; Zadj=-4,49; p=0,000007;
ФВ ЛП, %	H=6,974 p=0,03	I (n=23) II (n=43) III (n=46)	21,857±10,145 15,973±11,327 19,042±11,956	22,00 10,00 16,00	10,00-29,00 10,00-15,00 10,00-24,00	UI-II=255,50; Zadj=2,32; p=0,019;
Strain ЛП, %		I (n=23) II (n=43) III (n=46)	18,188±7,061 17,482±8,529 16,554±7,319	20,48 16,85 17,19	11,88-23,84 12,34-21,00 11,25-22,50	
Strain Rate ЛП, с-1	H=16,756 p=0,0002	I (n=23) II (n=43) III (n=46)	1,149±0,377 0,882±0,620 0,740-0,381	1,07 0,84 0,68	0,89-1,41 0,62-1,07 0,51-0,94	UI-II=230,50; Zadj=2,54; p=0,010; UI-III=186,50; Zadj=4,07; p=0,00004;

Примечание – I – 1-я степень МР, II – 2-я степень МР, III – 3-я степень МР.

Анализ взаимосвязей глобальной деформации и скорости глобальной деформации ЛП с показателями геометрии МК показал наличие связей тентинга створок МК только со скоростью глобальной деформации ЛП ($r=-0,45$; $p=0,0003$). Сопоставление значений корреляционных связей объема ЛП и глобальной деформации ЛП с показателями геометрии МК и показателями объема МР, показал, что объем ЛП более тесно

взаимосвязан с геометрией МК и МР по сравнению с глобальной деформацией и скоростью глобальной деформации ЛП (таблица 31). Следует отметить, что наибольшие значения коэффициентов корреляции были выявлены для объема ЛП по сравнению со скоростью глобальной деформации ЛП при анализе таких показателей МР, как PISA, ERO и ширина вена контракта. Глобальная деформация и скорость глобальной деформации ЛП не коррелировали с максимальным объемом ЛП и фракцией выброса ЛП.

Таблица 31 – Корреляционные связи максимального объема и скорости глобальной деформации ЛП с показателями геометрии МК у пациентов с ишемической МР (корреляционный анализ Spearman)

Показатель	Показатель геометрии МК	r	p	Значимые различия коэффициентов корреляции
Объем ЛП	Диаметр ФК МК	0,59	0,0000001	0,007
Strain Rate ЛП		-0,29	0,003	
Объем ЛП	Тентинг МК	0,58	0,0000001	0,00001
Strain Rate ЛП		-0,45	0,0003	
Объем ЛП	Глубина коаптации створок МК	0,53	0,0000001	0,03
Strain Rate ЛП		-0,31	0,001	
Объем ЛП	ERO	0,49	0,000005	0,00001
Strain Rate ЛП		-0,37	0,001	
Объем ЛП	Площадь струи МР	0,53	0,000000	0,07
Strain Rate ЛП		-0,34	0,002	
Объем ЛП	PISA	0,51	0,000002	Н.д.
Strain Rate ЛП		-0,32	0,004	
Объем ЛП	Vena contracta	0,52	0,000001	0,03
Strain Rate ЛП		-0,28	0,014	
Объем ЛП	% МР	0,33	0,003	Н.д.
Strain Rate ЛП		-0,25	0,03	
Объем ЛП	Фракция МР	0,46	0,00002	Н.д.
Strain Rate ЛП		-0,33	0,004	

При сопоставлении деформации ЛЖ и ЛП, нами было выявлена взаимосвязь механической функции ЛЖ с механической функцией ЛП (таблица 32). Это, по нашему мнению, свидетельствует о наличии функционального единства ЛЖ и ЛП на уровне механических функций в продольном направлении при второй и третьей степени ишемической МР.

Таблица 32 – Корреляционные связи деформации ЛП с деформацией ЛЖ у пациентов с ишемической МР (Spearman Test)

Степень МР	Деформация ЛП	Деформация ЛЖ	R	P
I	Strain ЛП	Strain ЛЖ	Нет связи	
	Strain Rate ЛП	Strain Rate ЛЖ		
II	Strain ЛП	Strain ЛЖ	-0,66	0,0000
	Strain Rate ЛП	Strain Rate ЛЖ	-0,66	0,0000
III	Strain ЛП	Strain ЛЖ	-0,46	0,0009
	Strain Rate ЛП	Strain Rate ЛЖ	-0,49	0,00004

Примечание – I -1-я степень МР; II -2-я степень МР; III-я степень МР.

Оценка функции ЛП с позиции деформации ЛП, по мнению многих исследователей, более точна по сравнению с оценкой объемов ЛП. Ремоделирование ЛП, наблюдаемое при ишемической МР, включает структурные, функциональные и электрофизиологические изменения. Гипотеза данного исследования заключалась в том, что мы предположили, что степень изменения глобальной деформации ЛП является отражением ремоделирования ЛП и сами значения глобальной деформации ЛП могут быть сопоставимы со степенью МР. Наша гипотеза была подтверждена данными, показавшими, что при 3-й степени МР были наименьшие значения деформации, скорости глобальной деформации и большие объемы ЛП.

Глубина коаптации и площадь тентинга створок МК зависят от степени МР, ремоделирования и дисфункции ЛЖ. Следовательно, логично предположить, что вышеуказанные показатели геометрии митрального клапана должны быть связаны с деформацией ЛП и его объемом. Нами было получено, что скорость глобальной деформации ЛП коррелировала с диаметром фиброзного кольца ($r=-0,29$), коаптационным расстоянием ($r=-0,32$), площадью тентинга ($r=-0,49$) створок МК. Аналогичные корреляционные связи были выявлены для максимального объема ЛП. Неясным остается факт отсутствия вышеуказанных связей с глобальной деформацией ЛП. Вероятно, скорость глобальной деформации ЛП является зависимой величиной от максимального

объема ЛП, а сама глобальная деформация ЛП не зависит от максимального объема ЛП. В пользу этого свидетельствовала слабая корреляционная связь максимального объема ЛП со скоростью глобальной деформации ЛП ($r=-0,24$; $p=0,01$) и отсутствовала связь с глобальной деформацией ЛП. Фракция выброса ЛП не была связана с глобальной деформацией и скоростью глобальной деформации ЛП. Вышесказанное свидетельствует о функциональном единстве МК с механической функцией ЛП при 2-й и 3-й степени МР. Кроме того, мы полагаем, что доказали наличие функционального единства механической функции ЛЖ и ЛП у больных с ишемической МР, имевший 2 и 3 ст регургитации.

Заключение

Изолированная диссинхрония ПМ (различие по времени до пиковой деформации папиллярных мышц более 60 мс) зарегистрирована у 52,94% больных с третьей степенью ишемической МР, у 31,25% пациентов - со второй, и у 6,67% - с первой степенью ишемической МР. Диссинхрония ПМ взаимосвязана с объемными показателями регургитации и геометрией МК.

В отличие от больных с ишемической МР и ФВ ЛЖ более 35% при левожелудочковой дисфункции (ФВ<35%) деформация ЗМ ПМ коррелирует с индексом сферичности ЛЖ.

Скорость глобальной деформации ЛП в продольном направлении ассоциирована с выраженностью ишемической МР. Глобальная деформация и скорость глобальной деформации ЛП не взаимосвязана с объемом и фракцией выброса ЛП. Механическая функция ЛЖ ассоциирована с механической функцией ЛП при второй и третьей степени ишемической МР.

3.2 Болезни аорты и ее ветвей

3.2.1. Унилатеральная перфузия головного мозга при операциях на дуге аорты

Заболевания грудной аорты относятся к категории тяжелых патологий. Естественное течение аневризм грудной аорты сопровождается 80% летальностью в течение 5 лет. Летальность при расслоении аорты составляет 92% в течение 1 года [169]. Кроме прочего при диссекции страдают внутренние органы и системы, в первую очередь вследствие их мальперфузии. Каждое десятилетие данного раздела хирургии характеризовалось значительным изменением концепций и внедрением новых оперативных приемов в зависимости от новых данных, разработкой новых способов защиты органов

При реконструкции дуги аорты частота развития острых нарушений мозгового кровообращения составляет 2-16%, а проходящих неврологических дефицитов достигает 37,9% случаев [170].

В настоящее время в разной степени востребованы несколько способов защиты головного мозга во время циркуляторного ареста: бесперфузионная остановка кровообращения в условиях глубокой гипотермии (18 С0), ретроградная перфузия, а также унилатеральные и билатеральные варианты антеградной перфузии головного мозга.

Однако каждый из известных методов имеет недостатки. Так, развитие системной воспалительной реакции, коагулопатии, а также полиорганной недостаточности и неврологических расстройств сопровождают операции, выполненных в условиях глубокой гипотермии, а ретроградная перфузия в большинстве случаев не обеспечивает защиту головного мозга от интраоперационной гипоксии.

Проведение антеградной перфузии головного мозга возможно в нескольких вариантах, среди которых известны селективная билатеральная перфузия головного мозга через супрааортальные артерии, а также унилатеральная перфузия через правую подключичную или подмышечную артерию [171].

Недостатком билатеральной перфузии является техническая сложность выполнения в сочетании с высоким риском воздушной и материальной эмболии. Прямая канюляция в подключичную и подмышечную артерию в 11% случаев требует вынужденной переканюляции в бедренную артерию или аорту, вследствие повреждения или диссекции сосуда, выявленных в 9% случаев. Кроме того, канюляция подключичной артерии может осложняться парезом верхней конечности, а канюляция подмышечной артерии вызывает мальперфузию верхней конечности у 20% пациентов [172, 173].

Актуальность проблемы защиты головного мозга, эффективного метода перфузии, в том числе выбора локализации для артериальной канюляции, при операциях на грудной аорте заставляет многих исследователей вести научный поиск в этом направлении.

Для проведения перфузионной защиты головного мозга нами была предложена оригинальная методика подключения артериальной магистрали контура ИК через БЦС.

Адекватность хирургического лечения, как и результаты операции в целом зависят от нескольких факторов. В числе которых, немаловажную роль играет морфологическое состояние аортальной стенки, которая влияет на выбор места и возможность наложения анастомозов. Также позволяет спрогнозировать судьбу аортальной стенки в дистальных отделах в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В исследование включено 110 пациентов с заболеваниями грудной аорты (аневризма аорты, расслоение аорты, перерыв дуги аорты у взрослых), которым реконструктивная операция на грудной аорте в условиях ИК, АПГМ через брахиоцефальный ствол, ЦА. На этапах после подключения и отключения ИК, начала и окончания ЦА проведены замеры бигемисферальной церебральной оксигенации, оттекающей от головного мозга крови. Также проведены измерения артериального давления прямым способом для оценки адекватности кровоснабжения и оксигенации головного мозга.

У всех пациентов был взят интраоперационно биопсийный материал из 2 фрагментов в дистальном направлении: стенка аорты в зоне перед брахиоцефальным стволом (зона наложения дистального анастомоза протеза и аорты при операциях без циркуляторного ареста) и в зоне дистального участка резецируемой аорты (зона наложения дистального анастомоза протеза и аорты при операциях в условиях циркуляторного ареста).

Для оценки полученного врачом клинического эффекта при использовании данной медицинской технологии в практической деятельности применяли следующие статистические методы оценки: метод Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса, Шапиро-Уилкса. Количественные показатели представлялись в виде $Me [LQ; UQ]$, где Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина (%). Для сравнения среднего в двух независимых группах использовали U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения среднего более чем в двух

независимых группах, использовали критерий Краскела-Уоллиса. При сравнении зависимых выборок более чем в 2 группах использовали критерий Фридмана.

Для проверки достоверности отличий морфометрических характеристик аорты на разных уровнях её резекции к данным, подчиненных нормальному закону, применен парный t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, показатели, не подчиняющиеся нормальному закону, проанализированы двухфакторным ранговым дисперсионным анализом Фридмана для связанных выборок и критерием знаковых рангов Вилкоксона. Для проверки достоверности различия количественных данных использовали критерий Хи-квадрат (или с помощью z-критерия с поправкой Бонферонни на непрерывность при $p=0,05$ в тех случаях, когда Хи-квадрат провести было невозможно). Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Методика проведения антеградной перфузии. Последовательность осуществления медицинской технологии заключается в следующем. После вскрытия грудной клетки мобилизуют восходящую аорту, БЦС до его бифуркации. Затем после введения гепарина в дозе 1 мкг/кг производят боковое отжатие БЦС с одновременным мониторингом церебральной венозной сатурации и уровнем артериального давления. На фоне безопасного снижения артериального давления в правой лучевой артерии в среднем до 40-50% от исходных значений продольным разрезом вскрывают просвет артерии и формируют анастомоз между линейным сосудистым протезом с нулевой порозностью (диаметром 8 или 10 мм) и БЦС по типу «конец в бок». Постепенным снятием бокового зажима с БЦС вымывают возможный детрит и воздух из области анастомоза и протеза, после чего накладывают зажим на протез. Затем соединяют протез с артериальной магистралью аппарата ИК, сняв зажим с протеза, производят пробное нагнетание для контроля герметичности и проходимости анастомоза, наличия воздуха в магистрале (рисунок 31, 32).

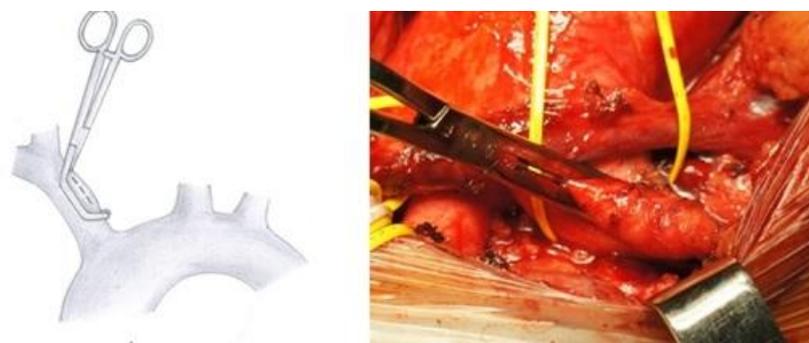
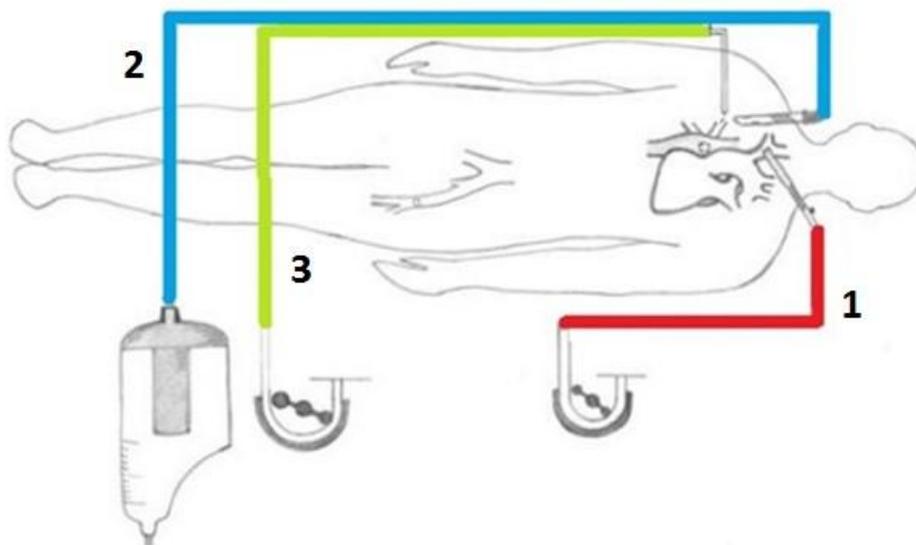


Рисунок 31 – Схематическое изображение (слева) и интраоперационный снимок (справа). Боковое отжатие БЦС для выполнения анастомоза с линейным сосудистым протезом по типу «конец в бок»



Рисунок 32 – Схематическое изображение (слева) и интраоперационный снимок (справа). Сформированный анастомоз между БЦС и линейным сосудистым протезом для антеградной перфузионной защиты головного мозга

После установки артериальной магистрали вводят полную дозу гепарина из расчета 3 мкг/кг. Подключение венозной магистрали выполняют с использованием двухпросветной венозной канюли в правое предсердие, затем начинают ИК с постепенным охлаждением пациента до целевой температуры 25-28 °С. После начала ИК устанавливают дренаж левого желудочка через правую верхнюю легочную вену (рисунок 33).



1 – артериальная магистраль, установленная через сосудистый протез, вшитый в БЦС, 2 – венозная магистраль, 3 – дренаж левого желудочка.

Рисунок 33 – Схема подключения аппарата ИК при операциях на дуге аорты с использованием предлагаемого способа канюляции брахиоцефального ствола

На всех этапах реконструктивных операций на дуге аорте необходимо проводить контроль показателей электрокардиограммы, центрального венозного давления и сатурации артериальной крови. Кроме того, важно контролировать уровень венозной сатурации головного мозга с использованием билатеральной церебральной инфракрасной

спектроскопии. Обязательным компонентом анестезиологического обеспечения операций на дуге аорты является катетеризация обеих лучевых артерий. Задачей этого является сопоставление цифр артериального давления со значениями церебральной перфузии с целью контроля адекватности перфузии головного мозга во время ИК и циркуляторного ареста.

Методика приготовления гистологических препаратов

Приготовление гистологических препаратов осуществляли по стандартной методике. Парафиновые срезы толщиной 3-5 мкм, полученные при помощи санного микротомы МС-2, окрашивали гематоксилином и эозином, орсеином с докраской пикриновой кислотой и по Маллори. Гистологические препараты изучали с помощью обычной световой микроскопии на микроскопе Axioskop 40 фирмы Carl Zeiss (Германия).

Результаты и обсуждение

Во время антеградной перфузии головного мозга через БЦС не было отмечено дефицита кровоснабжения полушарий – разница в оксиметрии гемисфер достоверно не различалась и не превышала 4%. У всех пациентов значения церебральной оксигенации находились в пределах 63-67% без критического снижения в ходе всей операции (таблица 33). Полученные измерения церебральной оксиметрии свидетельствуют об адекватной перфузии головного мозга на всех этапах операции.

Таблица 33 – Значение церебральной оксиметрии на различных этапах операции

Полушарие головного мозга	Исходные значения, %	ИК, %	ЦА, %	Конец ИК, %	p
Правое полушарие	62 [59;72]	68 [58,5;73]	68 [59;74]	68 [57,5;74,5]	0,14
Левое полушарие	61,5 [56,5;70]	65 [54;73]	64 [58;71]	64,5 [58,5;74]	0,6
p	0,56	0,4	0,15	0,69	

Примечание – ИК – искусственное кровообращение, ЦА – циркуляторный арест.

Неврологические осложнения со стороны головного были зафиксированы у 9(8,1%) человек. В сроки до 2 недель после операции у 4(3,6%) пациентов были отмечены явления соматогенного психоза, проявившиеся двигательным возбуждением, ажитацией, агрессией. У 3(2,7%) пациентов было отмечено преходящее нарушение мозгового кровообращения в сроки до 48 часов после операции. У 2(1,8%) человек было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения: в 1(0,9%) случае на 3 сут.

после операции было отмечено ишемическое повреждение головного мозга с правосторонней гемиплегией, у 1(0,9%) пациента было диагностировано кровоизлияние в зону «старого ишемического очага», что было подтверждено данными магнитно-резонансной томографии головного мозга. Неврологических нарушений со стороны спинного мозга отмечено не было.

На сегодняшний день актуально несколько вариантов церебропротекции: глубокая гипотермия, анте- и ретроградная перфузия. Согласно рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний грудной аорты современным стандартом защиты головного мозга является антеградная перфузия, которая позволяет сократить риск инсультов во время операций на дуге аорты [174]. До сих пор неоднозначным является выбор варианта антеградной перфузии: билатеральная или унилатеральная. Так, Malvindi et al. [175], анализируя данные 3500 прооперированных пациентов, считают билатеральную перфузию наиболее безопасным вариантом защиты головного мозга. Кроме того, некоторые исследователи полагают, что при увеличении времени циркуляторного ареста более 40-50 минут обоснованным является применение именно билатеральной перфузии. Предполагается, что данный способ нейропротекции имеет преимущества перед унилатеральной при аномалиях развития Виллизиева круга, а также перенесенных ранее инсультах.

Тем временем, Angeloni et al. [176] представил данные мета-анализа 5100 пациентов, оперированных на дуге аорты, с использованием обеих методик перфузии головного мозга. При ретроспективном сравнении унилатеральной и билатеральной перфузии головного мозга были получены интересные данные. Было показано, что унилатеральная и билатеральная перфузия сопровождаются сравнимой частотой постоянного неврологического дефицита (6,1% против 6,5%, $p=0,8$); при этом преходящие нарушения мозгового кровообращения регистрировались чаще при билатеральной перфузии головного мозга (7,1% против 8,8%, $p=0,46$). Летальность в группах статистически не различалась (8,6% против 9,2%, $p=0,78$). Схожие данные были представлены Zieger et al. [177], свидетельствующие о более высокой частоте инсультов у пациентов, оперированных на дуге аорты в группе билатеральной перфузии головного мозга в сравнении с унилатеральной (9% против 3%, $p=0,06$), при небольшом увеличении случаев преходящих неврологических дефицитов в группе унилатеральной перфузии (7% против 5%, $p=0,6$). Более высокая частота постоянного неврологического дефицита в группе пациентов с билатеральной перфузией связывается автором с дополнительными

манипуляциями на измененных супраоральных артериях, вследствие чего увеличивается вероятность материальной эмболии.

Urbanski et al. [178] опубликовали работы, в которых представили результаты использования антеградной унилатеральной перфузии ГМ. Согласно представленными ими данными, частота постоянных и преходящих неврологических осложнений составила 0,9% и 2,3% случаев соответственно, несмотря на выявленные аномалии Виллизиева круга у 40% пациентов [179]. Авторами сделан вывод о том, что анатомическая неполноценность не коррелирует с недостаточностью мозгового кровоснабжения. Выдвинута гипотеза о том, что коллатеральное кровоснабжение головного мозга осуществляется не только через Виллизиев круг. Немаловажную роль играют глазничные, лептоменингеальные артерии, а также ветви наружной сонной артерии [178].

Оценка мозговой сатурации с помощью инфракрасной спектроскопии позволяют достоверно оценить адекватность проводимой перфузионной защиты ГМ. Но поскольку показания оксиметра считываются только с лобных долей необходимо иметь дополнительную информацию о защите головного мозга, используя другие инструменты. Таким инструментом является интраоперационный мониторинг прямого артериального давления в обеих лучевых артериях. Urbanski et al. [178] полагают, что поддержание среднего давления в лучевой артерии выше 30 мм рт. ст. является достаточным для обеспечения межполушарного кровоснабжения в период ЦА при проведении антеградной унилатеральной перфузии. У оперированных нами пациентов среднее артериальное давление в левой лучевой артерии в период циркуляторного ареста составило 24 [9;39] мм рт.ст., мозговая сатурация выросла на 6% от базового уровня (68%) при межполушарной асимметрии 0,4%.

Проведя более детальный анализ результатов унилатеральной перфузии при операциях на дуге аорты, Leshnover et al. [180] представили результаты 624 последовательно прооперированных пациентов, из них 500 пациентам выполнена реконструкция дуги аорты по типу «Hemiarch», 124 больным – протезирование дуги аорты. Группа авторов оценивала ряд результатов оперативного лечения через призму частоты постоянного и преходящего неврологического дефицита. Так, в группе пациентов прооперированных по методике «Hemiarch» постоянный неврологический дефицит был диагностирован в 3,2% случаях, преходящий дефицит – в 4% случаях. А у пациентов с полностью замещенной дугой аорты частота стойкого и преходящего неврологического дефицита составила 3,4% и 2,4% случаев соответственно.

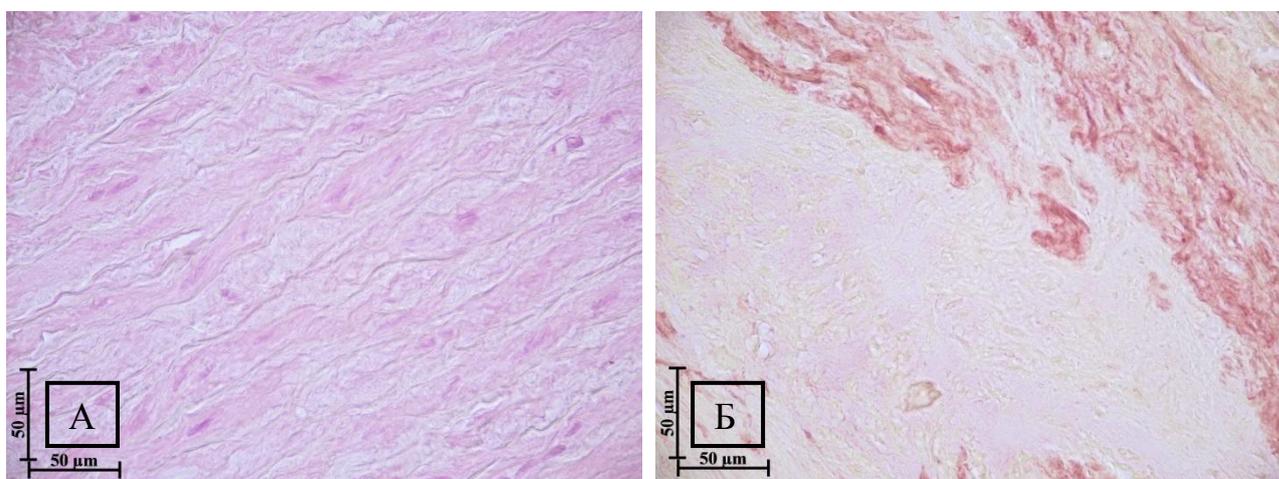
С учетом собственного опыта и анализа литературы мы стремимся использовать для канюляции только брахиоцефальный ствол, с помощью которого осуществляется адекватное проведение ИК и ЦА. При таком унилатеральном варианте перфузии ГМ полученная частота транзиторных ишемических атак в раннем послеоперационном периоде составила 3(2,7%) случая, постоянный неврологический дефицит был выявлен у 2(1,8%) пациентов. Стоит отметить, что при гибридных вмешательствах с использованием методики «замороженного хобота слона» частота наблюдаемых нами церебральных катастроф составила 4,8%. Важно подчеркнуть, что, согласно результатам выполненного в 2015 году мета-анализа, частота послеоперационных инсультов у пациентов, оперированных по методике «замороженного хобота слона», была в пределах 3-12% [181]. В группе пациентов, оперированных по поводу аневризм восходящей аорты и дуги, нами не было отмечено в данной группе пациентов перманентных мозговых осложнений. Вероятно, этот факт можно объяснить относительно непродолжительным периодом циркуляторного ареста и отсутствием дополнительных манипуляций на супрааортальных сосудах.

По данным литературы частота развития спинальных осложнений после открытых реконструкций дуги аорты отмечается в среднем у 4,8% пациентов. Гибридные процедуры сопровождаются более высокой частотой ишемии спинного мозга, которая встречается по данным разных авторов в 8-24% случаев [181, 182]. В нашем исследовании не было диагностировано параплегий в послеоперационном периоде. Полагаем, одну из основных роль в защите спинного мозга играет проводимая антеградная перфузия через брахиоцефальный ствол со средним давлением не ниже 60 мм рт. ст. на этапе ЦА. Основанием для такого заключения послужили анатомические особенности питания спинного мозга. Как известно, основными артериями, питающей спинной мозг являются передние и задние спинальные артерии, которые, в свою очередь питаются из позвоночной артерии. Таким образом, сохранение адекватного кровотока в супрааортальных ветвях опосредованно позволяет осуществлять кровоснабжение спинного мозга [183]. Кроме того, преимущество правосторонней унилатеральной перфузии можно объяснить со следующих позиций. Согласно данным Gailloud et al. [184], левосторонняя девиация аорты обуславливает перегиб межреберных артерий слева, в результате чего формируются неустыевые стенозы разной степени выраженности, которые встречаются в 92% случаев всех наблюдений. Очевидно, что правосторонняя антеградная перфузия через БЦС обеспечивает кровоснабжение спинного мозга по наименее измененному пути. Таким образом, в этих условиях создаются анатомические

предпосылки удовлетворительной перфузии спинного мозга. С этой точки зрения выглядит логичным отсутствие негативного влияния на спинной мозг гемодинамических препятствий в ЛПА, имеющих у ряда пациентов.

3.2.2 Морфогистологические результаты и обсуждение морфологических данных

При морфологическом анализе интраоперационного материала было выявлено, что в стенке аорты восходящей аорты в зоне сино-тубулярного соединения отмечается отсутствие изменений со стороны эндотелия. Стенка аорты в этой зоне истончена, и наиболее выражено при сопутствующем атеросклерозе. Внутренняя эластическая мембрана иногда не определялась или была фрагментирована. Эластические мембраны слабо извитые, тонкие, фрагментированные, в некоторых случаях не определялись или формировали конгломераты, за счет чего медиа представлялась истонченной, так же в ней встречались фибриноидное набухание и деструкция. В медиі наблюдался фиброз, преимущественно в средних слоях, а также единичные лимфоциты. В адвентициальной оболочке сосуда сосуда полнокровны (рисунок 34).



А – Истончение стенки, зоны фиброза в медиі, псевдокисты вдоль эластических мембран. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение 400; Б – эластические мембраны истончены и прерывисты, эластический каркас не сформирован. Окраска орсеином с докраской пикриновой кислотой. Увеличение 400.

Рисунок 34 – Стенка аорты при аневризме, сино-тубулярное соединение

При морфологическом анализе интраоперационного материала было выявлено, что в стенке аорты восходящей аорты перед брахиоцефальным стволом наблюдались ярко выраженные неспецифические деструктивные процессы: выраженный лейкоцитарный инфильтрат в подэндотелиальном слое, частичный или полный лизис эластических

мембран, накопление большого количества аморфного неокрашиваемого вещества. В большей части случаев визуализировалось истончение внутренней оболочки аорты, в средней – множественные кровоизлияния, очаговый фиброз, отсутствие дифференцировки стенки на слои, полный лизис эластических мембран, псевдокисты (рисунки 35, 36). Все это свидетельствовало о неструктурности стенки аорты, а также о наличии в ней необратимых изменений.

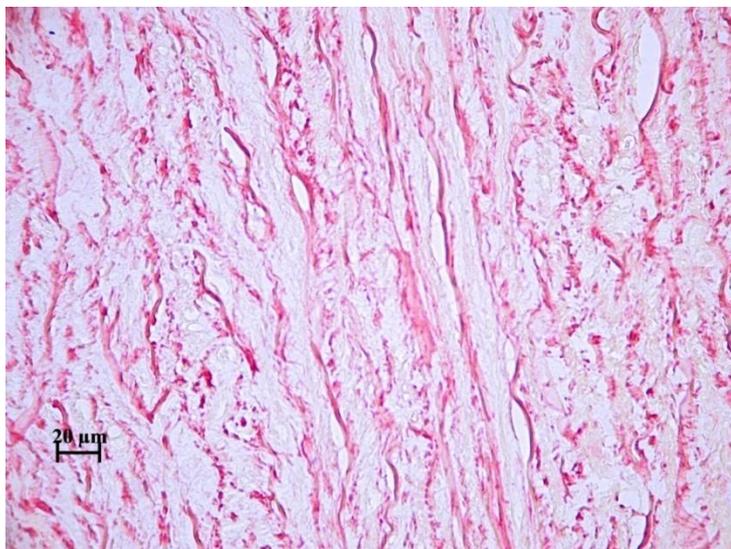


Рисунок 35 – Стенка аорты при аневризме: эластические мембраны повреждены, проявляют различные тинкториальные свойства, между ними единичные псевдокисты. Окраска на эластин орсеином. Увеличение 400

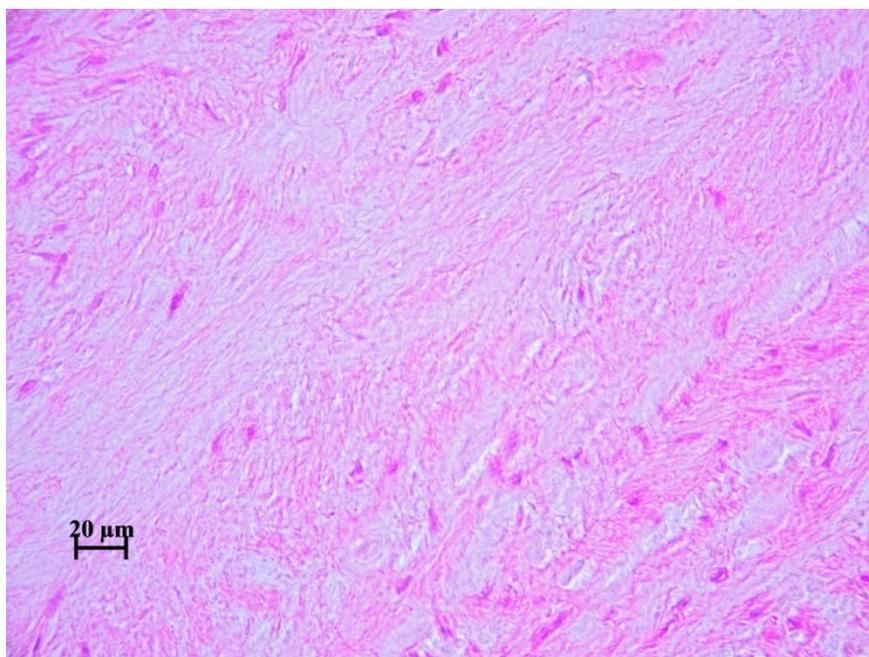


Рисунок 36 – Стенка аорты при аневризме: зона некроза, вокруг которой беспорядочно лежащие клетки различных типов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 400

Резецированные дистальные участки аорты характеризовались уменьшением объема подэндотелиального слоя, некоторым истончением и неупорядоченным расположением эластических мембран. Нередко был выражен фиброз подэндотелиального и среднего слоев аорты. Во внутренней и начальных отделах средней оболочки определялся воспалительный инфильтрат, эластический каркас в 73% случаев был сохранен в виде отдельных мембран в наружной трети средней оболочки (рисунок 37). Вдоль мембран беспорядочно располагались псевдокисты (рис. 38). Полученные данные свидетельствуют об относительно адекватном состоянии стенки аорты для наложения дистального анастомоза. Вероятно, это имеет важное значение в минимизации возможных аортальных осложнений, связанных с прогрессированием заболевания (аневризма дуги аорты, ложная аневризма дистального анастомоза и т.д.).

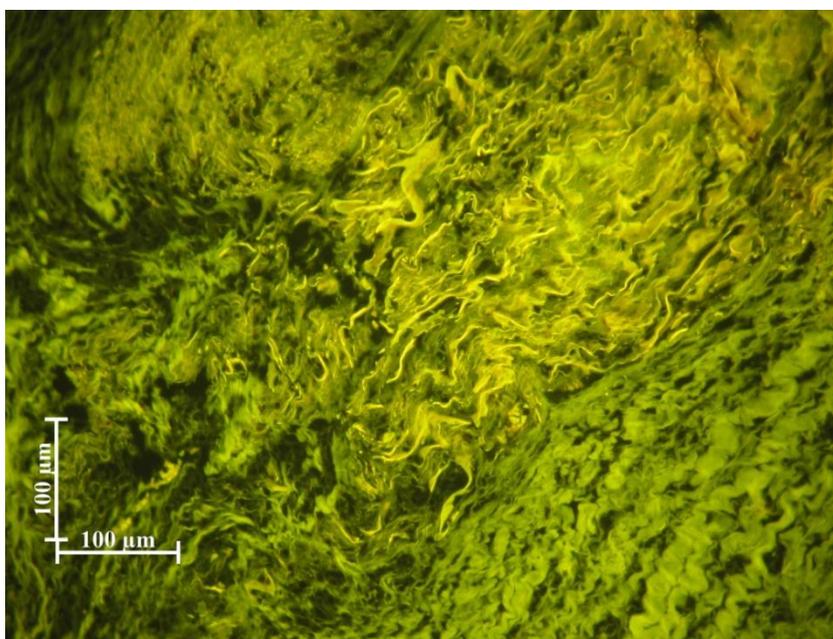


Рисунок 37 – Медиальный слой аортальной стенки в средней части дуги аорты. Эластические мембраны. Окраска гематоксилин-эозином, автофлуоресценция эластина. Увеличение 400

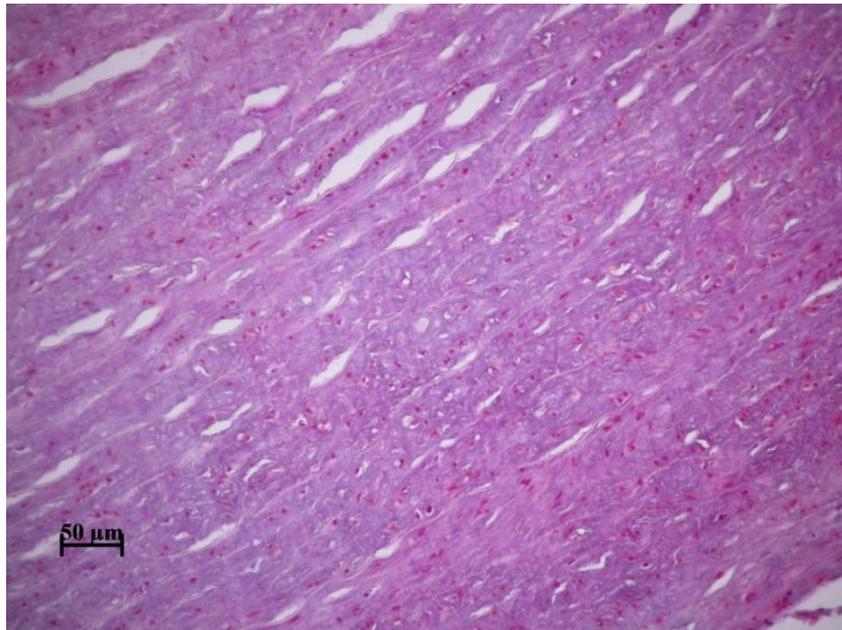


Рисунок 38 – Стенка аорты при аневризме, окраска по Маллори; псевдокисты вдоль эластических мембран, большое число клеток, лежащих упорядоченно. Увеличение 200

При микроскопической оценке препаратов стенки аневризматической аорты на разном удалении от левого желудочка фиксировались следующие морфологические находки: воспалительная инфильтрация и степень её выраженности, повреждение эластического каркаса, выраженность фиброза, псевдокисты. Наблюдаются следующие закономерности: инфильтрат отсутствует чаще на уровне БЦС и дистального участка резекции, тогда как слабо выражен в сино-тубулярном соединении, выраженный инфильтрат одинаково встречается на всех уровнях резекции аорты (рисунок 39).

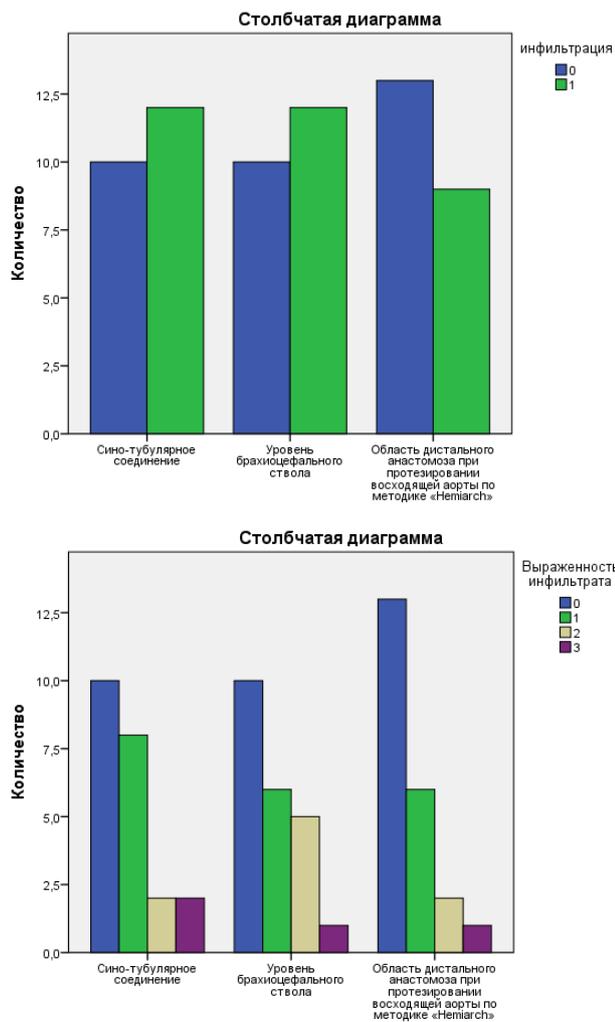


Рисунок 39 – Частота встречаемости воспалительной инфильтрации разной степени выраженности в стенке аневризматически измененной аорты на разных уровнях ее резекции

Повреждения эластических мембран особенно выражены на уровне БЦС, в небольшой степени – на уровнях сино-тубулярного соединения и дистального участка резекции (рисунок 40).

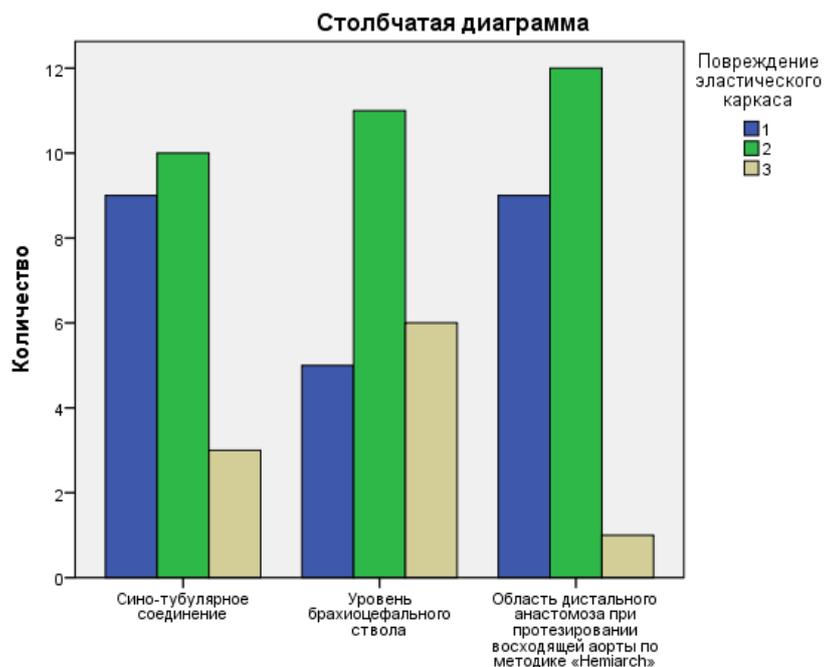


Рисунок 40 – Частота встречаемости повреждений эластического каркаса разной степени выраженности в стенке аневризматически измененной аорты на разных уровнях ее резекции

Выраженный фиброз встречается примерно одинаково на любом участке резекции, легкая его степень – в дистальном участке, а средняя – на уровне БЦС (рисунок 41).

