

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**

УДК: 616.1

№ госрегистрации: АААА-А15-115123110026-3

Уникальный номер научной темы: 0550-2014-0118

Инв.№

УТВЕРЖДАЮ
Решением Ученого совета
Томского НИМЦ
Протокол № 1
от «26» января 2017 г.

Председатель Ученого совета
директор Томского НИМЦ,
академик РАН
Е.Л. Чойнзонов



«26 января» 2017 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)

Шифр работы: 030

Директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
д-р мед. наук, профессор, академик РАН

С.В. Попов
«25» ноября 2016 г.

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

С.В. Попов
«25» ноября 2016 г.

Ученый секретарь НИИ кардиологии
Томского НИМЦ, д-р мед. наук

И.Ю. Ефимова
«25» ноября 2016 г.

Томск - 2016

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

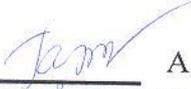
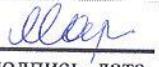
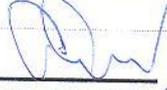
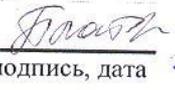
Руководитель темы:

Директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
академик РАН

 С.В. Попов
подпись, дата 21.11.16

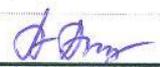
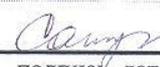
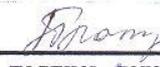
НИИ кардиологии Томского НИМЦ

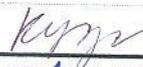
Ответственные исполнители по отделениям:

Научный руководитель НИИ кардиологии, д.м.н., проф., академик РАН	 Р.С. Карпов подпись, дата 21.11.16
Руководитель научного направления НИИ кардиологии, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН	 Ю.Б. Лишманов подпись, дата 21.11.16
Заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, д.м.н., проф.	 С.А. Афанасьев подпись, дата 21.11.16
Заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, д.м.н., проф.	 А.А. Гарганеева подпись, дата 21.11.16
Заведующий отделением артериальных гипертензий, д.м.н., проф.	 В.Ф. Мордовин подпись, дата 21.11.16
Заведующий отделением реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, д.м.н., проф.	 А.Н. Репин подпись, дата 21.11.16
Заведующий отделением функциональной и лабораторной диагностики, д.м.н., проф.	 А.А. Соколов подпись, дата 21.11.16
Заведующий отделением сердечной недостаточности, д.м.н., проф.	 А.Т. Тепляков подпись, дата 21.11.16
Заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, д.м.н., проф.	 В.Ю. Усов подпись, дата 21.11.16
Заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии, д.м.н., проф.	 В.М. Шипулин подпись, дата 21.11.16
Заведующий отделением детской кардиологии, д.м.н.	 И.В. Плотникова подпись, дата 21.11.16
Заведующий отделением популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, д.м.н.	 И.А. Трубачева подпись, дата 21.11.16

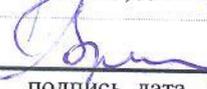
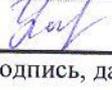
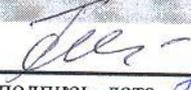
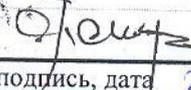
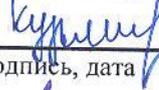
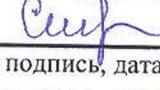
И.о. зав.отделением неотложной кардиологии, д.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	В.В. Рябов
И.о. зав. отделением атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	А.А. Бощенко
И.о. зав. лабораторией радионуклидных методов исследования, д.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	К.В. Завадовский
В.н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, к.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	Т.Е. Суслowa

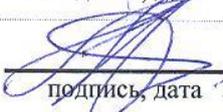
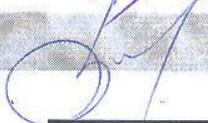
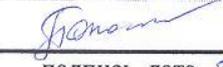
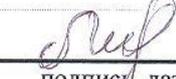
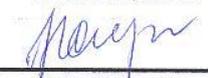
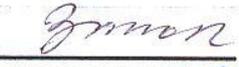
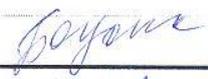
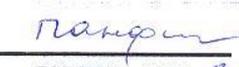
Ответственные исполнители и координаторы по задачам:

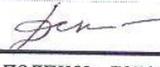
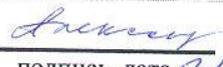
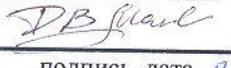
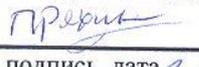
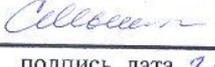
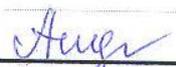
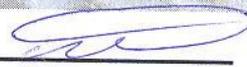
задача 1	и.о. зав. отделением неотложной кардиологии, д.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	В.В. Рябов
задача 2	заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, д.м.н., проф.	 подпись, дата 21.11.16	С.А. Афанасьев
задача 3	с.н.с. отделения сердечной недостаточности, д.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	Е.В. Гракова
задача 4	в.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н., проф.	 подпись, дата 21.11.16	Е.Н.Павлюкова
задача 5	заведующий отделением лабораторной и функциональной диагностики, д.м.н., проф.	 подпись, дата 21.11.16	А.А. Соколов
задача 6	с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, к.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	С.Л. Андреев
задача 7	и.о. заведующего лабораторией радионуклидных методов исследования, д.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	К.В. Завадовский
задача 8	с.н.с. отделения артериальных гипертоний, к.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	Т.М. Рипп
задача 9	заведующий отделением детской кардиологии, д.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	И.В. Плотникова
задача 10	в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, д.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	А.В. Евтушенко
задача 11	в.н.с. отделения сердечно-сосудистой	 подпись, дата 21.11.16	Ю.Ю. Вечерский

	хирургии, д.м.н., проф.	подпись, дата
задача 12	врач клинической лабораторной диагностики, д.м.н.	 Ю.С. Свирко подпись, дата 21.11.16
задача 13	с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, к.м.н.	 М.С. Кузнецов подпись, дата 21.11.16
задача 14	заведующий отделением популяционной кардиологии, д.м.н.	 И.А. Трубачева подпись, дата 21.11.16

Исполнители:

отделение атеросклероза и хронической ИБС	
в.н.с., д.м.н., проф.	 О.А. Кошельская подпись, дата 21.11.16
с.н.с., д.м.н.	 О.Я. Васильцева подпись, дата 21.11.16
с.н.с., д.м.н.	 А.В. Врублевский подпись, дата 21.11.16
н.с., к.м.н.	 О.А. Журавлева подпись, дата 21.11.16
н.с.	 И.В. Винницкая подпись, дата 21.11.16
н.с.	 А.С. Сушкова подпись, дата 21.11.16
врач ультразвуковой диагностики, к.м.н.	 Н.Н. Гладких подпись, дата 21.11.16
аспирант	 А.И. Унашева подпись, дата 21.11.16
отделение артериальных гипертензий	
в.н.с., д.м.н.	 Г.В. Семке подпись, дата 21.11.16
с.н.с., д.м.н.	 С.Е. Пекарский подпись, дата 21.11.16
н.с., к.м.н.	 М.А. Кузьмичкина подпись, дата 21.11.16
н.с., к.м.н.	 В.А. Личикаки подпись, дата 21.11.16
н.с., к.м.н.	 Е.С. Ситкова подпись, дата 21.11.16

Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	А.Ю. Фальковская
отделение неотложной кардиологии		
В.Н.С., Д.М.Н., проф.	 подпись, дата 21.11.16	И.В. Максимов
В.Н.С., Д.М.Н., проф.	 подпись, дата 21.11.16	В.А. Марков
В.Н.С., Д.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	Е.В. Вышлов
Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	Н.В. Белокопытова
Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	С.В. Демьянов
Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	А.Г. Сыркина
отделение сердечно-сосудистой хирургии		
В.Н.С., Д.М.Н., заведующий КХО №1	 подпись, дата 21.11.16	Б.Н. Козлов
В.Н.С., Д.М.Н., заведующий КХО №2	 подпись, дата 21.11.16	Е.В. Кривошеков
С.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	И.В. Пономаренко
Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	С.Л. Михеев
Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	А.Ю. Подоксенов
М.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	Г.Г. Насрашвили
М.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	В.В. Затолокин
врач-детский кардиолог	 подпись, дата 21.11.16	Н.В. Ершова
врач-анестезиолог-реаниматолог, Д.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	Ю.К. Подоксенов
врач сердечно-сосудистый хирург, К.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	В.В. Евтушенко
врач сердечно-сосудистый хирург, К.М.Н.	 подпись, дата 21.11.16	Д.С. Панфилов

врач сердечно-сосудистый хирург, к.м.н.	 К.А. Петлин подпись, дата 21.11.16
врач-анестезиолог-реаниматолог, к.м.н.	 И.А. Мандель подпись, дата 21.11.16
врач анестезиолог-реаниматолог	 О.А. Егунов подпись, дата 21.11.16
врач-анестезиолог-реаниматолог	 Н.О. Каменщиков подпись, дата 21.11.16
врач анестезиолог-реаниматолог	 Д.С. Новиков подпись, дата 21.11.16
аспирант	 Е.А. Александрова подпись, дата 21.11.16
аспирант	 Д.В. Манвелян подпись, дата 21.11.16
аспирант	 А.С. Пряхин подпись, дата 21.11.16
аспирант	 К.А. Смышляев подпись, дата 21.11.16
отделение детской кардиологии	
н.с., к.м.н.	 О.Ю. Джаффарова подпись, дата 21.11.16
с.н.с., д.м.н.	 Л.И. Свинцова подпись, дата 21.11.16
лаборант-исследователь	 А.П. Игнашина подпись, дата 21.11.16
отделение сердечной недостаточности	
с.н.с., к.м.н.	 А.В. Кузнецова подпись, дата 21.11.16
н.с., к.м.н.	 Е.Ю. Пушникова подпись, дата 21.11.16
н.с., к.м.н.	 Ю.Ю. Торим подпись, дата 21.11.16
м.н.с., к.м.н.	 А.В. Андриянова подпись, дата 21.11.16
отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения	
зав. отделением	 А.Е. Баев подпись, дата 21.11.16
отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и	

электрокардиостимуляции

С.Н.С., К.М.Н.


подпись, дата 21.11.16 Р.Е. Баталов

Н.С., К.М.Н.


подпись, дата 21.11.16 Е.В. Борисова

Н.С., К.М.Н.


подпись, дата 21.11.16 И.В. Кистенева

Н.С., К.М.Н.

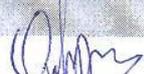

подпись, дата 21.11.16 И.О. Курлов

М.Н.С., К.М.Н.


подпись, дата 21.11.16 М.С. Хлынин

отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний

С.Н.С., Д.М.Н.


подпись, дата 21.11.16 С.А. Округин

Н.С., К.М.Н.


подпись, дата 21.11.16 К.Н. Борель

лаборант-исследователь, аспирант


подпись, дата 21.11.16 Е.А. Кужелева

аспирант


подпись, дата 21.11.16 О.В. Тукиш

отделение популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей

С.Н.С., К.М.Н.

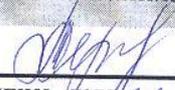

подпись, дата 21.11.16 В.Н. Серебрякова

С.Н.С., К.М.Н.


подпись, дата 21.11.16 В.С. Кавешников

отделение реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Н.С., К.М.Н.

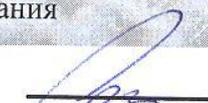

подпись, дата 21.11.16 Т.Н. Сергиенко

М. Н.С., К.М.Н.


подпись, дата 21.11.16 Т.Г. Нонка

лаборатория радионуклидных методов исследования

С.Н.С., К.М.Н.


подпись, дата 21.11.16 В.В. Саушкин

врач-радиолог, К.М.Н.

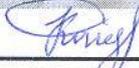

подпись, дата 21.11.16 Ю.В. Саушкина

учебный ординатор, к.м.н.

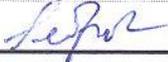

С.С. Гутор
подпись, дата 21.11.16

лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики

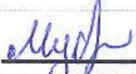
н.с., к.б.н.


Д.С. Кондратьева
подпись, дата 21.11.16

н.с., к.м.н.


Т.Ю. Реброва
подпись, дата 21.11.16

м.н.с., к.м.н.

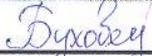

Э.Ф. Муслимова
подпись, дата 21.11.16

лаборант-исследователь, к.м.н.


А.Г. Лавров
подпись, дата 21.11.16

отделение рентгеновских и томографических методов диагностики

с.н.с., д.м.н.


И.Л. Буховец
подпись, дата 21.11.16

н.с., к.м.н.


Т.А. Шелковникова
подпись, дата 21.11.16

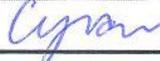
с.н.с., д.м.н.


П.И. Лукьяненко
подпись, дата 21.11.16

с.н.с., к.м.н.


О.Ю. Бородин
подпись, дата 21.11.16

м.н.с., к.м.н.


А.Е. Сухарева
подпись, дата 21.11.16

м.н.с.


Е.Э. Бобрикова
подпись, дата 21.11.16

аспирант

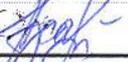

А.С. Максимова
подпись, дата 21.11.16

отделение функциональной и лабораторной диагностики

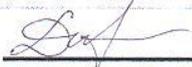
н.с., к.м.н.


И.В. Колодривова
подпись, дата 21.11.16

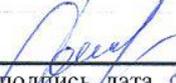
н.с., к.фарм.н.


А.М. Гусакова
подпись, дата 21.11.16

м.н.с., к.м.н.

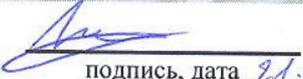
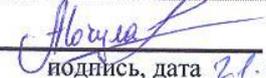

О.Н. Дымбрылова
подпись, дата 21.11.16

н.с.


М.С. Ребенкова
подпись, дата 21.11.16

с.н.с., к.м.н.

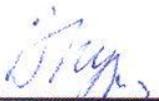

Т.Р. Рябова
подпись, дата 21.11.16

М.Н.С.	 подпись, дата 21.11.16	А.В. Сморгон
зав.отделением, к.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	Г.И. Марцинкевич
лаборатория экспериментальной кардиологии		
заведующий лабораторией, д.м.н., проф.	 подпись, дата 21.11.16	Л.Н. Маслов
лаборант-исследователь	 подпись, дата 21.11.16	А.В. Мочула
патологоанатомическое отделение		
зав.отделением, к.м.н.	 подпись, дата 21.11.16	Ю.В. Роговская

Филиал Томского НИМЦ «Тюменский кардиологический научный центр»

Ответственный исполнитель

директор филиала д.м.н., проф.



подпись, дата
18.11.2016

В.А. Кузнецов

Исполнители

заведующий научным отделом клинической
кардиологии (НОКК), д.м.н., проф.



подпись, дата
18.11.2016

Л.И. Гапон

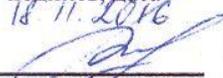
заведующий лабораторией эпидемиологии и
профилактики сердечно-сосудистых заболеваний
(ЛЭП ССЗ) научного отдела инструментальных
методов исследования (НОИМИ), д.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Е.В. Акимова

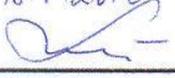
заведующий отделением нарушений ритма сердца
(НРС) НОИМИ, д.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

А.Ю. Рычков

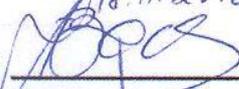
заведующий отделением неотложной кардиологии
НОКК, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Н.А. Мусихина

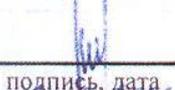
гл. н.с. отделения артериальной гипертензии и
коронарной недостаточности (АГ и КН) НОКК, д.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

А.П. Васильев

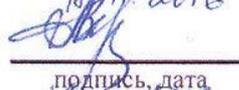
с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

И.А. Велижанина

с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

А.М. Вершинина

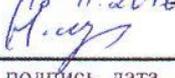
с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Т.И. Петелина

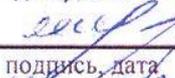
с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Н.П. Шуркевич

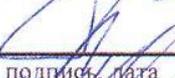
с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики
(ЛИД НОИМИ), д.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Т.Н. Енина

с.н.с. ЛИД НОИМИ, д.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

В.В. Тодосийчук

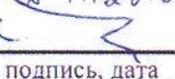
с.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Д.С. Криночкин

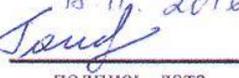
с.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Е.И. Ярославская

с.н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Е.И. Гакова

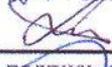
с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Н.Ю. Савельева

с.н.с. отделения НРС НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

В.Е. Харац

с.н.с. отделения НРС НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Г.В. Колунин

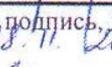
ученый секретарь, к.б.н.



подпись, дата
18.11.2016

Е.А. Мартынова

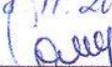
н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

О.Ю. Нохрина

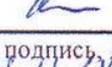
н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Г.С. Пушкарев

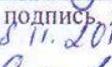
н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

А.М. Солдатова

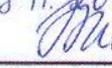
н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

М.М. Каюмова

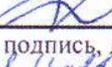
н.с. отделения АГ и КН НОКК, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

О.В. Евдокимова

н.с. отделения АГ и КН НОКК, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Е.Н. Семухина

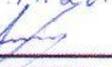
н.с. отделения НРС НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Н.Ю. Хорькова

н.с. отделения АГ и КН НОКК



подпись, дата
18.11.2016

Н.Н. Стрельцова

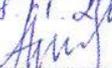
м.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Л.Г. Евлампиева

м.н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

Е.Ю. Загородных

м.н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.с.н.



подпись, дата
18.11.2016

А.М. Акимов

м.н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

О.В. Сенаторова

м.н.с. отделения АГ и КН НОКК, к.м.н.



подпись, дата
18.11.2016

К.С. Авдеева

м.н.с. ЛИД НОИМИ

м.н.с. отделения НРС НОИМИ

Е.Л. Александрович

О.Н. Качалкова

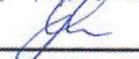
м.н.с. отделения НРС НОИМИ



О.В. Колычева

подпись, дата
18.11.2016

м.н.с. отделения НРС НОИМИ



О.А. Хрушева

подпись, дата
18.11.2016

Внешние соисполнители:

- профессор кафедры морфологии и общей патологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет, д.м.н. И.В. Суходоло
- зав. лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, д.б.н., НИ ТГУ Ю.Г. Кжышковска
- н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ, к.м.н. В.С. Шурупов
- м.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ А.Э. Гамбожапова
- доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н. Е.Н. Березикова
- ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н. С.Н. Шилов
- ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, к.м.н. Л.К. Исаков
- профессор кафедры поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекционных болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО СибГМУ, г.Томск, д.м.н., проф. М.В. Колосова
- доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики КГБУ, г. Красноярск, к.м.н. Д.А. Кужель
- врач ФЦССХ, г. Красноярск Т.Ю. Каретина

РЕФЕРАТ

Отчет 349 стр., 48 рисунков, 88 таблиц, 405 источников, 0 прил.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ, ГИПЕРСИМПАТИКОТОНИЯ, БИОМАРКЕРЫ, НЕОАНГИОГЕНЕЗ, ФИБРОЗ, ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА, ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, КОРОНАРНЫЙ РЕЗЕРВ, МИОКАРДИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ, ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ, БОЛЕЗНИ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА, АТЕРОСКЛЕРОЗ, ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ, РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ, БОЛЕЗНИ ГРУДНОЙ АОРТЫ, ЗАЩИТА ОРГАНОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ, ПЛАЗМЕННОЕ РАССЕЧЕНИЕ ГРУДИНЫ, ПАРАМАГНИТНЫЕ КОНТРАСТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, КОНВЕКЦИОННЫЕ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА, РЕСПОНДЕРЫ, РЕГИСТРЫ, ПРОГНОЗ.

Представлен промежуточный отчет первого года реализации комплексной межинститутской темы научно-исследовательской работы с участием двух структурных подразделений Томского НИМЦ (НИИ кардиологии, г.Томск и филиала Томского НИМЦ «Тюменский кардиологический медицинский центр») и внешних соисполнителей.

Общей целью работы было изучение патогенетических механизмов возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний, начиная с оценки генетических основ и структурно-функциональных изменений клеточных мембран и заканчивая исследованием макроорганных поражений и популяционных аспектов; определение наиболее важных мишеней для диагностики, медикаментозного и немедикаментозного воздействия с целью компенсации и/или регресса патологического процесса.

Начат набор материала по всем 14 запланированным задачам темы, сгруппированных в 5 крупных блоков исследований. Объектом исследования явился: 1) тканевый и клеточный материал, полученный у крупных и мелких лабораторных животных, у человека постмортально и при биопсии сердца; 2) биологические среды (кровь, моча и ряд других) больных; 3) мыши серии Wistar (n=20), беспородные собаки (n=10); 4) 136 здоровых добровольцев, а также 1140 стационарных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (больные с артериальной гипертензией, коморбидной с сахарным диабетом (n=35), больные с резистентной артериальной гипертензией (n=72), острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (n=491), хронической сердечной недостаточностью (n=277), фибрилляцией предсердий (n=155), болезнями грудной аорты (n=110)); 5) неселективная популяция взрослого населения среднеурбанизированного города Западной Сибири (Тюмень, n=2000); 6) 2316 случаев из регистра острого инфаркта миокарда (г.Томск).

Выполнен ряд одномоментных, поперечных простых, сравнительных, множественных сравнительных, когортных, проспективных исследований.

Методы исследования включали клинические, морфологические, микроскопические, иммуногистохимические, полимеразной цепной реакции, иммуноферментные, радиоиммунные, биохимические, сцинтиграфические, томографические, ультразвуковые, функциональные, ангиографические, опросные и некоторые другие. Методы лечения включали ренальную радиочастотную денервацию, катетерную аблацию фибрилляции предсердий, стентирование коронарных артерий, реконструктивные операции на грудной аорте в условиях искусственного кровообращения и циркуляторного ареста, гипоксическо-гипероксическое прекондиционирование, аортокоронарное шунтирование, пластику левого желудочка по принципу triple-V, сердечную ресинхронизирующую терапию и ряд других.

Установлены некоторые новые закономерности субклинического воспалительного процесса при необструктивном поражении коронарных артерий у больных со стабильной и нестабильной стенокардией. Выявлено, что наличие воспалительной реакции в ткани сердца снижает эффективность катетерных методов лечения фибрилляции предсердий, Установлено, что гипотензивный эффект симпатической денервации почек в ранние сроки после вмешательства обратно пропорционален исходному уровню активности симпатической нервной системы. Выявлено, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сывороточный уровень гомоцистеина и полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы ассоциированы с индивидуальным риском развития и тяжестью клинических проявлений, а также с характером течения ХСН, и показатели могут быть рекомендованы в качестве ранних предикторов этих процессов. На основании анализа выборки больных хронической ИБС, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона, идентифицированы генетические предикторы неблагоприятного течения ИБС и резистентности к клопидогрелу и препаратам ацетилсалициловой кислоты. С помощью технологии Speckle tracking Imaging выявлены особенности глобальной и региональной продольной деформации ЛЖ и отдельных слоев стенки ЛЖ в динамике после стентирования коронарных артерий и при ишемической митральной регургитации, разработаны ранние ультразвуковые маркеры повреждения миокарда. Установлены некоторые механизмы структурной перестройки правых камер сердца и сосудов малого круга кровообращения в условиях измененных преднагрузочных и постнагрузочных характеристик сердца при хирургической коррекции сложных врожденных пороков и легочной гипертензии у детей раннего возраста. Разработан алгоритм предоперационных обследований больных с единственным желудочком сердца. У лиц с ХСН установлена способность модулирующего влияния сердечной ресинхронизирующей терапии на вегетативную регуляцию ритма сердца, маркеры иммунного воспаления и апоптоза, определены предикторы ответа на

ресинхронизирующую терапию в виде NT-proBNP, ИЛ-6, СРБ, ФНО- α , Гал-3, индекса MMP-9/TIMP-4 и предикторы отдаленной выживаемости в виде ИЛ-6, Гал-3, адреналина и норадреналина. На основании скинтиграфической оценки перфузии миокарда выявлены особенности ее нарушения при трехсосудистом поражении коронарного русла и в зависимости от анатомической выраженности поражения; разработана оригинальная методика расчета скинтиграфического индекса резерва миокардиального кровотока. Впервые обнаружено, что пациенты с сахарным диабетом и неудовлетворительным контролем гликемии характеризуются повышенной степенью инсулинорезистентности и содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов в крови и повышением концентрации матриксной металлопротеиназы 9. У детей раннего возраста (от 1 месяца до 7 лет) установлено эффективное и безопасное влияние радиочастотной абляции на устранение жизнеугрожающих нарушений ритма сердца независимо от возраста и нозологической формы аритмии. Впервые получены данные, доказывающие адекватность унилатеральной перфузии головного мозга через брахиоцефальный ствол при операциях на грудном отделе аорты, и сведения о морфологическом состоянии отделов аорты проксимальнее и дистальнее визуального поражения. Впервые в эксперименте на мышинных моделях в сравнительном исследовании (контроль, гипоксия, гипероксия, гипоксия-гипероксия) показано наиболее выраженное протективное влияние гипоксически-гипероксического прекодиционирования на размер повреждения миокарда при ишемии и реперфузии. Установлено нарушение функции эндотелия при операциях с искусственным кровообращением и определены маркеры эндотелиальной дисфункции, способные предсказать неблагоприятное течение послеоперационного периода при коронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца. В экспериментальном исследовании у собак получены результаты, доказывающие, что использование плазменного «скальпеля» позволяет с минимальным повреждением и практически бескровно разъединять мягкие ткани при доступе к груди и проводить рассечение костных образований, включая грудину. Этап рассматривается как первый доклинический для последующего использования в торакальной хирургии у человека.

По данным одномоментного популяционного исследования, выполненного среди неорганизованного взрослого (25-64 лет) населения Тюмени, установлены гендерные различия в отношении исследованных психосоциальных факторов риска сердечнососудистых заболеваний в зависимости от социального градиента. По данным регистра острого инфаркта миокарда среди взрослого (старше 20 лет) населения Томска установлено постепенное снижение уровня заболеваемости и смертности населения, и госпитальной летальности от данной патологии в 2014-2015 гг. при относительно стабильном уровне общей летальности больных. Обнаружено прогрессивное увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в возрастной структуре больных острым инфарктом миокарда.

Таким образом, получены предварительные данные по целому ряду разделов исследований, позволяющие сделать вывод о целесообразности продолжения работы по выбранным тематикам. 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 после окончательного завершения темы высокая.

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 N 899 (с изменениями на 16 декабря 2015 года)): П04. Науки о жизни.
- 2) Критическими технологиями Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 года N 899)
 4. Биомедицинские и ветеринарные технологии.
 8. Нано-, био-, информационные, когнитивные технологии.
 22. Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний.
- 3) 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) Пунктом «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» (Томск)
- «Регистр тромбоэмболии легочной артерии» (Томск)
- «Электронная база данных ультразвуковых исследований» (78 000 пациентов) (Томск)
- «Регистр проведенных операций коронарной ангиографии» (22 000 пациентов) (Тюмень)
- «Регистр проведенных операций транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики» (7 545 пациентов) (Тюмень).

СОДЕРЖАНИЕ

Список исполнителей НИР	2
Реферат	13
Содержание	17
Нормативные ссылки	22
Определения, обозначения, сокращения	23
Введение	33
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	42
Блок 1. Этиология, универсальные и уникальные звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний	42
Раздел 1. Воспаление: повреждение, репарация и регенерация.	
Роль воспаления как универсального патогенетического звена атеросклероза, фибрилляции предсердий и фактора, влияющего на эффективность чрескожных коронарных вмешательств и прогноз; потенциальные пути модификации процесса	42
1.1. Патогенетическое значение синдрома воспалительной реакции в развитии ремоделирования сосудистой стенки, усугублении эндотелиальной дисфункции и пролонгировании воспалительного ответа при разных формах ишемической болезни сердца, в том числе после чрескожных коронарных вмешательств с использованием новых технологий	43
1.1.1. Маркеры воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у пациентов с гемодинамически незначимым коронарным стенозом при исходно стабильной и нестабильной стенокардии	43
1.2. Влияние воспалительных заболеваний миокарда, выявленных по результатам эндомиокардиальной биопсии и полимеразной цепной реакции сыворотки крови и миокарда, на эффективность интервенционного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с идиопатической формой аритмии	49
Раздел 2. Вегетативный дисбаланс	
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..	63
2.1 Особенности вегетативной нервной системы у пациентов с артериальной гипертензией, резистентной к медикаментозной терапии, и возможность ее изменения после симпатической денервации почек	63
Раздел 3 Кардиогенетика.	
Определение генетических механизмов развития и прогрессирования и фармакогенетических особенностей терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), в том числе на фоне сахарного диабета	72
3.1 Молекулярно-генетические факторы развития и течения хронической ИБС, в том числе ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, и резистентности к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии	74
3.2 Генетические аспекты развития и прогрессирования сердечной недостаточности. Роль апоптоза и белков саркоплазматического ретикулума в патогенезе ХСН.....	89
3.2.1. Роль гипергомоцистеинемии и генного полиморфизма MTHFR в механизме запрограммированной гибели клеток и дисфункции эндотелия при ХСН	90
3.2.2. Особенности нарушения электромеханического сопряжения кардиомиоцитов и роль кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума при сердечной недостаточности ишемического генеза, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа	105
Блок 2. Механизмы нарушения основных функций сердца и сосудов; пути коррекции	114
Раздел 4. Деформация и контрактильность миокарда у детей и взрослых	114
4.1. Деформация левого желудочка при различных патологических процессах у взрослых лиц	115
4.1.1. Глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении у больных стабильной ИБС при стентировании коронарных артерий	115
4.1.1.1. Динамика глобальной продольной деформации левого желудочка после чрескожного коронарного вмешательства	121

4.1.1.2. Ротация и скручивание левого желудочка после стентирования коронарной артерии	126
4.1.1.3. Механика левого желудочка при однососудистом поражении коронарной артерии	141
4.1.2. Глобальная деформация левого желудочка при ишемической митральной регургитации.....	149
Раздел 5. Давление в легочной артерии и легочная гипертензия.	
Изучение механизмов структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов малого круга кровообращения при врожденных пороках сердца и легочной гипертензии разной этиологии; определение патогенетически обоснованных мишеней для лечения и влияния на прогноз	153
5.1 Оценка структурно-функциональных свойств правого желудочка у больных с функционально единственным желудочком сердца при изменении пред- и постнагрузочных характеристик при естественном течении и этапной хирургической коррекции заболевания	153
Раздел 6. Коронарный и миокардиальный резервы кровотока.....	171
6.1. Изучение состояния резерва миокардиального кровотока при многососудистом поражении коронарного русла и при пограничных стенозах коронарных артерий	171
6.1.1. Оценка влияния атеросклеротического поражения коронарных артерий различной выраженности на состояние миокардиальной перфузии	172
6.1.2. Состояние резерва миокардиального кровотока при многососудистом поражении коронарного русла и при пограничных стенозах венечных артерий	182
Раздел 7. Электрические свойства миокарда; пути их контроля и модификации	189
7.1 Механизмы нарушений основных электрических свойств миокарда (автоматизма, возбудимости и проводимости) при рефрактерных желудочковых аритмиях у детей раннего возраста и их динамика под влиянием и после радиочастотной аблации, выполняемой эндоваскулярно.....	189
Блок 3. Персонализированная кардиология.....	204

Раздел 8. Персонализированные медикаментозные и хирургические подходы к коррекции хронической сердечной недостаточности	204
8.1 Изучение влияния активности системного воспаления, фиброза в миокарде во взаимосвязи с особенностями вегетативной регуляции сердечного ритма у больных ХСН на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии	204
8.1.1. Динамика биомаркеров и функциональных маркеров под влиянием сердечной ресинхронизирующей терапии	207
8.2 Влияние динамики уровня биомаркеров иммунного воспаления, миокардиального фиброза, катехоламинов на выживаемость пациентов с ХСН на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии	217
Раздел 9. Органные поражения при атеросклерозе; мишени терапии и улучшения прогноза	223
9.1 Закономерности формирования структурных сосудистых и органических поражений при атеросклерозе и его факторах риска (артериальной гипертензии, сахарном диабете и других) в зависимости от метаболических нарушений и иммунорегуляторного дисбаланса	223
Блок 4. Трансляционная кардиология: от G1 к G4.....	235
Раздел 10. Механизмы формирования дисфункции митрального клапана и пути ее коррекции. Взаимосвязь структуры и функции митрального клапана и механизмы их нарушений при поражении ишемического и неишемического генеза	235
Раздел 11. Болезни аорты и ее ветвей Фундаментальное обоснование новых принципов хирургического лечения болезней аорты и ее ветвей	236
11.1 Оценка влияния интраоперационной защиты головного и спинного мозга и морфогистологических характеристик стенки аорты в различных ее сегментах на исходы реконструктивных операций на грудной аорте; сформировать критерии прогноза ..	236
Раздел 12. Механизмы защиты жизненно важных органов при операциях с искусственным кровообращением. Патофизиологическое обоснование профилактики и лечения ишемических и реперфузионных повреждений сердца, головного мозга и других жизненно-важных органов при кардиохирургических	

операциях с помощью физических факторов и фармакологических агентов	247
12.1 Изучение состояния функции эндотелия сосудов у кардиохирургических пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения	248
12.2 Защита миокарда от ишемическо-реперфузионного повреждения при моделировании острого инфаркта в эксперименте	254
Раздел 13. Доклиническое и клиническое обоснование новых способов визуализации и хирургического лечения в кардиологии	259
13.1 Изучение влияния холодноплазменного воздействия на костную ткань животных в эксперименте в остром тесте и раннем послеоперационном периоде и обоснование его применения при проведении срединной стернотомии	259
Блок 5. Популяционная и профилактическая кардиология	265
Раздел 14. Популяционная и профилактическая кардиология. Популяционные закономерности традиционных и новых факторов риска среднечерно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наиболее важные факторы, влияющие на развитие «конечных точек», включая сердечно-сосудистую смертность, в когортных исследованиях	265
14.1. Гендерные различия распространенности психо-социальных факторов риска ССЗ и их ассоциация с социальным градиентом на популяционном уровне у взрослого населения среднеурбанизированного города Западной Сибири	267
14.2. Особенности эпидемиологической ситуации в отношении заболеваемости, летальности и смертности от острого инфаркта миокарда среди взрослого городского населения (старше 20 лет) по данным Регистра острого инфаркта миокарда	292
Заключение	299
Список опубликованных работ	300
Список использованных источников	317

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

Руководством при составлении настоящего отчета служили следующие нормативные документы:

- Правила подготовки нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти и их государственной регистрации (в ред. Постановлений Правительства РФ от 13.08.1997 г. № 1009, с изменениями от 11.12.1997 г. № 1538, 06.11.1998 г. № 1304, от 11.02.1999 г. № 154, от 30.09.2002 г. № 715, от 07.07.2006 г. № 418, от 29.12.2008 г. № 1048, от 17.03.2009 г. № 242, от 20.02.2010 г. № 336).
- Постановление Правительства Российской Федерации от 15 июня 2009 г. № 477 «Об утверждении Правил делопроизводства в федеральных органах исполнительной власти».
- ГОСТ 7.32-2001 «Отчет о научно-исследовательской работе»
- ГОСТ Р 1.4-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Основные положения»
- ГОСТ Р 1.5-2004 «Стандартизация в Российской Федерации. Стандарты национальные Российской Федерации. Правила построения, изложения, оформления и обозначения».
- ГОСТ Р 1.1.003-96 «Общие требования к построению, изложению и оформлению нормативных и методических документов системы государственного санитарно-эпидемиологического нормирования. Руководство».
- ГОСТ Р 8.563-96 «Государственная система стандартизации Российской Федерации. Порядок разработки государственных стандартов».
- ГОСТ Р 8.010-99 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

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

1. Радиочастотная абляция - это 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 ЭхоКГ трехмерная эхокардиография
- ^{99m}Tc технеций 99 m
- ABI R/L лодыжечно-плечевой индекс
- CaCl₂ кальция хлорид
- CAVI сердечно-лодыжечный васкулярный индекс
- CD кластер дифференцировки
- CD 68 кластер дифференцировки, макросиалин, экспрессирован на поверхности моноцитов и макрофагов
- CD3 маркер Т-лимфоцитов
- CD45 общий лейкоцитарный антиген
- Cr среднее значение счета импульсов с области миокарда ЛЖ в условиях функционального покоя
- Cs среднее значение счета импульсов с области миокарда ЛЖ при проведении фармакологического стресс-теста
- Cut-off Value пограничное значение
- ECST European Carotid Surgery Trial
- EPSS митрально-септальная сепарация
- Fisher exact p уровень значимости точного критерия Фишера
- FoxP3 forkhead box P3
- H/Md коэффициент «сердце-средостение» отсроченный

– H/Me	коэффициент «сердце-средостение» ранний
– HbA1c	гликозилированный гемоглобин
– HF	спектральная мощность высокочастотного компонента вариабельности сердечного ритма
– HRP-DAB	horseradish peroxidase - 3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза хрена - 3,3'- диаминобензидин
– ivc'	сегментарное время изоволюмического сокращения
– Lac	лактат
– LF	спектральная мощность низкочастотного компонента вариабельности сердечного ритма
– LI	маркёр активности симпатического звена
– MMP	– матриксная металлопротеиназа
– Mn-ДЦТА	Mn-диаминоциклогексантетраацетат
– NaCl	натрия хлорид, физиологический раствор
– NO	оксид азота
– NO ₂	нитриты
– NO ₃	нитраты
– NO _x	суммарная концентрация метаболитов
– NT-proBNP	натрий-уретический пептид, фракция BRAIN
– NYHA	Нью-Йоркская классификация кардиологов
– PA	легочная артерия
– PV	легочная вена
– PW TDI	цветовой импульсно-волновой тканевой доплер
– Qp	легочной кровотока
– R-AI	индекс аугментации
– Rp	легочное сопротивление
– rSO ₂	регионарная церебральная сатурация
– RT	режим изображения синхронизации ткани
– SaO ₂	содержание кислорода в крови
– SR	скорость деформации миокарда
– SDS	summed Difference Score; разница в сумме баллов нарушения перфузии миокарда между нагрузкой и покоем
– Sr	интегральная активность радиофармпрепарата в полости ЛЖ, зафиксированная в условиях функционального покоя

- SRS сумма баллов нарушения перфузии миокарда в покое
- SSS summed Stress Score; сумма баллов нарушения перфузии миокарда на нагрузке
- 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
- TIMP тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ
- Total Difference площадь стабильного дефекта перфузии Extent (Fixed%)
- Total Difference площадь интактного миокарда Extent (Nml%)
- Total Difference площадь преходящего дефекта перфузии Extent (reversibility%)
- Total Rest Extent площадь дефекта перфузии в покое
- Treg – T Treg – T
- WPW синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
- WR скорость вымывания радиофармпрепарата до операции
- β трансформирующий фактор роста
- АВ атриовентрикулярный
- АВС атриовентрикулярное соединение
- АВРТ атриовентрикулярная реципрокная тахикардия
- АБУРТ атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия
- АГ артериальная гипертония
- АД артериальное давление
- Адр адреналин
- АДФ аденозиндифосфа
- АКМП аритмогенная кардиомиопатия
- АКШ аортокоронарное шунтирование
- Ао аорта
- АО абдоминальное ожирение
- АОЗ антиоксидантная защита

– АОП	активная антиортостатическая проба
– АПГМ	антеградная перфузия головного мозга
– Апо А-I	аполипопротеин А-I
– Апо В	аполипопротеин В
– АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
– АСБ	атеросклеротическая бляшка
– АСК	ацетилсалициловая кислота
– БАБ	бета-адреноблокаторы
– БПВ	большая подкожная вена
– БСЖК	белок, связывающий жирные кислоты
– БЦС	брахицефальный ствол
– ВА	восходящая аорта
– ВВФСУ	время восстановления функции синусового узла
– ВНС	вегетативная нервная система
– ВПГЧ	вирус простого герпеса человека
– ВС ЭФИ	внутрисердечное электрофизиологическое исследование
– ВСА	внутренняя сонная артерия
– ВСР	вариабельность сердечного ритма
– ВСС	внезапная сердечная смерть
– Вч-СРБ	высокочувствительный С реактивный белок
– ВЭБ	вирус Эпштейн-Барра
– ВЭМ	велозргометрия
– Гал-3	галектин-3
– ГБ	гипертоническая болезнь
– ГГП	гипоксическое-гипероксическое прекондиционирование
– ГиперП	гипероксическое прекондиционирование
– ГипП	гипоксическое прекондиционирование
– ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
– ГМ	головной мозг
– ГМК	гладкомышечные клетки
– ГХС, ГЛП	гиперхолестеринемия, гиперлипидемия
– ГЦ	гомоцистеин
– ДАД	диастолическое артериальное давление

– ДАТ	двойная антиагрегантная терапия
– ДЗЛА	давление заклинивания легочной артерии
– ДКПС	двунаправленное каво-пульмональное соединение
– ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
– ДП	дефект перфузии
– ДПЖС	дополнительное предсердно-желудочковое соединение
– ЖКБ	желчнокаменная болезнь
– ЖТ	желудочковая тахикардия
– ЖЭС	желудочковая экстрасистолия
– ЗД	здоровые добровольцы
– ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
– ИА	индекс атерогенности
– ИАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
– ИБС	ишемическая болезнь сердца
– ИВЛ	искусственная вентиляция легких
– ИК	искусственное кровообращение
– ИЛ-1 β	интерлейкин-1 β
– ИЛ-6	интерлейкин-6
– ИЛ-8	интерлейкин-8
– ИМ	инфаркт миокарда
– ИМбпST	инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
– КИМ	толщина комплекса интима-медия
– ИКМП	ишемическая кардиомиопатия
– ИММ	индекс массы миокарда
– ИМпST	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
– ИМТ	индекс массы тела
– ИНРС	идиопатическое нарушение ритма сердца
– иРМК	индекс резерва миокардиального кровотока
– КА	коронарные артерии
– КАГ	коронарная ангиография
– КАС	каротидный атеросклероз
– КАХА	катехоламины
– КВВФСУ	корригированное время восстановления функции синусового узла

– КВГ	коронаровентрикулография
– КДД	конечное диастолическое давление
– КДО	конечный диастолический объем
– КДР	конечно–диастолический размер
– КМП	кардиомиопатия
– КМЦ	кардиомиоцит
– КС	коронарный синус
– КСР	конечно–систолический размер
– КСО	конечный систолический объем
– КТ	компьютерная томография
– кЭв	килоэлектронвольт
– ЛА	легочная артерия
– ЛВ	легочные вены
– ЛЖ	левый желудочек
– ЛКА	левая коронарная артерия
– ЛП	левое предсердие
– ЛП (а)	липопротеин (а)
– ЛПОНП	холестерин липопротеинов очень низкой плотности
– ЛучА	лучевая артерия
– мАс	миллиампер всекунду
– МАУ	микроальбуминурия
– МБТШ	модифицированный Блелок-Тауссиг шунт
– МДА	малоновый диальдегид
– мЗв	миллизиверт
– МЖП	толщина межжелудочковой перегородки
– МИБИ	метоксиизобутилизонитрил
– МИБК	метаиодбензилгуанидин
– МоК	мозговой кровоток
– МК	митральный клапан
– ММ	масса миокарда
– ММР-9	матриксная металлопротеиназа 9
– МР	митральная регургитация
– МР	магнитно-резонансная

– МРТ	магниторезонансная томография
– МС	метаболический синдром
– МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
– МТГФР	метилентетрагидрофолатредуктаза
– НЖЭС	наджелудочковая экстрасистолия
– НОМА	homeostatic model assessment
– НРС	нарушение ритма сердца
– НС	нестабильная стенокардия
– НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
– НУП	натрийуретический пептид
– ОА	огибающая артерия
– ОИМ	острый инфаркт миокарда
– ОКС	острый коронарный синдром
– ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
– ОСА	общая сонная артерия
– ОСН	острая сердечная недостаточность
– ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
– ОХС	общий холестерин
– ОШ	отношение шансов
– ПА	почечные артерии
– ПБЛНПГ	полная блокада левой ножки пучка Гиса
– ПДРФ-анализ	анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов
– ПЖ	правый желудочек
– ПЖдл	правый желудочек, длина
– ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
– ПКА	правая коронарная артерия
– ПМ	папиллярная мышца
– ПМН	перфузионно-метаболическое несоответствие
– ПНА	передняя нисходящая артерия
– ПОЛ	перекисное окисление липидов
– ПП	правое предсердие
– ППТ	площадь поверхности тела
– ПЦР	полимеразная цепная реакция

– ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
– РАГ	резистентная артериальная гипертензия
– РОИМ	регистр острого инфаркта миокарда
– РФП	радиофармпрепарат
– РЧ	радиочастотный
– РЧА	радиочастотная абляция
– РЧД	радиочастотная денервация
– СА	сонная артерия
– САД	систолическое артериальное давление
– СВТ	суправентрикулярная тахикардия
– СГЛОС	синдром гипоплазии левых отделов сердца
– СД	сахарный диабет
– СДН	симпатическая денервация почек
– СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
– СДПЖ	систолическое давление в правом желудочке
– Сути	суточный индекс
– СИ	сердечный индекс
– СИ	суточный индекс
– СКАД	самоконтроль АД
– СКФ	скорость клубочковой фильтрации
– СЛП	стент с лекарственным антипролиферативным покрытием
– СМАД	суточное мониторирование артериального давления
– СН	сердечная недостаточность
– СНС	симпатическая нервная система
– СОД	супероксиддисмутаза
– СПОН	синдром полиорганной недостаточности
– СР	саркоплазматический ретикулум
– СРБ	С-реактивный белок
– СРТ	сердечная ресинхронизирующая терапия
– СРТ-Д	сердечная ресинхронизирующая терапия в сочетании с кардиоверсией-дефибрилляцией
– СРКТ	спиральная рентгеновская компьютерная томография
– СРПВ (PWV-	скорость распространения пульсовой волны

R/L)	
– СС	стабильная стенокардия
– ССЗ	сердечнососудистые заболевания
– ССО	сердечнососудистые осложнения
– ССС	сердечнососудистая система
– СССУ	синдром слабости синусового узла
– СТ	спекл трэкинг
– СтН	стенокардия напряжения
– ТАГ	триацилглицерол
– ТГ	триглицериды
– ЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
– Т6Х	тест шестиминутной ходьбы
– ТИ	трофический индекс
– ТКПС	тотальное кавопульмональное соединение
– ТФН	толерантность к физическим нагрузкам
– УЗ	ультразвук, ультразвуковой (-ая)
– УО	удельный объем
– УПП	ушко правого предсердия
– ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
– ФДГ	фтордезоксиглюкоза
– ФЖ	фибрилляция желудочков
– ФК	функциональный класс
– ФКМК	фиброзное кольцо митрального клапана
– ФМПДК	фенилметилпентадекановая кислота
– ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
– ФП	фибрилляция предсердий
– ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
– ХС ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
– ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
– ХСН	хроническая сердечная недостаточность
– ЦА	циркуляторный арест
– ЦВД	центральное венозное давление
– ЦОГ	циклооксигеназа

– ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
– ЧСС	частота сердечных сокращений
– ШОКС	шкала оценки клинического состояния
– ЭД	эндотелиальная дисфункция
– ЭЖТ	эпикардальная жировая ткань
– ЭКГ	электрокардиография
– ЭКС	электрокардиостимулятор
– ЭМБ	эндомиокардиальная биопсия
– ЭТ-1	эндотелин-1
– ЭхоКГ	эхокардиография

Статистический анализ

M – 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 5 лет продолжают демонстрировать стабильно высокий профиль научного интереса. Это во многом связано с тем, что заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) в мире остаются ведущей причиной смертности 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 будут оставаться одними из самых приоритетных.

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 гипертензия, атеросклероз и их осложнения. Анализ мировой публикационной активности за последние 5 лет (2010-2014 гг.) показывает, что ведущие кардиологические нозологии (острый инфаркт миокарда (ОИМ), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, (ИБС), артериальная гипертензия (АГ)) остаются в топе ведущих мировых исследуемых трендов. Нозологический подход к пониманию механизмов развития и прогрессирования процесса существенно облегчает принятие последующего клинического решения. Однако в последнее время в мировой кардиологии, в отличие от России, регистрируется смещение научного интереса от изучения отдельных нозологических форм к позициям, затрагивающим глобальные социальные показатели, коморбидные состояния и междисциплинарные сферы, а именно:

- сердечно-сосудистой смертности (рост числа публикаций с 2010 до 2014 г. на 25% с 4400 до 5800 по базе Scopus);
- исследованиям в области современных методов диагностики, обработки информации и биоинженеринга;
- коронарной недостаточности;
- сердечной недостаточности (рост числа публикаций с 2010 до 2014 г. с 3800 до 4100);
- нарушениям ритма сердца, особенно фибрилляции предсердий (рост числа публикаций с 2010 до 2014 г. с 1800 до 2650);
- сахарному диабету и метаболизму;

- патологии аортального клапана и грудной аорты (в первую очередь, аортального стеноза, рост числа публикаций с 2010 до 2014 г. с 1250 до 1700);
- патологии митрального клапана;
- легочной артериальной гипертензии.

Кроме того, 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 (рис. 1). 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 (табл. 1).

2016 год является первым годом выполнения научно-исследовательской работы (НИР). Поэтому цельные фрагменты исследований, поддающиеся корректному статистическому анализу, осмыслению и обсуждению, получены в каждом из 14 разделов исследований, но только по отдельным подзадачам (см. ниже). По остальным подзадачам идет активный набор научного материала, результаты НИР по этим фрагментам будут представлены в 2017 и 2018 гг.

Основные блоки НИР с разделами с указанием статуса выполнения представлены ниже. Жирным шрифтом выделены подзадачи, результаты НИР по которым составляют основу отчета за 2016 год.

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

Раздел 1. Воспаление: повреждение, репарация и регенерация

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

Рисунок 1 - Основные блоки и разделы темы НИР, запланированной на 2016-2020 гг.

Таблица 1 - Характеристики типов исследования по задачам

№ раздела	Лаб. животные	Морф. материал человека	Биосреды	Клинические исследования									
				Здоровые	ИБС, АГ	ОИМ	НРС	Аорта и ветви	ХСН	Пороки	Кардиты кардиомиопатии	ТЭЛА или ФР ТЭЛА	
1		+	+		+		+						
2	+	+	+		+		+		+				
3		+	+		+		+	+	+				
4		+	+	+	+				+		+		
5		+								+			+
6		+	+		+				+				
7					+								
8			+		+								
9		+	+		+		+						
10		+		+						+	+		
11		+	+		+			+		+			
12	+	+	+		+			+	+				
13	+	+	+										
14										+			

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.

1.1. Определить патогенетическое значение синдрома воспалительной реакции в развитии ремоделирования сосудистой стенки, усугублении эндотелиальной дисфункции и пролонгировании воспалительного ответа при артериальной гипертензии и разных формах ишемической болезни сердца, в том числе после чрескожных коронарных вмешательств с использованием новых технологий.

1.2. Проверить гипотезу пластичности моноцитов/макрофагов и определить ее значение в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца.

1.3. Определить влияние воспалительных заболеваний миокарда, выявленных по результатам эндомикардиальной биопсии и полимеразной цепной реакции сыворотки крови и миокарда, на эффективность интервенционного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с идиопатической формой аритмии.

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.

2.1. Оценить сопряженность β -адренореактивность мембран эритроцитов периферической крови с общей адренореактивностью организма у больных ХСН тяжелых функциональных классов.

2.2. Выявить гуморальные и клеточные маркеры вегетативного дисбаланса миокарда и оценить их диагностическую значимость при хирургическом лечении нарушений ритма сердца.

2.3. Изучить особенности вегетативной нервной системы у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, и их динамику после симпатической денервации почечных артерий.

Раздел 3. Кардиогенетика

Задача раздела 3: Определить генетические механизмы развития и прогрессирования и 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).

- 3.1. Выявить молекулярно-биохимические механизмы ишемического и/или постинфарктного Fas-лиганд-опосредованного апоптоза и ремоделирования миокарда в зависимости от гендерной принадлежности в проспективном однолетнем исследовании.
- 3.2. **Оценить ассоциации генетических полиморфизмов генов** белка p53 и каспазы-8, генов антиоксидантной системы, мозгового натрийуретического пептида, фактора роста эндотелия сосудов, интерлейкина-6, **метилентетрагидрофолат-редуктазы**, матриксной металлопротеиназы 3, тромбоцитарного гликопротеина-1bA и рецептора эндотелина-1 типа A с течением коронарной и сердечной недостаточности; выделить ключевые генетические детерминанты, определяющие развитие эндотелиальной дисфункции, ишемической дисфункции и структурных нарушений миокарда с целью идентификации ранних предикторов прогрессирования ХСН и отдаленного прогноза.
- 3.3. Определить вклад полиморфизмов гена апо-Е липопротеидов в механизмы индивидуальной чувствительности к гипохолестеринемическим и плейотропным эффектам синтетических статинов нового поколения при длительной профилактической терапии, направленной на предотвращение прогрессирования ишемической и диабетической кардиопатии.
- 3.4. **Оценить ассоциации полиморфизмов генов АПФ, СYP450, генов рецепторов тромбоцитов с неблагоприятным течением хронической ИБС, их влияние на механизмы резистентности к аспирину и клопидогрелу, в том числе в сопоставлении с фоновой патологией (сахарный диабет второго типа, депрессивные расстройства).**
- 3.5. Выявить связь полиморфизма генов Ca²⁺-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума (Ca²⁺-АТФ-азы, рианодиновых рецепторов кальсиквестрина) с наличием фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла и сахарным диабетом II типа; определить генетические предикторы эффективности лечебных подходов.

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.

- 5.1. **Оценить структурно-функциональные свойства правого желудочка у больных с функционально единственным желудочком сердца при изменении пред- и**

постнагрузочных характеристик при естественном течении и этапной хирургической коррекции заболевания.

- 5.2. Выявить особенности структурно-геометрических и функциональных характеристик сердца у лиц с тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии и хронической обструктивной болезнью легких; оценить ранние признаки и динамику развития лёгочной гипертензии.

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.

- 6.1 Оценить влияние различной степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий на состояние миокардиальной перфузии.
- 6.2 Изучить состояние резерва миокардиального кровотока при многососудистом поражении коронарного русла и при пограничных стенозах венечных артерий.**
- 6.3 Определить вклад стенозирования магистральных коронарных артерий различной выраженности, микрососудистого и сочетанного макро- и микрососудистого поражения коронарного русла в развитие коронарной недостаточности.

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 аблации, выполняемой эндоваскулярно и на открытом сердце, у лиц разных возрастных групп.

- 7.1 На основании единой системы мониторинга и клинико-функционального обследования детей и подростков установить патологические процессы, ассоциированные с риском развития внезапной сердечной смерти.
- 7.2 Провести фундаментальное проспективное исследование детей, которым была выполнена радиочастотная аблация в раннем возрасте, с целью получения информации, подтверждающей или опровергающей полученные в эксперименте данные о проаритмогенных свойствах растущих участков радиочастотных повреждений с ростом ребенка.**
- 7.3 Изучить изменения физико-химических свойств внутриклеточной среды и мембран клеток под влиянием оригинальной методики радиочастотного воздействия на кардиомиоциты и элементы проводящей системы на открытом сердце при тахикардиях; разработать предикторы эффективного воздействия.

Блок 3. Персонализированная кардиология

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

Задача раздела 8: Определить роль функциональных факторов и биомаркеров, включая тканевые, клеточные и молекулярные, в оценке прогноза и эффективности терапевтической, интервенционной и хирургической коррекции ишемической кардиомиопатии и ХСН.

8.1 Выявить и комплексно оценить значимость тканевых, клеточных и молекулярных маркеров ремоделирования сердца при ишемической кардиомиопатии; оценить влияние консервативного и оперативного лечения у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза на энергетическую работу сердца и гемодинамику.

8.2 Изучить активность системного воспаления, развития фиброза в миокарде во взаимосвязи с особенностями вегетативной регуляции сердечного ритма у больных ХСН на фоне СРТ; определить патогенетические мишени для ответа на СРТ.

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

Задача раздела 9: Установить закономерности формирования структурных сосудистых и органических 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.

11.1. Оценить влияние интраоперационной защиты головного и спинного мозга и морфогистологических характеристик стенки аорты в различных ее сегментах на исходы реконструктивных операций на грудной аорте, в том числе с использованием гибридных технологий; сформировать критерии прогноза.

11.2. Изучить морфологические, контрактильные и биофизические характеристики аутоартериальных и аутовенозных графтов после эндоскопического метода выделения с

целью минимизации травматизации нижних и верхних конечностей и оптимизации графта.

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.

13.1. Осуществить вычислительное моделирование кинетики контрастных препаратов при визуализации атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей при магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастным усилением, на основе количественных морфометрических данных, и синтезировать для этих целей специализированный контрастный препарат на основе квантовохимического моделирования структуры и функциональных свойств циклических и линейных полиацетатных комплексов марганца и железа.

13.2. Изучить влияние холодноплазменного воздействия на костную ткань животных в эксперименте в остром тесте и раннем послеоперационном периоде и обосновать его применение при проведении срединной стернотомии.

Блок 5.

Раздел 14. Популяционная и профилактическая кардиология

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

14.1. 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 .

- 14.2. Определить гендерные различия взаимосвязей распространенности конвенционных факторов риска ИБС, субъективно-объективного показателя здоровья и психосоциальных факторов в открытой популяции.**
- 14.3. В когортных исследованиях у лиц, перенесших инфаркт миокарда, и у пожилых больных оценить вклад наиболее важных детерминант, включая варианты оказания помощи, в прогноз заболевания.**

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

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

Раздел 1. Воспаление: повреждение, репарация и регенерация

Роль воспаления как универсального патогенетического звена атеросклероза, фибрилляции предсердий и фактора, влияющего на эффективность чрескожных коронарных вмешательств и прогноз; потенциальные пути модификации процесса

В последнее время асептическое воспаление сосудистой стенки и миокарда и его последствия все чаще рассматриваются в качестве клеточно-молекулярной основы атерогенеза и коморбидных патологий, постинфарктного ремоделирования сердца и дифференцированного ответа на терапию [1]. Воспалительный процесс является следствием универсальной ответной реакции эндотелия на повреждающее действие различных по своей природе факторов (известных как факторы риска) и может протекать как в виде генерализованного поражения и хронического системного процесса, так и острого локального поражения [2].

Одной из наиболее подвижных моделей для изучения вклада острого и хронического асептического воспаления служит категория больных с атеросклерозом, в первую очередь, хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), и факторами риска атеросклероза, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), приводящее к искусственному нарушению целостности покрышки атеросклеротической бляшки. Результаты многочисленных исследований показали, что у больных с разными формами ИБС и АГ существует четкая взаимосвязь течения заболевания и риска развития неблагоприятных событий с биомаркерами воспаления. При этом повышение уровней многих провоспалительных и воспалительных маркеров свидетельствует не только о наличии и выраженности системного воспаления, но и отражают роль процесса в дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием. В последние годы существенно возросло количество чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных со стабильной ИБС. Травматизация интимы сосуда при ЧКВ служит дополнительным стимулом для активации асептического воспаления и его пролонгирования, являясь одной из причин атеротромботических перипроцедуральных осложнений и рестенозирования в ближайшие 3-6 месяцев. Благодаря появлению новых типов стентов для ЧКВ, включая биодеградируемые, появилась возможность повлиять на характер и выраженность воспалительного ответа. Поэтому изучение патогенетического значения синдрома асептического воспаления в процессах ремоделирования сосудистой стенки, изменения эндотелиальной функции у больных с разными

формами ИБС, а также дифференцированном ответе на ЧКВ со стентированием и современные схемы двойной антитромбоцитарной терапии продолжают оставаться в сфере научного интереса.

Процессы воспаления играют немаловажную роль и в структурном ремоделировании предсердий при их фибрилляции (ФП), которая относится к числу одной из наиболее распространенных форм нарушений ритма сердца [3, 4]. Так, у пациентов с идиопатической формой ФП нередко обнаруживают воспалительную инфильтрацию в миокарде предсердий [5], а также увеличение концентрации биомаркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов и цитокинов) в сыворотке крови [6]. Вместе с тем, у этой группы пациентов объяснить появление клеточной инфильтрации и увеличение маркеров воспаления только наличием ФП без присутствия инфекционного агента очень сложно. Нередко под маской идиопатической ФП кроется нераспознанное поражение миокарда, наиболее часто - хронический миокардит, протекающий без ярких клинических проявлений [7]. Подтверждение активного миокардита, наличие которого можно заподозрить по совокупности минимальных клинических и лабораторно-инструментальных признаков с помощью эндомикардиальной биопсии дает основание с успехом проводить противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию. Как показывают исследования, пациенты с идиопатической формой ФП с проведенными им радиочастотной аблацией и эндомикардиальной биопсией, имеют гистологически подтвержденный миокардит и лимфоидную инфильтрацию, а также вирусную инвазию. Однако неясно, что происходит в миокарде этих пациентов после интервенционного вмешательства. В связи с этим важной задачей представляется определение влияния асептического и инфекционного воспаления в миокарде на эффективность интервенционного лечения у пациентов с идиопатической формой ФП.

1.1 Патогенетическое значение синдрома воспалительной реакции в развитии ремоделирования сосудистой стенки, усугублении эндотелиальной дисфункции и пролонгировании воспалительного ответа при разных формах ишемической болезни сердца, в том числе после чрескожных коронарных вмешательств с использованием новых технологий

1.1.1 Маркеры воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у пациентов с гемодинамически незначимым коронарным стенозом при исходно стабильной и нестабильной стенокардии

Большинство атеросклеротических бляшек у пациентов с ИБС стабильны в течение длительного времени, однако механизмы и маркеры развития нестабильности-уязвимости бляшки являются предметом дальнейшего изучения.