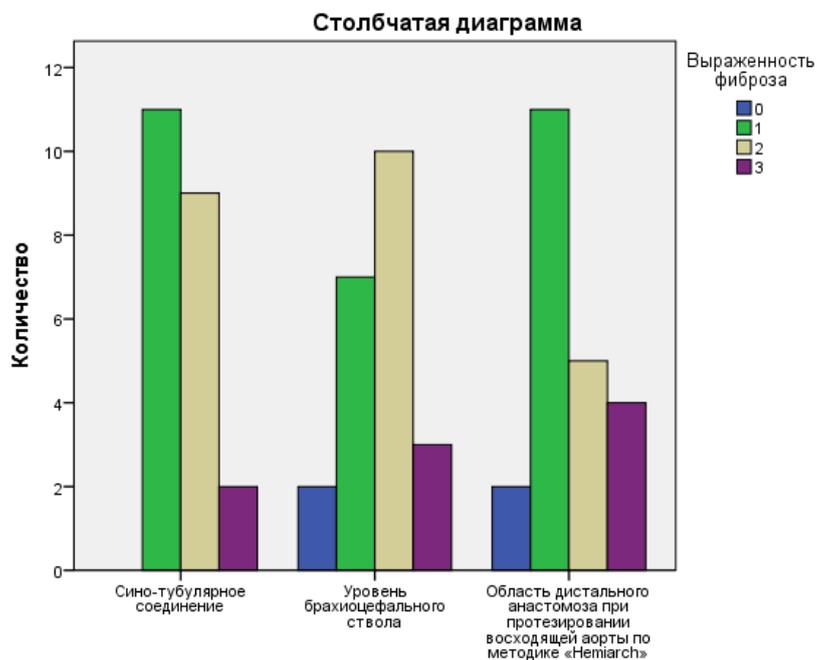


Рисунок 41 – Частота встречаемости фиброза разной степени выраженности в стенке аневризматически измененной аорты на разных уровнях ее резекции

Псевдокисты чаще отсутствуют, но если есть, то на каждом уровне резекции, на 10% реже на уровне сино-тубулярного соединения (рисунок 42).

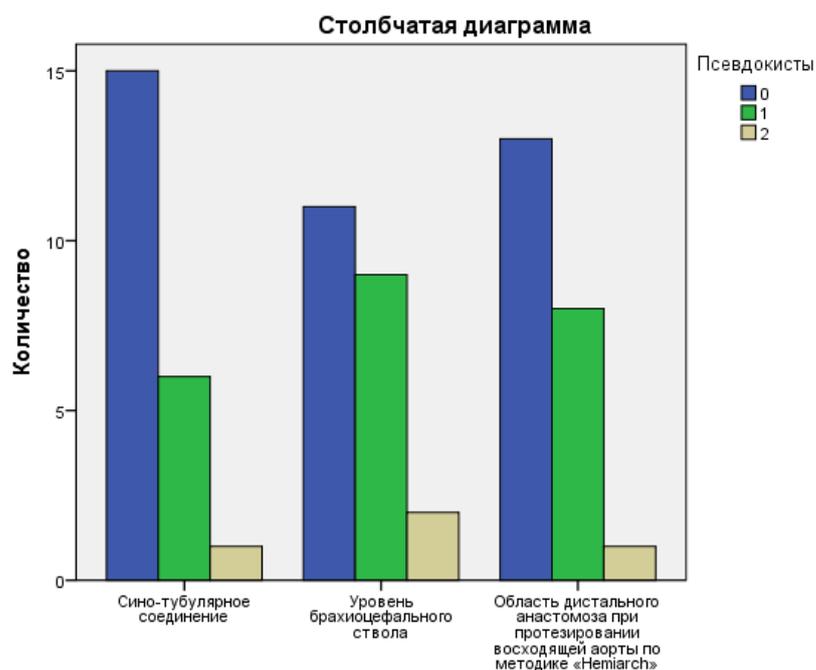


Рисунок 42 – Частота встречаемости псевдокист разной степени выраженности в стенке аневризматически измененной аорты на разных уровнях ее резекции

Корреляционный анализ показал наличие статистически достоверной положительной корреляционной связи между плотностью эластических мембран на уровне сино-тубулярного соединения и на уровне дистального анастомоза при протезировании восходящей аорты по методике «Hemiarch» (Хи-квадрат=0,589, $p=0,005$) при отсутствии корреляционных связей между вышеуказанными отделами и плотностью эластических мембран на уровне брахиоцефального ствола (Хи-квадрат=0,131, $p=0,560$, Хи-квадрат=-0,051, $p=0,826$, соответственно).

Статистически достоверные различия выявлены между толщиной интимы на уровне сино-тубулярного соединения и толщиной интимы на уровне других исследуемых участков грудной аорты. Анализ других характеристик стенки аорты статистически значимых отличий не выявил.

Заключение

Соблюдение предложенного протокола антеградной унилатеральной перфузии головного мозга в ходе реконструктивных вмешательств на грудной аорте является относительно безопасным и эффективным методом профилактики неврологических осложнений. На этапе циркуляторного ареста унилатеральная церебральная перфузия через брахиоцефальный ствол обеспечивает адекватную защиту головного мозга посредством кровотока, осуществляемого по ипсилатеральной внутренней, наружной

сонным, позвоночной артериям и ветвям подключичной артерии. Кроме того, данный вариант перфузии обеспечивает ретроградный кровоток по контралатеральным внутренней, наружной сонным и позвоночной артериям через Виллизиев круг и экстра-интракраниальные анастомозы. В ходе реконструктивных операций на грудной аорте с использованием методики «замороженного хобота слона» сопровождаются окклюзией $\frac{2}{3}$ межреберных артерий. Проведение антеградной перфузии согласно принятому протоколу, предположительно, позитивно влияет на адекватную интраоперационную профилактику неврологических катастроф со стороны спинного мозга. Необходимым элементом хорошего исхода данных операций является сохранение магистрального кровотока в подключичном и подвздошном бассейнах.

Наиболее информативным с точки зрения морфометрии и дальнейшего прогнозирования послеоперационных осложнений резекции аорты является дистальный участок резецированной аорты. Несмотря на отсутствие различий в толщине слоев стенки аорты и удельного объема эластических мембран, визуально наблюдаются различия в иных характеристиках аорты (инфильтрат, кровоизлияния, фиброз), из чего следует, что стенка аорты на уровне её дуги морфологически сохраннее, чем стенка аорты на уровне брахиоцефального ствола. Полученный морфологический результат является доводом в пользу проведения протезирования аорты по типу «Hemiarch» пациентам с аневризмой восходящего отдела аорты, несмотря на больший объем хирургического вмешательства по сравнению с протезированием восходящей аорты до уровня брахиоцефального ствола. Это обстоятельство обосновывает радикальную хирургическую тактику в отношении указанной патологии и, вероятно, позволяет сократить количество возможных орто-ассоциированных осложнений в отдаленном послеоперационном периоде.

3.2.3 Морфологические, контрактильные и биофизические характеристики аутовенозных графтов после эндоскопического метода выделения

Количество операций коронарного шунтирования (КШ) с каждым годом увеличивается в РФ на 5,2%. Также с каждым годом на 5% растет число учреждений, выполняющих КШ в РФ. Несмотря на общемировой тренд экстенсивного использования аутоартериальных трансплантатов, большая подкожная вена (БПВ) остается самым распространенным дополнительным графтом и, к примеру, в РФ используется почти в 97,4% случаев. Однако, рутинное использование БПВ в КШ при стандартном методе ее выделения сопровождается большим количеством осложнений на нижних конечностях, которые варьируют от 28% до 47,1% [185]. Это ранний лимфатический отек, лимфорея,

нарушение чувствительности в области шва, диастаз шва, нагноение и другие осложнения требующие в некоторых случаях вторичной хирургической обработки и увеличивающие сроки пребывания пациентов в стационаре. Внедрение в клиническую практику эндоскопических методов выделения БПВ позволило снизить частоту раневых инфекций на нижних конечностях до 4,3%, уменьшить травматичность и значительно улучшить косметический результат [186-191]. Международное общество минимально инвазивной кардиоторакальной хирургии в 2005 году сформулировало рекомендации к операции КШ, в которых выделение БПВ эндоскопическими методами является уже стандартом. Несмотря на положительные результаты использования эндоскопических методик в рутинной практике многих клиник, встречаются публикации с неблагоприятными результатами применения эндоскопии в подготовке БПВ. Так в 2011 году Zenati и соавторы отметили высокое количество (25,5%) нефункционирующих шунтов, выделенных эндоскопическим методом, через 3 года после операции. Другие авторы отмечают 42,6% несостоятельных шунтов из БПВ, подготовленных эндоскопическим путем, через 1,5 года после операции [190]. Данные находки сопровождались возобновлением стенокардии, рецидивирующими инфарктами миокарда и повторными реваскуляризациями. Эта настораживающая информация стимулирует поиски путей оптимизации эндоскопического забора вены.

В настоящее время используются различные системы эндоскопического забора аутовенозных трансплантатов (открытая или закрытая CO₂ система) с разнообразным набором хирургического инструментария. Несмотря на весь спектр существующего оборудования и приспособлений стоит подчеркнуть, что свобода манипуляций во время эндоскопического выделения БПВ весьма ограничена по сравнению с открытым методом, что сопровождается частыми случаями повреждения коллатералей и сосудистой стенки будущего шунта [192]. Данная проблема является очень важным фактором, так как функционирование венозного шунта во многом зависит от деликатности механического и термического воздействия во время эндоскопического выделения, кроме того определенную негативную роль на состояние стенки венозного шунта играет инсуфляция углекислого газа в закрытой системе.

Материалы и методы

Исследовано 376 пациентов. Эндоскопическое выделение кондуитов проведено у 184 пациента (1 группа). Открытый стандартный метод выделения был использован у 192 пациентов (2 группа). Пациенты обеих групп были сопоставимы по основной и сопутствующей патологии. Проведено сравнительное исследование морфологических

структур и контактильных особенностей аутовенозных сегментов после эндоскопического (1 группа) и стандартного методов выделения (2 группа). В 1 и 2 группе анализу подверглись по 40 аутовензных сегментов.. Проведен сравнительный анализ интраоперационных данных и послеоперационных осложнений у пациентов с традиционным методом выделения кондуитов, и после разработанного эндоскопического способа.

Изолированные сегменты сосудов для морфологического исследования фиксируются в растворе 10% формальдегида и заливаются в парафин по стандартной методике. Затем, на микротоме изготавливаются поперечные срезы лучевой артерии толщиной 5 мкм. Микротомные срезы монтируются на предметные стекла и окрашиваются 2-мя способами: 1) гематоксилином и эозином, 2) орсеином и пикриновой кислотой для выявления эластических волокон. Световую микроскопию проводят на микроскопе Axioscope 40 (Carl Zeiss, Germany), при увеличении x100, x400 и x600.

Измерение механического напряжения проводили с помощью четырехканальной установки Myobath II (Германия). Далее сигнал передавался на аппаратно-программный комплекс LAB-TRAX-4/16 и сигнал выводился на экран монитора компьютера. Перед экспериментом сегменты предварительно растягивали нагрузкой 1000 мг. В экспериментах сегменты отмывали физиологическим раствором в течение 60 мин при pH=7.4 (37°C), с целью привыкания к условиям регистрации механического напряжения, после чего дважды вызывали гиперкалиевое сокращение путем эквимольного замещения 30 mM NaCl на KCl. В зависимости от целей эксперимента применялся физиологический раствор, который содержал физиологически – активные вещества и тестируемые соединений. Амплитуду сократительных ответов рассчитывали в процентах от амплитуды сокращения, вызванного гиперкалиевым раствором Кребса или ФЭ, которые принимали за 100%.

Растворы готовились на основе дистиллированной воды добавлением соответствующих реактивов (ХЧ, «Реахим», РФ).

Физиологический раствор Кребса содержал (мМ): 120.4 NaCl, 5.9 KCl, 2.5 CaCl₂, 1.2 MgCl₂, 5.5 глюкозы, 15 C₄H₁₁O₃N [tris(oxymethyl)-aminometan] (pH 7.4; 316.4 мосМ). Гиперкалиевый раствор приготавливали эквимольным замещением 30 mM NaCl на KCl. В растворах поддерживались значения pH в пределах 7.35-7.40. Тестирующие растворы готовились путем добавления в раствор Кребса или его модификаций следующих реактивов:

1. фенилэфрин (мезатон, Россия)

2. ацетилхолин (Sigma-Aldrich)

3. нитропруссид натрия (Sigma)

Анализ данных проводился при помощи программы STATISTIKA 10.0. Использовали критерий нормальности Шапиро-Уилка, тем самым проверяя данные на нормальность распределения. Если сформированные выборки не подчинялись закону нормального распределения были использованы непараметрические критерии. Для проверки гипотезы об однородности двух независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Если сформированные выборки подчинялись нормальному закону распределения для проверки статистических гипотез были использованы параметрический критерий – t-критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок.

Фактические данные представлены в виде «среднее \pm ошибка среднего» ($X \pm X_{cp}$), где результаты согласуются с нормальным законом распределения.

Фактические данные представлены в виде медианы (me) и межквартильного размаха (Q1;Q3) в тех случаях, где результаты имеют несимметричное распределение.

Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

Методика выделения

Последовательность осуществления медицинской технологии решается тем, что после стандартной дезинфекции и подготовки операционного поля хирург выполняет поперечный разрез кожи на внутренней поверхности нижней конечности на уровне коленного сустава в месте прохождения большой подкожной вены длиной от 2 до 3 сантиметров. В этом месте выполняется освобождение сегмента лоскута большой подкожной вены под прямым зрением от окружающих тканей и формирование карманов в дистальном и проксимально направлениях (рисунок 43). Непосредственно над подготовленным сегментом лоскута большой подкожной вены в сформированный карман осуществляется заведение ретрактора (Freiburg model, 49205 FDZ, ширина 25 мм, длинна 27 см, Karl Storz) со встроенным эндоскопом с оптикой HOPKINS Forward-Oblique Telescope 45° (49205 FA, Karl Storz), а также заведение инструмента с функцией биполярной коагуляции и диссекции (Valleylab LigaSure, Ethicon Enseal, Rema MaryLand, ППП Л-0109) в дистальном направлении (рисунок 43б). Далее, используя уже визуализацию эндоскопом, с помощью биполярного коагулятора-диссектора продолжается формирование лоскута большой подкожной вены со слоем окружающих тканей без выделения коллатералей с последующим созданием тоннеля над большой подкожной веной для дальнейшего движения ретрактора с эндоскопом (рисунок 44а).

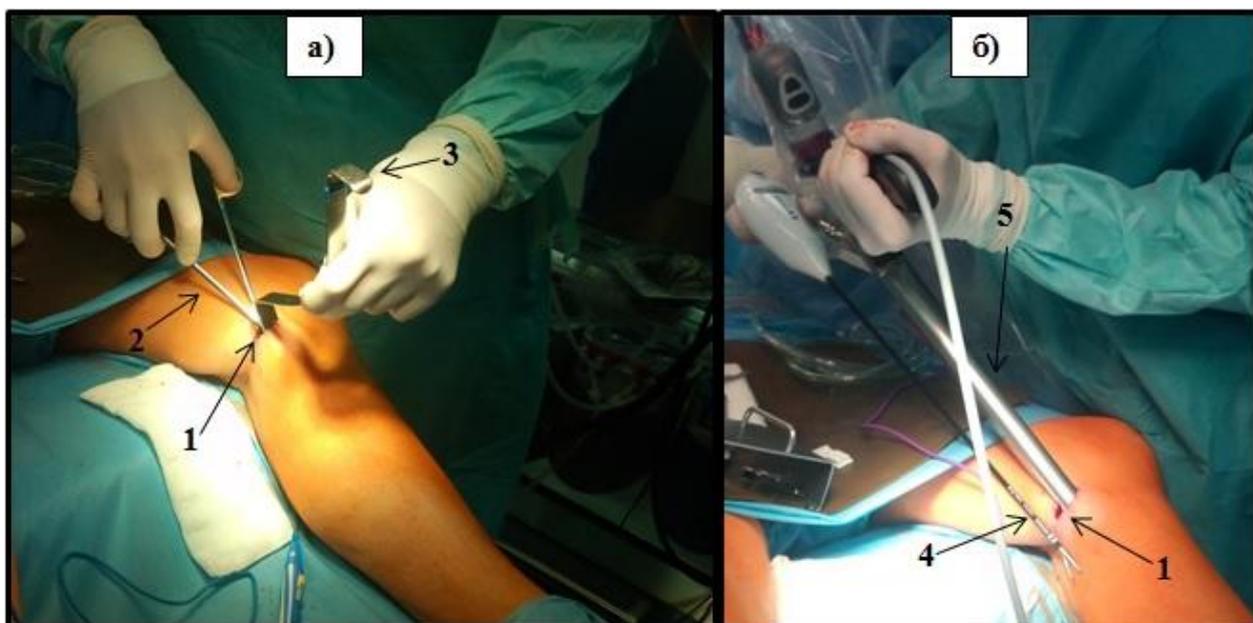


Рисунок 43 – а) Формирование кармана над БПВ в дистальном направлении под прямым зрением. б) Заведение ретрактора в сформированный карман. 1 – разрез кожи на медиальной поверхности бедра в проекции коленного сустава, 2 – ножницы, 3 – крючок, 4 – электро-диссектор (Ligasure), 5 – ретрактор (Freiburg model)

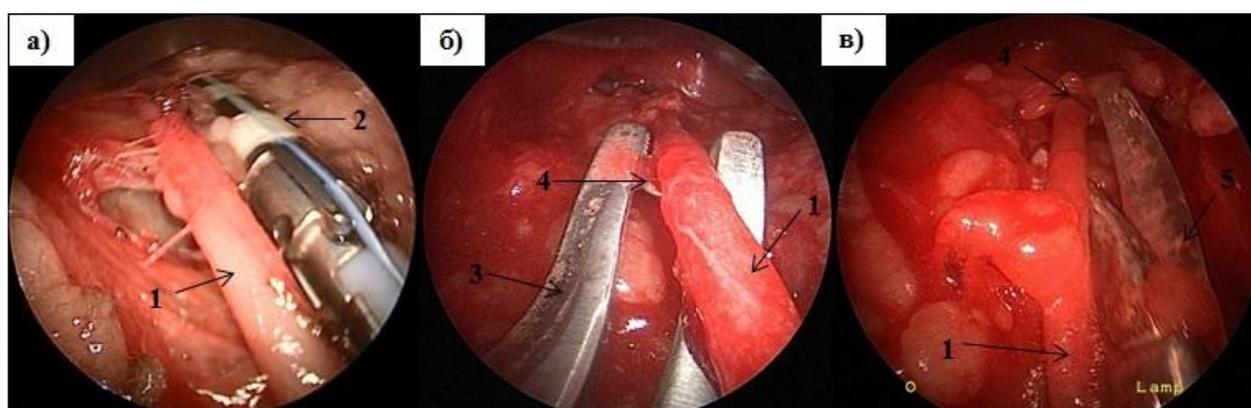


Рисунок 44 - а) Выделение БПВ электро-диссектором Ligasure, б) Лигирование БПВ клип-аппликатором, в) отсечение БПВ ниже клипы. 1 – БПВ, 2 – Электро-диссектор (Ligasure), 3 – клип-аппликатор (LUTZ Clip Applicator), 4 – клипа, 5 – ножницы (LUTZ Scissors)

Таким образом, благодаря одновременной биполярной коагуляции и диссекции и поступательному движению ретрактора формируется тоннель над лоскутом большой подкожной вены в дистальном, а затем в проксимальном направлениях. Тоннель в подкожно-жировой клетчатке может достигать в проксимальном направлении места впадения большой подкожной вены в бедренную вену в паховой области, а в дистальном направлении – лодыжки. Таким образом, выполняется поэтапное хирургическое выделение лоскута большой подкожной вены в проксимальном и дистальном направлениях без отдельных манипуляций на коллатералях. По окончанию выделения

концы большой подкожной вены лигируются клип-аппликатором (LUTZ Clip Applicator 49205 L, длиной 43 см, Karl Storz) (рисунок 44б) и отсекаются ножницами (LUTZ Scissors 38461 MW, длиной 43 см, Karl Storz) (рисунок 44в).

После снятия швов остается небольшой рубец на внутренней поверхности нижней конечности в области коленного сустава в месте введения ретрактора с эндоскопом и в месте дренирования, что характеризует высокий косметический эффект разработанного метода (рисунок 45).



Рисунок 45 – Вид нижней конечности после эндоскопического выделения БПВ. 1 – рубец на нижней конечности после снятия швов, 2 – рубец в месте проведения дренажа

Методика морфологического исследования

Было исследовано 40 сегментов лучевой артерии (ЛучА) (по 20 сегментов из каждой группы) и 60 сегментов БПВ (по 30 сегментов из каждой группы).

Изолированные сегменты ЛучА и БПВ, фиксировались в растворе 10% формальдегида и заливались в парафин по стандартной методике. Затем, на микротоме изготавливались поперечные срезы лучевой артерии толщиной 5 мкм. Микротомные срезы монтировались на предметные стекла и окрашивались 2-мя способами: 1) гематоксилином и эозином, 2) орсеином и пикриновой кислотой для выявления эластических волокон. Световую микроскопию проводили на микроскопе Axioscope 40 (Carl Zeiss, Germany), при увеличении x100, x400 и x600.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе время выделения кондуита значимо не отличалось как при традиционном ($29 \pm 3,3$ минут), так и при эндоскопическом методе ($30 \pm 2,1$ минут).

Однако общее время инвазии оказалось больше при традиционном открытом способе за счет более длительного этапа ушивания больших разрезов, чем при эндоскопическом методе ($45 \pm 3,5$ минут и $22 \pm 1,7$ минут, соответственно, $p < 0,05$). По результатам наблюдения в раннем послеоперационном периоде возобновление стенокардии в обеих группах встречалось в небольшом количестве случаев и значимо не различалось (1,65% в 1 группе и 1,6% во 2 группе). Повторных инфарктов миокарда у пациентов не отмечалось. Однако, пациенты обеих групп значимо отличались по количеству послеоперационных осложнений на конечностях в области выделения графтов (9,09% в 1 группе и 26,4% во 2 группе, $p = 0,131$). Во второй группе (открытый метод выделения) значительно чаще отмечались случаи лимфорей, гематом, расхождения швов (21,6%) по сравнению с первой группой пациентов (3,3%) ($p = 0,167$), что в 10,4% случаев привело к вторичной хирургической обработке ран у пациентов после открытого выделения. В конечном счете сроки пребывания пациентов в стационаре у пациентов 2 группы значительно увеличились ($15 \pm 4,5$ суток) по сравнению с 1 группой ($8 \pm 1,1$ суток) ($p = 0,361$). Осложнения в послеоперационном периоде обеих групп представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Осложнения после выделения БПВ в госпитальном периоде

Осложнения	1 группа (ЭВ)	2 группа (ОВ)
Общее количество осложнений	9,09%)	26,4%
Возобновление стенокардии	1,65%	1,6%
Инфаркт миокарда	0	0
Случаи повреждения вен	4,13%	3,2%
Лимфорей, гематома, расхождение швов	3,3%	21,6%
ВХО	0,82%	10,4%
Сроки пребывания в стационаре	$8 \pm 1,1$ суток	$15 \pm 2,5$ суток

Примечание - ЭВ – эндоскопическое выделение, ОВ – открытое выделение.

В результате морфологического исследования значимых различий в гистологической структуре БПВ выделенных открытым (рисунок 4б) и эндоскопическим

(рисунок 47) методами, а также признаков термического и механического повреждений обнаружено не было.

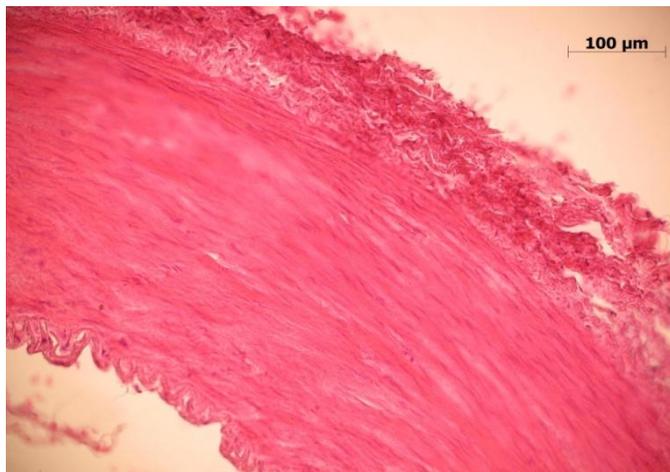


Рисунок 46– Сегмент БПВ, выделенный открытым способом

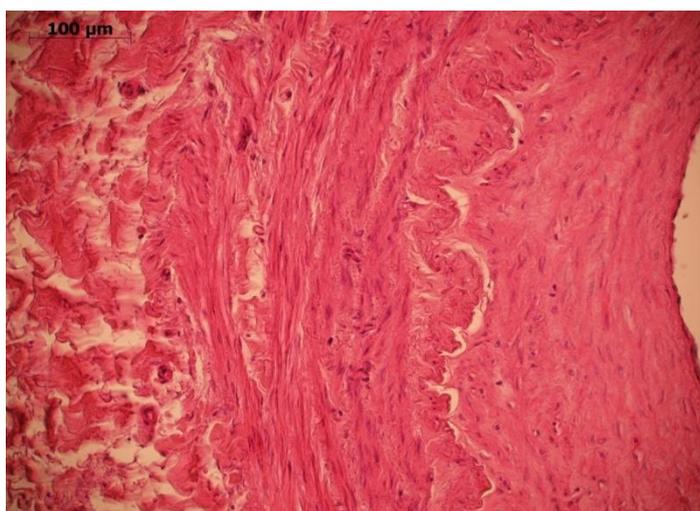


Рисунок 47 – Сегмент БПВ, выделенный эндоскопическим способом

Сократительные реакции гладкомышечных сегментов с интактным эндотелием на гиперкалиевый раствор и фенилэфрин

В ходе экспериментов оценивали механическое напряжение (МН) изолированных препаратов гладкомышечных клеток, полученных двумя способами. После выдерживания в течение 60 мин в физиологическом растворе Кребса при температуре 37 °С, проведенные опыты показали, что после инкубации устанавливался исходный уровень механического напряжения. Было отмечено, что эквимолярное замещение 30 мМ NaCl на KCl в перфузируемом растворе увеличивало механическое напряжения сегментов БПВ, полученной обоими методами (таблица 35).

Таблица 35 – Механическое напряжение сосудистых сегментов с интактным эндотелием, в присутствии гиперкалиевого раствора

Эндоскопический путь, (n=12, мН)	Открытый путь, (n=9, мН)
2,092(0,48;3,03)*	2,21 (0,54;3,97)*

Примечание – *- p <0,05, - статистически значимое отличие от контрольного гиперкалиевого сокращения.

Аналогичное исследование проводилось на деэндотелизированных сегментах ГМК БПВ. Было получено, что сокращение, вызванное гиперкалиевым раствором, приводило к увеличению механического напряжения на 1,1(0,28;1,92) мН при открытом способе (n=25), 4,59 (2,25;5,17) мН при эндоскопическом способе (n=12), (p<0,05).

Экспериментально было получено, что при деполяризующем действии гиперкалиевого раствора сосудистые сегменты воспроизводили сократительную реакцию, который инициирует потенциал-зависимый вход ионов кальция, в последующих опытах сократительный ответ на гиперкалиевый раствор принимали за 100%.

Наибольшую амплитуду МН имели гладкомышечные сегменты БПВ, полученные эндоскопическим способом. Сократительный ответ деэндотелизированных сегментов больше по сравнению с интактным эндотелием.

Теоретический анализ литературы показывает, что сократительные ответы гладких мышц возможно дополнительно инициировать с помощью биологически активных веществ (БАВ), агонистами $\alpha 1$ -адреноргических рецепторов. В наших экспериментах использовался фенилэфрин. Как известно, он воспроизводит эффекты физиологически активных веществ адреналина и норадреналина, запускающих вход кальция, и имеет важную физиологическую роль в регуляции тонуса сосудов.

При открытом способе выделения на фоне сокращения гладкомышечных сегментов с интактным эндотелием, вызванного гиперкалиевым раствором Кребса, добавление ФЭ в концентрациях 0,001 мкМ, 0,01 мкМ, 1 мкМ не оказывало влияния на сократительный ответ. При добавлении 10 мкМ ФЭ наблюдалось увеличение сократительного ответа на 49,17 (39,94;81,49) % (n=9, p<0,05), относительно контрольного сокращения (рисунок 48).

При эндоскопическом способе выделения ФЭ в концентрациях 0,001, 0,01, 0,1, 1 мкМ не оказывал значимого влияния на МН. При увеличении до 10 мкМ ФЭ наблюдалось увеличение сократительного ответа на 54,84 (27,2;72,84) % (n=12, p<0,05), относительно контрольного сокращения (рисунок 49).

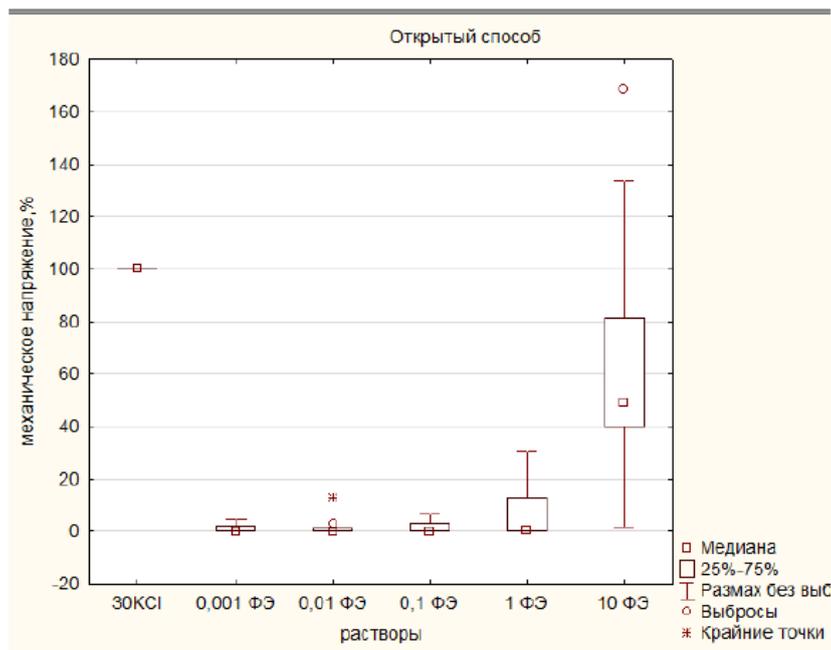


Рисунок 48 – Механическое напряжение сосудистых сегментов с интактным эндотелием, при открытом способе выделения БПВ, в присутствии фенилэфрина

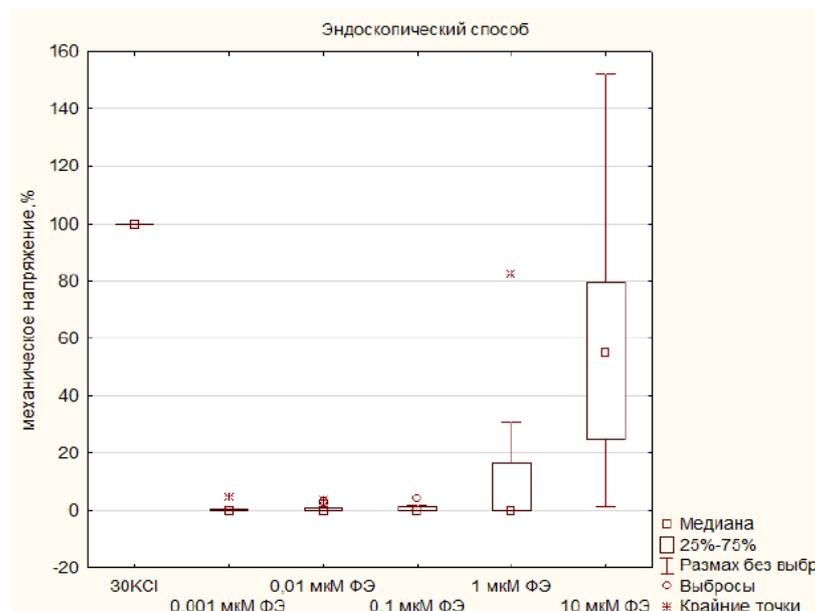


Рисунок 49 – Механическое напряжение сосудистых сегментов с интактным эндотелием, при эндоскопическом способе выделения БПВ, в присутствии фенилэфрина

При открытом способе выделения БПВ добавление ФЭ в концентрациях 0,01 мкМ, 0,1 мкМ приводило к незначительному увеличению МН сосудов на 5,2 (1,72;13,33) %, 8,26(5,78;21,89) %, (n=25, p<0,05), относительно контрольного сокращения. Добавление 1 мкМ, 10 мкМ и 100мкМ ФЭ приводило к увеличению МН сосудов на 39,29 (13,69;51,25) %, 53,75 (27,93;73,90) % (n=25, p<0,05), 73,33 (51,72;101,19), (n=25, p>0,05).

При эндоскопическом способе выделения БПВ добавление ФЭ в концентрациях 0,01мкМ, 0,1мкМ приводило к незначительному увеличению МН сосудов на 1,52 (0,38;5,36) % и 3,38 (0,73;10,43) %. Добавление 1мкМ, 10мкМ и 100 мкМ приводило к увеличению МН сосудов на 7,36 (4,17;13,10) %, 14,16 (6,14;28,01) %, 34,20(23,44;44,02) % (n=12, p<0,05), относительно контрольного гиперкалиевого сокращения.

Сравнив амплитуду механического напряжения сосудистых сегментов БПВ при открытом выделении с эндоскопическим выделением выявлены статистически значимые различия при некоторых концентрациях фенилэфрина. Фенилэфрин оказывает более выраженный эффект на деэндотелизированные сегменты.

Влияние ацетилхолина на сократительную активность сосудов, предсокращенных гиперкалиевым раствором

Известно, что ацетилхолин вызывает релаксацию, которая зависит от присутствия неповрежденного и нормально функционирующего эндотелия, также Ach вызывает кратковременную гиперполяризацию и продолжительное расслабление стенки сосуда.

При открытом способе выделения на фоне сокращения гладкомышечных сегментов с интактным эндотелием, вызванного гиперкалиевым раствором Кребса, добавление Ach в концентрации 0,01 мкМ не приводило к изменениям МН. Добавление 1 мкМ, 100 мкМ приводило к снижению МН сосудов на -5,44(-10,5; -1,05) %, и увеличению на 3,77(0,13; 8,06) (n=6, p<0,05), соответственно, относительно контрольного сокращения (рисунок 50).

При эндоскопическом способе выделения на фоне сокращения гладкомышечных сегментов с интактным эндотелием, вызванного гиперкалиевым раствором Кребса, добавление Ach в концентрациях 0,01 мкМ, 1 мкМ и на 100 мкМ приводило к снижению МН сосудов на -2,99(-6,03; -0,47) %, -2,4(-4,35; -2,18) % и на -8,07(-9,2; -7,1) % (n=6, p<0,05), соответственно, относительно контрольного сокращения (рисунок 50).

Величина расслабления при действии АЦХ была достоверно выше при действии на сегменты, полученные эндоскопическим способом. Так же отмечается намного слабая эндотелий-зависимая вазорелаксация в ответ на ацетилхолин.

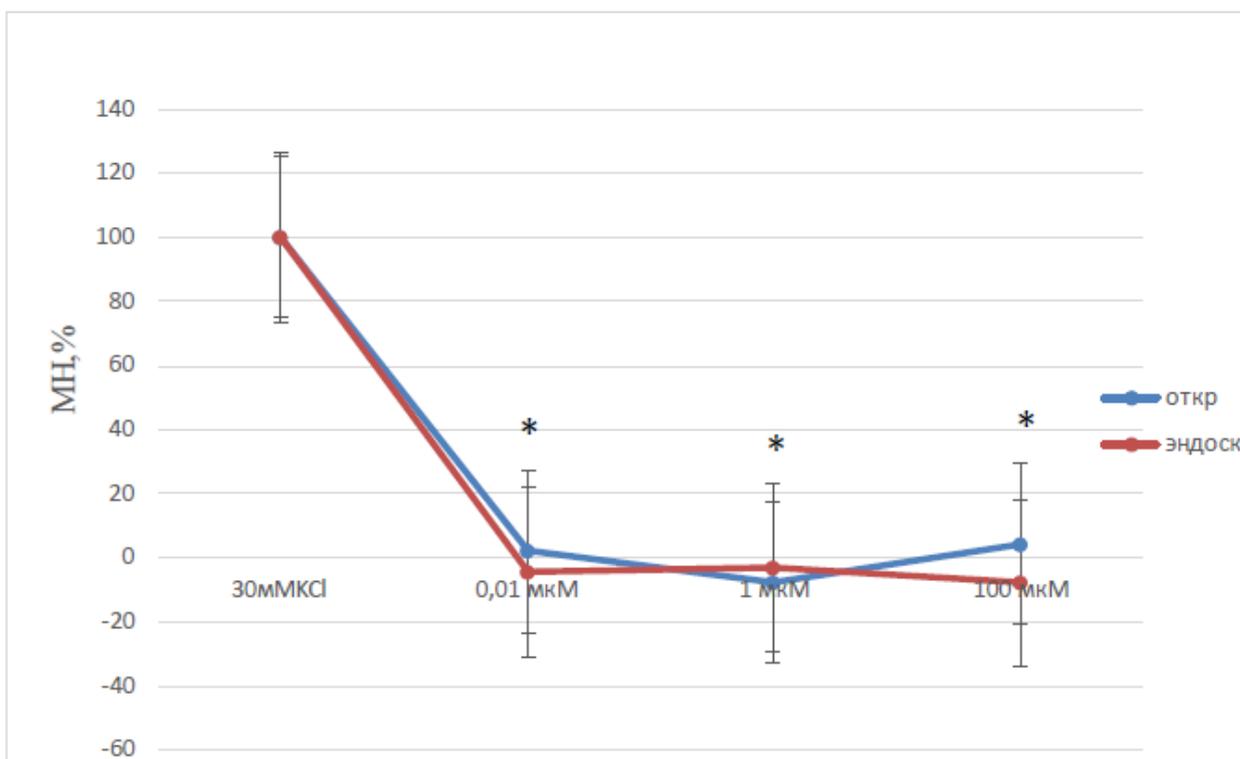


Рисунок 50 – Влияние ацетилхолина на механическое напряжение сосудистых сегментов с интактным эндотелием, предсокращенных гиперкалиевым (30 мМ КСl) раствором

Примечание – *- $p < 0,05$, т.е. достоверное отличие от контрольного гиперкалиевого сокращения после добавления Асh.

Влияние ацетилхолина на сократительную активность сосудов, предсокращенных фенилэфрином

При открытом способе выделения на фоне ФЭ-индуцированного сокращения ГМК БПВ с интактным эндотелием добавление АЦХ в концентрациях 0,01 мкМ, 1 мкМ, 100 мкМ приводило к снижению МН на - 13,25(-14,78; -8,84) %, -14,16(-19,7; -4,93) %, -8,37(-10,39; -7,22) %, ($n=6$, $p < 0,05$), соответственно, относительно контрольного ФЭ-индуцированного сокращения (рисунок 51).

При эндоскопическом способе выделения на фоне ФЭ-индуцированного сокращения ГМК БПВ с интактным эндотелием добавление АЦХ в концентрациях 0,01 мкМ, 1 мкМ и 100 мкМ соответственно, относительно контрольного ФЭ-индуцированного сокращения приводило к снижению МН на -14,68 (-85,33; -12,89) %, -23,71(-49,9; -19,61) % и на -28,97(-76,47; -6,73) % ($n=6$, $p < 0,05$), соответственно, относительно контрольного ФЭ-индуцированного сокращения (рисунок 51).

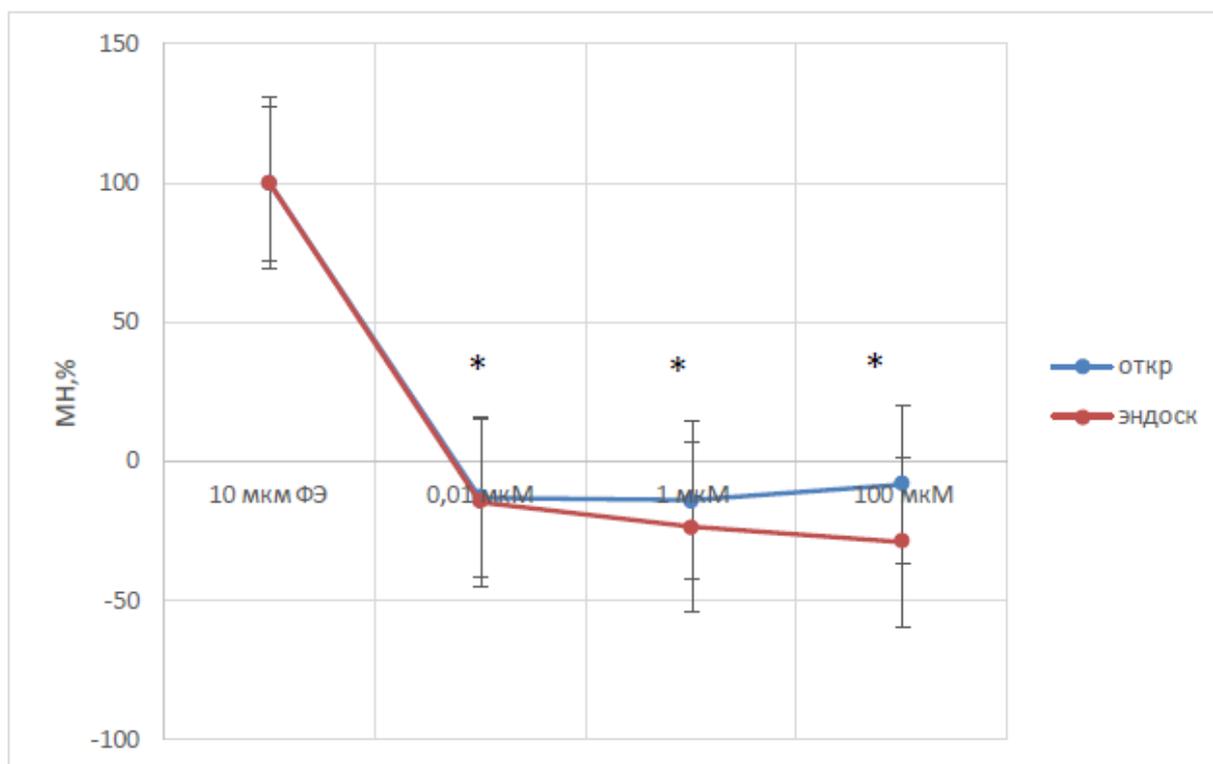


Рисунок 51 – Влияние ацетилхолина на механическое напряжение сосудистых сегментов с интактным эндотелием, в присутствии фенилэфрина (10 мкМ)

Примечание – *- $p < 0,05$, т.е. достоверное отличие от контрольного гиперкалиевого сокращения после добавления Асh.

Сравнение действия Асh на сегменты с интактным эндотелием, предсокращенных фенилэфрином, показало, что величина расслабления при действии Асh в концентрациях 0,01 мкМ, 1 мкМ, 100 мкМ была достоверно выше у сегментов, полученных эндоскопическим способом ($p < 0,05$). Деэндотелизированные сегменты, соответственно, не давали ответа на добавление Асh. В присутствии фенилэфрина величина расслабления была больше, чем при гиперкалиевом растворе. Действие Асh на сократительную функцию гладкомышечных клеток зависит от способа индукции сокращения.