Целью данного фрагмента исследования явилось проведение сравнительного анализа

маркеров воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у пациентов с пограничным стенозом коронарных артерий при исходно стабильной (СС) и нестабильной стенокардии (НС).

Материал и методы исследования: из общего количества пациентов с пограничным стенозом коронарных артерий (30–70% от диаметра) (n=48) выделены 2 группы в зависимости от варианта течения ИБС на исходном этапе исследования: СС (n=31) и НС (n=17). Объем диагностических мероприятий для пациентов включал клиническое обследование, лабораторную биохимическую диагностику и инструментальные методы оценки состояния коронарного кровообращения - ЭКГ в 12 стандартных отведениях и селективную коронарную ангиографию.

Диагностика формы ИБС и сопутствующей патологии проводилась в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов. Критериями исключения явились: наличие в анамнезе в течение последних 6 месяцев острого нарушения мозгового кровообращения; хронической сердечной недостаточности (ХСН) функционального класса (ФК) IV (по NYHA); состояние декомпенсации сахарного диабета (СД); наличие онкологических заболеваний.

Коронарную ангиографию выполняли из феморального доступа по стандартной методике M. Judkins (1967 г.) с помощью ангиографических комплексов «Diagnost ARC A», «Poly diagnost C», «Integris Allura»-Phillips-Голландия. Оценивали максимальный процент стенозирования пораженных коронарных артерий (КА). Пограничными считали стенозы от 30 до 70% от диаметра коронарных артерий (КА).

Биохимический спектр параметров липидного обмена определяли в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария). Определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой, низкой плотностей (ЛПВП, ЛПНП) - энзиматическим колориметрическим методом; концентрации аполипопротеинов А-I (Апо А-I), аполипопротеинов В (Апо В), липопротеинов а (Лп (а)) - методом иммунотурбидиметрии с помощью аналитических наборов «Roche Diagnostics Gmb» (Германия).

В качестве биохимических маркеров воспаления определяли концентрацию высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) - иммунотурбидиметрическим методом, с использованием аналитических наборов «С-reactive protein hs» (BioSystem, Испания), на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «Clima MC-15» (Испания); интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), ФНО- α и гомоцистеин - методом твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа на аналитических наборах: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , homocystein, на анализаторе «IMMULITE 1000» (Siemens Diagnostics, США), методом «иммуноферментного сэндвича» - растворимый CD40 - лиганд (sCD40 L) с использованием наборов Human sCD40L Elisa на анализаторе Bender MedSystems, матриксную металлопротеиназу-9 (ММР-9), и ингибитор активности матриксной металлопротеиназы (ТИМР-1)

с помощью наборов фирмы «Bender MedSystems and Bioscience company».

Расчетным путем были определены: холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)=ТГ/2,2; индекс атерогенности (ИА) = ОХС - ЛПВП/ЛПВП; коэффициент атерогенности = Апо В/Апо А-1.

Оценка показателей функциональной активности эндотелия в сыворотке крови включала определение уровня нитритов на биохимическом анализаторе «Humalyzer 2000 Human» (Германия) и эндотелина-1 - на иммуноферментном полуавтоматическом анализаторе «Dynatech» (Германия). Забор крови осуществляли из периферической вены локтевого сгиба исходно - перед КАГ.

Все пациенты 1-й и 2-й групп до поступления в стационар находились на стандартной терапии: нитраты пролонгированного действия, ингибиторы АПФ, β -блокаторы, дезагреганты, блокаторы кальциевых каналов, диуретики и статины.

Группы пациентов с пограничным стенозом КА вне зависимости от варианта ИБС на исходном этапе исследования оказались сопоставимы по ряду клинико-anamnestических параметров. Так, мужской пол, факт табакокурения, дислипидемия, отягощенная наследственность по АГ и ИБС, наличие перенесенного ИМ, СД 2 типа, ХСН в рамках II ФК (NYHA), ожирения I степени не имели достоверных различий для пациентов СС и НС.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica (SPSS Inc, ver 11.5). Для оценки нормальности распределения применялся критерий Колмогорова - Смирнова. Между группами использовался t-критерий Стьюдента для обнаружения различий в количественных переменных нормального распределения, непараметрический критерий Манна-Уитни - для сравнения качественных и количественных величин, не являющихся нормальными. Сравнение групп между собой проводили с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Достоверность различий выявляли при $p < 0,05$. Оценка взаимосвязи признаков проводилась с использованием коэффициентов ранговой корреляции Пирсона и Спирмена, соответственно.

Результаты исследования и их обсуждение

Многочисленные исследования, проведенные в течение последних 50 лет, не оставляют сомнений относительно влияния нарушений липидного спектра крови на развитие атеросклероза, заболеваемость и смертность от ИБС [8].

Сравнительная характеристика параметров липидного спектра в обеих группах представлена в таблице 1.1. Данные свидетельствуют о наличии умеренно выраженной дислипидемии в виде увеличения атерогенных фракций плазмы крови: ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ в обеих группах пациентов. При этом пациенты с НС отличались тенденцией к повышению уровня ЛП (а).

Таблица 1.1 - Характеристика параметров липидного спектра пациентов с пограничным стенозом КА со СС и НС

Показатель	Группа СС (n=31)	Группа НС (n=17)
ОХС (ммоль/л)	4,93±1,18	4,53±1,18
ЛПВП (ммоль/л)	1,18±0,26	1,06±0,23*
ЛПНП (ммоль/л)	2,77±0,96	2,55±0,94
ЛПОНП (ммоль/л)	0,71±0,3	0,74±0,21
ТГ (ммоль/л)	2,1±1,13	1,95±0,57
ИА	3,52±1,28	3,56±0,99
Апо В (мг/дл)	85,16±23,32	83,91±20,83
Апо А- I (мг/дл)	160,18±20,92	147,68±21,55*
Апо В/Апо А-I	0,54±0,23	0,55±0,18
ЛП (а) (мг/дл)	24,21±20,03	31,23±22,8

Примечание - n - количество пациентов, достоверность различий пациентов значимость различий между группами с исходно СС и НС: * p<0,05

Имеются свидетельства того, что высокий уровень ЛП (а) является независимым фактором риска атерогенеза и тромбогенеза. Так, по данным российских исследований и сведениям Национального Института сердца, легких и крови США у больных, относящихся к категории высокого риска, в частности, у больных ИБС, повышенный уровень ЛП (а) встречается в 37-40% случаев, тогда как среди лиц из категории низкого риска – только в 14% случаев. Согласно мнению Американской кардиологической ассоциации, повышенные уровни ЛП (а) повышают риск острых коронарных событий на 70%. Ассоциацию ЛП (а) с повышенным риском возникновения тромбоза коронарных артерий связывают со структурным сходством ЛП (а) с плазминогеном, рассматривая его как конкурентного антагониста последнего [9].

Показатели антиатерогенных фракций находились в пределах нормативного диапазона, однако, у пациентов с исходной СС уровни ЛПВП и Апо А-I были статистически значимо более высокими.

Согласно представленным в таблице 1.2 данным, показатели системного воспалительного ответа не имели статистически значимых отличий между группами с исходно СС и НС. Обнаружен пограничный уровень значения hs-CRP с тенденцией к активации у пациентов с НС.

Неоднозначные результаты изучения провоспалительных маркеров неоднократно обсуждались в научной литературе. Показано, что hs-CRP может иметь самостоятельное патогенетическое значение в процессах атерогенеза, дестабилизации атеросклеротической бляшки и последующего тромбообразования, а не только отражать тяжесть системного воспаления.

Возможность hs-CRP связываться с ЛПНП, особенно с модифицированными ЛПНП, и накапливаться в местах атеросклеротического поражения артерий подтверждена экспериментальными данными [10].

Показатели цитокинового каскада, сигнальной системы CD40/sCD40L, гомоцистеина в группах были равнозначно активированы. Однако статически значимое увеличение MMP-9 и уровня TIMP-1 у пациентов с НС свидетельствует о дополнительном вкладе воспаления в процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Таблица 1.2 - Характеристика параметров воспалительных маркеров пациентов с пограничным стенозом КА в группах с исходно СС и НС

Показатель	Группа со СС (n=31)	Группа с НС (n=17)
CD 40 (нг/мл)	88,93±30,12	84,79±32,14
sCD 40L (нг/мл)	3,37±1,15	3,51±0,93
CD 40/sCD 40L	27,88±9,31	26,45±12,05
TIMP-1 (нг/мл)	83,27±15,23	98,1±17,49
MMP-9 (нг/мл)	92,57±32,99	112,31±23,01*
ИЛ-1β (пг/мл)	4,45±1,61	4,46±1,18
ИЛ-6 (пг/мл)	3,63±2,84	3,5±2,4
ИЛ-8 (пг/мл)	16,63±13,06	14,9±9,81
ФНО-α (пг/мл)	10,04±4,52	9,86±3,05
hs-CRP (мг/л)	2,93±1,24	3,1±1,14
гомоцистеин (мкмоль/л)	12,42±5,63	13,69±4,61

Примечание - n - число пациентов; * p<0,05 – статистическая значимость различий между группами со СС и НС

Доля больных с гиперпродукцией воспалительных маркеров в виде содержания hs-CRP>3 мг/л, ФНО-α>8 пг/мл и гомоцистеина>15 мкмоль/л в группах со СС и НС отражена на рисунке 1.1.

Среди различных провоспалительных цитокинов ФНО-α обладает наиболее выраженным атерогенным действием. Несмотря на то, что механизм проатерогенного эффекта ФНО-α до конца не изучен, установлено, что этому цитокину принадлежит ведущая роль в увеличении степени активности воспаления при атерогенезе [11]. Роль гомоцистеина состоит в том, что он подвергается аутоокислению с образованием свободных радикалов, повреждающих эндотелий сосудов, с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, которая запускает сложный

каскад ферментативных реакций, приводящих к индукции синтеза ОХС и окислению ЛПНП, что стимулирует процессы атерогенеза и подтверждает наличие тесной связи эндотелиальной дисфункции с процессами воспалительного ответа [11]. Механизмы действия hs-CRP и гомоцистеина на сосудистую стенку и дальнейшие ферментативные реакции практически выражаются в подавлении продукции эндотелиального оксида азота, индукции экспрессии молекул адгезии и усиления поглощения ЛПНП макрофагами [12].

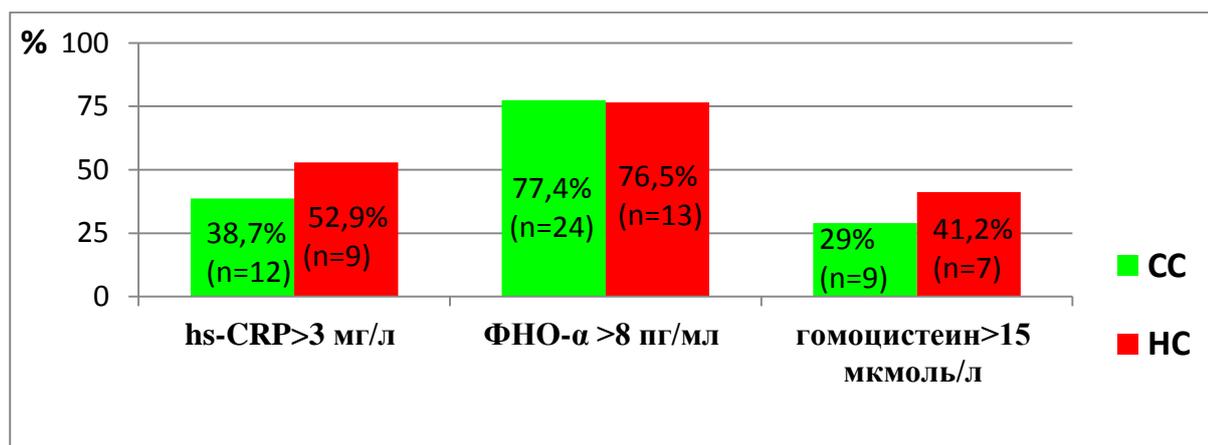


Рисунок 1.1 - Частота встречаемости воспалительных маркеров hs-CRP > 3 мг/л, ФНО-α > 8 пг/мл, гомоцистеина > 15 мкмоль/л в группах с исходно СС и НС.

Определение уровня продукта метаболизма NO - нитритов при атерогенных нарушениях липидного спектра проводилось в немногочисленных исследованиях, при этом получены противоречивые результаты. Большинство авторов при гиперхолестеринемии определили снижение концентрации нитритов с наличием их отрицательной корреляции с уровнем ОХС и ЛПНП. Наиболее низкие уровни метаболитов NO определены у лиц с атеросклеротически измененными сосудами [13].

Сравнительная характеристика параметров дисфункции эндотелия у пациентов с пограничным стенозом КА в группе со СС и НС представлена в таблице 1.3.

Таблица 1.3 - Характеристика параметров дисфункции эндотелия у пациентов с пограничным стенозом КА в группах с исходно СС и НС

Показатель	Группа с исходной СС (n=31)	Группа с исходной НС (n=17)
Нитриты (нмоль/мл)	2,69±1,23	3,33±1,28*
Эндотелин-1 (фмоль/л)	1,01±0,41	0,87±0,37

Примечание – n - число пациентов; достоверность различий пациентов ГНЗКС между группами с исходно СС и НС: * p<0,05

Согласно данным в таблице 1.3, сходной чертой у пациентов в обеих группах явилась равнозначная гиперпродукция плазменного эндотелина-1. Достоверным отличием группы пациентов исходно СС явился дефицит уровня нитритов. Эндотелиальная дисфункция, поддерживая регуляцию воспалительных процессов и вызывая нарушение барьерной функции эндотелия, усиливает миграцию макрофагов и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК). Активация макрофагов вызывает возрастание активности матриксных металлопротеиназ, экспрессию провоспалительных цитокинов и хемокинов, активацию оксидантного стресса и гибель ГМК. Повышение активности макрофагов в бляшке сопровождается активацией локального воспаления с разрушением соединительнотканного матрикса и покрышки бляшки, возрастанием угрозы нарушения ее целостности и развития ОКС. Нестабильная атеросклеротическая бляшка характеризуется высоким содержанием липидов и макрофагов, низким - ГМК и коллагена, тогда как в стабильной бляшке преобладают ГМК, секретирующие коллаген и матриксные белки [14].

Таким образом, по данным, полученным в нашей работе, у пациентов с ГНЗКС вне связи с клиническим течением ИБС выявлены признаки умеренной дислипидемии, активации системного воспалительного ответа, представленных избыточным содержанием ФНО- α и эндотелиальной дисфункции в виде гиперпродукции плазменного эндотелина-1. В группе с НС исходно отмечен повышенный уровень hs-CRP, гомоцистеина, ММР-9, что свидетельствует о наличии выраженного воспалительного ответа на фоне дисфункции эндотелия, который выступает инициатором провокации состояния нестабильности в гемодинамически незначимой атеросклеротической бляшке.

1.2 Влияние воспалительных заболеваний миокарда, выявленных по результатам эндомикардиальной биопсии и полимеразной цепной реакции сыворотки крови и миокарда, на эффективность интервенционного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с идиопатической формой аритмии

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенная аритмия с гетерогенными клиническими проявлениями, которая чаще всего встречается в клинической практике и является причиной трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Современные клинические рекомендации выделяют группу пациентов с «изолированной» или идиопатической ФП. Таким образом, подразумевается нозологическая форма, при которой исключены клинические и ЭхоКГ признаки сердечно-сосудистых и легочных заболеваний, таких состояний, как острые инфекции, недавние кардиохирургические, торакальные или абдоминальные операции, а также системные воспалительные заболевания [15]. Кроме того, считается, что диагноз «идиопатическая ФП»

может быть установлен у пациентов моложе 60 лет.

Целью данного фрагмента работы было изучение влияния воспалительных заболеваний миокарда, выявленных по результатам эндомикардиальной биопсии и полимеразной цепной реакции сыворотки крови и миокарда, на эффективность интервенционного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с идиопатической формой аритмии.

В исследование включены 155 пациентов с персистирующей ФП, из них 73 с диагнозом «идиопатическая форма ФП» и 82 с доказанным основным кардиологическим заболеванием. В группу с идиопатической формой ФП вошли пациенты, не имевшие каких-либо заболеваний, которые потенциально могли бы быть причиной развития ФП.

Не обнаружив, всеми доступными способами, причину ФП, в исследование были включены 73 пациента, из которых 43 (58,9 %) мужчины в возрасте от 34 до 50 лет (средний возраст - $41,1 \pm 7,6$ лет) – группа 1 (таблица 1.4). При поступлении в клинику все пациенты предъявляли жалобы на перебои в работе сердца. Продолжительность аритмического анамнеза составила $5,7 \pm 1,4$ года.

Таблица 1.4 - Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Группы	
	1	2
Количество пациентов	73	82
Мужчины, n (%)	43 (58,9%)	51 (62,2%)
Возраст, лет	$41,1 \pm 7,6$	$58,9 \pm 5,3$
Основное заболевание		
ИНРС, n (%)	100%	-
ИБС, n (%)	-	17 (20,7%)
ГБ II ст., n (%)	-	55 (67,1%)
ИБС в сочетании с ГБ II ст., n (%)	-	10 (12,2%)
Применявшаяся терапия		
Амиодарон, n (%)	49 (67,1%)	74 (90,2%)
Соталол, n (%)	8 (10,9%)	19 (23,2%)
Пропафенон, n (%)	21 (28,8%)	32 (39,0%)
БАБ, n (%)	-	64 (78,0%)
Антикоагулянты, n (%)	3 (4,1%)	60 (73,2%)

Примечание - ИНРС-идиопатическое нарушение ритма сердца; ГБ-гипертоническая болезнь; БАБ-бета-адреноблокаторы; данные представлены в виде $M \pm SD$ или n (%)

В группу с наличием кардиальной патологии, были включены 82 пациента: у 55 (67,1%) диагностирована артериальная гипертензия II стадии; у 17 (20,7%) ИБС без значимого поражения коронарных сосудов, у 10 (12,2%) сочетание ИБС и АГ, из которых 51 (62,2 %) мужчины в возрасте от 54 до 67 лет (средний возраст – $58,9 \pm 5,3$ лет) – группа 2. Продолжительность аритмического анамнеза составила $6,1 \pm 2,5$ лет (таблица 1.4).

Всем пациентам проведено интервенционное лечение ФП, в объеме антральной изоляции ЛВ с использованием циркулярного электрода Lasso, задней стенки ЛП, левого истмуса сердца. Выполнена эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

Фрагменты эндомикарда, в количестве трех, полученных из вершины правого желудочка, межжелудочковой перегородки, выводного отдела правого желудочка фиксировали в 4% забуференном формалине в течение 24 ч, после стандартной гистологической проводки и заливки в парафин получали микротомные срезы толщиной 3-4 мкм для гистологического и иммуногистохимического исследования. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, метиленовым синими, пикрофуксином (по Ван Гизону).

Иммуногистохимическое исследование проводилось для иммунофенотипирования клеток инфильтрата (CD3 – маркер Т-лимфоцитов, CD45 – общий лейкоцитарный антиген, CD68 – общий маркер макрофагов) и выявления вирусных антигенов в миокарде (вирусы герпеса 1, 2, 6 типа, LMP антиген вируса Эпштейн-Барр, цитомегаловирус, паровирус В19, аденовирус, энтеровирусный антиген VP-1). Во всех случаях, кроме исследования с антителами к энтеровирусному антигену VP-1, после депарафинизации срезов, проводилась высокотемпературная демаскировка антигенов в цитратном буфере pH 6,0 в течение 20 мин при температуре 97°C . После остывания и промывки срезов в PBS pH 7,2 (Spring Bioscience), блокировали эндогенную пероксидазу 0,3% раствором перекиси водорода в течение 10 мин (Spring Bioscience). Далее срезы промывали в PBS pH 7,2. Для подавления фонового окрашивания использовали 0,5% раствор бычьего сывороточного альбумина и козеина в фосфатном буфере pH 7,6 (Spring Bioscience), который наносили на срезы на 20 мин. Далее срезы инкубировали с первичными антителами (антитела к кластерам дифференцировки и вирусным антигенам) при комнатной температуре в течение 30 минут. После промывки в PBS pH 7,2, на срезы инкубированный с первичными мышиными антителами наносили Complement (вторичные антитела кролик-антимышь, Spring Bioscience) на 10 минут. Далее, на срезы, инкубированные с Complement и срезы инкубированные с первичными кроличьими антителами после промывки в PBS pH 7,2, наносили HRP Conjugat (козьи антикроличьи антитела меченные пероксидазой хрена, Spring Bioscience) на 15 мин. Срезы тщательно промывали в PBS pH 7,2 и инкубировали с раствором хромогена DAB (Spring Bioscience) 1 минуту. После тщательной промывки в PBS pH

7,2 срезы докрашивали гематоксилином 1 минуту и после дегидратации заключали под покровное стекло.

Исследование проводилось на микроскопе Axio Imager (Zeiss) в светлом поле при оптическом увеличении $\times 400$. Количество клеток инфильтрата рассчитывалось на 1 мм^2 площади среза, при этом исследовалось не менее 20 полей зрения (если это позволяли размеры материала). Гистологический диагноз миокардит выставлялся при условии $(\text{CD45}^+)+(\text{CD68}^+) \geq 14$ клеток в 1 мм^2 , согласно консенсусу Всемирной организации сердца 1997 г. Далее оценивали степень активности воспаления (Grading) и стадию фиброзирования (Staging) по 5 бальной системе согласно классификации разработанной С. Basso [16].

Выраженность экспрессии вирусных антигенов оценивали полуколичественно следующим образом: слабая (+) – от единичных клеток до 25% позитивно окрашенных клеток, умеренная (++) 26-50% позитивно окрашенных клеток, выраженная (+++) более 50% позитивно окрашенных клеток.

Осуществляли заборы сыворотки крови и ткани эндомиокарда для проведения ПЦР-диагностики. ДНК выделяли из 27 образцов при помощи набора QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany # 51304) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию и чистоту выделения ДНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Концентрация составила от 50 до 300 нг/мкл, $A_{260}/A_{280} = 2.10-2.35$; $A_{260}/A_{230} = 2.15-2.40$. Целостность ДНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA) с использованием набора Agilent Genomic DNA ScreenTape System Quick Guide (Agilent Technologies, USA # 5067-5365). ДНК была не фрагментирована и ее масса доходила до 48 kbp и более. Выделенная ДНК хранилась при -80°C в низкотемпературном морозильнике (Sanyo, Japan) и использовалась для дальнейших вирусологических исследований. ДНК миокарда исследовалась на вирус простого герпеса I и II типов (ВПГЧ I и II типов), вирус герпеса 6 типа (ВПГ 6) и вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ) при помощи ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе RotorGene 6000 (Corbett Research, Australia).

В ходе проводимого исследования определяли и качественную (наличие вируса) и количественную (вирусная нагрузка) составляющие. Так, ДНК каждого из искомым вирусом была обнаружена, если для исследуемой пробы по соответствующему каналу для флуорофора (ДНК ВПГЧ I или II - по каналу для флуорофора FAM; ДНК ВПГЧ6 и ДНК ЭБВ - по каналу для флуорофора JOE/HEX/Yellow) было определено значение порогового цикла, не превышающее порогового цикла положительного результата. Количественное определение ДНК исследуемых вирусом методом ПЦР в режиме «реального времени» основывается на существовании линейной зависимости между исходной концентрацией ДНК-мишени в исследуемом образце и циклом начала экспоненциального увеличения флуоресцентного сигнала (пороговый цикл). Для

проведения количественного теста амплификацию ДНК вируса из исследуемых образцов проводят одновременно с ДНК-калибраторами – образцами с известной концентрацией ДНК-мишени. По результатам амплификации ДНК-калибраторов строится калибровочная линия, по которой происходит определение концентрации ДНК-мишени в исследуемых образцах. Количественное содержание вирусов выражалось в подсчете количества копий вируса на мл. Для каждого из вирусов было выделено 3 возможных вирусных нагрузки – малозначимая, значимая и повышенная, и таким образом определено их количественное содержание.

После проведенной операции на 3 месяца назначались антиаритмические и антикоагулянтные препараты. Все пациенты были выписаны из клиники с синусовым ритмом. Первые 3 месяца наблюдения считали слепым периодом и эффект от проведенной процедуры не оценивали, однако, возникновение эпизодов ФП расценивали как ранние рецидивы. Появление аритмии в отдаленные сроки, считали поздними рецидивами. Срок наблюдения за пациентами составил 2 года, в период которого оценивали жалобы (большинство пациентов были симптомны до вмешательства), регистрировали ЭКГ 2 раза в квартал, проводили холтеровское мониторирование ЭКГ 2 раза в полгода, и наличие аритмии более 30 с. считали устойчивым пароксизмом.

В группе пациентов с идиопатической формой ФП, гистологических изменений в миокарде правого желудочка, по данным эндомиокардиальной биопсии, не обнаружено у 15 (20,6%) пациентов (таблица 1.5).

У 26 (35,6%) выявлены фиброзные изменения миокарда: у 11 (15,1%) - преимущественно перимускулярный фиброз, у 8 (10,9%) – мелкоочаговый, у 7 - (9,6%) – периваскулярный (рисунок 1.2). Воспалительные изменения (согласно Далласским критериям) отмечены у 32 (43,8%) пациентов, из которых у 9 (12,3%) обнаружена лимфоцитарная инфильтрация (менее 14 лимфоцитов в мм²). У одного из этих пациентов (11,1%) было выявлено сочетание экспрессии вируса простого герпеса человека (ВПГЧ) 2-го типа и вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) (рисунок 1.3). У 23 пациентов (31,5 %) найден миокардит, из них у 18 (78,3%) обнаружена экспрессия вирусов (рисунок 8). У одного (5,6 %) пациента выявлена экспрессия трех вирусов (ВПГЧ 2 и 6 типов, ВЭБ), у шести (33,3 %) пациентов - двух вирусов (сочетания ВПГЧ 2 типа, парвовируса В19, энтеровируса и ВЭБ), у 11 пациентов (61,1%) - одного вирусного антигена (ВПГЧ 1, 2, 6 типов, парвовируса В19, энтеровируса и ВЭБ) (рисунок 1.4).

В группе пациентов, имевших кардиологическое заболевание, гистологических изменений в миокарде не выявлено у 7 (8,5%) пациентов, причем все они имели ГБ (таблица 1.6).

Таблица 1.5 - Результаты гистологических исследований

Показатели	Группы			р	
	1	2			
		ИБС	ГБ		ИБС и ГБ
Количество пациентов	73	82		нд	
		17	55	10	
Интактный миокард	15 (20,6%)	7 (8,5%)		нд	
		-	7 (12,7%)		
Воспалительные изменения	32 (43,8%)	14 (17,1%)		<0,01	
		4 (23,5%)	8 (14,5%)	2 (20,0%)	
лимфоцитарная инфильтрация	9 (12,3%)	8 (9,8%)		нд	
		3 (17,6%)	4 (7,3%)		1 (10,0%)
миокардит	23 (31,5%)	6 (42,9%)		<0,01	
		1 (5,9%)	4 (7,3%)		1 (10,0%)
Фиброзные изменения	26 (35,6%)	61 (74,4%)		<0,01	
		13 (76,5%)	40 (72,7%)	8 (80,0%)	
периваскулярный фиброз	7 (9,6%)	26 (31,7%)		<0,01	
		5 (29,4%)	17 (30,9%)		4 (40,0%)
перимускулярный фиброз	11 (15,1%)	20 (24,4%)		нд	
		2 (11,8%)	15 (27,3%)		3 (30,0%)
мелкоочаговый	8 (10,9%)	15 (18,3%)		нд	
		6 (35,3%)	8 (14,5%)		1 (10,0%)

Примечание – данные представлены в виде n (%), где n – количество пациентов; р – уровень статистической значимости

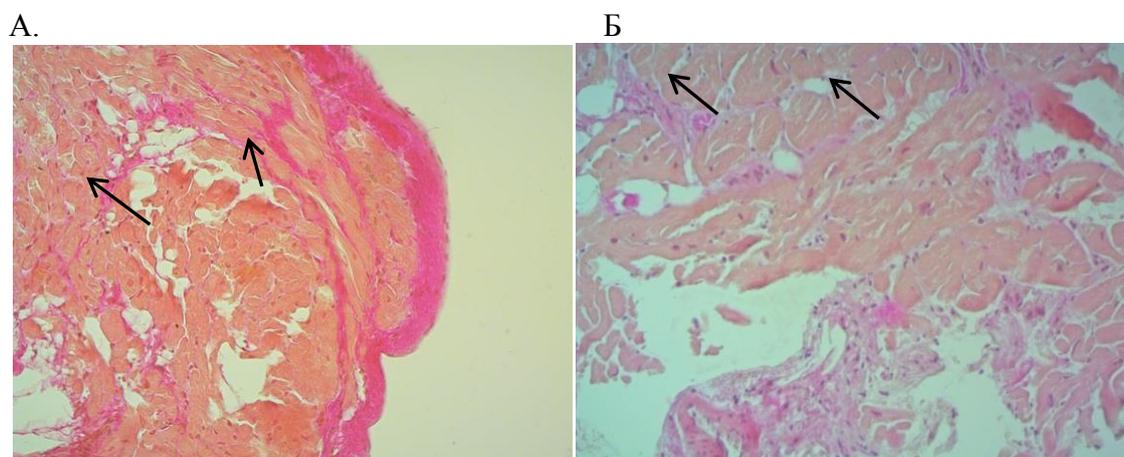


Рисунок 1.2 - Фиброз миокарда. А. Перимускулярный фиброз в МЖП, $\times 100$, окраска по Ван Гизону. Б. Мелкоочаговый фиброз в МЖП $\times 200$, окраска по Ван Гизону. Стрелками указаны очаги разрастания соединительной ткани.

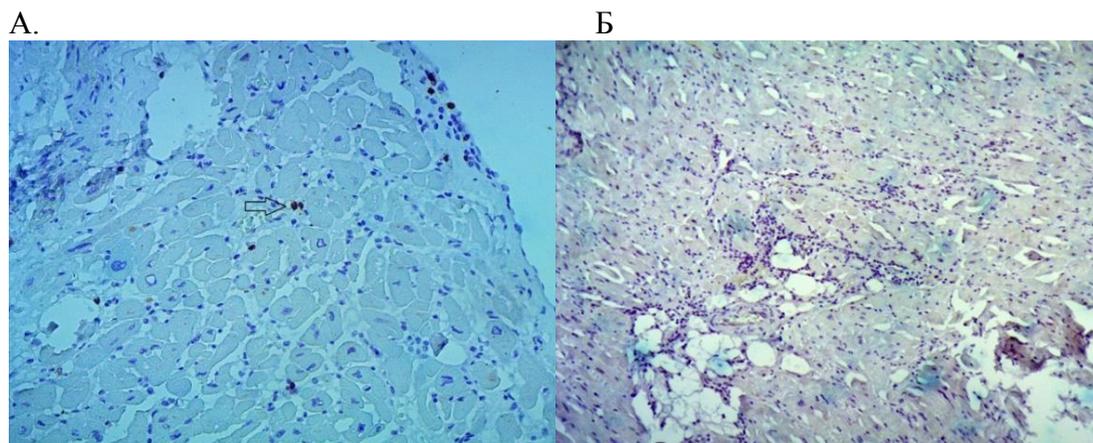


Рисунок 1.3 - А. Инфильтрация эндомиокарда CD3+ лимфоцитами. Иммуногистохимическое исследование, АТ к вирусу Эпштейна-Барра. ×200. Стрелкой указан CD3+ лимфоцит. Б. Лимфоцитарный миокардит, ×200. Окраска гематоксилин-эозин.

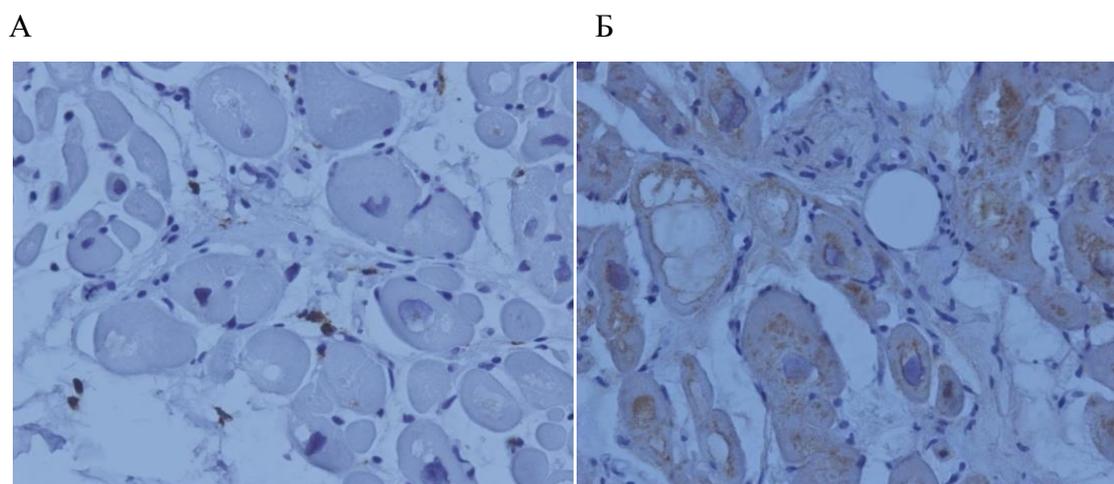


Рисунок 1.4 - А. Инфильтрация эндомиокарда CD68+ лимфоцитами. ×400. Б. Экспрессия энтеровирусного антигена VP1 в миокарде. Иммуногистохимическое исследование, моноклональные мышиные антитела. ×400.

Воспалительные изменения обнаружены у 14 (17,1%) обследуемых: четверо (23,5%) из них с диагнозом ИБС, из которых у троих (17,6%) обнаружена лимфоцитарная инфильтрация, у одного (5,9%) миокардит; восемь (9,8%) с диагнозом ГБ, из которых у четверых (7,3%) лимфоцитарная инфильтрация и четверых (7,3%) миокардит; двое (20,0%) с диагнозом ИБС и ГБ, из которых у одного (10,0%) лимфоцитарная инфильтрация и одного (10,0%) миокардит (рисунок 1.4). Фиброзные изменения миокарда обнаружены у 61 (74,4%): из них у 13 (76,5%) пациентов с ИБС, 5 (29,4%) – периваскулярный, 2 (11,8%) – перимускулярный, 6 (35,3%) – мелкоочаговый фиброз миокарда; у 40 (72,7%) с ГБ, у 17 (30,9%) – периваскулярный, 15 (27,3%) – перимускулярный, 8 (14,5%) – мелкоочаговый фиброз миокарда; у 8 (80,0%) при сочетании ИБС и ГБ, 4 (40,0%) – периваскулярный, 3 (30,0%) – перимускулярный, 1 (10,0%) – мелкоочаговый фиброз миокарда.

Таблица 1.6 - Результаты РЧА в группе пациентов с «идиопатической» ФП

Показатели	без ФП (n=43)	рецидивы (n=30)		
		ранние	поздние	p
Интактный миокард (n=15)	14 (93,3%)	-	1 (6,7%)	<0,01*
Воспалительные изменения (n=32)	13 (40,6%)	19 (59,4%)		нд*
		8 (42,1%)	11 (57,9%)	нд**
лимфоцитарная инфильтрация (n=9)	7 (77,8%)	2 (22,2%)		нд*
		-	2 (100%)	-
миокардит (n=23)	6 (26,1%)	17 (73,9%)		0,02*
		8 (47,1%)	9 (52,9%)	нд**
Фиброзные изменения (n=26)	16 (61,5%)	10 (38,5%)		нд*
		6 (60,0%)	4 (40,0%)	нд**
периваскулярный фиброз (n=7)	5 (71,4%)	2 (28,6%)		нд*
		2 (100,0%)	-	-
перимускулярный фиброз (n=11)	6 (54,5%)	5 (45,5%)		нд*
		3 (60,0%)	2 (40,0%)	нд**
мелкоочаговый (n=8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)		нд*
		1 (33,3%)	2 (66,7%)	нд**

Примечание – данные представлены в виде n(%), где n – количество пациентов; p – уровень статистической значимости (χ^2 – тест), * - уровень статистической значимости между группами без ФП и ее рецидивами, ** - уровень статистической значимости между группами ранних и поздних рецидивов

Из 8 пациентов с ГБ и воспалительными изменениями у одного (12,5%) была выявлена экспрессия вируса простого герпеса человека (ВПГЧ) 2 типа, еще у одного (12,5%) - Эпштейна-Барра (ВЭБ), троих (37,5%) - сочетание ВПГЧ 2 типа и ВЭБ, троих (37,5%) энтеровируса. В группе с ИБС и воспалительными изменениями у троих (75,0%) выявлена экспрессия ВПГЧ 2 типа, ВЭБ и энтеровируса, а у одного (25,0%) сочетание аденовируса и ВПГЧ 2 типа. В группе с ИБС и ГБ и воспалительными изменениями у обоих пациентов выявлена экспрессия аденовируса и энтеровируса. Общая эффективность РЧА в группе пациентов с «идиопатической» персистирующей ФП (группа 1) составила 58,9%, причем при наличии интактного миокарда – 93,3%, фиброзных изменений различной степени выраженности – 61,5%, воспалительных изменений – 40,6 %.

При гистологически неизменном миокарде отсутствовали ранние рецидивы, а у одного (6,7%) пациента зарегистрирован поздний рецидив ФП. При наличии воспалительных изменений, чаще выявлялись поздние рецидивы (57,9 %), но реже ранние (42,1 %), при этом необходимо

отметить, что у пациентов с лимфоцитарной инфильтрацией выявлены только поздние рецидивы, в то время как при наличии гистологически подтвержденного миокардита, зарегистрированы, практически в одинаковом количестве, как ранние, так и поздние. Наличие фиброзных изменений чаще (60,0%) приводило к развитию ранних рецидивов. Однако при анализе по виду фиброза, периваскулярный вид чаще (100,0%) имел ранние рецидивы ФП. Статистической достоверности в количестве рецидивов получить не удалось ввиду малого количества выборки.

Общая эффективность РЧА в группе обследуемых лиц с подтвержденным кардиологическим заболеванием составила 60,9% (таблица 1.7).

Таблица 1.7 - Результаты РЧА в группе пациентов с ФП и кардиологическим заболеванием

Показатели	без ФП (n=50)	рецидивы (n=31)		p
		ранние	поздние	
Интактный миокард (n=7)	5 (71,4%)	-	2 (28,6%)	нд*
Воспалительные изменения (n=14)	6 (42,9%)	8 (57,1%)		нд*
		5 (62,5%)	3 (37,5%)	нд**
лимфоцитарная инфильтрация (n=8)	4 (50,0%)	4 (50,0%)		нд*
		1 (25,0%)	3 (75,0%)	нд**
миокардит (n=6)	2 (33,3%)	4 (66,7%)		нд*
		4 (100%)	-	
Фиброзные изменения (n=61)	39 (63,9%)	22 (36,1%)		0,03*
		14 (63,6%)	8 (36,4%)	нд**
периваскулярный фиброз (n=26)	19 (73,1%)	7 (26,9%)		0,02*
		4 (57,1%)	3 (42,9%)	нд**
перимускулярный фиброз (n=20)	12 (60,0%)	8 (40,0%)		нд*
		5 (62,5%)	3 (37,5%)	нд**
мелкоочаговый фиброз (n=15)	8 (53,3%)	7 (46,7%)		нд*
		5 (71,4%)	2 (28,6%)	нд**

Примечание – данные представлены в виде n(%), где n – количество пациентов; * - статистически значимые различия между группами без ФП и ее рецидивами, ** - статистически значимые различия между группами ранних и поздних рецидивов

У пациентов с интактным миокардом общая эффективность РЧА составила 71,4%, с фиброзными изменениями различной степени выраженности – 63,9%, при наличии воспалительных изменений – 42,9%. При наличии гистологически неизмененного миокарда ранних рецидивов зарегистрировано не было, а поздние выявлены у 2 (28,6%). Эффективность процедуры при обнаружении лимфоцитарной инфильтрации составила 50%, причем большей

частью за счет поздних рецидивов. Наличие гистологически подтвержденного миокардита привело к развитию рецидивов у 4 из 6 (66,7%) пациентов, в целом за счет ранних рецидивов. Наименьшую эффективность процедуры среди фиброзных изменений показали пациенты, имевшие мелкоочаговый фиброз – 53,3%, а рецидивов, соответственно, 46,7%, причем большинство из них ранние – 71,4%. При наличии перимускулярного фиброза количество рецидивов составило 40,0%, также за счет ранних – 62,5%. Наибольший эффект (73,1%) был выявлен среди пациентов имевших периваскулярный фиброз, а наличие аритмий после операции составило – 26,9%, при этом по количеству ранних и поздних рецидивов отличий, практически, не было. Выявить статистическую достоверность между группами из-за малого количества наблюдений не удалось. Всем пациентам из группы с идиопатической формы ФП была проведена ПЦР-диагностика сыворотки крови. Все результаты ПЦР на определяемые вирусы были отрицательны, даже при наличии клеточной инфильтрации или положительных результатов ИГХ исследования. Данная находка поставила под сомнение результаты гистологического и ИГХ исследований. Для подтверждения или опровержения результатов, у части этих пациентов (ввиду ограниченного объема получаемого объема ткани при проведении ЭМБ) проведена сочетанная ПЦР-диагностика ткани и сыворотки крови. Для исключения внешних влияний все пробирки с исследуемыми материалами, были заслеплены. Результаты ПЦР-диагностики представлены в таблице 1.8.

Сопоставив полученные результаты ПЦР-диагностики, гистологического и ИГХ-исследований, было выяснено, что ПЦР биоптатов эндомиокарда полностью совпадают с результатами гистологического и ИГХ исследований. Кроме того, сопоставление ПЦР ткани и плазмы у одних и тех же пациентов показало, что несмотря на то, что в ткани обнаруживается ДНК вирусов, в плазме крови ее нет. Таким образом, это привело нас к заключению, что ПЦР-диагностика латентных миокардитов, а также возможный контроль результатов лечения, по результатам исследования сыворотки крови невозможны.

В качестве способа неинвазивной диагностики воспалительных заболеваний миокарда у 22 пациентов из группы 1 была выполнена магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением. Областей высокой интенсивности МРТ-сигнала на T2-ВИ, появляющихся при наличии отека тканей, или участков накопления парамагнетика на ранних постконтрастных T1-ВИ, как результат гиперемии, не выявлено ни у одного пациента, несмотря на наличие у большинства пациентов активного миокардита по данным гистологического и ИГХ исследований (таблица 1.9). У 21 из 22 пациентов, найдена задержка вымывания парамагнетика на поздних постконтрастных T1-ВИ, что является критерием наличия фиброзных изменений в миокарде (рисунок 1.2).

Таблица 1.8 - Результаты ПЦР-диагностики

№ пациента	Вирус Эпштейна-Барра, (копий/кл)		Вирус герпеса 1 и 2 типов, (копий/кл)		Вирус герпеса 6 типа, (копий/кл)		Гистологическое и ИГХ исследования
	СК	М-д.	СК	М-д.	СК	М-д.	
1	0	1	0	0	0	7	гистиоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса
2	0	0	0	0	0	9	миокардит, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса
3	0	0	0	0	0	10	неактивный лимфоцитарный миокардит, экспрессия вируса герпеса
4	0	0	0	18	0	31	активный лимфоцитарный миокардит, экспрессия вируса герпеса
5	0	0	0	0	0	15	лимфоцитарная инфильтрация, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса
6	0	2	0	0	0	2	интерстициальный фиброз
7	0	0	0	0	0	0	слабовыраженный склероз эндокарда
8	0	0	0	0	0	4	субэндокардиальный склероз
9	0	0	0	0	0	9	лимфоцитарная инфильтрация, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса
10	0	1	0	0	0	32	кардиопатия, экспрессия вируса герпеса
11	0	0	0	0	0	9	фиброз, экспрессия вируса герпеса
12	0	0	0	0	1	0	субэндокардиальный склероз
13	0	0	0	0	0	9	лимфоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса
14	0	0	0	0	0	4	гистиоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса
15	0	0	0	0	0	0	диффузный и мелкоочаговый интерстициальный фиброз
16	0	0	0	0	0	4	склероз эндокарда
17	0	0	0	0	0	2	фиброзно-жировое замещение миокарда
18	0	0	0	0	0	0	интерстициальный фиброз
19	0	0	0	0	0	0	интерстициальный фиброз

20	0	1	0	0	0	0	диффузный и мелкоочаговый интерстициальный фиброз
21	0	0	0	0	0	41	миокардит, периваскулярный фиброз, экспрессия вируса герпеса
22	0	0	0	0	0	0	периваскулярный фиброз
23	0	0	0	0	0	0	выраженный склероз эндокарда
24	0	0	0	0	0	0	выраженный склероз эндокарда
25	0	0	0	0	0	7	активный лимфоцитарный миокардит, выраженная экспрессия вируса герпеса
26	0	5	0	0	0	0	интерстициальный фиброз
27	0	0	0	0	0	2	фиброзно-жировое замещение миокарда

Примечание – ИГХ – иммуно-гистохимическое исследование, СК – сыворотка крови, М-д. – ткань миокарда, для вируса Эбштейна-Барр, принято считать: 1-3 копии/кл. – малозначимой вирусной нагрузкой, 5-9 – значимой вирусной нагрузкой, более 9 копий – повышенной вирусной нагрузкой; для вируса герпеса 1 и 2 типов, принято считать 1-10 копий/кл. – малозначимой вирусной нагрузкой, 10-20 – значимой вирусной нагрузкой, более 20 – повышенной вирусной нагрузкой; для вируса герпеса 6 типа, принято считать 1-10 копий/кл. – малозначимой вирусной нагрузкой, 10-20 – значимой вирусной нагрузкой, более 20 копий – повышенной вирусной нагрузкой

Задержка вымывания контрастного препарата носила очаговый характер у 18 (85,7%) из 21 пациентов, а троих (14%) диффузный, выявляемый во всех отделах ЛЖ. При очаговой задержке вымывания контраста, у 11 (61,1%) обследованных включение контраста наблюдалось в перегородке, 8 (44,4%) боковой стенке ЛЖ, троих (16,6%) передней, двоих (11,1%) задней стенках ЛЖ.

Используя рекомендации по осуществлению и анализу МРТ-методик для неинвазивной диагностики миокардита (Lake Louise критерии) [16] в которых учитывается регионарное или глобальное, двукратное и более по отношению к скелетным мышцам, увеличение сигнала в T2-взвешенных изображениях соответствующих отеку; глобальное увеличение раннего накопления парамагнетика на ранних контрастных T1-взвешенных изображениях; обнаружение минимум одного очагового неишемического повреждения поражения в режиме инверсия-восстановление на T1-взвешенных изображениях, что свидетельствует о миокардиальном фиброзе и повреждении кардиомиоцитов, можно констатировать, что ни у одного пациента, имевшего гистологический диагноз миокардит, подтвержденного данными ИГХ и ПЦР-диагностики по результатам МРТ исследования диагностировать миокардит не удалось (рисунок 1.5).

Таблица 1.9 - Сопоставление результатов гистологического и МРТ исследований

№ паци- нта	Гистологическое и ИГХ исследования	МРТ признаки отека	задержка вымывания контраста
1	гистиоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
2	миокардит, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
3	неактивный лимфоцитарный миокардит, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
4	активный лимфоцитарный миокардит, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
5	лимфоцитарная инфильтрация, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
7	слабовыраженный склероз эндокарда	нет	нет
8	субэндокардиальный склероз	нет	нет
9	лимфоцитарная инфильтрация, миоцитоллизис, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
10	кардиопатия, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
11	фиброз, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
13	лимфоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
14	гистиоцитарная инфильтрация, экспрессия вируса герпеса	нет	нет
15	диффузный и мелкоочаговый интерстициальный фиброз	нет	нет
16	склероз эндокарда	нет	нет
17	фиброзно-жировое замещение миокарда	нет	нет
19	интерстициальный фиброз	нет	нет
20	диффузный и мелкоочаговый интерстициальный фиброз	нет	нет
22	периваскулярный фиброз	нет	нет
23	выраженный склероз эндокарда	нет	нет
24	выраженный склероз эндокарда	нет	нет
25	активный лимфоцитарный миокардит, выраженная экспрессия вируса герпеса	нет	да
27	фиброзно-жировое замещение миокарда	нет	нет

Примечание – номера проб те же, что и в таблице 1.8

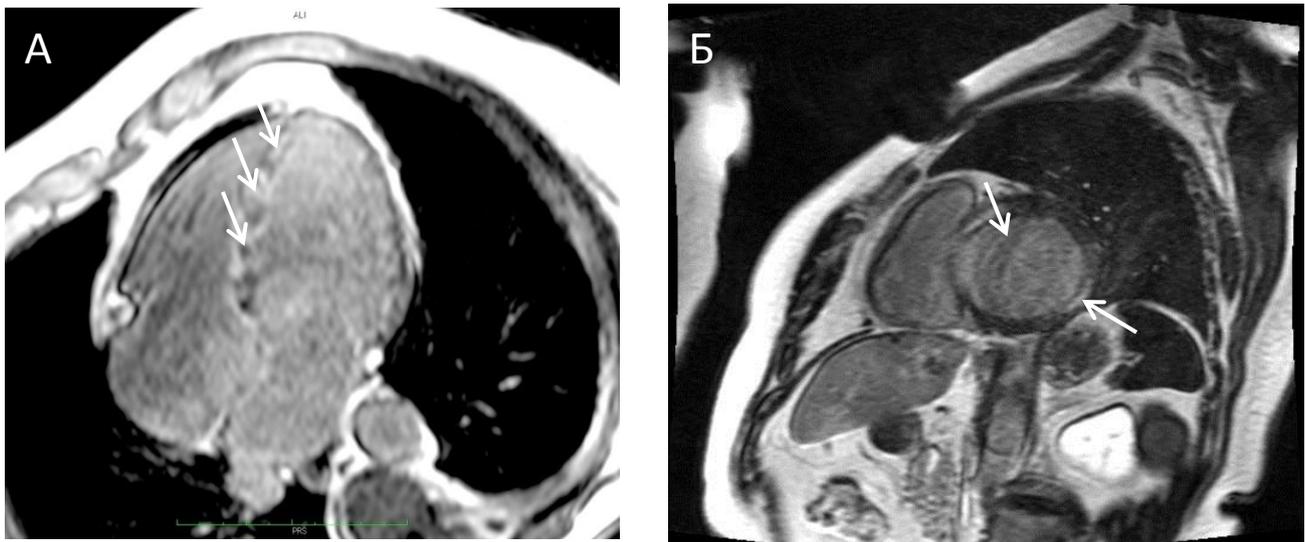


Рисунок 1.5 - МРТ-срезы желудочков оси (градиентная последовательность инверсия-восстановление через 15 минут после введения парамагнетика). А – срез по длинной оси, диффузное включение контрастного препарата в области МЖП ЛЖ, (указано стрелками). Б – срез по короткой оси, очаговое включение контрастного препарата в толщу миокарда в области МЖП и боковой стенки ЛЖ, свидетельствующие о рубцовых изменениях.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что наличие субклинического воспаления уменьшает эффективность РЧА ФП, а потому пациенты, не имеющие данных за наличие кардиальной и внесердечной патологии, которая может быть причиной ФП, требуют тщательного клинического и инструментального обследования. Из 73 пациентов с «идиопатической» формой ФП, не имевших клинических и анамнестических данных за наличие воспалительных заболеваний миокарда, практически у половины (43,8 %) были обнаружены воспалительные изменения миокарда с клеточной инфильтрацией или критериями миокардита, а экспрессия вируса, по результатам иммуногистохимического исследования, обнаружена у большинства из них – 59,4 %. В то же время интересным представляется обнаруженные воспалительные изменения у пациентов с определенным кардиологическим заболеванием (ИБС, ГБ и их сочетание). Несмотря на наличие «явной» причины появления ФП, скорее всего, немаловажную роль в патогенезе развития аритмии играют выявленные у 17,1% пациентов воспалительные изменения и имеющаяся вирусная инвазия, подтвержденная иммуногистохимическим методом. Необходимо отметить, что отсутствие данных за наличие вирусной инфекции у вирус-негативных пациентов не исключает наличие таковой в случае использования диагностических наборов для других вирусов, не вошедших в рамки нашего исследования.

Исследование по разделу 1.1 и 1.3 будут продолжены, по разделу 1.2 идет активный набор научного материала, первые результаты будут представлены в 2018 г.

Раздел 2. Вегетативный дисбаланс

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

2.1 Особенности вегетативной нервной системы у пациентов с артериальной гипертензией, резистентной к медикаментозной терапии, и возможность ее изменения после симпатической денервации почек

Вегетативный дисбаланс является важным патогенетическим звеном многих ССЗ, включая АГ, ХСН и нарушения ритма сердца. Наиболее полные сведения получены в отношении повышенного тонуса симпатической составляющей вегетативной нервной системы (гиперсимпатикотонии), который на начальном этапе оказывает определенное положительное адаптивно-приспособительное влияние на сердечно-сосудистую систему (Терещенко С.Н., 1998). Однако длительная активация симпатической нервной системы (СНС) может приводить к изменению реакции с адаптивно-приспособительной на повреждающую (Нигматуллина Р.Р., 2009; Lai K., 2011; Kemp C., 2012). В частности, активация СНС занимает отдельное место среди известных механизмов развития и персистенции АГ [17, 18].

Артериальная гипертензия является основной причиной высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ АГ является причиной половины всех инсультов мозга и инфарктов миокарда [19], что определяет положение АГ, как ведущей проблемы здравоохранения и главного приоритета медицинской науки. Высокая концентрация научных ресурсов на данном направлении привела к появлению высокоразвитой фармакотерапии, включающей более 50 оригинальных антигипертензивных препаратов, использующих все возможные механизмы антигипертензивного действия. Несмотря на это, количество лиц с неконтролируемой АГ увеличилось в этот период с 605 млн. чел. в 1980 г. до 978 млн. чел. в 2008 г. [20], и при сохранении существующих тенденций достигнет к 2025 г. 1,56 млрд. чел. [21]. Резистентная АГ является источником значительной части сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и, соответственно, значительного социально экономического ущерба.

Одним из хорошо известных механизмов развития и персистенции АГ считается активация СНС, которая задействована в механизме краткосрочной регуляции АД, опосредованного хемо- и барорецепторными механизмами [17, 18]. Предполагается, что вклад СНС наиболее значим у относительно молодых гипертоников и у пациентов резистентной АГ. Для подтверждения симпатикотонии у пациентов с резистентной гипертензией использовали анализ показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ее вариабельности. Преобладание этих показателей было

выявлено в группе пациентов с истинно резистентной гипертонией против контролируемой гипертонии и гипертонии «белого халата» При этом «офисная» ЧСС обозначена как фактор, тесно связанный с резистентным характером заболевания [22].

В последнее время интенсивное внедрение в медицину современных научно-технических достижений привело к созданию принципиально новых высокотехнологичных (high-tech) способов лечения заболеваний, более эффективных по сравнению с традиционной фармакотерапией. Богатая сеть эфферентных нервных сплетений, локализующихся вдоль почечных артерий, позволяет исследователям рассматривать эти области в качестве зон потенциального воздействия на активность СНС. К числу новых нефармакологических методов лечения резистентной АГ относится симпатическая денервация почек (СДП), которая заключается в разрушении симпатических нервных волокон, соединяющих почки с центральной нервной системой, что должно приводить к снижению глобального симпатического тонуса и сопровождаться антигипертензивным эффектом.

При проведении исследований по СДП не удалось однозначно подтвердить исходно повышенную активность СНС у пациентов с резистентной АГ или ее снижение в результате вмешательства. Прямая оценка активности центральной и почечной СНС проводилась только в исследовании Symplicity HTN-1 и только у 10 пациентов (менее 25% от общего числа участников). Поэтому неизвестно, насколько результаты такой оценки, обнаружившей 47%-ное снижение регионального обмена норадреналина и почти 3-х кратное снижение активности мышечных симпатических нервов (muscle sympathetic nerve activity – MSNA), отражающей общий тонус СНС, применимо ко всей группе. В дальнейшем в отношении влияния СДП на MSNA были получены противоречивые данные: в одном исследовании она снизилась [23], в другом - не изменилась [24]. Типичным эффектом повышения активности СНС является увеличение ЧСС. Во всех исследованиях Symplicity (совокупно около 500 пациентов с резистентной АГ) исходная ЧСС у пациентов с данным заболеванием в противоположность теоретическим представлениям о его патогенезе как гиперсимпатикотонии, была в пределах нормы и существенно не менялась после вмешательства. В двух исследованиях была показана возможность некоторого снижения исходно нормальной ЧСС под влиянием СДП, однако, это снижение по абсолютным значениям было очень небольшим – примерно 2-4 уд/мин, патогенетическое значение такого снижения неясно [25, 26]. Также у пациентов с резистентной АГ не подтверждено предполагаемое универсальное повышение активности ренина, что является неизбежным следствием активации почечной СНС [27]. Повышенная активность ренина определялась только у 15% пациентов с резистентной АГ [28].

Таким образом, поиски предикторов эффективности радиочастотной абляции на основе существующей концепции и механизмов действия СДП на снижение исходно повышенной

активности СНС пока не увенчались успехом и остаются актуальным направлением научного поиска.

Целью данного фрагмента исследования было изучение динамики показателей активности симпатической нервной системы через 6 месяцев после симпатической денервации почек; оценить взаимосвязь гипотензивного эффекта с исходным показателем симпатической активности и определить предикторы индивидуального прогнозирования эффективности вмешательства.

Материалы и методы

Исследование вегетативной нервной системы у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, проведено на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В исследование включено 72 пациента с резистентной АГ.

Критерии включения больных:

- наличие в качестве основного заболевания эссенциальной артериальной гипертензии по данным расширенного обследования;
- письменное информированное согласие пациентов на участие в проводимом исследовании;
- возраст до 70 лет;
- АД > 140/100 на фоне постоянного приема 3-х и более препаратов;
- распространенные поражения почечных артерий;
- отсутствие тяжёлых сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания;

Критерии исключения:

- средне-суточное АД < 135 мм.рт.ст.;
- распространенные поражения почечных артерий (ПА);
- СКФ < 30 мл/мин/м²;
- тяжелые сопутствующие заболевания, создающие высокий риск осложнений планируемого вмешательства.

Основными методами при обследовании пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии до и после СДП были суточное мониторирование АД, ЭКГ и оценка активности СНС.

Суточное мониторирование АД проводили с помощью систем автоматического измерения артериального давления SpaceLabs 90207 (SpaceLabs, Inc., USA), ABPM –04 (Meditech, Hungary), CardioTens 0364 (Meditech Kft, Hungary), в основе работы которых лежит осциллометрический метод измерения АД. После обработки данных мониторинга и устранения ошибок определялись следующие параметры:

- среднесуточные величины систолического и диастолического АД как среднее всех сделанных измерений;
- среднедневные величины систолического и диастолического АД, аналогично среднесуточным показателям, как среднее всех дневных измерений;
- средненочные величины систолического и диастолического АД, аналогично среднесуточным показателям, как среднее всех ночных измерений;

Результаты суточного мониторирования АД использовали для определения суточного профиля АД и оценки антигипертензивного действия вмешательства. Критериями эффективности по данным суточного мониторирования АД считались снижение систолического и/или диастолического АД на 10% и более или достижение целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт.ст. для дневных и 125/75 мм рт.ст. для ночных часов).

Холтеровское мониторирование ЭКГ (24-ч ЭКГ) проводили с помощью системы комбинированного суточного мониторирования АД, ЭКГ и физической активности Card(X)plore, производства компании Meditech, Венгрия. Указанная система обеспечивает непрерывную 3-х канальную запись ЭКГ на протяжении нескольких суток. Анализ 24-ч ЭКГ и расчет показателей variability сердечного ритма (BCP) выполнялся с помощью встроенной в систему программного обеспечения. Исключение артефактов и верификация аннотации комплексов выполнялась вручную, для анализа BCP использовались только интервалы между нормальными комплексами – NN. Оценивали отношение спектральных мощностей LF/HF (LI): в диапазоне значений не меньше 0,04 Гц, но и не достигающих 0,15 Гц (низкочастотный или Low Frequency - LF) к диапазону значений от 0,15 Гц до 0,4 Гц (высокочастотный или High Frequency – HF). Значение компонент LF и HF как маркеров симпатической и парасимпатической активности хорошо изучено [29, 30]. Поскольку LI частично зависит от парасимпатической активности, отношение LF/HF имеет максимальную чувствительность как маркер активности симпатического звена регуляции сердечно-сосудистой системы [31].

Количественное содержание метанефринов определяли в образцах мочи [32, 33] и использовали для лабораторной индикации общей симпатической активности. Исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории.

Статистическая обработка результатов исследований

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica (Ver.10.0) (StatSoft Inc.) и SPSS. Для описания количественных признаков объем выборки проверяли на нормальность распределения. В случае нормального распределения данные представляли в виде $M \pm SD$, где M-среднее значение, а SD - стандартное отклонение. При ненормальном распределении признака указывали медиану, нижний и верхний

квартили. Проверку на нормальность распределения проводили по критерию согласия Колмогорова-Смирнова.

Значимость межгрупповых различий количественных признаков, в случае нормального распределения переменных, определяли с помощью параметрического критерия Стьюдента. При отсутствии нормального распределения или в случае маленькой выборки использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона для оценки показателей в динамике.

Для выявления корреляционных связей пользовались корреляционным и регрессионным анализом. При нормальном распределении показателей и линейной зависимости использовали параметрический корреляционный анализ Пирсона. При нелинейной зависимости признаков или при их ненормальном распределении - непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Статистическую значимость оценивали по критерию Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Чувствительность и специфичность диагностической гипотезы, а также ороговые диагностические критерии оценивали при помощи ROC-анализа.

Результаты

Мы провели специальное исследование влияния СДП на показатели симпатической активности по данным спектрального анализа ВСР, а также взаимосвязи гипотензивного эффекта вмешательства с исходными значениями этих показателей в рамках общего исследования эффективности и безопасности вмешательства у пациентов с резистентной АГ.

В исследование влияния СДП на уровень симпатической активности по данным экскреции метанефринов приняло участие 33 пациента, у которых вмешательство было выполнено с помощью эндокардиального катетера и 27 пациентов, у которых вмешательство было выполнено с помощью системы Symplicity. Результаты исследования представлены в таблицах 2.1-2.3. Как видно из таблиц, исходный уровень экскреции метанефринов у пациентов с резистентной АГ оказался в пределах нормы, что частично подтверждает гипотезу о том, что активность симпатических механизмов регуляции АД в данной группе подавлена высоким уровнем АД по принципу обратной связи.

После СДП отмечается повышение экскреции метанефринов, значимое в группе вмешательства с использованием эндокардиального электрода и близкое к уровню значимости в группе использования электрода Symplicity, что указывает на повышение общей активности СНС в результате вмешательства. Эти данные подтверждают концепцию механизма действия СДП как блокады эфферентного отдела симпатического механизма регуляции АД с наличием обратной связи между АД и активностью СНС.

Таблица 2.1 - Содержание метанефринов в суточной моче до и после вмешательства с помощью эндокардиального электрода (M± SD)

Время определения	Показатели	
	МетАдреналин	МетНорадреналин
Исходно	141,3±77,3	188,8±128,6
6 мес.	148,1±124,2 p=0,02	220,9±149,5 p=0,98

Примечание - p-уровень значимости различий

Таблица 2.2 - Содержание метанефринов в суточной моче до и после вмешательства с помощью электрода Symplicity (M± SD)

Время определения	Показатели	
	МетАдреналин	МетНорадреналин
Исходно	126,6±84,6	277,0±125,8
6 мес.	155,5±92,2 p=0,08	327,9±163,1 p=0,07

Примечание - p-уровень значимости различий

Таблица 2.3 - Содержание метанефринов в суточной моче до и после вмешательства суммарно для обеих групп (M± SD)

Время определения	Показатели	
	МетАдреналин	МетНорадреналин
Исходно	134,7±80,3	227,7±133,8
6 мес.	151,6±109,3 p=0,94	272,3±163,8 p=0,14

Примечание - p-уровень значимости различий

В исследование влияния СДП на уровень симпатической активности по данным спектрального анализа ВСР приняло участие 30 пациентов из группы лечения эндокардиальными системами, у которых были получены удовлетворительные записи 24-ч ЭКГ. Из них через 6 мес. было обследовано 23 пациента. После визуального анализа и исключения участков записи ЭКГ, содержащих артефакты, была выполнена автоматическая процедура аннотации всех записанных комплексов с помощью встроенного алгоритма. Следующим этапом в ходе анализа полученной классификации комплексов было выполнено исключение эктопической активности и эпизодов аритмий. Оставшиеся нормальные N-N интервалы были подвергнуты спектральному анализу методом быстрых преобразований Фурье (алгоритм FFT). Для оценок ритмических компонентов ВСР, связанных с активностью автономной нервной системы, были использованы значения

спектральной мощности в соответствующих частотных диапазонах. Исходно среднесуточные показатели активности симпатической регуляции кровообращения (LN и LF/HF) по данным спектрального анализа вариабельность сердечного ритма не были повышены. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 - Средне-суточные показатели спектрального анализа вариабельности сердечного ритма до и после вмешательства (M± SD)

Время определения	Показатели		
	спектральная мощность в диапазоне LF, мсек ²	спектральная мощность в диапазоне HF, мсек ²	отношение спектральных мощностей LF/HF
Исходно	1015.7±549.2	617.9±367.4	1.77±0.45
6 месяцев	1160.9±842.1 p=0,12	832.3±682.8 p=0,085	1.67±0.5 p=0,079

Примечание - p – уровень статистической значимости

Однако через 6 месяцев после вмешательства у данных пациентов было выявлено выраженное и статистически значимое снижение как офисного, так и среднесуточного АД (рисунок 2.1). При этом была выявлена ожидаемая отрицательная связь исходного показателя симпатической активности LF/HF со снижением среднесуточного АД через 6 месяцев после вмешательства: значимая для диастолического АД: $r=-0,51$ $p=0,012$ и близкая к значимой для систолического АД: $r=-0,30$ $p=0,16$.

Мы обнаружили, что связь показателя симпатической активности LF/HF со снижением среднесуточного диастолического АД сохраняла значимость в многофакторной модели после включения пола, возраста и СКФ: partial $r=-0.61$ ($p=0.006$), что свидетельствует о самостоятельном независимом влиянии показателя LF/HF на величину гипотензивного эффекта вмешательства (рисунок 2.2).

Метод индивидуального прогноза результатов СДП. Был выполнен регрессионный анализ взаимосвязи гипотензивного эффекта с исходным показателем симпатической активности, по результатам которого была получена отрезная точка (cut-off value) – расчетный пороговый уровень исходного показателя симпатической активности LF/HF > 2, при котором снижение систолического АД становится менее 10 мм рт. ст., то есть формально отсутствует гипотензивный эффект. В соответствии с уравнением регрессии для снижения среднесуточного САД, оно имеет значение = 10 мм рт. ст., если LF/HF =2,07 или округленно = 2, соответственно, при LF/HF > 2 снижение 24-ч САД < 10 мм рт. ст. и, наоборот.

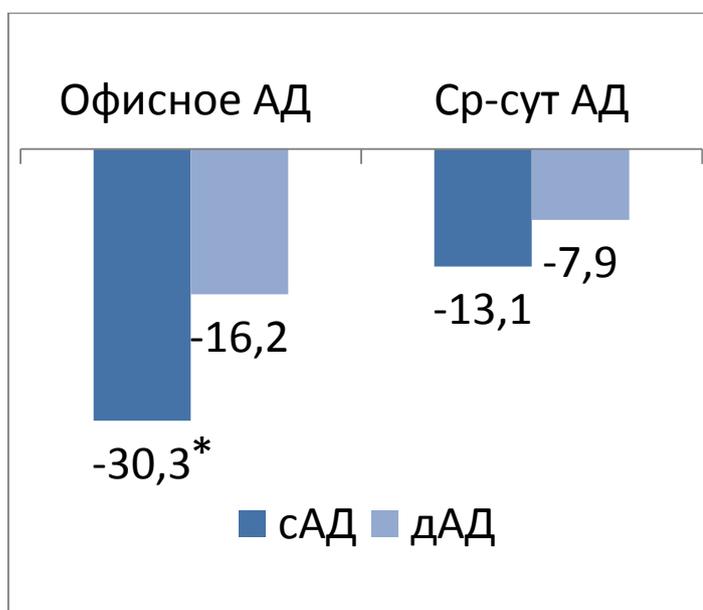


Рисунок 2.1 - Снижение АД в подгруппе пациентов, участвовавших в исследовании симпатической активности, определяемой по показателям спектрального анализа ВСР.

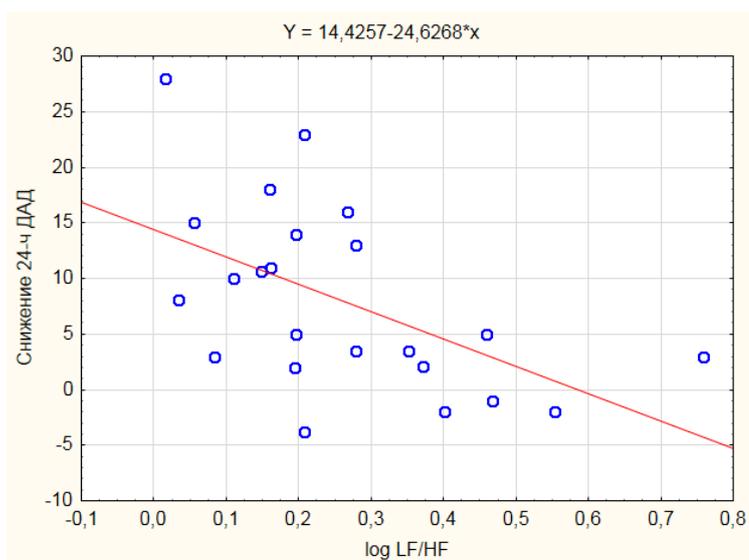


Рисунок 2.2 - Обратная связь между гипотензивным эффектом СДН и исходной симпатической активностью по данным спектрального анализа ВСР.

Таким образом, патогенетически обоснованная количественная взаимосвязь исходных показателей симпатической активности по данным спектрального анализа ВСР и гипотензивного эффекта СДП представляет возможность индивидуального прогнозирования эффективности вмешательства. Полученное уравнение регрессии абсолютного снижения среднесуточного систолического АД на исходный уровень показателя симпатической активности LF/HF (среднесуточное значение) является практическим способом такого прогнозирования: при значениях показателя LF/HF меньше или равно 2 процедура эффективна, значения более 2

предполагает отсутствие эффекта вмешательства. В свою очередь, на основе данного способа количественного прогноза эффективности СДП могут быть сформулированы соответствующие показания для дифференцированного применения данного вмешательства у пациентов с резистентной АГ: выполнение СДП показано при среднесуточном значении показателя LF/HF не более 2 и не показано при его значениях выше этого уровня.

Заключение

Выполненные исследования позволили впервые сформулировать и обосновать гипотезу о наличии специфической обратной связи между гипотензивным действием симпатической денервации почек и уровнем симпатической активности в ранние сроки после СДП, а также определить зависимость эффективности симпатической денервации почек от исходного уровня симпатической активности. Полученные сведения об отрицательной обратной связи между АД и активностью СНС позволяют представить механизм действия симпатической денервации почек, как частичную блокаду прямой связи почек с СНС при сохранении их обратной регуляции. Представления об универсальности барорефлекторной ауторегуляции АД, обеспечивающей отрицательную обратную связь между АД и активностью СНС позволяют сформулировать специфическую прогностическую модель обратной зависимости эффекта вмешательства от исходного уровня активности СНС. Результаты полученные в рамках выполнения данного этапа исследований подтвердили эффективность этой модели и доказали прогностическую значимость маркеров активности СНС в отношении эффективности симпатической денервации почек у пациентов с резистентной АГ. Такой подход позволяет уменьшить вероятность неэффективного проведения вмешательства.

Выводы

1. Гипотензивный эффект симпатической денервации почек в ранние сроки после вмешательства обратно пропорционален исходному уровню активности симпатической регуляции кровообращения. Это находится в полном соответствии с гомеостатическим принципом отрицательной обратной связи между артериальным давлением и активностью сосудистых центров симпатической нервной системы.
2. Устойчивая количественная взаимосвязь исходных показателей симпатической активности по данным спектрального анализа variability сердечного ритма и гипотензивного эффекта радиочастотной денервации почек дает возможность индивидуального прогнозирования эффективности вмешательства по уровню показателя отношения спектральных плотностей LF/HF: его значения >2 с высокой вероятностью предполагает отсутствие эффекта симпатической денервации почек.

Исследования по данному разделу работы продолжаются.

Раздел 3. Кардиогенетика.

Определение генетических механизмов развития и прогрессирования и фармакогенетических особенностей терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), в том числе на фоне сахарного диабета

В последние годы все чаще встает вопрос о том, имеют ли атеросклероз, нарушения ритма сердца и ХСН, как мультифакториальное осложнение многих ССЗ, самостоятельные генетические предпосылки для развития и прогрессирования и есть ли генетические мишени, способные обеспечивать различный ответ на современные технологии их лечения. В то же время, разработка стратегии ранней доклинической диагностики на сегодняшний момент является одним из наиболее актуальных прогрессивных подходов, определяющим перспективы и возможности прогнозирования и проведения превентивной терапии патологии с использованием генетических предикторов [0, 35, 36].

Так, значительные успехи в лечении ИБС и инфаркта миокарда связаны с широким внедрением в клиническую практику чрескожной транслюминальной ангиопластики. Однако в настоящее время уже очевидно, что отдаленные результаты такого лечения не у всех больных оказываются положительными. У достаточно большой категории пациентов развиваются рестенозы стентированных артерий. Одним из подходов, позволяющим объяснить эту ситуацию и найти путь к её преодолению, является выяснение генетических факторов, определяющих риск развития рестенозов у каждого конкретного пациента. С другой стороны, серьезной проблемой для пациентов после стентирования коронарных артерий (КА) становится профилактика тромботических осложнений [37]. Для предупреждения тромбозов рекомендована двойная антиагрегантная терапия, включающая клопидогрел и препараты ацетилсалициловой кислоты [38]. Но у части пациентов даже на фоне приема антиагрегантов сохраняется высокая активность тромбоцитов, что связывают с резистентностью к проводимой терапии [09]. Кроме того, отдаленные результаты стентирования зависят от реакции эндотелия в зоне стента и не всегда оказываются положительными [00].

Необходимость дальнейшего совершенствования терапевтического сопровождения пациентов после коронарного стентирования делает востребованным более глубокое понимание процессов ремоделирования стенки сосудов, развития резистентности к лекарственным препаратам и тромбообразования. Одним из перспективных подходов к прогнозированию характера течения патологического процесса является комплексный анализ предрасполагающих факторов, имеющих различную природу, среди которых особое внимание уделяется поиску генетических предикторов [41]. В последние годы была показана важность проведения фармакогенетического тестирования у больных, планируемых на инвазивные

высокотехнологичные вмешательства, для прогнозирования ответа на дезагрегантную, противотромботическую и гиполипидемическую терапию и рациональный выбор препарата.

Активные меры, предпринимаемые по устранению или уменьшению влияния факторов риска, способствовали снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) [42]. Однако у всё большего числа выживших больных ИБС в более позднем периоде развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая является грозным осложнением большинства болезней сердца, отягощающим их течение и прогноз [43-45]. Ранее экспериментально был доказан целый ряд неблагоприятных биологических эффектов повышенного уровня гомоцистеина, которые могут иметь значение в патогенезе как системных сосудистых, так и локальных тканевых нарушений при ХСН [47]. Поэтому генетические предикторы повышенного уровня гомоцистеина, могут рассматриваться в качестве предиктора развития сердечной недостаточности.

Независимым фактором риска развития ХСН, как известно, является сахарный диабет (СД). Формирование СД при ХСН способствует нарушению согласованности процессов сокращения и расслабления сердечной мышцы [48]. В этих условиях ритмоинотропные реакции сердечной мышцы, являющиеся важной составляющей адаптивно-приспособительных изменений сердца, в значительной степени нарушаются. Так, в предыдущих наших исследованиях было показано, что ритмоинотропные зависимости патологического миокарда ишемического и неишемического генеза имеют существенные различия. Вместе с тем, изменение ритмоинотропной зависимости миокарда пациентов с ИБС, сочетанной с сахарным диабетом, недостаточно изучено. Как известно, инотропная реакция миокарда на изменения режимов стимуляции определяется внутриклеточными процессами, обеспечивающими электромеханическое сопряжение. При этом ключевую роль играет баланс внутриклеточного гомеостаза (поглощения-высвобождения) ионов кальция в клетках сердечной мышцы. Как оказалось, нарушение регуляции осцилляций внутриклеточного кальция предшествуют ухудшению механической работы сердца. Основным источником внутриклеточного Ca^{2+} , участвующего в процессах сокращение-расслабление, является саркоплазматический ретикулум (СР). Кальций - транспортирующие системы СР имеют в своем составе ряд белков, осуществляющих связывание и транспорт этого иона внутри СР. Так, Ca^{2+} -АТФ-аза СР и фосфоламбан участвуют в процессах поглощения ионов кальция, кальсеквестрин обеспечивает связывание Ca^{2+} внутри СР, а рианодиновые рецепторы осуществляют их выброс [52]. Ремоделирование миокарда на фоне хронической коронарной недостаточности и сахарного диабета во многом влияет на состояние и функцию мембрансвязанных внутриклеточных систем, в том числе и Ca^{2+} -АТФ-азу СР. Роль рианодиновых рецепторов СР в кардиомиоцитах противоположна Ca^{2+} -АТФ-азы. Эти рецепторы являются кальциевыми каналами, которые осуществляют выброс ионов кальция из СР в миоплазму, играя одну из ключевых ролей в обеспечении акто-миозинового взаимодействия, а, следовательно, и

сокращения кардиомиоцитов. Таким образом, кальций-регулирующие белки СР в значительной степени определяют функциональные возможности миокарда. Однако в настоящее время нет четкого представления об изменениях в кальций-транспортирующих белках СР при сочетанном развитии сердечной недостаточности и сахарного диабета. Кроме того, кальций-аккумулирующая активность СР зависит не только от степени экспрессии кальций-транспортирующих белков, но также и от их активности. В связи с этим, представляет интерес изучить активность Ca^{2+} -АТФ-азы СР и состояние рианодиновых рецепторов (открытое или закрытое состояние воротных систем) кардиомиоцитов.

Отсутствие ответов на эти сложные вопросы на сегодняшний день обуславливают перспективность и актуальность исследований в данном направлении.

В связи с этим, целью данного фрагмента нашего исследования было:

- Определить генетические механизмы развития и прогрессирования и 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).

3.1 Молекулярно-генетические факторы развития и течения хронической ИБС, в том числе ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, и резистентности к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии

В настоящее время для лечения ИБС наряду с медикаментозной терапией активно применяется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ). Но, несмотря на высокую эффективность ЧКВ, сохраняется риск тромботических осложнений и развития рестенозов, результатом которых является рецидив клиники ИБС [55].

Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием (СЛП) значительно улучшило прогноз и привело к снижению частоты рестенозов. Все виды лекарственного покрытия угнетают процессы пролиферации клеток сосудистой стенки, тем самым значительно уменьшая гиперплазию интимы и процессы ремоделирования стенки сосуда. Но даже при использовании СЛП частота рестеноза может достигать 4,9-10%.

В то же время ЧКВ является тромбогенной процедурой, при проведении которой происходит локальное повреждение сосудистой стенки, что может инициировать процесс образования тромба [54]. Кроме того, при имплантации СЛП процесс их эндотелизации удлиняется, что способствует сохранению очага локального воспаления и повышению тромбогенного риска на срок более 12 месяцев после процедуры [58].

В развитии атеротромботического процесса важнейшую роль играют тромбоциты. Их функция во многом обусловлена гликопротеиновым рецептором Пб/Ша (GPIIb/IIIa), так как именно конформационным изменением данного комплекса заканчивается процесс агрегации тромбоцитов. Активация тромбоцитов также приводит к запуску арахидонового каскада, вследствие чего образуется тромбоксан A₂, который ведет к высвобождению содержимого α-гранул тромбоцитов и дополнительной секреции ряда активных веществ, в том числе тромбина, серотонина, АДФ и др. Они, в свою очередь, дополнительно активируют GPIIb/IIIa-зависимую агрегацию тромбоцитов через рецепторы, связанные с G-белком [59]. АДФ реализует свой эффект через пуриновые рецепторы тромбоцитов – G_q-связанный рецептор P2Y₁ и G_i-связанный рецептор P2Y₁₂. В свою очередь, рецептор P2Y₁₂ активирует GPIIb/IIIa через сигнальный путь, центральным звеном которого является фосфоинозитид-3-киназа. Изменение структуры и степени сродства рецепторов тромбоцитов определяется генетическими полиморфизмами. В литературе описаны полиморфные варианты генов как рецептора GPIIb/IIIa, так и P2Y₁₂. При носительстве этих полиморфных вариантов отмечена более высокая агрегационная активность тромбоцитов [61].

Именно поэтому всем пациентам, направляемым на процедуру стентирования коронарных артерий, показана двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) для предотвращения тромботических осложнений [62, 63], включающая назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела [54]. Разные точки влияния АСК и клопидогрела на активность тромбоцитов обеспечивают аддитивность их действия. Однако несмотря на то, что при стентировании коронарных артерий двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) продемонстрировала высокую эффективность в снижении числа случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений, значимая часть больных слабо реагирует на терапию ангиагрегантами.

Мета-анализ 15 исследований, включивших 3960 больных, показал наличие в среднем у 25% больных лабораторной резистентности к клопидогрелу [65], а количество случаев резистентности к терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) варьирует от 5 до 60%. Резистентность к АСК может определяться клиническими (острый коронарный синдром) и клеточными факторами (недостаточное подавление циклоксигеназы (ЦОГ), индуцированная эритроцитами активация тромбоцитов), а также полиморфизмами генов рецепторов тромбоцитов [54]. Резистентность к клопидогрелу может определяться увеличением уровня АДФ, изменением реактивности других путей активации тромбоцитов, вариабельностью рецепторов P2Y₁₂ по количеству и сродству к антиагреганту, а также изменением активности белков, участвующих в транспорте и метаболизме клопидогреля.

Среди факторов, определяющих метаболизм и чувствительность тромбоцитов к действию клопидогрела и препаратов АСК и тем самым влияющих на резистентность к ним, немаловажным

являются полиморфизмы генов цитохрома P450 2C19 и рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂ и GPIIb/IIIa [9].

Клопидогрел является пролекарством и метаболизируется в печени при участии белков системы цитохрома P450, в частности белка 2C19 (CYP2C19). Активный метаболит необратимо ингибирует связывание АДФ с рецепторами P2Y₁₂. Это приводит к уменьшению активации комплекса GPIIb/IIIa и угнетению агрегации тромбоцитов. При этом изменение активности и структуры белков, участвующих в метаболизме клопидогрела и реализации его эффекта, рассматривается в качестве одной из причин неэффективности антиагрегантной терапии, приводящей к тромбозу стента [54]. Цитохром P450 2C19 отличается наличием изоформ, которые определяют скорость трансформации и эффективность клопидогрела. В свою очередь, вариабельность структуры цитохрома 2C19 обусловлена существованием многочисленных полиморфизмов гена CYP2C19 (MIM ID 124020) [55]. Мутации этого гена, локализованного в положении 10q23.33, приводят к изменению рамки считывания мРНК и синтезу нефункционального белка или белка с низкой метаболической активностью.

Опубликованы данные, указывающие на ассоциацию полиморфных вариантов гена CYP2C19 с риском развития сердечно-сосудистых событий у лиц, получающих клопидогрел. Так, в исследовании «TRITON-TIMI 38» среди носителей даже одного из аллелей CYP2C19*2 или CYP2C19*3 отмечено увеличение частоты инфаркта миокарда, инсульта и риска тромбоза стента по сравнению с не-носителями на фоне лечения клопидогрелом [62, 71, 72]. Среди пациентов, перенесших ИМ и получавших клопидогрел, в долгосрочном периоде риск сердечно-сосудистых событий оказался в 2 раза, а после ЧКВ – в 3,5 раза выше среди носителей любых двух неблагоприятных аллелей – *2, *3, а также *4 и *5 – гена CYP2C19, чем среди носителей нормального генотипа. И Европейское, и Американское кардиологические сообщества рекомендовали определение этого полиморфизма у пациентов с ИБС или ОКС, получающих клопидогрел, для выявления больных с высоким риском сердечно-сосудистых событий [63, 73]. В случае выявления у пациента носительства аллеля CYP2C19*2, определяющего низкий метаболизм клопидогрела, в качестве альтернативы клопидогрелу возможно назначение тикагрелора [54], который не является пролекарством и не требует активации, прямо влияя на рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂.

В активации и агрегации тромбоцитов основную роль играет их мембранный рецептор P2Y₁₂. Он находится на поверхности клеток и отвечает за связывание АДФ – одного из важнейших природных индукторов агрегации тромбоцитов. P2Y₁₂ связан с Gi-белком, при активации которого происходят изменение содержания цАМФ и активация различных клеточных эффекторов, таких как фосфоинозитид-3-киназы, Akt/протеин-киназы B, Src-тирозинкиназ, G-белка управляемых калиевых каналов и других. Эти рецепторы кодируются геном P2RY12 (MIM ID 600515), который

имеет размер 47 kb и расположен в регионе 3q25.1 [ACE, MIM ID 106180]. При изучении этого гена был выявлен ряд однонуклеотидных полиморфизмов: i-C139T, i-T744C, i-ins801A и G52T. Полиморфные варианты были объединены в 2 гаплотипа: H1 (С в позиции 139, Т в позиции 744, инсерция в положении 801 в интроне и наличие G в позиции 52 в экзоне 2) и H2. Fontana et al. (2003) установили, что у лиц без сердечно-сосудистых патологий гаплотип H2 ассоциирован с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов в ответ на АДФ [74]. Предполагается, что полиморфизм H1/H2 гена рецептора тромбоцитов к АДФ P2RY12 может влиять и на развитие резистентности к клопидогрелу. Кроме того, есть данные, что для пациентов, не чувствительных к ДАТ (аспирин 100 мг/сут и клопидогрел 75 мг/сут) характерна более высокая экспрессия гена P2RY12 [61].

Известно, что итогом агрегации тромбоцитов является активация гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GPIIb/IIIa (другое название – интегрин α IIb/ β 3). Они связываются с фибриногеном, после чего фибриноген действует как мостик между прилегающими тромбоцитами. Дальнейшая трансформация фибриногена в фибрин стабилизирует агрегат тромбоцитов и формирует тромб. Установлено, что субъединица GPIIa гетеродимера GPIIb/IIIa кодируется геном ITGB3 (MIM ID 173470). В литературе описано несколько полиморфных вариантов гена ITGB3, из которых наиболее распространенным в европейской популяции является точечная мутация T1565C (HRA-1) (rs5918), которая определяет более высокую степень агрегации тромбоцитов, лежащая в основе предрасположенности к атеротромбозу и резистентности к антиагрегантам.

В последние годы показано, что эффективность применения препаратов АСК может зависеть от рецепторов тромбоцитов и полиморфизмов их генов, в частности, полиморфизма T1565C гена ITGB3, кодирующего рецептор фибриногена GpIIb/IIIa. Undas et al. ещё в 2001 г. показали, что прием АСК у здоровых носителей генотипа ТТ полиморфизма T1565C гена ITGB3 приводил к снижению скорости образования тромбина, фактора Va, удалению фибриногена и активации фактора XIII, в то время как у носителей аллеля С такой эффект отсутствовал [75]. Кроме того, для носителей аллеля С гена ITGB3 на фоне терапии АСК был отмечен более высокий риск тромботических осложнений, таких как раннее развитие инфаркта миокарда и тромбоза стентов. О том, что рецепторы GpIIb/IIIa могут определять резистентность тромбоцитов к АСК, свидетельствует работа Хаспекковой и др. (2011). Эти авторы установили, что у больных с ОКС в 1-е сутки на фоне приема АСК, но до приема клопидогрела максимальная степень агрегации тромбоцитов положительно коррелировала с количеством рецепторов GpIIb/IIIa. Однако на 3-5 и 8-12 дни, когда пациенты в качестве антиагрегантной терапии получали вместе с АСК клопидогрел, взаимосвязь агрегации тромбоцитов с количеством рецепторов GpIIb/IIIa была утрачена.

Хорошо известно, что поведенческие (курение, адинамия, пищевые привычки) и метаболические (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, высокий уровень липидов крови) факторы риска приводят к ранним атеросклеротическим изменениям сосудистой стенки. Пол, возраст, генетическая предрасположенность также могут определять прогрессирование атеросклеротического процесса и влиять на эффективность ЧКВ в реваскуляризации миокарда. Дисфункция эндотелия в совокупности с имеющимися факторами риска способствует возникновению и прогрессированию ИБС, выступает в качестве предиктора неблагоприятного исхода ССЗ. Утолщение сосудистой стенки, лейкоцитарное пропитывание, механическое повреждение избыточным давлением крови запускают процесс апоптоза эндотелиальных клеток и предрасполагают сосуды к развитию и прогрессированию атеросклероза.

В настоящее время с клеточным ангиотензин-предвращающим ферментом (АПФ) и ангиотензином II связывают процесс инициации и поддержания атеросклеротического изменения стенки сосудов. В пользу этого свидетельствует корреляция между содержанием АПФ в атеросклеротических бляшках и количеством провоспалительных клеток, клеточной пролиферацией и тяжестью клинической картины атеросклероза. Также наблюдается и повышение уровня АПФ, ангиотензина II и макрофагов в месте разрыва коронарных атеросклеротических бляшек у больных с острым коронарным синдромом, что указывает на значимую роль АПФ в возникновении сердечно-сосудистых событий при атеросклерозе. Кроме того, установлено, что АПФ и ангиотензин II оказывают влияние на активацию агрегационной функции тромбоцитов, что увеличивает риск тромбоза. Концентрация и активность АПФ и продукция ангиотензина II генетически детерминированы инсерционно (I)-делеционным (D) полиморфизмом гена ACE (angiotensin I-converting enzyme) (rs4340), определяющий различную степень его экспрессии [81, 82]. Полиморфизм гена рассматривают как возможный фактор риска прогрессирования атеросклероза и возникновения неблагоприятных коронарных событий. В исследованиях, проведенных в конце прошлого века на выборке здоровых индивидов европеоидной расы, было установлено, что в сыворотке крови содержание фермента зависит от I/D полиморфизма гена ACE. Для генотипа II характерно минимальное содержание фермента ($299,3 \pm 49,0$ мкг/л), а при генотипе DD максимальная концентрация иммунореактивного АПФ ($494,1 \pm 88,3$ мкг/л). При гетерозиготном генотипе ID наблюдались промежуточные значения ($392,6 \pm 66,8$ мкг/л). При этом концентрация АПФ не зависела от гендерной принадлежности, возраста и индекса массы тела (ИМТ). В дальнейшем похожие результаты были опубликованы и в работе Camos S. et al (2012). Исследователи установили, что в выборке здоровых испанцев активность АПФ в крови наиболее высокая среди носителей генотипа DD ($39,0 \pm 13,6$ U/L), при генотипе ID она составила $29,5 \pm 10,2$ U/L, а у носителей генотипа II наблюдалась наименьшая активность АПФ ($19,1 \pm 4,9$ U/L) [170].

В ряде работ указывается на связь носительства аллеля D гена ACE с выраженностью уплотнения стенки артерий и атеросклеротическим процессом, что считается предиктором развития ИМ [79]. Указывается, что носители генотипа DD и среди пациентов с ИБС, и среди больных АГ имели более высокий риск неблагоприятного исхода (ИМ, нестабильная стенокардия, смерть) после острого коронарного синдрома (ОКС), тогда как у больных с генотипом II благоприятное течение заболевания наиболее вероятно.

Кроме того, было показано, что генотип DD ассоциируется с прогрессированием ишемического поражения сердца [79]. Отмечено, что для носителей генотипа DD гена ACE характерен и более высокий риск рестенозов стентов коронарных артерий вследствие ремоделирования сосудистой стенки и гиперплазия интимы. В связи с этим было высказано предположение, что применение иАПФ будет снижать степень сужения просвета сосуда после стентирования, особенно у пациентов с генотипом DD. Однако Meurice et al. (2001) в плацебо-контролируемом исследовании установили неблагоприятный эффект иАПФ квинаприла на процесс рестенозирования после имплантации стента в коронарные артерии у пациентов с генотипом DD, что проявилось в более выраженном сужении просвета, хотя это не повлияло на частоту рестеноза [88]. В другом исследовании, включившем 2222 пациента с ИБС, было проведено сравнение ангиографических данных пациентов с генотипом DD, принимавших и не принимавших иАПФ. Авторы отмечают, что по базовым показателям на момент стентирования рассматриваемые группы пациентов не различались, в том числе и по типу стентов. Контрольная ангиография показала, что у пациентов, получавших иАПФ, степень сужения просвета сосуда составила 34,0%, а у пациентов без иАПФ – 31,4% ($p=0,55$). В течение одного года после установки стента реваскуляризация целевого сосуда потребовалась 18,1% пациентов в группе, получавшей иАПФ, и 20,1% в группе без иАПФ ($p=0,55$). Однолетняя выживаемость без ИМ или реваскуляризации после установки стента в группах составила 76,7% и 71,8%, соответственно ($p=0,18$). На основании этих данных, авторы исследования заключают, что терапия иАПФ у носителей генотипа DD незначительно влияла на риск повторного сужения сосуда.

Таким образом, в настоящее время стало очевидно, что реакция пациентов с одинаковым заболеванием на одно и то же лекарство различается. Это приводит к значительным колебаниям в эффективности применения и оценки безопасности используемого фармакологического препарата. Одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику индивидуального подхода к выбору лекарственных средств с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, в том числе и генетических, что и явилось одной из основных задач нашего исследования.

Целью данного фрагмента нашего исследования было установление взаимосвязи полиморфизмов генов АПФ, CYP450, генов рецепторов тромбоцитов с неблагоприятным

течением хронической ИБС, их влияние на механизмы резистентности к аспирину и клопидогрелу, в том числе в подгруппе с фоновой патологией (сахарный диабет второго типа, депрессивные расстройства).

Материалы и методы

В исследование, спланированное по типу «случай-контроль» на базе отделения реабилитации НИИ кардиологии (руководитель – проф. А.Н. Репин), включено 242 больных хронической ИБС (200 мужчин и 42 женщины). Протокол одобрен Комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии.

Группа больных хронической ИБС включила 242 пациента (200 мужчин и 42 женщины). Подбор пациентов проводили с 2011 по 2014 гг. в НИИ кардиологии в соответствии с критериями включения: хроническая ИБС в форме стенокардии напряжения и перенесенного инфаркта миокарда; информированное согласие пациента; процедура стентирования коронарных артерий давностью не менее 3 месяцев; приём клопидогрела в рамках стандартной двойной антиагрегантной терапии. Критериями исключения являлись инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев; острый коронарный синдром в период пребывания в стационаре; IV функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности; наличие тяжелой сопутствующей патологии; отказ больного от участия в исследовании.

Группой контроля служили здоровые лица.

Оценку клинического состояния больных ИБС проводили на основании жалоб, данных анамнеза, результатов объективного осмотра, инструментального исследования и лабораторной диагностики.

Лабораторная диагностика включала определение общего холестерина и триглицеридов (набор реагентов ЗАО «Диакон–ДС», Россия); холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (реагент Fluitest® HDL–CHOL, Analyticon Biotechnologies AG, Германия), уровня глюкозы (Thermo Fisher Scientific, США). Тест индуцированной агрегации тромбоцитов для оценки чувствительности к компонентам антиагрегантной терапии проводился с помощью оптического метода с АДФ (2,5 и 5,0 мкМ) и эпинефрином (0,2 мкМ) на агрегометре AggRAMTM (Helena Laboratories, Великобритания). Лабораторная резистентность диагностировалась, если степень агрегации превышала 68%. При агрегации в пределах от 45 до 68% делали заключение о сниженной эффективности препарата. Степень агрегации менее 45% считалась показателем нормальной эффективности антиагрегантной терапии.

Генетические методы исследования включали выделение ДНК из образцов цельной крови (Wizard Genomic DNA Purification Kit, Promega, USA), полимеразную цепную реакцию со специфичными праймерами (SNP-express, НПФ ЛИТЕХ, Россия), электрофоретическую детекцию продуктов в 3% агарозном геле с бромистым этидием. Определены 6 полиморфизмов 5 генов:

полиморфизм G681A (rs4244285) и G636A гена *CYP2C19* (MIM ID 124020), полиморфизм H1/H2 (C139T, T744C, ins801A, G52T) гена *P2RY12* (MIM ID 600515), полиморфизм T1565C (rs5918) гена *ITGB3* (MIM ID 173470), инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм (rs4340) гена *ACE* (MIM ID 106180), полиморфизм T-786C (rs2070744) гена *NOS3* (MIM ID 163729).

Для анализа количественных данных использовали тест Манна-Уитни или тест Крускала-Уоллиса. Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В случайной выборке, в контроле и среди больных ИБС распределение генотипов и аллелей всех исследуемых генов не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга (таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Частота (%) генотипов и аллелей среди больных ИБС, в группе контроля и в случайной выборке жителей Томска

Генотип	Группы	Частоты генотипов	Частоты аллелей
<i>ACE</i> I/D: II/ID/DD	пациенты	26,0 / 43,8 / 30,2	47,9 / 52,1
	контроль	24,7 / 50,0 / 25,3	49,7 / 50,3
	случайная выборка	19,2 / 52,2 / 28,6	45,3 / 54,7
<i>NOS3</i> T-786C: TT/TC/CC	пациенты	35,9 / 49,6 / 14,5	60,7 / 39,3
	контроль	46,9 / 46,3 / 6,8	70,1 / 29,9
	случайная выборка	54,3 / 38,2 / 7,5	73,4 / 26,6
<i>CYP2C19</i> G681A: GG/GA/AA	пациенты	79,3 / 18,6 / 2,1	88,6 / 11,4
	контроль	73,5 / 26,5 / 0	86,7 / 13,3
	случайная выборка	75,8 / 23,0 / 1,2	87,3 / 12,7
<i>CYP2C19</i> G636A: GG/GA/AA	пациенты	98,3 / 1,7 / 0	99,2 / 0,8
	контроль	98,8 / 1,2 / 0	99,4 / 0,6
	случайная выборка	98,8 / 1,2 / 0	99,4 / 0,6
<i>P2RY12</i> H1/H2: H1H1/H1H2/ H2H2	пациенты	72,3 / 26,9 / 0,8	85,7 / 14,3
	контроль	71,6 / 26,5 / 1,9	84,9 / 15,1
	случайная выборка	79,2 / 19,6 / 1,2	89,0 / 11,0
<i>ITGB3</i> T1565C: TT/TC/CC	пациенты	64,9 / 33,0 / 2,1	81,4 / 18,6
	контроль	75,3 / 24,1 / 0,6	87,3 / 12,7
	случайная выборка	66,8 / 29,8 / 3,4	81,7 / 18,3

Во всех группах частоты встречаемости вариантов генов *ACE* и *P2RY12* не имели статистически значимых различий. Аллель 636А гена *CYP2C19* обнаружен только в 1% случаев, вследствие чего данный полиморфизм был исключен из дальнейшего анализа.

Среди больных ИБС чаще, чем в случайной выборке и в контроле встречался генотип -786СС гена *NOS3* ($p < 0,01$) и аллель -786С ($p < 0,01$). В контроле доля генотипа 1565СС ($p = 0,047$) и аллеля 1565С гена *ITGB3* ($p = 0,030$) была меньше, чем в случайной выборке (табл. 3.1), а также носителей генотипов 1565ТС+СС гена *ITGB3*, чем среди пациентов ($p = 0,026$) (рисунок 3.1). Показатель OR развития ИБС для аллеля -786С гена *NOS3* составил 1,51 [95%CI: 1,12 – 2,04], для аллеля 1565С гена *ITGB3* – 1,58 [95%CI: 1,06 – 2,35]. Кроме того, мы не выявили носителей генотипа 681АА гена *CYP2C19* в контроле, но среди пациентов он обнаружен в 2,1% случаев ($p = 0,034$).

В группах пациентов и здоровых добровольцев проведен анализ распределения генотипов и аллелей среди мужчин и женщин. Между женщинами обнаружены различия в распределении только полиморфизма G681А гена *CYP2C19* ($p = 0,001$). Среди мужчин, больных ИБС, по сравнению с контролем чаще встречался генотип -786СС гена *NOS3* ($p = 0,033$).

Таким образом, носительство аллеля -786С гена *NOS3* и аллеля 1565С гена *ITGB3* следует рассматривать как фактор риска ИБС.

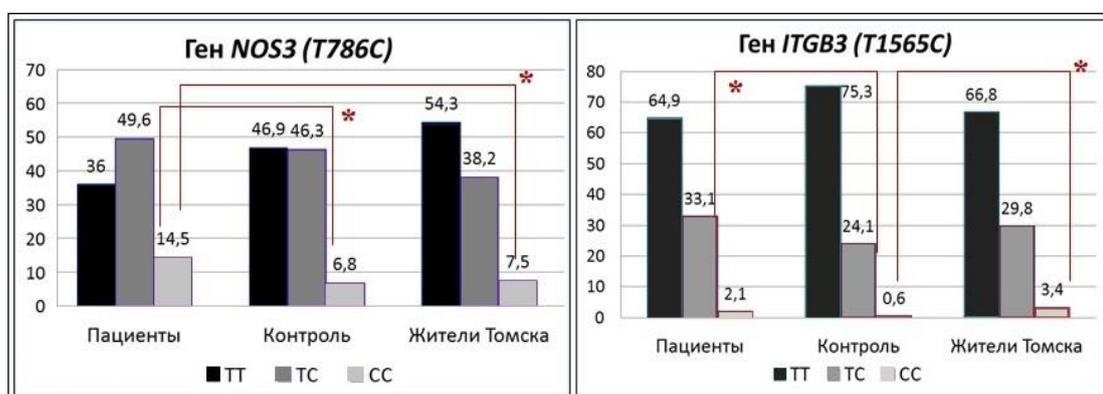


Рисунок 3.1 - Распределение частот (%) генотипов генов *NOS3* и *ITGB3* в группе больных ИБС, у здоровых добровольцев и у жителей г. Томска в целом; * - $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами.

В подгруппах пациентов ИБС, ассоциированной с СД или НТГ (ИБС+СД/НТГ) ($n = 79$) и без таковой ($n = 97$), мы оценили вероятность ассоциации изучаемых полиморфизмов с факторами неблагоприятного течения хронической ИБС. Выборки не различались по встречаемости частоте тяжести стенокардии, ФК ХСН и ФВ ЛЖ, но в группе ИБС+СД/НТГ чаще выявляли АГ (94,9% vs. 84,7%, $p = 0,021$), ожирение (54,4% vs. 29,4%, $p < 0,001$), ГЛЖ (34,2% vs. 20,2%, $p = 0,019$). СД и НТГ чаще встречались у женщин, чем мужчин (31,0% и 23,8% vs. 16,5% и 11,5%, $p = 0,003$). В выборке

без СД чаще был обнаружен генотип -786CC гена NOS3 ($p=0,036$) и аллель 1565C гена ITGB3 ($p=0,037$), чем в группе ИБС+СД/НТГ (рисунки 3.2. и 3.3), но отсутствовали различия в частоте полиморфных вариантов генов ACE, CYP2C19, P2RY12.

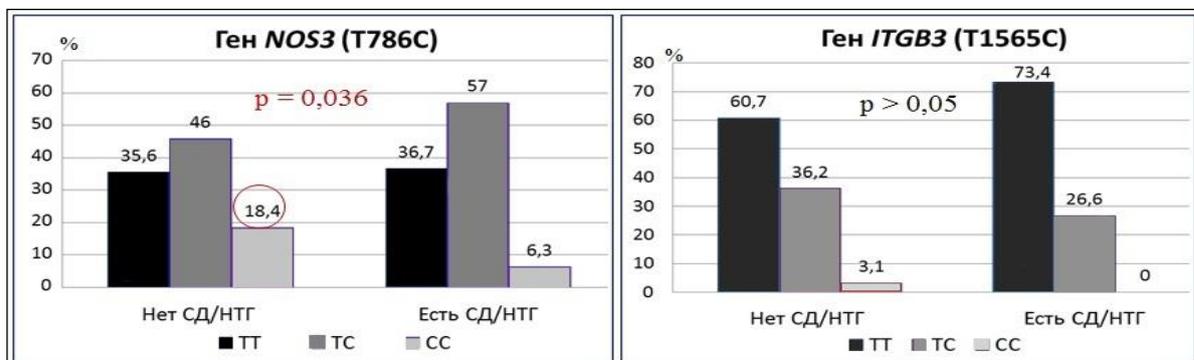


Рисунок 3.2 - Распределение частот (%) генотипов генов NOS3 и ITGB3 среди больных ИБС, сочетанной с СД 2 и НТГ, и без таковых.

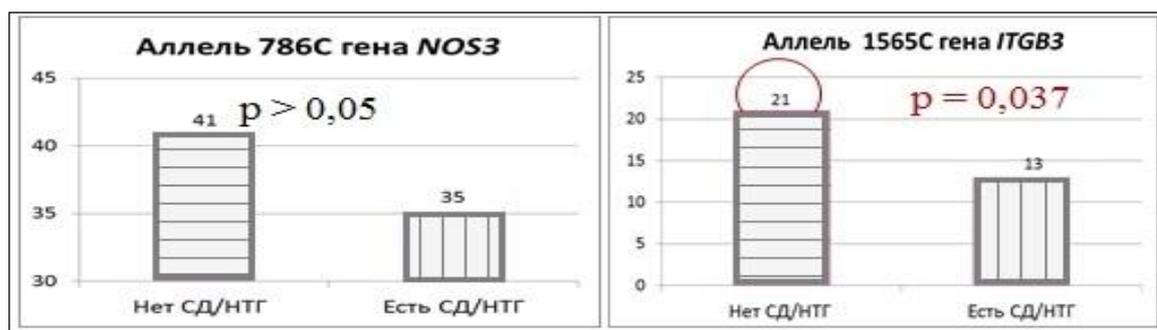


Рисунок 3.3 - Частота (%) аллелей среди больных ИБС, сочетанной с СД 2 и НТГ, и без таковых.

При анализе ассоциации полиморфизмов с ФК стенокардии и ХСН оказалось, что гомозиготы II гена ACE чаще имели ХСН III ФК по сравнению с гетерозиготами ID (30,6% vs. 16,3%, $p=0,031$), а в выборке без СД отличались и большей частотой ФК III стенокардии (48,6% vs. 25,0%, $p=0,013$). У гомозигот -786CC гена NOS3 наиболее редко встречался ФК I (12,1% vs. 28,9% (TT) и 21,2% (TC)) и наиболее часто – ФК III (42,4% vs. 38,2% и 26,5%) ($p=0,044$). При анализе всей выборки по гендерному признаку подобная ассоциация получена у мужчин, но не у женщин.

В выборке ИБС+СД/НТГ обнаружено, что среди носителей аллеля 681A гена CYP2C19 преобладал II ФК ХСН (71,4% vs. 42,1%), а частота ХСН I ФК была меньше (4,8% vs. 29,8%), чем у гомозигот 681GG ($p=0,027$). ГЛЖ чаще регистрировалась у гомозигот II (36,5% vs. 18,9% (ID) и 23,3% (DD), $p=0,035$), а у гомозигот DD отмечена более высокая фракция выброса ЛЖ ($p=0,037$) – 67 (59; 69)% vs. 63 (57; 65)% (II) и 63 (58; 67)% (ID) – после стентирования. Наибольшая ФВ ЛЖ отмечена у гомозигот -786TT гена NOS3 по сравнению с носителями -786TC и -786CC ($p=0,033$) –

64 (57; 67)% vs. 61 (54; 65)% и 63 (60; 65)%. Случаи ожирения чаще отмечали у гомозигот - 786СС гена NOS3 в выборке без СД и НТГ (46,7% vs. 19,0% (ТТ) и 30,7% (ТС), $p=0,025$), причем OR для аллеля 786С – 1,97 [95%CI: 1,22 – 3,19] ($p=0,006$). Большая доля пациентов с ожирением выявлена среди носителей генотипов 681GA+AA гена CYP2C19 по сравнению с 681GG (52,0% vs. 33,9%, $p=0,018$), а также в группе ИБС+СД/НТГ у носителей генотипов 1565TC+CC гена ITGB3 по сравнению с гомозиготами 1565TT (76,2% vs. 46,6%, $p=0,019$).

В выборке без СД/НТГ у гомозигот II показан повышенный уровень атерогенного ХС ЛПНП – 4,04 (2,97; 4,78) vs. 2,53 (2,24; 3,07) (ID) и 3,19 (2,23; 3,92) (DD) ммоль/л ($p=0,028$), соответственно. У носителей аллеля 681A гена CYP2C19 зарегистрировано высокое содержание триглицеридов (ТГ) – 1,99 (1,37; 2,69) vs. 1,52 (1,18; 2,13) ммоль/л ($p=0,001$). Гомозиготы 786TT гена NOS3 отличались наибольшей концентрацией антиатерогенного ХС ЛПВП по сравнению с носителями -786СС и -786ТС – 1,23 (1,05; 1,32) vs. 1,06 (0,90; 1,21) и 0,99 (0,90; 1,18) ммоль/л, соответственно ($p=0,023$).

Гомозиготы H1H1 по сравнению с носителями гаплотипа H2 имели более высокий уровень ХС ЛПНП - 3,08 (2,31; 4,28) vs. 2,62 (2,11; 3,01) ммоль/л, $p=0,027$) и триглицеридов - 1,70 (1,27; 2,37) vs. 1,48 (1,13; 1,86) ммоль/л ($p=0,015$). Повышенная концентрация ТГ выявлена и у гомозигот 1565TT гена ITGB3 по сравнению с носителями аллеля 1565С – 1,70 (1,28; 2,32) vs. 1,44 (1,12; 2,13) ммоль/л ($p=0,025$), но в группе ИБС+СД/НТГ при носительстве генотипов 1565ТС и 1565СС наблюдался высокий уровень ХС ЛПНП (3,18 (2,31; 4,25) vs. 2,32 (1,87; 3,03) ммоль/л ($p=0,039$)).

Таким образом, выявлена ассоциация полиморфизмов генов ACE, NOS3, CYP2C19 с тяжестью ФК стенокардии и ХСН, ФВ ЛЖ. Генотип II гена ACE связан с высоким риском ГЛЖ, а генотип -786СС гена NOS3 и аллели 681A гена CYP2C19 и 1565С гена ITGB3 – с ожирением. Обнаружена сопряженность между изучаемыми полиморфизмами и показателями липидограммы.

Чувствительность к клопидогрелу определялась у 202 пациентов. Из них резистентными к препарату были 10,9% больных ИБС, сниженный ответ выявлен у 26,2% человек. Чувствительность к препаратам АСК оценивалась у 155 больных. Резистентность обнаружена у 26,4%, а сниженный ответ – у 27,1% пациентов. При резистентности к клопидогрелу агрегация тромбоцитов составила 60,1 (57,1; 70,8)% при АДФ 2,5 мкМ и 78,7 (71,5; 82,3)% при АДФ 5,0 мкМ. Агрегация в ответ на эпинефрин при резистентности к АСК была 78,0 (73,6; 84,0)%. Степень агрегации при адекватном ответе на антиагреганты составила 28,6 (20,6; 33,6)% при АДФ 2,5 мкМ; 41,2 (33,3; 46,3)% при АДФ 5,0 мкМ; 41,7 (33,3; 48,9)% в ответ на эпинефрин.

Чувствительность к клопидогрелу не различалась между мужчинами и женщинами. Но среди женщин чаще ($p=0,029$) наблюдались случаи резистентности к АСК (45,2% vs. 21,8%) и реже нормальная реакция (32,3% vs. 50,0%). Агрегация в ответ на эпинефрин у женщин составила 61,6 (48,0; 77,8)%, у мужчин – 52,3 (41,3; 67,3)% ($p=0,023$).

В группе ИБС+СД/НТГ степень агрегации в ответ на АДФ 2,5 мкМ и 5,0 мкМ была больше ($p=0,014$ и $p=0,032$), чем в группе без гипергликемии, и составила 37,8 (29,5; 45,8)% vs. 32,1 (22,4; 41,3)% и 50,0 (42,3; 62,8)% vs. 47,2 (37,5; 54,5)%. Это говорит о меньшей эффективности клопидогрела при патологии углеводного обмена. Но наличие СД или НТГ не влияло на степень агрегации в ответ на эпинефрин и чувствительность к АСК.

Нормальная реакция на АСК у носителей генотипа II гена ACE встречалась реже (28,9%), чем у носителей генотипов ID (53,7%) и DD (50,0%) ($p=0,014$ и $p=0,047$). Резистентности к АСК чаще встречалась и у мужчин с генотипом -786CC гена NOS3 по сравнению с гомозиготами -786TT (40,9% против 15,0%, $p=0,023$), причем OR для аллеля -786C составило 2,05 [95%CI: 1,07 – 3,91] ($p=0,029$). Также у гомозигот -786CC зафиксирована наибольшая степень агрегации в ответ на эпинефрин – 67,9 (50,5; 76,6)% vs. 51,8 (41,7; 61,4)% (TT) и 49,2 (36,2; 63,4)% (TC) ($p=0,007$). Увеличение агрегации обнаружено и у мужчин-носителей аллеля 681A гена CYP2C19, по сравнению с гомозиготами 681GG – 60,0 (47,4; 75,4)% vs. 49,2 (40,5; 65,4)% ($p=0,036$) и гаплотипа H2 гена P2RY12 по сравнению с носителями H1H1 – 66,6 (56,0; 79,9)% vs. 48,9 (37,4; 60,3)% ($p=0,044$) при СД/НТГ.

Носители аллеля 681A гена CYP2C19 отличались повышенной по сравнению с гомозиготами 681GG степенью АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов. Так, в ответ на АДФ 2,5 агрегация составила 32,1 (23,6; 41,3)% и 38,1 (30,0; 43,9)% у гомозигот 681GG и носителей аллеля 681A ($p=0,022$), на АДФ 5,0 – 46,0 (37,5; 55,4)% и 51,3 (43,3; 59,3)% ($p=0,021$). Помимо этого, случаи резистентности к клопидогрелу встречались чаще в выборке мужчин-гомозигот -786CC гена NOS3, чем при генотипе -786TT (22,2% против 5,4%, $p=0,020$), а OR для аллеля -786C составил 2,23 [95%CI: 1,07 – 4,66] ($p=0,030$).

В то же время при генотипах 681GG гена CYP2C19, -786TT гена NOS3, H1H1 гена P2RY12, 1565TT гена ITGB3 наблюдается снижение эффективности клопидогрела у больных ИБС, осложненной СД или НТГ, по сравнению с лицами без гипергликемии (таблица 3.2).

Для гомозигот -786TT генов NOS3 и 1565TT гена ITGB3 при сочетанной патологии характерно повышение агрегации в ответ на эпинефрин (таблица 3.3).

Обсуждение результатов

Известно, что генетически обусловленные особенности ферментов и рецепторов в сочетании со специфическими средовыми воздействиями формируют широкую клиническую вариабельность патологических состояний. Значимость проявления генетического полиморфизма и его вклад в патогенез мультифакторных заболеваний, в том числе и ИБС, во многом определяется и своеобразием различных популяций, особенностями образа жизни различных когорт населения.

Таблица 3.2 - АДФ-индуцированная степень агрегации тромбоцитов при сахарном диабете у носителей разных генотипов (АДФ 5,0 мкМ, %)

Группы пациентов		ИБС		ИБС+СД/НТГ		p
Ген <i>CYP2C19</i>	GG	43,9 (35,3; 52,7)	(n = 102)	47,1 (41,6; 64,9)	(n = 40)	0,047
	GA+AA	51,2 (42,0; 57,4)	(n = 27)	53,5 (47,6; 59,8)	(n = 17)	0,500
Ген <i>P2RY12</i>	H1H1	45,9 (37,5; 52,9)	(n = 93)	51,4 (42,4; 61,5)	(n = 44)	0,031
	H2	49,6 (37,2; 56,7)	(n = 36)	44,7 (42,3; 68,1)	(n = 13)	0,428
Ген <i>ITGB3</i>	ТТ	47,2 (39,3; 52,4)	(n = 75)	51,4 (41,9; 66,3)	(n = 44)	0,027
	ТС+СС	44,4 (34,7; 57,4)	(n = 54)	46,3 (42,5; 55,4)	(n = 13)	0,396
Ген <i>NOS3</i>	ТТ	43,5 (35,0; 52,4)	(n = 47)	47,1 (44,0; 55,6)	(n = 20)	0,037
	ТС	48,6 (37,2; 55,1)	(n = 58)	51,0 (42,2; 62,8)	(n = 33)	0,157
	СС	48,2 (37,6; 63,3)	(n = 24)	64,5 (48,4; 75,6)	(n = 4)	0,264

Таблица 3.3 - Эпинефрин-индуцированная степень агрегации тромбоцитов при сахарном диабете у носителей разных генотипов

Группы пациентов		ИБС		ИБС+СД/НТГ		p
Ген <i>ITGB3</i>	ТТ	51,9 (44,1; 62,8)	(n = 57)	61,0 (49,2; 76,9)	(n = 38)	0,025
	ТС+СС	53,6 (40,7; 70,8)	(n = 40)	45,2 (29,1; 58,4)	(n = 10)	0,249
Ген <i>NOS3</i>	ТТ	48,4 (42,5; 60,8)	(n = 35)	64,6 (56,0; 78,1)	(n = 15)	0,019
	ТС	51,6 (37,2; 64,7)	(n = 40)	55,1 (40,9; 72,6)	(n = 30)	0,639
	СС	62,3 (48,9; 72,2)	(n = 22)	79,9 (61,5; 80,0)	(n = 3)	0,452

В рамках исследования мы оценили встречаемость полиморфных вариантов генов *ACE*, *ITGB3*, *P2RY12* и *CYP2C19* в популяции жителей города Томска в возрасте от 25 до 64 лет. Мы выяснили, что в нашей выборке частота встречаемости генотипа DD гена *ACE* составляла 19,3%, и существенно не отличалась от частоты генотипа II (28,6%), а носителями делеционного аллеля являлись 55% обследованных лиц.

Все перечисленные полиморфизмы изучаемых нами генов могут быть задействованы в патогенезе ИБС. В нашем исследовании было обнаружено, что гомозиготный генотип СС гена *ITGB3* встречался среди больных ИБС в 3,5 раза чаще, чем среди здоровых добровольцев. У больных ИБС преобладало и носительство аллеля С, а отношение шансов и доверительный интервал, отражающее риск развития ИБС, для аллеля С превышало единицу – 1,58 (95% СІ: 1,06-2,35). Ранее было показано, что носительство аллеля С гена *ITGB3* преобладает у больных ИБС и ассоциировано с повышенной активностью тромбоцитов, а также с развитием ИМ, агрессивным протеканием атеротромботической болезни и более высокой смертностью.

Анализируя полиморфизм гена рецептора тромбоцитов – *P2RY12*, мы также обнаружили его сопряженность с показателями липидного обмена. Так, у носителей генотипа *H1H1* наблюдались более высокие значения общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов. А в мужской выборке, в дополнение к этому, у носителей генотипа *H1H1* мы обнаружили и более высокую частоту рестенозов после ЧКВ.

Немалую роль в развитии ССЗ большую играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система, особенно АПФ и его продукт – ангиотензин II. Концентрация и активность АПФ генетически детерминированы *I/D* полиморфизмом гена *ACE*, при этом у носителей генотипа *DD* отмечается наиболее высокая концентрация АПФ и продукция АПГ, что является фактором риска прогрессирования атеросклероза и возникновения неблагоприятных коронарных событий.

В нашем исследовании при анализе *I/D* полиморфизма гена *ACE* было установлено, что носительство генотипа *II* характеризуется наименьшей частотой стенокардии ФК *II* по сравнению с носительством аллеля *D*, что в целом не противоречит данным литературы о протективной роли аллеля *I* (Thompson, 2006; Боева, 2008). Однако у пациентов с генотипом *II* регистрировался повышенный риск гипертрофии ЛЖ, тогда как фракция выброса ЛЖ через 12-24 месяца после стентирования была достоверно выше у больных с генотипом *DD*. Такой результат может быть обусловлен большей чувствительностью пациентов с аллелем *D* к лекарственной терапии.

Наше исследование показало, что в общей выборке больных ИБС отсутствует значимая ассоциация между изучаемым полиморфизмом гена *ACE* и рестенозированием КА, что согласуется с данными некоторых других исследователей. Однако в мужской выборке больных ИБС, не осложненной СД, мы наблюдали увеличение частоты случаев рестенозов от 6,3% у носителей генотипа *DD* до 17% у гомозигот *II*. Помимо этого мы обнаружили и повышенный уровень ХС ЛПНП у носителей генотипа *II*, что может способствовать прогрессированию атеросклеротического поражения КА. Косвенно это подтверждается тем, что в этой же выборке доля пациентов, которым было выполнено КШ, оказалась значительно выше именно среди носителей аллеля *I*.

Ранее было установлено, что полиморфизм *G681A* гена *CYP2C19* влияет на метаболизм клопидогрела. Существует немало исследований, подтверждающих ассоциацию аллеля *A* с повышенной агрегацией тромбоцитов, риском повторных ишемических осложнений и тромбозов стентов после ЧКВ на фоне приема антиагреганта. Полученные нами результаты соответствуют данным мировой литературы. Так, АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов после суммарной дозы клопидогрела 300 мг оказалась наиболее высокой именно у носителей аллеля *A*, что свидетельствует о недостаточной эффективности клопидогрела у этих пациентов.

В завершении стоит еще раз отметить, что в нашем исследовании на основании анализа случайной выборки жителей г. Томска, группы здоровых добровольцев и больных хронической

ИБС, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона, были идентифицированы генетические предикторы неблагоприятного течения ИБС, прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий и резистентности к клопидогрелу и препаратам АСК. В выборке жителей Западно-Сибирского региона мы обнаружили, что полиморфизмы T1565C гена *ITGB3* являются предикторами ИБС, и выявили ассоциацию полиморфизмов I/D гена *ACE*, G681A гена *CYP2C19* с метаболическими факторами риска ИБС и тяжестью функционального класса ХСН и стенокардии. Мы подтвердили взаимосвязь полиморфизма G681A гена *CYP2C19* для жителей Западно-Сибирского региона, больных хронической ИБС, с риском резистентности к клопидогрелу. Кроме того, установлено, что полиморфизмы I/D гена *ACE* и H1/H2 гена *P2RY12* сопряжены со сниженной чувствительностью к аспирину.