Влияние нитропруссид натрия на сокращение деэндотелизированных гладкомышечных сегментов большой подкожной вены человека в присутствии фенилэфрина и гиперкалиевого раствора. Так как сосуды были деэндотелизированны для моделирования эндотелий зависимых реакций, которые воспроизводят релаксирующие эффекты эндотелия мы использовали нитропруссид натрия. По литературным данным известно, что применение донора оксида азота основано на вазодилататорных свойствах.

В ходе проведенных экспериментов было получено, что нитропруссид натрия в концентрации 1 мкМ вызывал самое большое снижение МН препарата, который был предсокращен фенилэфрином ($n=12$, $p < 0,05$), от контрольного гиперкалиевого сокращения и от контрольного фенилэфрин-индуцированного сокращения (таблица 36).

Таблица 36 – Влияние нитропруссид натрия на сокращения деэндотелизированных сегментов БПВ, в присутствии гиперкалиевого раствора и фенилэфрина

Способ выделения	100мкМ ФЭ, %	30мМ КСl, %
Эндоскопический	0,62±0,12*	0,20±0,01*
Открытый	0,78±0,44*	0,89±0,31*

Примечание – *- р <0,05 статистически значимые различия по сравнению с контрольным гиперкалиевым сокращением и фенилэфрин-индуцированным сокращением.

Опираясь на труды исследователей известно, что многие больные ИБС, подвергшиеся аорткоронарному шунтированию, толерантны к нитратам из-за длительного их присутствия при лечении и в дальнейшем к подготовке к операции. Поэтому есть вероятность того, что в качестве вазодилаторов эта группа может не иметь эффекта во время операции и в послеоперационном периоде. Полученные результаты свидетельствуют о том, что активация растворимой фракции гуанилатциклазы приводит к подавлению транзиторного сокращения, вызванного фенилэфрином. При эндоскопическом способе выделения был получен больший сократительный ответ ГМК.

Известно, что основной эффект коронарного шунтирования при ИБС проявляется продолжительностью функционирования шунтов [192, 193]. Одну из важных ролей в этом процессе играет локальная эндотелиальная дисфункция. Эндотелий кровеносных сосудов выполняет основную роль в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы, высвобождая и синтезируя ряд паракринных и аутокринных вазоактивных факторов, которые регулируют тонус, рост и ремоделирование сосудов. Важная роль отдается оксиду азота, основные функции которого в сердечно-сосудистой системе связаны с его вазодилаторным действием, торможением пролиферации ГМК, также агрегации и адгезии тромбоцитов. Ослабление этих NO-зависимых механизмов играет существенное значение в развитии таких заболеваний, как гипертензия, тромбоз, ишемия и атеросклероз.

У кардиохирургических больных после операции коронарного шунтирования риск развития инфекционных осложнений на нижней конечности достаточно высок. Известно, что акцент в послеоперационном периоде определяется состоянием раны от стернотомного доступа, и уже некоторые осложнения после выделения вены проявляются после из стационара. Спазм коронарных артерий вызывает ишемию миокарда.

На основании проведенной работы получены данные, что чувствительность гладкомышечных препаратов большой подкожной вены человека значительно ниже к фенилэфрину - активатору хемочувствительных кальциевых каналов, в то время как активация потенциал-зависимых кальциевых каналов сохранена.

Эндоскопически выделенные вены сохранили способность к эндотелий-зависимой релаксации в ответ на введение ацетилхолина, что служит косвенным свидетельством их функциональной интактности. При сравнении двух методов выделения большой подкожной вены при операции аортокоронарного шунтирования получено что сосуды, полученные эндоскопическим способом, не имеют существенных структурных повреждений стенки, в основном сохраняя целостность ее эндотелиального пласта. В присутствии фенилэфрина нитропруссид натрия усиливал свой релаксирующий эффект на ГМК БПВ.

Заключение

Минимизация хирургической травмы на нижних конечностях при подготовке большой подкожной вены, характеризуется тем, что через 2-3 сантиметровой разрез на конечностях осуществляется выделение трансплантатов длиной до 70 сантиметров, без риска повреждения сосудистой стенки, согласно результатам гистологического исследования.

Таким образом, выбранный способ эндоскопического выделения кондуитов в лоскуте позволяет уменьшить операционную травму, сохранив целостность сосуда по результатам морфологического исследования. В конечном итоге данная методика позволяет сократить сроки госпитализации пациентов за счет уменьшения количества осложнений.

Раздел 4 Механизмы защиты жизненно важных органов при операциях с искусственным кровообращением

4.1 Патофизиологическое обоснование профилактики и лечения ишемических и реперфузионных повреждений сердца, головного мозга и других жизненно-важных органов при кардиохирургических операциях с помощью физических и фармакологических агентов

Кардиохирургическое вмешательство, выполненное в условиях ИК, сопровождается разнонаправленными изменениями на всех уровнях нервно-рефлекторной регуляции, гуморальной активности и метаболического статуса [194]. Интраоперационная защита органов и тканей, в частности миокарда, по-прежнему остается одним из нерешенных вопросов кардиоанестезиологии. Одним из ведущих синдромов ИК является ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда, что составляет основную причину осложнений и смертности при шунтировании коронарных артерий с использованием ИК [194-196]. Клинические проявления этого осложнения варьируют от переходной дисфункции миокарда до синдрома малого сердечного выброса и сосудистого шока. Постишемическая сократительная дисфункция, известная как «оглушенность» миокарда, встречается у 45% пациентов после кардиохирургических операций [194-196]. В то же время у 25% пациентов, подвергшихся изолированной АКШ, требуется инотропная поддержка [197]. Даже в условиях адекватной реваскуляризации миокарда может потребоваться время для восстановления функции сердца [198]. Крайняя степень поражения миокарда при шунтировании коронарных артерий - это периоперационный инфаркт миокарда, который возникает в 3-30% от общего числа вмешательств, что естественно увеличивает общую заболеваемость, продолжительность пребывания в стационаре, и является основной причиной госпитализации и долгосрочной смертности или осложнений в этой когорте пациентов [199]. Биомаркеры сыворотки некроза кардиомиоцитов, такие как тропонин I (сTnI), отражают повреждение, связанное с ишемией-реперфузией миокарда. Концентрация сTnI через 20 ч после операции является независимым предиктором внутрибольничной летальности [200].

Одним из перспективных направлений является реализация клинических эффектов феномена прекондиционирования. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование представляет собой эффективный способ повышения резистентности организма к повреждающим воздействиям [195]. Однако у больных кардиохирургического профиля, ввиду возможного усугубления симптомов и сниженных резервов миокарда для защиты сердца от интраоперационной ишемии и реперфузии,

наиболее подходящим и безопасным считается фармакологически индуцированное прекондиционирование. При этом в качестве триггера адаптации сердца к ишемическому и реперфузионному повреждению может выступать оксид азота, запускающий инфаркт-лимитирующее действие через активацию cGMP (циклический гуанозинмонофосфат)-зависимой протеинкиназы G и образование свободных радикалов [201]. Стимуляция синтеза оксида азота также играет ключевую роль и в опосредовании феномена эндогенной органопротекции, выступая медиатором поздней фазы цитопротективных [202].

Результаты последних исследований показывают важную роль оксида азота и его сигнального пути в механизмах кардиозащиты при ишемической и реперфузионной травме. Ингаляция 40 или 80 ppm оксида азота уменьшила размер инфаркта и улучшила сердечную функцию после ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда в эксперименте (Gianetti J, 2004). Джанетти Дж. И коллеги обнаружили, что пиковые уровни СК-МВ через 24 часа были значительно ниже в группе NO с ингаляционным оксидом азота по сравнению с контрольной группой при кардиохирургической операции [203]. Имеются данные о том, что подача оксида азота в поток газа оксигенатора во время ИК в детской кардиохирургии сопровождалась кардиопротективными эффектами, связанными с уменьшением уровней натрийуретического пептида, тропонина I и B-типа в послеоперационном периоде [204], а также снижала частоту возникновения синдрома малого сердечного выброса в различной степени в зависимости от возраста пациентов и сложности хирургических манипуляций [205].

Таким образом, целью данного фрагмента явилось изучение эффективности подачи оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции для защиты миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения при моделировании острого инфаркта миокарда в условиях ИК, а также проверка гипотезы, что использование оксида азота во время экстракорпоральной циркуляции связано со значительным снижением уровня тропонина и последующим улучшением сердечной функции после операции АКШ в условиях ИК.

4.1.1 Изучение эффективности подачи оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции для защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения при моделировании острого инфаркта миокарда в условиях ИК в эксперименте

Материалы и методы

Перспективное экспериментальное исследование проводили на 20 кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» массой 3-3,5 кг. Все животные были разделены на 2 равные группы: 10 кроликам проводилась подача NO в контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 40 ppm на протяжении всего периода ИК (основная группа); 10 кроликов составили контрольную группу. Животных содержали в условиях конвенционального вивария. Все болезненные процедуры и выведение животных из эксперимента осуществляли на наркотизированных животных согласно приказу Минздрава №199 н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» от 1 апреля 2016 г. Принципам надлежащей лабораторной практики ГОСТ 33044-2014 и руководству Janet C. Garber, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition National Research Council, 2011. Эксперимент начинали с масочной индукции анестезии севофлураном. По достижении целевого уровня анестезии выполняли ретроградную интубацию трахеи по разработанной нами методике эндотрахеальной трубкой № 2,5 (патент № 2611955 от 1 марта 2017 г.), животное фиксировали в положении лежа на спине. Искусственную вентиляцию легких проводили с помощью аппарата искусственной вентиляции легких Puritan Bennett 760 (США) с дыхательным объемом 30-40 мл, частотой дыхательных движений 50–55 в минуту в режиме Controlled Mandatory Ventilation (CMV) с управляемым объемом. Поддержание анестезии обеспечивали севофлураном 1,2–1,5 об% через испаритель Vapor 2000 (Dräger, Германия). Использовали стандартный мониторинг анестезии, включавший непрерывный анализ электрокардиографии, инвазивный мониторинг артериального давления, пульсоксиметрию, термометрию с помощью монитора Siemens 7000 (Германия), учет темпа мочеотделения. Для инвазивного измерения артериального давления и забора крови для лабораторного анализа канюлировали бедренную артерию катетером 20 G. Для инфузионной терапии канюлировали бедренную вену катетером 20G. Температурный датчик устанавливали в пищевод. Мониторировали показатели сатурации артериальной крови SaO₂, сатурации венозной крови из контура искусственного кровообращения SvO₂, веноартериальный градиент pCO₂, уровень лактата, рассчитывали индекс экстракции кислорода O₂EI, а также контролировали кислотно-щелочное состояние крови. Газовый состав крови определяли на приборе STAT PROFILE Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США). Забор крови проводили на этапах: до ИК, начало ИК, 45 мин ишемии миокарда, 45 мин реперфузии миокарда, 90 мин реперфузии, 120 мин реперфузии. Также с помощью данного газоанализатора методом отражающей фотометрии контролировали уровень метгемоглобина. Для проведения ИК использовали роликовый насос НПМ-1,

неонатальный оксигенатор Kids D100 (Dideco, Италия). Площадь поверхности тела кролика считали равной 0,25 м². ИК осуществляли в непугирующем режиме, в условиях нормотермии. Подключение аппарата искусственного кровообращения осуществляли по принятой методике по схеме «аорта – правое предсердие». Перфузионный индекс составлял 1,8 л/мин/м². Вазоактивные препараты в обеих группах не применяли. В исследуемой группе в магистраль подачи газо-воздушной смеси в асептических условиях встраивали дополнительную линию для доставки NO. Коннектор линии доставки NO был максимально приближен к оксигенатору аппарата ИК и имел бактериальный фильтр. После достижения расчетной объемной скорости перфузии осуществляли подачу NO в контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 40 ppm. Дозирование NO осуществляли с помощью анализатора PrinterNOX (CareFusion, США). Затем проводили окклюзию левой коронарной артерии путем пережатия лигатурой на 45 мин с последующей реперфузией в течение 120 мин на фоне ИК. При этом протокол инфляции NO сохраняли без изменений на протяжении всего периода искусственного кровообращения. В группе контроля подачу NO в контур аппарата ИК не проводили. Эксперимент включал окклюзию левой коронарной артерии в течение 45 мин с последующей реперфузией в течение 120 мин в условиях ИК. Нарушения ритма за период коронароокклюзии регистрировали в первые 10 мин (фаза 1) и последующие 35 мин (фаза 2), поскольку механизмы возникновения аритмий в эти периоды различаются. Фаза 3 — первые 45 мин реперфузии. В фазу 1 нарушения ритма возникают по механизму reentry, в фазу ишемии 2 и при реперфузии - как по механизму reentry, так и при участии эктопического автоматизма [206]. Измерение отношения зоны инфаркта (ЗИ) к области риска (ОР) проводили с помощью модифицированного метода, предложенного J. Neckar [207]. Для определения области риска (гипоперфузии) лигатуру повторно затягивали, сердце окрашивали 5% раствором перманганата калия, который вводили через аортальную канюлю. Сердце извлекали из грудной полости, удаляли правый желудочек и готовили срезы толщиной 1 мм, которые делали строго перпендикулярно продольной оси сердца, используя слайсер HSRABBIT002-1 (Zivic Instruments, Pittsburgh, США). Срезы сканировали с обеих сторон с помощью HP Scanjet G4050 (Hewlett-Packard, Palo Alto, США) с высоким разрешением (2400 dpi). В области гипоперфузии разграничивали зоны, в которых ткани миокарда подверглись некрозу. Величину ЗИ и ОР определяли компьютеризированным планиметрическим методом, используя оригинальное программное обеспечение. Метод компьютерной планиметрии применяли для измерения общей площади срезов, суммарной площади зоны инфаркта и области риска для каждого

сердца в отдельности. Измерение осуществляли с помощью программного обеспечения для анализа изображений ImageJ2 [208]. Величину очага инфаркта выражали в виде процентного соотношения зоны инфаркта к размеру области риска (ЗИ/ОР).

Статистический анализ полученных данных был проведен в программе Statistica 10.0 (StatSoft). Количественные значения выражали как медиану 25-го и 75-го перцентилей (Me [25; 75]). Сравнение количественных характеристик проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни (для независимых переменных) и T-критерия Уилкоксона (для зависимых переменных). Различия между группами в частоте возникновения желудочковых аритмий оценивали с помощью критерия хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У животных обеих групп в течение эксперимента были стабильные показатели метаболизма, кислотно-основной состав крови и ионнограмма: pH, уровни буферных оснований, концентрация лактата, глюкозы, ионов натрия, калия и кальция находились в пределах референтных значений. При анализе межгрупповых различий отмечено значимое снижение веноартериального градиента $p\text{CO}_2$ на этапе 45 мин ишемии (рисунок 52), $p=0,0001$, и на этапе 45 мин реперфузии, $p=0,0016$ (рисунок 53). Снижение веноартериального градиента $p\text{CO}_2$ в основной группе было ассоциировано со значимым повышением темпа мочеотделения во время ИК, который составил 1,4 [1,3; 1,5] мл/кг/ч в основной группе и 1,15 [1; 1,3] мл/кг/ч в контрольной, $p = 0,013$ (рисунок 54). В первые 10 мин ишемии миокарда в основной группе политопные и полиморфные желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) наблюдали значимо реже, $p=0,003$. В группе контроля чаще отмечены политопные и полиморфные ЖЭС; фибрилляция желудочков развилась у одного животного. В последующие 35 мин ишемии в основной группе животных наблюдали большую электрическую стабильность миокарда, по сравнению с контрольной, $p=0,001$. В период реперфузии наблюдали различные виды желудочковых аритмий, статистически значимо меньшее количество политопных и полиморфных ЖЭС наблюдалось в группе NO-протекции, $p=0,012$. Фибрилляция желудочков на этапе реперфузии развилась у 4 животных контрольной группы, в основной группе фибрилляция желудочков не зарегистрирована, $p=0,04$ (таблица 37). Соотношение ЗИ/ОР в основной группе составило 55,6 [50; 61] %, что меньше на 15%, чем у животных контрольной группы - 69,9 [68; 73] %, $p=0,0002$ (рисунок 55).

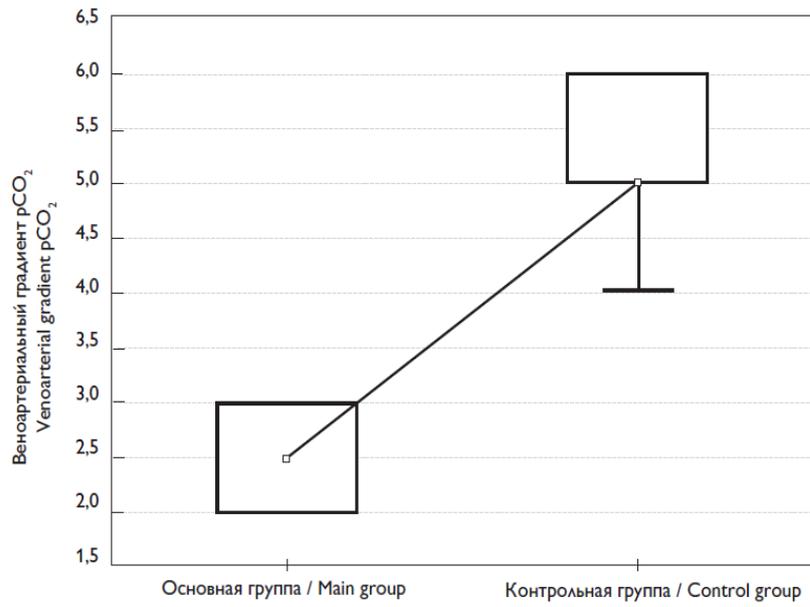


Рисунок 52– Веноартериальный градиент pCO_2 , 45 мин ишемии, $p=0,0001$; данные представлены как Me [25; 75]

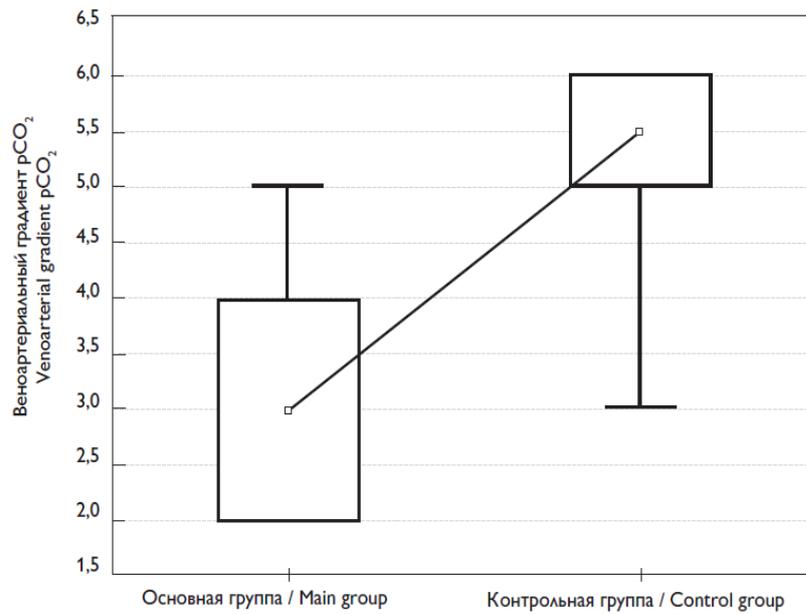


Рисунок 53 – Веноартериальный градиент pCO_2 , 45 мин реперфузии, $p=0,0016$; данные представлены как Me [25; 75]

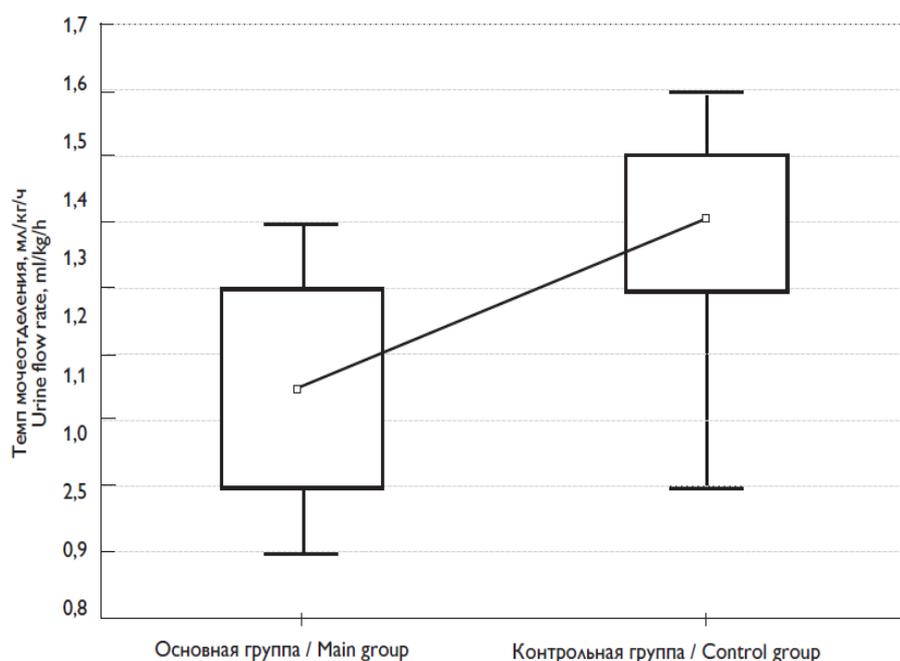


Рисунок 54 – Темп мочеотделения, мл/кг/ч; $p=0,013$

Таблица 37 – Влияние доставки NO в контур искусственного кровообращения на частоту возникновения аритмий на этапах ишемии и реперфузии

Фаза	Вид нарушения сердечного ритма	Основная группа, n(%)	Контрольная группа, n(%)	p
10 мин ишемии	Нет аритмий / редкие монотопные ЖЭС	5 (50)	6 (60)	0,5
10 мин ишемии	Политопные и полиморфные ЖЭС	2 (20)	9 (90)	0,003
10 мин ишемии	Фибрилляция желудочков	0	1 (10)	0,5
35 мин ишемии	Нет аритмий либо редкие монотопные ЖЭС	5 (50)	6 (60)	0,5
35 мин ишемии	Политопные и полуморфные ЖЭС	1 (10)	7 (70)	0,001
35 мин ишемии	Фибрилляция желудочков	1 (10)	1 (10)	1
45 мин реперфузии	Нет аритмий либо редкие монотопные ЖЭС	5 (50)	4 (40)	0,5
45 мин реперфузии	Политопные и полуморфные ЖЭС	2 (20)	8 (80)	0,012
45 мин реперфузии	Фибрилляция желудочков	0	4 (40)	0,4

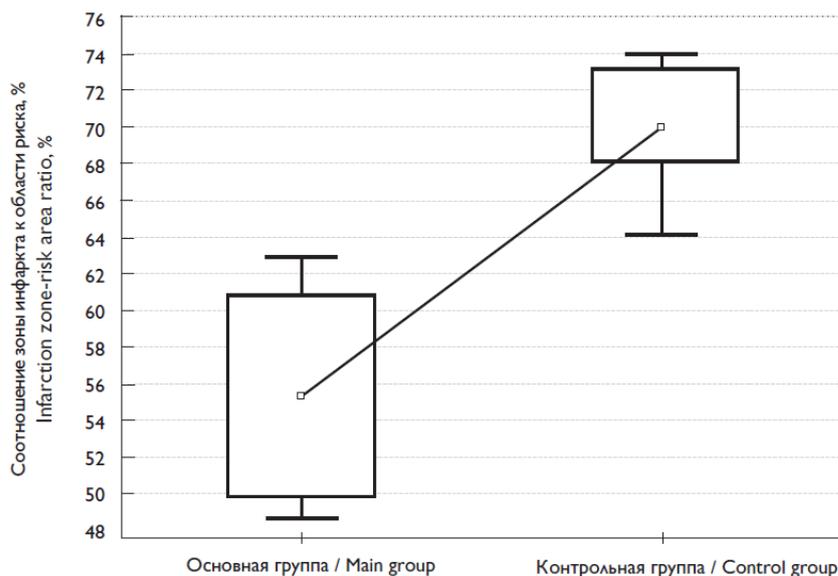


Рисунок 55 – Соотношение зоны инфаркта и области риска, данные представлены в % как Ме [25; 75], использован критерий Манна-Уитни; $p=0,0002$

4.1.2. Использование оксида азота во время экстракорпоральной циркуляции при операции АКШ в условиях ИК

Цель исследования: проверка гипотезы о том, что использование оксида азота во время экстракорпоральной циркуляции связано со значительным снижением уровня тропонина и последующим улучшением функции миокарда после операции АКШ в условиях ИК

Материалы и методы

Рандомизация выполнялась с использованием случайных слов (NO и Control), вставленных в конверты. Запечатанные конверты открыли кардиолог за день до операции. Процедура общей анестезии была одинаковой в обеих группах. До операции все пациенты получали наркотический анальгетик, бензодиазепин и антигистаминную премедикацию. Для индукции анестезии использовали фентанил (3,0-5,0 мкг/кг) и пропофол (1,5 мкг/кг). Для миоплегии использовали пипекуроний бромид (0,1 мг/кг). Для поддержания анестезии ингаляция 2-3 об% севофлюрана проводилась до и после ИК; во время перфузии проводили инсуффляцию севофлюрана в линию ИК и вводили фентанил (3,0-5,0 мкг/кг/ч). Интраоперационная механическая вентиляция проводилась с помощью аппарата Drager Primus с использованием полужакрытой линии в режиме контролируемой принудительной вентиляции с контролируемым объемом и концентрацией кислорода в ингаляционной смеси (FiO_2) 30% и выше в зависимости от клинической необходимости,

дыхательный объем 6-7 мл/кг, частота дыхания 12-14 в минуту для поддержания нормокапнии и положительное давление выдоха в 5 мбар.

ИК проводили в непulsивном режиме с помощью системы Штокерт (Stockert Inc., Германия) с одноразовыми мембранными оксигенаторами. Индекс перфузии составлял 2,8 л/мин/м². Для исходного объема ИК использовали 500 мл 4% модифицированного желатинового раствора (Gelofusine, BBraun, Germany) и 500 мл сбалансированного кристаллоидного раствора (Sterofundin Iso, BBraun, Germany). Транексамовую кислоту (2 мг/кг/ч) в качестве антифибринолитического препарата использовали у всех пациентов. Для обеспечения гипокоагуляции использовался гепарин (3 мг/кг) у всех пациентов; время активированного свертывания поддерживалось на уровне > 500 с. Среднее артериальное кровяное давление во время ИК поддерживалось на уровне 60-80 мм рт. ст., Для защиты миокарда кристаллоидная гипотермическая (хранившаяся при 4°C) кардиоплегия (Custodiol, Koehler Chemi, Alsbach-Haenlien, Germany) вводилась через катетер, помещенный в корень аорты. Гепарин нейтрализовали после перфузии путем введения протамин сульфата в соотношении 1:1. После операции все пациенты были доставлены в отделение интенсивной терапии.

Для пациентов NO-группы дополнительная линия подачи NO была подключена к линии подачи газовой смеси в асептических условиях. NO-дозирование проводилось с помощью анализатора PrinterNOX (CareFusion, США) до целевой концентрации 40 ppm. Уровень метгемоглобина в периферической крови контролировали с помощью рефлекторной фотометрии с использованием анализатора КЩС Stat Profile CCX (Nova Biomedical, США). Этот протокол поставки NO поддерживался в течение всего периода ИК.

Степень интраоперационного повреждения миокарда оценивали с использованием динамики концентрации плазмы сTnI и активности СК-МВ в течение первых 48 часов. Образцы крови для биохимического исследования были взяты на следующих этапах исследования: 1) исходный уровень, 2) через 6 ч после операции, 3) через 24 ч после операции, 4) через 48 ч после операции. сTnI измеряли с использованием соответствующего набора иммуоферментного анализа на иммунохемилюминисцентном анализаторе системы Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corp., Япония). Активность СК-МВ измеряли после иммуноингибирования при 37°C с помощью оптимизированных ультрафиолетовых тестов, активированных N-ацетилцистеином, компанией ABX Pentra C200 (Horiba, Ltd.). Частота сердечных сокращений и частота возникновения аритмий

(фибрилляция предсердий или желудочковая тахикардия) оценивались в течение первых 48 ч послеоперационного периода.

Для проведения клинической оценки вазоактивных лекарств и инотропной поддержки VIS определяли следующим образом: (добутамин мкг/г/мин×1+дофамин мкг/кг/мин×1+милринон мкг/кг/мин×10)+100×(адреналин мкг/кг/мин+норадреналин мкг/г/мин+вазопрессин мкг/кг/мин) [206]. VIS рассчитывали немедленно, через 6 ч и через 24 ч после операции.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием STATISTICA 10 StatSoft. Inc. 1984-2011 (США). Тест Колмогорова-Смирнова был использован для проверки нормальности распределения переменных. Количественные значения были выражены как среднее±стандартное отклонение и медиана и 25-75 квартилей. Количественные характеристики сравнивались с помощью t-теста для двух независимых образцов (при нормальном распределении), U-теста Манна-Уитни для двух независимых образцов (при ненормальном распределении). Точный критерий Фишера был использован для оценки различий между группами в распространенности аритмии. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Базовые и интраоперационные характеристики пациентов были одинаковыми в обеих группах (таблицы 38, 39). Метаболические параметры, кислотно-основное состояние крови и ионограмма плазмы находились в нормальном (контрольном) диапазоне. Уровень метгемоглобина в основной группе не превышает 1%.

Таблица 38 – Характеристика пациентов

Показатели	НО-группа n=30	Контрольная группа n=30	p
Возраст, год	61.5 [56.8; 65]	58 [55; 6.3]	0.061
Мужчины, n (%)	25 (83.3 %)	21 (70%)	0.226
ИМТ, кг/м ²	27.7 [25.2; 32.2]	28.0 [24.4; 31.0]	0.848
ФВ ЛЖ, %	57.5 [50; 63.3]	57 [51.8; 62]	0.988
Класс ХСН, n (%):			ns
I	0	1 (3.3%)	
II	4 (13.3%)	8 (26.7%)	
III	26 (86.7 %)	21 (70%)	

Продолжение таблицы 38			
NYHA I, n (%)	4 (13.3%)	2 (6.7%)	ns
NYHA II, n (%)	23 (76.7%)	25 (83.3%)	
NYHA III, n (%)	3 (10%)	3 (10%)	
ИМ, n (%)	25 (83.3 %)	22 (72.3%)	0.347
Гипертония, n (%)	11 (36.7%)	9 (30%)	0.329
Курение, n (%)	13 (43.3%)	14 (46.7%)	0.795
EuroSCORE	4 [2; 4]	3 [2; 4]	0.347

Примечание - результаты представлены как Me [25;75] или количество пациентов в процентах.

Таблица 39 – Характеристика интраоперационного периода

Показатели	НО-группа n=30	Контрольная группа, n=30	p
Продолжительность ИК, мин	110 [85.8; 137]	116 [88.8; 129.5]	0.717
Продолжительность пережатия аорты, мин	73.5 [56.3; 89]	80 [63.8; 96.5]	0.340
ИВЛ, часы	8 [7; 20]	13 [7; 18,3]	0.297
Количество шунтов, n (%)			
3	8 (26.7%)	6 (20%)	ns
4	15 (50%)	18 (60%)	
5	7 (23.3%)	6 (20%)	

Примечание – результаты представлены как Me [25;75] или количество пациентов в процентах, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Значения cTnI до операции были сопоставимы в обеих группах (p=0,47). Уровень cTnI достиг своего максимального значения через 6 часов после операции в обеих группах, но был значительно ниже в основной группе: 1,79±0,39 нг/мл против 2,41±0,55 нг/мл в контрольной группе, p=0,001, статистическая мощность > 0,95 (рисунок 56).

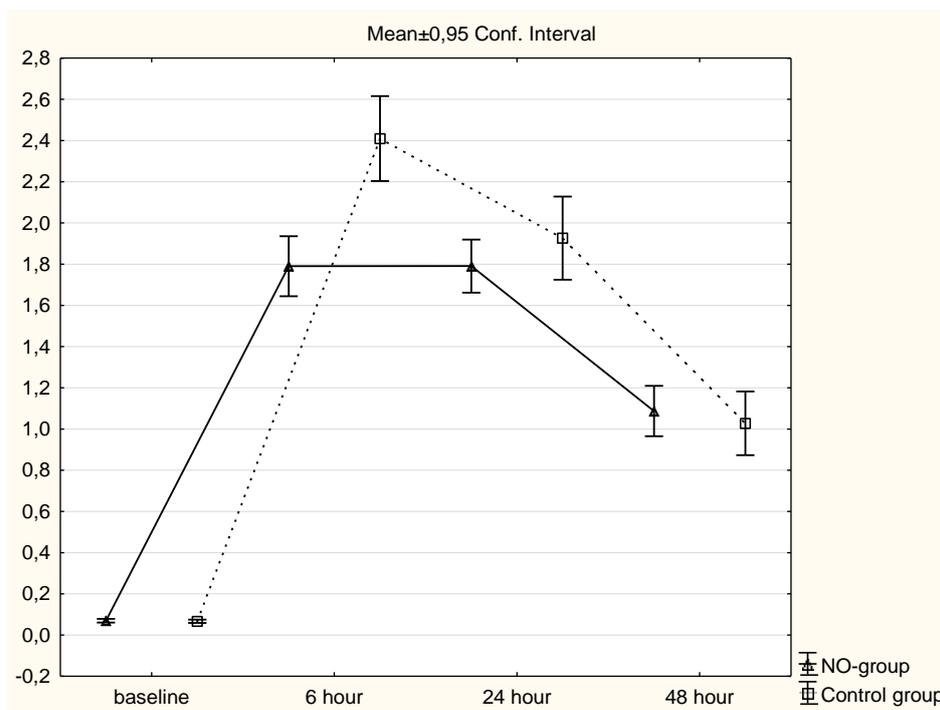


Рисунок 56 – Влияние подачи NO на уровень тропонина I (нг/мл) в группах на разных стадиях исследования, $p < 0.001$ на этапе 6 ч после операции, t- test

Начальные значения СК-МВ были сопоставимы в основной и контрольной группах, $p = 0,80$. В первые 24 ч после операции уровень СК-МВ был значительно ниже в основной группе: $47,69 \pm 8,08$ U/L против $62,25 \pm 9,78$ U/L в контрольной группе, $p = 0,001$, статистическая мощность $> 0,95$ (рисунок 57).

Значения VIS через 6 ч после операции составляли $7,1 \pm 4,36$ в основной группе и $13,9 \pm 4,75$ в контрольной группе, $p = 0,001$, статистическая мощность $= 0,77$ (рисунок 58).

В течение первых 48 ч послеоперационного периода чаще всего в контрольной группе регистрировалась ФП: 7 пациентов (23%) против 3 пациентов (10%) в основной группе, но не достоверно. ФП не сопровождалась сердечными приступами и гемодинамическими нарушениями; все пациенты получали кардиоверсию амиодарона в стандартных дозах. Жесткие нарушения ритма и желудочковая тахикардия не встречались ни в одной группе.

Между пациентами обеих групп не было различий в осложнениях послеоперационного периода. Значительные осложнения, такие как инфаркт миокарда и инсульт, не регистрировались ни в одной группе.

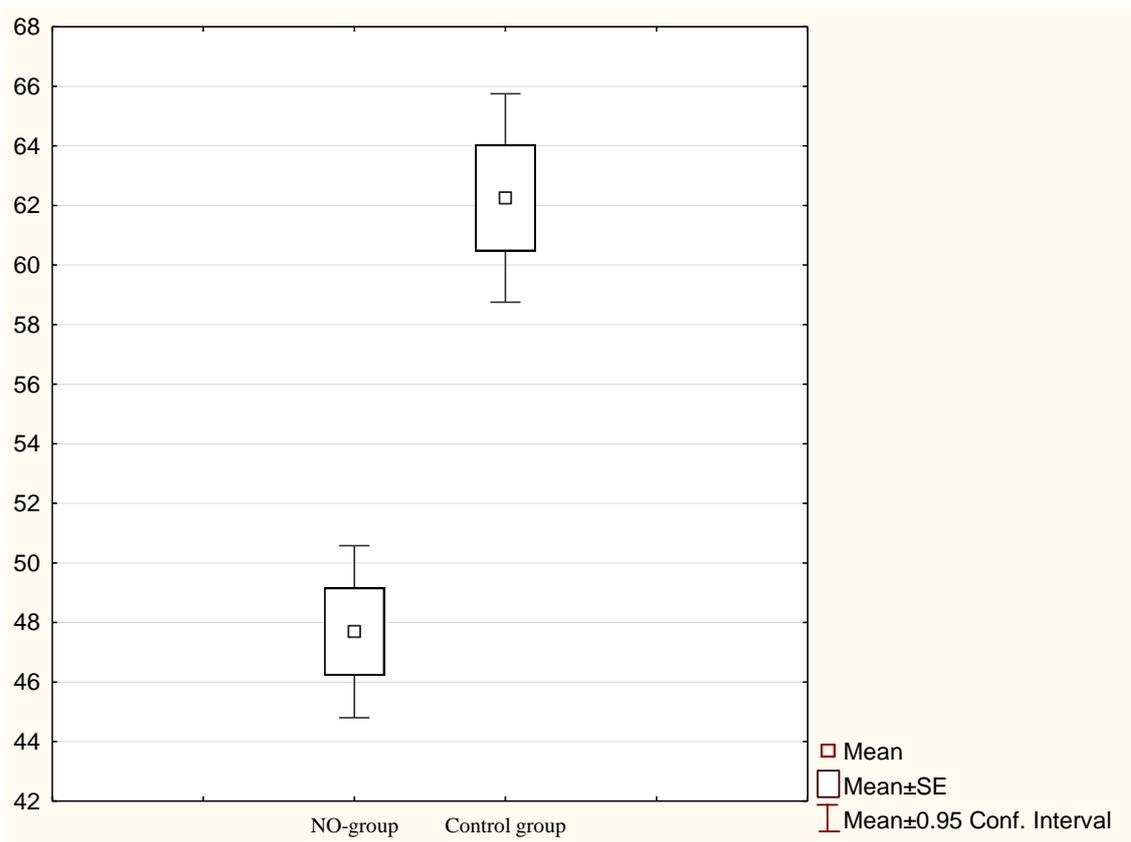


Рисунок 57 – Уровень СК-МВ (U/L) в группах на этапе 24 ч после операции, $p < 0.001$, t- test

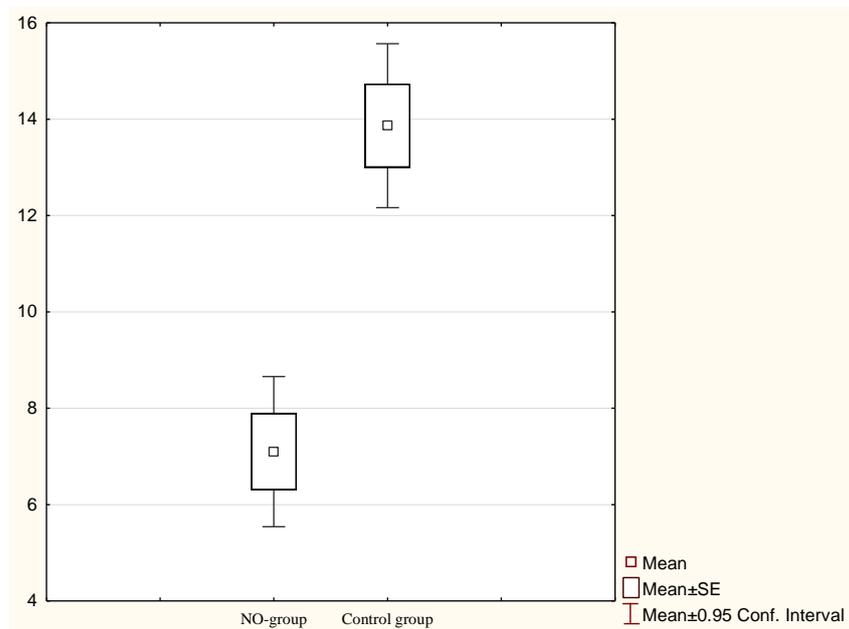


Рисунок 58 – Степень инотропной и вазопрессорной поддержки (VIS) через 6 ч после операции, $p < 0.001$, t- test

Обсуждение результатов

Известно, что NO участвует в реализации различных защитных эффектов адаптации через изменение функционального состояния митохондрий. Возможные механизмы органопротективного действия включают каскады внутриклеточных транмиттеров с активацией КАТФ-каналов и ингибированием митохондриальных проводящих пор как конечных эффекторов прекодиционирования и снижения повреждения митохондрий при гипоксии/аноксии. Опосредованное NO-угнетение адренергической стимуляции и сократимости с сохранением эндотелий-зависимой вазодилатации и снижением кальциевой перегрузки клеток ведет к уменьшению феномена no-reflow. В исследовании у грызунов установлено, что ингаляция оксида азота приводит к быстрому накоплению метаболитов NO в крови и тканях, способствуя кардиопротекции при ишемически-реперфузионном повреждении и уменьшению ЗИ/ОР на 31% [209, 210].

Полученные нами данные также свидетельствуют о кардиопротективных свойствах NO при его подаче в контур экстракорпоральной циркуляции при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения миокарда. Выявлен инфаркт-лимитирующий эффект со снижением ЗИ/ОР на 15% по сравнению с контрольной группой, а также антиаритмическое действие. Кардиохирургические пациенты имеют повышенный риск острого повреждения почек и желудочно-кишечного тракта, особенно при необходимости сочетанной операции [211]. Развитие гемолиза вследствие длительного ИК и применения компонентов донорской крови, а также ограничение NO-биодоступности приводят к расстройствам микроциркуляции и системным абберациям органного кровотока [212]. В исследованиях последних лет доказана безопасность применения оксида азота в течение 24 ч, а также нефропротективное действие оксида азота, примененного во время ИК и в течение 24 ч после ИК в виде ингаляции, которое проявлялось в снижении развития острого почечного повреждения после кардиохирургических операций в условиях длительного перфузионного периода [213]. По нашим данным, снижение веноартериального градиента pCO_2 в основной группе было ассоциировано со значимым повышением темпа мочеотделения во время ИК, что указывает на более выгодный режим кровообращения в органах спланхического бассейна, в том числе почек во время ИК. Определение оптимального режима дозирования требует дальнейшего изучения.

Результаты нашего исследования при АКШ показали наличие кардиопротекторных свойств экзогенного NO, подаваемого в экстракорпоральную линию кровообращения во время реваскуляризации миокарда. Кардиопротекторный эффект проявлялся статистически значимым снижением уровня кардиоспецифических ферментов в крови,

меньшей инотропной поддержкой и менее частыми нарушениями послеоперационного ритма.

Основными результатами нашего исследования были более низкий уровень сTnI через 6 ч после операции и более низкий уровень СК-МВ через 24 ч после операции. Несмотря на существенное улучшение методов периоперационного лечения миокарда, все еще остается фактом, что все пациенты, перенесшие АКШ, страдают от какого-либо повреждения миокарда. По данным UK Chowdhury [214] и DJ Hausenloy и его коллег (2012) [215] сTnI является лучшим диагностическим дискриминатором повреждения миокарда с оптимальным значением «cut-off» $>2,1$ нг/мл после снятия зажима с аорты и $>1,15$ нг/мл через 48 часов после операции, СК-МВ является диагностическим критерием повреждения миокарда с оптимальным значением «cut-off» $> 58 \log U/L$ до декануляции при АКШ [215, 216]. Причины возвышения сердечных биомаркеров могут включать прямое хирургическое повреждение тканей, повреждение миокарда ишемической реперфузии, субоптимальную защиту сердца, периоперационный инфаркт миокарда и предоперационные факторы, такие как степень заболеваемости ишемической болезнью коронарных артерий и наличие гипертрофии левого желудочка [195]. В нашем исследовании уровень сTnI превышал 2,1 нг/мл в контрольной группе через 6 ч и через 24 ч после операции. Через 48 ч уровень сTnI перешел на начальный уровень. Активность СК-МВ превышала 58 U/L в контрольной группе через 24 часа после операции. Эти данные соответствуют увеличению значения VIS за тот же период в контрольной группе. Таким образом, мы можем наблюдать сохраненную функцию миокарда в основной группе и предполагать развитие травмы миокарда в контрольной группе в раннем послеоперационном периоде.