Помимо этого, мы оценили тяжесть течения ИБС у пациентов, перенесших стентирование КА, в зависимости от полиморфных вариантов рассматриваемых генов и наличия патологии углеводного обмена. Мы выявили, что наличие гипергликемии снижает эффективность клопидогрела как в общей выборке больных ИБС без учета полиморфизмов, так и у носителей генотипов GG гена *CYP2C19*, H1H1 гена *P2RY12* и TT гена *ITGB3*. Помимо этого у носителей генотипа TT гена *ITGB3* на фоне патологии углеводного обмена снижается эффективность препаратов АСК.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволяют заключить, что полиморфизмы I/D, T786C, T1565C, H1/H2, G681A (*2) генов *ACE*, *ITGB3*, *P2RY12* и *CYP2C19* участвуют в патогенезе ишемической болезни сердца и её осложнений и оказывают влияние на действие лекарственных препаратов. В то же время мы установили, что сахарный диабет 2-го типа модифицирует эффекты полиморфизмов и в некоторых случаях нивелирует протективную роль ряда полиморфных вариантов. Тяжесть течения ИБС, риск осложнений при внутрикоронарных вмешательствах и эффективность лекарственного сопровождения во многом зависят от генетической предрасположенности. Выявление определенных полиморфных вариантов среди пациентов, планируемых к стентированию, позволит своевременно определить лиц с неблагоприятным прогнозом на отдаленный результат такого лечения. Для таких пациентов целесообразно проводить мониторинг их состояния и осуществлять индивидуальный подбор наиболее действенных лекарственных средств.

3.2 Генетические аспекты развития и прогрессирования сердечной недостаточности. Роль апоптоза и белков саркоплазматического ретикулума в патогенезе ХСН

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой системы является ИБС, в значительной степени определяющая уровень летальности в популяции, составляющий более 800 случаев на 100 тыс. населения у мужчин и около 550 - у женщин, из которых на долю хронической сердечной недостаточности приходится более 90% [91]. В условиях гипоксии в сердце запускается каскад патологических реакций и процессов, обуславливающих ремоделирование миокарда, кульминационным клиническим проявлением которого является ХСН. Современной кардиологией феномен ишемического ремоделирования миокарда рассматривается как сложный многоступенчатый процесс изменения структурно-геометрических характеристик левого желудочка, проявляющийся в виде гипертрофии и дилатации камер сердца, приводящий к развитию систолической и диастолической дисфункции и ухудшающий качество жизни и выживаемость пациентов [43]. Ремоделирование миокарда предшествует клинической манифестации ХСН и сопровождает ее. В основе процесса ишемического ремоделирования миокарда лежат три ключевых механизма: фиброз, гипертрофия и гибель кардиомиоцитов. В свете существующих представлений гибель кардиомиоцитов может осуществляться двумя путями – путем некроза и апоптоза (программированной клеточной гибели) [93-96].

Длительное время считалось, что апоптоз не характерен для высокодифференцированных тканей. Для клеток, имеющих терминальную дифференцировку, к которым относятся кардиомиоциты, программированная гибель клеток не является характерной. Однако при кардиомиопатиях, гипертрофии миокарда и, особенно, ХСН различной этиологии, происходит прогрессивное снижение сократительной способности левого желудочка. При этом часто данный процесс может протекать в отсутствии каких-либо признаков ишемии миокарда. Поэтому в качестве рабочей гипотезы, объясняющей механизм развития ХСН, был предложен апоптоз кардиомиоцитов [92]. В ряде работ показана ответственность апоптоза за гибель клеток-эффекторов воспаления в интерстиции зоны инфаркта, элиминацию кардиомиоцитов в отдаленном периоде ИМ и участие программируемой гибели клеток в патогенезе атеросклероза [97].

К запуску апоптоза кардиомиоцитов при ацидозе могут приводить несколько ключевых механизмов: активация проапоптотических представителей суперсемейства bcl-2 (bip3 и bax), перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} , обусловленная сочетанной активностью Na^+/H^+ - и Na^+/Ca^{2+} -обменников, приводящая в итоге к активации Ca^{2+} -зависимых ферментных систем эффекторной стадии апоптоза, а также активация протеинкиназных систем сигнальной трансдукции (JNK, p38, протеинкиназа C). При хронической ишемии миокарда апоптоз

кардиомиоцитов также может запускаться по внешнему (рецепторному) пути. Основанием для этого может являться как повышение содержания проапоптотических лигандов (Fas-L, ФНО- α) в плазме крови, так и повышение количества рецепторов к соответствующим факторам на мембране кардиомиоцитов (Fas-R, ФНО-R1) [98].

Гибель клеток путем апоптоза происходит при уменьшении кровоснабжения органа, например, при ИБС, развитие которой зависит от многих факторов, включая нарушение обмена липидов, гомеостаз кальция и продукцию и инактивацию активных форм кислорода (АФК) [99]. Эти факторы способны вызвать появление "сигнала смерти", приводящего к апоптотической гибели кардиомиоцитов и, как следствие, к сердечной недостаточности. Нарушение баланса регуляторных белков и активация эффекторных апоптотических механизмов в миокарде пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы приводят к потере сократительных (рабочих) кардиомиоцитов, их дислокации, что сопровождается непосредственным формированием прогностически неблагоприятного эксцентрического варианта гипертрофии миокарда либо переходом от адаптивного концентрического типа ремоделирования к дизадаптивному. Активность апоптоза во многом определяет вариант ремоделирования миокарда и, в конечном итоге, скорость прогрессирования ХСН.

Показано, что апоптоз как мышечных, так и немuscularных клеток сердца является одним из существенных звеньев развития ремоделирования миокарда. Установлена достоверная взаимосвязь основных гемодинамических показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функцию сердца, от числа кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу [100]. Многие исследователи признают ведущую роль апоптоза в реализации структурных изменений миокарда в результате потери массы мышечных клеток на поздних этапах декомпенсации, отмечая прямую взаимосвязь между тяжестью СН и количеством погибших кардиомиоцитов. Определение роли апоптоза кардиомиоцитов в механизмах развития ремоделирования миокарда при ХСН представляется крайне актуальным на сегодняшний день.

3.2.1. Роль гипергомоцистеинемии и генного полиморфизма MTHFR в механизме программированной гибели клеток и дисфункции эндотелия при ХСН

Экспериментально доказан целый ряд неблагоприятных биологических эффектов повышенного уровня гомоцистеина, которые могут иметь значение в патогенезе как системных сосудистых, так и локальных тканевых нарушений, таких как повреждение эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции, активация пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, повреждение эндоплазматического ретикулума, приводящее к нарушению биосинтеза холестерина и триглицеридов, активация апоптоза эндотелиоцитов, протромботические эффекты [101].

В сыворотке крови гомоцистеин является источником образования гомоцистина, смеси дисульфидов и тиолактона гомоцистеина, которые способствуют повреждению эндотелия, что приводит к обнажению субэндотелиального матрикса и гладкомышечных клеток. Тиолактон гомоцистеина образует комплекс с липопротеидами низкой плотности, который захватывается макрофагами и способствует их активации с дальнейшим объединением в так называемые «пенистые клетки» внутри зарождающейся атеросклеротической бляшки. Кроме того, гомоцистеин способствует усиленной пролиферации гладкомышечных клеток, являясь для них сильным митогеном и, таким образом, участвует в развитии атеросклероза. Следовательно, гипергомоцистеинемия способствует инициации и прогрессированию атеросклероза посредством повреждения эндотелия и усиления пролиферации гладкомышечных клеток [101, 102].

Высокая концентрация гомоцистеина приводит к активации XII и V факторов свертывания крови, а также к экспрессии тканевого фактора; одновременно происходит нарушение высвобождения естественных ингибиторов коагуляции и антиагрегантов – протеина С, ингибитора внешнего пути свертывания крови; подавляется гликозаминогликан-зависимая активация антитромбина III, снижается активность тромбомодулина. Наряду с этим, наблюдается повышенная агрегация тромбоцитов вследствие снижения выработки эндотелиоцитами релаксирующего фактора и NO, а также усиленного высвобождения поврежденным эндотелием фактора Виллебранда. Снижение синтеза NO эндотелием обусловлено снижением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы за счет токсического действия продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), инициируемого гомоцистеином. Таким образом, проатерогенные и тромбофилитические эффекты, обусловленные гипергомоцистеинемией, в совокупности способствуют развитию дисфункции эндотелия [101, 102].

Кроме того, установлено, что гомоцистеин способствует активации стрессовой реакции эндотелиоцитов и кардиомиоцитов на повреждение с последующей активацией их апоптоза, что, вероятно, может являться инициацией и прогрессирования ХСН у больных ИБС. Однако данный факт нельзя считать достаточно изученным.

Генный полиморфизм MTHFR. Ген MTHFR кодирует аминокислотную последовательность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. МТГФР катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования из гомоцистеина метионина и далее - S-аденозилметионина, за счёт которого осуществляется метилирование ДНК. Дефицит МТГФР приводит к снижению метилирования ДНК и избыточному накоплению гомоцистеина - промежуточного продукта синтеза метионина. Ген расположен на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3) и состоит из 11 экзонов. Длина всего кодирующего региона составляет около 1980 пар

нуклеотидов [103]. Практическое значение имеют полиморфные варианты: С677Т в экзоне 4 и А1298С в экзоне 7 [104]. Наиболее изученной мутацией является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 223) в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм МТНFR обозначается как мутация С677Т. У лиц, гомозиготных по данной мутации (генотип Т/Т), установлена термолабильность МТГФР и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения. Благодаря высокой термолабильности, мутантный аллель функционально значительно уступает нормальному, что существенно снижает важную биохимическую реакцию превращения гомоцистеина в метионин. Гомозиготное состояние данного полиморфизма определяет снижение ферментативной активности *in vitro* на 70%, гетерозиготное состояние – на 35% [103-0]. Обнаружены существенные популяционные и этнические особенности в частотах распределений аллелей и генотипов МТНFR гена. Частота встречаемости гомозиготного генотипа МТНFR гена составляет до 15% всех представителей белой расы в Европе и в Америке. При этом у русских частота встречаемости С677Т генотипа составляет 8%, у испанцев — 14%, тогда как африканцев или чернокожих американцев — только 1% [107].

При исследовании группы пациентов с гипергомоцистеинемией и группы здоровых доноров гомозиготная форма 677Т была найдена у 73% пациентов с гипергомоцистеинемией и только у 10% здоровых доноров. Носительство гомозиготной формы 677Т ассоциировано с 10-кратным повышением риска развития гипергомоцистеинемии. У пациентов с высоким уровнем гомоцистеина отмечено снижение уровня фолиевой кислоты и витамина В12, на фоне большего потребления кофе и сигарет по сравнению со здоровыми донорами [108]. Также есть данные, что носительство аллеля 677Т повышает риск развития ожирения, гипертриглицеридемии и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности [109].

Результаты мета-анализа, включившего тринадцать исследований показали влияние полиморфизма МТНFR С677Т на риск развития ИБС среди кавказцев [106]. Изучение связи между мутацией 677Т и сердечно-сосудистыми заболеваниями показало, что носительство гомозиготного варианта Т677Т встречается гораздо чаще у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем у здоровых доноров. Так, у молодых пациентов, имевших ишемию, частота встречаемости полиморфизма Т677Т была в 1,2 раза чаще [105, 110]. Все вышесказанное ставит вопрос оценки ассоциации данного полиморфизма с инициацией и прогрессированием ХСН в ранг важнейших и актуальных проблем понимания механизмов заболевания на современном этапе.

Целью данного фрагмента исследования являлась оценка гипергомоцистеинемии и полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы в развитии хро

Материал и методы исследования

Клиническая характеристика обследованных больных

Набор клинического материала проводился в отделении сердечной недостаточности (руководитель – заслуженный деятель науки Российской Федерации, проф. А.Т. Тепляков) НИИ кардиологии. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИ кардиологии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта. Клиническое состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 12 месяцев с оценкой частоты комбинированной конечной точки, включавшей: летальность, повторные госпитализации по поводу прогрессирования ХСН, нефатальный ИМ, мозговой инсульт, тромбоэмболия легочной артерии. В исследование включены пациенты с ИБС, осложненной ХСН 2-4 функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Группу больных составили 277 человек (182 мужчин и 95 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет ($59,2 \pm 7,7$ лет). Все обследованные были разделены на 3 группы в зависимости от ФК ХСН на основании результатов теста 6-минутной ходьбы и вычисления баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В.Ю., 2001 г.). В 1-ю группу вошли 112 пациентов с ФК 2, во 2-ю группу – 101 пациент с ФК 3, в 3-ю группу - 64 пациента с ФК 4.

В исследование были включены пациенты, состояние которых сохранялось стабильным в течение не менее 2-3-х недель на постоянной базовой терапии, соответствующей национальным и европейским рекомендациям по лечению ИБС и ХСН (2013 г.), включавшей ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, β -адреноблокаторы, дезагреганты, диуретики, статины, при необходимости антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды.

В исследование не включали пациентов при наличии: 1) значимых поражений клапанного аппарата сердца: митральной регургитации более II степени, аортальном стенозе с трансортальным градиентом давления более 25 мм рт. ст., аортальной недостаточности более I степени, трикуспидальной регургитации более II степени; 2) кардиомиопатий (гипертрофической, дилатационной, рестриктивной); 3) менее 2 месяцев после острых коронарных событий, эпизодов тромбоэмболии легочной артерии, острого нарушения мозгового кровообращения; 4) острых воспалительных и хронических заболеваний в фазе обострения и неполной ремиссии; 5) онкологических заболеваний и болезней крови; 6) сахарного диабета 1-го и 2-го типов; 7) заболеваний щитовидной железы; 8) ожирения; 9) тяжелой печеночной и почечной недостаточности; 10) аллергических проявлений; 11) обструктивных заболеваний легких; 12) хронического алкоголизма, психических расстройств.

Группу контроля составили 136 человек ($53,6 \pm 4,8$ лет) без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний.

С целью выявления прогностической значимости биомаркера гомоцистеина в ремоделировании ишемизированного миокарда ЛЖ, а также в оценке особенностей и характера течения СН в течение года наблюдалось 600 пациентов. По итогам годичного наблюдения пациенты были разделены на две группы: группа А (n=356) – пациенты с благоприятным течением ХСН и группа Б (n=244) – пациенты с неблагоприятным течением заболевания. В течение проспективного наблюдения оценивалось: частота нарастания симптомов и тяжести ХСН, частота госпитализаций по поводу СН, динамика показателей ЭХОКГ, контролировались АД и ЧСС.

Критериями неблагоприятного течения ХСН считали: увеличение тяжести ХСН по NYHA на 1 ФК и/или внеплановая госпитализация по поводу СН более 1 раза на протяжении 12 месяцев наблюдения; снижение ФВ ЛЖ более чем на 5%; наступление неблагоприятных клинических событий (смерть по сердечным причинам, развитие нефатальных ИМ, ОКС, ТЭЛА, мозгового инсульта и других). Благоприятное течение заболевания отвечало следующим критериям: отсутствие нарастания симптомов и признаков ХСН, отсутствие госпитализаций по поводу СН или не более 1 раза в год, отсутствие снижения ФВ ЛЖ, сохранение прежнего ФК ХСН по NYHA или его уменьшение через 12 месяцев наблюдения.

Оценка ФК стенокардии проводилась по Классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976).

Оценку ФК ХСН осуществляли согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964): I ФК – нет ограничений физической активности; II ФК – небольшое ограничение физической активности; III ФК – значительное ограничение физической активности; IV ФК – минимальное выполнение физической нагрузки вызывает дискомфорт. Объективизация ФК ХСН в процессе проспективного наблюдения осуществлялась с помощью теста шестиминутной ходьбы.

АГ 1 степени определяли как повышение систолического артериального давления (САД) в пределах 140-159 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) 90-99 мм рт.ст., 2 степени - повышение САД в пределах 160-179 мм рт.ст. и ДАД в пределах 100-109 мм рт.ст. и 3 степени - повышение САД более 180 мм рт.ст. и ДАД более 110 мм рт.ст. [111]. Уровень артериального давления (АД) оценивали общепринятым способом, по методу Н.С. Короткова, ориентируясь на данные многократных «случайных» измерений.

Диагноз СД типа 2 устанавливали по общепринятым клинико-лабораторным критериям в соответствии с современной классификацией СД, предложенной Комитетом экспертов ВОЗ. Состояние компенсации углеводного обмена оценивали по величине базальной и постпрандиальной (через 2 часа после еды) гликемии (ммоль/л).

Для характеристики массы тела использовали индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат. Ожирение диагностировали при значении ИМТ более 30 кг/м².

Группу контроля составили 379 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет (в среднем возрасте $54,06 \pm 4,4$ лет) без клинических проявлений ИБС и ХСН.

Всем пациентам, кроме общеклинических, проводились специальные клинико-инструментальные и рентгенорадиологические исследования. Полученные результаты заносились в специализированные базы данных на основе РС IBM и обрабатывались с помощью прикладных программ. Нами использовался комплекс клинических методов исследования, позволяющий объективно установить обоснованный клинический диагноз.

Электрокардиография. Электрокардиографическое исследование проводили в 12-ти отведениях по общепринятой методике на электрокардиографе “SONOS-2500” (Hewlett packard).

Тест шестиминутной ходьбы. Для оценки физической толерантности у пациентов с ХСН использовался 6-минутный тест ходьбы, позволяющий во многом определять ФК ХСН (адаптированный к Нью-Йоркской классификации). Пациенты, прошедшие за 6 минут от 426 до 550 метров, относились к I ФК ХСН (по NYHA), при дистанции ходьбы от 300 до 425 метров – к II ФК ХСН, от 150 до 300 метров – к III ФК ХСН и менее 150 метров - к IV ФК ХСН.

Эхокардиография. Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на ультразвуковом аппарате EnVisor (“Philips”, США) в лаборатории функциональных методов исследования (руководитель – д.м.н., проф. Соколов А.А.). В условиях физического покоя оценивали показатели глобальной и локальной сократимости ЛЖ в М-, В- и доплеровском режимах, размеры камер сердца и толщину его стенок. Определяли следующие параметры:

- масса миокарда ЛЖ;
- размеры ЛЖ в систолу (КСР) и диастолу (КДР);
- толщину межжелудочковой перегородки (МЖП);
- толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ);
- конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы ЛЖ;
- ударный объем ЛЖ;
- фракцию выброса ЛЖ (ФВ);
- фракцию укорочения ЛЖ (ФУ);
- максимальную скорость трансмитрального диастолического потока в период позднего наполнения ЛЖ (V_a , м/с).

Объемы ЛЖ в систолу и диастолу определялись из верхушечного доступа в плоскости четырехкамерного сечения сердца на уровне створок митрального клапана с визуализацией выносящего тракта ЛЖ. Для вычисления объемов ЛЖ использовалась формула «площадь-длина». ФВ ЛЖ рассчитывалась через объемы ЛЖ по формуле: $ФВ = КСО / КДО \times 100\%$.

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, в г) и индекс ММЛЖ (в $г/м^2$) рассчитывали в М-режиме в конце диастолы по формуле: $ММЛЖ = 1,04 \times [(толщина МЖП + толщина ЗСЛЖ + КДР ЛЖ)^3 -$

КДР ЛЖ³] – 13,6 г. Индекс ММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела пациента. Критерием гипертрофии ЛЖ, согласно Фремингемскому исследованию, считали величину индекса ММЛЖ 134 г/м² и более у мужчин и 110 г/м² и более у женщин.

Коронарография, шунтография, левая вентрикулография

Селективная КГ и левая вентрикулография выполнялись по единой схеме на ангиографическом комплексе «Cardioscop-V» и компьютерной системе «Digitron-3NAC» фирмы «Siemens», Германия в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (зав. отделением – Баев А.Е.). У пациентов с предшествующим КШ дополнительно проводилась шунтоангиография. В большинстве случаев коронаровентрикулография (КВГ) выполнялась трансфеморальным доступом по Сельдингеру. Классификацию КА и их ветвей, разделение на сегменты производили согласно схеме Американской сердечной ассоциации. Выделяли следующие артерии и их ветви: ствол ЛКА, ПНА и ее диагональная ветвь (ДА), огибающая артерия (ОА) и ее ветви тупого края (ВТК), правая коронарная артерия (ПКА). Гемодинамически значимым считали стеноз $\geq 50\%$ диаметра КА.

Лабораторные методы исследования

Лабораторная диагностика включала определение стандартных лабораторных и биохимических показателей в клиничко-биохимической лаборатории НИИ кардиологии (в.н.с. лаборатории - к.м.н. Сулова Т.Е.) на полуавтоматическом анализаторе фирмы “Labsystems” FP-900 (Финляндия). Все исследования выполняли при комнатной температуре. Забор крови осуществлялся утром натощак после 16-часового голодания.

Исследование общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили энзиматическим колориметрическим методом с помощью стандартных наборов («BIOCON», Germany). Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{ТГ} / 2,2)$. Показатели липидного спектра выражали в ммоль/л. Кроме того, рассчитывали индекс атерогенности (ИА): $\text{ИА} = \text{ХС ЛПНП} / \text{ХС ЛПВП}$. Полученные показатели липидтранспортной системы крови оценивали как нормальные, пограничные или высокие, согласно критериям Национальной образовательной программы США по холестерину и Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике.

У 94 больных ХСН и 32 здоровых лиц оценивали уровень гомоцистеина в крови методом иммуноферментного анализа.

Генетические исследования.

У всех пациентов забирался генетический материал (буккальный эпителий) с последующим типированием аллелей гена МТГФР - полиморфного маркера - **C677T**. Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили методом

полимеразной цепной реакции (ПЦР), использовали праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины г. Новосибирска (ИХБФМ СО РАН).

Пробирки с клиническими образцами (буккальный эпителий) центрифугировали на 14 тыс. оборотов/мин. 15 минут. Осадок ресуспендировали в 300 мкл раствора №1 (100 мМ Tris HCl pH = 8,0; 10 мМ EDTA, 100мМ NaCl). Добавляли 50 мкл раствора №2 (10% додецил сульфат натрия (SDS)) и 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Хорошо перемешивали и инкубировали 1 час при 55°C. Добавляли 200 мкл фенола, уравновешенного TE и 200 мкл хлороформа. Интенсивно перемешивали и центрифугировали 10 мин. на максимальной скорости (14 тыс. оборотов/мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку, не трогая нижнюю и интерфазу. Добавляли 400 мкл хлороформа. Перемешивали и центрифугировали 5 мин на максимальной скорости (14 тыс. оборотов/мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку. Добавляли 10 мкл ЛПААГ, 40 мкл 3М AcNa pH5.4, 800 мкл EtOH, тщательно перемешивали. Инкубировали ночь на -20°C. Центрифугировали 15 мин на максимальной скорости (14 тыс. оборотов/мин). Супернатант удаляли, к осадку добавляли 400 мкл 75% EtOH. Инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Отбирали супернатант, следя за тем, чтобы осадок остался в пробирке. Сушили пробирки с открытыми крышками в термостате для микропробирок при 37°C в течение 15 мин. К осадку добавляли 100 мкл дистиллированной воды и прогревали при 65°C 10 минут.

Основным параметром, который учитывался для каждой из реакций, являлось соотношение значений флюоресценции (relative fluorescence unit, или RFU) в диапазонах эмиссии красителей FAM и R6G. При оптимизации условий амплификации варьировали соотношение концентраций зондов, температуру отжига праймеров, состав амплификационного буфера. Достоверность генотипирования подтверждалась секвенированием. Важным критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившаяся на основе показателей интенсивности флюоресценции (в относительных единицах флюоресценции - RFU).

Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флюоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5'-конце. Структуры праймеров и зондов приведены в таблице 3.4.

Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-ные dNTP, амплификационный буфер термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед. акт./реакц.

Таблица 3.4 - Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования в режиме реального времени методом конкурирующих TaqMan-зондов у больных с ХСН

Локус	Праймеры	Зонды
p53	5'-GCTCCAGAAATGCCAGAG	5'- FAM - CTCCCCGCGTG GCCC BHQ-3'
(Arg72Pro)	5'-GGGAAGGGACAGAAGATGAC	5'- R6G – CTCCCCCG TGGCCC BHQ-3'

Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0 и SPSS 11.5 for Windows. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (р - достигнутый уровень значимости).

Определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения исследуемых количественных переменных ($M \pm m$). Для сравнительного анализа этих значений показателей был использован Н-критерий Краскела-Уоллеса с последующим post-hoc (множественным) сравнением между отдельными группами. Для сравнения мужчин и женщин был применен U-критерий Манна-Уитни. Для анализа качественных признаков использовался критерий хи-квадрат (χ^2), а post-hoc (множественное) сравнение проводилось двусторонним вариантом точного критерия Фишера с поправкой Бонферрони. Оценку значимости межгрупповых различий и соответствие частот встречаемости генотипов в наблюдаемой выборке закону Харди-Вайнберга проводили при помощи критерия Хи-квадрат. Парное сравнение частот встречаемости признаков в группах проводили при помощи критерия Стьюдента для сравнения частот с поправкой Йейтса на непрерывность.

Для оценки прогностического влияния факторов выполнили анализ соответствующих ROC (receiver operating characteristic)-кривых. На ROC-кривой определяли точку, соответствующую оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. В зависимости от значения медианы (Me) количественных показателей строились кривые времени наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Каплана-Майера) с анализом значимости различий при помощи теста log-rank. Силу ассоциаций генотипических характеристик изученных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (OR) и его 95% (95%С.І.) доверительного интервала. Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Ч. Спирмена (Spearman R).

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных, которым выполнена оценка полиморфизма гена МТГФР, представлена в таблице 3.5.

Основной причиной развития ХСН во всех трех исследуемых группах была ИБС в сочетании с АГ. По основным клинико-демографическим показателям группы были сопоставимы.

Терапия, принимаемая пациентами, соответствовала современным рекомендациям по лечению ИБС и ХСН.

Девяносто четыре больных ХСН, которым была выполнена оценка концентрации гомоцистеина в сыворотке крови двухкратно (начале исследования и через 12 месяцев наблюдения), по ФК ХСН были разделены на 3 группы (1-я группа - 35 пациентов с ФК 2, 2-я группа – 31 пациент с ФК 3, 3-я группа - 28 пациентов с ФК 4). Группу контроля составили 32 человека без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний (таблица 3.6).

Таблица 3.5 - Клинико-демографическая характеристика

Показатель	1-я группа ФК 2, (n=112)	2-я группа ФК 3, (n=101)	3-я группа ФК 4, (n=64)
Возраст, годы (M±m)	56,4±5,0	57,4±4,6	61,2±5,3
Мужчины/женщины (n, %)	71 (63,4)/41 (36,6)	67 (66,3)/34 (33,6)	44 (68,8)/20 (31,2)
Стенокардия напряжения (n, %):			
2 ФК	77 (68,7)	11 (10,9)	-
3 ФК	28 (25,0)	55 (54,5)	26 (40,6)
4 ФК	-	31 (30,7)	37 (57,8)
Безболевая ишемия ЛЖ (n, %)	7 (6,3)	4 (3,9)	1 (1,6)
Постинфарктный кардиосклероз (n, %)	83 (74,1)	89 (88,1)	59 (92,2)
АКШ в анамнезе, (n, %)	28 (25,0)	31 (30,7)	22 (34,4)
Стентирование КА в анамнезе (n, %)	43 (38,4)	46 (45,5)	26 (40,6)
Нарушение ритма сердца (n, %)	32 (28,6)	35 (34,7)	43 (67,2)
Артериальная гипертензия (n, %):	112 (100)	101 (100)	64 (100)
Общий холестерин (ммоль/л)	5,4±1,0	5,6±0,8	4,7±0,7
Курение (n, %)	58 (51,8)	55 (54,5)	32 (50,0)
Отягощенный семейный анамнез (n, %)	72 (64,3)	63 (62,4)	43 (67,2)
ШОКС (баллы)	4,8±0,7	7,7±0,9	11,3±0,7

С целью выявления возможности ассоциации гомоцистеина с характером течения ХСН больные были разделены по итогам годичного наблюдения на две группы: группа А (49 человек) – пациенты с благоприятным течением заболевания и группа Б (45 человек) – пациенты с неблагоприятным течением патологии.

Анализ данных проведенного исследования показал, что в контрольной группе уровень гомоцистеина в плазме крови колебался в ограниченных пределах, по своей средней величине составив $8,8 \pm 0,7$ мкмоль/л у мужчин и $7,4 \pm 0,3$ мкмоль/л у женщин (таблица 3.7). Установлено, что у больных ХСН с 2-4 ФК заболевания концентрация гомоцистеина в плазме крови была в 2-3 раза выше по сравнению с контролем независимо от пола. Кроме того, в группе мужчин с ХСН 4 ФК отмечалась наиболее выраженное увеличение уровня гомоцистеина в крови по сравнению со 2 ФК заболевания ($p=0,0043$).

Таблица 3.6 - Характеристика групп в зависимости от функционального класса ХСН и пола

Показатели	Пол	ФК 2 (n=35)	ФК 3 (n=31)	ФК 4 (n=28)
Общий холестерин (M±m)	муж.	5,5±0,2	5,4±0,3	5,1±0,3
	жен.	4,9±0,3	5,4±0,4	4,9±0,3
Неблагоприятное течение ХСН (%, n)	муж.	34,8 (8)	31,8 (7)	53,3 (8)
	жен.	58,3 (7)	77,8 (7)*	61,5 (8)
Артериальная гипертония 2 степень (%, n)	муж.	39,1 (9)	36,4 (8)	6,7 (1)
	жен.	50,0 (6)	0,0 (0)*	7,7 (1)
Артериальная гипертония 3 степень (%, n)	муж.	60,9 (14)	63,6 (14)	93,3 (14)
	жен.	50,0 (6)	100,0 (9)*	92,3 (12)
Стенокардия напряжения 2 ФК (%, n)	муж.	87,0 (20)	0,0 (0)	0,0 (0)
	жен.	75,0 (9)	11,1 (1)	0,0 (0)
Стенокардия напряжения 3 ФК (%, n)	муж.	13,0 (3)	68,2 (15)	40,0 (6)
	жен.	25,0 (3)	88,9 (8)	23,1 (3)
Стенокардия напряжения 4 ФК (%, n)	муж.	0,0 (0)	31,8 (7)	60,0 (9)
	жен.	0,0 (0)	0,0 (0)	76,9 (10)
Постинфарктный кардиосклероз (%, n)	муж.	52,2 (12)	81,8 (18)	73,3 (11)
	жен.	66,7 (8)	77,8 (7)	61,5 (8)
Курение (%, n)	муж.	82,6 (19)	68,2 (15)	93,3 (14)
	жен.	8,3 (1)*	11,1 (1)*	23,1 (3)*

Примечание - * - $p < 0,01$ - значимость статистических различий между группами мужчин и женщин

Таблица 3.7 - Результаты сравнительного анализа уровня гомоцистеина в сыворотке крови в зависимости от функционального класса ХСН и пола (M±m)

Показатель	Пол	Контроль	ФК 2	ФК 3	ФК 4
Гомоцистеин, мкмоль/л	муж.	8,8±0,7	17,6±0,3*	19,2±0,8*	21,5±1,3*°
	жен.	7,4±0,3	18,6±0,7*	21,6±1,4*#	22,8±1,4*

Примечание - *p<0,01 - значимость статистических различий с группой контроля; #p<0,05 - значимость статистических различий с группой мужчин; °p<0,01 - значимость статистических различий с группой 2 (ФК 2)

Анализ ассоциации уровня гомоцистеина в плазме крови с характером течения ХСН показал, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) в начале исследования гомоцистеинемия значительно превышала таковую в группе А: на 23,4% у мужчин (p<0,0001) и 27,7% (p=0,0008) у женщин (таблица 3.8).

Таблица 3.8. - Уровень гомоцистеина в сыворотке крови зависимости от течения ХСН

Показатель, (M±m)	Пол	Благоприятное течение ХСН	Неблагоприятное течение ХСН	p (U-критерий Манна-Уитни)
Гомоцистеин, мкмоль/л	муж.	17,59±0,14	21,70±1,04	<0,0001
	жен.	17,82±0,23	22,76±0,97	0,0008

В зависимости от исходного уровня гомоцистеинемии мужчины с ХСН были разделены на две группы: в 1-ю группу (33 человека) вошли пациенты с уровнем (Me) гомоцистеина в сыворотке крови ≤18,2 мкмоль/л, во 2-ю группу (27 человек) - пациенты с концентрацией гомоцистеина в крови >18,2 мкмоль/л.

Было установлено, что неблагоприятные сердечнососудистые события (прогрессирование ХСН, повторный инфаркт миокарда, смерть) в течение года развились в 1-й группе у 7 (21%) пациентов, во 2-й группе – у 16 (59%) больных. Таким образом, вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года при уровне гомоцистеина >18,2 мкмоль/л у мужчин была значимо (p log-rank=0,0026) выше, чем при уровне гомоцистеина ≤18,2 мкмоль/л (рисунок 3.4А).

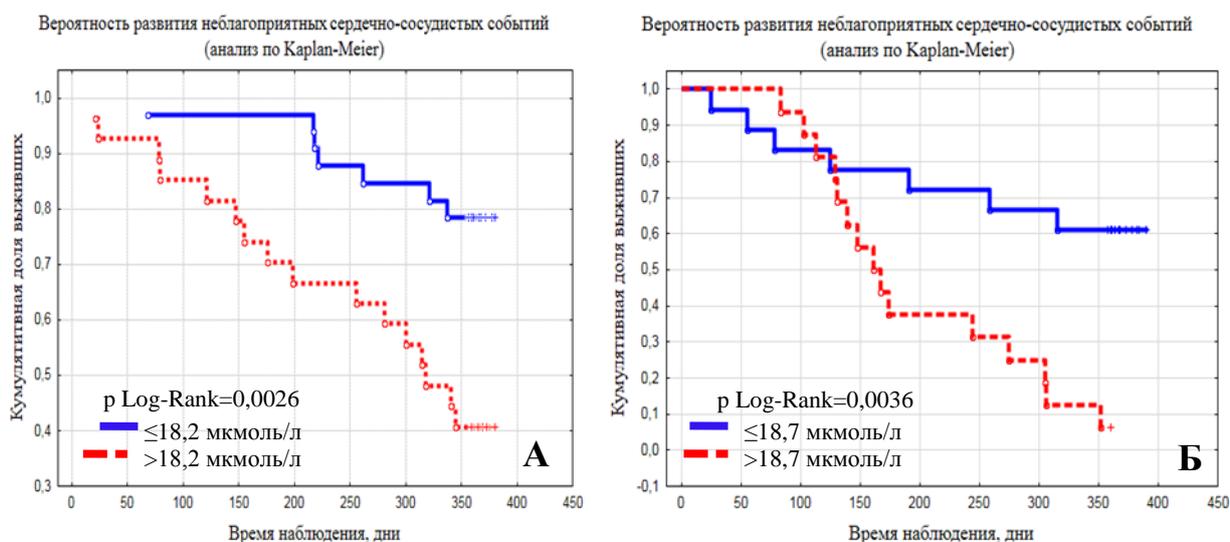


Рисунок 3.4 - Вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от уровня гомоцистеина у мужчин – А; у женщин – Б.

У женщин в группе с исходным уровнем гомоцистеина $\leq 18,7$ мкмоль/л неблагоприятные сердечно-сосудистые события развились у 39% (у 7 из 18), тогда как при концентрации гомоцистеина $>18,7$ мкмоль/л – у 94% (у 15 из 16). Следовательно, вероятность развития неблагоприятных сердечнососудистых событий у женщин при уровне гомоцистеина $>18,7$ мкмоль/л существенно выше ($p \log\text{-rank}=0,0036$), чем при концентрации $\leq 18,7$ мкмоль/л (рисунок 3.4Б).

Результаты исследования уровня гомоцистеина в группе контроля в зависимости от генотипа полиморфного локуса **C677T** гена МТГФР продемонстрировали, что у здоровых доноров популяции Западной Сибири, имевших генотип Т/Т, уровень гомоцистеина в крови существенно превышал таковой у носителей генотипа С/С ($7,1 \pm 0,4$ мкмоль/л и $5,9 \pm 0,3$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$). У носителей генотипа С/Т уровень гомоцистеина в сыворотке крови достоверно не отличался от носителей генотипов С/С и Т/Т. Таким образом, вариант Т677Т, обуславливающий термолабильность фермента, ассоциируется с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови. На основании анализа по распределению частот встречаемости генотипов гена МТГФР у больных ХСН установлены различия по сравнению с группой здоровых. Действительно, частота встречаемости аллеля Т (43,3% против 28,7%) и генотипа Т/Т (20,2% против 8,1%) у была существенно выше, чем в контроле (таблица 3.9). Таким образом, носительство аллеля Т ($OR=1,9$, $95\%CI=1,392-2,597$, $p=0,00005$) и генотипа Т/Т ($OR=3,78$, $95\%CI=1,843-7,740$, $p=0,0002$) ассоциировалось с повышенным риском развития ХСН.

Таблица 3.9 - Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса С677Т гена МТГФР в группе больных ХСН и в группе контроля

Выборка	Аллели				Генотипы					
	С		Т		С/С		С/Т		Т/Т	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Группа контроля n=136	194	71,3	78	28,7	69	50,7	56	41,2	11	8,1
Группа больных n=277	314	56,7	240	43,3	93	33,6	128	46,2	56	20,2

Анализ частот встречаемости аллелей и генотипов изучаемого полиморфного локуса С677Т гена МТГФР зависимости от ФК ХСН обнаружил прямую взаимосвязь увеличения тяжести ФК с частотой встречаемости аллеля Т и генотипа Т/Т (таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Встречаемость генотипов и аллелей полиморфного локуса С677Т гена МТНFR в зависимости от ФК ХСН (n, %)

Генотипы и аллели	ФК 2	ФК 3	ФК 4	р (уровень значимости)	р	р
	(n=112)	(n=101)	(n=64)			
	1	2	3	1-2	2-3	1-3
С/С	48 (42,9)	33 (32,7)	12 (18,8)	0,165	0,076	0,002
С/Т	54 (48,2)	46 (45,5)	28 (43,8)	0,801	0,948	0,679
Т/Т	10 (8,9)	22 (21,8)	24 (37,5)	0,015	0,044	<0,001
С	150 (67,0)	112 (55,4)	52 (40,6)	0,019	0,012	<0,001
Т	74 (33,0)	90 (44,6)	76 (59,4)	0,019	0,012	<0,001

Аллель С и генотип С/С гена МТГФР чаще регистрировались у пациентов с 2 ФК ХСН по сравнению с пациентами с тяжелым течением ХСН - с 3 ФК и 4 ФК ХСН, а носительство аллеля Т и генотипа Т/Т полиморфного локуса С677Т гена МТГФР ассоциировалось с более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН. Следовательно, аллель С в гомозиготном состоянии проявил себя как протективный фактор.

Обсуждение результатов

Гомоцистеин является независимым модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, оказывающим одновременно проатерогенное и протромботическое действие, и одним из звеньев патогенеза поражения органов-мишеней, включая сосудистую систему сердца, часто приводящей к глобальной дисфункции эндотелия и развитию ХСН. Гомоцистеин способствует активации стрессовой реакции эндотелиоцитов и кардиомиоцитов на повреждение с последующей активацией их апоптоза [46], что, вероятно, может являться механизмом инициации и прогрессирования ХСН у больных ИБС.

Нами установлено, что уровень гомоцистеина в плазме крови пациентов ХСН существенно превышает таковой в контрольной группе и умеренно возрастает по мере прогрессирования тяжести заболевания. Эти данные подтверждает мнение других исследователей, продемонстрировавших в своих работах значительное повышение концентрации гомоцистеина в крови у больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда.

В процессе исследования показано, что определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови не только позволяет оценить тяжесть СН, но и определить долгосрочный прогноз патологии. В группе Б с неблагоприятным течением ХСН исходный уровень гомоцистеина оказался наибольшим по сравнению с группой А, в которой течение заболевания было благоприятным, идентифицируя гомоцистеин в качестве важнейшего предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ХСН. Выявленные закономерности активности изученного метаболита являются исключительно важными для клинической кардиологии, поскольку показывают новые перспективные пути эффективной профилактики развития и прогрессирования ХСН создания лекарственных препаратов, мишенью которых могут быть новые, сравнительно мало изученные модифицируемые факторы риска.

Проведенное исследование полиморфизма гена МТГФР, играющего важную роль в патогенезе ишемического ремоделирования ЛЖ, в развитии постинфарктной дисфункции сердца и ХСН, открывает новые перспективы для понимания неизвестных ранее молекулярно-генетических механизмов инициации, становления, прогрессирования проявлений СН. Так носители генотипа Т/Т полиморфного локуса С677Т гена МТГФР имеют повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови, в связи с чем представляют собой особую когорту с исключительно высоким пожизненным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ХСН.

Частично наши результаты подтверждаются результатами ряда других работ, посвященных анализу взаимосвязей полиморфизма С677Т гена МТГФР с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в которых исследователи относят гипергомоцистеинемию, ассоциированную с носительством генотипа Т/Т, к независимым факторам риска для атеросклероза коронарных сосудов, венозных и артериальных тромбозов. Есть данные об

ассоциации полиморфного варианта Т/Т с высоким риском развития ишемического инсульта. Также есть данные, что носительство аллеля Т повышает риск развития ожирения, гипертриглицеридемии и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности. Результаты мета-анализа, включившего тринадцать исследований, показали влияние полиморфизма МТНFR на риск развития ИБС. Изучение связи между мутацией С667Т и сердечно-сосудистыми заболеваниями показало, что носительство генотипа Т/Т встречается гораздо чаще у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем у здоровых доноров.

Таким образом, доказано, что гипергомоцистеинемия, аллель Т и генотипа Т/Т полиморфного локуса С677Т гена МТГФР ассоциированы с с тяжестью ХСН и являются предикторами неблагоприятного течения ХСН, тогда как аллель С полиморфного локуса С677Т гена МТГФР проявляет себя как протективный фактор.

3.2.2 Особенности нарушения электромеханического сопряжения кардиомиоцитов и роль кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума при сердечной недостаточности ишемического генеза, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа

В настоящее время установлено, что механизмы повреждения сократительной функции сердца так или иначе связаны с нарушением внутриклеточного гомеостаза ионов кальция [52, 135]. Осцилляции ионов кальция внутри клетки играют определяющую роль в процессах электромеханического сопряжения кардиомиоцитов, а, соответственно, и сократительной активности целого сердца. Основным депо и регулятором внутриклеточного транспорта ионов кальция в кардиомиоцитах является саркоплазматический ретикулум (СР) [0]. Считается, что уменьшение уровня систолического кальция при сердечной недостаточности может быть вызвано снижением содержания ионов Ca^{2+} в СР [126]. Это обусловлено снижением активности Ca^{2+} -АТФазы СР и/или повышением тока утечки ионов кальция через рианодиновые рецепторы [127]. Действительно, была обнаружена прямая корреляционная связь между низким уровнем Ca^{2+} -АТФазы СР и депрессией инотропного ответа миокарда при сердечной недостаточности [0]. Подтверждением того, что кальций-транспортирующий белок Ca^{2+} -АТФаза СР является важным компонентом нормальной сократительной функции кардиомиоцитов, являются исследования, выполняемые в последние годы. В частности, показано, что в эксперименте после добавление в кардиомиоциты, при помощи аденовирусного вектора, гена Ca^{2+} -АТФазы удается улучшить работу сердца [129, 130]. Результаты этих исследований считаются очень перспективными в плане разработки новых подходов к терапии сердечной недостаточности. Известно, что при сердечной недостаточности может происходить уменьшение количества рианодиновых рецепторов, снижение их активности, а также нарушение воротных свойств этих рецепторов [131-133]. Этот

эффект связывают с изменением структуры рианодиновых рецепторов при воздействии патологических факторов [134]. Такие структурные изменения приводят к дестабилизации рианодиновых рецепторов в закрытом состоянии, что запускает диастолический ток утечки ионов кальция [135, 136]. В конечном итоге происходит истощение запасов ионов кальция во внутриклеточном депо, что ведет к снижению контрактильных свойств миокарда [137].

Известно, что сахарный диабет является серьезной проблемой, и у пациентов с ишемической болезнью сердца приводит к значительным метаболическим нарушениям кардиомиоцитов, в том числе и нарушениям внутриклеточного гомеостаза ионов кальция. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью не ишемического генеза в сочетании с сахарным диабетом было обнаружено значительное снижение уровня Ca^{2+} -АТФ-азы CP в миокарде [138]. Экспериментальные исследования показывают, что у крыс со стрептозотоцин – индуцированным диабетом также происходит снижение уровня Ca^{2+} -АТФ-азы на 34%, при этом активность этого белка уменьшается на 60% [139]. В других исследованиях наблюдалось снижение и активности, и экспрессии Ca^{2+} -АТФ-азы (или SERCA2a), что сочеталось с увеличением общего или нефосфорилированного фосфоламбана, который, как известно, подавляет активность SERCA2a [140]. В некоторых исследованиях у животных с сахарным диабетом получено снижение только активности, без изменения уровня Ca^{2+} -АТФ-азы [141]. Вместе с тем известно, что, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с сохраненной фракцией выброса уровень Ca^{2+} -АТФ-азы CP в ткани миокарда, наоборот, был выше, чем у пациентов без сахарного диабета [142]. В работе других исследователей было показано, что в миокарде больных сахарным диабетом 2 типа уровень Ca^{2+} -АТФ-азы и фосфоламбана не отличался от группы сравнения, тогда как содержание рианодиновых рецепторов было значительно снижено [143]. Очевидно, что снижение активности SERCA2a может вызвать уменьшение скорости обратного захвата Ca^{2+} , и, соответственно, приводить к замедлению процессов расслабления кардиомиоцитов. При значительной депрессии активности SERCA2a произойдет уменьшение Ca^{2+} запасов саркоплазматического ретикулума, что приведет к снижению количества систолического Ca^{2+} и уменьшению $[\text{Ca}^{2+}]$ токов в клетке. Действительно, замедление скорости тока $[\text{Ca}^{2+}]$ и снижение его амплитуды в фазе релаксации было зарегистрировано в кардиомиоцитах при стрептозотоцин-индуцированном сахарном диабете [140, 141]. Таким образом, изменение активности или экспрессии SERCA2a может лежать в основе нарушений процессов сокращения и расслабления диабетического сердца. Но до сих пор нет ответа на вопрос, являются ли кардиомиоциты диабетического сердца перегруженными ионами Ca^{2+} или их внутриклеточный уровень кальция снижен.

Учитывая вышесказанное можно отметить, что функциональное состояние кардиомиоцитов, включая уровень экспрессии генов Ca^{2+} -транспортирующих белков

саркоплазматического ретикулума и их содержание в условиях хронической ишемии и сахарного диабета недостаточно изучено и требуют дальнейшего исследования.

В связи с этим, **целью данного фрагмента** нашего исследования было выявление связи полиморфизма генов Ca^{2+} -транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума (Ca^{2+} -АТФ-азы, риадиноновых рецепторов кальсиквестрина) с наличием сердечной недостаточности ишемического генеза сочетанной с СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование носило экспериментальный характер и было выполнено с использованием биопсийного материала пациентов, направленных на АКШ. Фрагмент ушка правого предсердия иссекали на стадии подключения аппарата искусственного кровообращения. Материал был получен у 13 больных ИБС без СД 2 типа и у 23 больных ИБС с СД 2 типа. После иссечения биоптат помещали в ледяной раствор Кребса-Хензеляйта (состав приводится ниже) и выделяли трабекулы с поперечным сечением 0,5 – 0,7 мм и длиной 5 мм. Диаметр и длину трабекул определяли при помощи объектмикрометра. Из каждого биопсийного материала выделяли по 2 трабекулы. Подготовленную мышцу помещали в термостабилизированную (37 °С) проточную камеру объемом 1 мл для изучения сократительной активности мышечных препаратов (Scientific Instruments GmbH, Германия). Суперфузию мышц осуществляли раствором Кребса-Хензеляйта следующего состава (в мМ): NaCl – 120; KCl – 4,8; CaCl_2 – 2,0; MgSO_4 – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; NaHCO_3 – 20,0; глюкоза – 10,0. Оксигенацию раствора проводили карбогеном (O_2 – 95%, CO_2 – 5%). Сократительную активность мышц регистрировали в изометрическом режиме, используя датчик Force transducer KG-Series (Scientific Instruments GmbH, Германия). Оценивали напряжение, развиваемое мышцей в пересчете на диаметр изолированной мышцы (мН/мм²). Стимуляцию мышц проводили электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс, подаваемыми с частотой 0,5 Гц на платиновые электроды, расположенные в перфузионной камере. Перед началом исследования мышцы адаптировали к условиям перфузии и изометрическому режиму в течение 60 мин. Получаемые кривые одиночного цикла сокращение – расслабление мышц во время тестирования записывали и обрабатывали при помощи программы “MUSCLEDATA” (Scientific Instruments GmbH, Германия).

Воздействие на Ca^{2+} -транспортирующие системы СР кардиомиоцитов проводили с использованием изменения режима электрической стимуляции. Для этого прекращали электрическую стимуляцию мышц на 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 30 и 60 секунд (период покоя) [144]. При анализе результатов сопоставляли амплитуды регулярного и первого после периода покоя циклов сокращение–расслабление. Кривую механической реституции получали как зависимость между амплитудой первого после периода покоя цикла сокращение–расслабление и длительностью этих периодов [144]. Показано, что такой методический подход позволяет оценить

способность СР кардиомиоцитов освобождать и поглощать Ca^{2+} в ходе одиночного цикла сокращение-расслабление [145].

Определение уровня экспрессии Ca^{2+} -АТФ-азы СР проводили методом иммуноблоттинга. Исследуемые образцы ткани (~ 30 мг) гомогенизировали в лизирующем буфере (50 мМ Tris-Cl, pH 7.4 содержащий 150 мМ NaCl, 1% CHAPS, 20 мМ NaF, 1 мМ Na_3VO_4 , 1х ингибитор протеаз и 1х ингибитор фосфатаз) при помощи гомогенизатора (T 10basic ULTRA-TURRAX). Ультразвуковым гомогенизатором Sonopuls (Bandelin, Германия) разрушали мембраны клеток. Затем образцы центрифугировали при 16 000g и 4°C в течение 25 мин. Надосадочную жидкость использовали для разделения белков по методу Лэммли. Электрофорез проводили в камере Mini-PROTEAN® II (BioRad, США). Перенос белков из геля на нитроцеллюлозную мембрану (Sigma) осуществляли методом полусухого электроблоттинга при 60V, с последующей инкубацией с первичными моноклональными антителами специфичными к белку SERCA2a (Sigma). Затем мембрану инкубировали в присутствии вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена (Sigma). Визуализацию результатов проводили методом колориметрической детекции, используя BCIP/NBT (Sigma). Количество общего белка в образце определяли в ультрафиолетовом свете (280нм) спектрофотометра (NanoVue™ UV/Visible, Thermo Fisher Scientific).

Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0 и SPSS 11.5 for Windows. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (p - достигнутый уровень значимости).

Определяли медиану, верхнюю и нижнюю квартиль. Для сравнения признаков использовали методы непараметрической статистики.

Результаты

При выполнении исследований установлено, что инотропный ответ изолированных мышечных полосок миокарда больных ИБС при возобновлении электрической стимуляции после её кратковременного прекращения может быть 2-х типов (рисунок 3.5).

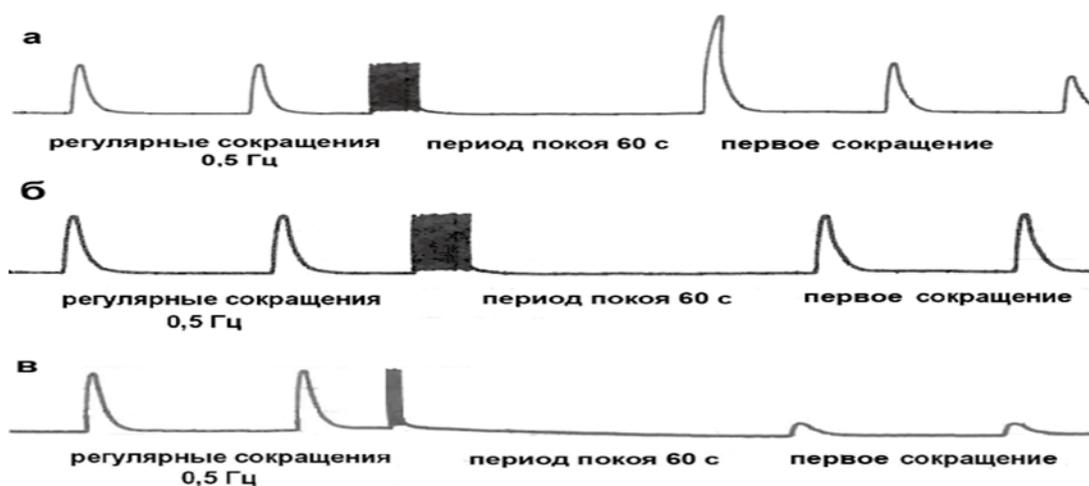


Рисунок 3.5 - Типичный вид механограммы сокращения полосок миокарда

Примечание - (а) I тип инотропной реакции миокарда пациентов с ИБС, сочетанной с сахарным диабетом II типа, (б) I тип инотропной реакции миокарда больных ИБС, (в) II тип реакции миокарда пациентов с ИБС на фоне, без СД II типа.

Первый тип характеризуется тем, что амплитуда инотропного ответа либо превышает, либо остается на уровне своих базовых значений (рисунок 3.5а и 3.5б). При втором типе амплитуда инотропного ответа значительно снижается относительно своих базовых сокращений (рисунок 3.5в). По этому признаку среди больных с моновариантным развитием ИБС было выделено две подгруппы. Инотропный ответ миокарда I типа выявлен у 7 пациентов, - инотропный ответ II тип – у 6 больных. В группе больных, у которых ИБС сочеталась с СД 2 типа, было обнаружено 11 пациентов с I типом инотропной реакции и 12 пациентов со II типом инотропного ответа. Кривые механической реституции для подгрупп с I типом инотропной реакции представлены на рисунке 3.6.

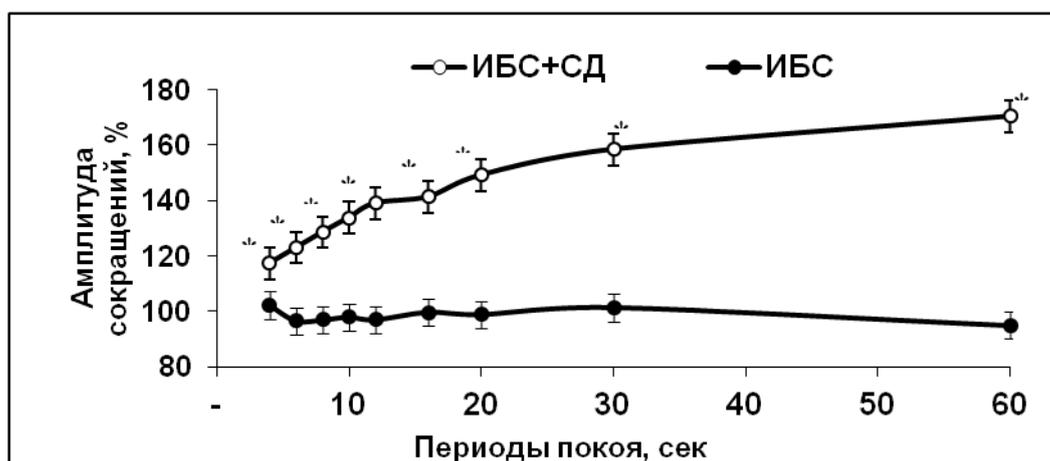


Рисунок 3.6 - Механическая релаксация полосок миокарда пациентов с I типом инотропной реакции.

Примечание - * - $p < 0,05$ – достоверность различий между группами.

Видно, что в группе больных, имеющих моновариантное развитие ИБС, амплитуда сокращений миокарда после периодов покоя оставалась на уровне базовых значений. При этом увеличение длительности периода покоя не влияло на амплитуду сокращений. Иной результат был характерен для изолированных полосок миокарда пациентов имеющих ИБС, сочетанную с СД 2 типа, и отнесенные к I типу инотропного ответа. Здесь, при возобновлении электрической стимуляции мы получили усиление инотропного ответа миокарда после периодов покоя. Причём выраженность усиления инотропного ответа была тем больше, чем более продолжительным было прекращение электрической стимуляции. Так, после 4 секунд покоя амплитуда сокращения мышц превышала амплитуду базового цикла сокращение-расслабление на 17%, после 10 секунд покоя – на 34%, после 20 с покоя – на 49% , а после 60 с периода покоя потенцирование составляло уже 70%.

На рисунке 3.7 представлены кривые механической релаксации для подгрупп со II типом инотропной реакции. Видно, что амплитуда сокращений миокарда пациентов этих подгрупп после кратковременного прекращения стимуляции (период покоя) снижалась. С увеличением длительности периодов покоя депрессия сократительного ответа постепенно нарастала в каждой группе. Однако, несмотря на одинаковую тенденцию снижения амплитуды сокращения миокарда степень этой реакции была различна. Депрессия сокращений миокарда пациентов с сочетанной патологией оказалась значительно меньше, чем у миокарда пациентов с моновариантным развитием ИБС. Так, снижение амплитуды сокращения миокарда больных ИБС после 60 секунд периода покоя было более 64% и составляло 36% от значений базовых сокращений. При аналогичном воздействии в случае сочетанного развития ИБС и СД 2 типа падение амплитуды сокращений миокарда было 42%, и составляло 58% от базовых значений.

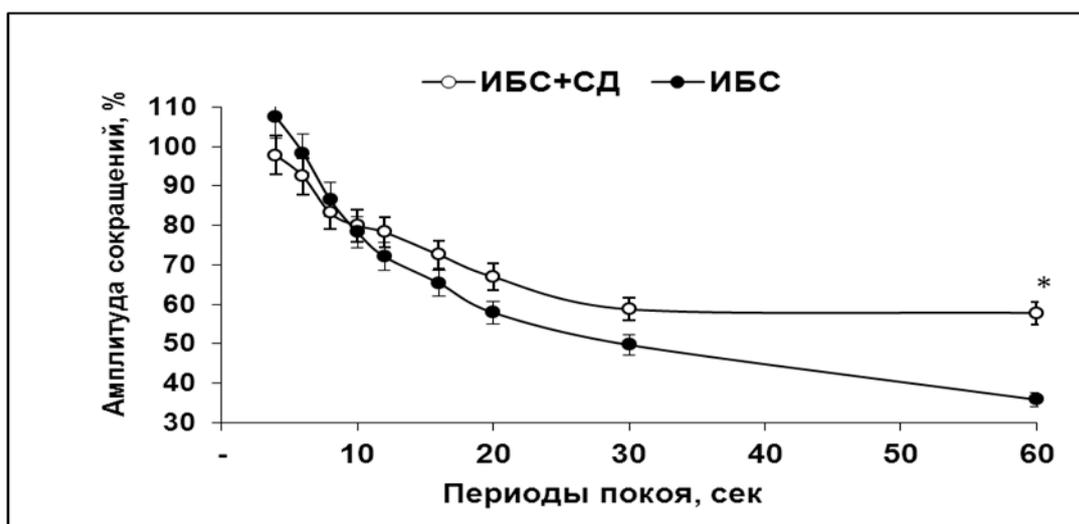


Рисунок 3.7 - Механическая релаксация полосок миокарда пациентов со II типом инотропной реакции.

Примечание - * - $p < 0,05$ – достоверность различий между группами.

Результаты исследования содержания Ca^{2+} -транспортирующих белков и в частности Ca^{2+} -АТФ-азы СР в кардиомиоцитах рассматриваемых групп пациентов представлены в таблице 3.11. Проведенные исследования показали, что в обеих рассматриваемых группах имелись пациенты, миокард которых содержал высокий уровень Ca^{2+} -АТФ-азы и пациенты с низким содержанием этого кальций-транспортирующего белка. При обработке данных методом кластерного анализа мы смогли выявить подгруппу пациентов с условно «высоким содержанием» Ca^{2+} -АТФ-азы и подгруппу с условно «низким содержанием» Ca^{2+} -АТФ-азы (таблица 3.11).

Таблица 3.11 - Содержание белка Ca^{2+} -АТФ-азы СР в миокарде пациентов с ИБС на фоне и без сахарного диабета II типа

Группы	n	Медиана	25-ый процентиль	75-ый процентиль
ИБС I	7	13,7	12,5	17,5
ИБС II	6	4,0*	3,0	5,7
ИБС + СД I	11	18,0#	15,2	25,8
ИБС + СД II	12	7,2*	4,3	9,7

Примечание - * - $p < 0,05$ - статистически значимые различия между подгруппами пациентов, # - $p < 0,05$ - статистически значимые различия между группами соответствующей подгруппы

Эти данные соответствовали разной инотропной реакции миокарда пациентов на периоды покоя. В группе больных ИБС было выявлено «высокое содержание» Ca^{2+} -АТФ-азы ($15,32 \pm 1,2$ ед/мг белка) у 7 пациентов, инотропная реакция миокарда которых соответствовала I типу, и «низкое содержанием» Ca^{2+} -АТФ-азы ($4,53 \pm 1,01$ ед/мг белка) у 6 пациентов, миокард которых

проявлял II тип инотропного ответа на периоды покоя. В группе больных ИБС, сочетанной с СД 2 типа, было обнаружено «высокое содержание» Ca^{2+} -АТФ-азы ($20,87 \pm 2,22$ ед/мг белка) у 11 пациентов с I типом инотропной реакции и «низкое содержание» Ca^{2+} -АТФ-азы ($7,05 \pm 0,92$ ед/мг белка) в миокарде у 12 пациентов со II типом реакции.

При сравнении подгрупп пациентов «с высоким содержанием» Ca^{2+} -АТФ-азы, мы обнаружили, что в случае моновариантного развития ИБС определяется на $26,6\% \pm 0,53\%$ ($p < 0,05$) меньше Ca^{2+} -АТФ-азы, чем при сочетанной патологии (таблица 3.11). Сравнение подгрупп пациентов с «низким содержанием» Ca^{2+} -АТФ-азы не выявило статистически значимой разницы, хотя наблюдалась отчетливая тенденция к более высокому значению уровня Ca^{2+} -АТФ-азы у пациентов, имеющих сочетанную патологию.

Таким образом, представленные данные показали, что при ИБС у пациентов на фоне и без сахарного диабета положительная динамика зависимости «интервал – сила» сокращения соответствует «высокому уровню» экспрессии Ca^{2+} -АТФ-азы СР, тогда как отрицательная динамика зависимости «интервал – сила» сокращения наблюдается в миокарде с «низким уровнем» экспрессии Ca^{2+} -АТФ-азы СР. При сочетанном развитии ИБС и СД 2 типа с небольшим сроком заболевания положительная динамика зависимости «интервал – сила» сокращения выражена в большей степени и, соответствует более высокому уровню экспрессии Ca^{2+} -АТФ-азы СР, чем при моновариантном развитии ИБС.

Это отражает способность миокарда сохранять свои ритмоинотропные реакции в зависимости от количества Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума в кардиомиоцитах пациентов с ишемическим и диабетическим поражением сердца, и конечном итоге отражает состоятельность диастолической функции кардиомиоцитов.

Исследование по данной задаче темы продолжают в группах лиц с ХСН и нарушениями ритма сердца.

Выводы

1. В стратифицированной случайной выборке жителей г. Томска распределение генотипов и аллелей полиморфизмов I/D гена *ACE*, T-786C гена *NOS3*, H1/H2 гена *P2RY12*, T1565C гена *ITGB3*, G681A и G636A гена *CYP2C19* не зависит от половой принадлежности, не ассоциировано с возрастом и соответствует встречаемости в европейских популяциях. По сравнению со здоровыми добровольцами для больных ИБС характерно преобладание генотипа -786CC гена *NOS3*, аллеля 1565C гена *ITGB3* и генотипа 681AA гена *CYP2C19*. Напротив, распространенность генотипов и аллелей генов *ACE* и *P2RY12* сопоставима у больных ИБС и здоровых добровольцев.
2. У больных ИБС носительство аллеля 681A гена цитохрома P450 *CYP2C19* и генотипа -786CC гена NO-синтазы *NOS3* ассоциировано с наличием резистентности к клопидогрелу.

Носительство аллеля I гена *ACE*, генотипа -786CC гена *NOS3*, аллеля 681A гена *CYP2C19* и гаплотипа H2 гена рецептора АДФ *P2RY12* сопряжено с риском резистентности к препаратам ацетилсалициловой кислоты.

3. При отсутствии нарушений углеводного обмена генотипы -786TT гена *NOS3* и 681GG гена *CYP2C19* ассоциированы с благоприятным течением ИБС. Наличие у больных ИБС патологии углеводного обмена снижает эффективность клопидогрела вне зависимости от полиморфизмов генов *NOS3*, *CYP2C19*, *P2RY12* и *ITGB3* и уменьшает эффективность препаратов ацетилсалициловой кислоты у носителей генотипа -786TT гена *NOS3* и 1565TT гена *ITGB3*.
4. При ИБС у пациентов на фоне и без сахарного диабета положительная динамика зависимости «интервал – сила сокращений» соответствует «высокому уровню» экспрессии Ca²⁺-АТФ-азы саркоплазматического ретикулуума, тогда как отрицательная динамика зависимости «интервал – сила сокращений» наблюдается в миокарде с «низким уровнем» экспрессии Ca²⁺-АТФ-азы саркоплазматического ретикулуума.

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

Раздел 4. Деформация и контрактильность миокарда у детей и взрослых

Известно, что интегральным показателем, отражающим систолическую функцию миокарда и влияющего на прогноз, является фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Вместе с тем, ФВ ЛЖ существенно зависит от изменений размеров и геометрии ЛЖ и не всегда хорошо отражает сократимость миокарда. В последние годы было установлено, что более точной мерой сократимости может быть глобальная и региональная деформация ЛЖ. Деформация ЛЖ происходит в продольном, циркулярном и поперечном направлении согласно ориентации миофибрилл и является структурной основой вращательного движения ЛЖ, а именно, его скручивания и раскручивания. До недавнего времени для оценки деформации использовали дорогостоящие инвазивные и неинвазивные методы (имплантацию рентгеноконтрастных маркеров, двумерной видеоангиографии, оптических приборов, гидроскопических датчиков, сономикрометрию и магнитно-резонансную томографию (МРТ)). В последние годы появилась возможность оценки деформации миокарда с помощью новой ультразвуковой технологии Speckle Tracking Imaging или 2D Strain («след пятна»), которая позволяет изучать смещение выбранного набора пятен (speckles) миокарда в трех проекциях. В отдельных работах было показано, что нарушение деформации миокарда, в частности, изменение процессов скручивания и поворота по оси, а также ее градиентные изменения от эндокарда к эпикарду могут отражать более ранние, доклинические, нарушения глобальной и региональной сократительной функции ЛЖ и правого желудочка (ПЖ). В каскаде развития ХСН структурные изменения организации сердца (молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения и изменения сосудов миокарда) существенно опережают появление ремоделирования ЛЖ. Поэтому изучение деформационных свойств миокарда и его геометрии во взаимосвязи с морфологическим состоянием миокарда, структурными особенностями экстрацеллюлярного матрикса, межклеточных и клеточно-матриксных взаимосвязей в физиологических условиях в процессе онтогенеза у лиц разных возрастных групп, при компенсаторной гипертрофии ЛЖ и различных типах ремоделирования ЛЖ представляется весьма интересной и нерешенной задачей. Возможно, это позволит выявить более ранние функциональные различия между компенсаторным и патологическим ремоделированием ЛЖ и ПЖ, судить о степени морфологического поражения миокарда при субклинических и клинически выраженных функциональных нарушениях ЛЖ, сформировать критерии прогноза и предикторы эффективности различных видов вмешательств. Кроме того, такой подход может приоткрыть ряд ответов о взаимосвязи электрической и механической функции сердца у больных ХСН.

В качестве основной задачи первого блока данного исследования явилась оценка механической функции сердца при различных патологических процессах у взрослых (после реваскуляризации путем стентирования коронарной артерии (КА) и при ишемической митральной регургитации). По разделу оценки функции у детей продолжается набор материала.

4.1 Деформация левого желудочка при различных патологических процессах у взрослых лиц

4.1.1 Глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении у больных стабильной ИБС при стентировании коронарных артерий

Ранее было установлено, что по сегментам со сниженными пиковыми значениями деформации в продольном направлении можно судить о поражении КА [146-148]. Однако динамика деформации ЛЖ после стентирования КА остается недостаточно изученной. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные, касающиеся изменения механики ЛЖ после стентирования коронарной артерии. Мы предположили, что оценка деформации ЛЖ в продольном, радиальном направлениях и по окружности более чувствительны к изменениям после реваскуляризации миокарда по сравнению с деформацией ЛЖ в двухмерном режиме.

В связи с вышеизложенным, **целью данного фрагмента исследования** было изучение механики ЛЖ в двухмерном режиме у пациентов с коронарным атеросклерозом в покое до и после реваскуляризации миокарда методом стентирования коронарных артерий (КА). Отдельно были проанализированы лица с однососудистым поражением коронарных артерий.

В период с октября 2013 г по октябрь 2015 г в исследование по оценке влияния стентирования КА на механику ЛЖ было включено 52 пациента со стабильной ИБС и II-III функциональным классом стенокардии. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 4.1. У всех пациентов регистрировался синусовый ритм, ФВ ЛЖ была более 55%. Диагноз ИБС был выставлен на основании боли в левой половине грудной клетки, результатов нагрузочных тестов (велоэргометрия/ тредмил-тест, стресс-ЭхоКГ с добутамином, нагрузочной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с введением аденозиндифосфата, суточное мониторирование ЭКГ), подтверждающих наличие ишемии миокарда, а также выявления значимого стенозирования КА по результатам инвазивной КАГ.

Материалы и методы

Показанием для реваскуляризации миокарда послужило наличие ангиографически значимого стеноза КА (50% и более ствола левой КА, 75% и более для других КА) в сочетании с доказанной ишемией миокарда в зоне кровоснабжения стенозированной артерии [149-153]. Всем

пациентам проведена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда с использованием стентов с лекарственным покрытием. До чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), через 6 ч и 24 ч

Таблица 4.1 - Клинические и эхокардиографические данные больных стабильной ИБС до выполнения стентирования КА

Показатели	M ± SD	Me	Нижняя - Верхняя квартиль	Минимальные - максимальные значения
Возраст, лет	59,635 ± 7,268	61,000	56,000 – 65,000	37,000 – 72,000
Половое соотношение: м/ж	37/15			
АГ, n	45			
Постинфарктный кардиосклероз, n	26			
Сахарный диабет, n	16			
Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), n	13			
Пораженные КА				
- ПНА	18			
- ПКА	16			
- ОА	7			
- 2 сосуда	11			
Тип кровоснабжения, n				
- правый	38			
- левый	8			
- смешанный	6			
Syntax Score, усл.ед	11,173 ± 5,779	11,000	6,000 – 15,000	2,000 – 22,000
САД, мм рт.ст.	129,000 ± 10,451	130,000	120,000 – 140,000	110,000 – 160,000
ДАД, мм рт.ст.	78,865 ± 6,825	80,000	70,000 – 80,000	65,000 – 90,000
Общий холестерин, ммоль/л	5,047 ± 1,404		3,925 – 5,865	2,570 – 10,010
Холестерин - ЛПНП, ммоль/л	5,047 ± 1,404	5,100	3,925 – 5,865	2,570 – 10,010
Триглицериды, ммоль/л	1,745 ± 0,877	1,410	1,200 – 1,950	0,720 – 4,990
КДО (Simpson), мл	110,096 ± 29,628	110,500	95,500 – 126,500	60,000 – 205,000

Продолжение таблицы 4.1.				
КСО _(Simpson) , мл	35,462 ± 20,097	31,500	23,000 – 43,000	11,000 – 137,000
ФВ ЛЖ, %	68,846 ± 9,983	71,000	65,000 – 75,000	33,000 – 86,000
Индекс НЛС, усл.ед	1,121 ± 0,204	1,000	1,000 – 1,190	1,000 – 2,000
E _{mitr} , см/с	57,628 ± 13,641	56,000	48,000 – 66,000	26,000 – 101,000
A _{mitr} , см/с	67,720 ± 13,363	67,000	60,000 – 74,000	40,000 – 110,000
E/A _{mitr} , усл.ед	0,864 ± 0,222	0,820	0,710 – 1,010	0,540 – 1,600
E _m см/с	8,265 ± 2,370	9,000	7,000 – 10,000	3,000 – 14,000
E _{mitr} /E _m , усл.ед	7,359 ± 2,434	7,100	5,300 – 8,700	4,100 – 13,500
ЛП _(Simpson) , мл	26,065 ± 7,605	26,806	20,119 – 29,394	9,219 – 44,868

Примечания: здесь и в последующих таблицах: М - среднее арифметическое, SD - среднеквадратичное отклонение, АГ- артериальная гипертония, САД - систолическое артериальное давление, ДАД- диастолическое артериальное давление, КДО- конечно-диастолический объем, КСО- конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, НЛС- нарушение локальной сократимости, ЛП - левое предсердие, КА- коронарные артерии, ПНА - передняя нисходящая артерия, ПКА- правая коронарная артерия, ОА- огибающая артерия, E_{mitr}- максимальная скорость трансмитрального кровотока в раннюю диастолу, см/с; A_{mitr}, - максимальная скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, см/с; E_m – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки левого желудочка в раннюю диастолу, см/с.

после стентирования КА количественно были определены уровни тропонина I и МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) с использованием иммунохемилюминесцентного метода (ACCESS). Пороговое значение тропонина I для диагностики острого коронарного синдрома (ОКС) составляло 0,5 нг/мл и выше, КФК МВ - 25ед./мл и выше.

Критериями исключения из исследования служили острый период ИМ, нестабильная стенокардия, ФВ ЛЖ менее 55%, атривентрикулярная и/или полная блокада правой и/или левой ножки пучка Гиса, перенесенное коронарное шунтирование, ранее выполненное стентирование КА, врожденные пороки сердца, клапанная болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, беременность, злокачественные новообразования.

Комплекс клинико-инструментальных методов исследования включал проведение стандартной ЭхоКГ, импульсной тканевой доплерографии и использование технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging) с оценкой механики ЛЖ в двухмерном режиме (2D Strain) и при трехмерной визуализации ЛЖ в масштабе реального времени (в режиме 4D Strain). ЭхоКГ выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) с использованием матричного датчика M5S (1,5-4,6 MHz) и датчика 4VD (1,5 - 4 MHz). Во время ЭхоКГ регистрировали ЭКГ и АД с помощью автоматической системы Bosotron-2 (фирмы "Bosch+Sohn", Германия). Стандартная ЭхоКГ включала проведение исследования в двухмерном режиме из парастернальной позиции на уровне митрального клапана (МК), папиллярных мышц (ПМ) и верхушки по короткой оси ЛЖ и апикальных позиций на уровне 2, 4 камер и по длинной оси ЛЖ. Из апикального доступа на уровне 4 и 2 камер оценивали конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО) (по Simpson) и ФВ ЛЖ.

Технология «след пятна» (Speckle Tracking Imaging) в двумерном режиме. Двухмерные изображения ЛЖ были зарегистрированы в течение 3 сердечных циклов при частоте кадров не менее 40/с. Из апикальной позиции на уровне 4, 2 камер и по длинной оси ЛЖ производился автоматический расчет глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain - GLS) в режиме on-line с использованием опции Automated Functional Imaging («AFI»). Записанные в серошкальном изображении кинопетли (в количестве не менее 3 циклов) переносили на рабочую станцию «EchoPAC» (GE, Healthcare), где в режиме off-line оценивали показатели механики ЛЖ (версия 11. 3).

По кривым, полученным из апикальной позиции на уровне 4, 2 камер и по длинной оси ЛЖ, рассчитывали глобальную деформацию ЛЖ и скорость глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в систолу (GLSR), в период ранней диастолы (GLSR_E), а также деформацию и скорость деформации каждого из 6 визуализируемых в проекции сегментов ЛЖ. Оценивали глобальную деформацию эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в продольном направлении. По двумерным изображениям ЛЖ из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ

на уровне МК, верхушечных сегментов и ПМ определяли глобальную и сегментарную деформацию ЛЖ по окружности (GCS), скорость деформации ЛЖ по окружности в систолу (GCSR) и раннюю диастолу (GCSR_E). Оценивали ротацию ЛЖ на уровне базальных сегментов (Rot_{MV}), ПМ (Rot_{PM}) и верхушки (Rot_{Apex}) в конце систолы, а также скорость ротации RotRate (град/с⁻¹) в систолу и в раннюю диастолу (E). Скручивание ЛЖ (Twist) определяли автоматически или как разность значений ротации на уровне верхушечных (Rot_{Apex}) и базальных сегментов (Rot_{MV}) в систолу, в градусах. Скорость скручивания определяли автоматически либо по разности значений скорости ротации ЛЖ на уровне верхушечных и базальных сегментов ЛЖ (в град/с⁻¹) в систолу, либо автоматически. Раскручивание (Untwist Rate) оценивали как разность скоростей ротации ЛЖ на уровне верхушечных сегментов и МК в период ранней диастолы (Untwist = RotRate_{ApexE} - RotRate_{MVE}), либо автоматически. Поворот ЛЖ по оси (Torsion) определяли как отношение скручивания ЛЖ к длине ЛЖ (град/см).

Помимо абсолютных показателей механики ЛЖ, было проанализировано время до пиковой деформации в систолу в продольном направлении и по окружности, время до пика ротации ЛЖ в систолу, время до пика скручивания ЛЖ в систолу, до пика раскручивания ЛЖ в период ранней диастолы, а также значения времени до пика скоростей перечисленных показателей в систолу и в раннюю диастолу.

Стандартная ЭхоКГ и параметры механики ЛЖ в двухмерном были оценены до и в течение первых 7 дней после проведения ЧКВ со стентированием КА.

Статистический анализ данных

Гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова-Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) была отвергнута, поэтому были выполнены тесты Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis, ANOVA) и Манна-Уитни (Manna-Whitney U test). При использовании таблиц сопряженности вычисляли значение Пирсона (χ^2), число 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 (Me) и нижней и верхней квартилей. Оценка чувствительности, специфичности, диагностической точности проводилась с использованием стандартных формул. Оценка согласия между методами анализа деформации ЛЖ произведена с помощью корреляционного анализа Спирмена и оценки внутриклассового

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

Результаты исследования

4.1.1.1. Динамика глобальной продольной деформации левого желудочка после чрескожного коронарного вмешательства

До проведения стентирования КА глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении была сохранена (18,0% и более в абсолютном значении) у 22 (42,31%) из 52 пациентов, а снижение глобальной деформации ЛЖ (менее 18% в абсолютном значении) было выявлено у 30 (57,69%) больных. Следует отметить, что больные со сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении не отличались от пациентов с нормальными значениями глобальной деформации ЛЖ по возрасту, показателям внутрисердечной гемодинамики, ФВ ЛЖ, значению Syntax Score, а так же уровню глюкозы натощак. Не было выявлено различий по частоте встречаемости пациентов с перенесенным ИМ, сахарным диабетом (СД) 2 типа, нарушением толерантности к углеводам (НТУ) между пациентами обеих подгрупп. Обе подгруппы больных не различались по частоте и степени поражения ПКА и ПНА (таблица 4.2).

После стентирования КА у пациентов с исходно нормальными значениями глобальной деформации ЛЖ было выявлено ее снижение у 7 (31,81%) из 22 пациентов (таблица 4.3). У остальных 15 пациентов этой подгруппы глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении не изменилась. Необходимо отметить, что больные с ухудшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении не отличались от оставшихся 15 пациентов с неизменной глобальной деформацией ЛЖ по возрасту ($61,6 \pm 6,8$ лет, $Me=58,0$ лет против $57,9 \pm 5,7$ лет, $Me=58$ лет, соответственно, $Z_{adj} = -1,095$; $p=0,273$), показателям липидного спектра (общий холестерин: $4,9 \pm 1,5$ ммоль/л, $Me=5,2$ ммоль/л против $4,9 \pm 1,3$ ммоль/л, $Me=5,1$ ммоль/л; соответственно, $Z_{adj} = -0,071$, $p=0,943$;

ХС ЛПНП: $3,2 \pm 1,3$ ммоль/л, $Me=3,5$ ммоль/л против $3,3 \pm 1,3$ ммоль/л, $Me=3,2$ ммоль/л, соответственно, $Z_{adj}=0,000$; $p=1,000$; ХС ЛПВП: $1,2 \pm 0,3$ ммоль/л, $Me=1,3$ ммоль/л против $1,1 \pm 0,2$ ммоль/л, $Me=1,1$ ммоль/л, соответственно, $Z_{adj} = -0,339$; $p=0,734$; ТГ: $1,30 \pm 0,42$ ммоль/л, $Me=1,4$ ммоль/л против $1,4 \pm 0,4$ ммоль/л, $Me=1,3$ ммоль/л, соответственно, $Z_{adj} = 0,176$; $p=0,859$), значениям Syntax Score ($11,3 \pm 4,5$, $Me=10,0$ против $11,1 \pm 7,1$, $Me=10,0$, соответственно, $Z_{adj} = -1,177$; $p=0,859$), КДО ($105,1 \pm 23,1$ мл, $Me=112,0$ мл против $110,1 \pm 28,3$ мл, $Me=105,0$ мл, соответственно; $Z_{adj} = -0,035$; $p=0,971$), КСО ($31,9 \pm 11,2$ мл, $Me=34,0$ мл против $29,5 \pm 12,7$ мл, $Me=25,0$ мл, соответственно; $Z_{adj} = -0,282$; $p=0,778$), ФВ ЛЖ ($69,1 \pm 9,9\%$, $Me=67,0\%$ против $73,7 \pm 7,2\%$, $Me=75,0\%$, соответственно; $Z_{adj} = 1,023$; $p=0,306$), частоте встречаемости лиц с перенесенным ИМ, СД

2 типа, НТГ, поражением ПНА или ПКА. В подгруппе пациентов со сниженной глобальной деформацией ЛЖ до ЧКВ (менее 18% в абсолютном значении) выявлено ее ухудшение (в виде ее снижения) у 17 (56,67%) пациентов и ее улучшение (в виде повышения GLS_{AFI}) у 13 (43,33%) из 30 больных.

Таблица 4.2 – Клинические и эхокардиографические данные больных стабильной ИБС с исходно сниженной и нормальной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА

Показатели	Группы больных	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль
1	2	3	4	5
Возраст, лет	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	59,091 ± 6,164	58,000	56,00 – 64,00
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	60,033 ± 8,062	61,500	57,00 – 66,00
Syntax Score, усл. ед.	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	11,136 ± 6,274	10,000	6,00 – 15,00
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	11,200 ± 5,499	11,000	6,00 – 15,00
Глюкоза, ммоль/л	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	5,759 ± 0,533	5,700	5,30 – 6,30
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	6,267 ± 1,459	5,850	5,50 – 6,30
ОбХс, ммоль/л	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	4,886 ± 1,317	5,100	3,98 – 5,58
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	5,165 ± 1,474	5,115	3,88 – 5,99
ЛПНП, ммоль/л	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	3,253 ± 1,241	3,360	2,535 – 4,240
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	3,355 ± 1,419	3,165	2,350 – 3,930
ИНЛС, усл.ед.	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	1,050 ± 0,099	1,000	1,00 – 1,06
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	1,170 ± 0,244	1,000	1,00 – 1,31
КДО, мл	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	108,500 ± 26,318	107,500	97,00 – 126,00
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	111,267 ± 32,231	111,500	94,00 – 128,00
КСО, мл	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	30,227 ± 12,043	26,000	21,00 – 42,00
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	39,300 ± 23,859	32,000	25,00 – 50,00
ФВ ЛЖ, %	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	72,273 ± 8,189	72,000	66,00 – 80,00
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	66,333 ± 10,548	70,500	62,00 – 72,00
E/A _{mitr} , усл.ед	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	0,892 ± 0,196	0,855	0,75 – 1,03
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	0,841 ± 0,242	0,770	0,64 – 1,00
E _{mitr} /E _m , усл.ед	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	7,329 ± 2,496	7,100	5,30 – 7,80
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	7,382 ± 2,433	6,900	5,25 – 8,90
ПИКС, n	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	11		
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	15		
СД, n	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	5		
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	11		
НТГ, n	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	6		
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	7		
Стеноз ПНА, n	$GLS \geq -18\%$ до ЧКВ (n=22)	6		
	$GLS \leq -18\%$ до ЧКВ (n=30)	10		

Стеноз ПКА, n	GLS _{AFI} ≥ -18% до ЧКВ (n=22)	8		
	GLS _{AFI} ≤ -18% до ЧКВ (n=30)	8		

Таблица 4.3 - Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении у пациентов до и после стентирования коронарных артерий

GLS _{AFI}	Mean ± SD	Me	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
Положительная динамика GLS _{AFI} после ЧКВ				
до ЧКВ	-17,611 ± 3,357	-18,100	-20,370	-14,800
после ЧКВ	-18,735 ± 2,614 #	-18,950	-20,700	-18,250
Отрицательная динамика GLS _{AFI} после ЧКВ				
до ЧКВ	-15,796 ± 3,653	-16,850	-18,150	-12,900
после ЧКВ	-13,429 ± 3,185 #	-14,200	-16,250	-11,100

Примечание - #- p<0,05 по сравнению с периодом до ЧКВ

На рисунках 4.1 и 4.2 представлены клинические примеры динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА.

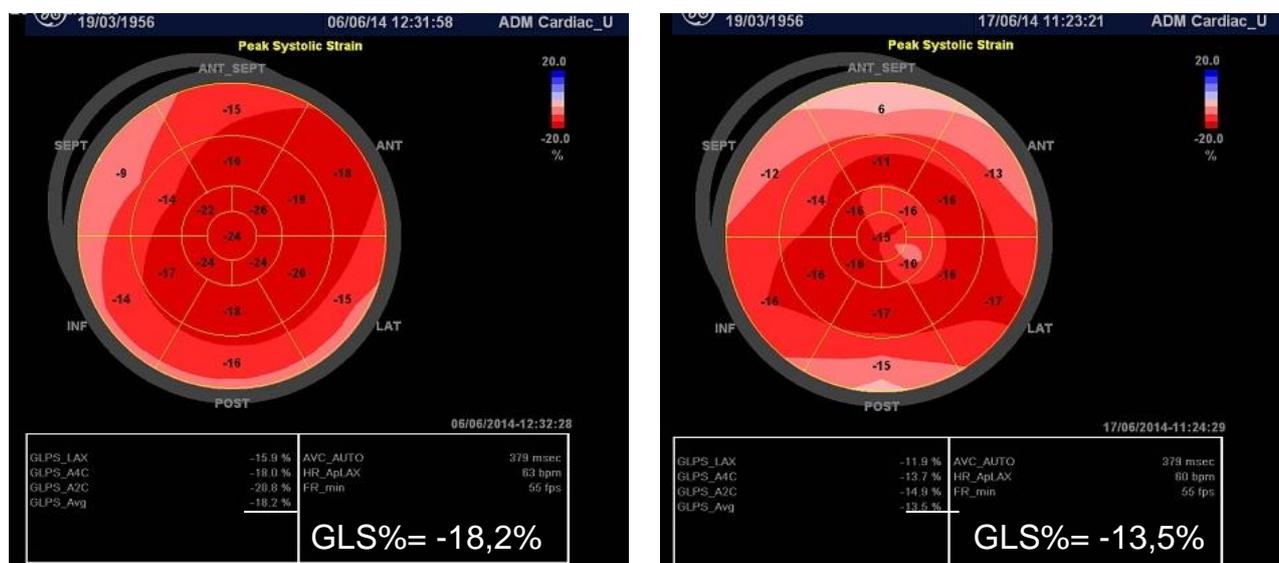


Рисунок 4.1 - Клинический пример №1. Отрицательная динамика GLS_{AFI} после стентирования правой коронарной артерии у пациента 57 лет. До стентирования ПКА GLS_{AFI} = -18,2% (слева), после ЧКВ GLS_{AFI} = -13,5% (справа).

В подгруппе лиц с исходно сниженной глобальной деформацией ЛЖ пациенты с ухудшением GLS_{AFI} после ЧКВ были старше (62,9±6,07 лет; Me=64,0 лет) по сравнению с больными, имевшими улучшение деформации ЛЖ (56,2±8,9 лет; Me=57,0 лет; Z_{adj}= -2,180; p=0,02). Пациенты с положительной и отрицательной динамикой глобальной деформации ЛЖ не различались по функциональному классу стенокардии (1,5±0,8, Me= 3,0 против 2,5±0,7, Me= 3,0; Z_{adj}=0,329,

$p=0,742$), наличию артериальной гипертензии (АГ) ($n=13$ против $n=17$), НТГ ($n=5$ против $n=2$), показателям липидного спектра крови (общий холестерин: $5,3\pm 1,0$ ммоль/л, $Me=5,3$ ммоль/л против $5,1\pm 1,8$ ммоль/л, $Me=4,6$ ммоль/л; $Z_{adj}=0,921$, $p=0,357$; ХС ЛПНП: $3,3\pm 0,9$ ммоль/л, $Me=3,5$ ммоль/л против $3,4\pm 1,8$ ммоль/л, $Me=2,8$ ммоль/л; $Z_{adj}=0,521$; $p=0,602$; ХС ЛПВП: $1,0\pm 0,2$ ммоль/л, $Me=1,0$ ммоль/л против $1,1\pm 0,3$ ммоль/л, $Me=1,1$ ммоль/л, соответственно, $Z_{adj}=-1,275$; $p=0,202$; ТГ: $2,1\pm 0,9$ ммоль/л, $Me=1,9$ ммоль/л против $2,0\pm 1,1$ ммоль/л, $Me=1,6$ ммоль/л, соответственно, $Z_{adj}=0,628$; $p=0,529$), уровню глюкозы натощак ($6,5\pm 2,0$ ммоль/л, $Me=5,7$ ммоль/л против $6,1\pm 0,8$ ммоль/л, $Me=4,6$ ммоль/л, соответственно, $Z_{adj}=-0,189$, $p=0,850$), а также по величинам КДО ($104,0\pm 32,2$ мл, $Me=101,0$ мл против $116,8\pm 32,1$ мл, $Me=115,0$ мл, соответственно, $Z_{adj}=-1,360$; $p=0,173$), КСО ($32,7\pm 13,6$ мл, $Me=29,0$ мл против $44,4\pm 28,8$ мл, $Me=34,0$ мл, соответственно, $Z_{adj}=-1,257$; $p=0,209$), ФВ ЛЖ ($68,5\pm 8,3\%$, $Me=71,0\%$ против $64,6\pm 12,0\%$, $Me=67,0\%$, соответственно, $Z_{adj}=0,862$; $p=0,389$) и значению Syntax Score ($10,5\pm 5,5$ усл.ед, $Me=11,0$ усл.ед против $11,7\pm 5,6$ усл.ед, $Me=12,0$ усл.ед, соответственно, $Z_{adj}=-0,547$; $p=0,584$).

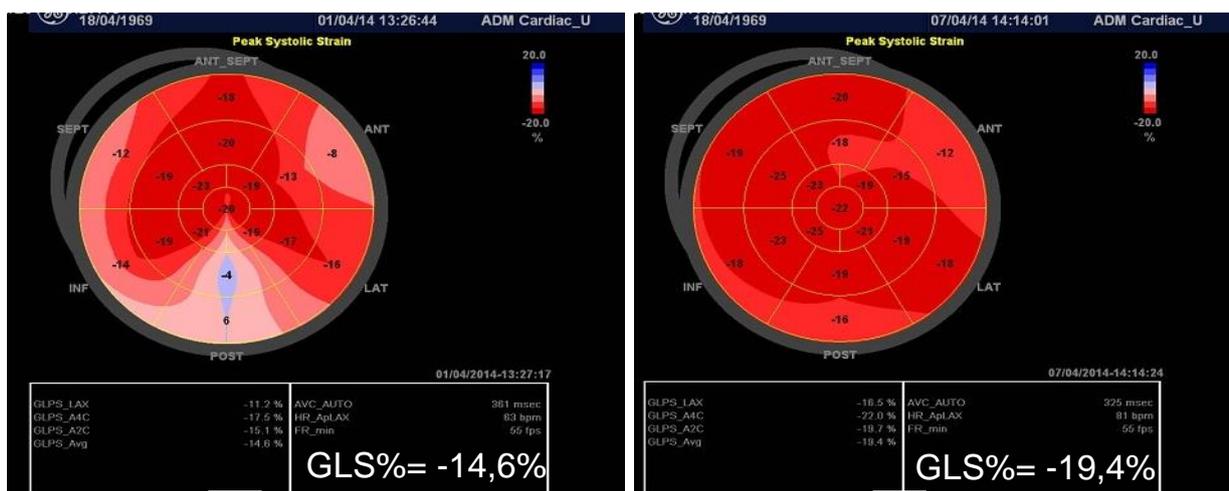


Рисунок 4.2 - Клинический пример №2. Положительная динамика GLS_{AFI} после стентирования огибающей артерии у пациента 59 лет. До стентирования ОА $GLS_{AFI} = -17,1\%$, после $GLS_{AFI} = -21\%$.

Не было выявлено взаимосвязей динамики глобальной деформации ЛЖ с количеством установленных стентов и их моделями. В раннем периоде после ЧКВ у пациентов как с ухудшением, так и с улучшением глобальной деформации ЛЖ не наблюдалось появления стенокардии, отрицательной динамики на ЭКГ, появления или усугубления НЛС ЛЖ и ни в одном случае не проводилось изменений медикаментозной терапии.

У пациентов с ухудшением глобальной деформации ЛЖ, независимо от ее значений до ЧКВ, после стентирования КА было обнаружено повышение уровней тропонина I через 24 ч и КФК МВ через 6 ч и 24 ч (рисунок 4.3), которые не превышали пороговое значение, необходимое

для постановки диагноза ОКС. У больных с улучшением или неизменной глобальной деформацией ЛЖ значимой динамики уровня кардиоспецифических ферментов выявлено не было.

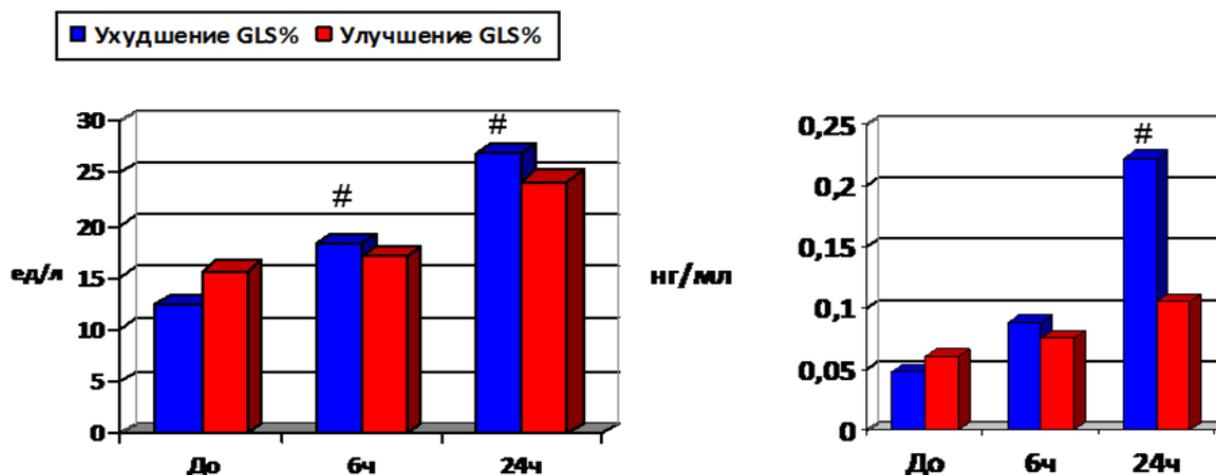


Рисунок 4.3 - Динамика уровней КФК МВ (левый график) и тропонина I (правый график) после стентирования КА. #- $p < 0,05$ значимое изменение показателя по сравнению с периодом до ЧКВ.

Обсуждение результатов

Согласно рекомендациям ESC/EACTS [153], ЧКВ со стентированием КА показано больным стабильной ИБС со значением Syntax Score менее 22 усл.ед. В нашем исследовании показатель Syntax Score составил $11,1 \pm 5,8$ усл.ед. ($Me = 11,0$ усл.ед.). Нами впервые были получены данные о динамике глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА у больных стабильной ИБС. Обращает внимание тот факт, что отрицательная и положительная динамика глобальной деформации ЛЖ наблюдалась у пациентов как с исходно сниженными, так и с исходно нормальными значениями глобальной деформации ЛЖ. При этом клинических изменений в состоянии пациентов, как с улучшением, так и с ухудшением деформации, не наблюдалось. После ЧКВ не в одном случае не было зафиксировано появления или учащения приступов стенокардии, не было зарегистрировано депрессии сегмента ST или инверсии зубца T, нарушений ритма и проводимости сердца на ЭКГ, появления или усугубления НЛС, снижения ФВ ЛЖ, по данным стандартной ЭхоКГ. Не в одном случае не отмечалось изменения стандартной медикаментозной терапии. Аналогичные результаты были получены в исследовании Impact of thrombectomy with EXPort catheter in Infarct Related Artery on procedural and clinical outcome in patients with Acute Myocardial Infarction (*EXPIRA Trial*) у пациентов с острым инфарктом миокарда. При проведении стентирования КА у 33% пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдалось снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении при отсутствии появления новых клинических и эхокардиографических изменений [150]. Следует отметить, что в нашем исследовании повышение уровня кардиоспецифических ферментов, тропонина I, КФК МВ, не

превышающее пороговое значение для ОКС, наблюдалось у больных с ухудшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА. Мы полагаем, что ухудшение деформации ЛЖ обусловлено повреждением миокарда вследствие микрососудистой эмболии. Подобная гипотеза была высказана Cimino S. et al, которые наблюдали снижение глобальной деформации ЛЖ после стентирования КА у больных острым ИМ [151]. Согласно данным этой публикации, глобальная деформация ЛЖ была значимо ниже в абсолютных значениях ($-11,0 \pm 1,4\%$ vs $-18,0 \pm 2,0\%$; $p < 0,001$) у больных с микрососудистой обструкцией, обусловленной ревазуляризацией миокарда. Предположение о возникновении микрососудистой эмболии при стентировании КА было высказано Higuchi Y. et al. [151]. По данным Joyce E. et al., снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении менее 14,9% является предиктором постинфарктного ремоделирования ЛЖ [152]. Кроме того, снижение глобальной деформации ЛЖ менее 14% ассоциировано с увеличением смертности от всех причин и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [153].

Следует отметить, что прогностическое значение ухудшения глобальной деформации ЛЖ после ЧКВ у больных стабильной ИБС пока не известно, и может быть предметом дальнейших исследований.

Таким образом, ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после выполнения ЧКВ наблюдалось у 46% больных стабильной ИБС. Ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА ассоциировано с повышением уровней тропонина I через 24 ч и КФК МВ через 6 ч и 24 ч, не превышающим пороговое значение для ОКС. Ухудшение глобальной деформации ЛЖ и повышение уровня кардиоспецифических ферментов, вероятно, обусловлены эмболией микрососудистого русла во время проведения стентирования КА. У пациентов с исходно сниженной деформацией ЛЖ повреждение миокарда во время стентирования КА обуславливает дальнейшее снижение деформации.

4.1.1.2 Ротация и скручивание левого желудочка после стентирования коронарной артерии

Анализ значений глобальной ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц (ПМ), верхушки ЛЖ и отдельных сегментов ЛЖ до стентирования КА показал, что они не имели статистически значимых различий у лиц с нормальными и сниженными значениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (таблица 4.4). Следовательно, пациенты обеих подгрупп не отличались по величине скручивания, раскручивания и повороту по оси ЛЖ. Однако у больных со сниженной глобальной деформацией ЛЖ до ЧКВ обнаружено более позднее наступление пика ротации ЛЖ в систолу на уровне ПМ ($428,6 \pm 86,0$ мс; Me=389,0 мс против

341,4±88,9 мс; Me= 343,0, соответственно; U= 57,000, $Z_{adj}= 2,277$; p=0,02) и верхушки ЛЖ (426,8±79,1 мс; Me= 417,0 мс против 370,8±51,6 мс; Me=361,0 мс, соответственно; U= 69,000, $Z_{adj}= 2,215$; p=0,027). Аналогичная закономерность наблюдалась для времени до пика скорости ротации в систолу на уровне ПМ (207,8±80,1 мс; Me=208,0 мс против 137,0±51,7 мс; Me= 126,0 мс, соответственно; U= 48,000, $Z_{adj}= 2,646$; p=0,008).

Как указывалось ранее, в разделе 4.1.1.1, было выявлено два типа динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после эндоваскулярной ревакуляризации КА. В связи с этим, мы проанализировали динамику ротации, скручивания, раскручивания и поворота по оси ЛЖ в зависимости от изменения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после ЧКВ (таблица 4.5-4.9). В целом обнаружена конкордантная динамика ротации, скорости ротации в систолу на уровне базальных сегментов, ПМ и верхушки ЛЖ и глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после ЧКВ. Так, у пациентов с нормальными значениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении до ЧКВ и ее неизменностью или повышением после стентирования КА не выявлено динамики глобальной ротации, скорости ротации, скручивания, скорости скручивания, раскручивания и поворота по оси в первую неделю после ЧКВ (табл. 4.6-4.9).

У больных с исходно нормальной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении, имевших ее снижение после эндоваскулярной ревакуляризации, обнаружено уменьшение ротации в среднем сегменте задней стенки ЛЖ (таблица 4.11) и скорости ротации средних сегментов задней и нижней стенок ЛЖ в систолу (таблица 4.12). Глобальные показатели механики ЛЖ в данной подгруппе пациентов не изменились в первую неделю после стентирования КА (таблица 4.10).

У пациентов со сниженными значениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, имевших ее повышение после ЧКВ, отмечено повышение ротации в верхушечных сегментах МЖП, передней и нижней стенок ЛЖ (таблица 4.7). При этом явной положительной динамики со стороны глобальной ротации, скручивания, раскручивания и поворота по оси, а также их скорости и времени до максимальных значений у этих пациентов не наблюдалось (таблица 4.6). При наличии отрицательной динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и ее исходно сниженных значениях обнаружено снижение ротации в средних сегментах МЖП и задней стенки ЛЖ, в верхушечных сегментах нижней и задней стенок ЛЖ (таблицы 4.11-4.13). У этой категории больных после ЧКВ отмечалось более позднее наступление пика скорости глобальной апикальной ротации ЛЖ в систолу (246,1±164,2 мс; Me=189,5 против 126,1±52,3 мс, Me= 126,0 до ЧКВ, соответственно; U= 9,500, $Z_{adj}= 2,094$; p=0,03) и снижение скорости глобальной апикальной ротации в раннюю диастолу (-17,7± 22,3 °/с⁻¹ ; Me=-23,5 °/с⁻¹ против -52,7±24,1 °/с⁻¹ ; Me= -45,9°/с⁻¹ до ЧКВ, соответственно; U=5,000, $Z_{adj}= 2,604$; p=0,009). Необходимо отметить, что у лиц со сниженной деформацией ЛЖ в продольном направлении до ЧКВ мы обнаружили увеличение времени до пика глобальной ротации на уровне ПМ и верхушки, а также времени до максимальной скорости

глобальной ротации в систолу ЛЖ на уровне ПМ. По результатам исследования Wang J. et al. [154], у пациентов с диастолической дисфункцией и сохранной ФВ ЛЖ не наблюдалось снижения скручивания ЛЖ, которое в основном определяется апикальной ротацией.

Таблица 4.4 – Глобальная ротация, скорость глобальной ротации в систолу и раннюю диастолу на уровне базальных сегментов, ПМ и верхушки ЛЖ, скручивание, скорость скручивания, раскручивание и поворот по оси ЛЖ у больных стабильной ИБС с исходно нормальной (группа 1) и сниженной (группа 2) глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА

Показатели	Группы больных	M ± SD	Me	Нижняя - верхняя квартиль	Мин. – макс. значения
Rot _{MV} , °	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	-4,129 ± 4,568 -5,592 ± 2,892	-4,385 -5,670	-7,730 – (-1,200) -8,080 – (-3,610)	-10,480 – 6,880 -10,830 – (-0,860)
Rot R _{MV} , °/с ⁻¹	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	-37,152 ± 29,974 -46,720 ± 18,806	-41,565 -44,840	-54,690 – (-18,590) -61,250 – (-31,720)	-86,410 – 41,560 -80,780 – (-12,030)
Rot R _{MV} E, °/с ⁻¹	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	26,953 ± 25,048 34,074 ± 13,237	29,530 33,310	19,690 – 38,280 26,250 – 40,220	-41,560 – 66,720 10,940 – 67,030
Rot _{PM} , °	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	-0,835 ± 4,757 -0,354 ± 4,170	-2,605 -1,200	-4,470 – 2,750 -3,270 – 2,580	-5,160 – 10,310 -6,190 – 8,250
Rot R _{PM} , °/с ⁻¹	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	-11,535 ± 45,213 -8,515 ± 45,301	-25,530 -16,410	-41,630 – 40,470 -29,530 – 18,590	-72,190 – 59,060 -88,130 – 73,030
Rot R _{PM} E, °/с ⁻¹	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	13,607 ± 36,900 1,550 ± 41,388	18,375 9,630	-8,750 – 31,720 -27,340 – 35,000	-49,410 – 76,380 -85,310 – 51,410
Rot _{apex} , °	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	6,765 ± 4,591 7,663 ± 4,161	6,880 7,220	3,950 – 10,140 5,160 – 9,110	-3,050 – 14,270 1,720 – 16,500
Rot R _{apex} , °/с ⁻¹	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	42,607 ± 39,694 47,355 ± 23,173	53,630 44,840	32,810 – 63,440 30,810 – 65,630	-76,560 – 96,250 10,940 – 100,630
Rot R _{apex} E, °/с ⁻¹	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	-46,853 ± 32,851 -45,271 ± 20,784	-45,940 -37,720	-74,370 – (-35,000) -55,780 – (-30,630)	-96,250 – 40,470 -97,340 – (-19,690)
Twist, °	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	10,563 ± 4,433 12,613 ± 5,347	9,710 14,090	7,730 – 13,920 9,630 – 16,500	3,870 – 18,220 0,690 – 20,280
Twist R, ° с ⁻¹	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	70,552 ± 35,089 78,732 ± 24,549	69,455 82,030	52,500 – 89,590 61,250 – 97,340	21,870 – 154,410 33,910 – 123,590
Torsion, °	группа 1 (n=22) группа 2 (n=30)	1,294 ± 0,552 1,634 ± 0,685	1,226 1,739	1,010 – 1,609 1,376 – 2,229	0,484 – 2,566 0,091 – 2,507

Таблица 4.5 - Показатели механики ЛЖ до и после ЧКВ у пациентов с ухудшением и улучшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА

Показатели	Улучшение GLS _{AFI}				Ухудшение GLS _{AFI}			
	До ЧКВ		После ЧКВ		До ЧКВ		После ЧКВ	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
До ЧКВ	M ± SD	Me			M ± SD	Me		
Rot _{MV} , °	-5,6±3,1	-5,7	-4,7±2,5	-4,5	-5,4 ± 3,1	-5,3	-5,4±3,5	-4,5
Time to Rot _{MV} , мс	380,6±72,5	379,0	350,7±53,6	361,0	369,2 ± 88,2	362,0	368,3±62,8	362,0
Rot R _{MV} , °/с ⁻¹	-48,3±17,5	-43,8	-37,9±22,4	-36,7	-40,5±17,4	-42,7	-43,3±22,6	-39,4
Time to Rot R _{MV} , мс	164,5±76,7	163,0	168,7±59,4	181,0	198,8±122,1	163,0	175,2±81,7	163,0
Rot R _{MV} E, °/с ⁻¹	31,3±13,9	31,7	39,4±22,7	36,1	34,5±14,6	33,3	40,6±24,9	32,8
Time to Rot R _{MV} E, мс	513,0±69,6	524,0	442,8 ± 107,3	470,0	505,8±65,8	524,0	489,3±46,3	488,0
Rot _{PM} , °	0,7 ± 5,2	-0,2	-0,3±4,0	-0,3	-2,0±3,3	-1,8	-2,7±4,2	-2,9
Time to Rot _{PM} , мс	386,7 ± 60,4	380,0	384,2 ± 77,2	361,000	422,9±118,8	406,5	418,6±88,1	407,0
Rot R _{PM} , °/с ⁻¹	-3,3±54,9	-1,625	-2,9±50,1	-16,4	-12,3±23,5	-19,1	-10,3±30,2	-20,8
Time to Rot R _{PM} , мс	169,3±70,1	145,0	147,6±60,0	126,0	184,3±93,0	166,5	173,3± 124,9	154,00
Rot R _{PM} E, °/с ⁻¹	-4,8±45,6	0,4	3,0±34,1	2,2	13,3±24,0	17,8	19,4±38,5	25,2
Time to Rot R _{PM} E, мс	507,6±90,8	515,0	477,8±72,0	470,0	544,3± 89,8	533,0	536,1± 93,0	524,0
Rot _{apex} , °	8,6±3,8	7,7	6,7 ± 3,1	6,3	5,5±3,5	5,2	4,7± 2,9	4,5
Time to Rot _{apex} , мс	408,6±79,8	398,0	378,4±67,5	379,0	399,3±72,6	415,0	374,5±106,2	380,0

Продолжение таблицы 4.5.								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Rot R_{apex} , $^{\circ}/\text{c}^{-1}$	53,4±24,1	44,7	56,1±23,7	50,3	42,8±21,6	47,0	36,2±18,4	33,3
Time to Rot R_{apex} , мс	170,9±74,2	163,0	138,9±51,9	126,0	161,7±94,5	144,0	225,1±142,3	181,0
Rot R_{apex} E, $^{\circ}/\text{c}^{-1}$	-53,8±20,6	-53,1	-50,2±21,5	-49,2	-39,2±17,8	-36,1	-24,2±22,2	-25,2
Time to Rot R_{apex} E, мс	486,9±67,0	506,0	471,2±64,6	470,0	540,9±121,3	568,0	499,1±36,9	524,0
Twist, $^{\circ}$	13,3±4,7	15,1	10,7±4,3	10,2	10,0±5,2	11,5	7,4±3,5	7,5
Time to Twist, мс	404,9±64,6	398,0	359,7±66,9	370,0	395,8±83,9	397,0	407,4±99,0	416,0
Twist R, $^{\circ} \text{c}^{-1}$	80,6±27,9	72,6	74,1±22,2	73,3	70,9±30,2	65,8	53,9±22,0	49,3
Time to Twist R, мс	204,9±57,7	190,0	148,9±46,4	144,500	222,7±116,4	199,0	204,7±115,3	163,0
Untwist, $^{\circ}$	-69,7±26,2	-72,2	-75,9±22,3	-68,360	-57,2± 27,4	-53,6	-45,6±20,3	-50,9
Time to Untwist, мс	505,1± 62,0	506,0	477,3±65,0	461,000	556,8 ± 154,7	560,0	545,7±101,5	578,0
Torsion, $^{\circ}$	1,7±0,6	1,8	1,3±0,6	1,148	1,3 ± 0,7	1,5	0,9 ± 0,5	0,9

Таблица 4.6 - Показатели механики ЛЖ у пациентов с улучшением продольной деформации ЛЖ после стентирования КА

Параметры	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=30)	
	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD
1	2	3	4	5
Rot _{MV} , °	-5,162 ± 3,725	-4,708 ± 6,186	-5,477 ± 2,583	-5,088 ± 2,594
Rot R _{MV} , °/с ⁻¹	-45,232 ± 21,047	-33,132 ± 45,557	-53,907 ± 19,584	-42,360 ± 21,899
Rot R _{MV} E, °/с ⁻¹	32,922 ± 17,838	32,361 ± 33,099	31,444 ± 8,716	42,836 ± 22,063
Rot _{PM} , °	0,151 ± 5,283	-0,910 ± 5,153	0,467 ± 5,000	-0,065 ± 2,499
Rot R _{PM} , °/с ⁻¹	-10,691 ± 53,274 3	-22,026 ± 44,370	-12,308 ± 63,169	12,316 ± 49,571
Rot R _{PM} E, °/с ⁻¹	13,560 ± 46,263	11,110 ± 30,175	-8,867 ± 52,478	2,133 ± 41,322
Rot _{apex} , °	6,804 ± 4,509	5,867 ± 5,039	9,652 ± 4,280	6,047 ± 3,050
Rot R _{apex} , °/с ⁻¹	41,387 ± 44,584	37,436 ± 47,454	51,358 ± 26,995	54,548 ± 29,758
Rot R _{apex} E, °/с ⁻¹	-47,667 ± 36,414	-26,380 ± 52,785	-55,937 ± 23,733	-52,652 ± 24,113
Twist, °	11,558 ± 4,495	9,650 ± 5,571	14,537 ± 4,789	10,677 ± 3,708
Twist R, ° с ⁻¹	79,206 ± 33,881	70,358 ± 34,610	82,120 ± 17,781	70,740 ± 22,693
Untwist, °	-78,125 ± 22,726	-66,071 ± 26,847	-65,674 ± 31,101	-79,914 ± 29,043
Torsion, °	1,378 ± 0,574	1,163 ± 0,726	1,881 ± 0,588	1,324 ± 0,459

Примечание: группа 1 - больные с нормальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА, группа 2 - больные со сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА

Таблица 4.7 - Ротация сегментов ЛЖ у пациентов с улучшением продольной деформации ЛЖ после стентирования КА

Сегменты	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=30)	
	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD
На уровне МК				
МЖПп	-5,968 ± 5,469	-8,884 ± 7,746	-8,474 ± 2,115	-5,908 ± 4,093
Передний	-2,821 ± 6,327	-6,107 ± 7,134	-6,738 ± 3,331	-2,480 ± 4,012
Боковой	-0,753 ± 7,196	-2,704 ± 6,037	-4,812 ± 5,053	-1,923 ± 4,759
Задний	-3,482 ± 5,062	-0,120 ± 7,975	-1,398 ± 5,327	-3,972 ± 4,465
Нижний	-7,749 ± 3,198	-1,021 ± 9,820	-1,810 ± 4,159	-7,288 ± 1,922 #
МЖП	-8,489 ± 2,765	-6,875 ± 6,607	-8,561 ± 1,983	-7,837 ± 4,594
На уровне ПМ				
МЖПп	-1,807 ± 6,975	-5,155 ± 5,378	-0,162 ± 4,269	-0,255 ± 4,640
Передний	1,431 ± 6,332	-0,618 ± 5,929	1,890 ± 5,076	0,541 ± 3,687
Боковой	4,088 ± 6,007	4,520 ± 7,059	2,214 ± 6,717	2,645 ± 2,871
Задний	1,925 ± 5,726	3,216 ± 7,059	1,324 ± 7,220	2,504 ± 3,238
Нижний	-1,600 ± 5,196	-2,305 ± 7,781	-0,930 ± 6,121	0,074 ± 4,104
МЖП	-3,656 ± 4,798	-5,473 ± 6,243	-2,172 ± 58,376	-2,281 ± 4,284
На уровне верхушки				
МЖПп	4,533 ± 6,273	3,936 ± 7,628	8,915 ± 3,095	5,858 ± 2,946
Передний	6,411 ± 5,995	5,755 ± 5,476	8,710 ± 4,139	7,241 ± 4,242
Боковой	9,067 ± 4,817	7,948 ± 3,359	10,150 ± 5,537	7,652 ± 4,836
Задний	9,788 ± 4,228	7,975 ± 4,209	10,338 ± 5,711	6,555 ± ,562
Нижний	7,838 ± 4,274	6,105 ± 5,709	10,558 ± 4,715	5,475 ± 3,064 #
МЖП	5,648 ± 5,011	4,911 ± 6,650	10,230 ± 4,038	5,118 ± 2,399 #

Примечания: группа 1 - больные с нормальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА, группа 2 - больные со сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА, #- p<0,05- статистически значимые различия по сравнению с исходным состоянием до ЧКВ

Таблица 4.8 - Скорость ротации в систолу сегментов ЛЖ у пациентов с улучшением продольной деформации ЛЖ после стентирования КА

Сегменты	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=30)	
	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD
На уровне МК				
МЖПп	-42,383 ± 30,899	-48,521 ± 59,218	-54,710 ± 24,053	-33,418 ± 22,200
Передний	-32,022 ± 40,749	-39,591 ± 46,755	-64,640 ± 36,489	-31,555 ± 34,939 #
Боковой	-20,952 ± 58,409	-29,065 ± 51,899	-62,283 ± 34,411	-18,914 ± 42,827
Задний	-27,201 ± 49,015	-13,751 ± 50,096	-31,209 ± 57,849	-31,349 ± 28,991
Нижний	-62,322 ± 15,506	-19,319 ± 69,464	-26,130 ± 44,537	-61,768 ± 26,309 #
МЖП	-56,430 ± 23,446	-56,594 ± 38,872	-72,446 ± 14,163	-57,194 ± 10,262 #
На уровне ПМ				
МЖПп	-12,519 ± 49,161	-38,053 ± 41,653	-14,803 ± 58,777	-16,087 ± 47,600
Передний	-7,946 ± 72,184	-14,620 ± 52,939	6,909 ± 63,596	10,554 ± 60,540
Боковой	18,876 ± 67,984	11,962 ± 80,044	-0,387 ± 85,592	43,860 ± 40,129 #
Задний	-3,000 ± 58,106	-5,048 ± 64,858	2,354 ± 88,112	30,397 ± 60,596
Нижний	-8,382 ± 54,263	-21,513 ± 51,404	-2,299 ± 55,573	21,189 ± 55,541
МЖП	-21,723 ± 53,747	-44,062 ± 39,002	-32,927 ± 48,055	-23,423 ± 52,032
На уровне верхушки				
МЖПп	-32,800 ± 54,459	17,400 ± 70,316	52,751 ± 29,532	54,253 ± 38,179
Передний	49,750 ± 50,771	42,261 ± 71,847	53,918 ± 31,415	63,843 ± 34,491
Боковой	67,986 ± 33,786	81,690 ± 35,677 #	61,340 ± 32,792	65,247 ± 28,067
Задний	60,714 ± 26,982	57,184 ± 19,710	53,764 ± 30,694	59,369 ± 32,611
Нижний	45,858 ± 25,576	41,964 ± 43,234	58,371 ± 25,406	58,544 ± 36,589
МЖП	29,735 ± 44,788	28,548 ± 52,005	60,284 ± 28,494	52,874 ± 34,379

Примечания: группа 1 - больные с нормальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА, группа 2 - больные со сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА, # - p<0,05- статистически значимые различия по сравнению с исходным состоянием до ЧКВ

Таблица 4.9 - Скорость ротации сегментов ЛЖ в раннюю диастолу у пациентов с улучшением продольной деформации ЛЖ после ЧКВ

Сегменты	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=30)	
	до ЧКВ (M ± SD)	после ЧКВ (M ± SD)	до ЧКВ (M ± SD)	после ЧКВ (M ± SD)
На уровне МК				
МЖПп	32,422 ± 32,155	55,309 ± 48,799	38,870 ± 14,369	41,465 ± 31,739
Передний	29,748 ± 45,805	50,287 ± 59,427	38,271 ± 15,914	33,095 ± 30,766
Боковой	16,599 ± 55,279	25,946 ± 57,093	30,203 ± 27,396	35,367 ± 43,353
Задний	25,738 ± 40,128	17,426 ± 62,695	10,530 ± 42,651	39,930 ± 44,485
Нижний	46,516 ± 21,205	16,154 ± 59,261	14,373 ± 39,862	52,196 ± 17,259 #
МЖП	44,799 ± 13,188	43,503 ± 12,578	32,854 ± 9,676	48,120 ± 19,706 #
На уровне ПМ				
МЖПп	18,284 ± 51,609	33,235 ± 35,471	-15,167 ± 43,862	12,783 ± 50,270
Передний	8,493 ± 48,353	4,012 ± 54,077	-26,566 ± 46,320	-7,106 ± 51,183
Боковой	-16,222 ± 46,606	-2,697 ± 58,205	-10,920 ± 76,443	-15,380 ± 48,491
Задний	0,039 ± 54,314	-6,187 ± 36,916	-12,061 ± 73,229	-1,383 ± 45,270
Нижний	10,663 ± 68,569	20,245 ± 59,055	0,943 ± 53,285	-3,347 ± 36,041
МЖП	35,732 ± 47,952	29,820 ± 39,734	10,737 ± 43,589	20,217 ± 39,337
На уровне верхушки				
МЖПп	-31,821 ± 51,049	-2,419 ± 66,902	-56,449 ± 16,533	-59,521 ± 26,164
Передний	-49,539 ± 40,997	-25,200 ± 65,802	-50,830 ± 28,433	-65,570 ± 33,512
Боковой	-65,626 ± 20,675	-61,661 ± 21,042	-50,988 ± 35,396	-57,931 ± 38,224
Задний	-66,064 ± 24,054	-60,189 ± 28,219	-53,136 ± 28,589	-43,731 ± 25,446
Нижний	-60,76 ± 28,621	-34,169 ± 48,565	-65,346 ± 28,555	-47,424 ± 19,991
МЖП	-41,395 ± 40,508	-23,413 ± 36,606	-67,459 ± 26,346	-50,391 ± 18,268

Примечания: группа 1 - больные с нормальной глобальной продольной деформацией ЛЖ до стентирования КА, группа 2 - больные со сниженной глобальной продольной деформацией ЛЖ до стентирования КА, #- p<0,05- статистически значимые различия по сравнению с параметром до ЧКВ

Таблица 4.10 - Показатели механики ЛЖ у пациентов с ухудшением деформации ЛЖ в продольном направлении после ЧКВ

Параметры	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=30)	
	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD
1	2	3	4	5
Rot _{MV} , °	-1,547 ± 6,028	-3,410 ± 5,860	-5,673 ± 3,226	-5,347 ± 3,340
Rot R _{MV} , °/с ⁻¹	-16,955 ± 42,459	-19,758 ± 56,000	-41,690 ± 17,458	-43,316 ± 23,839
Rot R _{MV} E, °/с ⁻¹	12,032 ± 36,723	27,688 ± 47,530	35,915 ± 15,866	39,261 ± 20,519
Rot _{PM} , °	-2,612 ± 3,042	-1,342 ± 5,525	-1,073 ± 3,476	-2,201 ± 4,942
Rot R _{PM} , °/с ⁻¹	-13,056 ± 31,029	1,314 ± 43,200	-5,196 ± 25,636	-6,293 ± 36,451
Rot R _{PM} E, °/с ⁻¹	13,694 ± 12,039	29,314 ± 43,073	10,665 ± 29,357	5,702 ± 38,742
Rot _{apex} , °	6,657 ± 5,527	7,390 ± 2,406	5,921 ± 3,391	3,891 ± 2,599
Rot R _{apex} , °/с ⁻¹	45,962 ± 26,584	43,845 ± 13,095	43,852 ± 20,478	33,766 ± 19,641
Rot R _{apex} E, °/с ⁻¹	-44,615 ± 24,639	-37,240 ± 12,133	-35,956 ± 12,971	-17,703 ± 22,252 #
Twist, °	8,077 ± 3,607	8,465 ± 3,241	10,930 ± 5,531	6,297 ± 3,609
Twist R, ° с ⁻¹	48,920 ± 31,901	44,872 ± 13,479	75,767 ± 30,167	57,420 ± 24,264
Untwist, °	-50,025 ± 37,272	-50,000 ± 23,809	-54,823 ± 27,545	-39,037 ± 20,041
Torsion, °	1,083 ± 0,499	1,116 ± 0,424	1,418 ± 0,726	0,786 ± 0,496