Второй важный вывод - больший уровень поддержки инотропных и вазоактивных препаратов в раннем послеоперационном периоде в контрольной группе. Меньшая степень VIS в послеоперационном периоде (через 6 ч после операции) клинически наблюдалась у пациентов, принадлежащих к основной группе, что отражает больший объем функциональных резервов миокарда и более низкую вероятность сердечных и некардиологических осложнений [201]. Через 24 часа не было разницы в значении VIS между группами, а продолжительность пребывания в ОАР была равной. Возможно, мы не заметили разницы в инотропной и вазоактивной поддержке из-за отсутствия серьезных неблагоприятных миокардиальных событий у наших пациентов.

Другим важным моментом было меньшее количество нарушений ритма в группе NO в течение первых 48 ч послеоперационного периода. Как мы знаем,

послеоперационное нарушение ритма связано с ранее существовавшей эндотелиальной активацией и системным воспалением, которая, как считается, играет ключевую роль в патогенезе послеоперационного нарушения ритма *de novo* [216]. Способность молекулы NO модулировать воспалительную реакцию во время и после ИК, по-видимому, способна улучшить клинические исходы пациентов. A. D. Costa et al. (2008) отметил цитопротекторное действие NO на кардиомиоциты [217]. Наши результаты согласуются с данными некоторых исследователей - физиологов S. Altup et al. (2001) [218] и E. Andelova et al. (2005) [219], которые указали на важность оксида азота, NO-синтазы и пероксинитрита (сигнальной молекулы, которая образуется в результате взаимодействия между NO и супероксидными радикалами) при осуществлении антиаритмического действия предварительной кондиционирования [218, 219]. Основным кардиопротективным фенотипический путь рассматривается следующим образом: NO-активация растворимой гуанилатциклазы с образованием cGMP, конечной точкой которой является активация протеинкиназы G. На последней стадии цитозольной передачи протеинкиназы G воздействует на митохондрии, что приводит к открытию митохондриальных АТФ-зависимых каналов K⁺ и ингибированию транзитной поры митохондриальной проницаемости, которые являются эффектами молекулярной предварительной обработки, приводящими к защите митохондрий при ишемии.

Заключение

Полученные в ходе эксперимента данные свидетельствуют о кардиопротективных свойствах оксида азота при его подаче в контур экстракорпоральной циркуляции при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения миокарда в виде снижения ЗИ/ОР на 15%, меньшего количества аритмий. Доставка оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции также приводит к улучшению тканевой перфузии во время искусственного кровообращения.

Подача оксида азота на экстракорпоральную линию кровообращения во время АКШ с ИК оказывает кардиопротекторный эффект, который проявляется в снижении уровня кардиоспецифических маркеров крови, более низкого уровня вазопрессорной и инотропной поддержки и частоты послеоперационных нарушений ритма сердца. Дальнейшие рандомизированные исследования необходимы для подтверждения эффективности лечения NO и установления доз и продолжительности NO-терапии в кардиохирургии.

Раздел 5 Доклиническое и клиническое обоснование новых способов визуализации и хирургического лечения в кардиологии

Наибольшую свободу действий для хирурга в переднем средостении предоставляет срединная (вертикальная) стернотомия [220]. Она является доступом выбора при выполнении большей части сердечно-сосудистых операций, а так же наиболее оптимальным оперативным доступом в онкологии при опухолях переднего средостения.

На сегодняшний день арсенал кардиоторакальных хирургов ограничен в основном электромеханическими пилами-стернотомами (стернотом-долото Долиотти, пила Джигли, костные кусачки представляют только исторический интерес). Однако, рассечение грудины пилой сопровождается кровотечением, значительной травматизацией костной ткани грудины и костного мозга зубцами пилы, отсутствием возможности криволинейных и ломаных разрезов грудины [221]. Кроме того, все перечисленные недостатки повышают риск плохой послеоперационной консолидации костных фрагментов и инфицирования [222-224].

В связи с этим возникает необходимость в аппаратах, которые позволяли бы рассекать костные ткани с мгновенным коагулированием сосудов и идеальным асептическим эффектом при минимальном повреждающем эффекте рассекаемых биологических тканей.

Парамагнитное контрастное усиление, предложенное впервые Э.Л.Андроникашвили и соавт. еще в середине 1960-х годов в ходе исследований времен релаксации T1- и T2 для опухолевых тканей при изучении химической термодинамики в опухолях и процессов поведения в магнитных полях биологически активных веществ и воды [225, 226], затем было сформулировано в современном виде [227] в ходе экспериментальных исследований соединений Mn, Co и Zn, которые одновременно являются металлами-парамагнетиками и при этом также важными микроэлементами организма. Однако дальнейшие исследования в эксперименте и клинике показали, что полиацетатные комплексы Gd - Магневист, Омнискан, Гадовист, Оптимарк, Вьюгам и др. - существенно превосходят другие вещества и соединения по диагностическим возможностям при широчайшем круге заболеваний, несмотря на свой неспецифический характер поглощения в тканях [228].

В настоящее время для существующих неспецифических контрастных препаратов — комплексов Gd диагностические показания при наиболее распространенных и социально значимых заболеваниях и вопросы методики их применения в МРТ достаточно хорошо изучены. Поэтому дальнейший прогресс в парамагнитном контрастировании для

более ранней и патофизиологически обоснованной МРТ-диагностики во все большей степени оказывается связан с созданием парамагнетиков, специфически визуализирующих атеросклероз, опухолевые поражения, воспалительные процессы, рецепторные механизмы [229]. Безусловной органоспецифичностью в отношении патологии паренхимы печени обладает комплекс - Примовист [230, 231]. Однако других специфических контрастных препаратов ни в МРТ, ни в рентгеновских методах планарной и томографической визуализации, ни в ультразвуковом контрастировании пока за ним не последовало. Во многом это обусловлено категорическим абсолютным запретом на высвобождение гадолиния из молекул контраста в плазму, которое влечет тяжелые токсические осложнения [232, 233].

В то же время радионуклидная диагностика и в частности однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) располагает широким спектром радиофармпрепаратов - комплексообразователей радионуклида ^{99m}Tc , которые обладают несомненной органотропностью и специфичностью и благодаря этому широко и успешно используются в диагностической практике широчайшего круга патологий [234].

Ближайшими соседями по группе VII в Менделеевской таблице для ^{99m}Tc являются с разных сторон рений (Re) и марганец (Mn), хелатирование которых такими комплексообразователями как дипиридоксальдифосфат, гексаметил-пропиленаминоксим, метоксиизобутил-изонитрил весьма сходно [235, 236]. В то же время Mn(II) представляет собой один из наиболее сильных парамагнетиков, лишь незначительно уступающий по показателю спин-решеточной релаксивности R1 признанному лидеру — Gd(III). Поэтому представляется вполне обоснованным, попытаться использовать комплексообразователи, первоначально предложенные для радионуклидных исследований с ^{99m}Tc , для получения парамагнетиков на основе Mn и использования в МР-томографии. Ранее была показана возможность использования для визуализации перфузии миокарда в эксперименте соединения Mn-метоксиизобутилизонитрила (Mn-МИБИ, перфоманг) [237].

В попытке разработать парамагнитный контрастный препарат, лишенный риска высвобождения гадолиния, мы, используя средство димеркаптоянтарной кислоты (ДМСА) к различным неопролиферативным процессам, изучили накопление оригинально синтезированного комплекса Mn-ДМСА, на модели животных с фиброзно-эпителиальными опухолями.

Учитывая, что хронические сердечно-сосудистые заболевания, как правило, связаны с атеросклеротическим процессом в кровеносных сосудах, поиск новых прямых

механизмов воздействия на атеросклеротическую бляшку с инициацией возможного её регресса является актуальным.

Применяемое в настоящее время хирургическое лечение атеросклероза не устраняет причину повреждения артерий и нередко осложняется повторным стенозом артерий. Фармакологическая коррекция атеросклероза не всегда эффективна и обладает многочисленными побочными эффектами. В связи с остротой проблемы, разработка новых подходов к коррекции атеросклероза является насущной задачей фундаментальной и клинической медицины.

Наномедицина является развивающейся наукой, которая использует нанотехнологии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Она является междисциплинарной, которая объединяет научные направления таких как химия, биология, физика и другие. Это направление преследует цель по устранению разрыва в знаниях между молекулярными и клеточными взаимодействиями и имеет потенциал для новых прорывных технологий в медицине.

Основная задача, которая преследуется при изготовлении новых наноматериалов - появление новых уникальных химических и биологических свойств на поверхности каждой отдельной наночастицы, которые появляются при непосредственном контакте в биологической ткани.

В рамках выполнения этой цели была поставлена одна из задач, а именно- на материале атеросклеротических бляшек человека исследовать изменение их морфологических структур при взаимодействии с поверхностно модифицированными наночастицами.

Основанием для выполнения этой задачи послужила ранее опубликованная работа [238], где авторы изучали возможность воздействия на процесс формирования атеросклероза у экспериментальных животных путем внутривенного введения углеродных нанотрубочек.

В научном отчете по настоящей фундаментальной теме нами ранее была показана возможность получения поверхностно модифицированных наночастиц с использованием арилдиазоний тозилатов. Сами же немодифицированные наночастицы представляют собой ядро из ноль валентного железа размерами от 20 до 100 нанометров, которые покрыты углеродным слоем толщиной до 5 нанометров [239, 240].

Поэтому как продолжение работы по представленной теме нами была предложена рабочая модель по изучению взаимодействия химически модифицированных наночастиц со структурой атеросклеротических бляшек человека *in vitro*.

Таким образом, задачами нашего исследования на данном этапе (2018 г.) были:

1) путем эксперимента определить возможность осуществления операции стернотомии с использованием технологии плазменного скальпеля, а так же определить эффективность, безопасность и степень повреждения живых тканей при использовании данной технологии;

2) в ходе разработки парамагнитного контрастного препарата для визуализации опухолевых поражений, лишенного риска высвобождения гадолиния, изучили накопление комплекса Mn-ДМСА (димеркаптоянтарной кислоты) у животных с фиброзно-эпителиальными опухолями лицевой области;

3) разработать новый класс наночастиц с помощью которых возможно изменение структуры атеросклеротической бляшки человека с целью прекращения её дальнейшего роста и создания новых биомедицинских технологий для лечения атеросклероза кровеносных сосудов человека.

5.1 Применение холодноплазменных источников в сердечно-сосудистой хирургии

Материалы и методы

Эксперимент проводился на беспородных собаках обоего пола. Вес экспериментальных животных составлял, в среднем, 26,7 кг. Всем животным, под внутривенным наркозом, в условиях искусственной вентиляции легких выполнялась операция - стернотомия. Рассечение грудины в различных направлениях (продольно и поперечно) и на различных участках грудины (верхняя 1/3, средняя 1/3 и нижняя 1/3) осуществлялось как плазменным скальпелем, так и проволочной пилой Джигли.

Рассечение грудины плазменным скальпелем проводилось в различных солевых средах, наиболее широко применяемых в медицине - физиологическом растворе (NaCl 0,9%) и хлористом кальции (CaCl₂ 10%).

В период проведения операции оценивались наиболее важные показатели в хирургической деятельности: скорость рассечения ткани, выраженность кровотечения, потребность в остановке кровотечения (гемостаз) и объем кровопотери, а так же макроскопическая степень повреждения краев грудины и их адекватность для металлоостеосинтеза.

Все операции завершались стабилизацией распиленных частей грудины с помощью медицинской металлической проволоки. Рана мягких тканей ушивалась послойно. В послеоперационном периоде все животные получали стандартные дозы антибиотиков и

анальгетиков. В течение всего послеоперационного периода за животными проводилось наблюдение, клинически оценивалось общее состояние и стабильность консолидации грудины.

Вывод животных из эксперимента осуществлялся на 21 сутки и на 33 сутки послеоперационного периода. Во время повторного оперативного вмешательства клинически оценивалась консолидация участков грудины, подвергшихся воздействию механической пилы и плазменного скальпеля, а так же производился забор этих фрагментов грудины для последующего гистологического исследования.

Гистологические методы представляют собой предварительную обработку исследуемого материала, необходимую для дальнейшего микроскопического исследования. Приготовление гистологических препаратов осуществлялось следующим способом:

Фиксация костного материала в растворе 10% нейтрального водного формалина в течение 24 ч;

Промывание в проточной воде в течение 24 ч;

Декальцинация в 20% водном растворе муравьиной кислоты в течение 45 суток;

Пропитывание материала в 5% водном растворе сульфата натрия в течение 24 ч;

Промывание в проточной воде в течение 24 часов;

Обезвоживание в этаноле восходящей концентрации (40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 1-й абсолютный спирт, 2-й абсолютный спирт) по 24 часа в каждом;

Последовательное пропитывание костного материала в двух порциях ксилола по 3 часа в каждой;

Пропитывание материала в насыщенном растворе парафина в ксилоле в течение 5 суток при 37°C;

Пропитывание материала парафином при 37°C в течение 2-3 суток;

Пропитывание материала двумя порциями парафина при 56°C в течение 2 часов;

Заливка материала парафином при 56°C в течение часа;

Вырезание парафиновых блоков и их наклеивание на деревянные заготовки;

Приготовление срезов толщиной 5-7 мкм при помощи санного микротомы МС-2.

Полученные гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по следующей методике.

Окраска гематоксилином и эозином

Доведение срезов до воды. Этот этап состоит из депарафинизации срезов в толуоле или ксилоле в течение 15-20 минут при 37°C, далее их помещали в 96% этанол на 2 минуты. В завершение срезы промывали в дистиллированной воде в течение 5 минут.

Окраска гематоксилином Эрлиха в течение 3 минут.

Дифференцировка в 1% солянокислом спирте в течение 15-20 секунд.

Промывание в водопроводной воде 10 минут.

Окраска 1,0 % водным раствором эозина в течение 3 минут.

Обезвоживание в 96% этаноле – 2 минуты.

Просветление в ксилоле 10 минут.

Заключение в канадский бальзам.

Полученные препараты изучались с помощью светового микроскопа Axioscope 40 фирмы Carl Zeiss (Германия). Микрофотографии гистологических препаратов получали с помощью фотокамеры Canon A630 (Япония).

Результаты и обсуждение

Всем животным под внутривенным наркозом, в условиях искусственной вентиляции легких выполнена операция - стернотомия. Рассечение грудины осуществлялось механической пилой, либо плазменным электродом (рисунки 59, 60) в различных солевых средах, наиболее широко применяемых в медицине – физиологическом растворе (0,9% NaCl) и хлористом кальции (10% CaCl). Все операции завершались стабилизацией распиленных частей грудины медицинской металлической проволокой (Ethicon 5/0).

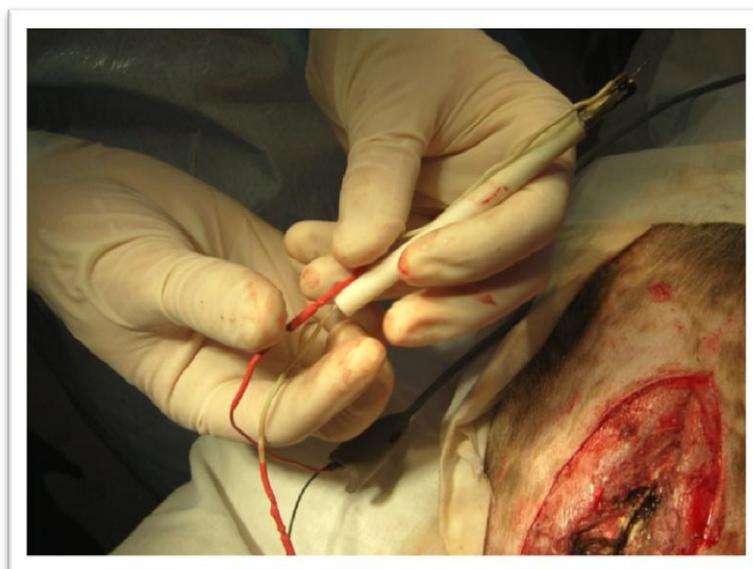


Рисунок 59 – Вид холодноплазменного электрода в статичном положении (исходный вариант)

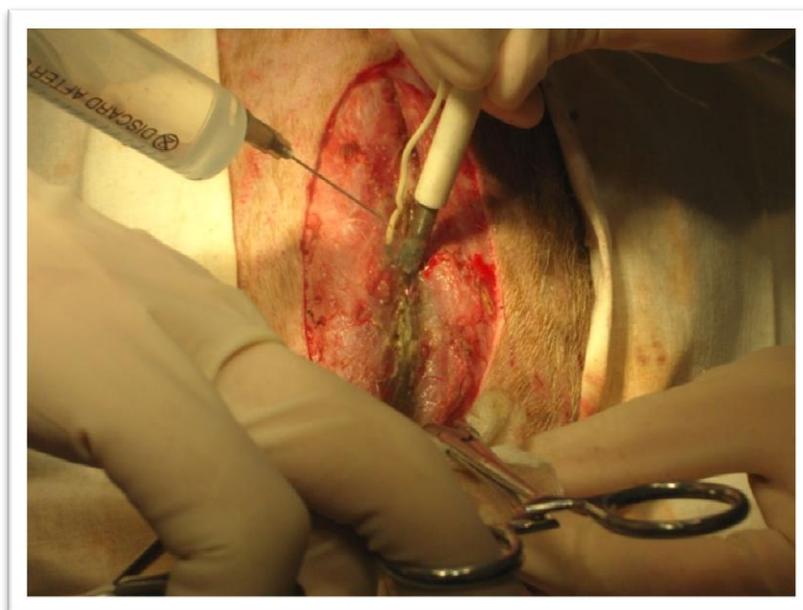
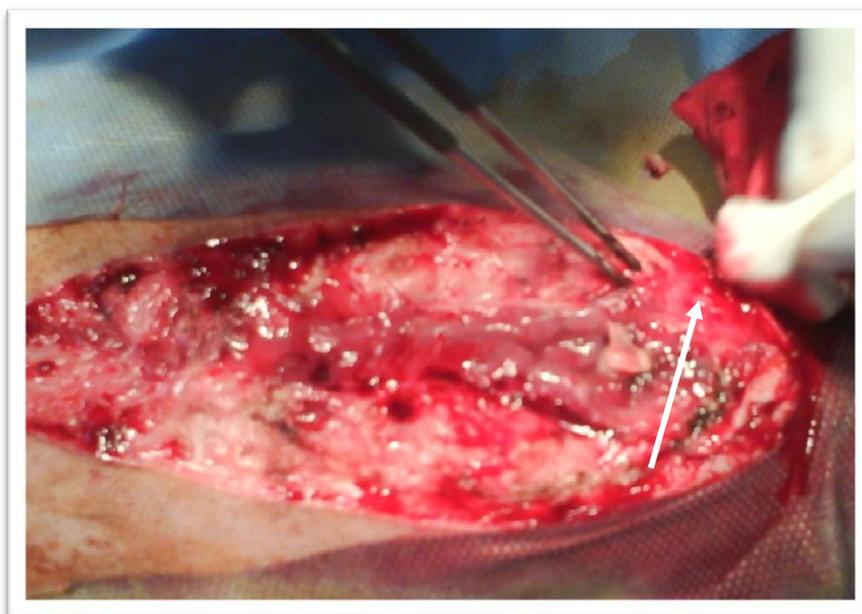


Рисунок 60 – Вид холодноплазменного электрода в рабочем положении (исходный вариант)

При клинической оценке раннего послеоперационного периода все животные были успешно выведены из эксперимента - благоприятный исход. Лишь в одном случае, после операции стернотомии которая была осуществлена по средствам рассечения костной ткани грудины механической пилой. На 6 сутки на перевязке были отмечены признаки воспаления в области оперативного вмешательства. Животное было беспокойным, дополнительно ставились анальгетики и антибиотики широкого спектра действия. На 7 сутки было отмечено гнойное отделяемое на повязке в нижней трети послеоперационного шва.

Собака была взята в операционную для ревизии раны. На операции выявлен передний медиастинит, выполнена вторичная хирургическая обработка, удаление секвестра грудины, общий вид раны представлен на рисунке 61. Послеоперационный период в дальнейшем протекал гладко. Швы были сняты на 14 сутки. В других случаях инфекционных осложнений выявлено не было.



Края раны в нижней трети инфильтрированы. Грудина фрагментирована.

Примечание: стрелкой показан секвестр в нижней трети грудины.

Рисунок 61 – Представлен общий вид интраоперационной раны при повторном вмешательстве

Фактор времени выполнения каждого этапа оперативного вмешательства определяет риски послеоперационных осложнений, связанных с искусственной вентиляцией легких, инфицированием раны и операционным травматическим стрессом. Мы, в сравнительном аспекте, провели оценку времени, необходимого для выполнения стернотомии как плазменным скальпелем, так и механической пилой Джигли. После измерения длины грудины животного от яремной вырезки до мечевидного отростка фиксировалось время, необходимое для полного рассечения грудины, а затем рассчитывалось среднее время, затраченное на рассечение 1 см костной ткани. С учетом того, что изменение состава солевой среды может повлиять на скорость проведения стернотомии плазменным скальпелем, сравнительный анализ времени рассечения грудины был проведен как с раствором NaCl 0,9%, так и с 10% раствором CaCl₂. В таблице 40 представлены показатели времени затраченного на рассечение 1 см. костной ткани грудины.

Таблица 40 – Время, затраченное на рассечение 1 см. костной ткани при использовании плазменного скальпеля и проволочной пилы Джигли

Вид инструмента/ Эксперимент	Плазменный скальпель		Пила Джигли
	NaCl 0,9%	CaCl ₂ 10%	
Эксперимент №1	198 секунд	172 секунд	н.п.
Эксперимент №2	192 секунд	186 секунд	н.п.
Эксперимент №3	174 секунд	177 секунд	н.п.
Эксперимент №4	188 секунд	170 секунд	н.п.
Эксперимент №5	190 секунд	175 секунд	н.п.
Эксперимент №6	н.п.	н.п.	2 секунды
Эксперимент №7	н.п.	н.п.	2 секунды
Эксперимент №8	н.п.	н.п.	2 секунды
Эксперимент №9	н.п.	н.п.	2 секунды
Эксперимент №10	н.п.	н.п.	2 секунды

Примечание – Н.П. – не проводилось.

На основании полученных данных можно утверждать что время, затраченное на проведение стернотомии проволочной пилой Джигли достоверно меньше, чем при использовании плазменного скальпеля. Использование раствора 10% CaCl₂ для выполнения стернотомии с помощью плазменного скальпеля незначительно и недостоверно уменьшает время ее проведения в сравнении с использованием раствора NaCl 0,9% (рисунок 62).

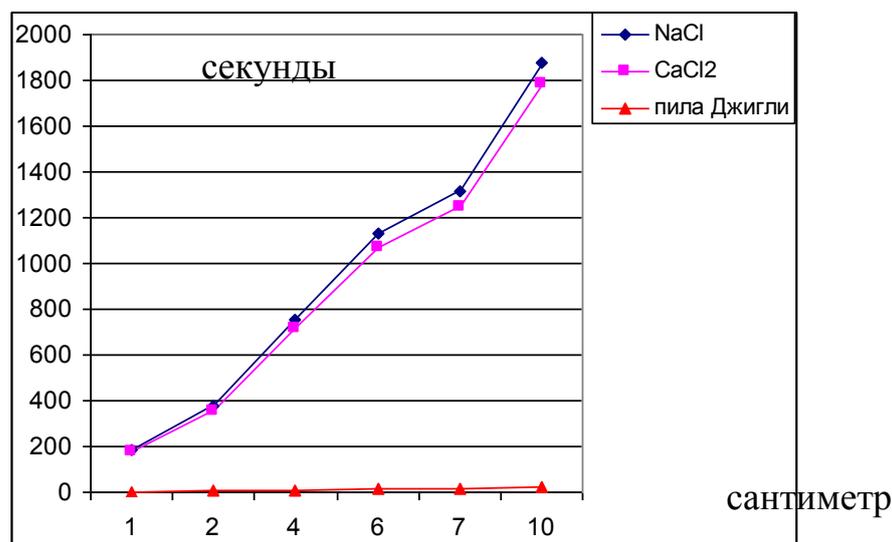


Рисунок 5.4 – Среднее время, затраченное на рассечение 1 см костной ткани плазменным скальпелем и проволочной пилой Джигли

Проблема интра- и послеоперационного кровотечения в хирургии остается одной из наиболее актуальных. Хороший гемостаз и минимальный объем периоперационной кровопотери во многом определяют удовлетворительное течение раннего послеоперационного периода и влияют на отдаленные результаты операции. В клинике для остановки кровотечения из распиленных фрагментов грудины используется медицинский воск [241]. Однако, эта методика не всегда эффективна по причине порозности костной стеральной ткани. Кроме того, наличие инородного тела (воск) между фрагментами грудины после металлоостеосинтеза - фактор риска остеомиелита, ложных суставов и нестабильности грудины в послеоперационном периоде [242].

Мы провели оценку объема интраоперационной кровопотери в момент проведения стернотомии с использованием плазменного скальпеля и проволочной пилой Джигли. Объем интраоперационной кровопотери оценивался в миллилитрах. Полученные результаты представлены таблице 41.

Таблица 41 – Объем интраоперационной кровопотери при проведении стернотомии с использованием плазменного скальпеля в сравнении с проволочной пилой

Вид инструмента/	Плазменный скальпель	Пила Джигли
Эксперимент	NaCl 0,9%	
Эксперимент №1	1,5 миллилитра	н.п.
Эксперимент №2	1 миллилитра	н.п.

Продолжение таблицы 41		
Эксперимент №3	2 миллилитра	н.п.
Эксперимент №4	1,5 миллилитра	н.п.
Эксперимент №5	1 миллилитр	н.п.
Эксперимент №6	н.п.	25 миллилитров
Эксперимент №7	н.п.	19 миллилитров
Эксперимент №8	н.п.	23 миллилитра
Эксперимент №9	н.п.	22 миллилитра
Эксперимент №10	н.п.	20 миллилитров
Средний Объем кровопотери	1,5 миллилитра	23,6 миллилитров

Примечание – Н.П. – не проводилось.

Таким образом, объем интраоперационной кровопотери при использовании плазменного скальпеля был существенно (в 10-15 раз) меньшим, в среднем на 22,1 мл, чем при проведении стернотомии с помощью проволочной пилы.

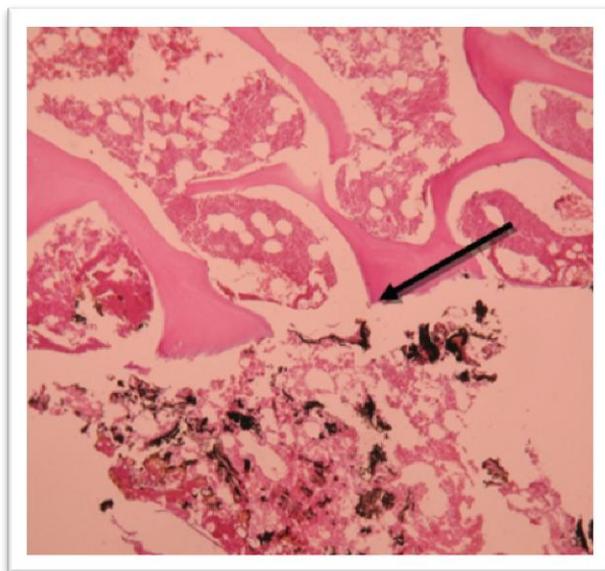
Проведенный сравнительный анализ позволяет обоснованно полагать, что объем интраоперационной кровопотери больше в случае использования пилы Джигли. Это, по нашему мнению, связано с большей травмой тканей и отсутствием коагуляционного эффекта в момент проведения стернотомии при её механическом проведении в сравнении с холодноплазменным воздействием.

Так же следует отметить, что при стернотомии плазменным скальпелем отсутствовала потребность в медицинском воске для гемостаза губчатого вещества костной ткани. Для остановки кровотечения из губчатого вещества костной ткани при применении пилы Джигли во всех случаях использовался медицинский воск.

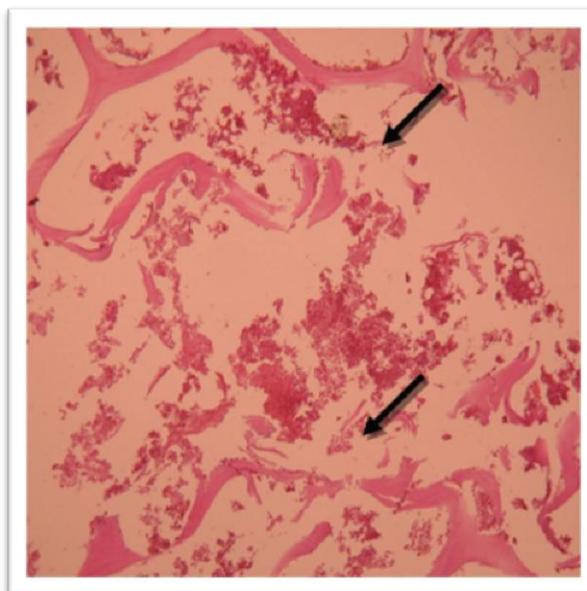
По результатам данной серии экспериментов было установлено, что воздействие плазменного электрода на костную ткань грудины собаки не вызывает существенного нарушения гистоархитектоники кости и гибели клеток в регионе, примыкающем к области разреза в сравнении с механической пилой (рисунок 63, 64). Забор фрагментов грудины для оценки морфофункциональных изменений костной ткани после воздействия плазменного скальпеля и проволочной пилы проводился непосредственно после стернотомии, на 21 и 35 сутки.

Через 21 день после воздействия плазменным электродом на костную ткань грудины в зоне воздействия выявляются коагулированные коллагеновые волокна подвергающиеся процессам лизиса (рисунок 65). Гистологическая картина на 21-й день

после рассечения грудины пилой Джигли представлена на рисунке 66 – выраженное нарушение гистоархитектоники кости, разрушение и лизис костных пластинок; инфильтрация костной ткани сегментоядерными нейтрофилами.

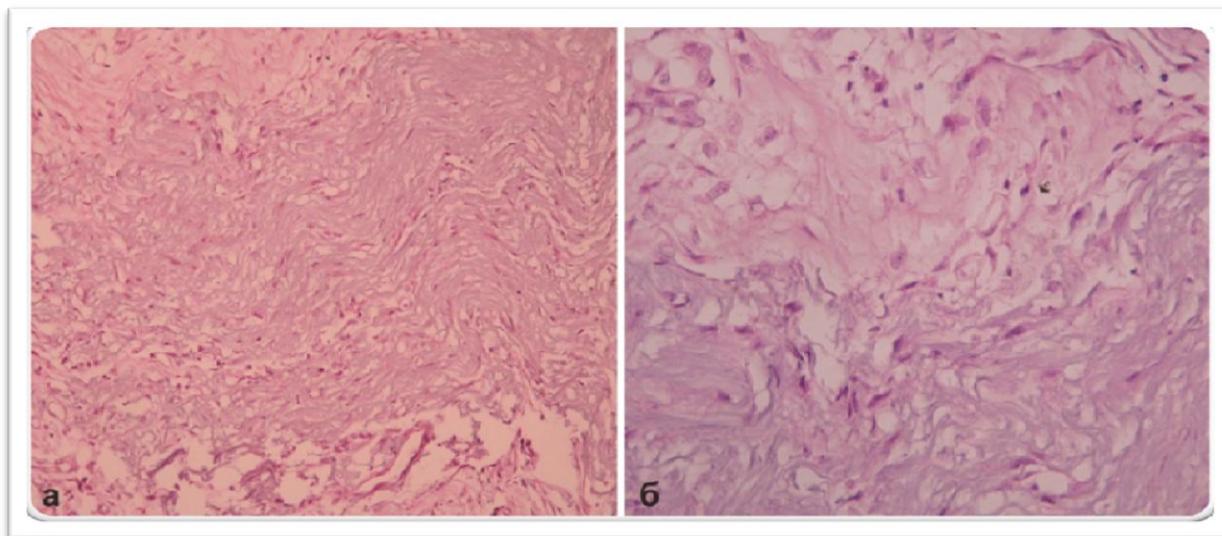


Стрелкой указана четкая граница рассечения костной ткани, костные пластинки и остециты не разрушены. Увеличение 100. Окраска гематоксилином и эозином.
Рисунок 63 – Световая микроскопия фрагментов грудины после стернотомии плазменным электродом

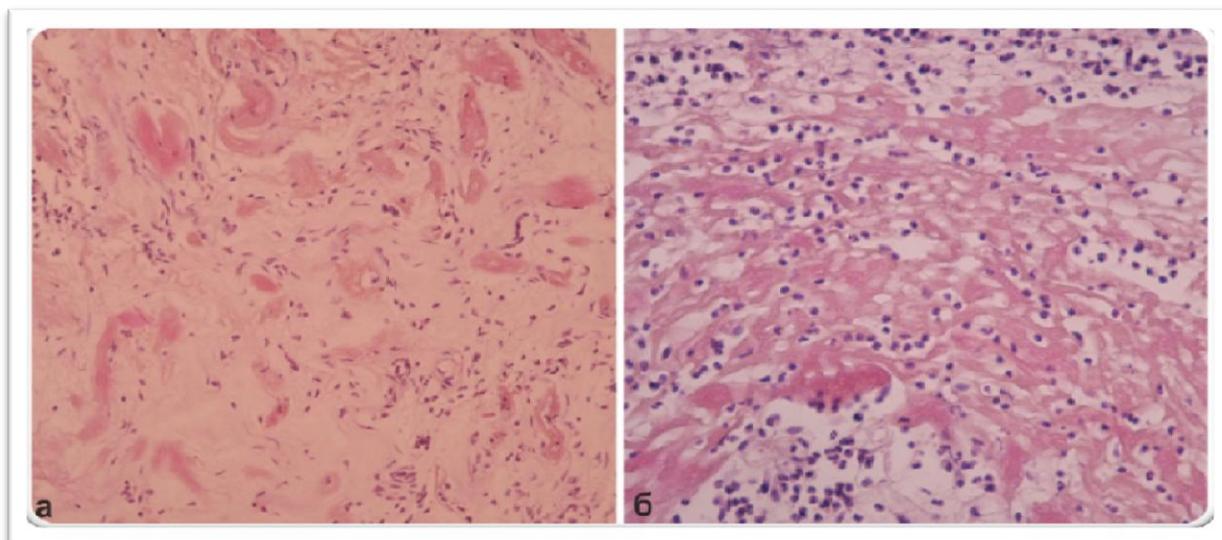


Грубое нарушение гистоархитектоники костной ткани грудины: разрушение костных пластинок (указаны стрелками), лизис остеоцитов, массивное поражение красного костного мозга. Увеличение 100. Окраска гематоксилином и эозином.

Рисунок 64 – Световая микроскопия фрагментов грудины после стернотомии механической пилой



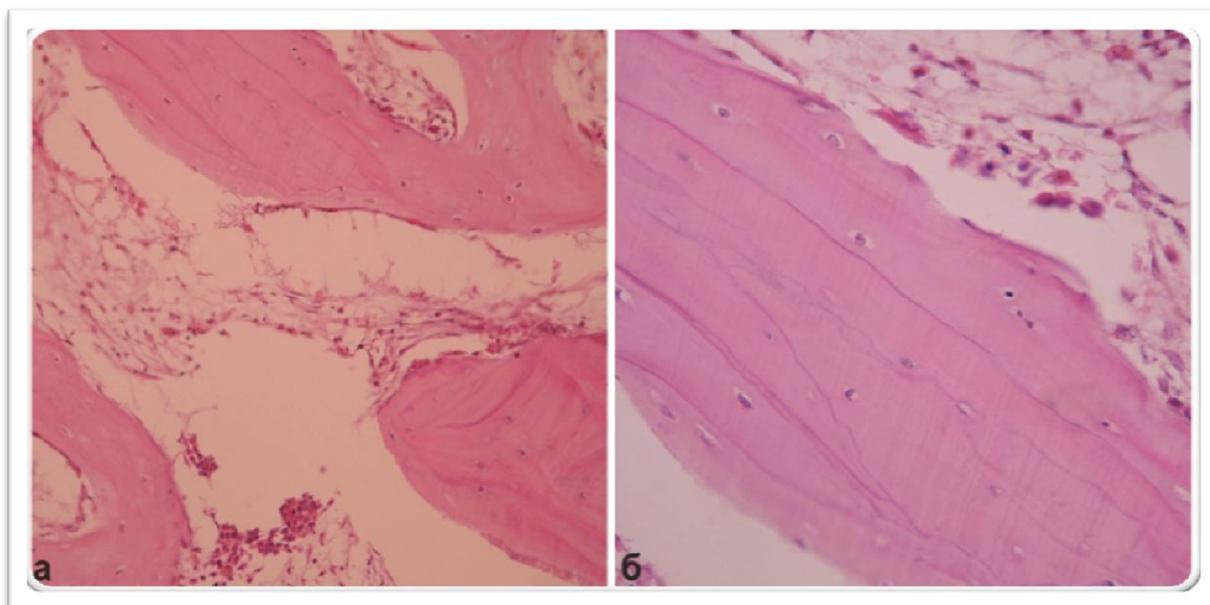
Коагулированные коллагеновые волокна подвергаются процессам лизиса. Увеличение 150(а) и 700(б). Окраска гематоксилином и эозином.
Рисунок 65 – Костная ткань грудины собаки спустя 21 день после стернотомии с помощью холодноплазменного электрода



Разрушение и лизис костных пластинок (а); инфильтрация костной ткани сегментоядерными нейтрофилами (б). Увеличение 100(а) и 500(б). Окраска гематоксилином и эозином.

Рисунок 66 – Костная ткань грудины собаки спустя 21 день после стернотомии проволочной пилой Джигли

На рисунке 67 – препарат костной ткани грудины через 35 дней после воздействия холодноплазменным электродом. Структура кости максимально приближена к строению нормальной кости, отмечается незначительное снижение клеточности костного мозга.



Обычная структура костных пластинок. Незначительное снижение клеточности красного костного мозга. Увеличение 350(а) и 800(б). Окраска гематоксилином и эозином.
Рисунок 67 – Костная ткань грудины собаки спустя 35 дней после стернотомии с помощью холодноплазменного электрода

В ходе экспериментов подтвердилась гипотеза о том, что плазменный электрод с указанными характеристиками способен рассекать весь массив грудины. Однако, полученные данные свидетельствуют о том, что время, затраченное на проведение стернотомии проволоочной пилой Джигли многократно меньше, чем при использовании холодноплазменного электрода (таблица 42). Кроме того, мы не выявили значимых различий в скорости рассечения грудины плазменным зондом в различных солевых средах. Использование 10% раствора CaCl для выполнения стернотомии с помощью холодноплазменного электрода незначительно уменьшает время ее проведения в сравнении с использованием 0,9% раствора NaCl.

Таблица 42 – Затраченное время на выполнение рассечения 1см костной ткани и объем интраоперационной кровопотери при выполнении стернотомии с использованием холодноплазменного электрода в сравнении с проволоочной пилой Джигли (M+m)

Вид инструмента		Скорость выполнения стернотомии, сек.	Объем интраоперационной кровопотери, мл.
Холодноплазменный электрод	NaCl 0,9%	190+6,2	1,5+0,4
	CaCl 10%	181+7	
Проволоочная пила Джигли		3+1*	20,3+5*

Примечание – M+m, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего. Проверку статистических гипотез проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона * - p<0,05 по сравнению с показателями при использовании холодноплазменного электрода; p – уровень статистической

значимости различий между показателями при использовании холодноплазменного электрода и проволочной пилы Джигли.

Неоспоримое преимущество плазменного электрода перед механической пилой состоит в незначительном повреждающем воздействии его на окружающие ткани, отсутствии кровотечений и кровоизлияний в месте воздействия, что способствует минимизации воспалительных реакций поврежденной ткани и вероятности послеоперационных осложнений за счет более быстрого заживления раны. Тем не менее, был выявлен ряд недостатков: чрезвычайно малая скорость рассечения грудины, которая обусловлена небольшой заданной аппаратной мощностью; малая длина рабочей поверхности электрода существенно затрудняла выполнение полной стернотомии.

Заключение

Таким образом, использование плазменного «скальпеля» позволяет проводить рассечение, как мягких тканей, так и костных образований, например, грудины. Данный плазменный электрод позволяет легко, с минимальным повреждением и практически бескровно разъединять мягкие ткани при доступе к грудине. Из-за небольших размеров электрода облегчается визуальный контроль манипуляций в ходе хирургического доступа на грудной клетке и стернотомии.

Важно отметить, что при работе с этим инструментом достигается эффект гемостаза за счет коагуляции сосудов и антисептический эффект, за счет создания температуры в зоне разреза более 45 градусов Цельсия, что приводит к денатурации любых белковых тел [243, 244].

Однако при визуальной оценке работы плазменного электрода обращает на себя внимание чрезмерное «обугливание» рассекаемых поверхностей костной ткани. Кроме того, при работе с данным электродом стоит отметить чрезвычайно малую скорость стернотомии. Возможно, это обусловлено характеристиками данного конкретного аппарата и малой длиной рабочей поверхности электрода.

5.2. Обоснование для создания новых парамагнитных контрастных препаратов

Материалы и методы

Комплекс Mn-ДМСА был получен с использованием нанопорошковой технологии в один этап из оксида или карбоната марганца(II) и димеркатоянтарной кислоты, с их смешением в эквимольных количествах в виде нанопорошков с частицами 70-80 нм, с добавлением следовых количеств воды, с последующим растворением в физиологическом

растворе и получением в итоге 0,5М раствора Mn-ДМСА при рН= 6,5 - 7,2, при этом избыток ДМСА составлял 0,5 - 0,9%.

Было обследовано 9 животных с предварительно клинически выявленными опухолями носоглотки (7 кошек и 2 собаки, все - ветеринарные пациенты, массой 2,8 - 7,5 кг) и 9 контрольных животных (все кошки, также ветеринарные пациенты, массой 2,5 - 5.1 кг) с воспалительной патологией носоглотки банального или токсического генеза. Все животные были обследованы под поверхностной внутримышечной анестезией Телазолом (смесь равных количеств тилетамина гидрохлорида и золазепам гидрохлорида, пр-ва «Zoetis Inc», США), в дозировке 10-12 мг/кг, для обеспечения неподвижности в ходе МРТ-сканирования. В течение всего исследования контролировались показатели частоты дыхания с помощью встроенного пьезодатчика МРТ-сканера, и сердечных сокращений по стандартным отведениям ЭКГ от конечностей. Препарат Mn-ДМСА вводился внутривенно медленно слящим под медикаментозной анестезией животным, в количестве 0,05 мл 0,5М раствора на кг веса тела. Обращение с животными полностью соответствовало требованиям Хельсинкской декларации 1964 - 2013 гг.