Примечание: группа 1 - больные с нормальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА, группа 2 - больные со сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА, #- статистически значимые различия по сравнению с исходным состоянием до ЧКВ, U= 5,000, Z_{adj}= 2,604; p=0,009

Таблица 4.11 - Ротация сегментов ЛЖ у пациентов с ухудшением продольной деформации ЛЖ после стентирования КА

Сегменты	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=30)	
	до ЧКВ М ± SD	после ЧКВ М ± SD	до ЧКВ М ± SD	после ЧКВ М ± SD
На уровне МК				
МЖПп	-3,102 ± 6,006	-7,568 ± 6,194	-5,968 ± 5,469	-8,884 ± 7,746
Передний	-2,230 ± 5,427	-5,966 ± 8,617	-2,821 ± 6,327	-6,107 ± 7,134
Боковой	-0,755 ± 6,463	-2,688 ± 8,543	-0,753 ± 7,196	-2,704 ± 6,037
Задний	1,252 ± 7,687	1,324 ± 5,656	-3,482 ± 5,063	-0,120 ± 7,975
Нижний	-1,560 ± 7,154	-0,784 ± 4,423	-7,749 ± 3,198	-1,021 ± 9,820 #
МЖП	-3,887 ± 5,471	-5,060 ± 5,309	-8,489 ± 2,765	-6,875 ± 6,607
На уровне ПМ				
МЖПп	-4,462 ± 1,801	-3,834 ± 5,811	-1,807 ± 6,975	-5,155 ± 5,378
Передний	-2,720 ± 2,323	-1,312 ± 5,747	1,431 ± 6,332	-0,618 ± 5,929
Боковой	-2,034 ± 5,888	0,124 ± 6,279	4,088 ± 6,007	4,520 ± 7,059
Задний	-1,646 ± 8,041	1,314 ± 6,706 #	1,925 ± 5,727	3,216 ± 7,059
Нижний	-2,290 ± 5,289	-0,342 ± 5,094	-1,600 ± 5,197	-2,305 ± 7,781
МЖП	-3,910 ± 2,582	-4,410 ± 5,418	-3,656 ± 4,798	-5,473 ± 6,243
На уровне верхушки				
МЖПп	4,477 ± 5,115	5,300 ± 2,393	4,533 ± 6,273	3,936 ± 7,628
Передний	4,300 ± 6,541	6,007 ± 2,479	6,411 ± 5,995	5,755 ± 5,479
Боковой	5,805 ± 7,456	7,812 ± 2,454	9,067 ± 4,817	7,948 ± 3,359
Задний	8,182 ± 6,760	9,452 ± 3,011	9,788 ± 4,228	7,975 ± 4,209
Нижний	9,082 ± 5,775	9,827 ± 3,346	7,838 ± 4,274	6,105 ± 5,709
МЖП	7,582 ± 5,023	7,410 ± 3,047	5,648 ± 5,011	4,911 ± 6,650

Примечания: группа 1 - больные с нормальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА, группа 2 - больные со сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА, #- p<0,05- статистически значимые различия по сравнению с исходным состоянием до ЧКВ

Таблица 4.12 - Скорость ротации в систолу сегментов ЛЖ у пациентов с ухудшением продольной деформации ЛЖ после стентирования КА

Сегменты	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=30)	
	до ЧКВ (M ± SD)	после ЧКВ (M ± SD)	до ЧКВ (M ± SD)	после ЧКВ (M ± SD)
На уровне МК				
МЖПп	-26,547 ± 33,161	-31,414 ± 56,901	-47,271 ± 33,299	-48,361 ± 22,226
Передний	-41,178 ± 9,287	-34,690 ± 65,299	-48,083 ± 16,958	-54,090 ± 30,041
Боковой	-14,725 ± 49,449	-25,834 ± 80,019	-34,294 ± 30,409	-43,417 ± 38,083
Задний	-2,568 ± 52,962	11,382 ± 57,254	-32,372 ± 33,943	-33,434 ± 31,121
Нижний	-27,850 ± 62,741	-16,610 ± 68,703	-49,738 ± 33,275	-39,179 ± 33,259
МЖП	-27,475 ± 42,844	-30,762 ± 55,826	-56,421 ± 37,024	-45,759 ± 30,953
На уровне ПМ				
МЖПп	-23,132 ± 26,900	-11,776 ± 42,824	-13,264 ± 25,317	-9,381 ± 25,219
Передний	-15,990 ± 30,504	-6,554 ± 46,747	1,643 ± 32,296	-0,277 ± 44,749
Боковой	-9,856 ± 61,128	17,002 ± 51,209	21,736 ± 44,245	-7,289 ± 49,571 #
Задний	-11,414 ± 62,149	11,376 ± 58,277 #	-4,291 ± 36,228	-29,464 ± 54,073
Нижний	-17,072 ± 29,794	9,782 ± 44,122 #	-20,547 ± 41,987	-27,976 ± 33,366
МЖП	-16,232 ± 32,645	-3,680 ± 51041	-29,251 ± 27,836	-30,727 ± 32,639
На уровне верхушки				
МЖПп	28,835 ± 53,538	32,398 ± 28,754	34,907 ± 18,182	24,741 ± 24,405
Передний	18,790 ± 72,365	55,000 ± 14,349	45,559 ± 21,469	35,145 ± 36,783
Боковой	10,558 ± 83,202	57,138 ± 20,763	49,308 ± 22,319	43,444 ± 46,164
Задний	21,118 ± 62,074	52,605 ± 33,455	47,032 ± 24,075	38,969 ± 37,339
Нижний	35,650 ± 32,929	65,058 ± 19,766	49,748 ± 17,061	40,799 ± 21,191
МЖП	34,513 ± 28,651	57,380 ± 23,184	46,510 ± 20,402	43,590 ± 11,956

Примечания: группа 1 - больные с нормальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА, группа 2 - больные со сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА, #- p<0,05- статистически значимые различия по сравнению с исходным состоянием до ЧКВ

Таблица 4.13 - Скорость ротации сегментов ЛЖ в раннюю диастолу у пациентов с ухудшением продольной деформации ЛЖ после ЧКВ

Сегменты	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=30)	
	до ЧКВ	после ЧКВ	до ЧКВ	после ЧКВ
На уровне МК				
МЖПп	22,593 ± 41,882	42,134 ± 52,018	35,142 ± 29,705	52,964 ± 24,170
Передний	41,940 ± 15,881	45,190 ± 70,481	39,296 ± 13,085	59,281 ± 44,611
Боковой	-12,658 ± 55,162	31,000 ± 79,299	28,393 ± 24,461	45,465 ± 40,337
Задний	20,198 ± 47,682	5,940 ± 51,968	31,010 ± 39,101	28,116 ± 36,241
Нижний	16,575 ± 39,09	6,894 ± 41,759	50,051 ± 34,972	29,636 ± 40,007
МЖП	18,018 ± 37,142	30,866 ± 37,067	50,364 ± 30,091	28,619 ± 25,053
На уровне ПМ				
МЖПп	18,408 ± 27,106	23,146 ± 47,349	19,464 ± 28,255	12,107 ± 46,332
Передний	15,828 ± 27,122	27,052 ± 60,847	-2,566 ± 36,934	7,334 ± 47,955
Боковой	-9,856 ± 61,128	25,362 ± 60,627	-10,606 ± 35,259	13,763 ± 41,585
Задний	9,518 ± 27,475	14,238 ± 39,449	2,244 ± 35,324	27,381 ± 41,128
Нижний	15,116 ± 37,426	17,344 ± 49,011	18,917 ± 42,839	21,507 ± 42,449
МЖП	22,670 ± 19,748	54,028 ± 55,277	22,450 ± 34,187	23,899 ± 33,141
На уровне верхушки				
МЖПп	-40,270 ± 65,848	-41,425 ± 12,076	-29,260 ± 13,613	-17,846 ± 33,347
Передний	-45,250 ± 53,182	-31,105 ± 7,656	-31,570 ± 13,636	-25,237 ± 38,347
Боковой	-30,958 ± 41,009	-47,238 ± 26,705	-35,906 ± 12,278	-25,027 ± 21,176
Задний	-26,783 ± 32,966	-46,143 ± 20,354	-29,635 ± 20,938	-23,905 ± 20,648
Нижний	-26,795 ± 33,909	-45,235 ± 14,327	-47,504 ± 21,421	-25,904 ± 13,153
МЖП	-49,368 ± 30,904	-59,600 ± 13,447	-44,595 ± 17,797	-37,989 ± 31,165

Примечания: группа 1 - больные с нормальной глобальной продольной деформацией ЛЖ до стентирования КА, группа 2 - больные со сниженной глобальной продольной деформацией ЛЖ до стентирования КА, #- р<0,05- статистически значимые различия по сравнению с параметром до ЧКВ

В нашем исследовании все пациенты имели ФВ ЛЖ 55% и более. Следовательно, не стоит ожидать изменений ротационной функции ЛЖ. Однако задержка апикальной ротации и ротации на уровне ПМ, вероятно, является наиболее ранним показателем ухудшения механики ЛЖ. Эту гипотезу подтверждает и тот факт, что у пациентов с отрицательной динамикой деформации ЛЖ после ЧКВ наблюдалось снижение пиковой скорости глобальной апикальной ротации в раннюю диастолу, а также увеличение времени до максимальной скорости апикальной ротации в систолу. Согласно исследованиям Raetsch I. et al. [155], у пациентов со значимым поражением коронарного русла наблюдалось снижение скорости ротации в систолу и раннюю диастолу апикальных сегментов ЛЖ, а также задержка раскручивания ЛЖ при введении малых доз добутамина. Аналогичные данные были получены нами у пациентов именно в группе отрицательной динамики глобальной деформации. Alam M. et al. еще в 1986 году было показано, что кратковременная ишемия во время ангиопластики приводит к нарушению функции ЛЖ и полному ее восстановлению в течение 10-20 с после реперфузии [156]. Сохранение сниженной деформации ЛЖ после ангиопластики в течение длительного времени у пациентов в нашем исследовании, вероятно, свидетельствует о более глубоких нарушениях кровоснабжения, обусловленных не кратковременной транзиторной ишемией во время раздувания баллона, а именно повреждением миокарда в результате микроэмболизации. Kroecker S.A. et al. показали, что ротация верхушечных отделов ЛЖ увеличивается при развитии субэндокардиальной ишемии миокарда, и, напротив, снижается при трансмуральной ишемии [157]. Исходя из полученных нами результатов, следует предположить, что повреждение миокарда в ходе стентирования КА приводит к нарушению функции не только субэндокардиальных волокон и снижению деформации в продольном направлении, но и субэпикардиальных волокон и нарушению ротационной функции ЛЖ на уровне верхушечных сегментов и ПМ. Это проявляется снижением скорости глобальной апикальной ротации в раннюю диастолу и увеличением времени до пика ее наступления в систолу.

По данным Takeuchi M. et al. [158], с возрастом наблюдается увеличение скручивания ЛЖ, обусловленное отсутствием увеличения апикальной ротации ЛЖ. Однако раскручивание ЛЖ в начале диастолы значительно снижается и пик его задерживается. Takeuchi M. et al. считают, что возрастные дегенеративные изменения уменьшают эластическую устойчивость стенки миокарда, следовательно, скорость раскручивания в начале диастолы постепенно снижается. В нашем исследовании пациенты с отрицательной динамикой деформации ЛЖ были старше лиц с положительной динамикой, и у них отмечалось увеличение времени до пика скорости глобальной апикальной ротации ЛЖ в систолу и снижение скорости глобальной апикальной ротации в раннюю диастолу. Тем не менее, снижение скорости и увеличение времени до пика скорости глобальной апикальной ротации у данных пациентов не приводила к значимым изменениям скручивания и раскручивания ЛЖ.

Таким образом, у больных ИБС после ЧКВ, демонстрирующих ухудшение глобальной продольной деформации ЛЖ, выявлено ассоциированное снижение ротационной функции ЛЖ на уровне верхушки и папиллярных мышц. Это может быть следствием не только субэндокардиального, но и субэпикардиального доклинического повреждения миокарда и его ранним маркером.

4.1.1.3 Механика левого желудочка при однососудистом поражении коронарной артерии

Как видно из таблицы 4.14, пациенты, имеющие изолированное поражение ПКА и ПНА, не имели статистически значимых различий по значениям глобальной ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ. Соответственно скручивание, скорость скручивания и поворот по оси ЛЖ в группах значимо не различались.

Тем не менее, большее время до максимального скручивания (Time to Twist) было выявлено у пациентов, имевших изолированное поражение ПНА, по сравнению с больными с изолированным поражением ПКА (420,3±99,3 мсек; Me=425,0 мс против 383,3±34,8 мс; Me=397,0 мс, соответственно; U=11,000, Z_{adj}=-2,126, p=0,03). Необходимо отметить, что время до пика скорости скручивания (ПНА 224,4±127,1 мс; Me= 217,0 мс против ПКА 208,8±59,3 мс; Me=181,0 мс; U=30,000, Z_{adj}=-0,106, p=0,9) и раскручивания (ПНА 540,0±157,1 мс; Me=524,0 мс против ПКА 535,9±105,5 мс; Me=542,0 мс; U= 27,000, Z_{adj}= -0,424, p=0,67) не различалось между лицами с поражением ПНА и ПКА. Не выявлено взаимосвязей глобальной ротации, скручивания, поворота по оси ЛЖ с полом (Rot_{MV}, ° мужчины -5,2±3,3⁰; Me= -10,8⁰ против женщины -5,2±2,5⁰; Me= -8,9⁰; U= 78,0, Z_{adj}= -0,076, p=0,939; Rot_{PM}, ° мужчины -0,8±4,2⁰; Me= -6,2⁰ против женщины 0,1±5,6⁰; Me= -5,7⁰; U= 71,5, Z_{adj}= 0,000, p=1,000; Rot_{apex}, ° мужчины 6,5±3,7⁰; Me=0,3⁰ против женщины 9,5±3,8⁰; Me= 9,5⁰; U= 43,000, Z_{adj}= -1,727, p=0,084; Twist, ° мужчины 11,0±5,3⁰; Me=0,7⁰ против женщины 14,0±4,2⁰; Me= 8,6⁰; U= 48,000, Z_{adj}= -1,306, p=0,191; Torsion, ° мужчины 1,3±0,6⁰; Me=0,1⁰ против женщины 1,9±0,6⁰; Me=1,0⁰; U= 41,000, Z_{adj}= -1,694, p=0,090), **наличием или отсутствием СД 2-го типа** (Rot_{MV}, ° СД -4,5±3,3⁰; Me= -4,4⁰ против без СД -5,2±4,1⁰; Me= -6,2⁰; U= 91,000, Z_{adj}= -0,913, p=0,361; Rot_{PM}, ° СД 0,158 ± 5,463⁰; Me= -0,600⁰ vs без СД -1,112 ± 3,533⁰; Me= -1,550⁰; Z_{adj}= 1,708, p=0,087; Rot_{apex}, ° НТУ 6,053 ± 4,020⁰; Me= 5,790⁰ vs без НТУ 7,504 ± 4,436⁰; Me= 7,050⁰; U= 58,5000, Z_{adj}= 0,674, p=0,500; Twist, НТУ 11,000 ± 5,551⁰; Me= 10,485⁰ vs без НТУ 11,786 ± 4,905⁰; Me= 12,550⁰; U= 62,000, Z_{adj}= 0,350, p=0,726; Torsion, ° НТУ 1,316 ± 0,681⁰; Me= 1,203⁰ vs без НТУ 1,510 ± 0,635⁰; Me= 1,497⁰; U= 54,000, Z_{adj}= 0,781, p=0,435), **перенесенного ИМ** (Rot_{MV}, ° ПИКС -4,646 ± 4,319⁰; Me= -4,985⁰ vs без ПИКС -5,236 ± 3,149⁰; Me= -5,670⁰; U= 117,000, Z_{adj}= -0,098, p=0,921; Rot_{PM}, ° ПИКС -0,422 ± 4,061⁰; Me= -4,300⁰ vs без ПИКС -0,721 ± 4,766⁰; Me= -2,320⁰; U= 94,5000, Z_{adj}= -0,395, p=0,692; Rot_{apex}, ° ПИКС 7,287 ± 3,987⁰; Me= 7,565⁰ vs без ПИКС

7,131 ± 4,843⁰; Me= 6,320⁰; U= 108,500, Z_{adj}= -0,125, p=0,900; Twist, ПИКС 11,564 ± 4,385⁰; Me= 12,035⁰ vs без ПИКС 11,697 ± 5,756⁰; Me= 11,520⁰; U= 98,500, Z_{adj}= 0,219, p=0,826; Torsion, ° ПИКС 1,513 ± 0,605⁰; Me= 1,543⁰ vs без ПИКС 1,417 ± 0,696⁰; Me= 1,432⁰; U= 96,000, Z_{adj}= -0,329, p=0,742).

Не обнаружено различий скорости глобальной ротации в период ранней диастолы на уровне МК, ПМ и верхушки ЛЖ между пациентами с изолированным поражением ПНА и ПКА. Следовательно, раскручивание ЛЖ не различалось между пациентами, имевшими изолированное поражение ПНА и ПКА. После ЧКВ у пациентов с изолированным стентированием ПНА глобальная ротация на уровне апикальных сегментов и ПМ не изменилась.

Скручивание, раскручивание, поворот по оси ЛЖ не различались по сравнению с периодом до ЧКВ. В группе стентирования ПНА отмечено сокращение времени до пика ротации в раннюю диастолу на уровне МК (с 526,220 ± 39,110 мсек; Me= 542,000 мсек до 479,000 ± 49,06 мсек; Me=479,000 мсек; p=0,01). Однако анализ ротации каждого сегмента ЛЖ после ЧКВ показал, что у больных после стентирования ПНА ротация заднего, нижнего сегмента и МЖП на уровне МК снижалась (таблицы 4.14-4.18, рисунок 4.4). Кроме того, наблюдалось уменьшение скорости ротации в раннюю диастолу в базальном сегменте МЖП и переднем сегменте на уровне ПМ (таблицы 4.15-4.18) В оставшихся сегментах ЛЖ ротация и скорость ротации не изменились.

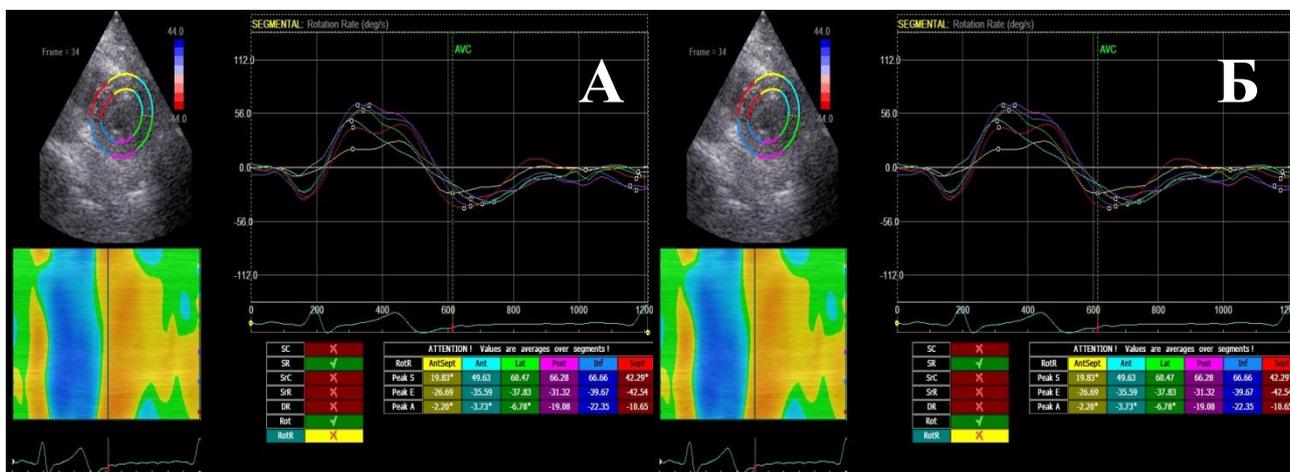


Рисунок 4.4 - Двумерные изображения ЛЖ по короткой оси ЛЖ на уровне верхушечных сегментов. Технология «след пятна» (Speckle Tracking Imaging). Скорость ротации на уровне верхушечных сегментов (RotR_{apex}) ЛЖ до (А) и после стентирования ПКА (Б). Кривые разного цвета означают скорость ротации каждого из 6 сегментов. Отмечается увеличение скорости ротации в систолу в верхушечных сегментах задней, нижней стенки ЛЖ и МЖП (кривые розового, синего и красного цвета)

Таблица 4.14 – Глобальная ротация, скорость глобальной ротации в систолу и раннюю диастолу на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ, скручивание, раскручивание, поворот по оси ЛЖ у больных стабильной ИБС до стентирования КА

Показатели	Группы больных	M ± SD	Me	Нижняя - верхняя квартиль	Мин – макс значения
Rot _{MV} , °	1. Стентирование ПНА (n=12)	-5,524±3,518	-5,330	-8,770 – (-2,920)	-9,450 – (-0,560)
	2. Стентирование ПКА (n=14)	-4,573±2,881	-5,670	-6,880 – (-1,550)	-8,080 – (-0,520)
Rot R _{MV} , °/с ⁻¹	1. Стентирование ПНА (n=12)	-36,353±17,467	-43,750	-44,840 – (-15,310)	-54,840 – (-12,030)
	2. Стентирование ПКА (n=14)	-41,752±15,001	-41,065	-52,530 – (-31,720)	-65,630 – (-14,220)
Rot R _{MV} E, °/с ⁻¹	1. Стентирование ПНА (n=12)	36,082±20,282	32,810	29,530 – 38,280	6,560 – 67,030
	2. Стентирование ПКА (n=14)	33,470±8,264	34,565	25,530 – 39,380	19,690 – 44,840
Rot _{PM} , °	1. Стентирование ПНА (n=12)	-0,157±3,709	-1,030	-4,300 – 4,470	-4,470 – 4,470
	2. Стентирование ПКА (n=14)	-2,636±2,360	-2,750	-4,640 – (-0,945)	-5,670 – 1,25
Rot R _{PM} , °/с ⁻¹	1. Стентирование ПНА (n=12)	3,271±27,638	-9,840	-16,410 – 21,880	-41,630 – 40,470
	2. Стентирование ПКА (n=14)	-35,309±39,848	-31,580	-61,765 – (-25,125)	-88,130 – 42,660
Rot R _{PM} E, °/с ⁻¹	1. Стентирование ПНА (n=12)	7,331±33,208	-8,750	-20,780 – 41,560	-27,340 – 58,970
	2. Стентирование ПКА (n=14)	18,949±22,299	23,295	6,565 – 31,170	-21,880 – 51,410
Rot _{apex} , °	1. Стентирование ПНА (n=12)	6,840±2,715	6,320	4,645 – 8,590	2,750 – 11,860
	2. Стентирование ПКА (n=14)	6,101±3,501	5,930	3,950 – 9,110	0,340 – 11,000
Rot R _{apex} , °/с ⁻¹	1. Стентирование ПНА (n=12)	39,790±13,665	38,720	27,890 – 50,720	23,440 – 60,220
	2. Стентирование ПКА (n=14)	43,373±25,646	41,300	33,910 – 55,780	6,560 – 96,250
Rot R _{apex} E, °/с ⁻¹	1. Стентирование ПНА (n=12)	-42,826±19,807	-38,280	-53,590 – -29,200	-80,780 – (-19,690)
	2. Стентирование ПКА (n=14)	-42,201±13,324	-41,565	-54,690 – (-30,630)	-57,970 – (-22,970)
Twist, °	1. Стентирование ПНА (n=12)	11,715 ± 4,994	12,890	7,715 – 15,125	3,870 – 18,390
	2. Стентирование ПКА (n=14)	9,556 ± 5,200	10,140	5,330 – 14,090	0,690 – 16,500
Twist R, ° с ⁻¹	1. Стентирование ПНА (n=12)	64,662 ± 22,775	67,370	47,580 – 84,140	29,530 – 89,590
	2. Стентирование ПКА (n=14)	76,494 ± 36,396	69,015	55,780 – 97,340	25,160 – 154,410
Untwist, °	1. Стентирование ПНА (n=12)	-66,582 ± 35,222	-52,455	-101,140 – (-41,640)	-118,130 – (-24,060)
	2. Стентирование ПКА (n=14)	-59,338 ± 19,712	-63,440	-76,560 – (-44,840)	-80,940 – (-27,090)
Torsion, °	1. Стентирование ПНА (n=12)	1,432 ± 0,608	1,553	1,037 – 1,685	0,484 – 2,420
	2. Стентирование ПКА (n=14)	1,212±0,671	1,226	0,701 – 1,858	0,091 – 2,230

Таблица 4.15 –Значения ротации каждого сегмента ЛЖ до и после стентирования ПНА у больных с однососудистым поражением

Сегменты	До ЧКВ		После ЧКВ	
	М ± SD	Me	М ± SD	Me
На уровне МК				
МЖПп	-7,288 ± 4,186	-7,260	-7,398 ± 4,763	-6,150
Передний	-4,606 ± 5,895	-4,525	-6,071 ± 4,983	-5,850
Боковой	-3,125 ± 6,632	-4,380	-2,867 ± 5,139	-5,090
Задний	-4,085 ± 4,992	-3,445	-2,787 ± 3,082	-3,030*
Нижний	-6,716 ± 4,319	-7,340	-2,604 ± 5,366	-4,810*
МЖП	-8,951 ± 2,774	-8,985	-5,728 ± 3,119	-6,330*
На уровне ПМ				
МЖПп	-2,456 ± 3,979	-3,225	-4,022 ± 4,881	-6,500
Передний	1,133 ± 2,965	2,295	-1,540 ± 5,034	-3,300
Боковой	3,378 ± 4,234	5,120	1,740 ± 7,755	0,660
Задний	2,081 ± 5,546	3,270	1,978 ± 8,775	1,740
Нижний	-1,716 ± 4,423	-1,340	0,666 ± 7,285	2,520
МЖП	-3,351 ± 4,427	-3,410	-3,056 ± 4,902	0,180
На уровне верхушки				
МЖПп	4,957 ± 2,422	4,525	3,536 ± 3,529	3,945
Передний	5,986 ± 3,202	5,350	4,178 ± 2,413	3,985
Боковой	7,820 ± 3,767	6,700	6,498 ± 2,349	7,090
Задний	8,873 ± 4,001	7,310	7,948 ± 2,524	7,785
Нижний	8,291 ± 3,946	7,250	7,566 ± 3,105	8,755
МЖП	6,732 ± 3,098	6,715	5,763 ± 3,614	5,870

Примечание - * p<0,05 по сравнению с периодом до стентирования КА (*Wilcoxon test*)

Таблица 4.16 –Значения ротации каждого сегмента ЛЖ до и после стентирования ПКА у больных с однососудистым поражением

Сегменты	До ЧКВ		После ЧКВ	
	М ± SD	Me	М ± SD	Me
На уровне МК				
МЖПп	-6,219 ± 3,739	-7,315	-5,466 ± 2,964	-5,460
Передний	-4,281 ± 2,436	-4,515	-2,397 ± 3,641	-2,430
Боковой	-2,566 ± 3,622	-2,910	-0,562 ± 3,988	-1,070
Задний	-2,244 ± 5,480	-3,460	1,295 ± 5,582	3,720
Нижний	-4,345 ± 5,632	-4,625	-2,112 ± 6,607	-4,280
МЖП	-7,404 ± 3,973	-8,230	-5,260 ± 4,376	-5,620
На уровне ПМ				
МЖПп	-2,812 ± 2,271	-2,900	-2,667 ± 4,547	-2,480
Передний	-1,566 ± 2,585	-1,350	-0,156 ± 4,766	0,910
Боковой	-2,045 ± 4,699	0,040	1,430 ± 5,177	2,930
Задний	-2,965 ± 4,817	-2,390	1,232 ± 4,444	-0,660
Нижний	-3,451 ± 3,692	-2,765	-1,633 ± 3,685	-1,370
МЖП	-3,936 ± 4,272	-3,845	-4,470 ± 2,876	-5,390
На уровне верхушки				
МЖПп	5,288 ± 3,424	5,695	5,246 ± 4,435	3,990
Передний	5,641 ± 4,478	6,590	6,620 ± 4,964	4,270
Боковой	6,185 ± 5,078	5,865	7,543 ± 4,822	5,940
Задний	6,8040 ± 4,942	5,735	7,471 ± 4,486	6,280
Нижний	7,1730 ± 4,220	7,150	7,092 ± 3,404	6,890
МЖП	6,3050 ± 3,407	8,340	5,944 ± 2,929	6,140

Таблица 4.17 – Скорость ротации каждого сегмента ЛЖ до и после стентирования ПНА у больных с однососудистым поражением

Сегменты	До ЧКВ				После ЧКВ			
	M ± SD	Me	M ± SD	Me	M ± SD	Me	M ± SD	Me
	В систолу		В раннюю диастолу		В систолу		В раннюю диастолу	
На уровне митрального клапана								
МЖПп	-48,598 ± 18,454	-47,755	47,178 ± 24,955	52,470	-41,370 ± 25,641	-36,480	47,870 ± 28,523	36,400
Передний	-39,335 ± 33,705	-50,500	43,221 ± 40,750	42,785	-54,694 ± 41,019	-54,980	54,250 ± 62,239	46,640
Боковой	-34,663 ± 52,570	-48,710	33,176 ± 47,880	35,260	-60,600 ± 43,390	-58,290	48,317 ± 43,083	41,280
Задний	-28,190 ± 38,374	-24,275	28,893 ± 36,506	21,315	-31,412 ± 33,948	-29,330	30,237 ± 24,754	33,380
Нижний	-47,860 ± 32,911	-56,145	41,246 ± 39,877	31,790	-37,262 ± 47,790	-36,920	32,701 ± 28,279	33,530
МЖП	-59,256 ± 17,086	-57,620	55,486 ± 15,409	57,570	-59,475 ± 21,999	-51,150	38,370 ± 14,763	38,320*
На уровне ПМ								
МЖПп	-8,586 ± 23,129	-5,015	12,433 ± 29,879	9,075	-16,370 ± 38,717	-23,810	33,558 ± 47,085	42,930
Передний	6,240 ± 33,204	20,520	-8,485 ± 33,043	-20,550	0,102 ± 35,906	-10,420	18,506 ± 45,146	19,080*
Боковой	29,503 ± 33,510	35,665	-19,558 ± 24,586	-23,750	9,348 ± 49,553	9,000	0,038 ± 37,886	-17,200
Задний	8,621 ± 32,764	19,250	-12,295 ± 26,457	-14,120	10,032 ± 44,835	25,290	7,164 ± 42,457	-4,090
Нижний	-20,183 ± 33,248	-27,970	18,566 ± 39,207	8,845	11,768 ± 35,463	18,920	5,342 ± 53,236	-14,090
МЖП	-23,953 ± 33,053	-12,790	19,643 ± 37,738	9,660	-18,718 ± 38,678	-20,330	27,520 ± 48,995	20,820
На уровне верхушки								
МЖПп	34,490 ± 21,473	25,5150	-35,555 ± 39,227	-21,6150	15,223 ± 39,268	22,090	-21,025 ± 41,591	-27,235
Передний	41,296 ± 17,296	35,500	-42,876 ± 29,336	-42,615	52,533 ± 22,288	54,895	-32,021 ± 24,178	-26,185
Боковой	50,255 ± 17,098	45,705	-41,687 ± 19,935	-39,515	75,596 ± 43,924	74,850	-42,935 ± 25,216	-44,775
Задний	45,620 ± 16,320	41,695	-40,926 ± 16,027	-41,455	57,101 ± 23,473	53,905	-43,155 ± 27,039	-44,425
Нижний	41,233 ± 21,219	33,815	-46,768 ± 18,852	-44,185	54,535 ± 18,522	54,450	-45,163 ± 27,575	-44,880
МЖП	40,446 ± 14,293	41,975	-47,317 ± 28,065	-37,020	38,710 ± 14,399	39,850	-39,368 ± 26,070	-39,980

Примечание. * p<0,05 по сравнению с периодом до стентирования КА

Таблица 4.18 – Скорость ротации каждого сегмента ЛЖ до и после стентирования ПКА у больных с однососудистым поражением

Сегменты	До ЧКВ				После ЧКВ			
	M ± SD	Me	M ± SD	Me	M ± SD	Me	M ± SD	Me
	В систолу		В раннюю диастолу		В систолу		В раннюю диастолу	
На уровне МК								
МЖПп	-45,519 ± 31,111	-48,355	31,760 ± 26,332	36,085	-37,372 ± 22,281	-30,940	35,470 ± 22,917	30,180
Передний	-54,089 ± 21,976	-47,180	35,651 ± 16,635	34,300	-26,581 ± 22,718	-24,660 *	28,470 ± 23,876	28,860
Боковой	-36,240 ± 39,581	-40,120	19,505 ± 36,604	26,920	-9,016 ± 42,387	-16,980	14,120 ± 43,578	39,970
Задний	-22,319 ± 46,656	-20,665	30,819 ± 48,316	37,025	0,625 ± 35,710	25,890	-4,956 ± 48,858	-15,090
Нижний	-41,762 ± 44,701	-58,585	34,667 ± 39,382	43,900	-25,981 ± 52,884	-45,360	14,901 ± 53,633	33,890
МЖП	-57,874 ± 39,112	-69,145	36,018 ± 22,975	40,850	-42,310 ± 23,061	-46,840	30,900 ± 22,630	38,840
На уровне ПМ								
МЖПп	-31,661 ± 43,922	-36,800	19,308 ± 19,172	21,405	-26,553 ± 27,966	-30,390	23,752 ± 43,682	29,720
Передний	-19,278 ± 45,775	-27,540	7,065 ± 33,822	19,790	2,855 ± 40,577	5,320	2,871 ± 49,437	-4,420
Боковой	-30,107 ± 63,980	-23,890	19,438 ± 51,931	19,950	23,410 ± 45,698	30,070	-2,084 ± 52,228	-14,570
Задний	-31,168 ± 67,848	-28,525	21,981 ± 51,818	25,385	-5,911 ± 62,484	-24,190	15,380 ± 39,979	24,200
Нижний	-23,670 ± 39,794	-19,280	17,602 ± 33,930	19,660	-8,946 ± 41,327	-4,890	8,518 ± 38,906	28,190
МЖП	-36,958 ± 43,262	-52,145	18,293 ± 20,848	23,165	-33,993 ± 23,993	-38,990	38,868 ± 30,936	38,650
На уровне верхушки								
МЖПп	32,125 ± 33,286	40,030	-32,575 ± 27,442	-36,100	32,043 ± 34,399	21,170	-39,312 ± 44,919	-46,560
Передний	34,678 ± 49,475	33,960	-34,759 ± 29,151	-35,965	55,117 ± 27,911	49,630	-60,252 ± 30,376	-50,550 *
Боковой	38,628 ± 63,079	46,180	-35,220 ± 30,726	-32,715	62,845 ± 34,493	66,380	-65,317 ± 31,922	-54,010 *
Задний	37,747 ± 48,115	45,145	-33,067 ± 27,482	-35,050	57,057 ± 34,013	64,290 #	-48,524 ± 22,294	-47,710
Нижний	40,759 ± 26,520	36,175	-45,481 ± 33,039	-51,230	56,918 ± 26,818	65,630 #	-47,425 ± 18,619	-46,180
МЖП	38,965 ± 23,997	40,330	-48,200 ± 19,636	-42,035	49,545 ± 25,638	51,710 #	-58,347 ± 16,991	-59,980

Примечание. * p<0,05 по сравнению с периодом до стентирования КА

Полученные нами данные согласуются с ранее опубликованными сообщениями, в частности, Buchalter M.V. et al. в 1994 г. [159]. В эксперименте на собаках Buchalter M.V. et al. показали, что ишемия в бассейне кровоснабжения ПКА приводила к снижению величины скручивания задней и передней стенок ЛЖ. К сожалению, в данной публикации отсутствовали данные о динамике ротационной функции ЛЖ при устранении ишемии миокарда. Следует отметить, что наши данные согласуются с результатами Raetsch et al. [155], которые сообщили, что в покое ротационная функция у больных ИБС не нарушена, а снижение апикальной ротации в систолу наблюдалось на пике нагрузочной пробы с добутамином. В отличие от данных литературы, нами впервые было выявлено увеличение времени до пика глобальной ротации на уровне МК у больных с изолированным поражением ПНА. Отсутствие различий в апикальной ротации ЛЖ у больных с изолированным поражением ПКА и ПНА, вероятно, свидетельствует о том, что в покое у лиц с нормальными значениями ФВ ЛЖ апикальная ротация и ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов не изменяется. Снижение апикальной ротации, вероятно, будет наблюдаться при снижении ФВ ЛЖ, что и было показано ранее [160]. Следовательно, если апикальная ротация не будет снижаться, то и изменений в скручивании ЛЖ не стоит ожидать. И это согласуется с результатами публикации Bansal M. et al. [161]. В пользу высказанной нами гипотезы свидетельствует сообщение Takeuchi et al. [160], согласно которому снижение скручивания ЛЖ было зарегистрировано у больных с перенесенным передним ИМ со снижением ФВ ЛЖ. У больных же с нормальной ФВ ЛЖ уменьшения скручивания не наблюдалось независимо от перенесенного ранее ИМ. Аналогичные результаты сообщены Wang et al. [153], которые установили, что уменьшение скорости раскручивания ЛЖ наблюдалось у больных со сниженной ФВ ЛЖ, тогда как у пациентов с диастолической дисфункцией и сохранной ФВ ЛЖ не наблюдалось снижения скручивания ЛЖ. Следовательно, при ФВ ЛЖ 55% и более нарушений в глобальном скручивании ЛЖ наблюдаться не будет независимо от изолированного поражения ПНА и ПКА.

Обращает внимание тот факт, что при стентировании ПНА наблюдалось снижение ротации в базальных сегментах, не принадлежащих бассейну кровоснабжения ПНА. Снижение ротации в данных сегментах не приводило к значимым изменениям глобальной ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов при изолированном поражении ПНА. Причина данных изменений трудно объяснима. В исследовании Toumanidis S.Th. et al. отмечалось, что даже при переднем ИМ значимых изменений ротации и деформации на базальном уровне не происходило [162].

Таким образом, ЧКВ ПНА приводит к уменьшению времени до пика скорости глобальной ротации в раннюю диастолу на уровне базальных сегментов ЛЖ. Это может быть объяснено улучшением диастолической функции ЛЖ.

4.1.2. Глобальная деформация левого желудочка при ишемической митральной регургитации

Как известно, нарушение геометрии полости ЛЖ является ведущим механизмом развития ишемической митральной регургитации (МР) [163-166]. Дилатация полости ЛЖ обуславливает апикально-латеральное смещение папиллярных мышц и рестриктивное закрытие створок митрального клапана [163, 167]. Показано, что повреждение стенки ЛЖ, прилежащее к папиллярным мышцам, обуславливает развитие ишемической МР [168].

Целью данного фрагмента исследования явилась оценка глобальной деформации ЛЖ в зависимости от степени МР.

Материал и методы

Исследование выполнено у 56 больных с хронической ишемической МР в возрасте от 38 до 77 лет, имевших синусовый ритм на электрокардиограмме. В данное сообщение включены пациенты с Шв типом ишемической МР по Carpentier А. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 4.19. Критериями исключения из исследования служили: первичное поражение митрального клапана, наличие аневризмы ЛЖ, дискинезии стенки ЛЖ, ФВ ЛЖ менее 35%, функциональный класс сердечной недостаточности III-IV. Исследования выполнены на ультразвуковой системе VIVID 7 Dimension (GE, Healthcare) с использованием матричных датчиков M3S (1,5-4MHz) и M4S (1,5-4,3MHz). Стандартная ЭхоКГ включала двухмерные изображения из парастернальной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ на уровне фиброзного кольца МК, ПМ и апикальных позиций на уровне 2, 4 камер и по длинной оси ЛЖ. Конечный систолический и конечный диастолический объемы (КДО и КСО) ЛЖ, ФВ оценены по Simpson. Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ определялся согласно 18-сегментной модели ЛЖ [161]. При этом за нормальное движение сегмента принимали 1 балл, 2 балла соответствовало гипокинезу, 3 балла – акинезу, 4 балла – дискинезу. Сумму баллов делили на общее число исследуемых сегментов. В это исследование включали больных только с хорошей визуализацией эндокарда ЛЖ всех сегментов. На уровне 4 камер определяли длинник ЛЖ с последующим расчетом индекса сферичности [161].

Результаты

Значения показателей деформации ЛЖ у больных с разной степенью митральной регургитации представлены в таблице 4.20. Как видно из таблицы наименьшее значение глобальной деформации и скорости глобальной деформации в продольном направлении были выявлены у больных, имевших выраженную степень ишемической МР. Следует отметить, что глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении коррелировала с показателями геометрии

митрального клапана и объемными значениями МР (таблица 4.21), и не имела значимой взаимосвязи с индексом сферичности.

Таблица 4.19 - Клиническая характеристика больных ишемической МР

Показатель	Степень митральной регургитации					
	I (n=23)		II (n=37)		III (n=23)	
	M±SD	Me	M±SD	Me	M±SD	Me
Возраст, г	57,73±6,74	58,00	61,47±9,46	62,00	64,08 ±7,86	64,5000
Половое соотношение: м/ж,	10/13		14/23		13/10	
Артериальная гипертензия, n	13		17		23	
Перенесенный инфаркт	13		17		23	
Сахарный диабет, n	6		3		1	
КДО Simpson, мл	133,08±41,31	117,00	143,48±26,54	143,00	160,48±42,88	157,00
КСО Simpson, мл	66,60±31,42	55,00	81,67±19,85	88,00	92,00±30,70	93,00
ФВ, %	51,82±8,47	54,00	43,12±5,75	43,00	43,29±6,79	43,00
ERO, мм ²	0,40±0,26	0,50	1,91±0,70	2,00	2,62±0,62	3,00
PISA, мм	1,18±0,50	1,00	5,64±0,95	5,00	6,96±1,15	7,00
Ширина vena contracta, мм	1,22±0,52	1,00	5,25±0,96	5,00	6,45±1,02	6,00
% МР, %	1,80±1,17	1,50	28,87±4,61	27,00	36,85±6,49	37,00
Площадь струи регургитации, см ²	0,79±0,54	0,60	5,57±0,99	5,40	9,53±1,94	9,20
Диаметр ФК МК, см	3,45±0,24	3,50	3,55±0,18	3,60	3,74±0,29	3,70
Глубина коаптации створок МК, мм	2,39±1,26	2,00	6,58±1,72	6,00	7,48±1,90	7,00
Длина коаптации створок МК, мм	5,77±1,30	6,00	2,55±1,35	2,00	1,92±1,14	1,00
Тентинг створок МК, см ²	0,36±0,20	0,30	1,65±0,28	1,70	1,80±0,50	1,70

Таблица 4.20 - Значения показателей деформации ЛЖ в зависимости от степени ишемической МР

Показатели	Степень МН (n)	M±SD	Me	Нижняя –верхняя квартиль	Пара, имеющая статистически значимые различия по Mann-Whitney U Test (U; Z-adjusted; p)
Global Strain LV, %	I (n=23) II (n=37) III (n=47)	-16,303±3,934 -12,838±4,111 -10,526±5,746	-15,633 -12,900 -10,210	-20,400-(-13,290) -16,210-(-10,430) -15,000-(-7,900)	U _{I-II} =234,00; Z _{adj} =-2,90; p=0,003; U _{I-III} =201,50; Z _{adj} =-4,23; p=0,00002; U _{II-III} =633,00; Z _{adj} =-2,12; p=0,03;
Global Strain Rate LV, с ⁻¹	I (n=23) II (n=37) III (n=47)	-0,797±0,448 -0,651±0,204 -0,572±0,206	-0,820 -0,580 -0,530	-1,060-(-0,680) -0,817-(-0,500) -0,770-(-0,397)	U _{I-II} =239,50; Z _{adj} =-2,82; p=0,004; U _{I-III} =233,00; Z _{adj} =-3,83; p=0,0001;
4 Ch LV EF, %	I (n=23) II (n=37) III (n=47)	53,130±8,859 42,108±9,901 38,574±10,040	56,000 43,000 37,000	52,000-58,000 35,000-47,000 31,000-46,000	U _{I-II} =182,50; Z _{adj} =3,69; p=0,0002; U _{I-III} =157,50; Z _{adj} =4,78; p=0,000002;
4 Ch LV Global Strain, %	I (n=23) II (n=37) III (n=47)	-16,766±3,868 -13,382±4,301 -11,620±4,997	-17,200 -13,130 -10,780	-20,000-(-13,280) -16,300-(-10,940) -16,000-(-7,200)	U _{I-II} =241,50; Z _{adj} =-2,79; p=0,005; U _{I-III} =227,00; Z _{adj} =-3,91; p=0,00009;
4 Ch Global Strain Rate LV, с ⁻¹	I (n=23) II (n=37) III (n=47)	-1,101±0,921 -0,662±0,229 -0,570±0,255	-0,900 -0,630 -0,510	-1,090-(-0,720) -0,830-(-0,460) -0,800-(-0,410)	U _{I-II} =179,00; Z _{adj} =-3,74; p=0,0001; U _{I-III} =171,50; Z _{adj} =-4,60; p=0,000004;
2 Ch LV EF, %	I (n=23) II (n=37) III (n=47)	53,087±9,806 42,513±10,743 38,234±9,443	56,000 44,000 39,000	45,000-60,000 35,000-50,000 30,000-44,000	U _{I-II} =200,00; Z _{adj} =3,42; p=0,0006; U _{I-III} =148,50; Z _{adj} =4,89; p=0,000001; U _{II-III} =624,50; Z _{adj} =2,20; p=0,02;
2 Ch LV Global Strain, %	I (n=23) II (n=37) III (n=47)	-16,570±4,190 -12,736±4,590 -11,447±4,235	-16,410 -12,100 -10,310	-19,970-(-13,280) -16,600-(-10,160) -14,800-(-8,440)	U _{I-II} =228,50; Z _{adj} =-2,98; p=0,002; U _{I-III} =217,50; Z _{adj} =-4,03; p=0,00005;

2 Ch Global Strain Rate LV, c ⁻¹	I (n=23)	-0,873±0,253	-0,910	-1,075-(-0,630)	U _{I-II} =210,50; Z _{adj} =-3,26; p=0,001; U _{I-III} =197,00; Z _{adj} =-4,29; p=0,00001;
	II (n=37)	-0,637±0,218	-0,590	-0,820-(-0,480)	
	III (n=47)	-0,568±0,207	-0,560	-0,730-(-0,420)	
5 Ch LV EF, %	I (n=23)	51,826±9,345	54,000	49,000-59,000	U _{I-II} =176,00; Z _{adj} =3,78; p=0,0001; U _{I-III} =181,50; Z _{adj} =4,48; p=0,000007;
	II (n=37)	40,108±11,029	40,000	33,000-47,000	
	III (n=47)	38,489±10,707	39,000	30,000-44,000	
5 Ch LV Global Strain, %	I (n=23)	-15,760±4,166	-15,940	-19,900-(-12,190)	U _{I-II} =243,50; Z _{adj} =-2,76; p=0,005; U _{I-III} =240,00; Z _{adj} =-3,75; p=0,0001;
	II (n=37)	-12,447±4,066	-12,180	-15,200-(-9,840)	
	III (n=47)	-11,161±4,116	-10,780	-14,220-(-7,340)	
5 Ch Global Strain Rate LV, c ⁻¹	I (n=23)	-0,867±0,260	-0,870	-1,030-(-0,670)	U _{I-II} =224,50; Z _{adj} =-3,04; p=0,002; U _{I-III} =205,00; Z _{adj} =-4,19; p=0,00002; U _{II-III} =641,50; Z _{adj} =-2,05; p=0,04;
	II (n=37)	-0,665±0,213	-0,650	-0,860-(-0,510)	
	III (n=47)	-0,544±0,307	-0,520	-0,680-(-0,390)	

Таблица 4.21 – Корреляционные связи глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении с показателями внутрисердечной гемодинамики, ФВ ЛЖ и МР, оцениваемой с помощью стандартной ЭхоКГ

Показатели	Глобальная деформация ЛЖ		Скорость глобальной деформации ЛЖ	
	r	p	r	p
Диаметр ФК МК 4С	0,27	0,004	0,36	0,0001
Диаметр ФК МК 2С	0,28	0,003	0,37	0,00006
Глубина коаптации створок МК 4С	0,39	0,0003	0,41	0,00009
Глубина коаптации створок МК 2С	0,43	0,00005	0,45	0,000001
Длина коаптации створок МК 4С	-0,37	0,0001	-0,32	0,0007
Длина коаптации створок МК 2С	-0,41	0,00001	-0,36	0,0001
Тентинг створок МК 4С	0,43	0,0002	0,42	0,000003
Тентинг створок МК 2С	0,38	0,0001	0,41	0,00001
Площадь струи регургитации	0,40	0,0000001	0,42	0,0000001
% регургитации	0,29	0,001	0,26	0,006
Межпапиллярное расстояние	0,40	0,00002	0,35	0,001
PISA	0,30	0,001	0,29	0,001
ERO	0,33	0,0005	0,34	0,0003
Vena contracta	0,24	0,011	0,25	0,007

(Spearman Test)

Хотя коэффициент корреляции глобальной деформации ЛЖ с КСО составил 0,51 ($p < 0,04$), тем не менее, у пациентов с выраженной МР он был равен 0,32 (у больных с I степень МР коэффициент корреляции составил 0,49; $p = 0,042$). КДО не коррелировал в глобальной деформацией ЛЖ. Как показано нами ранее [169] глобальная деформация ЛЖ взаимосвязана с величиной ФВ ЛЖ у больных с тяжелой левожелудочковой дисфункцией, в данном исследовании коэффициент корреляции глобальной деформации ЛЖ с ФВ ЛЖ составил -0,71 ($p = 0,0001$), при этом его значения при I степени были -0,52, а при III -0,66.

Таким образом, при ишемической МР полученные результаты еще раз подтверждают наличие связи глобальной деформации ЛЖ с ФВ ЛЖ, и впервые выявлены связи глобальной деформации ЛЖ с показателями МР, оцениваемые при стандартной ЭхоКГ.

Исследования по данному разделу продолжаются.

Раздел 5. Давление в легочной артерии и легочная гипертензия

Изучение механизмов структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов малого круга кровообращения при врожденных пороках сердца и легочной гипертензии разной этиологии; определение патогенетически обоснованных мишеней для лечения и влияния на прогноз

5.1 Оценка структурно-функциональных свойств правого желудочка у больных с функционально единственным желудочком сердца при изменении пред- и постнагрузочных характеристик при естественном течении и этапной хирургической коррекции заболевания

Сердечная недостаточность – неперенный компонент всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. В большинстве случаев сердечная недостаточность (СН) проявляется как насосная недостаточность желудочков сердца, а ее причиной может быть несостоятельность левого или правого, а чаще обоих желудочков сердца [171, 172, 173]. В норме системный и легочной венозные возвраты сопоставимы по объему, а величина ударного выброса ПЖ равна соответствующему показателю для ЛЖ [174, 175]. При этом анатомическое строение и силоскоростные свойства левых и правых компрессионных камер существенно различаются, что обусловлено, прежде всего, особенностями и величинами постнагрузки. Правый желудочек менее мощный, и создает давление в пять раз меньшее, чем левый. При различных ССЗ в условиях меняющихся объемно-емкостных взаимоотношений кругов кровообращения (повышение сосудистого сопротивления, слабость левых камер, межкамерное шунтирование) именно адаптивные возможности малого круга кровообращения являются фактором компенсации циркуляторных сдвигов [176, 177]. При срыве компенсации формируется прессорно-объемный дисбаланс кругов кровообращения в виде клинических проявлений сердечной недостаточности и легочной гипертензии.

Первой и наиболее яркой и иллюстративной моделью критических расстройств кровообращения могут служить врожденные пороки сердца (ВПС) с анатомически единственным желудочком. Единственный желудочек сердца является ВПС, в который входит комплекс анатомических нарушений, требующий последовательных стадий гемодинамической коррекции. При этом истинно единственный желудочек сердца встречается крайне редко, чаще всего присутствует рудиментарная часть одного из желудочков, поэтому корректнее говорить о «функционально единственном желудочке сердца». В основе его гемодинамической коррекции лежит этапное хирургическое лечение, направленное на адаптацию сердечно-сосудистой системы в обход «правого сердца». Промежуточным этапом для гемодинамической коррекции является операция двунаправленного кавопульмонального соединения (ДКПС), иначе называемая операция

двунаправленного шунта Гленна. Не существует однозначного мнения относительно того, что является оптимальными критериями для выполнения верхнего cavoпультмонального соединения. Большинство авторов придерживаются мнения, что оптимальным является давление в легочной артерии не выше 15 мм рт.ст. и легочное сопротивление ниже 2 единиц Wood/m². До настоящего времени ведутся споры о необходимости дополнительного источника легочного кровотока при ДКПС, объясняя это недостаточным ростом легочных артерий и формированием артериовенозных мальформаций в легких при изолированном двунаправленном шунте Гленна [178].

Одним из условий для успешной гемодинамической коррекции и фактором, снижающим риск неблагоприятного прогноза, является достаточный размер легочных артерий и сохраненная архитектура сосудов легочного русла [179]. В периоде новорожденности детям с обедненным легочным кровотоком накладывается системно-легочный шунт, который не только устраняет гипоксемию, но и стимулирует рост гипоплазированных ветвей легочной артерии [180]. Однако после операции аорто-легочного шунтирования имеется риск развития окклюзии просвета шунта, развития стеноза и деформации легочной артерии в месте анастомоза [180].

После операции ДКПС легочный кровоток обеспечивается пассивным венозным возвратом из системы верхней полой вены, что приводит к уменьшению преднагрузки и изменению геометрии желудочка сердца. Перестройка гемодинамики после двунаправленного шунта Гленна может влиять на систолическую и диастолическую функции ФЕЖС, которые до настоящего времени полностью не изучены [181, 182].

Существуют противоречия и неопределенность по времени выполнения двунаправленного cavoпультмонального соединения. Большинство авторов оптимальным возрастом операции считают 6-9 месяцев, однако формирование таких осложнений, как обструкция системного кровотока, стеноз шунта после хирургических вмешательств в периоде новорожденности, требуют выполнения частичного cavoпультмонального соединения в более раннем возрасте.

Врожденные пороки сердца с анатомически единственным желудочком являются наиболее яркой и иллюстративной моделью критических расстройств кровообращения, поскольку патологические сдвиги гемоциркуляции при данных ВПС могут быть детерминированы как нарушением преднагрузки, так и постнагрузки, что свойственно большинству ССЗ. Следует отметить, что проявления гемодинамической и структурно-функциональной дезадаптации и декомпенсации при данных типах ВПС развиваются достаточно быстро, имеют яркие клинические проявления, которые могут быть зафиксированы с помощью инструментальных и морфологических методов исследования. Другими словами, - дезадаптация, декомпенсация элементов системы кровообращения, формирующаяся многие годы при «взрослой» патологии, у детей с тяжелыми ВПС манифестирует в сжатые сроки. В связи с этим она может быть не только

предметом собственного изучения, но и моделью структурно-функциональной перестройки системы гемодинамики при любых заболеваниях [183, 184].

Особый интерес представляет изучение гемодинамических характеристик правого желудочка при ВПС с функционально единственным желудочком, представленным анатомически правым желудочком. При отсутствии хирургической коррекции продолжительность жизни таких пациентов резко снижена и составляет от нескольких дней до нескольких лет. Хирургическая многоэтапная коррекция данных ВПС направлена на перераспределение системного и легочного венозного возврата с ограничением постнагрузки на единственный желудочек. Вместе с тем, пациенты с единственным желудочком сердца являются уникальной моделью для изучения правого желудочка и его роли в прогрессировании сердечной недостаточности.

Оценка контрактильности ПЖ с помощью рутинной ЭхоКГ является достаточно сложной задачей. Это обусловлено особенностью формы желудочка и характером сокращения. Правый желудочек, в отличие от левого, не может быть характеризован эллипсоидной моделью, используемой в двухмерной оценке геометрии и функции левого желудочка. Как известно, ПЖ имеет треугольную форму и состоит из трех частей: приточной, трабекулярной и отточной или инфундибулярной. Правый желудочек как бы «охватывает» ЛЖ и в значительной мере использует энергию последнего для продвижения крови в легочную артерию, тем более что оба желудочка имеют общую мышечную часть – межжелудочковую перегородку. Межжелудочковая перегородка играет значительно меньшую роль в насосной и контрактильной функции правого желудочка, чем в функционировании левого. Основное значение в сокращении ПЖ имеет трабекулярная (апикальная) часть и свободная стенка, при этом основной вектор сократительного движения ПЖ направлен от основания сердца к трабекулярной части. В связи с этим достоверная оценка контрактильной и насосной функции ПЖ возможна только с использованием МРТ или трехмерной ЭхоКГ, то есть методов, дающих возможность оценки сложного пространственного движения всех стенок и отделов ПЖ [185]. Вместе с тем, МРТ и 3Д ЭхоКГ являются достаточно дорогостоящими методами, требуют специального оборудования, хорошей визуализации и квалифицированного персонала. Один из простых и эффективных методов оценки контрактильности ПЖ при ЭхоКГ основан на измерении амплитуды движения фиброзного кольца (ФК) трикуспидального клапана (TAPSE - Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion). Недостатком метода является невозможность корректного использования у детей, поскольку показана значимая взаимосвязь TAPSE не только с ФВ ПЖ, но и с возрастом [181]. Это делает невозможным использование стандартных величин нормы показателя TAPSE у детей разного возраста и требует либо разработки нормативов с учетом площади поверхности тела, либо применения каких-либо других подходов. Вместе с тем, существует другой вариант оценки контрактильности ПЖ - по скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSV - peak systolic velocity

of tricuspid annulus), обычно определяющаяся с помощью импульсно-волновой тканевой доплерографии. Для TAPSV выявлена достоверная взаимосвязь с фракцией выброса ПЖ ($r=0.66$, $P<0.001$) [182]. Значение скорости может быть измерено с применением технологии отслеживания пятна (speckle tracking imaging), а также при помощи ЭхоКГ в М-режиме [186], причем более точно скорость движения ФК отражает именно последняя. Ранее подобных исследований у больных с функционально единственным желудочком сердца не проводилось.

В связи с этим, **целью данного фрагмента исследования** было изучение структурно-функциональных свойств правого желудочка ПЖ с помощью двухмерной ЭхоКГ и неволюметрических методов у больных с функционально единственным желудочком сердца при изменении пред- и постнагрузочных характеристик при естественном течении и этапной хирургической коррекции заболевания. Реализацию цели проводили путем решения 4 последовательных задач:

1. Изучения диагностических возможностей волюметрических и неволюметрических способов оценки контрактильности ПЖ и разработки доступных и информативных критериев оценки его функции;
2. Изучения функции ПЖ у новорожденных с нативным единственным желудочком сердца при различной пред- и постнагрузке (в зависимости от особенностей системного и легочного венозного возврата и наличия обструкций на выходе из желудочка);
3. Оценки структурно-функциональной перестройки малого и большого кругов кровообращения на этапах хирургического лечения детей с единственным желудочком сердца
4. Оценки анатомических и морфологических особенностей перестройки миокарда правого желудочка, сосудов малого и большого кругов кровообращения в процессе онтогенеза в условия длительной унивентрикулярной гемодинамики; изучение функции и особенностей анатомии ПЖ сердца плода с функционально единственным желудочком в сравнительном аспекте с использованием патоморфологических методов и методов прижизненной визуализации.

Материал и методы исследования

Клиническая характеристика больных

По задаче 1 в исследование включено 100 практически здоровых детей в возрасте от 1 года до 17 лет (ср. возраст $6,45\pm 3,9$ года, группа А), 35 практически здоровых лиц в возрасте 18-59 лет (ср. возраст $30,2\pm 9,2$ лет, группа Б) и 140 детей через 6-18 месяцев после хирургической коррекции ВПС (тетрада Фалло) в возрасте от 1 года до 5 лет (ср. возраст $1,7\pm 1,8$ года, группа В). Набор пациентов по этой задаче завершен.

Второй задачей данного исследования является собственно изучение морфо-функциональных свойств ПЖ в ситуации, когда единственный желудочек обеспечивает циркуляцию крови малого, так и большого кругов кровообращения. Запланировано обследование 120 детей с единственным желудочком сердца (различные формы) на различных этапах коррекции порока, выполнено 56 (46%). Из них обследовано на промежуточном этапе 26 пациентов с единственным желудочком сердца в форме синдрома гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС) (рисунок 5.1). Как правило, при СГЛОС левый желудочек не участвует в кровообращении, в то время как правый обеспечивает системную и легочную циркуляцию. Пациенты обследованы на 1-5 день после рождения, после операции Норвуда, после наложения двунаправленного кавопульмонального анастомоза.

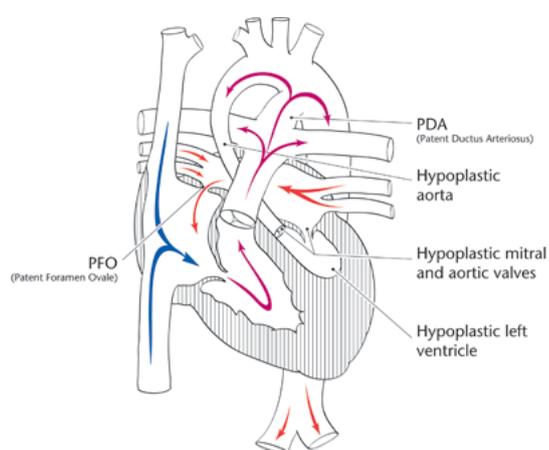


Рисунок 5.1 - Схема СГЛОС (синдром гипоплазии левых отделов сердца).

Для решения задачи 3 планируется выполнить катетеризационные исследования сердца и сосудов большого и малого кругов кровообращения у 120 больных с ЕЖС на этапах коррекции ВПС. На момент подготовки отчета обследовано 52 (46%).

Изучение анатомических, морфологических особенностей перестройки миокарда ПЖ, сосудов малого и большого кругов кровообращения в процессе онтогенеза в условиях длительной унивентрикулярной гемоциркуляции предполагает проведение ЭхоКГ исследований сердца:

- у 200 плодов (20-35 недель гестации) (выполнено 120 (60%)) из них не менее 50 с ЕЖС (выполнено 20 (60%));
- у 135 здоровых новорожденных (контроль, выполнено 100%) и 100 новорожденных с ЕЖС (выполнено 60 (60%)).

Методы исследования и используемое оборудование

1. Зондирование камер сердца и легочная ангиография проводили в рентгеноперационной, оборудованной двухпроекционной ангиографической системой Innova 2121-IQ/3131-IQ (General Electric, Франция). Архитектонику сосудистого русла легких и расчеты индексов развития

легочных артерий оценивали с помощью ангиопульмонографии, вычисляли Nakata index, McGoorn ratio и Reddy index. У 52 больных была исследована легочная гемодинамика с оценкой состояния легочного русла при помощи катетеризационных методов исследования. Минутный объем крови определялся методом Фика, на основании измерения артериовенозной разницы по кислороду. Во время зондирования исходно измерялись: насыщение гемоглобина кислородом (SaO₂) в легочной артерии (РА) и легочных венах (РV); среднее давление (mm) в легочной артерии (РА), легочных венах (РV) рассчитывалось легочное сосудистое сопротивление [187, 188]. При среднем давлении в легочной артерии выше 15 мм рт. ст. проводили пробу с 100% кислородом. Использовали разработанный гемодинамический калькулятор-база данных для расчетов показателей легочной и системной гемодинамики у детей со сложными пороками сердца [свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2013661004]. База содержит специально подготовленные протоколы зондирования для пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

2. Стандартную двухмерную ЭхоКГ и трехмерную ЭхоКГ проводили с помощью ультразвуковой системы iE-33, X-Matrix (Philips). Использовали комплект фазированных секторных датчиков с частотами сканирования от 2 до 12 МГц, для фетальной эхокардиографии - конвексный монокристаллический датчик 2-5 МГц. Определяли скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана с использованием методов:

- тканевой доплерографии в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования;
- эхокардиографии в М-режиме (ТАPSV) (рисунок 5.2);
- технологии speckle tracking (Q-lab, version 9) (рисунок 5.3.).

Все результаты исследования сохранялись в DICOM формате для последующей обработки.

Двухмерную оценку контрактильности и объемов ПЖ осуществляли в процессе текущего исследования («on-line»), с использованием алгоритма «площадь - длина» в позиции длинной оси правого желудочка (приток - отток) [175]. Из этой же позиции получали изображения для трехмерной реконструкции правого желудочка (рисунок 5.4).

Для трехмерной реконструкции объема ПЖ в режиме «on-line» выполняли регистрацию «полного» объема сердца с сохранением результатов в базе данных с последующей постобработкой. В режиме «off-line» с помощью программы постобработки изображения (QLAB, version 9.0, Philips) определяли диастолический и систолический объемы ПЖ, вычисляли ФВ ЛЖ (рисунок 5.5). Третьим фрагментом исследования было изучение контрактильности ПЖ сердца плода с бивентрикулярной и унивентрикулярной циркуляцией крови, для чего была разработана программа- база данных, содержащая калькулятор отклонения от нормативов размеров сердца и сосудов у плодов различных сроков гестации. Фетальную эхокардиографию выполняли на ультразвуковой системе iE-33 X-Matrix (Philips, Нидерланды) с использованием

монокристаллического конвексного датчика (5-1 МГц). Выполнено 750 исследований сердца плода, из них отобрано 26 исследований со СГЛОС.

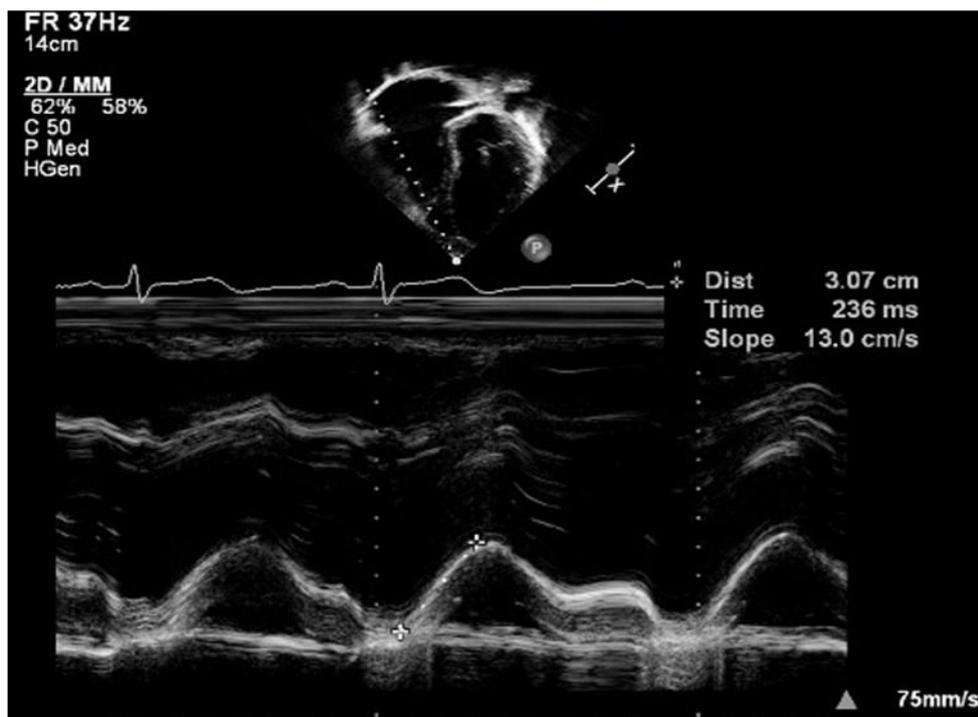


Рисунок 5.2 - Определение скорости движения фиброзного кольца ПЖ с помощью ЭхоКГ в М-режиме.



Рисунок 5.3 - Определение скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана методом Speckle tracking(отслеживание пятна).

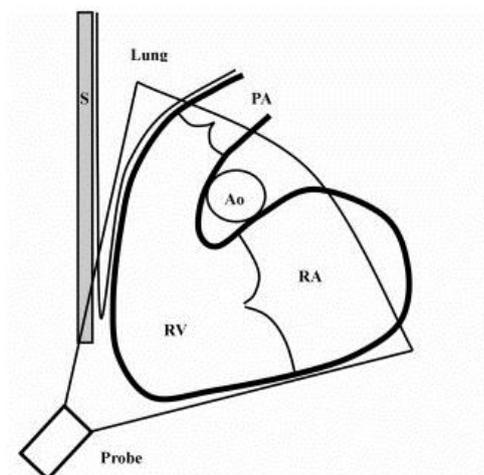
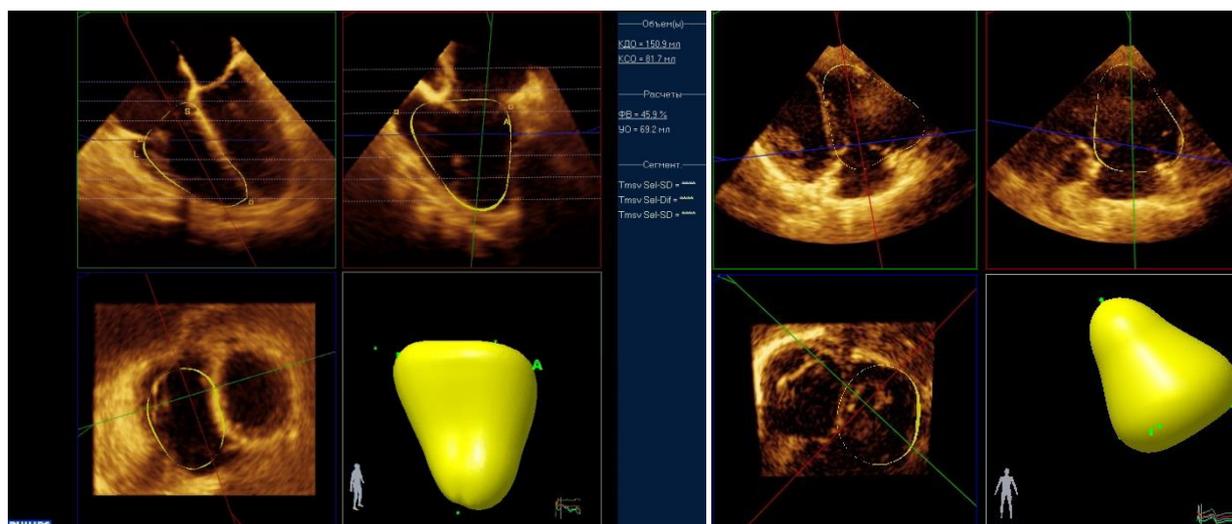


Рисунок 5.4 - Ультразвуковая позиция для определения объема правого желудочка с использованием двухмерной и трехмерной эхокардиографии.



чреспищеводная ЭхоКГ

трансторакальная ЭхоКГ

Рисунок 5.5 - Реконструкция трехмерного изображения правого желудочка.

Все включенные в исследование пациенты были обследованы двумя различными специалистами. Определяли воспроизводимость каждого из методов. Воспроизводимыми результатами считали значения показателя, не различающиеся более чем на 10% у одного и того же пациента, полученные двумя различными исследователями [186, 189].

Расход времени на исследование определяли как сумму времени, затраченного собственно на данный вид исследования плюс время на обработку первичных данных в системе QLAB.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы STATISTICA 6.0 for Windows. Количественные показатели представлены в виде среднего со стандартным отклонением, где m -среднее, а SD – стандартное квадратичное отклонение. Для сравнения

данных, которые подчинялись закону нормального распределения, использовали *t* критерий Стьюдента. Распределение пациентов отличалось от нормального по возрасту и весу, а также по некоторым количественным признакам, отражающим функциональное состояние сердца. Эти данные представлены как Me (25%Q - 75%Q), где Me - медианное значение показателя, а (25%Q - 75%Q) - интерквартильный разброс (IQR), а для их сравнения были применены непараметрические способы оценки. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Задача 1. При обследовании 100 практически здоровых лиц в возрасте от 1 года до 17 лет только у 75 обследуемых удалось получить качественную трехмерную реконструкцию объема полости ПЖ. Из 35 обследованных в возрасте 18-59 лет, трехмерная реконструкция ПЖ получена у 18 пациентов. Из 140 детей, перенесших операцию по поводу тетрады Фалло, трехмерная реконструкция объема ПЖ, пригодная для оценки его функции и объема, получена у 75 обследуемых, что составило 53%. У 100% обследуемых всех трех групп качественно и воспроизводимо определены значения скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (таблица 5.1).

Таблица 5.1 - Возможности оценки функции ПЖ при помощи ЭхоКГ

группа	3D ЭхоКГ	2D ЭхоКГ	ЭхоКГ в М-режиме	Тканевой доплер	Speckle tracking
Группа А: дети 1-17 лет (n=100)					
Успех, n (%)	75(75%)	89 (89%)	100 (100%)	100 (100%)	100 (100%)
Затраты, минут	35±12	10±8,5	1±1	4±1	10±2
Воспроизводимость, n (%)	69 (92%)	85 (95%)	98 (98%)	92 (92%)	72 (72%)
Группа Б: 17-59 лет (n=35)					
Успех, n (%)	18 (51%)	19 (54%)	35 (100%)	35 (100%)	35 (100%)
Затраты, минут	40±14	12±4,5	1±1	5±2	11±2,5
Воспроизводимость, n (%)	16 (89%)	16 (89%)	18 (100%)	33 (94%)	27 (77%)
Группа В: дети после операции, 1-5 лет, (n=140)					
Успех, n (%)	75 (53%)	85 (60%)	140 (100%)	140 (100%)	138 (98%)
Затраты, минут	38±13	11±5,5	1±1	3±1	15±3
Воспроизводимость, n (%)	73 (97%)	80 (68%)	134 (96%)	119 (85%)	98 (71%)

У детей, перенесших хирургические операции, проанализировали диагностическую возможность определения фракции выброса ПЖ различными методами, эталонным методом считали трехмерную ЭхоКГ. Фракция выброса ПЖ, определенная при помощи двухмерной ЭхоКГ, значимо коррелировала с данными трехмерной ЭхоКГ (рисунок 5.6). Скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, определенная разными методами, также имела достоверную прямую связь с ФВ ПЖ, оцененной при помощи трехмерной ЭхоКГ. Наиболее тесная взаимосвязь была установлена для TAPSV: $r=0,55$, $p=0,002$. Было предложено уравнения линейной регрессии для определения ФВпж: $ФВпж = (([TAPSE]/[ПЖдл]) \times 100) + (1,9 \times [TAPSV])$, где ПЖдл - длина ПЖ.

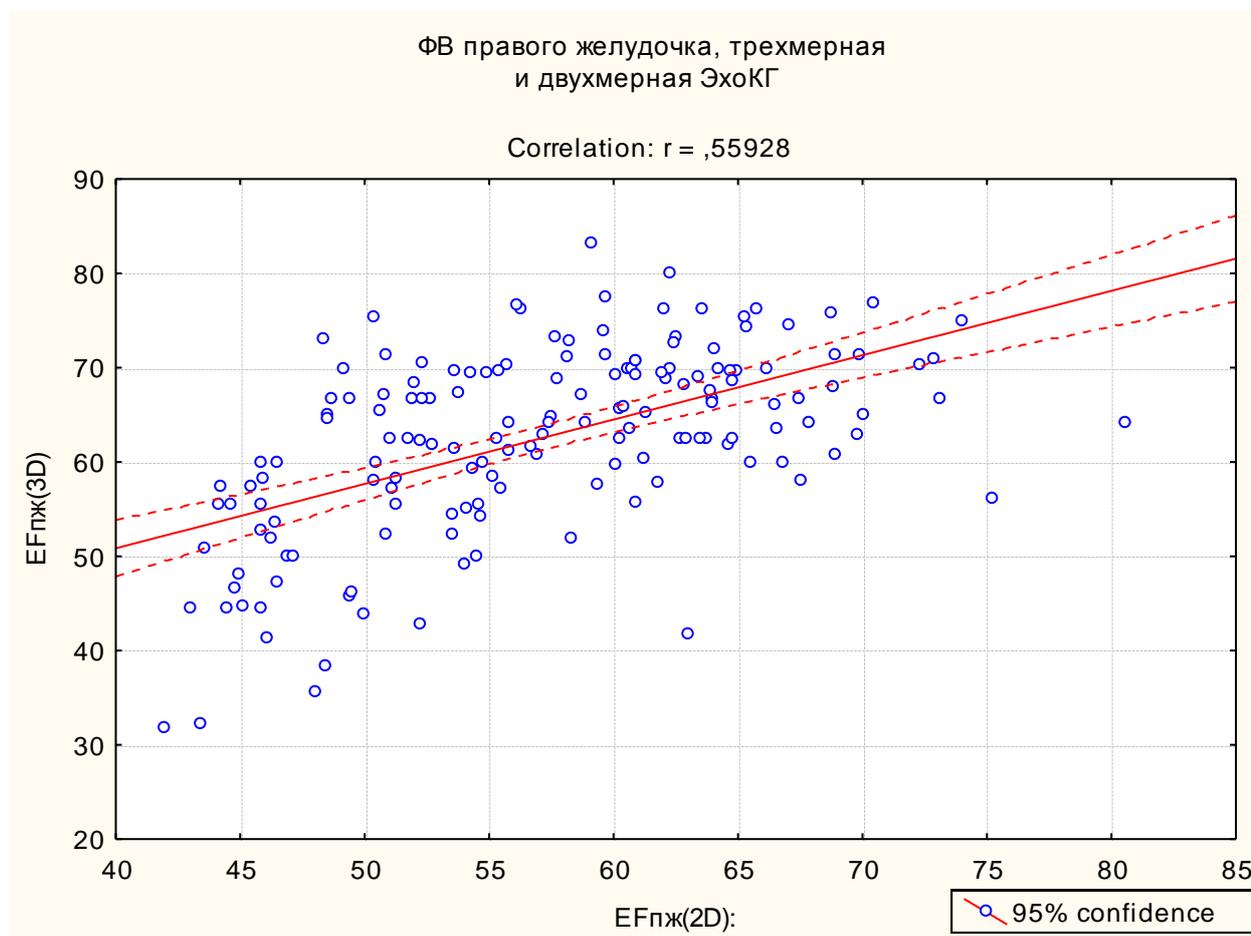


Рисунок 5.6 - Взаимосвязь значений ФВпж по данным трех- и двухмерной ЭхоКГ.

Скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, определенная различными методами в группах здоровых детей и взрослых, значимо не различалась (таблица 5.2). При этом скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана у детей, перенесших операцию по поводу тетрады Фалло, была достоверно ниже таковой у здоровых лиц, независимо от метода определения параметра.

Обсуждение

Несомненно, МРТ и трехмерная ЭхоКГ являются наиболее надежными и достоверными методами оценки объема и функции ПЖ. В тоже время главными ограничениями этих методов являются высокая стоимость как оборудования, так и исследования, большие временные затраты и не 100% возможность выполнения трехмерной эхокардиографии у всех пациентов [190]. В связи с этим, оценка известных и поиск новых доступных ультразвуковых методов изучения контрактильности ПЖ продолжает оставаться актуальной задачей. В нашем исследовании было показано, что трехмерная трансторакальная ЭхоКГ была достаточно эффективной методикой оценки контрактильности ПЖ у лиц различного возраста. Метод обладал хорошей воспроизводимостью (от 88 до 97%) у разных категорий пациентов, при этом технические и анатомические препятствия для выполнения исследования обнаруживались в нашем исследовании у 40% обследуемых всех групп (25 до 49 %).

Таблица 5.2 - Значение скоростей движения фиброзного кольца трикуспидального клапана с использованием различных методов исследования

показатель	Группа А n=140	Группа Б n=35	Группа В n=100
ФКтк М, см/с	9,16±1,79#	9,83±1,50#	5,91±1,50*#
ФКтк ТД, см/с	14,2±2,05#	13,2±2,07#	8,60±0,99*#
ФКтк ST, см/с	10,2±4,61	9,9±4,52	7,22±2,02*

Примечание - достоверность различий с группами А и Б, #- внутригрупповые достоверные различия ФКтк ТД и ФКтк М; ФКтк М – скорость движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, определенная с помощью ЭхоКГ в М-режиме, ФКтк ТД - с помощью импульсно-волновой тканевой доплерографии, ФКтк ST - с помощью технологии Speckle tracking

Примерно такие же данные сообщают Khoо NS et al. [191]. Кроме того, некоторые исследователи указывают на систематическое занижение объемов полости ПЖ при использовании трехмерной ЭхоКГ. Значения диастолического объема недооцениваются в среднем на 32%, при этом ФВ завышается в среднем на 13% [178]. Вместе с тем, большинство исследователей считает трехмерную ЭхоКГ корректным инструментом для оценки функции ПЖ [16]. Таким образом, трехмерная ЭхоКГ может служить опорным методом в большей мере для определения ФВ ПЖ, чем его объемов. При этом в нашем исследовании стандартная двухмерная ЭхоКГ показала достаточно хорошее соответствие результатам трехмерной ЭхоКГ.

Скорость систолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана отражает контрактильность ПЖ. В последние годы разработаны нормативные значения этого показателя с использованием импульсно-волновой доплерографии. По данным различных авторов, скорость выше 11-13 см/с соответствует нормальной фракции выброса ПЖ [187, 190, 191, 192].

Всякое доплеровское изменение скорости является угол-зависимым, то есть чем больше угол между направлением движения объекта и лучом – тем больше ошибка в измерении. В связи с этим оценка скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана с использованием М-режима ЭхоКГ является более точным методом [190]. В нашем исследовании максимальные значения скоростей во всех группах показала тканевая импульсно-волновая доплерография, меньшие – Speckle tracking и М-режимная эхокардиография (таблица 5.2). Внутригрупповых различий между систолическими скоростями движения трикуспидального клапана определенного Speckle tracking и двумя другими методами не было, в то время как значения скоростей, определенных методом тканевой доплерографии были достоверно более высокими, чем при М-режимной эхокардиографии. Скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (ФК ТК), у больных, перенесших операцию по поводу Тетрады Фалло, была достоверно более низкой, чем у здоровых лиц, независимо от метода определения. Сходные данные у лиц разных групп были продемонстрированы для 3D ФВ ПЖ. Фракция выброса ПЖ по данным трехмерной ЭхоКГ в группе детей после операции составила $50,1 \pm 6,2\%$, в то время как в группах А и Б (здоровые дети и взрослые) – $64,3 \pm 2,2\%$ и $60,2 \pm 3,6\%$, соответственно. Следует отметить, что в группе В (после операции) ФВпж ниже 55% наблюдалась у 40% пациентов, а именно у лиц, перенесших трансаннулярную пластику выхода из ПЖ. Такое соответствие данных скорости движения ФК ТК и ФВ ПЖ дополнительно подчеркивает информативность неволюметрических методов исследования, и вполне согласуется с результатами других исследований [188].

Наибольшие затраты времени на проведение исследования зарегистрированы при выполнении трехмерной ЭхоКГ, наименьшие – при М-режимном определении скорости движения ФК ТК. Несомненным достоинством трехмерной ЭхоКГ является дополнительная информация об объеме желудочка и его геометрии, но метод имеет ограничения в виде низкого процента успеха исследования, требует больших временных затрат, специального оборудования. Двухмерная ЭхоКГ требует меньших затрат времени, не обусловлена применением специального оборудования и вполне может быть использована для практической оценки сократимости ПЖ. Безусловным лидером неволюметрических методов оценки контрактильности ПЖ является М-режимная эхокардиография, которая, обладая отличной воспроизводимостью (96-98%), не требует специального оборудования и сложной постобработки. По нашим данным скорость движения ФК ТК, определенная с помощью М-режимной эхокардиографии, не имела достоверной корреляции с возрастом обследуемых ($R=0,14$, $p=0.072$), в отличие от TAPSE [181]. При минимальных затратах времени возможно получение важной информации о контрактильности ПЖ. Технология Speckle tracking и импульсно-волновая доплерография также могут быть применены как «быстрые» способы оценки сократимости ПЖ, однако Speckle tracking показал лишь удовлетворительную повторяемость результатов, требовал постобработки изображения, при этом для применения

методики, как и тканевого доплеровского исследования, требовалось специальное оборудование.

Задача 2. Структурно-функциональные показатели ПЖ, функционирующего на два круга кровообращения, сравнивали с таковыми у новорожденных без ВПС (n=135) соответствующего возраста. По антропометрическим данным обследуемые новорожденные основной и контрольной групп статистически значимо не различались (таблица 5.3).

Таблица 5.3 - Антропометрические данные здоровых детей и детей с ЕЖС

Показатель	Возраст, дни	Вес, кг	Рост, см	Площадь поверхности тела, м ²
СГЛОС (n=26)	2,5 (1-8)	3,36 (2,86-3,63)	52 (50-53)	0,21 (0,19-0,22)
Контроль (n=135)	3,3 (1-5)	3,43 (3-3,8)	52 (50-55)	0,21 (0,19-0,23)
различия	нд	нд	нд	нд

Примечание – данные представлены как Me (IQR 25-75)

При проведении ЭхоКГ сравнивали размеры, геометрию и функцию системного (для контрольной группы) ЛЖ и правого (системно-лёгочного) желудочка у детей со СГЛОС. Оценивали основные показатели: диастолический объем (КДО), сократимость (ФВ - фракция выброса), насосную функцию – СИ (сердечный индекс), сферичность желудочка – ИС (индекс сферичности). Индекс сферичности рассчитывали как отношение длинной оси желудочка к поперечной. Показатели структуры и функции системно-легочного желудочка оценивали до и после операция Норвуда, заключающейся в формировании неоаорты из легочной артерии и обеспечения легочной циркуляции посредством правожелудочково-легочного шунта (Сано) или подключично-легочного шунта (модифицированный Блелок-Тауссиг шунт - МБТШ) (рисунок 5.7).

В предоперационном периоде объем единственного желудочка (анатомически правого) у больных СГЛОС был достоверно больше объема левого желудочка у детей контрольной группы (таблица 5.4), при этом его контрактильность была снижена, а сердечный индекс достоверно увеличен. Правый желудочек был более «сферичным» по сравнению с контрольной группой. На 8-30 день после операции Норвуда объем правого (единственного системного) недостоверно уменьшился, также незначительно снизился сердечный выброс при достоверном увеличении фракции выброса желудочка и достоверном уменьшении сферификации.

Изучение особенностей структурной и функциональной перестройки ПЖ на втором (этап двунаправленного cavo-пульмонального анастомоза (ДКПА)) и на третьем этапе (экстракардиальный Фонтен) коррекции планируется в дальнейшем.

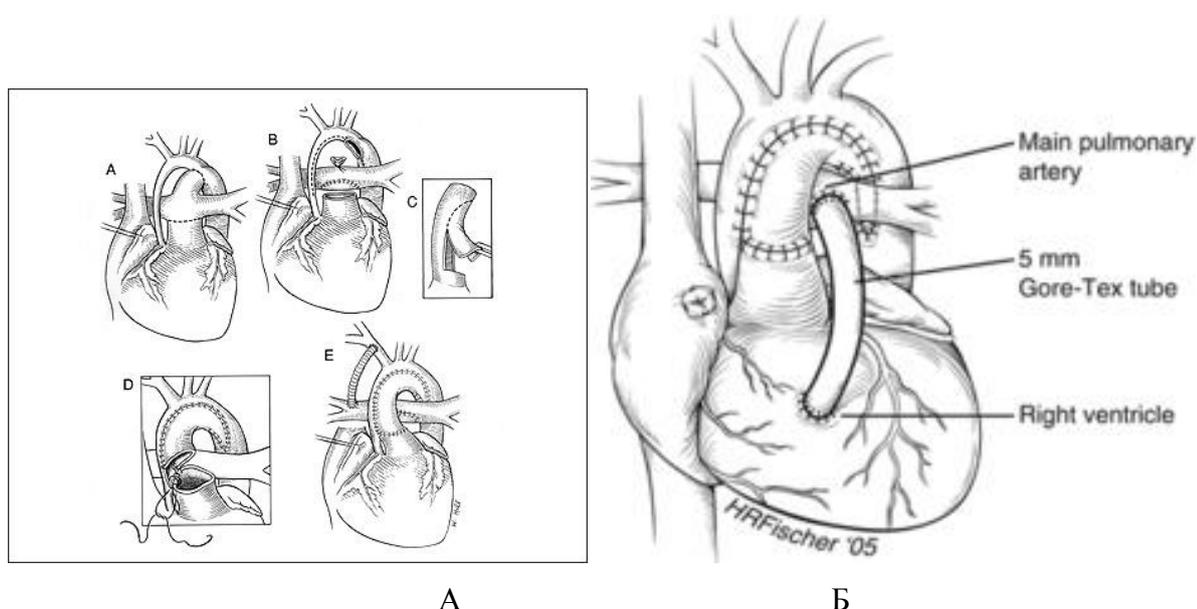


Рисунок 5.7 - Операция Норвуда А – вариант с МБТШ, Б - вариант с шунтом Сано.

Таблица 5.4 - Основные эхокардиографические показатели у детей со СГЛОС

Группа	КДО, мл	ФВ, %	СИ, мл\мин\м2	ИС
СГЛОС (1)	9,98 (7-13)	63,7 (60-72)	4,19 (3,32-5.1)	1,45 (1,13-1,7)
КОНТРОЛЬ (2)	5,3 (4-6)	72,3 (67-79)	2.27 (1.89-2.75)	1.75 (1,6-1,9)
P1-2	<0,0001	<0,05	<0,02	<0,001
НОРВУД (3)	8 (6-10)	71 (61-78)	3,84 (3,45-4,6)	1,8 (1,4-2,3)
P 1-3	нд	< 0.01	нд	<0.05

Примечание – данные представлены как Ме (IQR 25-75)

В настоящий момент выполнено 55 операций последующих этапов, более 240 ультразвуковых исследований и 50 катетеризационных исследования сердца, данные обрабатываются.

Задача 3. Оценка структурно-функциональной перестройки малого и большого кругов кровообращения выполнена у 52 детей с единственным желудочком сердца, которым проведена операция ДКПА и тотального кавопульмонального соединения (ТКПС).

Артериовенозная мальформация выявлена только у 2 больных, один из которых был с синдромом гетеротаксии, левосторонним изомеризмом. У 25 (28,08%) пациентов среднее давление в легочной артерии превышало 15 мм рт. ст., в связи с этим был выполнен тест с ингаляцией 100% кислорода (O₂). Результаты представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 - Показатели легочной гемодинамики до и после ингаляции O₂ перед операцией ДКПА

Показатель	Исходно	После ингаляции O ₂	<i>p</i>
Среднее давление в ЛА (мм рт.ст.)	23,56 (16-60)	24,8 (14-60)	<i>p</i> =0,002
Qp (легочной кровотока, л\мин\м ²)	5,12 (2,69-16,4)	16,73 (4,96-49,6)	<i>p</i> =0,001
iRp (Ед. Wood×м ²)	2,89 (0,8-7)	1,34 (0,45-2,2)	<i>p</i> =0,001

Примечание – данные представлены как Me (IQR 25-75); Qp – легочный кровотока, iRp – индекс легочного сопротивления

На фоне ингаляции 100% кислородом отмечалось достоверное увеличение объема легочного кровотока за счет снижения легочного сопротивления, при этом показатели среднего давления в легочной артерии незначительно, но достоверно увеличивались, что подтверждало гиперволемию малого круга кровообращения, ведущее к повышению давления в легочной артерии. Всем пациентам был выполнен ДКПА с перекрытием прямого потока через легочную артерию и назначены ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа. Через 1 день после операции среднее давление в легочной артерии при прямой монотрии было в пределах 3-21 мм рт.ст (Me=12,5).

По результатам катетеризации полостей сердца после ДКПА отмечалось уменьшение объема легочного кровотока, что приводило к снижению легочного сопротивления и давления в легочной артерии, соответственно, что приводило к уменьшению легочного венозного возврата и снижению конечного диастолического давления (таблица 5.6).

Таблица 5.6 - Сравнительная характеристика показателей легочной гемодинамики у пациентов перед и после ДКПА (n=52)

Показатель	Исходно	После ДКПА	<i>p</i>
КДД (мм рт.ст.)	8 (7-10)	6,5 (5-8)	<i>p</i> =0,003
Среднее давление в ЛА (мм рт.ст.)	13 (10,25-16,75)	8 (6,75-9)	<i>p</i> =0,001
Qp л/мин/м ²	4,33 (2,8-5,18)	2,69 (2,25-3,2)	<i>p</i> =0,001
iRp (Ед. Wood×м ²)	1,69 (1,25-2,4)	1,11 (0,85-1,49)	<i>p</i> =0,034

Примечание - данные представлены как Me (IQR 25-75); Qp – легочный кровотока, iRp – индекс легочного сопротивления. КДД – конечное диастолическое давление

В связи с уменьшением объема легочного кровотока и отсутствием пульсового потока, значимого роста легочных артерий после операции ДКПА не отмечалось (индексы Nakata и Reddy в динамике *p*>0,5), однако при этом измерения соответствовали нормативным значениям. Значения индекса McGoon достоверно изменялись после верхнего кавопульмонального соединения по сравнению от исходных (*p*=0,01), что позволяет говорить о том, что операция ДКПА без дополнительного источника легочного кровотока обеспечивает достаточный рост ветвей легочной артерии.

На ангиопульмонографии мы наблюдали ассиметричное развитие правой и левой ветви легочной артерии: диаметр правой ветви 10,57-14,4 мм (Me=12,05), левой ветви 9,57-12,6 (Me=11,5) ($p=0,005$). Достоверно отличались диаметры нижнедолевых ветвей правой (8,35-11,5, Me=11 мм) и левой (8,4-10,8, Me=9,5 мм) легочных артерий ($p=0,009$).

Задача 4. Четвертый фрагмент исследования подразумевает изучение морфологических особенностей правого желудочка сердца у детей с ВПС при функционировании ПЖ в системной гемодинамике. По данному разделу идет накопление материала.

Заключение

Таким образом, из объема пациентов (290), запланированных к набору по задаче изучения механизмов структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов малого круга кровообращения при ВПС обследовано 175 (60%). Основными практическими результатами выполнения данного фрагмента исследований явились:

1. Разработка и внедрение новых эхокардиографических критериев оценки функции правого желудочка.
2. Разработка и внедрение гемодинамического калькулятора-базы данных для расчетов показателей легочной и системной гемодинамики у детей со сложными пороками сердца, содержащего протоколы зондирования пациентов с функционально единственным желудочком сердца (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2013661004.).
3. Алгоритм исследования легочной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца перед операцией двунаправленного кавопульмонального соединения.
4. Принципы оценки анатомии сосудов легочного русла у пациентов с функционально единственным желудочком сердца перед операцией двунаправленного кавопульмонального соединения с использованием индексов развития легочной артерии (Nakata, Mcgoon, Reddy).

Раздел 6. Коронарный и миокардиальный резервы кровотока

6.1 Изучение состояния резерва миокардиального кровотока при многососудистом поражении коронарного русла и при пограничных стенозах коронарных артерий

Ранее было убедительно доказано, что одними из ключевых макропоказателей, определяющих функцию сердца, являются резерв коронарного, миокардиального кровотока и перфузии, отражающие нарушение равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями миокарда. Их снижение чаще всего обусловлено атеросклеротическим сужением просвета магистральных коронарных артерий, но может быть следствием микрососудистой дисфункции, артериолосклероза и повышения артериальной ригидности, свойственных многим мультифакториальным ССЗ и ХСН. Оценка функции коронарного русла приобретает особую актуальность при планировании интервенционного лечения и в спорных клинических ситуациях, в частности, при диссоциации клинических и ангиографических данных, сочетании макро- и микрососудистого поражения и умеренных коронарных стенозах (40-70%), которые могут быть как гемодинамически значимыми, так и не приводить к снижению кровотока при нагрузке. Селективная коронарная ангиография является «золотым стандартом» диагностики коронарного атеросклероза и ИБС, но не позволяет оценить гемодинамическую значимость коронарных стенозов. До недавнего времени прямое изучение качественных и количественных характеристик кровотока в магистральных коронарных артериях и миокарде было возможно только с помощью инвазивной интракоронарной ультразвуковой доплерографии и флоуметрии, а определение гемодинамической значимости поражения – с помощью оценки фракционного резерва. В связи с этим, неинвазивное изучение физиологических особенностей коронарного кровотока, микроциркуляции и резерва, а также миокардиального резерва и его патологических изменений при одно- и многососудистом стенозировании магистральных коронарных артерий различной выраженности с помощью современных ультразвуковых и томографических технологий представляет собой актуальность задачу современной кардиологии и лучевой диагностики. Задача включает в себя несколько подзадач, по двум из которых в течение первого года работы были получены начимые и подлежащие корректной статистической обработке результаты.

6.1.1 Оценка влияния атеросклеротического поражения коронарных артерий различной выраженности на состояние миокардиальной перфузии

Актуальной задачей современной кардиологии и лучевой диагностики является изучение особенностей нарушения микроциркуляции миокарда левого желудочка в зависимости от степени стенозирования коронарных артерий. Именно стресс-индуцированное нарушение перфузии миокарда является субстратом развития ишемии, которая, в свою очередь, является определяющим фактором систолической дисфункции сердца. В группе пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий (от 40% до 70%) наблюдается наиболее значимая диссоциация между анатомическим поражением артерии и обусловленным этим снижением кровотока. В связи с этим, данный фрагмент работы посвящен вопросам изучения степени выраженности нарушений миокардиальной перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии миокарда, у пациентов с ангиографически незначимыми, пограничными и значимыми стенозами коронарных артерий.

Материалы и методы

Характеристика больных. В исследование включен 51 последовательно отобранный пациент из числа лиц, поступивших в стационар для обследования по поводу боли в грудной клетке. Пациентам выполнена неинвазивная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий, совмещенная с ОФЭКТ миокарда по двухдневному stress-rest протоколу. Критериями исключения из исследования были: 1) известная аллергия на йодсодержащие контрастные вещества; 2) почечная недостаточность (сывороточный креатинин >120 мкмоль/л); 3) фибрилляция предсердий; 4) желудочковая аритмия высокой градации по Lowry; 4) беременность; 5) инфаркт миокарда в анамнезе; 6) реваскуляризации миокарда в анамнезе. Для каждого пациента учитывались такие клинические характеристики, как тип симптомов и факторы риска ССЗ. Вероятность ИБС определяли как низкую (менее 15%), промежуточную (15-85%) и высокую (более 85%) в соответствии с рекомендациями ESC 2013 [193]. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ кардиологии. У пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Методы исследования

КТ коронарография

Методика проведения. КТ коронарография была выполнена на 64-срезовом совмещенном однофотонно-эмиссионном компьютерном томографе GE Discovery NM/CT 570C (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA).

Протокол сканирования. Бесконтрастную компьютерную томографию области сердца с проспективной ЭКГ-синхронизацией и дальнейшей реконструкцией в 75% фазу R-R интервала выполняли для определения индекса коронарного кальция. Исследование выполняли от уровня

бифуркации трахеи до диафрагмы со следующими параметрами: напряжение на трубке 120 кВ; сила тока 435 мА; время ротации трубки 0,4 с; толщина среза 2,5 мм; межсрезовой интервал 2,5 мм. Индекс кальциноза коронарных артерий вычисляли на специализированной рабочей станции Advanced Workstations (GE Healthcare) в программе SmartScore 4.0. Индекс коронарного кальция определяли по методу Агатстона [194]. Индекс коронарного кальция определяли для ствола левой коронарной артерии (ЛКА), левой передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии ОА), правой коронарной артерии (ПКА), задней межжелудочковой ветви (ЗМЖВ), а также для всех артерий суммарно.

Перед началом МСКТ коронарографии каждому пациенту определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД). Пациентам, у которых на момент начала исследования ЧСС превышала 65 ударов в минуту, проводили внутривенную инъекцию 1 мг метопролола (Беталок, АстраЗенека).

КТ коронарографию выполняли от уровня бифуркации трахеи до диафрагмы во время задержки дыхания (6-8 с) в проспективном (при ЧСС \leq 55) или ретроспективном (при ЧСС $>$ 55) ЭКГ-синхронизированном режиме.

Для контрастирования коронарных артерий использовали 85-90 мл йопамидола (370 мг йода/мл) (Йопамиро, Вгассо, Италия) в виде внутривенной инфузии со скоростью 5 мл/с. Момент начала сканирования соответствовал достижению в восходящей аорте плотности 200 НУ. Запись КТ ангиографии выполняли со следующими параметрами: сила тока 120 кВ; напряжение 300-600 мА с ЭКГ модуляцией; скорость вращения трубки 0,4 с; питч: 0,18-0,22 (в зависимости от ЧСС). Лучевая нагрузка при проведении исследования составила от 1,5-3 мЗв (при проспективной ЭКГ синхронизации) до 15-25 мЗв (при ретроспективной ЭКГ синхронизации).

Реконструкция изображений. Изображения были реконструированы на 75% фазе сердечного цикла с толщиной среза 0,625 мм и межсрезовым интервалом 0,625 мм. При наличии артефактов ритма, изображения, полученные с ретроспективной синхронизацией, дополнительно реконструировали в диастолической фазе сердечного цикла (70% и 80% длительности интервала RR) и в фазе ранней диастолы (40%, 45% и 50% длительности интервала RR). Для дальнейшего анализа использовались изображения с наилучшим качеством визуализации коронарных артерий. Все данные были проанализированы с использованием мультипланарных и криволинейных реконструкций.

Анализ изображений. После реконструкции КТ изображения были переданы и обработаны на специализированной рабочей станции (AdvantageWorkstation 4.3; GE Healthcare). Сегменты коронарного русла были проанализированы на предмет наличия атеросклеротических бляшек. Качество МСКТ коронарограмм оценивали по 4 бальной шкале: 1 – отличное качество (отсутствие

артефактов движения и ритма, отсутствие значимых артефактов от кальцинированных бляшек, четкая идентификация контуров артерии); 2 – хорошее качество (минимальные артефакты, минимальная размытость контуров сосудов); 3 – адекватное качество (умеренные артефакты, умеренное размытие сосудов без прерывания их контуров); 4 – плохое качество (не интерпретируемое изображение, удвоение или прерывистость контура сосуда, отсутствие четкой визуализации части сосуда). В дальнейшем, при анализе использовались только изображения с качеством 1-3.

В соответствии с критериями Американской ассоциации сердца, коронарное дерево было подразделено на 16 сегментов [195]. Степень стенозирования коронарных артерий рассчитывали в каждом сегменте как выраженное в процентах отношение минимального диаметра артерии на уровне сужения к диаметру неизменной артерии непосредственно проксимальнее бляшки. Ангиографически значимыми стенозами считали сужение коронарных артерий $\geq 70\%$; пограничными считали стенозы 40%-70%; незначимыми считали стенозы $< 40\%$ [195, 196]. Анатомически значимым поражением коронарных артерий считали стенозы $\geq 50\%$.

Кроме того, по данным КТ определяли интегральные индексы атеросклеротического поражения коронарных артерий. Каждому сегменту коронарного русла присваивали балл: 0 – нет стенозирования; 1 – минимальное стенозирование ($< 25\%$); 2- легкой степени стенозирование (25-49%); 3- умеренное стенозирование (50-69%); 4 - выраженное стенозирование (70-100%). Определяли сумму сегментов со стенозированием (Segment involvement score), сумму баллов для сегментов (Segment Stenosis Score) по сосудистым регионам (для бассейна ПНА, ОА и ПКА) и для всех коронарных артерий суммарно.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда

Подготовка пациента. Пациенты были проинструктированы отказаться от приема бета-блокаторов, антагонистов кальция и нитратов за 24 часа до выполнения исследования. Кроме того, пациентов просили воздержаться от приема производных метилксантина (аминофиллин, кофеин и др.) за 12 часов до фармакологического стресс-теста. Исследования были выполнены в утренние часы, натощак.

Фармакологический тест. Все пациентам была выполнена фармакологическая проба с аденозином. Аденозин вводили внутривенно в виде инфузии в дозе 140 мкг/кг/мин в течение 4 минут. Внутривенную инъекцию РФП выполняли в конце 2-й минуты инфузии аденозина [197], после чего продолжали инфузию аденозина еще 2 минуты. Выполнение нагрузочного теста не вызывало нарушений АВ проведения и/или депрессии сегмента ST ни у одного пациента.

Протокол записи. Все пациентам была выполнена перфузионная сцинтиграфия миокарда на совмещенном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе GE Discovery NM/CT

570C (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) по двухдневному stress-rest протоколу. В качестве РФП использовали ^{99m}Tc -Технетрил в дозе 296 МБк как на фоне фармакологического теста, так и в покое. Запись сцинтиграфического изображения была выполнена в ЭКГ синхронизированном режиме (16 фреймов на сердечный цикл) через 90 минут после инъекции РФП. Продолжительность записи составляла 10 мин. Во время записи пациент располагался в положении лежа на спине, с отведенными за голову руками.

Изображения были записаны с использованием низкоэнергетического мультипинхол коллиматора (Multi-Pinhole collimator) в 19 проекций в матрицу 32×32 пикселя (размер пикселя 4 мм). Центр энергетического окна был установлен на фотопик ^{99m}Tc – 140 кЭв; ширина энергетического окна была симметрична и составила 20%. Общая эффективная лучевая нагрузка составила 5 мЗв.

Реконструкция изображений. Изображения были реконструированы на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel) с использованием алгоритма итеративной реконструкции. При формировании поперечных срезов сердца использовали фильтр Butterworth (частота 0,37; порядок 7) [198,199]. Изображения были реконструированы с коррекцией аттенюации по данным КТ. Коррекция движения не использовалась.

Обработка данных перфузионной сцинтиграфии миокарда. Необработанные планарные изображения были проанализированы в кино-режиме для оценки качества изображения, возможных артефактов движения и аттенюации. Оценка результатов миокардиальной перфузии, полученных на пике фармакологического теста и в покое, были обработаны в специализированной программе Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA) с использованием срезов по короткой и длинной оси сердца, а также 17-и сегментарной полярной карты левого желудочка, нормализованной к 100% [200,201]. Полуколичественный расчёт локальных нарушений перфузии ЛЖ представляли в баллах, которые рассчитывали следующим образом: 0 - аккумуляция РФП в миокард $\geq 70\%$ от максимального; 1 – незначительно (50-69%) выраженные, 2 – умеренно (30-49%) выраженные, 3 – выраженные (10-29%) и 4 – резко выраженные (<10%) дефекты накопления индикатора. Нарушение перфузии определяли как сумму баллов во всех 17 сегментах.

При этом значение <4 баллов расценивали как норму; 4-8 – как легкое; 9-13 – как умеренное; >13 – как тяжелое нарушение миокардиальной перфузии. Таким образом рассчитывали общее нарушение перфузии на нагрузке (SSS – Summed Stress Score), в покое (SRS – Summed Rest Score), а также их разницу – (SDS – Summed Difference Score [$SDS = SSS - SRS$]).

В соответствии с данным подходом, стабильным дефектом перфузии считали наличие SSS и SRS ≥ 4 баллам, в сочетании с SDS <2 баллов; стресс-индуцированным дефектом перфузии –

наличие $SSS \geq 4$ баллам, $SRS < 4$ в сочетании с $SDS \geq 2$ баллам. Комбинированным дефектом считали наличие $SSS \geq 4$, $SRS \geq 4$ в сочетании с $SDS \geq 2$ баллам [202].

При анализе дефектов перфузии в отдельных сосудистых регионах использовали такой же принцип, однако пограничное значение SSS и SRS составляло ≥ 3 балла, а SDS для стресс-индуцированных дефектов ≥ 1 балл.

Кроме того, на основании попиксельного анализа (pixel-based analysis) полярных карт ЛЖ была определена площадь (Extent) дефекта на нагрузке (Stress Extent) и в покое (Rest Extent) в процентах от площади полярной карты. По ним, соответственно, была определена протяжённость интактного (Normal myocardium) миокарда, стабильного (Fixed defect) и преходящего (Reversible defect) дефектов перфузии [203,204].

Все указанные показатели были рассчитаны как для всего ЛЖ в целом, так и отдельно для бассейна ПНА, ОА и ПКА [201].

Параметры КТ коррекции аттенюации. Для выполнения коррекции аттенюации всем пациентам была выполнена низкодозовая КТ органов грудной клетки на совмещенном однофотонном эмиссионном компьютерном томографе GE Discovery NM/CT 570C (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) [205]. Напряжение на трубке составило 120 кВ, сила тока 20 мА; время ротации трубки 0,8 с; питч 0,969:1. Изображения были реконструированы с толщиной среза 5 мм и межсрезовым интервалом 5 мм. Исследование выполнялось без задержки дыхания и без ЭКГ синхронизации. После реконструкции, КТ данные были переданы на рабочую станцию Xeleris II (GE Healthcare, Haifa, Israel) для получения карт коррекции аттенюации (attenuation correction map).

Сопоставление данных МСКТ коронарографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда. Для сопоставления данных МСКТ коронарографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда все пациенты, вошедшие в исследование, были подразделены на 3 группы: I) *группа с ангиографически незначимыми стенозами*: наличие как минимум одного стеноза менее 40% в сочетании с отсутствием стенозов $\geq 40\%$ в одной или нескольких коронарных артериях; II) *группа с ангиографически пограничными стенозами*: наличие как минимум одного стеноза от 40% до 69% в сочетании с отсутствием стенозов $\geq 70\%$ в одной или нескольких коронарных артериях; III) *группа с ангиографически значимыми стенозами*: наличие как минимум одного стеноза $\geq 70\%$ и более в одной или нескольких коронарных артериях.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ Statistica 10, SPSS 18.0 и MedCalc 12.1.14.0. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения (по критерию Колмогорова-Смирнова), в связи с чем представлены в виде медианы

и квантилей Me (Q₂₅-Q₇₅). Достоверность межгрупповых различий оценивали в соответствии с непараметрическим критерием Mann-Whitney. Для нахождения дифференциальной границы (Cut-off Value) между исследуемыми величинами в независимых выборках проводили ROC-анализ с построением ROC-кривых. Для определения разницы в частоте встречаемости качественных признаков в группах использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми различия считали при p<0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 6.1.

Таблица 6.1 - Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение (n=51)
Пол (М/Ж)	32 (62,7) / 19 (37,3)
Возраст (годы), M±SD, Me (Q25-Q75)	62,94±7,54 63 (54; 69)
Факторы риска ИБС	
Сахарный диабет, n (%)	10 (19,6)
Артериальная гипертензия	50 (98)
Гиперхолестеринемия, n (%)	27 (52,9) ХС ЛПНП
Семейный анамнез ИБС, n (%)	18 (35,3)
Курение, n (%)	11 (21,1)
Высокий индекс массы тела (>30 кг/м ²), n (%)	21 (41,2)
Симптомы	
Отсутствие симптомов, n (%)	5 (9,8)
Одышка, n (%)	2 (3,9)
Неангинозная боль в грудной клетке, n (%)	14 (27,5)
Атипичная боль в грудной клетке, n (%)	14 (27,5)
Типичная боль в грудной клетке, n (%)	16 (31,3)
Претестовая вероятность ИБС	
Низкая, n (%)	11 (21,6)
Средняя, n (%)	38 (74,5)
Высокая, n (%)	2 (3,9)

Примечание - ХС-холестерин, ЛПНП-липопротеины низкой плотности.

Частота встречаемости стабильных, преходящих и смешанных ДП в группах пациентов с незначимыми, пограничными и значимыми стенозами КА.

При анализе в целом по выборке было установлено, что во всех трех группах не было выявлено стабильных дефектов перфузии (таблица 6.2). Преходящие дефекты перфузии

практически с одинаковой частотой встречались во всех трех группах. Частота встречаемости нормальной картины миокардиальной перфузии между группами также статистически значимо не различалась. Смешанные дефекты перфузии чаще наблюдались в группе пациентов со стенозами 40-69%, по сравнению с группой <40%; а также в группе >70% по сравнению с группой со стенозами <40%. Наибольший интерес в аспекте изучения микроциркуляции миокарда представляет оценка состояния перфузии при ангиографически пограничных и значимых стенозах коронарных артерии. Ранее было показано, что вероятность того, что ангиографически пограничный коронарный стеноз окажется функционально значимым, или, наоборот – стеноз >70% окажется функционально незначимым, намного больше, чем вероятность наличия функциональной значимости при степени сужения артерии менее 40% [206]. Установлено, что частота встречаемости различных дефектов перфузии в группе пациентов с пограничными и значимыми стенозами коронарных артерий между группами статистически значимо не отличалась. При анализе показателей ПСМ, была установлена достоверная межгрупповая дисперсия по всем сцинтиграфическим показателям, за исключением площади стабильного дефекта перфузии (таблица 6.2, 6.3). Также было установлено, что пациенты со стенозами <40% отличались от пациентов со стенозами 40-69% только по сумме баллов в покое (SRS). Различия между группой пациентов с ангиографически незначимыми и пограничными стенозами мы наблюдали лишь по показателю SRS, который отражает нарушение перфузии в покое. В то же время, мы не считаем эти различия клинически значимыми, поскольку площадь стабильного дефектов была минимальная (не более 6% от полярной карты ЛЖ). Таким образом, можно говорить о том, что группы пациентов с ангиографически незначимыми и пограничными стенозами сопоставимы по своим сцинтиграфическим характеристикам. В данном аспекте, наши данные согласуются с результатами полученными Tamarappo В.К. et al. [207], согласно которым, значимые нарушения миокардиальной перфузии наблюдались лишь в группе пациентов со стенозами коронарных артерий 90-100%, по данным ангиографического исследования.

Таблица 6.2 - Частота встречаемости различных типов дефектов перфузии

Показатель	Группа <40%	Группа 40-69%	Группа ≥70%	1-2 Fisher exact p	1-3 Fisher exact p	2-3 Fisher exact p
Преходящий ДП	8	6	6	0,214	0,21	0,6
Смешанный ДП	0	4	7	0,011	0,0001	0,59
Стабильный ДП	0	0	0			
Нет ДП	8	8	4	0,39	0,30	0,89

Примечание - Fisher exact p – уровень значимости точного критерия Фишера. ДП – дефект перфузии.

Таблица 6.3 - Сравнительная характеристика выраженности нарушений миокардиальной перфузии в зависимости от степени стенозирования коронарных артерий

Показатель	Группа <40%	Группа 40-69%	Группа ≥70%	Межгруп- повая дисперсия	p 1-2	p 1-3	p 2-3
SSS	3,5 (2,0;4,0)	4,0 (3,0;6,5)	8,0 (3,0;13,0)	H=12.4; p=0.0022	U=258.0; p=0.24;	U=152.0; p=0.003;	U=276.0; p=0.004;
Total Stress Extent	8.0 (4.0;21.0)	5 (3.0;10.0)	22.0 (13.0;39.0)	H=22.16; p<0.001	U=236.0; p=0.11;	U=146.0; p=0.002;	U=166.0; p<0.001;
SRS	0.0 (0.0;2.0)	3.0 (1.0;4.0)	2.0 (1.0;7.0)	H=17.8; p=0.001	U=86.0; p=0.0007;	U=98.0; p=0.0001	U=276.0; p=0.53;
Total Rest Extent	1.0 (0.0;7.0)	9 (2.0;15.0)	9.0 (2.0;28.0)	H=8.37; p=0.015	U=144.0; p=0.057;	U=132.0; p=0.004;	U=244.0; p=0.39;
SDS	2.0 (1.0;4.0)	3.0 (3.0;4.0)	6.0 (3.0;8.0)	H=9.75; p=0.007	U=174.0; p=0.25;	U=148.0; p=0.005;	U=194.0; p=0.02;
Total Difference Extent (Nml%)	94.0 (90.0;96.0)	93.0 (89.0;97.0)	70.0 (61.0;85.0)	H=27.73; p<0.001	U=192.0; p=0.88;	U=62.0; p<0.001;	U=58.0; p<0.001
Total Difference Extent (Fixed%)	0.0 (0.0;1.0)	1.0 (0.0;4.0)	3.0 (0.0;6.0)	H=4.59; p=0.1	U=152.0; p=0.21;	U=156.0; p=0.06;	U=232.0; p=0.26;
Total Difference Extent (reversibility,%)	5.0 (3.0;10.0)	4.0 (2.0;11.0)	26.0 (15.0;30.0)	H=19.64; p=0.0001	U=174.0; p=0.52;	U=94.0; p=0.0008;	U=92.0; p=0.00006;

Примечание - SSS - сумма баллов нарушения перфузии миокарда на нагрузке; Total Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS - сумма баллов нарушения перфузии миокарда в покое; Total Rest Extent - площадь дефекта перфузии в покое; SDS - разница в сумме баллов нарушения перфузии миокарда между нагрузкой и покоем; Total Difference Extent (Nml%) – площадь интактного миокарда; Total Difference Extent (Fixed%) - площадь стабильного дефекта перфузии; Total Difference Extent (reversibility%) – площадь переходящего дефекта перфузии

Пациенты со стенозами менее 40%, по отношению к пациентам со стенозами более 70% демонстрировали достоверно меньшие значения всех показателей нарушения миокардиальной перфузии, за исключением площади стабильного дефекта перфузии. Пациенты со стенозами >70%, по отношению к пациентам с пограничными стенозами продемонстрировали достоверно большие значения всех показателей нарушения миокардиальной перфузии, за исключением SRS, Total Rest Extent, а также Total Difference Extent (Fixed%). То есть вполне ожидаемо были

выявлены достоверно большие значения практически всех сцинтиграфических показателей в группе пациентов со стенозами коронарных артерии $\geq 70\%$ по сравнению с пациентами, имеющим ангиографически незначимые сужения. Группа пациентов со стенозами $\geq 70\%$ достоверно отличалась от группы пограничных стенозов по всем сцинтиграфическим индексам, за исключением тех из них, которые отражают нарушение перфузии в состоянии функционального покоя.

Корреляционный анализ нарушений миокардиальной перфузии и интегральных КТ индексов поражения коронарных артерий.

Установлено, что Segment Involvement Score имеет слабой силы корреляцию с SSS ($r=0.23$; $p=0.02$), Total Stress Extent ($r=0.20$; $p=0.04$), SRS ($r=0.25$; $p=0.02$), SDS ($r=0.27$; $p=0.01$), Total Difference Extent (Nml%) ($r=-0.44$; $p<0.001$), Total Difference Extent (reversibility%) ($r=0.33$; $p=0.003$).

Segment Stenosis Score имеет место слабой и средней силы корреляционные связи с SSS ($r=0.37$; $p=0.0002$), Total Stress Extent ($r=0.33$; $p=0.0008$), SRS ($r=0.35$; $p=0.001$), SDS ($r=0.37$; $p=0.0006$), Total Difference Extent (Nml%) ($r=-0.53$; $p<0.001$), Total Difference Extent (reversibility%) - ($r=0.40$; $p=0.0002$);

При анализе взаимосвязи между интегральными индексами тяжести коронарного атеросклероза и показателями нарушения миокардиальной перфузии по отдельным группам установлены следующие зависимости.

В группе пациентов со стенозами $<40\%$: Segment Involvement Score коррелировал с Total Rest Extent ($r=-0.56$; $p=0.001$); Extent Fixed ($r=-0.52$; $p=0.006$). Segment Stenosis Score также коррелировал с Total Rest Extent ($r=-0.54$; $p=0.002$) и Total Difference Extent (Fixed%) ($r=-0.52$; $p=0.006$);

В группе пограничных стенозов (40-69%) Segment Involvement Score коррелировал с Total Rest Extent ($r=0.73$; $p=0.00009$); SDS ($r=0.44$; $p=0.03$); Total Difference Extent (Nml%) ($r=-0.64$; $p=0.001$); Total Difference Extent (Fixed%) ($r=0.54$; $p=0.009$). Segment Stenosis Score также коррелировал с Total Rest Extent ($r=0.71$; $p=0.0001$); SDS ($r=0.53$; $p=0.01$); Total Difference Extent (Nml%) ($r=-0.66$; $p=0.0006$); Total Difference Extent (Fixed%) ($r=0.48$; $p=0.02$).

В группе пациентов со стенозами $\geq 70\%$ Segment Involvement Score достоверно не коррелировал ни с одним сцинтиграфическим показателем. При этом Segment Stenosis Score коррелировал с SSS ($r=0.47$; $p=0.007$); Total Stress Extent ($r=0.37$; $p=0.04$); SDS ($r=0.41$; $p=0.02$).

Также была выявлена взаимосвязь между интегральными индексами тяжести коронарного атеросклероза и показателями миокардиальной перфузии по отдельным сосудистым бассейнам. Так, в бассейне ПНА Segment Involvement Score коррелировал с SSS ($r=0.36$; $p=0.0008$), Stress

Extent ($r=0.22$; $p=0.04$), SRS ($r=0.46$; $p=0.0006$), SDS ($r=0.37$; $p=0.002$), Difference Extent (Nml%) (-0.31 ; $p=0.01$), Difference Extent (reversibility%) ($r=0.37$; $p=0.002$). Segment Stenosis Score достоверно коррелировал с SSS ($r=0.40$; $p=0.0001$), Stress Extent ($r=0.26$; $p=0.01$), SRS ($r=0.44$; $p=0.0001$), SDS ($r=0.38$; $p=0.001$), Difference Extent (Nml%) ($r=-0.35$; $p=0.003$), Difference Extent (reversibility%) ($r=0.38$; $p=0.001$).

В бассейне ОА корреляций между Segment Involvement Score и индексами нарушения миокардиальной перфузии выявлено не было. Segment Stenosis Score коррелировал только с Rest Extent ($r=0.33$; $p=0.004$).

В бассейне ПКА Segment Involvement Score коррелировал с Stress Extent ($r=0.33$; $p=0.002$), Rest Extent ($r=0.24$; $p=0.04$), SDS ($r=0.33$; $p=0.004$), Extent Normal ($r=-0.35$; $p=0.003$), Extent reversibl ($r=0.26$; $p=0.03$). В бассейне ПКА Segment Stenosis Score коррелировал с SSS ($r=0.27$; $p=0.01$), Stress Extent ($r=0.35$; $p=0.001$), SRS ($r=0.3$; $p=0.01$), Rest Extent ($r=0.35$; $p=0.003$), SDS ($r=0.27$; $p=0.02$), Difference Extent (Nml%) ($r=-0.38$; $p=0.001$), Difference Extent (Fixed%) ($r=0.31$; $p=0.01$), Difference Extent (reversibility%) ($r=0.25$; $p=0.03$).

При анализе взаимосвязи интегральных КТ индексов атеросклеротического поражения коронарных артерий установлено, на нарушение миокардиальной перфузии большее значение оказывает суммарная степень стенозирования, нежели число стенозов коронарных артерий. В то же время, из представленных результатов следует, что эти корреляционные связи имеют слабую и среднюю силу. Это подтверждает высказанную в исследовании FAME концепцию о том, что степень стенозирования коронарных артерий [208] и выраженность ишемии имеют определенную диссоциацию.