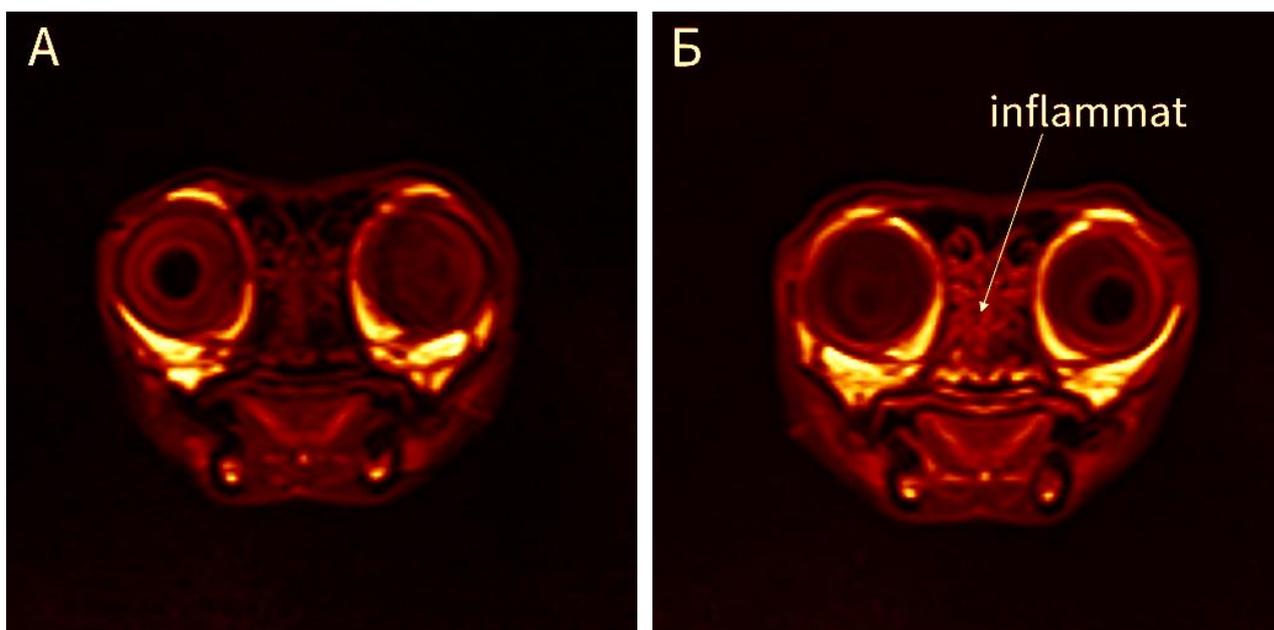
МРТ-томография в T1- взвешенном спин-эхо режиме проводилась при величинах TR=500 мс, TE=15 мс в свгиттальных, аксиальных и фронтальных плоскостях срезами толщиной по 2-2,5 мм, в матрицу 256×256, при поле зрения 200×200 мм. Поглощение Mn-ДМСА тканями оценивалось визуально как изменение в интенсивности T1-взв. спин-эхо сканов МРТ, и также количественно, с расчетом индекса усиления (ИУ) T1- взв. МРТ, как отношение интенсивности на элемент изображения :

$$\text{ИУ} = (\text{Средн. Инт. T1-взв. МРТ})_{\text{Mn-DMSA}} / (\text{Средн. Инт. T1-взв. МРТ})_{\text{исходн.}}$$

Кроме того у трех животных оценивалась кинетика поглощения контрастного препарата в опухоли в течение 12-15 мин с ежеминутной записью T1-взв. спин-эхо МР-томосрезов и взятием проб крови, с расчетом констант поглощения из крови в опухоль по Гьедде-Рутланду - Патлаку.

Результаты и обсуждение

При введении Mn-ДМСА животным контрольной группы, у которых поражение носоглотки носило воспалительный характер, отмечалось умеренное по интенсивности диффузное усиление интенсивности T1-взв изображения по ходу поверхности слизистой оболочки носоглотки, как показано на рисунке 68. При этом значимого накопления узлового характера где-либо не было выявлено, а значения индекса усиления T1-взв МРТ были невелики (таблица 43).



А — T1-взв. МРТ до введения контраста-парамагнетика. Б — T1-взв. МРТ после контрастирования. По ходу воспаленной слизистой отмечается умеренное диффузное усиление T1-взв спин-эхо МРТ, за счет выраженной вазодилатации и отека слизистой (отмечено стрелкой с подписью *inflammation*).

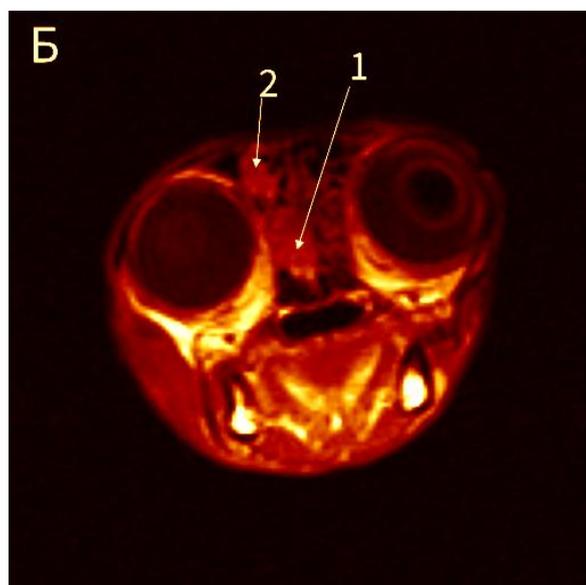
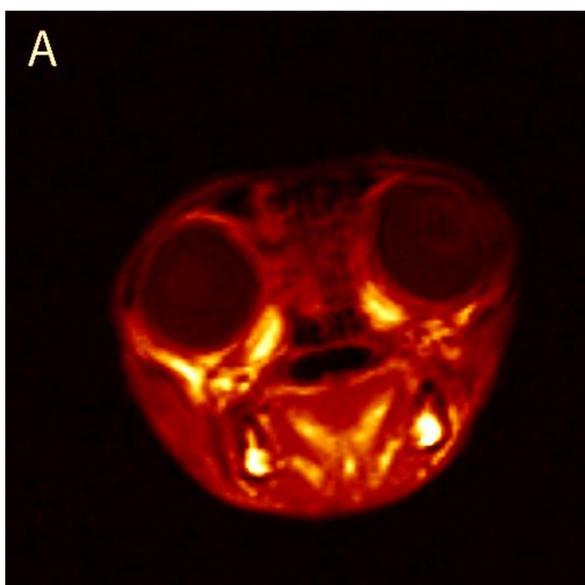
Рисунок 68 – Картина поглощения Mn-ДМСА у животного (кот 8 лет) с распространенным токсическим ингаляционным риносинуситом (бытовая ингаляция аэрозоли синтетического моющего средства)

Таблица 43 – Показатели индекса усиления T1-взв. спин-эхо МРТ различных структур головы при введении Mn-ДМСА животным с опухолевыми и воспалительными поражениями носоглотки. p – достоверность межгруппового различия

Локализация	Фиброзно-эпителиальные опухоли	Воспалительные поражения слизистой носоглотки
Опухоль, периферические отделы	1,62 ± 0,12	-
Опухоль, центральные отделы	1,27 ± 0,08	-
Мышцы лица	1,07 ± 0,03	1,09 ± 0,04 (p>0,05)
Глазное яблоко — стекловидное тело	1,02 ± 0,01	1,03 ± 0,01 (p>0,05)
Глазное яблоко — радужная оболочка	1,24 ± 0,07	1,22 ± 0,06 (p>0,05)
Кора больших полушарий	1,05± 0,02	1,06± 0,03 (p>0,05)
Белое вещество	1,03± 0,02	1,04± 0,03 (p>0,05)
Базальные ядра	1,06± 0,02	1,05± 0,03 (p>0,05)
Слизистая носовых раковин	1,03 ± 0,02	1,19 ± 0,05 (p<0,05)

При парамагнитном контрастировании с помощью Mn-ДМСА у животных с злокачественными опухолями носоглотки фиброзно-эпителиального генеза в области собственно опухоли визуализировалось (рисунок 5.10) узловое интенсивное неоднородное включение, преимущественно по периферии опухоли и несколько меньше в центральной части, хорошо различимое визуально, и заметно различавшееся по величинам индекса усиления (таблица 43).

При этом в структурах с выраженной васкуляризацией, в первую очередь в области радужной оболочки глаза и лицевых мышц — также отмечалось заметное усиление, по количественным показателям (таблица 43) и визуально (рисунки 68, 69) уступавшее опухолевому накоплению. Отмечалось также минимальное, но достоверное усиление интенсивности изображения в области структур собственно нервной системы — базальных ядер, коры и белого вещества, одинаково при опухолевом поражении, и в группе животных с воспалительным характером патологии (таблица 43).



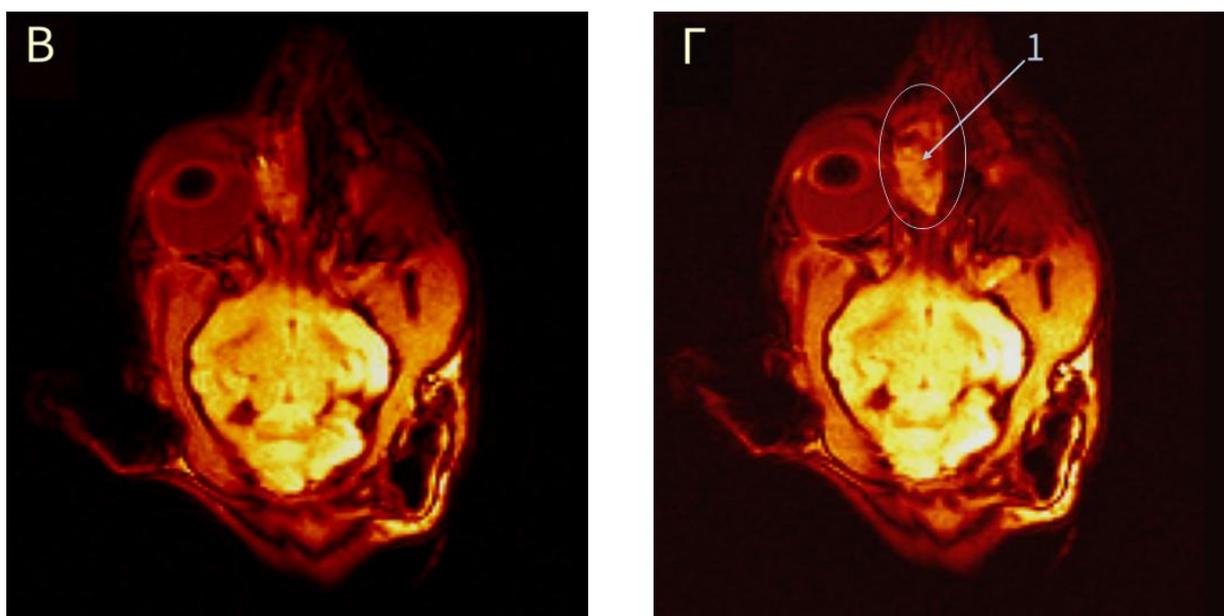


Рисунок 69 – Картина поглощения Mn-ДМСА при опухолевом поражении назальных раковин справа (отмечено указателем 1) и прилежащих участков решетчатого лабиринта (отмечено указателем 2), у кота 12 лет с обширной фиброзно-эпителиальной злокачественной опухолью носоглотки справа. Фронтальные (а — исходное, б — после введения Mn- ДМСА и аксиальные (в — исходное, г — после введения Mn-ДМСА) изображения головы животного, полученные в T1- взв. спин-эхо режиме. Отчетливо визуализируется усиление изображения опухоли после введения Mn-ДМСА . Отмечается также некоторое усиление структур ЦНС, вероятно за счет минимального высвобождения Mn из комплекса с ДМСА

Константа скорости переноса из крови в ткань $k_{\text{кровь-ткань}}$ была менее 0,12 мл/мин/100 г ткани для всех неопухолевых структур в области головы и более 0,24 мл/мин/100 г ткани в васкуляризированных отделах опухоли, с медленной обратной диффузией и $k_{\text{ткань - кровь}} < 0,04$ мл/мин/100 г ткани.

В настоящее время большинство препаратов, используемых для парамагнитного контрастного усиления при МРТ, представляют собой полиацетатные линейные или циклические комплексные соединения гадолиния, по своим биофизическим и фармакокинетическим свойствам служащие в качестве маркеров проницаемости гистогематических барьеров, в первую очередь - гематэнцефалического [228]. Эти препараты давно и с большим клиническим эффектом используются в клинической диагностике. Другие комплексы гадолиния — с наночастицами [245] и опухолеспецифичными пептидными молекулами [246] пока не нашли клинического применения, в первую очередь из-за проблем с возможным высвобождением из металл-органического комплекса гадолиния, который в свободной виде в организме токсичен и способен вызвать развитие тяжелого системного фиброза коллагеновых структур, в

первую очередь подкожной клетчатки и почек [231, 232]. Поэтому внедрение широкого спектра весьма интересных в эксперименте орган-специфических соединений оказалось пока неосуществленным, поскольку задержка гадолиниевого препарата в организме более чем на несколько часов приводит к заметной диссоциации и выходу свободного Gd. Единственным исключением стал препарат Примовист, относительно специфичный к гепатоцитам и селективно визуализирующий именно паренхиму печени [230].

Признанным лидером в области органотропной патофизиологически-обоснованной визуальной диагностики являются сцинтиграфия и ОФЭКТ, которые располагают широким кругом радиофармпрепаратов - комплексообразователей технеция-99м, специфичных для мозгового кровотока (гексаметилпропиленаминоксим — ГМПАО), почечной фильтрации (диэтилентраминпентауксусная кислота — ДТПА), опухолевых процессов (димеркаптоянтарная кислота — димеркаптосукцинат - ДМСА, и ее производные), метаболизма печеночных клеток (производные имидиацетоуксусной кислоты — ХИДА, БутилИДА, МЕЗИДА и др.) [234].

В Менделеевской таблице рений, технеций и марганец принадлежат к одной группе VII, имеют до семи валентных электронов на наружных оболочках, и их химические свойства, в частности образование комплексов с различными мультидентатными комплексообразователями — весьма сходны [236]. Поэтому выглядит вполне логичным оценить возможности использования в качестве парамагнитных препаратов для МРТ этих комплексообразователей, заменив технеций на марганец — сильный парамагнетик.

В рамках этой концепции мы в данном исследовании попытались оценить визуализационные возможности комплексообразователя для визуализации опухолей — димеркаптосукцината [247] — в комплексе с Mn^{2+} , в качестве контраста — парамагнетика. Визуализация с контрастным усилением Mn-ДМСА осуществлялась на материале фиброзно-эпителиальных опухолей носоглотки у животных, которые обычно являются трудным объектом для контрастирования из-за фиброза и невысокой васкуляризации. Использование именно комплекса Mn-ДМСА было стимулировано тем, что сама по себе ДМСА, или сукцимер (в токсикологии), синтезированная впервые В.Л.Ниренбург в начале 1960-х гг. на кафедре органической химии Уральского политехнического института, издавна используется в качестве эффективного антидота при отравлении металлами, и, таким образом, ее использование минимизирует токсикологические риски. И в нашем случае ни у одного из животных никаких токсических или даже физиологических реакций (дыхания, картины ЭКГ, картины крови) не отмечалось.

Препарат Mn-ДМСА достаточно интенсивно накапливался в опухолях носоглотки, диффундировал назад с низкой скоростью, и обеспечивал достоверную визуализацию опухолевой ткани (рисунок 69). В то же время накопление при воспалительной патологии было достоверно менее интенсивным и не носило ни в одном случае узлового характера (таблица 43, рисунок 68).

Будучи ограничены в протоколе исследования и в частности в заборе крови у животных (ветеринарных пациентов, а не экспериментальных лабораторных), мы в данном исследовании не могли оценить кинетические параметры устойчивости препарата Mn-ДМСА *in vivo*. Однако можно предполагать, что судя по небольшому, но все же различимому усилению изображения базальных структур головного мозга после введения Mn-ДМСА (рисунок 69Г, таблица 43), происходит небольшая диссоциация комплекса Mn-ДМСА с высвобождением Mn, поскольку известно, что свободный Mn после расщепления комплексов накапливается в клетках мозга [248]. Каких либо физиологических или гематологических эффектов с этим феноменом связано не было. В то же время визуализация опухоли при отсутствии накопления в других внемозговых тканях головы была вполне очевидна (рисунок 69).

Ранее мы использовали сформулированный выше подход для случая комплекса Mn-МИБИ, который позволил эффективно визуализировать миокардиальный кровоток при МРТ с этим препаратом в T1- взв. режиме в норме и при экспериментальном остром инфаркте миокарда [237], выступая прямым аналогом ^{99m}Tc-Технетрила - маркера миокардиального и опухолевого кровотока для ОФЭКТ — исследований [234]. Представленные здесь первоначальные результаты показывают, что и в случае комплекса Mn-ДМСА тенденция распространения на МРТ с контрастным усилением «традиций» гамма-сцинтиграфии сохраняется — Mn-ДМСА оказывается для случая фиброзно-эпителиальных опухолей носоглотки тропным к опухолевым поражениям, достоверно отличаясь по интенсивности накопления Mn-ДМСА в тканях опухоли от накопления при воспалительной патологии. ^{99m}Tc-ДМСА используется при ОФЭКТ опухолей головного мозга [249], почек [250], молочной железы [251], и вероятно вначале в эксперименте, а более дальней перспективе — и в клинике, Mn-ДМСА может оказаться опухолеспецифичным контрастным препаратом при этих же заболеваниях.

Заключение

Таким образом нельзя не указать здесь на тот недостаток, что мы пока не можем утверждать, идентична ли фармакокинетика Mn-ДМСА и ^{99m}Tc-ДМСА при опухолевой патологии, или нет. Такое исследование на более мелких животных (крысы с перевитыми

опухолями) в настоящее время ведется. Однако уже сегодня представляется серьезно обоснованным полагать, что использование комплексообразователей, первоначально разработанных для технеция, в комплексных соединениях с марганцем, способно в большой мере решить задачу создания специфических диагностических контрастов для МР-томографии, а Mn-ГМПАО. Mn-МАГЗ, Mn-тетрафосфин, Mn-фурифосмин, комплексы -марганца с аналогами глюкозы и другие - перейдут из сферы теоретической возможности в практику.

В настоящее время ведется такое исследование с Mn-ГМПАО.

5.3. Экспериментальная разработка лечения атеросклероза с помощью химически модифицированных наночастиц

Материалы и методы

С целью изучения взаимодействия наночастиц с атеросклеротическими бляшками человека использовали готовые стерильные растворы для культивации биологических тканей (среда Дульбекко), выпускаемая компанией «Сигма» и содержащие аминокислоты и витамины необходимые для поддержания жизнеспособности живых тканей *in vitro*.

Атеросклеротические бляшки размером от 0,5 до 2 см брали во время плановых операций на аорте и её ветвях в отделении сердечно-сосудистой хирургии.

Полученные атеросклеротические бляшки в стерильных условиях обрабатывали химически модифицированными и немодифицированными наночастицами и помещали в питательную среду Дульбекко при постоянной температуре в 37 градусов С.

Таким образом, были сформированы две группы. В I группу (n=10), вошли атеросклеротические бляшки, обработанные химически модифицированным наноматериалом. Во 2 группу контроля (n=10) вошли атеросклеротические бляшки человека, обработанные немодифицированными наночастицами.

В различные сроки после инкубации (12, 15, 22, 26 и 30 дней) атеросклеротические бляшки вынимались из культивируемого раствора и брались на морфологическое исследование по описанным методикам [252, 253].

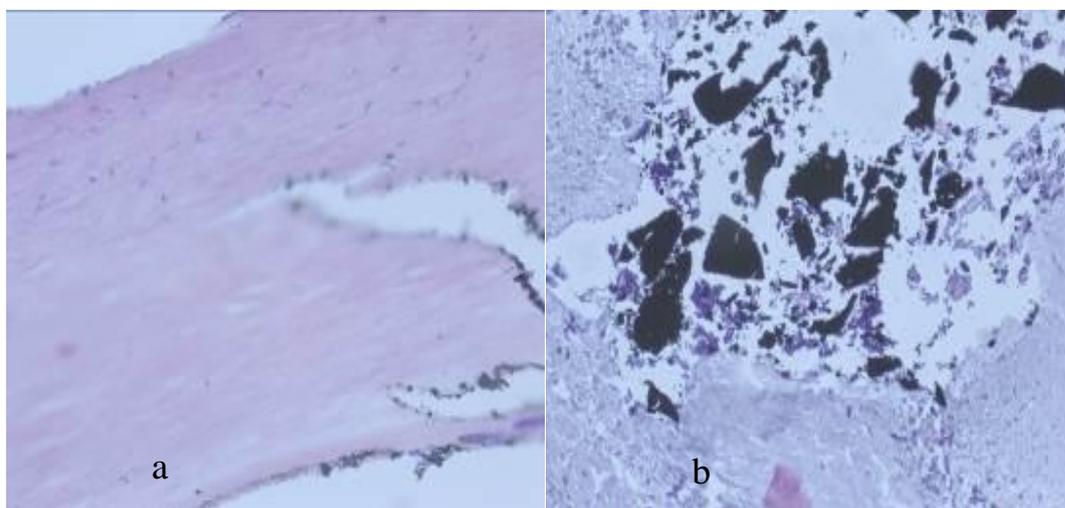
Было исследовано 20 атеросклеротических бляшек. Бляшки фиксировали в 10% забуференном формалине 24 часа. Из каждой бляшки вырезали 1-2 фрагмента, таким образом, чтобы срез проходил перпендикулярно внутренней поверхности бляшки и экспериментальному разрезу. После стандартной гистологической проводки (ThermoScientific Excelsior ES) и заливки в парафин, с каждого парафинового блока выполняли серийные срезы толщиной 5мкм (ThermoScientific MicromHM 315). Срезы

окрашивали гематоксилином и эозином, для определения наличия микрофлоры срезы окрашивали по Граму.

Микроскопия гистологических препаратов проводилась на микроскопе исследовательского класса ZEISS AXIO Imager.M2.

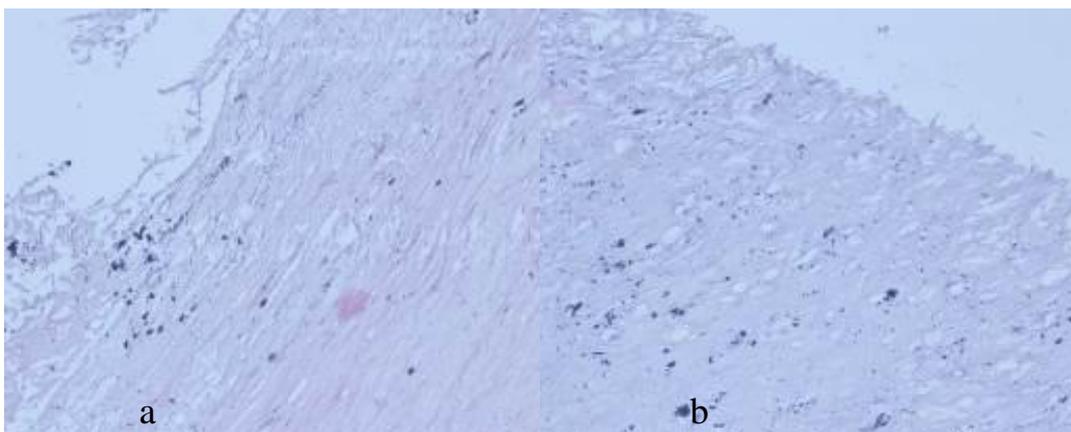
Результаты и обсуждение

При исследовании окрашенных гематоксилином и эозином срезов в бляшках с модифицированными и немодифицированными наночастицами выявлены аутолитические изменения в виде ослабления окрашивания, отсутствия клеток в некоторых срезах, дегенеративных изменений ядра и цитоплазмы клеток в большинстве срезов, набухания соединительнотканых волокон, разволокнения сосудистой стенки (рисунки 70 - 78). Во многих образцах выявлены разнокалиберные кальцинаты. Как модифицированные, так и не модифицированные наночастицы располагались в местах их нанесения и не проникали в липидное ядро. Отдельные мелкие скопления наночастиц обнаружены в участках разволокнения стенки сосудов вблизи мест их введения. Так же при световой микроскопии не было выявлено признаков взаимодействия тканей с наночастицами *in vitro*. В большом количестве присутствуют мелкие интенсивно окрашенные гематоксилином включения.



В образцах отмечается разволокнение соединительнотканых волокон и набухание сосудистой стенки в обоих образцах, а так же единичные клеточные элементы. Выраженные дегенеративные изменения ядра и цитоплазмы клеток. Признаков взаимодействия в местах контакта наночастиц с окружающими тканями не выявлено. x200.

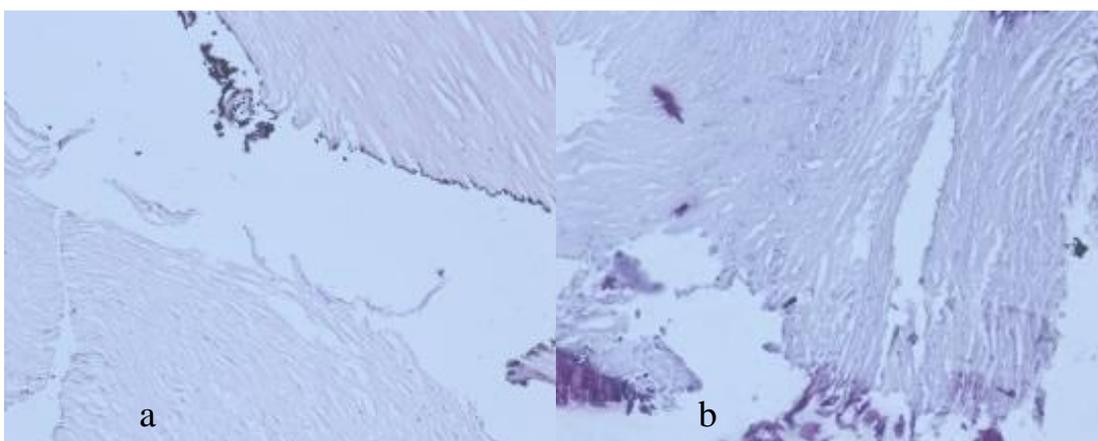
Рисунок 70 – Участок атеросклеротической бляшки, находившийся в питательной среде с внесёнными немодифицированными наночастицами в течение 12 дней (а) и с внесёнными модифицированными наночастицами (b)



В образцах отмечается разволокнение соединительнотканых волокон и набухание сосудистой стенки в обоих образцах, а так же отсутствие клеточных элементов.

Взаимодействия ткани с наночастицами не наблюдается. x200.

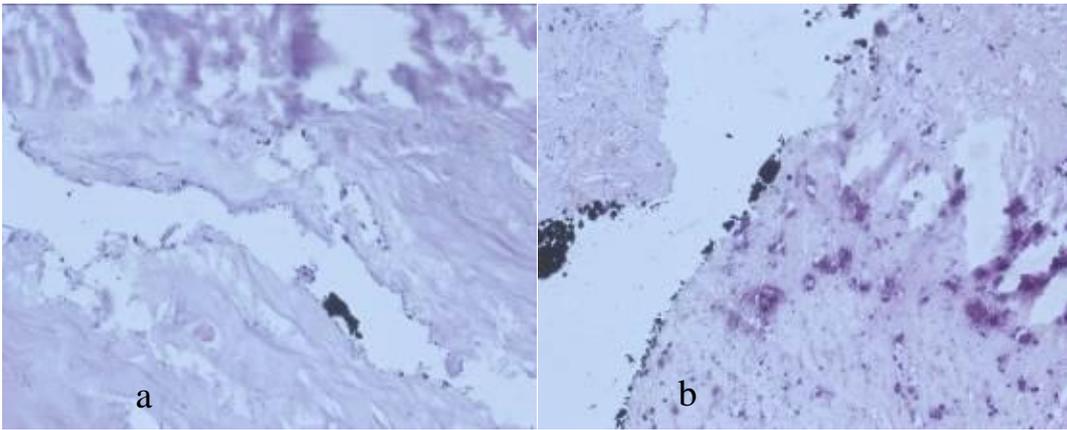
Рисунок 71 – Участок атеросклеротической бляшки, находившийся в питательной среде с внесёнными немодифицированными наночастицами в течение 12 дней (а) и с внесёнными модифицированными наночастицами (b)



В образцах отмечается разволокнение соединительнотканых волокон и набухание сосудистой стенки в обоих образцах, а так же отсутствие клеточных элементов.

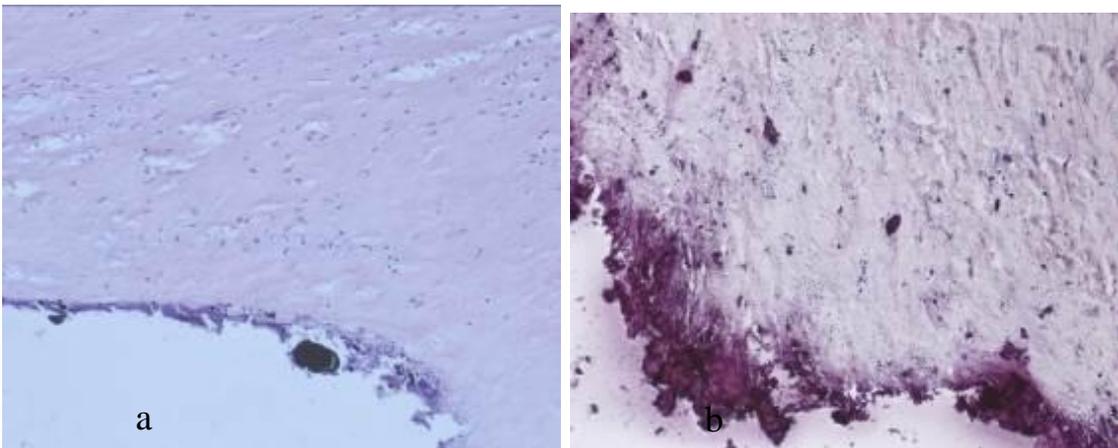
Взаимодействия ткани с наночастицами не наблюдается. x200.

Рисунок 72 – Участок атеросклеротической бляшки, находившийся в питательной среде с внесёнными немодифицированными наночастицами в течение 15 дней (а) и с внесёнными модифицированными наночастицами (b)



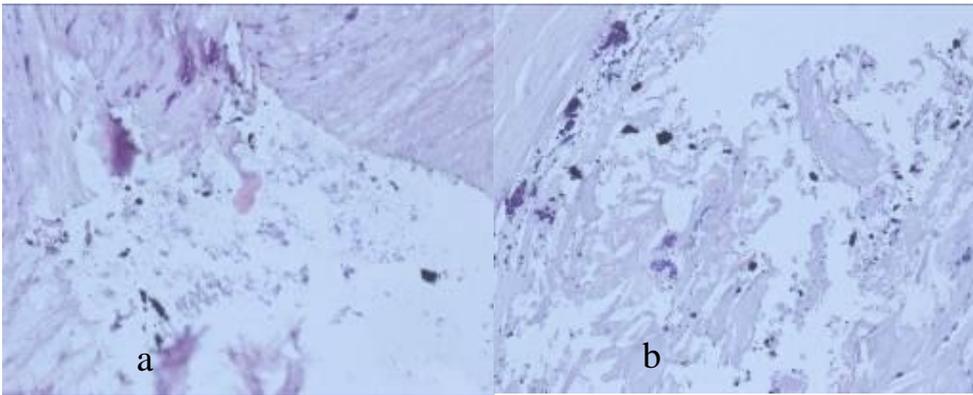
В образцах отмечается разволокнение и набухание соединительнотканых волокон, отсутствие клеточных элементов. Взаимодействия ткани с наночастицами не наблюдается. x200.

Рисунок 73 – Участок атеросклеротической бляшки, находившийся в питательной среде с внесёнными немодифицированными наночастицами в течение 15 дней (а) и с внесёнными модифицированными наночастицами (б)



В образце (слева) большинство клеток сохранили свою структуру, в образце (справа) единичные. Отмечается разволокнение и набухание соединительнотканых волокон в обоих образцах. Присутствуют крупные кальцинаты (слева). x200.

Рисунок 74 – Участок атеросклеротической бляшки, находившийся в питательной среде с внесёнными немодифицированными наночастицами в течение 22 дней (слева) и с внесёнными модифицированными наночастицами (справа)



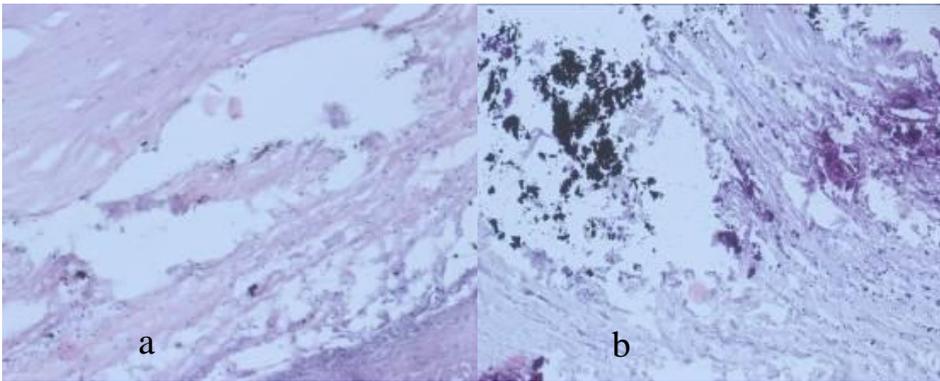
В обоих образцах присутствуют единичные клетки, сохранившие свою структуру. Отмечается разволокнение и набухание соединительнотканых волокон, наличие мелких кальциатов, мелкие интенсивно окрашенные гематоксилином включения в умеренном количестве. x200.

Рисунок 75 – Участок атеросклеротической бляшки, находившийся в питательной среде с внесёнными немодифицированными нано-частицами в течение 22 дней (a) и с внесёнными модифицированными наночастицами (b)



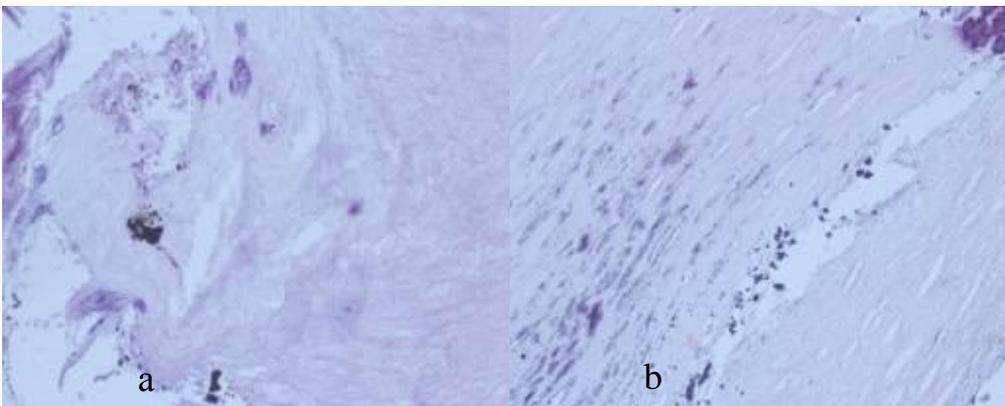
Большинство клеток сохранили свою структуру. Отмечается разволокнение и набухание соединительнотканых волокон. Взаимодействия наночастиц с тканями не наблюдается. x200.

Рисунок 76 – Участок атеросклеротической бляшки, находившийся в питательной среде с внесёнными модифицированными наночастицами в течение 22 дней



В обоих образцах отмечается наличие единичных клеток, набухание соединительнотканых волокон, разволокнение сосудистой стенки; взаимодействия наночастиц с тканями не выявлено. x200.

Рисунок 77 – Участок атеросклеротической бляшки, находившийся в питательной среде с внесёнными немодифицированными наночастицами в течение 26 дней (а) и с внесёнными модифицированными наночастицами (b)



Клеточность в обоих образцах отсутствует, наблюдается набухание соединительнотканых волокон, разволокнение сосудистой стенки; взаимодействия наночастиц с тканями не наблюдается. В срезах наблюдаются мелкие интенсивно окрашенные гематоксилином включения в большом количестве. x200.

Рисунок 78 – Участок атеросклеротической бляшки, находившийся в питательной среде с внесёнными немодифицированными наночастицами в течение 30 дней (а) и с внесёнными модифицированными наночастицами в течение 30 дней (b)

Заключение

Таким образом, на основании этого выполненного раздела работы был сделан главный и основной вывод, что наноматериал, независимо от модификации его поверхности, находясь вне биологического организма (*in vitro*) не взаимодействуют с липидным ядром и тканями атеросклеротических бляшек. Полученный результат позволяет поставить новую задачу, а именно изучить взаимодействие наноматериалов со структурой атеросклеротических бляшек человека, но в условиях *in vivo*.

Раздел 6 Популяционная и профилактическая кардиология

6.1 Популяционные закономерности традиционных и новых факторов риска ССЗ у городского населения трудоспособного возраста. Летальность и предикторы неблагоприятных исходов у лиц пожилого и старческого возраста, перенесших инфаркт миокарда по данным регистра патологии

Решение задачи направлено на изучение популяционных закономерностей ССЗ и их факторов риска у взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона. Актуальность этого направления обусловлена тем, что неудовлетворительный контроль ССЗ и их ФР на популяционном уровне в РФ является ведущей причиной негативных медико-демографических процессов, обусловленных этой группой патологии. Нехватка популяционных исследований в РФ привела к тому, что многие вопросы текущего кризиса здоровья в стране остаются без ответа. Современное понимание проблемы ССЗ как хронического эпидемического процесса в виде сердечно-сосудистого континуума обосновывает необходимость их изучения в контексте конкретных популяций, подвергающихся определённому риску.

В рамках задачи выделено 2 подзадачи:

1. Установить популяционные закономерности традиционных и новых факторов риска ССЗ, их взаимосвязь с маркерами атеросклеротического поражения каротидных артерий; обосновать дескриптивную модель сердечно-сосудистого риска у взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона;

2. В когортных исследованиях у лиц, перенесших инфаркт миокарда, и у пожилых больных оценить вклад наиболее важных детерминант, включая варианты оказания помощи, в прогноз заболевания.

6.1.1. Ассоциации модифицируемых и немодифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с вероятностью выявления артериальной гипертензии, приверженности к гипотензивной терапии и достижения целевых значений артериального давления в популяции городского населения трудоспособного возраста (на модели г. Томска)

К основным модифицируемым факторам риска, достоверно повышающим смертность населения в европейских странах, в порядке их приоритетного распределения эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относят артериальную гипертензию (АГ), гиперхолестеринемию, курение, ожирение, низкое потребление овощей и фруктов, гиподинамию и чрезмерное потребление алкоголя (Цит. по [254]). Мониторинг

эпидемиологической ситуации по АГ, проведенный в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», показал, что за последние 10–15 лет эпидемиологическая ситуация, связанная с АГ, существенно не изменилась [255]. Несмотря на постоянные усилия по профилактике, раннему выявлению и лечению АГ, повышенное АД по-прежнему является основным фактором высокого риска преждевременной смерти, инфаркта миокарда, мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений в развитых странах, в том числе и в российской популяции [256]. Учитывая социальную значимость АГ, особый акцент на данном этапе направлен на изучение взаимосвязей факторов, ассоциированных с вероятностями выявления АГ в общей популяции, приема антигипертензивных препаратов (АГП) в популяции пациентов с АГ, достижения целевых уровней артериального давления (АД) среди лиц с АГ, получающих медикаментозную терапию. Известно, что распространенность АГ в разных странах варьирует в широких пределах от 19,5% в Канаде [257], до 72,5% среди польских женщин [258]. Стандартизованные показатели распространенности АГ в Томске составляют 48,6 и 38,4%, у мужчин и женщин, соответственно [259], что соответствует средним данным по России [256]. При стабильно высокой распространенности АГ среди населения [254–256, 259] несомненный интерес представляют факторы, повышающие риск развития АГ в общей популяции. Кроме социально-демографических характеристик, указывающих на группы риска развития заболевания, существенное значение имеют модифицируемые поведенческие факторы, воздействие на которые на популяционном уровне может сопровождаться снижением вероятности развития АГ и тем самым влиять на заболеваемость и смертность населения от болезней системы кровообращения (БСК). Для успешного контроля АГ в популяции одним из ключевых вопросов является полнота охвата гипотензивным лечением целевой группы населения. К сожалению, исследования показывают, что только половина лиц с АГ принимает антигипертензивные препараты (АГП) в популяции РФ [256]. Схожая ситуация отмечается и у населения Томска [254]. В этой связи понимание того, как отличаются лица с АГ, принимающие и не принимающие АГП, может помочь улучшить ситуацию. Достижение целевых уровней АД у пациентов с АГ является одной из ключевых задач, направленных на снижение сердечно-сосудистого риска в популяции [260]. Однако крупные исследования демонстрируют, что только половина лиц с АГ, принимающих гипотензивные препараты, лечатся эффективно [256, 261]. Известно, что достижение целевых уровней АД у данной категории лиц может осложняться многими

факторами, некоторые из которых преодолимы, воздействовать на другие может быть особенно трудно.

В связи с выше указанным, целью данного фрагмента исследования (этап 2019 г.) явилось выявление и анализ взаимосвязей распространенности АГ, приверженности к гипотензивной терапии и достижения целевых значений АД с широким диапазоном модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в популяции городского населения трудоспособного возраста (на модели г. Томска).

Материалы и методы

Для реализации научной подзадачи 1 (этап 2019 г.) с целью изучения на популяционном уровне распространенности артериальной гипертонии и ее взаимосвязей была обследована случайная репрезентативная выборка мужского и женского взрослого населения 25-64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири (Томск) в рамках протокола ЭССЕ-РФ-2012. Объем выборки составил 1600 человек (59% женщины, средний возраст ($M \pm SE$) $45,0 \pm 0,47$ и $47,2 \pm 0,38$ лет у мужчин и женщин, соответственно)

В таблице 44 представлена структура обследованной выборки населения.

Таблица 44 – Структура обследованной выборки из неорганизованного населения для изучения популяционных закономерностей распространенности артериальной гипертонии и ее взаимосвязей

Пол обследованных	Возрастные группы, лет									
	25-34		35-44		45-54		55-64		25-64	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	175	48,7	134	43,6	157	36,9	193	38,0	659	41,2
Женщины	184	51,3	173	56,4	269	63,1	315	62,0	941	58,8
Всего	359	100	307	100	426	100	508	100	1600	100

Дизайн исследования, методика формирования выборки, определения биометрических показателей, определение АГ были подробно описаны ранее в публикациях [254, 262].

Подгруппу лиц с АГ составили 334 мужчин и 436 женщин с АГ, средний возраст ($M \pm SE$): $50,1 \pm 0,55$ и $53,4 \pm 0,41$ лет. В анализ закономерностей достижения целевого давления вошли данные 164 мужчин и 316 женщин с АГ, принимающих гипотензивное лечение, средний возраст ($M \pm SE$): $53,2 \pm 0,66$ и $54,2 \pm 0,46$ лет. Целевым уровнем АД считали систолическое АД < 140, диастолическое АД < 90 мм рт. ст. Наличие гипотензивной

терапии определяли как прием антигипертензивных препаратов (АГП) в течение как минимум 2 недель, предшествующих скринингу.

Критериями умеренного и чрезмерного потребления алкоголя считали <168 и ≥ 168 г этанола в неделю для мужчин и <84 и ≥ 84 г для женщин соответственно.

В качестве потенциальных детерминант-характеристик рассматривали возраст, семейный статус, уровень образования, уровень достатка, привычку досаливать пищу, мнение о влиянии АГ на здоровье, низкую физическую активность, умеренное и чрезмерное потребление алкоголя; наличие АГ, ССЗ, сахарного диабета у ближайших родственников; информированность (врачом) о повышенном АД, знание уровня своего АД, осведомленность о наличии ССЗ, бронхиальной астмы, хронического бронхита, заболеваний желудочно-кишечного тракта, онкологического заболевания; наличие тревоги и/или депрессии (шкала HADS); пять факторов, отражающих качество жизни; курение, прием гиполипидемических препаратов, ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром (по критериям IDF) и его компоненты.

Для анализа взаимосвязей использовали многофакторный логистический регрессионный анализ. Возраст, образовательный статус и уровень достатка учитывались в качестве ковариант. Оценивали отношение шансов (ОШ или Odds Ratio/OR) выявления целевого уровня АД в обследованной выборке в зависимости от значимых факторов с поправкой на другие коварианты. Вероятность ошибки $<5\%$ считали статистически значимой.

Результаты и обсуждение

В рамках первой подзадачи был проведен анализ взаимосвязей распространенности АГ, приверженности к гипотензивной терапии и достижения целевых значений АД с широким диапазоном модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в популяции городского населения трудоспособного возраста (на модели г. Томска).

Согласно данным многофакторного регрессионного анализа характеристиками, ассоциированными с более высокой вероятностью выявления АГ в мужской популяции, в порядке убывания значимости были возраст, ИМТ, семейный характер АГ, ЧСС и привычка досаливать пищу, предварительно пробуя (таблица 45).

Таблица 45 – Факторы, ассоциированные с артериальной гипертензией в неорганизованной мужской популяции

Факторы	z	OR (95% CI)	p
Возраст	9,31	1,09 (1,08-1,11)	<0,001
Индекс массы тела	5,89	1,14 (1,09-1,19)	<0,001
Семейный характер АГ	3,49	1,95 (1,34-2,83)	<0,001
ЧСС	2,35	1,02 (1,01-1,04)	0,019
Привычка досаливать пищу, предварительно пробуя	2,034	1,46 (1,01-2,11)	0,042

В женской популяции набор факторов, взаимосвязанных с вероятностью выявления АГ, был более представительным, включая возраст, семейный характер АГ, ИМТ, ЧСС, привычку досаливать пищу, предварительно пробуя; средний уровень образования, клиническую тревогу – повышающих шансы выявления АГ. Регулярное курение у женщин ассоциировалось с менее частым выявлением АГ (таблица 46).

Таблица 46 – Факторы, ассоциированные с артериальной гипертензией в неорганизованной женской популяции

Факторы	z	OR (95% CI)	p
Возраст	9,31	1,10 (1,08-1,12)	<0,001
Семейный характер АГ	6,09	2,84 (2,03-3,98)	<0,001
Индекс массы тела	5,98	1,09 (1,06-1,12)	<0,001
Регулярное курение	-2,47	0,34 (0,34-0,88)	0,013
ЧСС	2,36	1,02 (1,01-1,04)	0,018
Привычка досаливать пищу, предварительно пробуя	2,27	1,46 (1,05-2,02)	0,024
Среднее образование	2,19	1,46 (1,04-2,04)	0,028
Клиническая тревога	2,08	1,48 (1,02-2,15)	0,038

Согласно полученным данным, вероятность выявления АГ повышалась с возрастом в обеих гендерных группах, что хорошо согласуется с результатами других исследований [254 256, 259]. Данная закономерность в основном связана со структурными изменениями в артериях, особенно с повышением жесткости сосудистой стенки, наблюдаемой по мере увеличения возраста [263].

Следующим фактором, ассоциированным с распространенностью АГ, стал индекс массы тела (ИМТ). Следует отметить, что при увеличении ИМТ вероятность выявления АГ у мужчин возрастала в большей степени, чем у женщин. Взаимосвязь ИМТ с распространенностью АГ выявлена во всех возрастных группах в российской популяции 25-64 лет [264]. В нашем исследовании ИМТ был более весомой детерминантой выявления АГ, чем общее или абдоминальное ожирение. Таким образом, снижение ИМТ на популяционном уровне может в дозозависимой манере отражаться на показателях распространенности АГ среди мужского и женского населения.

Исследования показывают, что эссенциальная АГ имеет выраженную генетическую обусловленность [265]. Наследуемость вариации АД по данным разных авторов составляет от 30 до 50% [266, 267]. Наличие АГ у обоих родителей повышает вероятность выявления заболевания в 2,4 раза [268]. Существуют сотни и более аллелей, каждый из которых ассоциирован с незначительным повышением АД (на 1 мм рт. ст. и менее). Полагают, что вероятность выявления первичной АГ возрастает, когда присутствует некоторое количество риск-индикативных аллелей, а экзогенные факторы – возраст, ИМТ, пол, избыточное употребление соли и др. оказывают дальнейшее модифицирующее действие [269]. Согласно полученным данным «наличие АГ у ближайших родственников» был вторым и третьим по значимости фактором, ассоциированным с вероятностью выявления АГ в женской и мужской популяции, соответственно. Таким образом, дальнейшие генетические исследования могут прояснить представление о патогенезе эссенциальной АГ.

Повышенная ЧСС ассоциируется с повышением АД, риском развития АГ, диабета и общей смертности [270]. По данным исследования крупной популяционной выборки во Франции в наибольшей степени ЧСС повышается среди лиц с умеренной и тяжелой гипертензией [271]. Согласно полученным результатам предположение о наличии прямой взаимосвязи между ЧСС и АГ также подтверждается у представителей обеих полов в обследованной популяции.

На сегодняшний день существуют убедительные доказательства ассоциации между избыточным потреблением соли и риском развития ССЗ [272, 273]. Ряд

эпидемиологических исследований показал, что снижение потребления соли вызывает снижение АД на популяционном уровне [273, 274]. Для выяснения роли избыточного потребления соли в многофакторную модель были введены две переменные: «досаливаю пищу, предварительно пробуя» и «досаливаю пищу, не пробуя». Согласно полученным данным привычка досаливать пищу, предварительно пробуя, повышала шансы выявления АГ на 46% в равной степени у мужчин и женщин, в то время как последняя категория ввиду низкой распространенности в популяции не показала статистической значимости. Примерно половина лиц трудоспособного возраста имеет привычку досаливать пищу в российской популяции [273]. Поэтому успешная борьба с данным поведенческим ФР может сопровождаться снижением распространенности АГ среди трудоспособного населения.

Ассоциативными факторами, повышающими вероятность выявления АГ только в женской популяции стали средний уровень образования (по сравнению с высшим) и клиническая тревога. Следует отметить, что в отличие от мужчин у женщин с высоким образовательным статусом в российской популяции распространенность АГ снижалась на 8% по сравнению со средним уровнем образования [256]. Таким образом, полученные результаты демонстрируют закономерность, характерную и для других регионов РФ.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около половины мирового населения в какой-то момент своей жизни страдает нервно-психическими расстройствами [275], к наиболее частым из которых относят тревогу и депрессию [276]. В большинстве исследований и систематических обзоров депрессия рассматривается в качестве независимого фактора риска развития хронических неинфекционных заболеваний [276, 277]. В свою очередь накапливается все больше данных, демонстрирующих важную роль тревоги в развитии АГ и некоторых других БСК [278]. Полученные результаты демонстрируют, что клиническая тревога и АГ в женской популяции взаимосвязаны независимо от возраста, уровня образования, достатка и других ковариант многофакторной модели. Однако для выяснения природы наблюдаемой взаимосвязи необходимы дальнейшие исследования.

Вероятность выявления АГ среди регулярно курящих женщин по данным многофакторного анализа была ниже, чем в некурящей женской популяции. Данный факт, вероятно, объясняется остаточным вмешательством возраста. В частности, исследование российской популяции в целом показало, что в отличие от мужчин, возраст курящих женщин был существенно ниже, чем в некурящей женской популяции [273]. Таким

образом, выявленная негативная ассоциация между регулярным курением и вероятностью выявления АГ у женщин не имеет под собой иных, кроме выше обозначенных оснований.

Исследовали особенности лиц с АГ трудоспособного возраста, не принимающих АГП (таблица 47).

В мужской субпопуляции лиц с АГ наиболее значимой характеристикой, повышающей шансы приема АГП, было информирование врачом пациента о повышенном у него уровне АД.

Таблица 47 – Факторы, ассоциированные с приемом гипотензивных препаратов в мужской популяции больных артериальной гипертензией

Факторы	z	OR (95% CI)	p
Осведомленность о наличии АГ	5,38	14,0 (5,50-38,8)	<0,001
Знание уровня своего АД	3,82	13,8 (3,59-53,1)	<0,001
Возраст	3,75	1,07 (1,03-1,10)	<0,001
Семейный характер АГ	3,00	2,60 (1,39-4,84)	0,003
Регулярное курение (20 сигарет)	-2,79	0,34 (0,16-0,73)	0,005
Среднее образование	2,75	2,57 (1,31-5,02)	0,006
Начальное образование	2,56	6,76 (1,57-29,2)	0,011
Чрезмерное потребление алкоголя	-2,51	0,19 (0,05-0,70)	0,012
Наличие ССЗ	2,47	2,94 (1,25-6,91)	0,014
Бронхиальная астма	2,24	6,87 (1,28-36,9)	0,025
Гиполипидемическая терапия	2,12	2,94 (1,25-6,91)	0,033

Другими значимыми факторами в данном аспекте были знание уровня своего АД, возраст, среднее образование, начальное образование – оба по сравнению с группой «высшее образование» соответственно; наличие АГ у ближайших родственников, прием статинов, осведомленность о наличии сердечно-сосудистых заболеваний и бронхиальной астмы. Вероятность приема АГП была ниже среди лиц, курящих 20 и более сигарет в день, а также в случае чрезмерного приема алкоголя.

В женской субпопуляции лиц с АГ наиболее значимыми факторами, повышающими шансы приема АГП, как и у мужчин было информирование врачом о

повышенном АД, знание уровня своего АД и наличие АГ у ближайших родственников. Более высокий индекс массы тела повышал шансы приема АГП. В отличие от мужчин, возраст у женщин не был взаимосвязан с исследуемым откликом (таблица 48).

Таблица 48 – Факторы, ассоциированные с приемом гипотензивных препаратов в женской популяции больных артериальной гипертензией

Факторы	z	OR (95% CI)	p
Осведомленность о наличии АГ	6,12	9,07 (4,48-18,4)	<0,001
Знание уровня своего АД	3,50	5,20 (2,07-13,1)	<0,001
Семейный характер АГ	3,19	2,41 (1,40-4,15)	0,001
Индекс массы тела	2,04	1,04 (1,01-1,09)	0,042

Проблема адекватного охвата гипотензивной терапией пациентов с АГ остается одной из наиболее актуальных в российской популяции. Только половина лиц данной категории населения принимает АГП, а среди них, в свою очередь, только половина достигает целевые уровни АД [254, 256]. Хотя ситуация несколько лучше выглядит у женщин, усилия в данном направлении целесообразны в отношении обеих гендерных групп. Согласно современным подходам, не всем лицам с АГ одинаково показано антигипертензивное лечение. В наибольшей степени от приема АГП выигрывают лица, имеющие высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. В нашем исследовании половина мужчин и треть женщин в субпопуляции больных АГ относились к группе больных, выигрывающих от медикаментозного лечения в 10-летней перспективе.

Согласно полученным данным только половина мужчин и три четверти женщин получали АГП в данной категории лиц (рисунок 79).

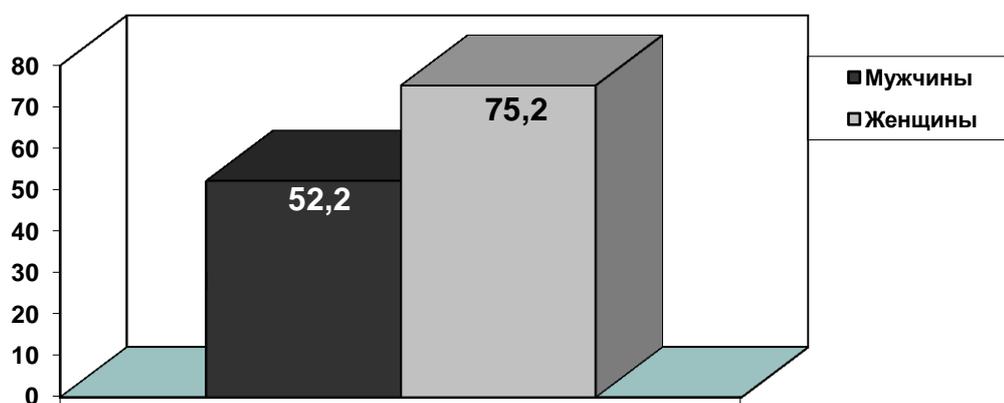


Рисунок 79 – Частота приема антигипертензивных препаратов среди лиц с артериальной гипертензией, имеющих показания к медикаментозной терапии класса I и II
а

Нормализация повышенного АД среди лиц низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска является не менее актуальным вопросом при взгляде на обсуждаемую проблему с точки зрения более долгосрочной перспективы. В этой связи понимание некоторых особенностей, характеризующих пациентов менее склонных к приему АГП («группа риска»), может помочь сосредоточить больше усилий в данном направлении.

Согласно полученным данным, информированность врачом о наличии повышенного АД и знание своего АД были определяющими факторами, повышающими шансы приема АГП как у мужчин, так и у женщин. Это подчеркивает важность информирования консультируемых лиц о наличии у них повышенного АД. В то же время каждый пятый мужчина и каждая третья женщина с АГ по данным многофакторной оценки принимали АГП, будучи информированы о повышенном АД не врачом, а получая соответствующую информацию из других источников. По-видимому, альтернативные мотивирующие факторы в данном аспекте имеют положительное значение, но в большей степени действуют у женщин, чем у мужчин и не сравнимы с эффективностью предоставления информации такого рода врачом. С другой стороны, 18% мужчин и 44% женщин, не знающих уровень своего АД, были склонны по нашим оценкам принимать АГП. Проблема эффективности лечения у данной категории лиц может быть существенной, т.к. при незнании своего АД прием АГП может не сопровождаться адекватным достижением его целевых уровней.

С возрастом у мужчин формировался более выраженный тренд приобщения к антигипертензивной терапии, чем у женщин, что во многом объясняется более высоким уровнем АД у мужчин во всех возрастных группах [254, 256]. Женщины чаще мужчин принимают АГП не только в возрасте 45-64 лет, но и в более молодом возрасте (25-44 лет), в котором гендерная разница в российской популяции была даже более существенной [256]. Значимым фактором риска менее частого приема АГП у мужчин явился уровень образования, при этом лица с высшим образованием характеризовались наименьшей вероятностью получения гипотензивной терапии. Данный факт, возможно, обусловлен тем, что лица с более низким образовательным статусом в большей степени доверяют советам специалистов, имеющих более высокий уровень образования, и в частности врачевным рекомендациям. Следует подчеркнуть, что выявленная закономерность не является представительной для российской популяции в целом [256].

Как у мужчин, так и у женщин наличие АГ у ближайших родственников ассоциировалось с более высокими шансами приема АГП. Значимость данного фактора заставляет признать, что больше усилий может требоваться изначально для убеждения в приеме АГП лиц, не имеющих примера вовлеченности в данную проблему среди родных и близких.

Мужчины с АГ, имеющие другие ССЗ, бронхиальную астму, а также принимающие статины по нашим данным чаще принимали АГП, что объясняется принадлежностью данной категории лиц к группе более высокого сердечно-сосудистого риска, коморбидностью и, как правило, необходимостью одновременного приема лекарств для лечения нескольких заболеваний.

Мужчины, курящие 20 и более сигарет в день, а также чрезмерно употребляющие алкоголь, принимали АГП относительно реже, в связи с чем, больше внимания исследователей и врачей требуется к вопросам эффективного убеждения с данными характеристиками пациентов в целесообразности приема АГП.

У женщин была выявлена прямая взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и вероятностью приема АГП. По сравнению с ожирением и абдоминальным ожирением ИМТ был в данном аспекте более мощным ассоциативным фактором, свидетельствующим о том, что гипертензивные женщины, имеющие меньшие значения ИМТ, менее склонны к приему АГП. Несомненно, данная взаимосвязь заслуживает более детального понимания и анализа.

Следующим шагом исследования стало выявление ассоциативных факторов, взаимосвязанных с вероятностью достижения целевых уровней АД в популяции больных АГ, получающих медикаментозную терапию.

Согласно данным многофакторного регрессионного анализа (таблица 49) факторами, повышающими шансы эффективного лечения АГ у мужчин, в порядке убывания значимости были: курение 20 и более сигарет в день, прием статинов и положительный ответ на вопрос «Испытываете ли Вы боль или дискомфорт?». Понижали шансы достижения целевых уровней АД у мужчин такие факторы, как осведомленность о наличии заболеваний почек, возраст и ожирение. Слабая негативная ассоциация в данном аспекте отмечалась в отношении хронического бронхита.

Таблица 49 – Факторы, ассоциированные с вероятностью достижения целевых уровней АД в популяции пациентов с АГ, получающих медикаментозную терапию

Факторы	z	OR (95% CI)	p
Мужчины			
Регулярное курение (20 сигарет)	3,64	8,44 (2,68-26,6)	<0,001
Возраст	-3,36	0,92 (0,87-0,96)	<0,001
Заболевания почек	-3,26	0,11 (0,03-0,42)	0,001
Гиполипидемическая терапия	3,14	8,66 (2,25-33,3)	0,002
Ожирение	-2,61	0,29 (0,12-0,74)	0,009
Испытываю боль или дискомфорт	2,40	3,30 (1,25-8,74)	0,016
Хронический бронхит	-1,75	0,33 (0,10-1,14)	0,08
Женщины			
Кол-во метаболических ФР (IDF)	-6,75	0,43 (0,33-0,55)	<0,001

У женщин с АГ, получающих АГП, обратную ассоциацию с шансами достижения целевых уровней АД показал единственный фактор - количество метаболических факторов риска (ФР) по критериям IDF.

При обсуждении полученных результатов, прежде всего, хотелось бы остановиться на роли курения и приема статинов, которые согласно полученным данным повышали шансы эффективного лечения АГ. Наблюдаемый «положительный» эффект курения в популяции медикаментозно лечатся мужчин с АГ на наш взгляд объясняется более высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, главным образом – ишемической болезни сердца (ИБС) как среди курящих мужчин, так и среди лиц, принимающих статины. Вероятно, ввиду более частой встречаемости ИБС, данная категория лиц склонна к более эффективному лечению АГ, что может быть обусловлено не только пониманием высокого сердечно-сосудистого риска, связанного с наличием заболевания, но и положительным влиянием на качество жизни, в частности на количество приступов стенокардии, выраженность симптомов сердечной недостаточности и др. Можно также предполагать, что лица, принимающие статины, более серьезно относятся и к вопросам эффективности лечения АГ, лучше понимают концепцию целевого уровня ФР.

Выявленную ассоциацию между вероятностью достижения целевых уровней АД и положительным ответом на вопрос «Чувствуете ли Вы боль или дискомфорт?» у медикаментозно лечащих АГ мужчин, на основании имеющихся данных объяснить довольно сложно. В данном аспекте можно предполагать наличие сложных взаимосвязей между болевым синдромом, восприятием своего здоровья и необходимостью лечения, и как следствие более внимательное отношение, в том числе к вопросам лечения АГ.

Особо следует остановиться на факторах, ассоциированных с неэффективным лечением АГ в рассматриваемой группе населения. В отличие от женщин, эффективность лечения АГ у мужчин значительно снижалась с возрастом, что вероятно объясняется относительно более ранним снижением эластичности сосудов и повышением их жесткости. При наличии заболеваний почек эффективность лечения АГ у мужчин снижалась в 2,6, а при ожирении – в 1,9 раз, что лишь подчеркивает доказанную во многих исследованиях осложняющую роль данных факторов в достижении целевых уровней АД. К факторам подобного рода, согласно полученным данным также необходимо отнести хронический бронхит, при котором у мужчин отмечалась тенденция к менее эффективному лечению АГ. Данная взаимосвязь может быть более очевидной в популяции больных хроническими обструктивными заболеваниями легких.

В женской популяции медикаментозно лечащихся пациентов вероятность эффективного лечения АГ прогрессивно снижалась по мере роста количества метаболических ФР по критериям IDF. В этой связи следует отметить, что количество метаболических ФР объясняло вариацию эффективности лечения АГ существенно лучше, чем сам метаболический синдром (МС) или набор его значимых компонентов. Таким образом, подтверждается известная закономерность о том, что по мере увеличения количества компонентов МС их сочетание производит дополнительный вредный эффект, снижая эффективность лечения АГ.

В качестве ограничений выполненного фрагмента исследования следует отметить его одномоментный поперечный дизайн, в рамках которого мы не можем рассматривать выявленные ассоциации в отношении закономерностей распространения АГ на популяционном уровне с причинно-следственной точки зрения. Кроме того при анализе охвата гипотензивной терапией и достижения целевых уровней АД лицами с АГ на популяционном уровне мы не анализировали конкретные группы гипотензивных препаратов, а также некоторые другие аспекты гипотензивной терапии, представляющие несомненный интерес. Отметим, что высказанные гипотезы носят предварительный характер, а выявленные факты, хотя и важны для понимания, могут быть не

представительными для населения других регионов РФ. Более детальный анализ обсуждаемых вопросов планируется в дальнейшей нашей работе.

Таким образом, в рамках решения научной подзадачи 1 (этап 2019 г.) проведен анализ взаимосвязей распространенности АГ, приверженности к гипотензивной терапии и достижения целевых значений АД с широким диапазоном модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на популяционном уровне у городского населения трудоспособного возраста (на модели г. Томска); выделен ряд факторов, формирующих обсуждаемые закономерности с учетом гендерного признака. Полученные результаты, с одной стороны, важны для дальнейшего изучения обсуждаемой проблемы, более детального понимания и анализа полученных закономерностей, а с другой стороны, уже на данном этапе могут быть использованы для управления процессами активного выявления АГ у взрослого населения, повышения приверженности лиц с АГ к медикаментозному лечению и достижению ими целевых значений АД.

6.2 Летальность и отдаленные исходы острого инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста по данным популяционного Регистра патологии (на модели г. Томска)

Решение подзадачи 2 направлено на решение проблемы острого инфаркта миокарда (ИМ), который остается приоритетной проблемой современной кардиологии, являясь ведущей причиной ненасильственной смерти трудоспособного населения. Современная демографическая ситуация, характеризующаяся глобальным постарением населения, способствует не только поддержанию, но и дальнейшему росту основных эпидемиологических показателей острого ИМ [279]. Вместе с тем субпопуляция лиц пожилого и старческого возраста с данной патологией до недавнего времени не представляла особого научного интереса. В этой связи лечение данной категории пациентов осуществляется по принципам, представленным в международных экспертных рекомендациях, основанных преимущественно на результатах исследований, зачастую исключаящих лиц данной возрастной категории [280]. При этом существует неопределенность в отношении истинных преимуществ интервенционных вмешательств у пациентов старших возрастных групп, связанная с повышенным риском фатальных осложнений из-за полиморбидности. Отдаленные исходы острого ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста так же, как и факторы, оказывающие влияние на клиническое течение ИБС в отдаленном постинфарктном периоде, все еще остаются малоизученными.

В связи с выше изложенным целью данного фрагмента явилось исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда ИМ и поиск наиболее важных факторов, оказывающих влияние на отдаленный прогноз заболевания у лиц пожилого и старческого возраста на основе пятилетнего проспективного наблюдения для оптимизации оказания медицинской помощи данной категории пациентов (на модели г. Томска).

Материалы и методы

Согласно протоколу программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда», выполнялась ежедневная регистрация всех фактических и подозрительных на ОИМ случаев во всех лечебно-профилактических учреждениях города (станция скорой медицинской помощи, стационары, поликлиники). Регистр представляет собой усовершенствованную информационно-аналитическую систему, содержащую подробные сведения обо всех случаях острого ИМ в г. Томске с 1984 г. и по настоящее время. На каждого больного с подозрением на острый ИМ заполнялась карта первичной регистрации, куда вносилась вся доступная о больном информация (данные опроса, объективного обследования, особенности возникновения и течения острого периода ИМ, результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, временные интервалы и характеристика медицинской помощи, оказанной на догоспитальном и госпитальном этапах лечения и т.д.). Информация о причинах смерти пациентов обеспечивалась анализом официальных документов территориальных учреждений здравоохранения, прозекторских или бюро судебно-медицинской экспертизы. Окончательная верификация диагноза ОИМ строилась на использовании единых, утвержденных ВОЗ, критериях - клинических, электрокардиографических, биохимических и патологоанатомических [279, 280]. Собранная информация регистрировалась в электронной базе данных РОИМ. Основой базы данных РОИМ является кодировочная таблица, составленная на основе специально разработанной «карты первичной регистрации». «Регистр» хранится и обрабатывается в реляционной системе управления базами данных Oracle. Исходные данные для статистической обработки подготовлены с использованием Универсальной информационно-аналитической системы, использующейся для формирования сводно-распределительной отчетности по данным РОИМ, а также обеспечивающей подготовку данных для экспорта в программное обеспечение сторонних производителей для дальнейшей статистической обработки.

Мониторинг пациентов осуществлялся в течение 5 лет после перенесенного индексного ИМ. Динамическое наблюдение проводилось с использованием карт проспективного наблюдения программы ВОЗ «РОИМ». Кроме того, необходимые данные

об особенностях течения раннего и позднего постинфарктного периода были получены из амбулаторных карт и историй болезни в случае их повторных госпитализаций. С целью получения дополнительной информации о пациентах, не проходивших лечение в НИИ кардиологии Томского НИМЦ, проводился анализ медицинской документации лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) города. При отсутствии необходимой медицинской документации, осуществлялось телефонное интервьюирование пациентов и их близких, а также активный вызов пациентов на прием к кардиологу. В случае летального исхода пациентов до истечения 5-летнего срока наблюдения, информация собиралась путем анализа протоколов патологоанатомических исследований и актов судебно-медицинских экспертиз, а также интервьюировались близкие пациентов. Кроме того, анализировалась информация о дате последнего посещения или установления факта смертельного исхода, полученная из документации ЛПУ города.

Для проспективного 5-летнего наблюдения в исследование включались все пациенты, в возрасте 60 лет и старше, выжившие после перенесенного острого ИМ в 2008-2009 годах и зарегистрированные в базе данных «РОИМ». Выбор данного временного интервала позволил осуществить длительный мониторинг витального статуса и динамики состояния пациентов в отдаленном постинфарктном периоде. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica V10.0 (компания StatSoft Inc.), а также демо-версии программы SPSS Statistics Desktop, V23.0 (компания IBM). Описание качественных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных величин - n (%). Для определения статистической значимости различий номинальных признаков производился анализ таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5. При нормальном законе распределения описание количественных данных производилось с помощью среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($\mu \pm \sigma$); в случае распределения отличного от нормального описание количественных данных осуществлялось в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q_{25} ; Q_{75})). Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках в случае нормального закона распределения использовался t – критерий Стьюдента, при отличном от нормального, распределении данных - U – критерий Манна-Уитни. Для оценки взаимосвязи признаков проводился корреляционный анализ (рассчитывался коэффициент

корреляции Спирмена). Для анализа выживаемости, а также времени до развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий использовался метод Каплана-Майера, сравнительная оценка полученных графиков проводилась с помощью лог-рангового критерия. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (р - достигнутый уровень значимости).

Результаты и обсуждение

За 2008 и 2009 гг. было зарегистрировано соответственно 800 и 840 случаев заболевания острым ИМ, в том числе в возрасте 60 лет и старше - 497 (62,1%) и 531 (63,2%). Количество мужчин и женщин было практически одинаковым: 245 (49,3%) и 252 (50,7%) - в 2008 г. и 261 (49,2%) и 270 (50,8%) - в 2009 г. Максимальное число мужчин среди пациентов пожилого и старческого возраста было зарегистрировано в возрастной группе 60-69 лет – 70,2% и 60,0% соответственно в 2008 и 2009 гг., а минимальное – в группе 80 лет и старше – 21,7% и 25,6% соответственно.

С целью изучения отдаленных исходов в исследование включались все пациенты пожилого и старческого возраста, выжившие после перенесенного в указанный период времени ИМ (n=562). Необходимый объем информации был получен в отношении 410 больных (73%), информация о 152 пациентах (27%) оказалась недоступной. Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении 5 лет после индексного ИМ. Исследуемая группа была представлена сопоставимым количеством мужчин (n=212) и женщин (n=198). Медиана возраста пациентов составила 71 (66; 77) год (для мужчин – 69 (63; 74) лет, для женщин – 74 (69; 80) года, $p<0,001$).

Пятилетний уровень летальности пациентов пожилого и старческого возраста был чрезвычайно высок и составил 42,4% и при этом не имел существенных гендерных различий (рисунок 80).

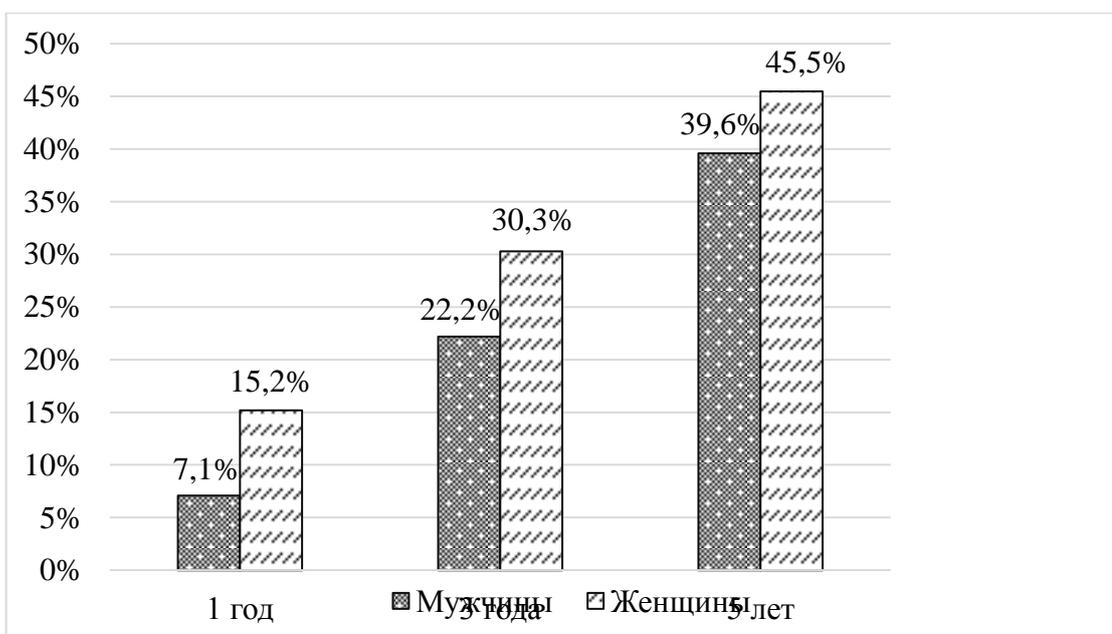
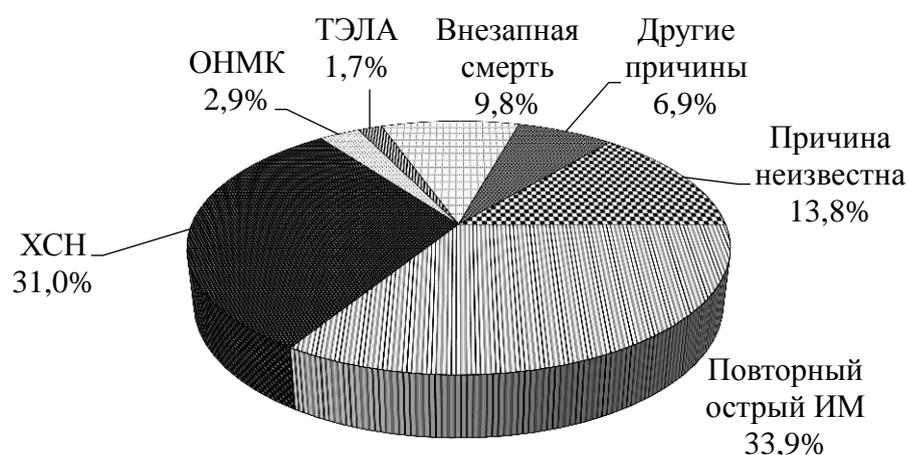


Рисунок 80 – Летальность больных, перенесших инфаркт миокарда в процессе 5-летнего наблюдения

На основании анализа всей доступной медицинской документации устанавливалась причина смерти каждого умершего пациента. В общей структуре причин смертности пациентов исследуемой группы преобладали случаи острого повторного ИМ – у 59 пациентов (33,9%). Хроническая сердечная недостаточность явилась причиной смерти в 54 случаях (31%), у 5 пациентов (2,9%) диагностировалось фатальное ОНМК, ТЭЛА стала причиной 3 летальных исходов (1,7%), у 17 пациентов (9,8%) констатирована внезапная сердечная смерть. Причины, не связанные с патологией сердечно-сосудистой системы, привели к летальным исходам у 12 пациентов (6,9%). У 24 человек (13,8%) узнать причину смерти не удалось (рисунок 81).



ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ИМ – инфаркт миокарда.

Рисунок 81 – Причины летальных исходов пациентов старших возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда, при пятилетнем наблюдении

Был изучен вклад наиболее важных детерминант в прогноз заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста. В результате проведенного анализа выживаемости с помощью метода Каплана-Мейера выявлено, что прогноз заболевания у пациентов, перенесших ИМ, ухудшался пропорционально увеличению возраста (рисунок 82). При этом пациенты, умершие в процессе пятилетнего наблюдения, были, в среднем, на 6 лет старше (75 (69; 80) лет по сравнению с 69 (63; 74) годами в группе выживших пациентов, $p < 0,001$).

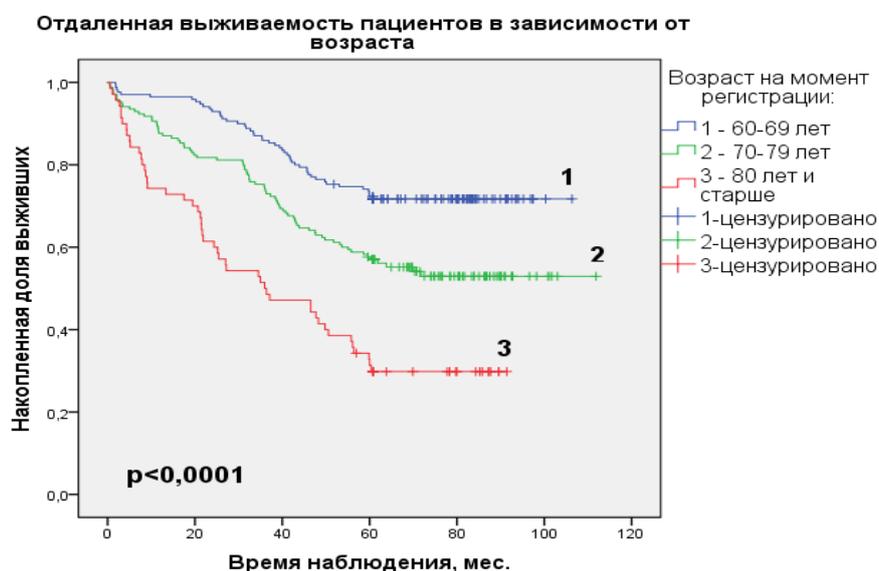


Рисунок 82 – График функции выживания Каплана-Мейера за пятилетний период в зависимости возраста пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Каждый третий пациент (33% случаев) в анамнезе перенес, как минимум, один инфаркт миокарда. Наличие данного события в 2 раза увеличивало шанс развития летального исхода в течение 5 лет наблюдения (ОШ 2,2; 95%-й ДИ 1,43-3,3; $p < 0,001$; рисунок 83).

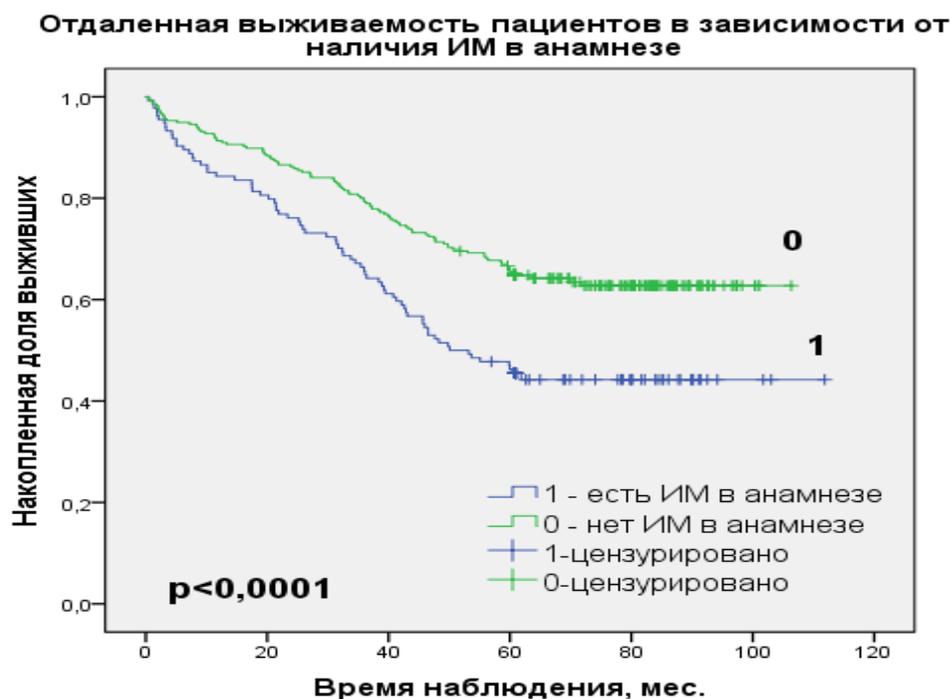


Рисунок 83 – График функции выживания Каплана-Мейера пациентов старших возрастных групп за пятилетний период в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда

Было установлено, что подавляющее большинство пациентов исследуемой когорты (87,1%) страдали АГ. Однако на исход заболевания негативное влияние оказывала изолированная систолическая АГ (ОШ 1,7; 95%-й ДИ 1,09-2,56; $p = 0,016$), также как и наличие сахарного диабета 2-го типа (ОШ 1,82; 95%-й ДИ 1,17-2.82; $p = 0,002$).

Среди пациентов, умерших в течение исследуемого периода, в анамнезе чаще имело место острое нарушение мозгового кровообращения (20% против 7,6%; $p < 0,001$). Установлено, что наличие этого события статистически значимо влияло на прогноз (ОШ 3,05; 95%-й ДИ 1,66-5,59; $p < 0,001$; рисунок 84).

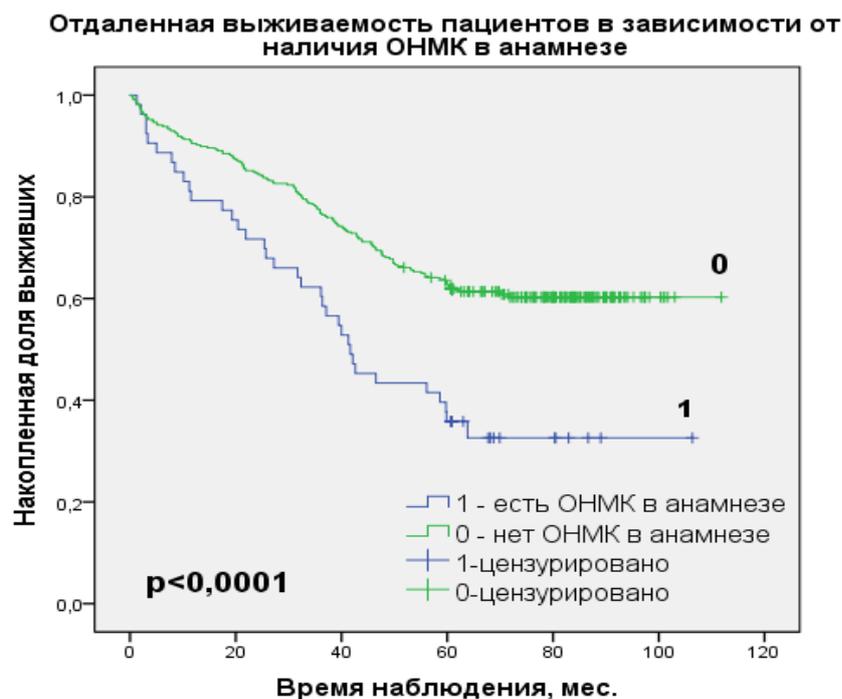


Рисунок 84 – График функции выживания Каплана-Мейера пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших инфаркт миокарда в зависимости от наличия в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения

Выраженное снижение СКФ <math>< 60</math> мл/мин/1,73м² наблюдалось у 29,3% (n=46) пациентов, умерших в процессе 5-летнего периода наблюдения (против 9,3% (n=21) у пациентов выживших; $p < 0,001$). Однако нельзя не отметить, что на прогноз заболевания негативно влияло не только выраженное нарушение почечной функции, но даже незначительное ее снижение (СКФ=60-89 мл/мин/1,73м²), которое чаще встречалось у пациентов 2-ой группы (64,3% против 57,3% у пациентов 1-ой группы, ОШ 5,9; 95%-й ДИ 2,9-11,9, $p < 0,001$), что согласуется с литературными данными [281, 282]. Данный фактор явился независимым предиктором летального исхода. Основываясь на этих данных, был проведен анализ выживаемости в зависимости от степени снижения СКФ и выявлено, что прогноз заболевания ухудшался пропорционально снижению функции почек (рисунок 85).

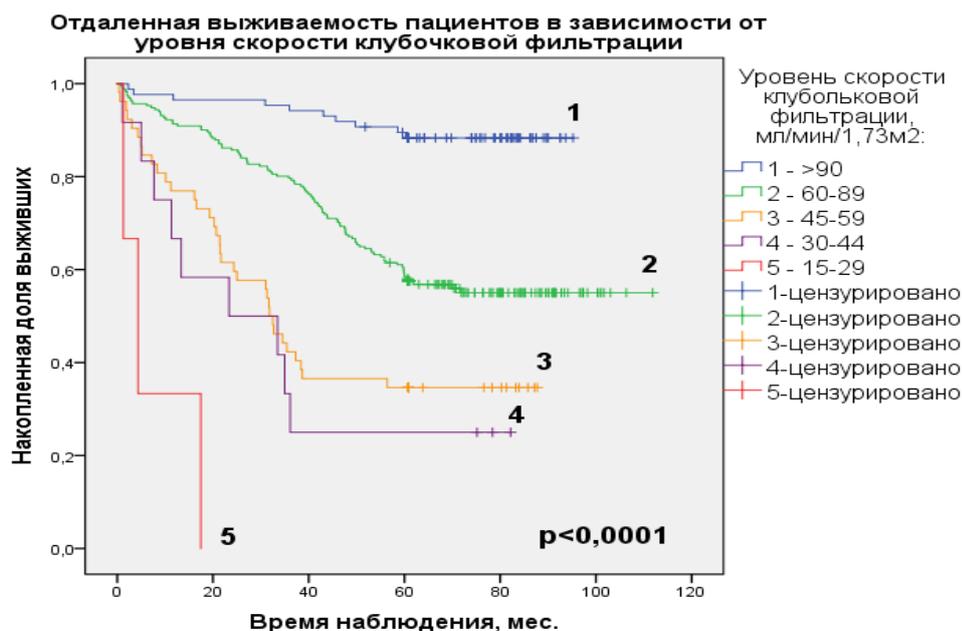


Рисунок 85 – График функции выживания Каплана-Мейера пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших инфаркт миокарда в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

Ожирение (28,5%), курение (28,8%), ХОБЛ (14,6%) нарушения липидного состава крови (84,1%) были одинаково широко распространены среди пациентов обеих групп. Клинико-анамнестическая характеристика выживших и умерших в течение пятилетнего периода наблюдения пациентов старших возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда представлена в таблице 50.

Таблица 50 – Клинико-анамнестическая характеристика выживших и умерших в течение пятилетнего периода наблюдения пациентов старших возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда

Показатели	Группа 1 (n=236)	Группа 2 (n=174)	Критерий	p
Мужчины, n (%)	128 (54,2)	84 (48,3)	$\chi^2=1,425$	0,233
Женщины, n (%)	108 (45,8)	90 (51,7)	$\chi^2=1,425$	0,233
Возраст, Me (Q25;Q75), годы	69 (63; 74)	75 (69; 80)	U=13203	<0,001
ИМ в анамнезе, n (%)	60 (25,4)	74 (42,5)	$\chi^2=13,319$	<0,001
Стенокардия напряжения, n (%)	124 (52,5)	121 (69,5)	$\chi^2=12,033$	0,001
АГ, n (%)	201 (85,2)	156 (89,7)	$\chi^2=1,790$	0,181
ИСАГ, n (%)	104 (44,1)	100 (57,5)	$\chi^2=7,198$	0,007
ОНМК, n (%)	18 (7,6)	35 (20,1)	$\chi^2=13,876$	<0,001
ХСН, n (%)	15 (6,4)	126 (72,4)	$\chi^2=2,941$	0,086

Продолжение таблицы 50				
СД 2-го типа, n (%)	52 (22)	59 (33,9)	$\chi^2=7,152$	0,007
СКФ, Ме (Q25;Q75), мл/мин/1,73м ²	86 (73; 90)	65 (58; 81,5)	U=8871	<0,001
ХОБЛ, n (%)	29 (12,3)	31 (17,8)	$\chi^2=2,450$	0,118
Курение, n (%)	72 (30,5)	46 (26,4)	$\chi^2=0,810$	0,368
Ожирение, n (%)	68 (30,9)	49 (30,2)	$\chi^2=0,019$	0,890
Дислипидемия, n (%)	202 (86,7)	143 (84,6)	$\chi^2=0,348$	0,555

Примечание - ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь сердца, Ме (Q25;Q75) – медиана значения и интерквартильный размах, χ^2 - критерий Хи-квадрат, U – критерий Манна-Уитни, p- достигнутый уровень значимости различий.

Осложнения в остром периоде ИМ развивались у 58,9% пациентов, выживших и 69,5% пациентов, умерших в процессе 5-летнего наблюдения ($p = 0,019$), причем данные различия были обусловлены, преимущественно, более частым развитием во второй группе ОЛЖН, по сравнению с пациентами первой группы (20,1% и 8,1% соответственно; $p < 0,001$). По результатам анализа выживаемости и расчета ОШ летального исхода у пациентов с наличием/отсутствием ОЛЖН, данный фактор выделен как независимый предиктор летального исхода ИМ (ОШ 2,5; 95%-й ДИ 1,2-5,1; $p < 0,016$; рисунок 86). Прочие осложнения острого периода одинаково часто встречались среди пациентов обеих групп.

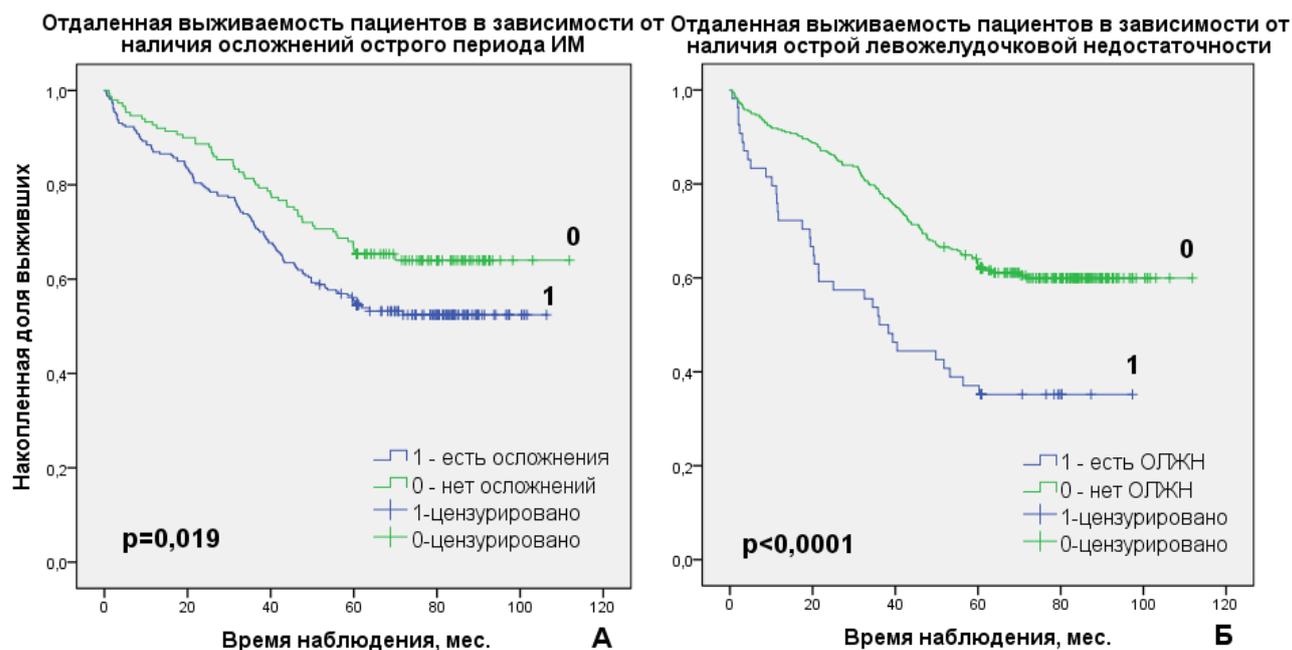


Рисунок 86 – Графики функции выживания Каплана-Мейера пациентов старших возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда в зависимости от наличия осложнений острого периода ИМ (А), острой левожелудочковой недостаточности (Б)

Результаты анализа медикаментозной терапии, согласуются с имеющимися литературными данными и подтверждают благоприятное влияние на прогноз пациентов применения после перенесенного ИМ статинов ($p=0,018$), иАПФ ($p<0,001$) и двойной антиагрегантной терапии ($p<0,001$) [283, 284]. Немаловажным является тот факт, что гиполипидемическая терапия, оказывающая доказанное положительное влияние на прогноз у данной категории пациентов, назначалась лишь 80% больных, при этом дозы препаратов были неадекватно низки и средняя доза, наиболее часто назначаемого из них – аторвастатина, составляла $12,7\pm 4,8$ мг.

Таким образом, в рамках подзадачи 2 выявлено, что пациенты пожилого и старческого возраста, перенесшие ИМ, демонстрируют очень высокий уровень летальности в течение 5 лет постинфарктного периода. Треть больных умирают от повторного ИМ в первые 3 года после индексного события. В более поздние сроки наблюдения ведущей причиной летальных исходов является прогрессирование ХСН. Немаловажную роль в столь высоком уровне летальности, наряду с частым наличием коморбидной патологии, играет несоблюдение рекомендаций по медикаментозной терапии, что может быть также следствием низкой приверженности как со стороны пациентов, так и со стороны медицинских работников, а не только следствием наличия противопоказаний из-за сопутствующих заболеваний. В связи с этим, необходимо

тщательное наблюдение за пациентами пожилого и старческого возраста, перенесшими ИМ, как в первое время после коронарного события, так и в последующие годы, с обеспечением высокого уровня приверженности назначаемым терапевтическим воздействиям.

Наряду со сверхвысокой летальностью, установлены предикторы развития неблагоприятных исходов в течение 5 лет после перенесенного ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста. В связи с современной демографической ситуацией, связанной с процессом глобального старения населения и неизбежным увеличением доли пожилых людей в структуре населения [285-288], данная проблема не потеряет своей актуальности в ближайшие десятилетия. Это обуславливает необходимость разработки и усовершенствования мероприятий по вторичной профилактике и реабилитации, а также принятия мер контроля за их выполнением с целью уменьшения отдаленной летальности среди данной группы пациентов.

Заключение

По результатам нашего исследования более высокая вероятность наличия АГ независимо от гендерного признака была напрямую ассоциирована с возрастом, ИМТ, семейным характером АГ, ЧСС и привычкой досаливать пищу, предварительно пробуя. У женщин, кроме того, повышали шансы выявления АГ средний уровень образования (по сравнению с высшим) и наличие клинической тревоги.

Для эффективного контроля АГ в популяции важнейшим вопросом остается полнота охвата гипотензивным лечением лиц с АГ. Полученные данные свидетельствуют о том, что вероятность приема АГП в неорганизованной популяции не является предметом случайной вариации и ассоциирована с рядом характеристик, которые могут быть выяснены при расспросе пациента. Установлен ряд характеристик лиц с АГ, при наличии которых ожидаемая вероятность приема АГП может быть ниже, чем в рассматриваемой популяции в целом. Чем больше таких характеристик присутствует, тем меньше ожидаемая вероятность приверженности к гипотензивной терапии. Так, группа риска «неприёма» АГП, независимо от гендерного признака, характеризовалась следующими признаками: неосведомленность о повышенном АД, незнание уровня своего АД, отсутствие АГ у ближайших родственников. Кроме того, у мужчин с меньшей вероятностью приема АГП ассоциировался более молодой возраст, более высокий образовательный статус, чрезмерное потребление алкоголя и курение 20 и более сигарет в день, в то время как у женщин с меньшей вероятностью приверженности к гипотензивной

терапии ассоциировался более низкий ИМТ. Наличие ССЗ, бронхиальной астмы, а также прием статинов ассоциировались с более высокими шансами приема АГП у мужчин.

Другой важнейшей задачей, направленной на борьбу с АГ и ее последствиями для здоровья является достижение целевых уровней АД. Согласно полученным данным, значимыми факторами, ассоциированными с более низкой эффективностью лечения АГ в популяции, стали осведомленность о наличии заболеваний почек, более пожилой возраст и ожирение у мужчин; количество метаболических ФР по критериям IDF у женщин. Как известно, некоторые заболевания почек могут быть следствием АГ, затрудняя при этом дальнейшее лечение данного заболевания. В этой связи полученные результаты свидетельствуют о существовании данной закономерности на популяционном уровне у мужчин. Значимым модифицируемым фактором, препятствующим эффективному лечению АГ у представителей обоих полов, явилось ожирение. У женщин, однако, количество метаболических ФР вносило больший вклад в вариацию достижения целевых уровней АД, чем ожирение, метаболический синдром или его компоненты.

Полученные результаты подчеркивают важность дальнейшего изучения факторов, снижающих эффективность контроля АГ среди населения. Не менее значимой задачей на наш взгляд является изучение поведенческих факторов, участвующих в развитии метаболических расстройств, затрудняющих лечение АГ и препятствующих адекватной коррекции сердечно-сосудистого риска. Установленные закономерности, с одной стороны, важны для дальнейшего изучения обсуждаемой проблемы, более детального понимания и анализа полученных закономерностей, а с другой стороны, уже на данном этапе могут быть использованы для управления процессами активного выявления АГ у взрослого населения, повышения приверженности лиц с АГ к медикаментозному лечению и достижению ими целевых значений АД. В качестве конкретных прикладных приоритетов в рамках задач, направленных на снижение распространенности АГ в трудоспособной популяции, выступают – снижение массы тела и переобучение населения с целью контроля привычки досаливать пищу.

В ходе решения подзадачи 14.2 на основании данных РОИМ установлены закономерности формирования летальности у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесшие ИМ. Наряду со сверхвысокой летальностью, установлены предикторы развития неблагоприятных исходов в течение 5 лет после перенесенного ИМ у пациентов пожилого и старческого возраста. В связи с современной демографической ситуацией, связанной с процессом глобального постарения населения и неизбежным увеличением доли пожилых людей в структуре населения, данная проблема не теряет

своей актуальности в ближайшие десятилетия. Это обуславливает необходимость разработки и усовершенствования мероприятий по вторичной профилактике и реабилитации, а также принятия мер контроля за их выполнением с целью уменьшения отдаленной летальности среди данной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам четвертого года выполнения темы по разделам 7-14 получены отдельные окончательные данные, а также ряд промежуточных результатов, позволяющие сделать вывод о целесообразности продолжения работы по выбранным тематикам. По задачам 1-6 идет завершение набора экспериментального и клинического материала. В 2019 году создана структура научной базы данных детей и подростков с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, начаты работы по ее разработке и наполнению с целью поиска предикторов внезапной сердечной смерти. Определены предикторы эффективности радиочастотной аблации, выполненной по поводу жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у детей раннего возраста. Установлены маркеры медленного (ишемического) и быстрого (радиочастотного) повреждения кардиомиоцитов при операциях с искусственным кровообращением и разработан подход к их мониторингованию в режиме реального времени. Определена ассоциация иммунного асептического воспаления с ожирением и развитием сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и у пациентов с артериальной гипертонией высокого кардиометаболического риска. Выявлены особенности цереброваскулярной реактивности сосудов головного мозга, структурно-функционального состояния сердца и почек при артериальной гипертонии, резистентной артериальной гипертонии, при сочетании резистентной артериальной гипертонии и сахарного диабета, синдроме ночного апноэ и их динамика после ренальной денервации. Получены данные о структурном и функциональном состоянии, а также взаимосвязи структуры и функции кардиомиоцитов при ишемической кардиомиопатии и определены молекулярные предикторы жизнеспособного миокарда. Представлены данные о вкладе диссинхронии папиллярных мышц в развитие ишемической митральной регургитации у больных с фракцией выброса левого желудочка более 45% и менее 35%. Определены морфо-функциональные характеристики аорты, определяющие объем оперативного вмешательства на сосуде и препятствующие его дальнейшему ремоделированию. Показаны кардиопротективные свойства оксида азота, подаваемого в контур экстракорпоральной циркуляции на протяжении всего периода искусственного кровообращения, в эксперименте и у человека. Получены данные о том, что углеродные наноматериалы, независимо от модификации их поверхности, биологически индифферентны и не взаимодействуют с липидным ядром и клетками атеросклеротических бляшек в эксперименте. Выполнен анализ взаимосвязи артериальной гипертонии с широким спектром модифицируемых и немодифицируемых факторов риска в популяции городского населения трудоспособного возраста (на модели

г. Томска). На основании данных регистра острого инфаркта миокарда установлены закономерности формирования летальности у пациентов пожилого и старческого возраста и предикторы развития неблагоприятных исходов в течение 5 лет после инфаркта миокарда. Две тысячи девятнадцатый год явился первым годом реализации в России Национальных проектов «Наука» и «Здравоохранение», в которых раздел «Сердечно-сосудистые заболевания» является одним из приоритетов, а снижение смертности и инвалидизации от них – одним из ключевых факторов, необходимых для увеличения продолжительности и качества жизни людей и социально-экономического развития страны. В 2020 году предполагается завершение работ по теме ФНИ, обобщение полученных данных и предоставление заключительного отчета. Вероятность получения результатов, готовых к внедрению в диагностический, лечебный и профилактические процессы в области кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии у детей и взрослых, лучевой диагностики, функциональной диагностики, эпидемиологии по окончании реализации темы является высоким. Уже в процессе работы ряд результатов, полученных в рамках данного исследования, получил продолжение в других поисковых и прикладных исследованиях, завершившихся разработкой новых медицинских технологий и подготовкой патентов на изобретение.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Ciampi Q., Zagatina A., Cortigiani L., Gaibazzi N., Daros C.B., Zhuravskaya N., Wierzbowska-Drabik K., Kasprzak J.D., Pretto J.L.C.S., D'Andrea A., Djordjevic-Dikic A., Monte I., Simova I., Boshchenko A., Citro R., Amor M., Merlo P.M., Dodi C., Rigo F., Gligorova S., Dekleva M., Severino S., Lattanzi F., Scali M. C., Vrublevsky A., Torres M.A.R., Salustri A., Rodriguez-Zanella H., Costantino F.M., Varga A., Bossone E., Colonna P., De Nes M., Paterni M., Carpeggiani C., Lowenstein J., Gregori D., Picano E. and on behalf of the Stress Echo 2020 Study Group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging. Functional, Anatomical, and Prognostic Correlates of Coronary Flow Velocity Reserve During Stress Echocardiography // J. of the American College of Cardiol. – 2019. – Vol. 74, No. 18. – P. 2278-2291.
2. Gutsol A.A., Blanco P., Samokhina S.I., Afanasiev S.A., Kennedy C.R.J., Popov S.V., Burns K.D. A novel method for comparison of arterial remodeling in hypertension: Quantification of arterial trees and recognition of remodeling patterns on histological sections // PLoS ONE. – 2019. – Vol. 15, No. 5. – e0216734 (P.1-30).
3. Hu J., Spina S., Zadek F., Kamenshchikov N.O., Bittner E.A., Pedemonte J., Berra L. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis // Annals of Intensive Care. – 2019. – Vol. 9, No. 1. – № article 129.
4. Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Y.K., Svirko Y.S., Lomivorotov V.V., Mikheev S.L., Kozlov B.N., Shipulin V.M., Nenakhova A.A., Anfinogenova Y.J. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: Randomized trial // J. of Thoracic and Cardiovascular Surg. – 2019. – Vol. 157, No. 6. – P.2328-2336.e1.
5. Kercheva M., Ryabova T., Gusakova A., Suslova T.E., Ryabov V., Karpov R.S. Serum Soluble ST2 and Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // Clinical Medicine Insights: Cardiol. – 2019. – Vol.13 – P. 1-7.
6. Kozlov B.N., Panfilov D.S., Saushkin V.V., Nasrashvili G.G., Kuznetsov M.S., Nenakhova A.A., Shipulin V.M. Distal aortic remodelling after the standard and the elongated frozen elephant trunk procedure // Interactive CardioVascular and Thoracic Surg.- 2019. – Vo.29, No. 1. – P.117-123.
7. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Baev A.E., Krylov A.L., Gulya M.O., Nesterov E.A., Liga R., Gimelli A. Absolute myocardial blood flows

derived by dynamic CZT SCAN VS invasive fractional flow reserve: correlation and accuracy // J. of Nuclear Cardiol. – 2019.

8. Алексеева Я.В., Ребенкова М.С., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Рябов В.В. Выявление кардиотропных вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий у пациентов с фатальным инфарктом миокарда // Кардиология. – 2019. – Т.59, №. 7. – С. 38-43.

9. Ребенкова М.С., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Рябов В.В., Кжышковска Ю.Г., Ким Б.Е., Прохорова Ю.А. Динамика CD68+ и stabilin-1+ макрофагальной инфильтрации в головном мозге у пациентов с инфарктом миокарда // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S4. – С. 44-50.

10. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Алексеева Я.В., Кжышковска Ю.Г. Воспаление как универсальное патогенетическое звено повреждения, репарации и регенерации при остром коронарном синдроме. От эксперимента к клинике // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S8. – С. 15-23.

11. Федорова С.Б., Кулагина И.В., Рябов В.В. Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза у пациентов с невыраженными изменениями коронарных артерий при остром коронарном синдроме // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 10. – С. 14-22.

12. Гракова Е.В., Копьева К.В., Тепляков А.Т., Огуркова О.Н., Гарганеева А.А., Гармаева О.В. Прогностическая роль ST2 у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушением углеводного обмена // Тер. архив. – 2019. – Т.91, № 1. – С. 32-37.

13. Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Попова А.А., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., Гракова Е.В., Валеева А.М., Тулеутаев Ш.М. Прогностическое значение полиморфизма гена белка р53 в оценке риска развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S7. – С. 15-22.

14. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Попов С.В. Сопряженность сократительной активности миокарда и уровня окислительного стресса у крыс при сочетанном развитии постинфарктного кардиосклероза и сахарного диабета // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2019. – № 2. – С. 197-203.

15. Бородин О.Ю., Санников М.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д., Усов В.Ю., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М., Шимановский Н.Л. Релаксивность парамагнитных комплексных соединений марганца и гадолиния // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т.53, № 7. – С.34-36.

16. Цапко Л.П., Афанасьев С.А. Влияние возрастного фактора на дыхательный контроль изолированных кардиомиоцитов и митохондрий крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 4. – С. 435-437.
17. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Егорова М.В., Ахмедов Ш.Д., Будникова О.В., Попов С.В. Особенности сопряжения функционального и метаболического ремоделирования миокарда при коморбидном течении ИБС и сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 25-34.
18. Чумакова С.П., Винс М.В., Уразова О.И., Азарова Д.А., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Букреева Е.Б., Буланова А.А., Кошель А.П., Чурина Е.Г., Ситникова А.В., Гарганеева Н.П., Новицкий В.В. Субпопуляции моноцитов крови у больных с генерализованной гипоксией // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 277-285.
19. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Шальнова С.А. Выраженность каротидного атеросклероза у взрослого неорганизованного населения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 84-89.
20. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Усов В.Ю., Лебедева А.И., Муслимов С.А., Попов С.В. Предупреждение постинфарктного ремоделирования сердца после использования бесклеточного биоматериала в эксперименте // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 7. – С. 63-67.
21. Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Борисова Е.В. Ассоциация полиморфных вариантов гена *adrb1* с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 7. – С. 47-52.
22. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Березовская М.О., Пономаренко И.В., Афанасьева Н.Л., Максимов А.И., Подоксенов Ю.К., Дьякова М.Л., Гусакова А.М., Шипулин В.М. Анализ степени нейронального повреждения и когнитивного статуса у пациентов после операций на дуге аорты // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 8. – С. 52-58.
23. Кошельская О. А., Сулова Т. Е., Кологривова И. В., Марголис Н. Ю., Журавлева О. А., Харитоновна О. А., Кравченко Е. С., Винницкая И. В., Карпов Р. С. Толщина эпикардальной жировой ткани и биомаркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 20-26.
24. Лебедева А.И., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Гареев Е.М., Муслимов С.А., Попов С.В. Коррекция рубцовых изменений инфаркта миокарда в подострой стадии при

- применении диспергированного аллогенного биоматериала // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 7. – С. 68-74.
25. Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Арчаков Е.А., Ахмедов Ш.Д., Будникова О.В., Баталов Р.Е., Афанасьев С.А. Полиморфные варианты генов SA(2+)-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума в прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 48-52.
26. Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Арчаков Е.А., Кондратьева Д.С., Лугачёва Ю.Г., Баталов Р.Е., Афанасьев С.А. Исследование ассоциации полиморфных вариантов RS6684209 и RS7521023 гена кальсеквестрина (CASQ2) с сократительной функцией миокарда у больных ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 16-21.
27. Козлов Б.Н., Затолокин В.В., Вечерский Ю.Ю., Панфилов Д.С. Функциональность маммарокоронарных шунтов по данным интраоперационной флоуметрии // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 159-163.
28. Тукиш О.В., Гарганеева А.А. Факторы неблагоприятного прогноза у пациентов старших возрастных групп, перенесших острый инфаркт миокарда. Роль поликлинического этапа реабилитации // Успехи геронтологии. – 2019. – Т.32, №4. – С.565-571.
29. Будникова О.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Ворожцова И.Н., Ахмедов Ш.Д., Шипулин В.М. Взаимосвязь уровня гликированного гемоглобина с ритмоинотропной редакцией миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т.63, №2. – С.34-40.
30. Vesnina Zh.V., Krivonogov N.G., Arsenjeva Yu.A., Nesterov E.A., Lishmanov Yu.B. Radionuclide assessment of cardioprotective efficiency of hypoxic preconditioning // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 65-72.
31. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Зюбанова И.В., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Манукян М.А., Сусллова Т.Е., Гусакова А.М., Рябова Т.Р. Система матричных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, №1. – С. 34-45.

32. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., Гракова Е.В., Копьева К.В. Прогностическое значение биомаркеров предшественника мозгового натрийуретического пептида и растворимого Fas-лиганда в оценке риска кардиотоксичности антрациклиновой химиотерапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 127-133.
33. Саушкин В.В., Завадовский К.В. Оценка точности вычисления показателей гемодинамики и массы миокарда левого желудочка по данным ЭКГ-синхронизированной перфузионной сцинтиграфии миокарда: сравнение с многосрезовой компьютерной томографией сердца // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – Т.100, №3. – С.152-160.
34. Мальцева А.Н., Копьева К.В., Мочула А.В., Гракова Е.В., Завадовский К.В. Взаимоотношение между морфологическими характеристиками коронарного атеросклероза и нарушением миокардиальной перфузии: результаты анализа мультиспиральной компьютерно-томографической коронарографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 74-89.
35. Канева У.А., Подоксенов Ю.К., Мандель И.А., Свирко Ю.С., Дьякова М.Л., Роговская Ю.В., Шипулин В.М. Влияние прекондиционирования на морфофункциональные изменения внутренних органов при внутрибрюшной гипертензии в эксперименте // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2019. – Т. 7, № 2 (24). – С. 47-52.
36. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Баев А.Е., Гусакова А.М., Рябова Т.Р. Возможные механизмы отдаленных кардиальных эффектов ренальной денервации // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 423-432.
37. Гусакова А.М., Сулова Т.Е., Рябов В.В., Керчева М.А. Использование мультиплексного анализа на платформе Luminex в комплексной оценке динамики сердечно-сосудистых биомаркеров у пациентов с острым инфарктом миокарда // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 9. – С. 525-529.
38. 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.

39. Александренко В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Взаимосвязь адренореактивности со стадией хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 2. – С. 79-83.
40. Воробьева Д.А., Мочула А.В., Баев А.Е., Рябов В.В. Острый коронарный синдром без обструктивного поражения коронарных артерий: тяжесть коронарного атеросклероза и нарушений миокардиальной перфузии (пилотное исследование) // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 2. – С. 71-78.
41. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Процентильное распределение толщины комплекса «интима-медиа» в общей популяции трудоспособного возраста // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 1. – С. 145-151.
42. Канев А.Ф., Павлюкова Е.Н., Евтушенко А.В. Состояние митрального клапана при гипертрофической кардиомиопатии и его роль в развитии обструкции выводного отдела левого желудочка // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 1. – С. 69-77.
43. Киргизова М.А., Баталов Р.Е., Татарский Б.А., Попов С.В. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 13-20.
44. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Арчаков Е.А., Цапко Л.П., Баталов Р.Е. Экспрессия SERCA2A в миокарде и структурно-функциональные показатели сердца человека с фибрилляцией предсердий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167, № 6. – С. 748-751.
45. Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Ковалев И.А., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Сулова Т.Е. Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с функционально единственным желудочком сердца // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 68-74.
46. Мулдашев Э.Р., Лебедева А.И., Муслимов С.А., Попов С.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Аллогенный биоматериал - индуктор аутогенных стволовых и коммитированных клеток миокарда в ишемически поврежденном миокарде // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 89-94.
47. Округин С.А., Репин А.Н. Частота возникновения острых коронарных катастроф в сезонном аспекте в условиях климата Западной Сибири. Популяционное исследование // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 52-58.
48. Плотникова И.В., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю. Роль аутоантител к различным клеточным и внутриклеточным структурам сердца у детей при нарушениях ритма (обзор

литературы) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т.8, №3. – С. 96-103.

49. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И., Сморгон А.В. Диагностическое значение эхокардиографического миокардиального индекса Tei в оценке нарушений насосной и контрактильной функций левого желудочка, возрастные и нозологические аспекты // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 1. – С. 61-68.

50. Усов В.Ю., Бахметьева М.И., Беличенко О.И., Мочула О.В., Ярошевский С.П., Алексеева Я.В., Пряхин А.С., Рябов В.В., Лукьяненко П.И., Архангельский В.А. количественная полуавтоматическая оценка повреждения миокарда по данным МР-томографического исследования с парамагнитным контрастным усилением на средне и высокопольных МР-томографах // Терапевт. – 2019. – № 8. – С. 19-30.

51. Усов В.Ю., Бахметьева М.И., Савелло Н.В., Коваленко А.Ю., Ярошевский С.П., Мочула О.В., Белянин М.Л., Лишманов Ю.Б., Беличенко О.И. Количественная оценка проницаемости гематомиокардиального барьера для полиацетатных комплексов Gd при ишемической и воспалительной патологии миокарда // Медицинская визуализация. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 72-86.

52. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д., Данилец М.Г., Мильто И.В., Веснина Ж.В., Зоркальцев М.А., Лучич М.А., Шимановский Н.Л. Теоретическое обоснование и экспериментальное исследование комплекса MN(II) с гексаметилпропиленаминоксидом в качестве парамагнитного контрастного препарата для визуализации злокачественных новообразований // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 2 (10). – С. 42-49.

53. Усов В.Ю., Филимонов В.Д., Белянин М.Л., Безлепкин А.И., Лучич М.А., Коваленко А.Ю., Роговская Ю.В., Шимановский Н.Л. Получение, квантово-химический анализ и доклиническая *in vivo* оценка МРТ-визуализирующих свойств парамагнитного комплекса марганца с 2,3-димеркаптоянтарной кислотой (сукциманга) // Медицинская визуализация. – 2019. – Т.23, №3. – С. 133-143.

54. Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л., Шипулин В.В., Козлов Б.Н. Современное состояние проблемы хирургического лечения ишемической кардиомиопатии // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 9. – С. 71-82.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Кривелевич Н.Б. Внезапная сердечная смерть у детей и подростков: предикторы, проблемы диагностики (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 4. – С. 4-10.
2. Winkel B.G., Risgaard B., Sadjadieh G. et al. Sudden cardiac death in children (1-18 years): symptoms and causes of death in a nationwide setting // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, No. 13. – P. 868-875.
3. Bagnall R.D, Weintraub R.G, Ingles J et al. Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adult. // N Engl J Med.- 2016.- Vol.374,N 25.- P.2441-2452.
4. Wren C. Cateter ablation in pediatric arrhythmias // Arch. Dis. Child. –1999. – Vol. 81. – P. 102–104.
5. Kantoch M.J., Gulamhusein S.S., Sanatani S. Short- and long-term outcomes in children undergoing radiofrequency catheter ablation before their second birthday.//Can.J.Cardiol. –2011. – Vol. 27, No. 4. – P. 523-529.
6. Backhoff D., Klehs S., Müller M.J. et al. Radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular pathways in infants and toddlers ≤ 15 kg.// Pediatr. Cardiol. – 2016. – Vol. 37. – P. 892–898.
7. Van Hare G.F., Javitz H., Carmelli D. et al. Prospective assessment after pediatric cardiac ablation: recurrence at 1 year after initially successful ablation of supraventricular tachycardia // Heart rhythm. – 2004. – Vol. 1. – P. 188–196.
8. Chiu S.N., Lu C.W., Chang C.W. et al. Radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in infants and toddlers // Circ. J. – 2009. – Vol. 73, No. 9. – P. 1717-1721.
9. Akdeniz C., Ergul Y., Kiplapinar N., Tuzcu V. Catheter ablation of drug resistant supraventricular tachycardia in neonates and infants // Cardiol. J. – 2013. – Vol. 20, No. 3. –P. 241-246.
10. Jiang H.E., Li X.M., Li Y.H. et al. Efficacy and Safety of Radiofrequency Catheter Ablation of Tachyarrhythmias in 123 Children Under 3 Years of Age //Pacing Clin. Electrophysiol. – 2016. – Vol. 39, No. 8. – P. 792-796.
11. Ozaki N., Nakamura Y., Suzuki T. et al. Safety and Efficacy of Radiofrequency Catheter Ablation for Tachyarrhythmia in Children Weighing Less Than 10 kg // Pediatr. Cardiol. – 2018. – Vol. 39, No. 2. – P. 384-389.

12. Sherwin E.D., Berul C.I. Sudden Cardiac Death in Children and Adolescents // *Card. Electrophysiol. Clin.* – 2017. – Vol. 9, No. 4. – P. 569-579.
13. Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Конопко Н.Н. Внезапная сердечная смерть у детей: причины и возможные пути профилактики // *Здоровье ребенка.* – 2009. – № 1. – С. 13-19.
14. Meyer L., Stubbs B., Fahrenbruch C. et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126, No. 11. – P. 1363-1372.
15. Schwerzmann M., Schwitz .F, Thomet C., Kadner A. et al. Challenges of congenital heart disease in grown-up patients // *Swiss Med. Wkly.* – 2017. – Vol. 147:w14495. doi: 10.4414/smw.2017.14495.
16. Koyak Z., Harris L., de Groot J.R. et al. Sudden cardiac death in adult congenital heart disease // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126, No. 16. – P. 1944-1954.
17. Ильдарова Р.А., Школьниковая МА Современная тактика ведения пациентов молодого возраста с синдромом удлиненного интервала QT: от ранней диагностики к имплантации кардиовертера-дефибриллятора и мониторингу маркеров риска внезапной смерти // *Сибирский медицинский журнал.* – 2015. – Т. 30, № 1. – С. 28-35.
18. Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G. et al. European Heart Rhythm Association, Association for European Paediatric and Congenital Cardiology: Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPCC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement // *Europace.* – 2013. – Vol. 15, No. 9. –P. 1337-1382.
19. Garcia-Elias A., Benito B., Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, No. 3. doi: 10.3390/ijms19030692.
20. Kugler J.D., Danford D.A., Houston K.A., Felix G. Pediatric Radiofrequency Ablation Registry of the Pediatric Electrophysiology Society. Pediatric radiofrequency catheter ablation registry success, fluoroscopy time, and complication rate for supraventricular tachycardia: comparison of early and recent eras // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 336–341.
21. Van Hare G.F., Colan S.D., Javitz H. et al. Prospective assessment after pediatric cardiac ablation: fate of intracardiac structure and function, as assessed by serial echocardiography // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153, No. 5. – P. 815-820.
22. Миклашевич И.М., Школьниковая М.А., Калинин Л.А. и др. Нормальные значения временных параметров ЭКГ у детей по результатам клинико-эпидемиологического

- исследования «ЭКГ-скрининг детей и подростков Российской Федерации» // Кардиология. – 2009. – №10. – С. 47-54.
23. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование. 2-е изд.- М.: Медпрактика-М, 2003. – 430 с.
24. Lai W.W., Geva T., Shirali G.S. et al. 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, N 12. – P. 1413–1430.
25. Марцинкевич, Г.И., Соколов А.А. Программное приложение “Child Heart” для автоматизации рабочего места врача эхокардиографии : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 20096105560, зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 23 января 2009 г. – М., 2009. – 14 с.
26. Thomas P.E., Macicek S.L. Catheter Ablation to Treat Supraventricular Arrhythmia in Children and Adults With Congenital Heart Disease: What We Know and Where We Are Going.//Ochsner J. -2016.-Vol.16,N3.-P.290-296.
27. Backhoff D1, Klehs S., Müller M.J. et al. Long-Term Follow-Up After Catheter Ablation of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia in Children // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2016. – Vol.9, No. 11. – pii: e004264.
28. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) // Тер.архив. – 2011. – №1. – С. 7-12.
29. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др.. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга в 2003-2010гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №1. – С. 9-13.
30. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Т – 2014; Болезни и аномалии системы кровообращения . – М.: НЦССХ им. А.И. Бакулева РАМН. – 2015. – 226 с.
31. Князькова Л.Г., Постнов В.Г., Ломиворотов В.В. и др. Феномен прекондиционирования в кардиохирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – №3. – С. 11-13
32. Козинцев В.И., Белов М.Л., Городничев В.А., Федотов Ю.В. Основы количественного лазерного анализа. – М.; Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана. – 2003. – 352 с.
33. Сергеева Е.А., Крутицкий С.С., Великанова Е.А. и др. Диагностическая значимость оптической биопсии миокарда для оценки выраженности ишемического и

реперфузионного повреждения // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 10-15.

34. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease A Scientific Statement From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 2216-2233.

35. Cochet H., Dubois R., Yamashita S. et al. Relationship Between Fibrosis Detected on Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance and Re-Entrant Activity Assessed With Electrocardiographic Imaging in Human Persistent Atrial Fibrillation // *JACC Clin. Electrophysiol.* – 2018. – Vol. 4, No. 1. – P. 17-29.

36. Бокерия Л.А., Бледжянц Г.А., Мовсесян Р.Р. и др. Биоэлектрическая импедансометрия миокарда при операциях на сердце с искусственным кровообращением // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2007. – Т. 143. – №1. – С. 38-41.

37. Бубнов В.А., Пузенко Д.В. Биоэлектрическая импедансометрия как метод оценки состояния миокарда во время операции на открытом сердце // *Клиническая практика*. – 2012. – №3. – С. 25-30.

38. Howie M., Dzwonczyk R., McSweeney T. An evaluation of a new two-electrode myocardial electrical impedance monitor for detecting myocardial ischemia // *Anesth. Analg.* – 2001. – Vol. 92. – P. 12-18.

39. Беленков Ю. Н. Мареев В. Ю. Агеев Ф. Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // *Cons medicum*. – 2002. – № 3. – С. 112–114.

40. Buckberg G.D. Questions and answers about the STICH trial: a different perspective // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 130, No. 2. – P. 245-9. PubMed PMID: 16077382

41. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24, No. 5. – P. 442-63. PubMed PMID: 12633546.

42. Maisch B. Ventricular remodeling // *Cardiology*. – 1996. – Vol. 87, Suppl 1:2-10. Review. PubMed PMID: 86813174.

43. Дземешкевич, С.Л., Стивенсон Л. У. Дисфункции миокарда и сердечная хирургия. Классификация, диагностика, хирургическое лечение. – Москва: ГЭОТАР-МЕД – 2009. – 352 с.

44. Menicanti L., Di Donato M. The Dor procedure: what has changed after fifteen years of clinical practice? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 124. – P. 886–90.270.
45. Григориади Н.Е., Василец Л.М., Туев А.В. // *Современные проблемы науки и образования.* – 2014. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/117-13182>.
46. Драпкина О.М., Емельянов А.В. Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2013. – Т. 4, № 9. – С. 417-419.
47. Athanasuleas C.L. et all. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to postinfarction ventricular dilation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1439—45.
48. Velazquez EJ, Pfeffer MA. Acute heart failure complicating acute coronary syndromes: a deadly intersection // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, No. 4. – P. 440-2. PubMed PMID: 14757680.
49. Гутор С.С. Прогностическая значимость морфологических и молекулярных показателей состояния миокарда для исходов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией : дис. ... канд. мед. наук : 03.03.04. – Томск, 2015. – 131 с.
50. Олейников Д. А. Яшин А.В. Энергетический обмен миокарда в норме и при патологии // *РВЖ. МДЖ.* –2015. – №5– С. 38-41.
51. Москалева Е.Ю., Северин С.Е. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программированную гибель. Связь с патологией // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* — 2006. № 2. — С. 2-16.
52. Heymans S., Hirsch E., Anker S.D. et all. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – No. 11. – P. 119–129.
53. Glezeva N., Voon V., Watson C., Horgan S., McDonald K., Ledwidge M., Baugh J. Exaggerated inflammation and monocytosis associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis // *J. Card. Fail.* – 2015. – No. 21. – P. 167–177.
54. Laan A.M., Ter Horst E.N., Delewi R., Begieneman M.P., Krijnen P.A., Hirsch A., Lavaei M., Nahrendorf M., Horrevoets A.J., Niessen H.W., Piek J.J. Monocyte subset accumulation in the human heart following acute myocardial infarction and the role of the spleen as monocyte reservoir // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 376–385.

55. Ussher J.R., Lopaschuk G.D. Clinical implications of energetic problems in cardiovascular disease // *Heart Metab.* – 2006. – No. 32. – P. 9–17.
56. Сайфуллина Г.Б. и др. Оценка жизнеспособности миокарда при ишемической болезни сердца, осложнённой выраженной дисфункцией левого желудочка // *Казанский медицинский журнал.* – 2012. – Т. 93, № 5. – С. 806-810.
57. Фундаментальные аспекты лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии / под ред. Р.С. Карпова. В.М. Шипулина, – Томск: STT, 2009. – 262 с.
58. Роговская Ю.В. Падеров Ю.М., Павлюкова Е.Н. и др. Морфология нарушения локальной сократимости миокарда в случаях тяжелой левожелудочковой дисфункции // *Бюллетень СО РАМН.* – 2011. – Т. 31, № 4. – С. 50-53.
59. Artrip J.H., Oz M.C., Burkhoff D.J. Left ventricular volume reduction surgery for heart failure: a physiologic perspective // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 122, No. 4. – P. 775-782.
60. Осовская Н.Ю. Ишемическая кардиомиопатия: терминология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, подходы к лечению [Электронный ресурс]: лекция // Газета «Новости медицины и фармации» Кардиология (тематический номер). – 2011. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-16858/article-16868/print.html>.
61. Аминова Х.К., Митрофанова Л.Б. Номенклатура и атлас гистопатологии миокарда: методическое пособие. – СПб., 1994. – 16 с.
62. Казаков В.А. Тканевые, клеточные и молекулярные аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией: дис. ... д-ра мед. наук : 03.03.04 ; 14.01.05. – Томск, 2011. – 201 с.
63. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа // *Медицинские науки. Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 10. – С. 930–935.
64. Hilgendorf Ingo, Swirski Filip K., Swirski M.D. Making a difference: Monocyte Heterogeneity in Cardiovascular Disease // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2012. – No. 5. P. 450–459.
65. Barisionea C., Garibaldia S., Ghigliottia G., Fabbia P., Altieria P., Casalea M., Spallarossaa P., Berteroa G., Balbia M., Corsigliab L., Brunellia C. CD14CD16 monocyte subset levels in heart failure patients // *Disease Markers.* – 2010. – P. 115–124.
66. Loems Ziegler-Heitbrock, Thomas P.J. Hofer. Toward a Refined Definition of Monocyte Subsets // *Front Immunol.* – 2013. – No. 4. – P. 23.

67. Anker S.D., Egerer K.R., Volk H.D., Kox W.J., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79. – P. 1426–1430.
68. Italiani P., Boraschi D. From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation // *Front Immunol.* – 2014. – No. 5. – P. 514.
69. Hamilton J.A. Colony-stimulating factor in inflammation and autoimmunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – No. 8. – 533.
70. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // *Кардиология.* – 2014. – Т. 54, № 10. – С. 4–12.
71. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 848 с.
72. Inflammation and Heart Disease [Электронный ресурс] // American Heart Association. –Режим доступа: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Inflammation-and-Heart-Disease_UCM_432150_Article.jsp#.WxdRGE0UmAg/
73. Ruparelia N., Chai J.T., Fisher E.A., Choudhury R.P. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 14, No. 3. – P. 133-144.
74. Eagle K.A., Ginsburg G.S., Musunuru K., et al. Identifying Patients at High Risk of a Cardiovascular Event in the Near Future. Current Status and Future Directions: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 1447-1454.
75. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, No. 4. – P. 263-271.
76. Nakamura K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease // *J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, No. 4. – P. 250-259.
77. Wagner N-M., Brandhorst G., Czepluch F. et al. Circulating regulatory T cells are reduced in obesity and may identify subjects at increased metabolic and cardiovascular risk // *Obesity.* –2013. – Vol. 21, No. 3. – P. 461–468. doi: 10.1002/oby.20087.
78. Liao Y.-H., Xia N., Zhou S.-F. et al. Interleukin-17A contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating cardiomyocyte apoptosis and neutrophil infiltration // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 420-429.

79. Wassmann S., Nickenig G. Pathophysiological regulation of the AT1-receptor and implications for vascular disease // *J. Hypertens. Suppl.* – 2006. – Vol. 24, No. 1. – P. 15-21.
80. Туев А.В., Карпунина Н.С. Маркёры воспаления при артериальной гипертензии и некоторых формах ишемической болезни сердца: клиническая и прогностическая значимость // *Артериальная гипертензия.* –2011. – Т. 17, № 6. – С. 551-554.
81. Lopes H.F. Inflammatories markers and arterial hypertension // *Rev. Bras. Hipertens.* – 2005. – Vol. 12. – P. 112–113.
82. Portegies M.L., de Bruijn R.F., Hofman A. et al. Cerebral vasomotor reactivity and risk of mortality: the Rotterdam Study // *Stroke.* – 2014. – Vol. 45, No. 1. – P. 42–47.
83. Brodie F.G., Panerai R.B., Foster S. et al. Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation: a 10 years follow up study // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2009. – Vol. 29, No. 5. – P. 366–371.
84. Основы ультразвукового исследования сосудов: руководство /В.П. Куликов – Москва: Видар, 2015. – 387 с.
85. Jiménez Caballero P.E., Coloma Navarro R., Segura Martín T., Ayo Martín O. Cerebral hemodynamic changes at basilar artery in patients with obstructive sleep apnea syndrome. A case-control study // *Acta Neurol. Scand.* – 2014. – Vol. 129, No. 2. – P. 80–84.
86. Shen Q., Duong T.Q. Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Blood Flow in Animal Stroke Models // *Brain Circ.* – 2016. – Vol. 2, No. 1. – P. 20–27.
87. Fierstra J., Sobczyk O., Battisti-Charbonney A. et al. Measuring cerebrovascular reactivity: what stimulus to use? // *J. Physiol.* – 2013. – Vol. 591, No. 23. – P. 5809–5821.
88. Лавров А.Ю., Яхно Н.Н., Бузиашвили Ю.И., Шумилина М.В. Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии // *Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение).* – 2005. – № 15. – С. 4–12.
89. Lu J., Ling Z., Chen W. et al. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1 // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – Vol. 15, No. 4. – P. 532–539.
90. Dai Z. et al. Renal sympathetic denervation suppresses ventricular substrate remodelling in a canine high-rate pacing model // *EuroIntervention.* – 2014. – Vol. 10, No. 3. – P. 392-399.
91. Wang X., Zhao Q., Deng H. et al. Effects of renal sympathetic denervation on the atrial electrophysiology in dogs with pacing-induced heart failure // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 37, No. 10. – P. 1357–1366.

92. Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S. et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, No. 10. – P. 901–909.
93. Schirmer S.H., Sayed M.M., Reil J.C. et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, No. 18. – P. 1916–1923.
94. Salman I.M., Sattar M.A., Abdullah N.A. et al. Renal functional & haemodynamic changes following acute unilateral renal denervation in Sprague Dawley rats // *Indian J. Med. Res.* – 2010. – Vol. 131. – P. 76–82.
95. Linz D. et al. Progression of Kidney Injury and Cardiac Remodeling in Obese Spontaneously Hypertensive Rats: The Role of Renal Sympathetic Innervation // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, No. 2. – P. 256-265.
96. Ripp T., Pekarskiy S., Mordovin V. et al. Kidney blood flow after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension // *J. Hypertension.* – 2012. – Vol. 30. – P. 120.
97. Zhang Z.H., Yang K., Jiang F.L. et al. The effects of catheter-based radiofrequency renal denervation on renal function and renal artery structure in patients with resistant hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2014. – Vol. 16, No. 8. – P. 599–605.
98. Yang J., Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 159. – P. 465-75.
99. Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Шестакова Н.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики // *Медицинский совет.* – 2017. – № 12. – С. 75-81. doi: 10.21518/2079-701X-2017-12-75-81.
100. Castro M.M., Rizzi E., Prado C.M. et al. Imbalance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling // *Matrix Biol.* – 2010. – Vol. 29, No. 3. – P. 194-201.
101. Houghton J.L., Pisant L.M., Carr A.A. et al. Relationship of left ventricular mass to impairment of coronary vasodilator reserve in hypertensive heart disease // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121, No. 4. – P. 1107–1112.
102. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 1903—1909.

103. Kandzari D.E., Bhatt D.L. et al. Predictors of Blood Pressure Response in the SYMPLICITY HTN-3 Trial // *Eur. Heart J.* — 2015. — Vol. 36, No. 4. — P. 219-227.
104. Dörr O., Liebrau C., Möllman H. et al. Soluble FMs-like tyrosine kinase-1 and endothelial adhesion molecules (intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1) as predictive markers for blood pressure reduction after renal sympathetic denervation // *Hypertension.* — 2014. — Vol.63. — P. 984-990.
105. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, No. 28. — P. 2159-2219.
106. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.* — 1986. — Vol. 57, No. 6. — P. 450-458.
107. Нечесова Т.А. Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // *Медицинские новости.* — 2008. — № 11. — С. 7–13.
108. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2016. — Vol. 29, No. 4. — P. 277-314.
109. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 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, No. 27. — P. 2129-2200.
110. Guidelin 2013] и СД 2-го (Standards of Medical Care in Diabetes, 2013) [Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. American Diabetes Association // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. S11-S66.
111. Becher P.M., Lindner D., Fröhlich M., Savvatis K., Westermann D., Tschöpe C. Assessment of cardiac inflammation and remodeling during the development of streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in vivo: A time course analysis // *Int. J. Mol. Med.* — 2013. — Vol. 32. — P. 158-164.
112. Yousuf O., Mohanty B.D., Martin S.S., et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. —

- Vol. 62, - No. 5. - P. 397–408. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.016. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971302086X?via%3Dihub/>
113. Feuerer M., Herrero L., Cipoletta D. et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters // *Nature Med.* — 2009. — Vol. 15. — P. 930–939. doi: 10.1038/nm.2002. URL: <http://www.nature.com/articles/nm.2002>.
114. Wagner N-M., Brandhorst G., Czepluch F. et al. Circulating regulatory T cells are reduced in obesity and may identify subjects at increased metabolic and cardiovascular risk. // *Obesity.* –2013. Vol. 21, No. 3. – P. 461–468. doi: 10.1002/oby.20087. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.20087/abstract;jsessionid=5A17E9492617BF9B195377F1AEBA1D15.f01t04>.
115. Emoto T., Sasaki N., Yamashita T. Regulatory/effector T-cell ratio is reduced in coronary artery disease // *Circ. J.* – 2014. – Vol. 78. – P. 2935–2941. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0644>.
116. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. // *Nature.* – 2006. – Vol. 444. – P. 860–867. DOI: 10.1038/nature05485. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327882>.
117. Rueda C.M., Rodríguez-Perea A.L., Moreno-Fernandez M et al. High density lipoproteins selectively promote the survival of human regulatory T cells // *J. Lipid Res.* –2017. –Vol. 58, No. 8. – P. 1514–1523. DOI: 10.1194/jlr.M072835. URL: <http://www.jlr.org/content/early/2017/04/04/jlr.M072835>.
118. Liu G., Yang K., Burns S., et al. S1P1-mTOR axis directs the reciprocal differentiation of TH1 and regulatory T cells // *Nat Immunol.* – 2010. – Vol. 11, No. 11. – P. 1047–1056. doi: 10.1038/ni.1939. URL: <https://www.nature.com/articles/ni.1939>.
119. Mahdy Ali K., Wonnerth A., Huber K. et al. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol – current therapies and future opportunities // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 167, No. 6. – P. 1177–1194. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02081.x. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2012.02081.x/abstract>.
120. Nie J., Li Y.Y., Zheng S.G. et al. FOXP3+ Treg Cells and Gender Bias in Autoimmune Diseases. // *Front Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 493. doi: 10.3389/fimmu.2015.00493. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00493/full>.
121. Kologrivova I.V., Vinnitskaya I.V., Koshelskaya O.A. et al. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation // *Obesity and metabolism.* – 2017. – Vol. 14, No. 3. – P. 3–10.

122. Jekell A., Malmqvist K., Wallén N.H. et al. Markers of inflammation, endothelial activation, and arterial stiffness in hypertensive heart disease and the effects of treatment: results from the SILVHIA study // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 62, No. 6. – P. 559–566
123. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Electronic resource] // *Kidney International Supplement.* – 2013. – Vol. 3, No. 1. – URL: <http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management>.
124. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125, No. 13. – P. 1635–1642.
125. Prkacin I., Corić-Martinović V., Bulum T., et al. Circadian rhythm of blood pressure restoration and nephrotic proteinuria alleviation in a patient with chronic kidney disease after renal sympathetic denervation // *Acta Clin. Croat.* – 2015. – Vol. 54, No. 4. – P. 547–550.
126. Lacerda L., Faria A.P., Fontana V. et al. Role of MMP-2 and MMP-9 in resistance to drug therapy in patients with resistant hypertension // *Arq Bras Cardiol.* – 2015 [online].ahead. DOI: 10.5935/abc.20150060.
127. Sabbatini A.R., Barbaro N.R., Faria A.P., et al. Matrix metalloproteinase-2 –735C/T polymorphism is associated with resistant hypertension in a specialized outpatient clinic in Brazil // *Gene.* – 2017. – Vol. 620. – P.23–29. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2017.04.004>.
128. Catania J.M., Chen G., Parrish A.R. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiologies // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P.F905–F911. doi:10.1152/ajprenal.00421.2006.
129. Polese A., De Cesare N., Montorsi P., Fabbicchi F., Guazzi M., Loaldi A., Guazzi MD. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83. – P. 845-53.
130. Renal denervation reduces office and ambulatory heart rate in patients with uncontrolled hypertension: 12-month outcomes from the global SYMPLICITYregistry / M. Bohm, C. Ukena, S. Ewen [et al.]; Global SYMPLICITY Registry Investigators // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, No. 12. – P. 2480–2486.
131. Бузиашвили Ю.И., Кокшенова И. В., Асымбекова Э. У. и др. Ишемическая митральная регургитация: механизмы развития и прогрессирования. Актуальные вопросы лечебной тактики // М.: Изд-во НИЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2014. – 196 с.
132. Fattouch K., Lancellotti P., Angelini G.D. Secondary Mitral Regurgitation. – Springer–Verlag: London, 2015. – 206 p
133. Lancellotti P.I., Moura L., Pierard L.A., Agricola E., Popescu B.A., Tribouilloy C., Hagendorff A., Monin J.L., Badano L., Zamorano J.L. European Association of

Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) // *Eur. J. of Echocardiography*. – 2010. – Vol. 11, No. 4. – P. 307-332.

134. Filsoufi F., Rahmanian P.B., Anyanwu A., Adams D.H. Physiologic basis for the surgical treatment of ischemic regurgitation // *Am. Heart Hosp.J.* – 2006. – Vol.4. – P. 261-268.

135. Hider C.F., Taylor D.E., Wade J.D. The effect of papillary muscle damage on atrioventricular valve function in the left heart // *Quarterly J. of Experimental Physiol. and Cognate Medical Sciences*. – 1965. – Vol. 50, No. 1. – P. 15-22.

136. Matsuzaki M., Yonezawa F., Toma Y., Yonezawa F., Kohno M., Katayama K., Ozaki M., Kumada T., Kusukawa R. Experimental mitral regurgitation in ischemia-induced papillary muscle dysfunction // *J. of Cardiol.* – 1988. – Vol. 18, Supplement. – P. 121-126.

137. Miller G.E. Jr, Kerth W.J., Gerbode F. Experimental papillary muscle infarction // *J. of Thoracic Cardiovasc. Surg.* – 1968. – Vol. 56. – P. 611-616.

138. Tsakiris A.G., Rastelli G.C, Amorim D. S., Titus J.L., Wood E.H. Effect of experimental papillary muscle damage on mitral valve closure in intact anesthetized dogs // *Mayo Clinic. Proceedings*. – 1970. – Vol. 45. – P. 275-285.

139. Carpentier A., Starr A., editors. *Surgery of mitral valve and left atrium*. – Paris: Masson, 1990. – P. 60.

140. Mittal A.K., Langston M. Jr., Cohn K.E., Selzer A., Kerth W.J. Combined papillary muscle and left ventricular wall dysfunction as a cause of mitral regurgitation. An experimental study // *Circulation*. – 1971. – Vol. 44, No. 2. – P. 174–180.

141. Kaul S., Spotnitz W.D., Glasheen W.P., Touchstone D.A. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation // *Circulation*. – 1991. – Vol. 84, No. 5. – P. 2167-2180.

142. Burch G.E., De Pasquale N.P., Phillips J.H. Clinical manifestations of papillary muscle dysfunction // *Archives of Internal Medicine*. – 1963. – Vol. 112. – P. 112–117.

143. Burch G.E., De Pasquale N.P., Phillips J.H. The syndrome of papillary muscle dysfunction // *Am. Heart J.* – 1968. – Vol. 75. – P. 399–415.

144. Konstantinou D.M., Papadopoulou K., Giannakoulas G., kamperidis V., Dalamanga E., Damvopoulou V., Parcharidou D., Karamitsos T., Karvounis H. Determinants of Functional Mitral regurgitation Severity in patients with Ischemic cardiomyopathy versus Nonischemic Dilated cardiomyopathy // *Echocardiography*. – 2014. – Vol. 31. – P. 21-28.

145. Liang Y.J., Zhang Q., Fang F. Incremental value of global systolic dyssynchrony in determining the occurrence of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction // *European Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 767-774.
146. Agricola E., Oppizzi M., Galderisi M. Role of regional mechanical dyssynchrony as a determinan of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 1390-1395.
147. Kanzaki H., Bazaz R., Schwartzman D., Dohi K., Sade L.E. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights frm mechanical activation strain mapping // *J. Am. Coll.Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1619-1625.
148. Karvounis H.I., Dalamaga E.G., Papaopoulos C.E., Karamitsos T.D., Vassilikos V., Paraskevaïdis S., Styliadis I.H., Parharidis G.E. Louridas G.E. Improved papillary muscle function attenuates functional mitral regurgitation in patients with dilated cardiomyopathy after cardiac resynchronization therapy // *J. Am. Soc.Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 19. – P. 1150-1157.
149. Guler A., Tigen K. Functional mitral regurgitation and papillary muscle dyssynchrony in patients with left ventricular systolic dysfunction // *Anadolu. Kardiol. Derg.* – 2011. – No. 11. – P. 450-455.
150. Ypenburg C., Lancelloti P., Tops L.F., Bleeker G.B., Holman E.R., Pierard L.A., Schalij j., Bax J.J. Acute Effects of Initiation and Withdrawal of Cardiac Resynchronization therapy on Papillary Muscle Dyssynchrony and Mitral Regurgitation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. P. – 2071- 2077.
151. Karaahmet T., Tigen K., Dundar C., Cevik C., Guler A., Guler E., Kirma C. intraventricular and papillary muscle dyssynchrony is related to the diastolic phase of functional mitral regurgitation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy // *J. Heart Valve Disease* – 2011. – Vol. 20, No. 2. – P. 136-145.
152. Kordybach M., Kowalski M., Hoffman P. Papillary muscle dyssynchrony in patients with systolic left ventricular dysfunction // *Scand Cardiovasc. J.* – 2012. – Vol. 46, No. 1. – P. 16-22.
153. Van Garsse L. Echocardiographic predictors for recurrence of ischemic mitral regurgitation after restrictive annuloplasty. Proefshrift. Universitaire Pers Maastricht, 2013. –256 p.
154. van Garsse L., Gelsomino S., Cheriex E., Luca F., Rao C.M., Parise O., Gensini G.F.,Maessen J. Tetheting symmetry reflects advanced left ventricular mechanical dyssynchrony in patients with ischemic mitral regurgitation undergoing restrictive mitral valve repair // *Ann. Tharac. Surg.* – 2012. – Vol. 94, No. 5. – P. 1418-1428.

155. Penicka M., Lunkova H., Lang O., Fojt R., Kocka V., Vandrerheyden M., Bartunek J. Predictors of improvement of unrepaired moderate ischemic mitral regurgitation in patients undergoing elective isolated coronary artery bypass graft surgery // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 1474-1481.
156. Donal E., De Place C., Kervio G., Bauer F., Gervais R., Leclercq C., Mabo P., Dauberg J.C. Mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy: value of both regional left ventricular contractility and dyssynchrony // *Eur. J. Echocardiograph*. – 2009. – No. 10. – P. 133-138.
157. Sardari A., Ashraf H., Khorsand M., Zoroufian A., Sahebjam M., Jalali A., Sadeghian H. Correlation between Mitral Regurgitation and myocardial Mechanical Dyssynchrony and QRS Duration in patients with Cardiomyopathy // *J. Tehran. Heart Cent*. – 2014. No. 9. – P. 147-152.
158. Fang F., Zhang Q., Yip G.W., Li C.M., Chan J.Y., et al. Improvement of atrial function and atrial reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2007. – Vol. 50, No. 8. – P. 778-785.
159. Roska M., Popescu B.A., Beladan C.C., Calin A., Muraru D., Popa E.C. et al. Left atrial dysfunction as a correlate of heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2010. – Vol. 23, No. 10. – P. 1090-1098.
160. Tsa W.S., Lee S.N., Lin C.C., Liu Y.W., Huang Y.Y., Li W.T. et al. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation // *Echocardiography*. – 2009. – Vol. 26, No. 10. – P. 1188-1194.
161. Popescu B.A., Macor F., Antonini-Canterin F., Giannuzzi P., Temporelli P.L., Bosimini E. et al. GISSI-3 Echo Substudy Investigators. Left atrial remodeling after acute myocardial infarction (results of the GISSI-3 Echo Substudy) // *Am. J. Cardiol*. – 2004. – Vol. 93, No. 9. – P. 1156-1159.
162. Sun J.P., Yang Y., Guo R., Wang D., Lee A.P., Wang X.Y. et al. Left atrial regional phasic strain, strain rate and velocity by speckle tracking echocardiography –normal values and effects of aging in a large group of normal subjects // *Int. J. Cardiol*. – 2003. – Vol. 168, No. 4. – P. 3472-3479.
163. DeAndrea A., Caso P., Romano S. et al. Association between left atrial myocardial function and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy: A two-dimensional speckle strain study // *Int. J. Cardiol*. – 2009. – Vol. 132, No. 3. – P. 354-363.
164. DeAndrea A., De Corato G., Scarafio R. et al. Left atrial myocardial function in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: a two-dimensional speckle strain study // *Br. J. Sports Med* – 2008. – Vol. 42. – P. 696–702.

165. DeAndrea A., Caso P., Romano S. et al. Different effects of cardiac resynchronization therapy on left atrial function in patients with either idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy: a twodimensional speckle strain study // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2738–2748.
166. Lancellotti P., Moura L., Pierard L.A., Agricola E., Popescu B.A., Tribouilloy C., Hagendorff A., Monin J.L., Badano L., Zamorano J.L.; European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) // *Eur. J. of Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 11, No. 4. – P. 307-332.
167. Inaba Y., Yuda S., Kibayashi N., Hashimoto A., Uno K., Nakata T., Tsuchihashi K., Miura T., Ura N., Shimamoto K. Strain Rate Imaging for Noninvasive Functional Quantification of the Left Atrium: Comparative Studies in Controls and Patients With Atrial Fibrillation // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18. – P. 729-736.
168. Motoki H., Dahiya A., Bhargava M., Wazni O., Saliba W.I., Marwick T.H., Klien A.L. Assessment of left Atrial Mechanics in Patients With Atrial Fibrillation; Comparison between Two-Dimensional Speckle –Based Strain and Velocity vector imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25, No. 4. – P. 428-435.
169. Knaut A.L., Cleveland J.C. Aortic emergencies // *Emerg. Med. Clin. N. Am.* – 2003. – Vol. 21. – 817-845.
170. Белов Ю.В., Чарчян Э.Р., Стогний Н.Ю.. Защита головного мозга в реконструктивной хирургии дуги аорты (обзор литературы) // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2010. – № 4. – С. 49.
171. Preventza O., Bakaeen F.G., Stephens E.H., Trocciola S.M., de la Cruz K.I., Coselli J.S. Innominate artery cannulation: an alternative to femoral or axillary cannulation for arterial inflow in proximal aortic surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 145, No. 3 Suppl. – S191-196. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.061. Epub 2012 Dec 20.
172. Schachner T., Nagiller J., Zimmer A., Laufer G., Bonatti J. Technical problems and complications of axillary artery cannulation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2005. – Vol. 27, No. 4. – P. 634-637.
173. Rokkas C.K., Angouras D., Chamogeorgakis T., Anagnostopoulos C.E. Acute intraoperative aortic dissection following axillary artery cannulation // *ICVTS.* – 2008. – No. 7. – P. 288–289.

174. Nevzat Erdil, Bektas Battaloglu. An unusual complication related to axillary artery cannulation for acute type A aortic dissection repair // *Turk Gogus Kalp Dama.* – 2012. – Vpl. 20, No. 1. – P. 179-180.
175. Malvindi P.G., Scrascia G., Vitale N. Is unilateral antegrade cerebral perfusion equivalent to bilateral cerebral perfusion for patients undergoing aortic arch surgery? // *ICVTS.* – 2008. – No. 7. – P. 891-897.
176. Angeloni E., Benedetto U., Takkenberg J.J., Stigliano I., Roscitano A., Melina G., Sinatra R. Unilateral versus bilateral antegrade cerebral protection during circulatory arrest in aortic surgery: a meta-analysis of 5100 patients // *ICVTS.* – 2014. – Vol. 147, No. 1. – P. 60-67. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.10.029. Epub 2012 Nov 9.
177. Zierer A., Risteski P., El-Sayed Ahmad A., Moritz A., Diegeler A., Urbanski P.P. The impact of unilateral versus bilateral antegrade cerebral perfusion on surgical outcomes after aortic arch replacement: A propensity-matched analysis // *ICVTS.* – 2014. – Vol. 147, No. 4. – P. 1212-1218. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.022. Epub 2014 Jan 2.
178. Urbanski P.P., Lenos A., Zacher M., Diegeler A. Unilateral cerebral perfusion: right versus left // *Eur. J. of Cardio-Thoracic Surg.* – 2010. – Vol. 37. – P. 1332—1337.
179. Urbanski P.P., Lenos A., Kolowca M., Bougioukakis P., Keller G., Zacher M., Diegeler A. Near-infrared spectroscopy for neuromonitoring of unilateral cerebral perfusion // *Eur. J. of Cardio-Thorac. Surg.* – 2012. – P. 1-5. DOI: 10.1093/ejcts/exs557.
180. Leshnower B.G., Myung R.J., Chen E.P. Aortic arch surgery using moderate hypothermia and unilateral selective antegrade cerebral perfusion // *Ann. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 2, No. 3. – P. 288-295.
181. Lin H-H., Liao S-F., Wu C-F., Li P-C., Li M-L. Outcome of frozen elephant trunk technique for acute type A aortic dissection as systematic review and meta-analysis // *Medicine.* – 2015. – Vol. 94, No. 16. – P. 1-9. DOI: 10.1097/MD.0000000000000694.
182. Shrestha M., Bachet J., Bavaria J., Carrel T.P., De Paulis R., Di Bartolomeo R., Etz C.D., Grabenwöger M., Grimm M., Haverich A., Jakob H., Martens A., Mestres C.A., Pacini D., Resch T., Schepens M., Urbanski P.P., Czerny M. Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the Vascular Domain of EACTS // *Eur. J. of Cardio-Thorac. Surg.* – 2015. – Vol. 47. – P. 759–769. doi:10.1093/ejcts/ezv085.
183. Arslan M., İbrahim H., Cömert A., Tubbs R.S. The Cervical Arteries: An Anatomical Study with Application to Avoid the Nerve Root and Spinal Cord Blood Supply // *Turk Neurosurg.* – 2017. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.19469-16.1.

184. Gailloud P., Ponti A., Gregg L., Pardo C.A., Fasel J.H.D. Focal compression of the upper left thoracic intersegmental arteries as a potential cause of spinal cord ischemia // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1226–1231.
185. Raja S.G., Haider Z., Ahmad M. et al. Saphenous vein grafts: to use or not to use? // *Heart Lung Circ.* – 2004. – Vol. 13. – P. 403–409.
186. Athanasiou T., Aziz O., Skapinakis P. et al. Leg wound infection after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis comparing minimally invasive versus conventional vein harvesting // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76. – P. 2141–2146.
187. Krishnamoorthya B., Critchleyb W.R., Glover A.T. et al. A randomized study comparing three groups of vein harvesting methods for coronary artery bypass grafting: endoscopic harvest versus standard bridging and open techniques // *ICVTS.* – 2012. – No. 15. – P. 224–228.
188. Aziz O., Athanasiou T., Panesar S.S. et al. Does Minimally Invasive Vein Harvesting Technique Affect the Quality of the Conduit for Coronary Revascularization? // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 80. – P. 2407–2414.
189. Rousou L.J., Taylor K.B., Lu X.J. et al. Saphenous Vein Conduits Harvested by Endoscopic Technique Exhibit Structural and Functional Damage // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87. – P. 62–70.
190. Lopes R.D., Hafley G.E., Allen K.B. et al. Endoscopic versus Open Vein-Graft Harvesting in Coronary-Artery Bypass Surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 235–244.
191. Black E.A., Guzik T.J., West N.E. et al. Minimally invasive saphenous vein harvesting: effects on endothelial and smooth muscle function // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 1503–1507.
192. Samano N., Geijer H., Liden M. et al. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency, after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery: A randomized trial // *The J. of Thorac. and Cardiovasc. Surg.* – 2015. Vol. 150, No 4. – P. 889–890.
193. Загатин М.М., Пайвин А.А., Волков А.М., Хубулава Г.Г. Эндоскопическое выделение вен в хирургии ишемической болезни сердца // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2013. – Т. 43, № 3. – С. 3–4.
194. Mebazaa A., Pitsis A.A., Rudiger A. et al: Clinical review: Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery // *Critical Care.* – 2010. – No. 14. – P. 201.

195. Piper H.M., Meuter K., Schafer C. et al: Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 75, No. 2. – P. 644-648.
196. Croal B.L., Hillis G.S., Gibson P.H. et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P.1468-1475.
197. Tritapepe L., De Santis V., Vitale D. et al: Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102. – P. 198-204.
198. Sladen R.N. Pharmacotherapy of the failing heart. In: *International Anesthesiology Research Society (IARS) review lectures.* – 2006. – P. 117-122.
199. Yau J.M., Alexander J.H., Hafley G. et al: Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 546-551.
200. Bignami E., Landoni G., Crescenzi G. et al: Role of cardiac biomarkers (troponin I and CK-MB) as predictors of quality of life and long-term outcome after cardiac surgery // *Ann. Card. Anaesth.* – 2009. – Vol. 12, No. 1. – P. 22-26.
201. Barge-Caballero E., Segovia-Cubero J., González-Vilchez F. et al. Evaluation of the preoperative vasoactive-inotropic score as a predictor of postoperative outcomes in patients undergoing heart transplantation // *Intern. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 185. – P. 192-194.
202. Shinbo T., Kokubo K., Sato Y. et al. Breathing nitric oxide plus hydrogen gas reduces ischemia-reperfusion injury and nitrotyrosine production in murine heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2013. – Vol. 305. – P. 542-550.
203. Gianetti J., Del Sarto P., Bevilacqua S. et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 127. – P. 44-50.
204. Checchia P.A., Bronicki R.A., Jared T., Muenzer J.T. et al: Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children a randomized trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 146. – P. 530-536.
205. James K., Millar J., Hortom S: Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled trial // *Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 42. – P. 1744-1752.
206. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Крылатов А.В., Семенцов А.С., Портниченко А.Г., Подоксёнов Ю.К., Халиулин И.Г. Сравнительный анализ кардиопротекторной и антиаритмической эффективности раннего и позднего гипоксического

- прекондиционирования // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. - Т. 156, № 12. – С. 705-708.
207. Neckár J., Papousek F., Nováková O., Ost'ádal B., Kolár F. Cardioprotective effects of chronic hypoxia and ischaemic preconditioning are not additive // *Basic Res. Cardiol.* – 2002. – Vol. 97, No. 2. – P. 5161-5167.
208. Schindelin J., Rueden C.T., Hiner M.C., Eliceiri K.W. The ImageJ ecosystem: An open platform for biomedical image analysis // *MolReprod Dev.* - 2015.- Vol. 2, No. 7-8. – P. 518-529.
209. Мандель И.А., Подоксенов А.Ю., Суходоло И.В., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Каменщиков Н.О., Михеев С.Л., Семенцов А.С., Ан Д.А., Шипулин В.М., Маслов Л.Н. Защита миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений (экспериментальное исследование) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, № 7. – С. 29-34.
210. Nagasaka Y., Fernandez B.O., Garcia-Saura M.F., Petersen B., Ichinose F., Bloch K.D., Feelisch M., Zapol W.M. Brief periods of nitric oxide inhalation protect against myocardial ischemia-reperfusion injury // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 109, No. 4. – P. 675-682.
211. O'Neal J.B., Shaw A.D., Billings F.T. IV. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20. – P. 187.
212. Vermeulen Windsant I.C., de Wit N.C., Sertorio J.T., van Bijnen A.A., Ganushchak Y.M., Heijmans J.H., Tanus-Santos J.E., Jacobs M.J., Maessen J.G., Buurman W.A. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage // *Front Physiol.* – 2014. – No. 5. – P. 340.
213. Ignarro L.J., Freeman B. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology. - Third Edition. Academic Press, 2017. - 434 p.
214. Chowdhury U.K., Sheil A., Kapoor P.M. et al. Short-term prognostic value of perioperative coronary sinus-derived-serum cardiac troponin-I, creatine kinase-MB, lactate, pyruvate, and lactate-pyruvate ratio in adult patients undergoing open heart surgery // *Ann. Card. Anaesth.* – 2016. – Vol. 19. – P. 439-453.
215. Hausenloy D.J., Boston-Griffiths E., Yellon D.M. Cardioprotection during cardiac surgery // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol. 94. – P. 253-265.
216. Harling L., Lambert J., Ashrafian H. et al. Preoperative serum VCAM-1 as a biomarker of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2017. – No. 12. – P. 70.

217. Costa A.D., Garlid K.D. Intramitochondrial signaling: interactions among mitoKATP, PKCE, ROS, and MPT // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. 874-882.
218. Altup S., Demiryurek A.T., Ak D. et al: Contribution of peroxynitrite to the beneficial effects of preconditioning on ischaemia-induced arrhythmias in rat isolated hearts // *Eur. J. Pharmacol.* – 20001. – Vol. 415, No. 2-3. – P. 239-246.
219. Andelova E., Bartekova M., Pancza D. et al: The role of NO in ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart // *Gen. Physiol. Biophys.* – 20005. – Vol. 24, No. 4. – P. 411-426.
220. Вишневский А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. Хирургия грудной стенки / Руководство. - М.: Видар, 2005. – 143 с.
221. Murat Tavlaşoğlu, Ahmet Barış Durukan, Mustafa Kürklüoğlu, Adem Güler, Zekeriye Arslan, Mehmet Ali Şahin, Hasan Alper Gürbüz, Leyla Güler. Comparison of sternal intramedullary bleeding prevention strategies in cardiac surgery // *Turk. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 43. – P. 695-699.
222. Alex G. Little, Walter H. Merrill. Complications in cardiothoracic surgery : avoidance and treatment – 2nd ed. - Blackwell Publishing, 2010. - 52. – 133 p.
223. Srdjan Saso, David James, Joshua A. Vecht, Emaddin Kidher, John Kokotsakis, Vitali Malinovski, Christopher Rao, Ara Darzi, Jon R. Anderson and Thanos Athanasiou Effect of Skeletonization of the Internal Thoracic Artery for Coronary Revascularization on the Incidence of Sternal Wound Infection // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 89. – P. 661-670.
224. Rupprecht L., Schmid C. Deep Sternal Wound Complications: An Overview of Old and New Therapeutic Options // *Open J. of Cardiovasc. Surg.* - 2013. – Vol. 6. – P. 9–19.
225. Андроникашвили Э.Л., Мревлишвили Г.М., Привалов П.Л. Состояние и роль воды в биологических объектах. - М., 1967. – 120 с.
226. Андроникашвили Э.Л., Мревлишвили Г.М. Исследование состояния воды в опухолевых тканях калориметрическим методом // *Доклады АН СССР.* – 1968. – Т. 183, № 2. – С. 463-465.
227. Samuilov F.D., Nikiforova V.I., Nikiforov E.A. Effect of paramagnetic additives on the spin-lattice relaxation of protons of intracellular water // *Biofizika.* – 1979. - Vol. 24, No. 2. – P. 270-273.
228. Шимановский Н.Л. Контрастные средства. / Руководство по рациональному применению. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 485 с.
229. Терновой С.К., Сеницын В.Е. Лучевая диагностика и терапия. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 527 с.

230. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Улучшение диагностики заболеваний гепатобилиарной системы с помощью нового магнитно-резонансного контрастного препарата Примовист (гадоксетовая кислота) // Медицинская визуализация. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 123-135.
231. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я. Молекулярная и нанофармакология. - М.: Физматлит, 2009. – 622 с.
232. Доморадская А.И. Контраст-индуцированная нефропатия: факторы риска // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2011. – Т. 1, № 4. – С. 27-32.
233. Кармазановский Г.Г., Ревешвили А.Ш. Факторы риска и патофизиология контраст-индуцированной нефропатии // Мед. Визуализация. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 103-114.
234. Кодина Г.Е., Малышева А.О., Клементьева О.Е. Радиофармацевтические препараты в технологиях Российской ядерной медицины // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2016. - № 2. - С. 350-362.
235. Schibli R., Schubiger P.A. Current use and future potential of organometallic radiopharmaceuticals // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2002. – Vol. 29, No. 11. – P. 1529-1542.
236. Kluba C.A., Mindat Th.L. Click-to-Chelate: Development of Technetium and Rhenium-Tricarbonyl Labeled Radiopharmaceuticals // Molecules. – 2013. – Vol. 18. – P. 3206-3226.
237. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Афанасьев С.А., Безлепкин А.И., Гуляев В.М., Шимановский Н.Л. МР-томография миокарда с парамагнитным контрастным усилением Mn-метоксиизобутилизонитрилом (Mn-МИБИ) в эксперименте // Медицинская визуализация. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 31-38.
238. Yu-Ying Xu, Jie Yang, Ting Shen, Fan Zhou, Yong Xia, Jian-Yun F, Jia Meng, Jun Zhang, Yi-Fan Zheng, Jun Yang, Li-Hong Xu, Xin-Qiang Zhu. Intravenous Administration of Multi-walled Carbon Nanotubes Affects the Formation of Atherosclerosis in Sprague-Dawley Rats // Occup. Health. – 2012. Vol. 54. – P. 361–369.
239. Ермаков А.Е., Уймин М.А., Локтева Е.С. и др. Синтез, структура и свойства углеродсодержащих нанокомпозитов на основе никеля, палладия и железа // ЖФХ. – 2009. – Т. 83, № 7. – С. 1-8.
240. Grass R.N., Athanassiou E.K., Stark W.J. Covalently functionalized cobalt nanoparticles as a platform for magnetic separations in organic synthesis // Angew. Chem. Int. Ed. – 2007. – Vol. 46. – P. 4909-4912.
241. Ibarrola J.L., Bjorenson J.E., Austin B.P., Gerstein H. Osseous reactions to three hemostatic agents // J. Endod. - 1985. – Vol. 11, No. 2. – P. 75–83.

242. Arthur E. Li, Elliot K. Fishman. Evaluation of Complications After Sternotomy Using Single- and Multidetector CT with Three-Dimensional Volume Rendering // *Am. J. of Roentgenology*. – 2003. – Vol. 181. – P. 1065-1070.
243. Жуликов А.Л., Маланин Д.А. Применение метода холодноплазменной абляции в травматологии и других областях хирургии // *Бюллетень ВНИЦ РАН*. – 2008. - № 1. – С. 59-61.
244. Пелишенко Т.Г., Вишняков В.В., Клименко К.Э. Применение холодноплазменного хирургического метода в оториноларингологии // *Вестник оториноларингологии*. – 2009. - № 3. - С. 25-27.
245. Du H., Yu J., Yang W., Wang J., Zhang B. Improving the MR Imaging Sensitivity of Upconversion Nanoparticles by an Internal and External Incorporation of the Gd(3+) Strategy for in Vivo Tumor-Targeted Imaging // *Langmuir*. – 2016. – Vol. 32, No. 4. – P. 1155-1165.
246. Thirupathi R., Mishra S., Ganapathy M., Padmanabhan., Gulyas B. Nanoparticle Functionalization and Its Potentials for Molecular Imaging // *Adv.Sci*. – 2016. – Vol. 4, No. 3. – P. 1600279.
247. Yokoyama A., Hata N., Horiuchi K., Masuda H., Saji H., Ohta H. The design of a pentavalent ^{99m}Tc- dimercaptosuccinate complex as a tumor imaging agent // *Int. J. Nucl. Med. Biol*. – 1985. – Vol. 12, No. 4. – P. 273-279.
248. Seo Y., Satoh K., Watanabe K., Morita H., Takamata A., Ogino T., Murakami M. Mn-bicine: a low-affinity chelate for manganese ion enhanced MRI // *Magnetic Resonance in Medicine*. – 2011. – Vol. 65, No. 4. – P. 1005–1012.
249. Makeев С.С., Семенова В.М. Возможности применения ОФЭКТ с опухолетропными радиофармацевтическими препаратами в дифференциальной диагностике опухолей и неопухолевых очаговых образований головного мозга // *Украинский неврологический журнал*. - 2007. – Т. 4, № 5. – С. 070-074.
250. Николов Н.А., Супрунюк Д.А., Каминская А.Л., Чижевский В.Б. Сегментация скинтиграфических изображений почек с ^{99m}Tc-ДМСА // *Биомедицинская Радиоэлектроника*. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 3–11.
251. Солодянникова О.И., Складар С.Ю., Войт Н.Ю., Джужа Д.О., Шмаков Ю.Г. Алгоритм применения маммосцинтиграфии в комплексной диагностике рака молочной железы // *Украинский радиологический журнал*. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 326-330.
252. Основы гистологии с гистологической техникой / О.В. Волков, Ю.К. Елецкий. – М.: Медицина, 1982. - 304 с.

253. Микроскопическая техника: Руководство / Под редакцией Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
254. Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского Федерального Округа // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 30-37.
255. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. // Вестн. Рос. академии медицинских наук. – 2013. – № 2. – С. 4–11.
256. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14.
257. Joffres M., Falaschetti E., Gillespie C. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study // *BMJ Open*. – 2013. – No. 3. – P. e003423. doi:10.1136/bmjopen-2013–003423.
258. Kearney P., Whelton M., Reynolds K. et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review // *J. Hypertens.* – 2004. – No. 22. – P. 11–19.
259. Трубачева И.А., Перминова О.А., Шатров С.В. и соавт. Информированность и артериальная гипертензия у взрослого населения г. Томска (популяционное выборочное исследование) // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – Т. 19, № 4. – С. 75-81.
260. Sundstrom J., Arima H., Woodward M. et al. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data // *Lancet*. – 2014. – Vol. 9943, No. 384. – P. 591–598.
261. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. монотерапия или комбинация? // Лечащий врач. – 2016. – № 7. – С. 17-23.
262. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования // Профилактическая медицина. – 2013. – № 6. – С. 25-34.
263. Pinto E. Blood pressure and ageing // *Postgrad Med. J.* – 2007. – Vol. 976, No. 83. – P. 109-114.

264. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 10. – С. 4-12.
265. Hottenga J.J., Boomsma D.I., Kupper N. et al. Heritability and stability of resting blood pressure // Twin Res. Hum. Genet. – 2005. - № 8. – P. 499–508.
266. Levy D., Larson M.G., Benjamin E.J. et al. Framingham Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness // BMC Med. Genet. – 2007. - No. 8. - Suppl 1. – P. S3.
267. Snieder H., Hayward C.S., Perks U. et al. Heritability of central systolic pressure augmentation: a twin study // Hypertension. – 2000. – Vol. 35, No. 2. – P. 574-579.
268. Wang N.Y., Young J.H., Meoni L.A. et al. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168, No. 6. – P. 643-648.
269. Ehret G.B. Genetic factors in the pathogenesis of hypertension. <https://www.uptodate.com/contents/genetic-factors-in-the-pathogenesis-of-hypertension/contributors> // Last time updated: Dec 13 2017. Accessed on-line: June 07 2018.
270. Reule S., Drawz P.E. Heart rate and blood pressure: any possible implications for management of hypertension? // Curr. Hypertens Rep. – 2012. – Vol. 14, No. 6. – P.. 478-784. doi: 10.1007/s11906-012-0306-3. 14.19
271. Morcet J.F., Safar M., Thomas F. et al. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17, No. 12 Pt. 1. – P. 1671–1676.
272. O'Donnell M.J., Mente A., Smyth A. et al. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? // Eur. Heart J. – 2013. – No. 34. – P. 1034—1040.
273. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 5. – С. 42-52.
274. He F.J., MacGregor G.A. Reducing Population Salt Intake Worldwide: From Evidence to Implementation // Progr. Cardiovasc. Dis. – 2010. - No. 52. – P. 363—382. 14.21
275. Cross-national comparisons of the prevalence and correlates of mental disorders. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology // Bull. World Health Organ. – 2000. – Vol. 78, No. 4. – P. 413-426.

276. Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Тер. архив. – 2014. – Т. 86, № 12. -- С. 53-60.
277. Katon W.J. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol. 13, No. 1. - С. 7-23.
278. Sonas B.S., Franks P., Ingram D.D. Are symptoms of anxiety and depression risk factor for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study // *Arch. Fam. Vtd.* – 1997. – No. 6. - P. 43–49.
279. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации // *Российский кардиологический журнал.* - 2015. – Т. 117, № 1. - С. 6-52.
280. Клинические рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // *Российский кардиологический журнал.* – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 103–158. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-103-158>.
281. Клинические рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // *Российский кардиологический журнал.* - 2014. – Т. 112, № 8. - С. 7-37.
282. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. – СПб. : Изд-во Левша. Санкт-Петербург, 2012. – 54 с.
283. Клинические рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // *Российский кардиологический журнал.* – 2014. – Т. 111, № 7. – С. 7-79.
284. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // *Российский кардиологический журнал.* – 2012. – Т. 96, № 4. – Приложение 2.
285. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. и др. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции // *Клин. мед.* - 2016. - Т. 94, № 6. - С. 463–466.
286. Демографический ежегодник России. - 2015. - М., 2015. – 148 с.
287. Яковлева Т.В., Вергазова Э.К. Развитие системы профилактики неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Доклад Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» 2015

[Электронный ресурс]. Режим доступа:

http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Yakovleva_Vergazova_Razvitie_sistemy_profNIZ.pdf.

288. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. – Т. 11, № 1. - С. 5-10.