В группе пациентов со стенозами менее 40% при анализе зависимости между нарушением миокардиальной перфузии и количеством пораженных сегментов коронарного русла обращает внимание наличие обратных взаимосвязей только с теми показателями миокардиальной перфузии, которые отражают ее нарушение в покое. Вероятно, это обусловлено тем, что в этой группе пациентов число пораженных сегментов никак не связано с наличием преходящей ишемии. В то же время в данной группе интегральный индекс стенозирования КА достоверно прямо пропорционален связан с площадью преходящего дефект перфузии, максимальное значение которого в данной группе составляло 10% (таблица 6.3).

В группе пациентов со стенозами менее 40-69% оба интегральных КТ индекса коронарного атеросклероза продемонстрировали средней силы корреляции со скintiграфическими показателями, отражающими как нарушение перфузии в покое, так и стресс-индуцированную ишемию. По всей видимости, именно при сужении КА от 40 до 69% прогрессирование атеросклероза оказывает наибольшее влияние на миокардиальную перфузию.

В группе пациентов со стенозами более 70% была выявлена взаимосвязь интегрального показателя стенозирования коронарного русла с размером дефекта перфузии на нагрузке и выраженностью преходящей ишемии.

При анализе по отдельным сосудистым регионам, наиболее тесные взаимосвязи были выявлены между интегральным индексом стенозирования коронарного русла и показателями миокардиальной перфузии в бассейне передней нисходящей и правой коронарных артерий. В бассейне огибающей артерии такие взаимосвязи практически отсутствовали, что связано, вероятнее всего с тем, что большинство (86%) пациентов в настоящей выборке имели правый тип коронарного кровоснабжения.

Таким образом, при анализе взаимоотношения между степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий и нарушением миокардиальной перфузии были выявлены следующие закономерности. Пациенты с ангиографически пограничными стенозами отличаются от таковых со значимыми стенозами по сцинтиграфическим индексам, характеризующим степень нарушения микроциркуляции сердечной мышцы на фоне фармакологически индуцированной вазодилатации. Нарушения миокардиальной перфузии определяются в большей степени выраженностью стенозирования коронарного русла, чем количеством стенозов как таковых. Наибольшая взаимосвязь между состоянием миокардиальной перфузии и атеросклеротическим поражением КА была выявлена в группе пациентов, имеющих ангиографически пограничные стенозы в передней нисходящей и правой коронарных артериях.

По данной подзадаче исследования продолжают. Необходимо увеличить выборку пациентов с целью детального анализа особенностей КТ анатомии коронарных артерий и морфологии атеросклеротических бляшек при различных вариантах нарушения миокардиальной перфузии.

6.1.2. Состояние резерва миокардиального кровотока при многососудистом поражении коронарного русла и при пограничных стенозах венечных артерий

Ранее было убедительно доказано, что одним из ключевых макропоказателей, определяющих функцию сердца, являются резерв коронарного, миокардиального кровотока и перфузии, отражающие нарушение равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями миокарда. До недавнего времени прямое изучение качественных и количественных характеристик кровотока в магистральных коронарных артериях и миокарде было возможно только с помощью инвазивной интракоронарной ультразвуковой доплерографии и флоуметрии, а определение гемодинамической значимости поражения – с помощью оценки

фракционного резерва. В связи с этим, неинвазивное изучение физиологических особенностей коронарного кровотока, микроциркуляции и резерва, а также миокардиального резерва и его патологических изменений при одно- и многососудистом стенозировании магистральных коронарных артерий различной выраженности представляет собой актуальность задачу современной кардиологии и лучевой диагностики. Это и явилось целью данного фрагмента нашего исследования.

Материалы и методы

Характеристика пациентов. На базе НИИ кардиологии (г. Томск) были обследованы 16 больных ИБС (ср. возраст 67 ± 5 лет, 13 мужчин, 3 женщины) с диагностированным, по результатам инвазивной коронарографии, многососудистым поражением коронарных артерий (КА). Критериями включения в группу с многососудистым поражением коронарных артерий являлись: 1) стенокардия напряжения II-IV функционального класса (по Канадской классификации); 2) наличие, по данным инвазивной коронароангиографии, стенозов $\geq 50\%$ в бассейнах двух и более коронарных артерий. Критериями исключения являлись: 1) сахарный диабет I и II типов; 2) наличие постинфарктных аневризм ЛЖ; 3) острый коронарный синдром; 4) нестабильная стенокардия; 5) желудочковые нарушения ритма сердца высоких градаций (по В. Lown); 6) наличие атриовентрикулярной блокады II и III степеней.

Группу сравнения составили 9 здоровых добровольцев (ср. возраст 25 ± 4 ; 7 мужчин, 2 женщины) без наличия факторов риска сердечной патологии и с низкой клинической вероятностью ИБС ($< 15\%$) [209].

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ кардиологии. Все пациенты были письменно проинформированы о цели, и возможных рисках исследования и дали согласие на его проведение.

Инвазивная коронароангиография. Для оценки выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла всем больным ИБС была выполнена инвазивная коронароангиография (КАГ) с помощью установки Axiom Artis Interventional Lab (Siemens) по стандартной методике [210].

Сцинтиграфические исследования.

За 12 часов до проведения динамической ОФЭКТ сердца и перфузионной сцинтиграфии миокарда пациентам рекомендовали исключить употребление содержащих кофеин напитков и/или медикаментов. Не менее чем за 2 часа до процедуры пациенты воздерживались от приема пищи. Непосредственно перед началом исследования, в локтевую вену обследуемого устанавливали внутривенный периферический катетер.

Все сцинтиграфические исследования выполняли на гамма-камере Discovery NM/CT 570с (GE Healthcare). Изображения были записаны с использованием низкоэнергетического мультипинхол-коллиматора в 19 проекций в матрицу 32×32 пикселя (размер пикселя 4 мм). Центр энергетического окна был установлен на фотопик 99mTc – 140 кЭв; энергетическое окно было симметричным, его ширина составила 20%.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда. В качестве РФП для перфузионной сцинтиграфии миокарда использовали ^{99m}Tc-МИБИ (Технетрил, ООО «Диамед») в дозе 900 МБк для исследования на фоне нагрузки (*фармакологический стресс-тест с аденозинтрифосфатом*) и 200 МБк – в условиях функционального покоя [200, 211]. Запись сцинтиграфического изображения была выполнена без ЭКГ синхронизации через 90 минут после инъекции РФП. Продолжительность записи составила 10 мин.

Нативные данные, полученные в ходе исследования миокардиальной перфузии были обработаны в специализированной программе Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA) с использованием срезов по короткой и длинной осям сердца, а также 17-сегментарной полярной карты ЛЖ, нормализованной к 100% [200]. Нарушения миокардиальной перфузии на пике фармакологического стресс-теста и в покое оценивали по общепринятой методике [200, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**12] в баллах. При этом значение <4 баллов расценивали как норму; 4-8 – как легкое; 9-13 – как умеренное; >13 – как тяжелое нарушение миокардиальной перфузии.

Методика оценки резерва миокардиального кровотока. Для определения резерва миокардиального кровотока всем пациентам была выполнена динамическая ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-Технетрилом в состоянии функционального покоя и на фоне фармакологического стресс-теста [213] (рисунок 6.1).

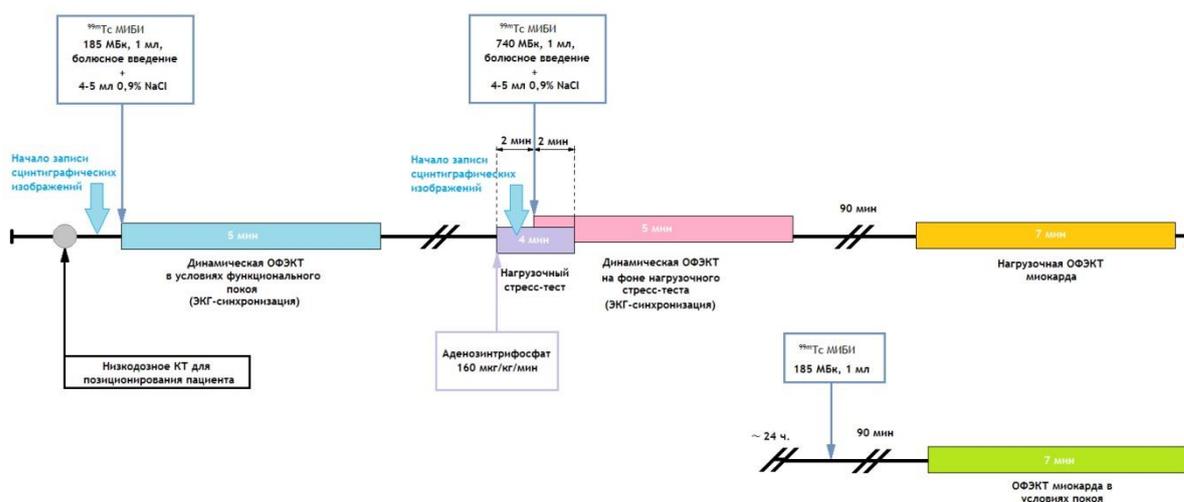


Рисунок 6.1 - Схема проведения сцинтиграфического исследования.

Позиционирование области сердца пациента относительно центра поля зрения гамма-камеры осуществляли на основании индивидуальных топографо-анатомических данных, полученных при проведении низкодозной (100 кЭв; 200 мАс) компьютерной томографии органов грудной клетки.

Сцинтиграфическую оценку резерва миокардиального кровотока выполняли в два этапа. На первом этапе, в состоянии функционального покоя, проводили запись прохождения болюса радиофармпрепарата (РФП) по камерам и миокарду ЛЖ. Для этого через внутривенный периферический катетер болюсно вводили ^{99m}Tc -Технетрил в объеме 1 мл и дозе 185 МБк. Сбор данных начинали непосредственно в момент введения РФП. Регистрацию динамических томосцинтиграмм проводили в режиме «List Mode», который позволяет ретроспективно реконструировать серии динамических и статических томосцинтиграмм из массива первичных данных [214].

Непосредственно после окончания сбора данных начинали второй этап исследования, на котором выполняли запись прохождения болюса РФП по камерам сердца и миокарду ЛЖ, на фоне фармакологического теста (*описан ниже*). Объем болюса радиофармацевтического препарата составлял 1 мл, дозовая активность – 715 МБк. Четырехкратное увеличение дозы введения индикатора на втором этапе исследования было необходимо для нивелирования радиоактивности кровяного пула после предыдущего исследования.

Время сбора данных на каждом этапе исследования составило 360 с, что было достаточным для регистрации прохождения радиоактивного индикатора по камерам сердца и накопления его в миокарде ЛЖ [199, 213].

Фармакологический стресс-тест. Все пациентам была выполнена фармакологическая проба с аденозинтрифосфатом (АТФ), который вводили внутривенно в дозе 160 мкг/кг/мин в течение 4 минут. Внутривенную инъекцию РФП выполняли в конце 2-й минуты инфузии фармацевтического стресс-агента [196], после чего продолжали введение АТФ еще 2 минуты. Выполнение фармакологического стресс-теста не сопровождалось появлением атриовентрикулярных блокад, депрессий сегмента ST и другими негативными событиями.

Обработка результатов исследования. При помощи специализированного программного обеспечения (GE Alcyone: Dynamic Analysis Tool) из массива первичных данных формировали две серии аксиальных изображений: 1) группа из 64 динамических томосцинтиграмм (длительность кадра 2,2 с), отражающих прохождение болюса РФП по полости и миокарду ЛЖ с 1 по 150 секунды исследования; 2) серия статических томосцинтиграмм, отображающих накопление радиофармпрепарата в стенках ЛЖ.

Следующий этап обработки данных включал анализ статических и динамических изображений, с построением на их основе графиков «активность-время» для зон интереса, соответствующих полости и стенкам (передней, задней, боковой, перегородке и верхушке) ЛЖ. На основе полученных графиков определяли среднее значение счета импульсов с каждой зоны интереса миокарда, а также интегральную активность РФП в полости ЛЖ. Данные расчёты производили дважды - для исследований в условиях функционального покоя и на фоне фармакологического стресс-теста. Индекс резерва миокардиального кровотока (иРМК) определяли следующим образом:

$$\text{иРМК} = (C_s/S_s)/(C_r/S_r)$$
, где: иРМК — индекс резерва миокардиального кровотока; C_s — среднее значение счета импульсов с области миокарда ЛЖ при проведении фармакологического стресс-теста; S_s — интегральная активность РФП в полости ЛЖ, зафиксированная при проведении фармакологического стресс-теста; C_r — среднее значение счета импульсов с области миокарда ЛЖ в условиях функционального покоя; S_r — интегральная активность РФП в полости ЛЖ, зафиксированная в условиях функционального покоя.

Указанный индекс рассчитывали для левого желудочка в целом, а также для каждого региона (передняя, боковая, перегородочная стенка и верхушка) в отдельности.

Статистическая анализ данных

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ Statistica 10, SPSS 18.0 и MedCalc 12.1.14.0. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения (по критерию Колмогорова-Смирнова), в связи с чем представлены в виде медианы и квантилей Me (Q_{25} - Q_{75}). Достоверность межгрупповых различий оценивали в соответствии с непараметрическим критерием Mann-Whitney. Для нахождения дифференциальной границы (Cut-off Value) между исследуемыми величинами в независимых выборках проводили ROC-анализ с построением ROC-кривых. Для определения разницы в частоте встречаемости качественных признаков в группах использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам выполненной КАГ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий медианные значения степени сужений коронарных артерий составили для ствола ЛКА 65% (50;70%), ПНА – 75% (50;75%), ОА – 70% (30;75%), ПКА – 75% (50;75%), что говорит о выраженных атеросклеротических изменениях коронарного русла.

По данным перфузионной сцинтиграфии миокарда, медианное значение размера дефекта перфузии на фоне фармакологического стресс-теста у пациентов с многососудистым поражением было статистически значимо большим, по сравнению с таковым в группе здоровых добровольцев

– 6 (2-11) и 2 (0-4) баллов, соответственно. В то же время, согласно общепринятым представлениям, значение данного показателя в группе пациентов с многососудистым поражением, следует интерпретировать как легкой степени выраженности [200]. Столь малый размер дефекта перфузии у таких пациентов может быть объяснен равномерным снижением аккумуляции перфузионного агента в бассейнах всех коронарных артерий. В этой связи, изучение состояния миокардиальной перфузии у пациентов с многососудистым поражением КА должно базироваться на методиках, позволяющих получить количественные данные о миокардиальной кровотоке и резерве.

При выполнении динамической ОФЭКТ миокарда по протоколу нагрузка-покой было установлено, что медианное значение индекса резерва миокардиального кровотока ЛЖ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий по отношению к группе здоровых добровольцев, было достоверно более низким – 1,39 (1,12-1,69) и 1,86 (1,59; 2,2), соответственно. Статистически значимое снижение иРМК в группе пациентов с многососудистым поражением, по отношению к лицам без коронарного атеросклероза, было выявлено и при анализе значений данного показателя по отдельным регионам ЛЖ (таблица 6.4).

Таблица 6.4 - Значения индекса резерва миокардиального кровотока в группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и в контрольной группе

Регионы ЛЖ	Индекс резерва миокардиального кровотока, Ме (Q ₂₅ -Q ₇₅)		
	Группа пациентов с многососудистым поражением КА	Группа здоровых добровольцев	Уровень статистической значимости (Mann-Whitney)
Верхушка	1,3 (1,0-1,76)	1,83 (1,65- 2,04)	p=0.03
Боковая стенка	1,54 (1,12-1,73)	2,13 (1,42-2,31);	p=0.01
Передняя стенка	1,27 (1,0-1,7)	1,65 (1,19-1,98);	p=0.02
Перегородка	1,25 (0,93-1,77)	2,1 (1,76-2,2)	p=0.01

Примечание - Ме – медиана; Q₂₅ – 25 квартиль; Q₇₅ – 75 квартиль; p – уровень статистической значимости

Таким образом, по данным динамической ОЭФКТ установлено, что у больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий, имеет место снижение резерва миокардиального кровотока. В то же время, при визуальной оценке перфузии миокарда, отмечаются весьма умеренные нарушения. Это может быть связано с одной стороны с равномерно сниженным накоплением РФП всеми отделами миокарда ЛЖ, а с другой – с хорошо развитой системой коллатералей.

Исследования по данной подзадаче продолжаются. Необходимо расширить группу пациентов с многососудистым поражением КА. Продолжается формирование группы пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий.

Выводы

1. По данным МКСТ-ангиографии коронарных артерий и сцинтиграфии миокарда с количественной оценкой дефектов перфузии, миокардиального кровотока и резерва было установлено, что нарушения миокардиальной перфузии определяются в большей степени выраженностью стенозирования коронарного русла, а не количеством стенозов.
2. Больные с ангиографически значимыми и пограничными стенозами отличаются по сцинтиграфическим индексам, характеризующим степень нарушения микроциркуляции сердечной мышцы на фоне фармакологически индуцированной вазодилатации.
3. Наиболее тесная взаимосвязь между состоянием миокардиальной перфузии и атеросклеротическим поражением КА выявлена в группе с ангиографически пограничными стенозами ПНА и ПКА.
4. Выявлено значимое снижение резерва миокардиального кровотока во всех регионах ЛЖ у больных с многососудистым поражением коронарных артерий по сравнению со здоровыми добровольцами, в отличие от незначительных различий между группами по перфузии миокарда вследствие феномена «сбалансированной ишемии».

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

7.1 Механизмы нарушений основных электрических свойств миокарда (автоматизма, возбудимости и проводимости) при рефрактерных желудочковых аритмиях у детей раннего возраста и их динамика под влиянием и после радиочастотной абляции, выполняемой эндоваскулярно.

Раздел 7 при планировании был представлен 3 отдельными подразделами: двумя клиническими у детей и подростков и одним экспериментальным. Поскольку отчет представлен за первый год работы, полноценный фрагмент реализован в рамках одного подраздела, касающегося динамики электрических свойств миокарда после радиочастотной абляции аритмий у детей дошкольного возраста. По остальным подразделам продолжается набор материала, и они будут представлены в последующие годы.

Помимо общих патогенетических механизмов развития и прогрессирования ССЗ представляет интерес изучение селективных особенностей отдельных нозологических форм у разных категорий больных, в частности, нарушений ритма сердца. В последние годы получено немало данных, касающихся патогенеза, электрофизиологии, диагностики и клинического значения аритмий у детей. Однако в настоящее время имеется ряд малоизученных и нерешенных вопросов в этой области, и основные противоречия фокусируются вокруг тахикардий раннего детского возраста. Течение, прогноз и механизмы формирования отдельных форм нарушений сердечного ритма у этой категории пациентов имеют существенные особенности, отличающие их от остальной детской популяции и вызывающие разногласия в медицинском сообществе в отношении стратегии управления патологией. Это обусловлено медикаментозной рефрактерностью тахикардий, частым развитием проаритмогенных эффектов антиаритмической терапии, сложностью дозирования таблетированных антиаритмиков, отсутствием четких показаний к интервенционным методам лечения.

Так, современные направления в лечении аритмий включают медикаментозную антиаритмическую терапию, катетерные методики (радиочастотную катетерную абляцию (РЧА), криодеструкцию), применение электрокардиостимуляторов с антитахикардическими функциями, имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов для профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях, кардиохирургические технологии при неэффективности медикаментозных и катетерных методов лечения. И если последние методы лечения применяются в ограниченных, строго определенных клинических ситуациях, то в отношении выбора лечения между медикаментозной терапией и катетерными

абляциями нет единства в медицинском сообществе на протяжении последних десятилетий [215, 216, 217].

Возможности проведения РЧА, особенно в возрастной категории детей до 5 лет, до настоящего времени дискутируются специалистами вследствие высокого риска осложнений процедуры и неизученных отдаленных результатов интервенционного лечения.

Возможные риски процедуры РЧА у детей связаны с пункцией и катетеризацией сосудов (гематома, перфорация артерий, артериовенозная фистула, тромбоз глубоких вен), катетерными манипуляциями в сердце (повреждение клапанов, коронарных артерий, перфорация коронарного синуса или стенки миокарда, тромбоз), радиочастотным воздействием (АВ-блокада, перфорация миокарда, спазм и окклюзия коронарных артерий), лучевой нагрузкой и анестезией. Основные проблемы и потенциальные риски процедуры ассоциированы с проведением электрофизиологических катетерных манипуляций у детей первых лет жизни [218, 219-222]. Выделяют ряд особенностей при проведении РЧА у маленьких детей: необходимость общей анестезии, использование минимального количества электродов, «щадящие» энергетические характеристики (радиочастотного) РЧ - воздействия [215]. Ситуация осложняется отсутствием абляционных электродов, соответствующих анатомии детского сердца.

Есть данные, что у детей до 3 лет и весом менее 15 кг частота осложнений превышает 10% и контрастирует с контингентом детей старше 3 лет, у которых частота осложнений составляет менее 1% [215, 216, 217].

Учитывая заявленный ранее повышенный риск РЧА у детей раннего возраста, электрофизиологи с большим нежеланием выполняют катетерные вмешательства у данной категории пациентов, поэтому дети с массой тела менее 15 кг составляют лишь 6% в структуре педиатрического регистра РЧА [223]. Определены два фактора, способствующие выбору выжидательной тактики в отношении тахикардий у детей раннего возраста: 1. Риск осложнений и неблагоприятных эффектов абляции; 2. Благоприятный прогноз аритмии при отсутствии абляции, склонность к спонтанным ремиссиям у большого числа пациентов [224].

Однако уже в начале 90-х годов прошлого столетия опубликован положительный опыт использования РЧА для лечения суправентрикулярных тахикардий (СВТ) у маленьких детей с высокой эффективностью и сопоставимым по количеству осложнений с более старшими детьми [225]. Радиочастотная абляция показала ряд преимуществ перед антиаритмической терапией, поскольку является радикальным методом лечения аритмий и приводит к полному восстановлению здоровья у детей без структурного заболевания сердца. При неэффективности медикаментозной терапии тахиаритмий и развитии аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) большинство авторов предлагает использовать РЧА у детей независимо от возраста.

Еще одним серьезным сдерживающим фактором для расширения показаний к РЧА у детей, и особенно детей раннего возраста, является нерешенный в течение многих лет вопрос об отдаленных последствиях радиочастотных воздействий на растущие детские сердца [215, 225, 223]. Экспериментальные данные, опубликованные J.P. Saul и соавт. в 1994 году, показали, что у ягнят в зоне РЧ воздействия формируется локальная зона фиброза, которая, в отличие от взрослых, может иметь неровные края и увеличиваться в процентном отношении к нормальному миокарду в отдаленные сроки [218]. Несмотря на то, что данные экспериментальные находки не нашли свое продолжение в последующих клинических исследованиях, они в значительной степени определяют ограничения в выборе РЧА в качестве метода лечения у детей раннего возраста. Возможно, доказанный в экспериментальных исследованиях рост зоны коагуляционного некроза у молодых животных, связан с различием параметров РЧ воздействий в эксперименте и клинике. Так, в обсуждаемых выше публикациях для РЧ воздействий у молодых животных использовались катетеры размером 6 – 7 Fr, максимальная температура составляла 60° - 70°, продолжительность аппликаций составляла 30 - 60 секунд [226, 227, 228], тогда как при выполнении РЧА детям раннего возраста данные параметры являются существенно более щадящими.

На сегодняшний день нет клинических данных, демонстрирующих с помощью существующих методов визуализации очаги радиочастотного повреждения в миокарде и динамику этих очагов по мере роста пациентов, которые в раннем возрасте подверглись РЧА. В единственной публикации Kolditz D.R. и соавт. [229] описывают усиление эхо-сигнала («echodense») в левом предсердии размером 2×3 мм, выявленное сразу после РЧА у недоношенного новорожденного весом 2 кг. Однако позже при проведении контрольной эхокардиографии через 3 месяца после процедуры данная находка не обнаруживалась.

В настоящее время не существует общепринятых показаний к проведению РЧА у детей, специалисты разных аритмологических центров определяют их, исходя из собственного опыта. Эта неопределенность поддерживается отсутствием единых рекомендаций к проведению инвазивных процедур у детей с аритмиями, а ведущими мировыми электрофизиологами в различных публикациях и руководствах класс показаний к катетерному лечению медикаментозно-рефрактерных аритмий у детей до 5 лет варьирует от I класса (абсолютно показано) до IIIВ класса (скорее вредна, относительно противопоказана) [230-233]. Развитие технологий и данные новых клинических исследований постоянно стимулируют пересмотр показаний для катетерной аблации.

С начала функционирования Педиатрического регистра РЧА одним из показаний для процедуры был выбор пациента (родителей), связанный с нежеланием получать длительную антиаритмическую терапию [234]. 58% процедур выполняли из-за активного выбора РЧА

пациентами и их родителями как радикального метода лечения аритмий [235]. И даже среди пациентов в возрасте до 5 лет и весом менее 15 кг у 5% пациентов РЧА выполнена из-за выбора родителями данного метода лечения при возможной антиаритмической терапии [236]. То есть еще в период накопления опыта РЧА, в начале 90-х годов, появилась группа детей, которым РЧА выполняли без предварительной антиаритмической терапии [237, 238].

Вместе с тем, не вызывает сомнений факт, что существует категория детей раннего возраста с медикаментозно-рефрактерными тахикардиями, сопровождающимися гемодинамическим компромиссом, у которых РЧА является единственно возможным методом лечения. По мнению A.D. Blafox и соавт., эффективность и безопасность медикаментозной терапии аритмий в этой группе невысока [239]. S.N. Weindling и соавт. полагают, что РЧА показана приблизительно 7% детей с медикаментозно-рефрактерными суправентрикулярными тахикардиями в возрасте до 1 года [240]. Именно эта категория пациентов фигурирует в многочисленных публикациях, свидетельствующих о том, что опыт РЧА у детей раннего возраста продолжает накапливаться и совершенствоваться [241, 242, 243, 244, 245, 246]. Несмотря на то, что результаты РЧА у детей в возрасте до 1,5 лет и весом менее 15 кг представлены только в одном мультицентровом исследовании – Педиатрическом регистре РЧА, в остальном это опыт отдельных аритмологических центров, можно считать, эффективность и безопасность РЧА у маленьких детей не уступает аналогичным показателям у старших детей. Данный факт объясняется тем, что процедура РЧА этой категории пациентов проводится только опытными электрофизиологами в ведущих аритмологических центрах. А опыт аритмологического центра является одним из факторов эффективности РЧА у детей раннего возраста и число таких центров в мире ограничено [241, 242, 247].

К факторам, определяющим безопасность РЧА у маленьких детей, относятся использование минимального количества диагностических электродов, «щадящие» температурные и энергетические характеристики и минимально возможное количество РЧ аппликаций, деликатные манипуляции катетером [242]. Важным условием является оснащение электрофизиологических лабораторий необходимыми для данной категории пациентов расходными материалами и оборудованием. Следует отметить, что последние факторы существенно отстают и, в определенной мере, ограничивают развитие детской инвазивной электрофизиологии, что отчасти объясняется немногочисленностью нуждающихся в выполнении РЧА маленьких детей и незаинтересованностью фирм в производстве данных материалов [248].

Еще одной нерешенной проблемой остаются возможные «радиационные» осложнения в отдаленном послеоперационном периоде, связанные с прололнгнированной лучевой экспозицией в процессе внутрисердечного электрофизиологического исследования (ВС ЭФИ) и РЧА. По

данным Kovoog P. и соавт., риск возникновения злокачественных новообразований увеличивается на 0,03% в результате каждые 60 минут флюороскопии [249]. По данным Wong K.T. и соавт., представивших десятилетний опыт РЧА у 103 детей, время флюороскопии в процессе ВС ЭФИ и РЧА составляло 71.0 ± 45.3 мин [250]. Навигационные системы, использующие электроанатомический принцип картирования, позволяют повысить точность топической диагностики аритмии, а их нефлюороскопический подход - снизить время рентгеноскопии. Представляется перспективным использование навигационного картирования в детской популяции, однако ее использование у детей раннего возраста ограничено отсутствием картирующих электродов малого диаметра и применяется преимущественно у детей весом более 15 кг [251]. Опыт использования трехмерного картирования у детей раннего возраста представлен в единичных публикациях [252, 253]. Показания к CARTO-абляции тахикардий у данной категории пациентов будут расширены после накопления опыта, совершенствования оборудования.

Таким образом, неопределенность критериев риска осложнений, факторов, способствующих формированию, манифестации и прогностически значимого течения аритмий у детей раннего возраста, индивидуальных подходов к терапии, отсутствие в литературе четких показаний к проведению инвазивного лечения с учетом возраста ребенка указывают на важность дальнейших исследований в этой области. Это и явилось целью данного подраздела нашего исследования.

Материал и методы исследования

Характеристика пациентов. Выполнено 120 процедур РЧА 95 пациентам дошкольного возраста с различными типами аритмий (таблица 7.1). В исследование было включено 55 мальчиков (55/95; 57,9%) и 40 девочек (40/95; 42,1%). Все пациенты разделены на возрастные группы: дети до 1 года – 15 человек (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%) (рисунок 7.1).

Основными показаниями к РЧА явились наличие симптомной аритмии, проявлений аритмогенной кардиомиопатии (АКМП), клинических симптомов сердечной недостаточности, медикаментозная рефрактерность аритмии. Эхокардиографические признаки АКМП имели место у 68 (68/95; 71,6%) пациентов, клинические признаки сердечной недостаточности – у 34 (34/95; 35,8%) детей, из них ФК II – у 21 (21/95; 22,1%) пациента, ФК III – у 11 (11/95; 11,6%), ФК IV – у 2 (2/95; 2,1%) детей. У 6 детей в возрасте от 5 до 7 лет показанием к РЧА аритмии послужил выбор родителями радикального метода лечения аритмии при нежелании получать профилактическую антиаритмическую терапию, а так же ограничивать детей в занятиях физкультурой и спортом.

Таблица 7.1 - Базовая характеристика пациентов и механизмы тахикардии по данным ВС ЭФИ и РЧА

Показатель	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%
ПТ (n; %)	28; 29,5%
АВУРТ (n; %)	6; 6,3%
Желудочковая тахикардия (n; %)	7; 7,4%
ЖЭС, НЖЭС (n; %)	4; 4,2%

Примечание - Здесь и далее - АВУРТ – атриовентрикулярная узловая тахикардия, ПТ-предсердная тахикардия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, НЖЭС - наджелудочковая экстрасистолия

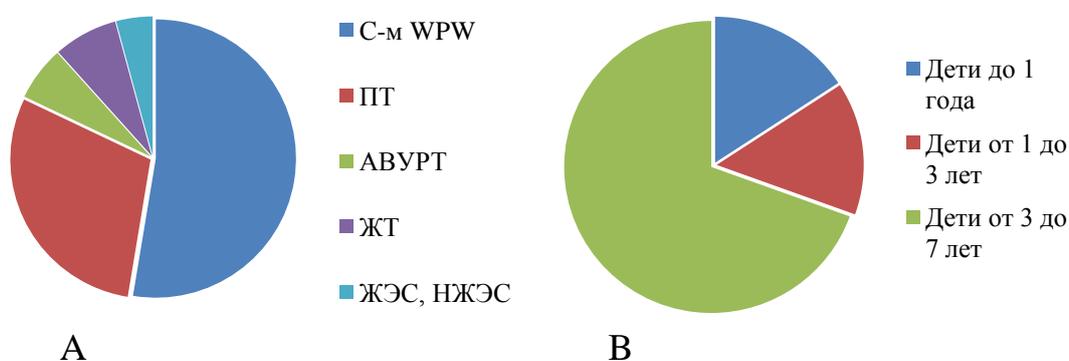


Рисунок 7.1 – Распределение различных нозологических форм аритмий (А) и возрастных групп (В) в структуре пациентов, подвергшихся РЧА.

Методика проведения РЧА

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ВС ЭФИ) и РЧА проводились на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Процедура РЧА проводилась с использованием электрофизиологических комплексов Элкарт II (Электропульс, Томск, Россия) и

BARD (LabSystem™ PRO EP Recording System, Bard Electrophysiology Division, United States). Всем детям вмешательство проводилось на фоне сбалансированной тотальной внутривенной анестезии, которая обеспечивалась постоянной инфузией 1% пропофола в дозе 7-10 мг/кг/ч и 0,005% фентанила 5-7 мкг/кг/ч. Пациентам в возрасте до 1 года при тахикардиях, сопровождающихся выраженной недостаточностью кровообращения и риске развития дыхательной недостаточности, процедура РЧА проводилась в условиях искусственной вентиляции легких. По методу Сельдингера пунктировали правую и левую бедренные вены, через которые проводили диагностические и аблационные электроды. При аблации аритмий проведение и установка электродов осуществлялись под флюороскопическим контролем. В зависимости от массы тела ребенка использовались следующие размеры электродов: 5Fr при массе тела до 10 кг, 6Fr при массе тела 10-15 кг, 7Fr при массе тела более 15 кг. У детей исследуемой возрастной группы количество вводимых электродов ограничивалось двумя – одного диагностического, в качестве которого использовали четырехполюсный Bard 5 Fr, и одного аблационного - Medtronic 5Fr SCXS Mariner™ с наконечником 4 мм.

Абляция с использованием трехмерного электрофизиологического нефлюороскопического картирования проводилась посредством системы CARTO (Biosense Webster, США). При использовании системы нефлюороскопического навигационного картирования применялись электроды NaviStar 7Fr с наконечником 4 мм. У детей весом менее 15 кг электроанатомическое картирование применялось после предварительной ультразвуковой оценки диаметра бедренных вен.

Если в процессе ВС ЭФИ тахикардия не индуцировалась, протокол исследования повторялся после внутривенного введения атропина сульфата 0,1% 0,02 мг/кг либо внутривенной инфузии изопротеренола в дозе 0,025-2 мг/кг/мин до увеличения частоты сердечного ритма пациента, превышающего исходные показатели не менее чем на 20%. После завершения процесса картирования аритмии, радиочастотные аппликации осуществляли, начиная с температуры 50°C и мощности от 10 до 20 W в течение 10 сек. Если абляция была успешной, аппликации продолжали до 30 сек. Если аритмия возобновлялась, максимальные температуру и мощность увеличивали до 55°C и 30W соответственно.

Если субстрат тахикардии локализовался в левых отделах сердца при отсутствии у пациента открытого овального окна, использовали ретроградный доступ через бедренную артерию или транссептальную пункцию при помощи транссептальной иглы Brockenbrough™ по стандартной методике под контролем трансторакальной либо чрезпищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) [40]. При проведении РЧА левосторонних субстратов аритмии и дополнительного предсердно-желудочкового соединения (ДПЖС) применялась гепаринотерапия в дозе 50 Ед/кг с

последующим приемом низких доз кардиомагнила в течение 3 недель для профилактики тромбоэмболических осложнений.

Непосредственным эффектом аблации считали исчезновение предсердной и желудочковой эктопии, отсутствие индуцируемости тахикардии и преэкситации в течение 30 минут, в том числе на фоне медикаментозной провокации атропином, мезатоном, изопротеренолом.

Результаты РЧА оценивались по следующим критериям: непосредственная и ближайшая эффективность, характеристика рецидивов и осложнений, особенности локализации аритмогенных зон, параметры радиочастотного воздействия, оценка маркеров повреждения миокарда и показателей внутрисердечной гемодинамики в результате радиочастотного воздействия. Представлен опыт применения навигационного картирования для катетерной аблации аритмий у детей. Для каждого из перечисленных аспектов приведен сравнительный анализ среди пациентов различных нозологических групп аритмий и возрастных групп.

Непосредственную эффективность определяли как отсутствие преэкситации, прекращение индуцируемости тахикардии, стойкое исчезновение эктопической активности в течение 30 минут после РЧА, в том числе при проведении провокационных фармакологических проб с симпатомиметиками и холинолитиками.

Ближайшую эффективность определяли как отсутствие симптомной аритмии, а так же преэкситации, пароксизмов атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (АВРТ) и АВУРТ, эктопической активности по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМЭКГ) в течение 8 суток после РЧА.

Биохимические методы исследования. Маркеры повреждения миокарда – тропонин I и белок-связывающий жирные кислоты (БСЖК) оценивались исходно, в первые 24 часа после выполнения РЧА и на 10-е сутки после РЧА.

Концентрацию кардиоспецифичного тропонина I в сыворотке определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (Biomerica, Германия). Определение сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, выполняли в плазме методом твердофазного иммуноферментного анализа («Nucult biotechnology», Нидерланды).

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 (p - достигнутый уровень значимости). Описание количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону, приводится в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1;Q3). Если количественные признаки имели нормальное распределение, описание их приводится в виде ($M \pm \sigma$). Сравнение двух независимых выборок проводили при помощи критерия Манна–Уитни,

трех и более – при помощи критерия Краскала-Уоллиса. При проведении множественных попарных сравнений выборок достигнутый в исследовании уровень значимости корректировался с учетом поправки Бонферрони. Динамику количественных признаков оценивали при помощи критерия Вилкоксона. Оценка взаимосвязи признаков проводилась при помощи корреляционного анализа (рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена).

Результаты и обсуждение результатов

Непосредственный эффект был достигнут у 89 (89/95; 93,7%) пациентов, среди них 46 детей с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), что составило 92% внутри группы детей с синдромом WPW (46/50), 27 (27/28; 96,4%) детей с предсердными тахикардиями, 6 (6/6; 100%) детей с АВУРТ, 7 (7/7; 100%) детей с желудочковыми тахикардиями и 3 (3/4; 75%) пациента с экстрасистолиями (рисунок 7.2). Непосредственная эффективность не имела статистической значимости среди детей различных нозологических и возрастных групп.

Результат РЧА был расценен как частично эффективный у двух пациентов (2/95; 2,1%). В первом случае у пациентки в возрасте 4 лет 9 месяцев с манифестным синдромом WPW было устранено антеградное, но сохранилось ретроградное проведение по правому парасептальному ДПЖС. Ретроградное проведение по ДПЖС устранить не удалось в связи с высоким риском развития атриовентрикулярной (АВ) блокады. Второй случай частично-эффективной РЧА имел место у пациента в возрасте 5 лет с правопредсердной экстрасистолией, сопровождающейся пробежками нестойкой предсердной тахикардии и признаками аритмогенной кардиомиопатии (АКМП) по данным ЭхоКГ. В результате РЧА достигнуто снижение предсердной эктопической активности с 25,6% до 10% и исчезновение эпизодов нестойкой предсердной тахикардии. Неэффективной процедура РЧА была только у 4 пациентов.

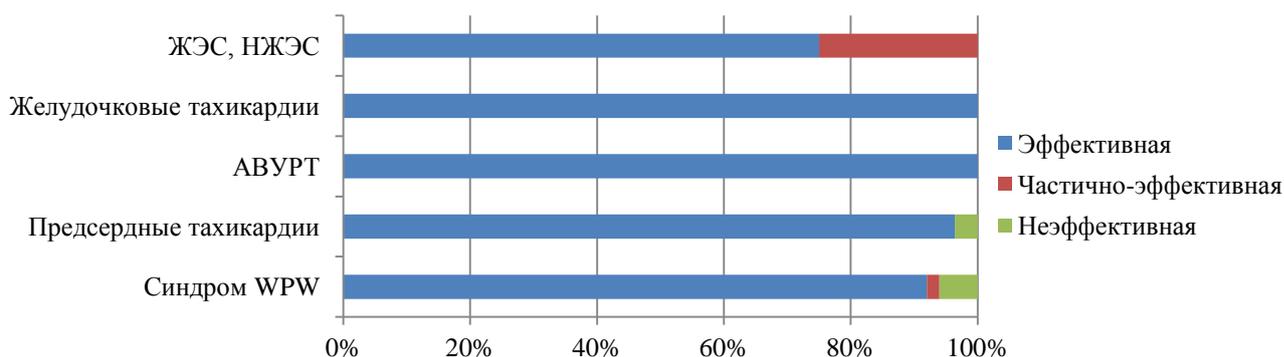


Рисунок 7.2 - Непосредственная эффективность РЧА у пациентов различных нозологических групп аритмий.

В ближайшем послеоперационном периоде, на 1-8 сутки после РЧА, у 9 пациентов отмечены рецидивы аритмии и преэкситации. В структуре нозологических форм аритмий у пациентов с ближайшими рецидивами преобладали предсердные тахикардии (6/9; 67,7%), у двух детей имел место синдром WPW (2/9; 2,2%), 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 – троим с предсердной тахикардией, двоим – с синдромом WPW и одному с желудочковой тахикардией. У других трех пациентов, несмотря на рецидив предсердной тахикардии, отмечалось значительное снижение предсердной эктопической активности, нормализация среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС), в связи с чем в данных клинических случаях показания для повторной РЧА отсутствовали и было рекомендовано динамическое наблюдение.

При анализе параметров РЧ воздействия при аблации аритмий у детей выявлены значительные различия в характеристиках воздействия в зависимости от возраста пациентов (таблица 7.2).

Таблица 7.2 - Параметры радиочастотного воздействия при аблации аритмий у детей различных возрастных групп

Параметр		Дети до 1 года (n=15)	Дети 1 - 3 лет (n=14)	Дети 3 – 7 лет (n=64)	p между группами
Время процедуры, мин	Me	180,0	150,0	100,0	0,001
	IQR	135,0-225,0	120,0 – 200,0	60,0-130,0	
Время рентгеноскопии, мин	Me	20,0	18,5	18,0	0,808
	IQR	11,0–31,0	10,0-45,0	10,0–34,0	
Макс. Т, °С	Me	55,0	57,5	60,0	<0,001
	IQR	50,0-55,0	50,0-60,0	60,0-60,0	
Макс. Р, Вт	Me	25,0	27,5	30,0	0,006
	IQR	20,0-30,0	20,0-40,0	30,0-40,0	

Примечание - В – количество обследованных; Т – температура воздействия; Р- мощность РЧ воздействия; p- достоверность различий

Максимальные температура и мощность эффективных аппликаций были ниже у младших детей по сравнению со старшими. Для минимизации повреждающего эффекта РЧ воздействия у детей раннего возраста применяются более «щадящие» параметры РЧА – меньшая температура и мощность аппликаций. Однако технические сложности манипулирования катетерами для

достижения стабильности их положения при высокой частоте ритма у маленьких пациентов привело к значимому увеличению времени процедуры у детей до 1 года. Следует отметить, что сокращение времени операции в данном случае не является самоцелью. Гораздо более важно использовать минимально эффективные температурные и энергетические параметры и сократить время лучевой экспозиции, а время флюороскопии статистически значимо не различалось у пациентов различных возрастных групп. Аналогичные температурные и энергетические характеристики применялись S.L. Melo и соавт. - у детей весом до 15 кг максимальная мощность эффективных аппликаций составила 30Вт, максимальная температура - 55°C. Общая эффективность процедуры составила 88,4%, рецидивы имели место у 17,8%, осложнения – у 12% пациентов [30]. Несмотря на то, что данное исследование включало пациентов от 0 до 15 лет, авторы отмечают, что не было статистически значимых различий по эффективности, числу рецидивов и осложнений у детей весом более и менее 15 кг. В исследовании S.N. Chiu и соавт. использованы более агрессивные параметры РЧА у 27 детей в возрасте от 0 до 5,9 лет - максимальная температура составляла 65°C, мощность 50Вт. Эффективность процедуры составила 92,6%, ранние рецидивы имели место у 3,7% пациентов, поздние – 7,4%, отмечалось одно «большое» осложнение [246].

При характеристике осложнений в нашем исследовании следует указать на отсутствие летальности, связанной с проведением РЧА. Только у 1 (1,1%) пациента 5-месячного возраста имело место повреждение митрального клапана, которое относится к категории так называемых «больших» осложнений. Транзиторные, или так называемые «малые» осложнения, отмечались еще у 16 (16,8%) пациентов. Транзиторные АВ-блокады и блокады ножек пучка Гиса были связаны с РЧА тахикардий, локализованных в зоне АВ узла и пучка Гиса ($z=2,27$; $p=0,031$). Из 14 детей, у которых в операционной отмечались транзиторные АВ-блокады и блокады ножек пучка Гиса, у 6 имела место парасептальная локализация ДПЖС, у 4 детей - парагиссиальная локализация предсердных эктопических очагов и у одной пациентки – функционировали медленные пути проведения, сопровождающиеся АВУРТ. Пациенты с транзиторными осложнениями были преимущественно в возрасте от 3 до 7 лет ($n=13$), трое детей были в возрасте от 1 до 3 лет. Ранее проведенные исследования свидетельствуют о большем риске осложнений у детей младше 3 лет и весом менее 15 кг, составляющем 10%, по сравнению с более старшими детьми, риск осложнений у которых составляет 1% [221, 254, 255]. В недавно проведенном исследовании пациентов дошкольного возраста S.N. Chiu и соавт. так же докладывают только об одном «большом» осложнении – полной АВ-блокаде, потребовавшей имплантации пейсмейкера после РЧА парагиссиального ДПЖС [246]. При этом проанализированная нами выборка более чем в 3 раза превышает вышеописанную.

Выявленная в результате регрессионного анализа ассоциация возникновения рецидивов с параметрами РЧ воздействия связана со стремлением детских электрофизиологов использовать «щадящие» энергетические характеристики при проведении РЧА для минимизации осложнений. Известно, что риск травмы и перфорации миокарда обратно пропорционален возрасту и весу пациента, а факторами, способствующими снижению риска катетерного лечения аритмий у детей, являются опыт электрофизиолога, связанный с деликатными манипуляциями катетером у маленьких детей вследствие тонких стенок и небольших камер сердца, использованием минимально эффективных параметров радиочастотного воздействия.

Пролонгированная лучевая экспозиция в процессе ВС ЭФИ и РЧА представляет потенциальный риск отдаленных осложнений и является дополнительным ограничивающим фактором для использования данного метода лечения, особенно у детей раннего возраста. В нашем исследовании 23 детям выполнено 30 процедур катетерной аблации в условиях навигационного картирования с использованием системы CARTO. Возраст пациентов составил 5,0 лет (IQR: 3,58-6,0) с колебаниями от 7 месяцев до 7 лет. Три пациента было в возрасте до 1 года, еще 3 ребенка – в возрасте от 1 до 3 лет и 17 детей - от 3 до 7 лет. Вес пациентов составил 18,5 кг (IQR: 14,5-20,0) с колебаниями от 7,4кг до 28 кг. У 7 детей вес на момент CARTO-аблации был менее 15 кг. Минимальный возраст ребенка, которому была выполнена CARTO-аблация, составил 7 месяцев, минимальный вес 7,4 кг.

Опыт использования трехмерного картирования у детей раннего возраста представлен в единичных публикациях. G. Grutter и соавт. представили 2 случая медикаментозно резистентной тахикардии на фоне синдрома WPW, успешно устраненной посредством РЧА с использованием CARTO™ System. Возраст и вес пациентов был 17 и 18 месяцев и 9,4 и 11 кг соответственно [252]. S.Y. Zeng и соавт. использовали CARTO™ System для картирования инцизионной предсердной тахикардии и трепетания предсердий у 6 пациентов весом более 10 кг [253].

Максимальные температура и мощность эффективных аппликаций были ниже у младших детей по сравнению со старшими ($p < 0,001$ и $p = 0,006$ соответственно) Для минимизации повреждающего эффекта РЧ воздействия у детей раннего возраста применяются более «щадящие» параметры РЧА – меньшая температура и мощность аппликаций. Однако технические сложности манипулирования катетерами для достижения стабильности их положения при высокой частоте ритма у маленьких пациентов привело к значимому увеличению времени процедуры у детей до 1 года ($p < 0,001$). Следует отметить, что сокращение времени операции в данном случае не является самоцелью. Гораздо более важно использовать минимально эффективные температурные и энергетические параметры и сократить время лучевой экспозиции, а время флюороскопии статистически значимо не различалось у пациентов различных возрастных групп. Аналогичные

температурные и энергетические характеристики применялись S.L. Melo и соавт. [244], которые не выявили статистически значимых различий по эффективности, числу рецидивов и осложнений у детей весом более и менее 15 кг.

В нашем исследовании впервые выполнены CARTO-аблации пациентам первого года жизни с весом более 7,4 кг. Так как минимальный размер используемого в данной системе диагностического электрода 7Fr (NaviStar™), необходимо предварительно оценивать диаметр бедренных сосудов посредством ультразвукового исследования. Общая эффективность CARTO-аблации составила 91,3%. Отсутствовали повреждения сосудов и другие осложнения, связанные с проведением процедуры.

Таким образом, РЧА с использованием навигационного картирования была эффективна и безопасна у детей с весом более 7 кг, позволив снизить время рентгеновского излучения в 2,3 раза, а также максимальные температуру и мощность аппликаций для минимизации риска осложнений, в том числе отдаленных, связанных с лучевой нагрузкой. В то же время детализация картирования при CARTO-аблации привела к увеличению продолжительности операции.

Результат наших исследований демонстрирует отсутствие статистически значимого повышения активности маркеров повреждения миокарда после процедуры РЧА как у пациентов с различными нозологическими видами аритмий, так и у детей различных возрастных групп. Следует отметить отсутствие содружественной реакции тропонина I и БСЖК в ответ на РЧ воздействие. Тропонин I и БСЖК коррелировали с возрастом и параметрами РЧ воздействия с противоположными знаками ($r=0,847$, $p<0,001$ и $r=-0,369$, $p=0,016$ соответственно). Отмечено, что повышение тропонина I связано с параметрами РЧА – повышением максимальной мощности эффективных аппликаций и увеличением времени флюороскопии у пациентов самой многочисленной нозологической группы аритмий с синдромом WPW (соответственно $r=0,502$, $p=0,034$ и $r=0,646$, $p=0,004$). При оценке динамики тропонина I в ответ на РЧ воздействие у детей старшей возрастной группы от 3 до 7 лет выявлена тенденция к его повышению в первые 24 часа с последующим статистически значимым снижением к 7 дню после процедуры ($p<0,05$), при этом пиковое повышение тропонина в 1 сутки не превышало нормальных значений. Прирост БСЖК в первые 24 часа после РЧА, напротив, более выражен у детей раннего возраста, по сравнению с детьми от 3 до 7 лет. Это обстоятельство подтверждает негативная статистически значимая корреляционная связь БСЖК в 1 сутки после процедуры и возраста пациентов, а так же негативные корреляции БСЖК после РЧА с максимальными температурой и мощностью эффективных аппликаций, соответственно $r=-0,536$, $p=0,048$ и $r=-0,891$, $p=0,007$. Данные закономерности подтверждают приведенные выше результаты, свидетельствующие о статистически значимом увеличении максимальных температуры и мощности эффективных

аппликаций у старших детей по сравнению с младшими. Следует отметить, что данная работа является первым опытом сочетанной оценки тропонина I и БСЖК в ответ на РЧ воздействие у маленьких детей. Литературные данные, касающиеся возможности интерпретации данных маркеров, их концентрации у детей раннего возраста, включая детей до 1 года вообще, а так же в результате различного рода повреждений, к которым можно отнести как наличие самой аритмии и связанными с этим факторами аритмогенеза, так и потенциальный повреждающий эффект РЧА, противоречивы. В связи с отсутствием значимого повышения маркеров повреждения миокарда в ответ на РЧ воздействие в нашем исследовании, мы согласны с мнением Н.Hirose и соавт., которые в процессе РЧА аритмий у взрослых пациентов оценивали динамику маркеров повреждения миокарда. Отсутствие значимого повышения последних авторы объясняют качественно иными механизмами минимального повреждения при РЧА аритмии, по сравнению с коронарогенной ишемией и реперфузией, где данные маркеры демонстрируют высокую чувствительность и специфичность [256].

Заключение

Таким образом, установлены новые данные о том, что РЧА у детей дошкольного возраста является эффективным методом лечения жизнеопасных тахиаритмий вне зависимости от возраста пациента и нозологической формы аритмии. Получены новые сведения об осложнениях РЧА у детей дошкольного возраста, в частности, частоте «больших» и «малых» осложнений, и выявлен спектр этих осложнений. Впервые продемонстрирована эффективность и безопасность РЧА аритмий с использованием системы навигационного картирования CARTO у детей в возрасте до 1 года.

Наши результаты свидетельствуют о том, что совершенствование технологии РЧА позволит обеспечить радикальное лечение аритмий у самой сложной возрастной категории пациентов с жизнеугрожающими аритмиями, у которых РЧА является единственным эффективным методом лечения.

Выводы:

- 1) Эффективность РЧА при лечении жизнеугрожающих аритмий у детей раннего возраста достигает 93,7%, не зависит от возраста и нозологической формы аритмии.
- 2) Радиочастотная абляция жизнеугрожающих аритмий у детей раннего возраста не сопровождается значимым повышением активности маркеров повреждения миокарда в первые 24 часа и на 7 сутки после процедуры независимо от возраста и нозологической формы аритмии.
- 3) Частота «больших» осложнений РЧА жизнеугрожающих аритмий у детей раннего возраста в виде повреждения митрального клапана составляет 1%, частота

транзиторных, или, так называемых, «малых» осложнений (транзиторные АВ-блокады и блокады ножек пучка Гиса) - 16,8% при отсутствии летальности.

- 4) Радиочастотная абляция с использованием системы навигационного картирования CARTO эффективна и безопасна у детей с весом более 7 кг.

Практическая значимость

- Пациентам дошкольного возраста с аритмиями, рефрактерным к пролонгированной антиаритмической терапии, при наличии эхокардиографических признаков аритмогенной кардиомиопатии, независимо от возраста и нозологической формы аритмии показана радиочастотная абляция.
- «Большим» осложнением процедуры РЧА при аритмиях у детей может быть повреждение митрального клапана (частота 1%); «малые» осложнения возникают в 16,8% случаев и представлены транзиторными АВ-блокадами и блокадами ножек пучка Гиса при РЧА тахикардий, локализованных в зоне АВ узла и пучка Гиса.
- Использование CARTO-абляции у детей дошкольного возраста при РЧА тахиаритмий возможно, начиная с веса ребенка 7 кг, и позволяет снизить время флюороскопии.

В рамках данной задачи планируется дальнейшее проспективное исследование детей, которым была выполнена радиочастотная абляция в раннем возрасте, с целью получения информации, подтверждающей или опровергающей полученные в эксперименте данные о проаритмогенных свойствах растущих участков радиочастотных повреждений с ростом ребенка. Кроме того, предполагается экспериментальный фрагмент по оценке взаимосвязи эффективности радиочастотного воздействия на миокард от температуры и сопротивления тканей, позволяющий отработать оптимальные параметры РЧ-воздействия. По этим разделам начат набор клинического и экспериментального материала.

Блок 3. Персонализированная кардиология

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

8.1 Изучение влияния активности системного воспаления, фиброза в миокарде во взаимосвязи с особенностями вегетативной регуляции сердечного ритма у больных ХСН на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии

В последние годы в связи с улучшением качества оказания помощи больным острым инфарктом миокарда, хронической ИБС, АГ, пороками сердца и другими наиболее социально-значимыми ССЗ, на первый план все острее выступает проблема развития и прогрессирования такого грозного осложнения, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), во многом определяющего дальнейшее качество жизни и прогноз [257, 258]. Решение вопросов, касающихся изучения механизмов развития ХСН и выявления закономерностей, позволяющих повлиять на течение заболевания, выявить респондеров ответа на хирургические и интервенционные вмешательства по поводу ХСН традиционно находится в сфере интересов работы НИИ кардиологии уже много лет. Вместе с тем, меняется глубина и направленность этих работ, а мишени исследования лежат на все более глубоком клеточном и субклеточном уровнях

Одним из значимых факторов, влияющих на прогноз ХСН, является межжелудочковая и внутрижелудочковая асинхрония сокращения сердца. Поэтому у больных с выраженной ХСН и наличием асинхронии в стандарты оказания помощи входит сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ). По данным многоцентровых рандомизированных исследований, она позволяет улучшить качество и снизить частоту госпитализаций по поводу ХСН, общей смертности и смертности от ХСН. Однако около 30% больных ХСН не отвечают на СРТ по не вполне понятным причинам, и, учитывая стоимость вмешательства, их выявление приобретает важное социальное и экономическое значение.

Хроническая СН является полиэтиологическим заболеванием со сложным патогенезом. Однако несмотря на разнообразные причины ХСН общим результатом ее прогрессирования является реконструкция экстрацеллюлярного кардиального матрикса (ЭКМ), который не только определяет характер сердечно-сосудистого ремоделирования, но и обеспечивает и регулирует межклеточное взаимодействие [259, 260]. Являясь на начальных стадиях заболевания важным адаптивным фактором, реорганизация ЭКМ становится фактором патогенеза при прогрессировании ХСН. В этой связи повышается интерес к матриксным металлопротеиназам (MMPs) и их тканевым ингибиторам (TIMPs), вовлекающим ЭКМ в процессы структурно-функционального ремоделирования [261]. В настоящее время известно около 30 MMPs и 4 TIMPs (TIMPs 1-4), баланс между которыми, определяемый отношением MMP/TIMP, важен в

поддержании гомеостаза ЭКМ. Однако, несмотря на многообразие MMPs и TIMPs, истинная их функция изучена недостаточно. Мало информации о конкретных типах MMPs и TIMPs, участвующих в процессах тканевого ремоделирования при ХСН, а в ряде случаев она имеет противоречивый характер [262, 263, 264]. Установлена связь увеличения концентрации MMP-9 [265], TIMP-1 [266,267,268], а также снижения уровня TIMP-4 [269] с тяжестью ХСН.

Имеющиеся сведения подчеркивают многокомпонентность системы катаболизма ЭКМ, сложность его регуляции, возможность фазных изменений на разных стадиях заболевания. Известна способность мозгового натрийуретического пептида индуцировать ряд MMPs и TIMPs [270]. Доказана регулирующая роль провоспалительных цитокинов в активации синтеза MMPs и экспрессии TIMPs [271]. Известно, что дисбаланс в системе цитокинов при ХСН может привести к дилатации желудочков, ремоделированию миокарда, снижению сократительной способности, увеличению процесса апоптоза сердечных миоцитов и развитию сердечной кахексии. Несмотря на имеющиеся данные относительно противовоспалительной активности ИЛ-10 при атеросклерозе, его роль в генезе ХСН изучена недостаточно. Полностью не ясна активность и динамика системы про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН и имплантированными СРТ-устройствами.

Лишь немногочисленные исследования свидетельствуют о влиянии сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) на процессы ремоделирования ЭКМ [272,273,274]. Продолжается поиск предикторов положительного ответа на СРТ. В связи с этим изучение механизмов эффективности СРТ во взаимосвязи процессов иммунного воспаления и миокардиального фиброза вызывает несомненный интерес.

Кроме того, в соответствии с современной моделью патогенеза ХСН рассматривается как патология нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. В процессе развития ХСН возникает вегетативный дисбаланс, сопровождающийся повышением активности симпатической нервной системы (СНС) [263-267], активируются процессы иммунного воспаления [268-270]. Информативным неинвазивным методом, позволяющим получить количественную и качественную характеристику вегетативной регуляции, является анализ variability ритма сердца (ВРС). Прогрессирование ХСН любой этиологии сопровождается снижением параметров ВРС [272, 273]. Многократно продемонстрирована прогностическая значимость временных и/или спектральных параметров ВРС в отношении прогноза и риска смерти больных с ХСН [274-278]. Антиортостатическая проба (АОП) позволяет выявить скрытые нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с ХСН, адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы (ССС) [279]. Катехоламины, являющиеся медиаторами вегетативной регуляции, имеют прямое отношение к патогенезу ХСН, влияя на инотропные свойства миокарда, тесно

коррелируют с тяжестью и прогнозом заболевания. Однако, несмотря на достигнутые успехи, особенности вегетативной дисфункции у больных с ХСН, в том числе на фоне СРТ, изучены недостаточно.

Поэтому мультивариантный подход, основанный на изучении эффективности СРТ во взаимосвязи с динамическим исследованием процессов иммунного воспаления, показателей реконструкции ЭКМ, миокардиального фиброза, вегетативной регуляции и функционального состояния миокарда может представить новые сведения о механизмах формирования асинхронного сокращения, расширить представления об основах патогенетической коррекции ХСН с помощью СРТ и определить респондеров.

В связи с этим, целью данного фрагмента нашего исследования было изучение взаимосвязи активности системного воспаления, процесса фиброза в миокарде, вегетативной регуляции сердечного ритма, а также их динамики и прогноза ХСН у лиц с лучшим ответом на СРТ согласно динамике конечного систолического объема ЛЖ.

Задачи исследования:

1. Оценить уровни NT-proBNP и маркеров воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , СРБ) у больных ХСН с различным ответом на СРТ.
2. Оценить уровни маркеров фиброза (Гал-3, MMP-9, TIMP-1, TIMP-4, индексы MMP-9/TIMP-1, MMP-9/TIMP-4) у больных с ХСН с различным ответом на СРТ.
3. Изучить взаимосвязь биомаркеров иммунного воспаления и миокардиального фиброза у больных с ХСН на фоне СРТ.
4. Изучить влияние динамики биомаркеров на фоне СРТ на прогноз у больных с ХСН.
5. Проанализировать влияние СРТ на динамику содержания катехоламинов (КАХА) в суточной моче у больных с различными типом реакции при АОП.

Материалы и методы исследования

Клиническая характеристика обследованных больных

В исследование включено 77 больных с ХСН ишемического (65%) и неишемического генеза из Регистра проведенных операций СРТ в Тюменском кардиологическом центре [275]. Пациенты подписывали информированное согласие на проведение комплексного обследования и вмешательства

Методы исследования

Всем больным в динамике была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате IE 33 (Philips). ФК сердечной недостаточности был определен с учетом результата теста 6-минутной ходьбы. Плазменные уровни NT-proBNP, интерлейкинов (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , Гал-3, MMP-9, TIMP-1 и TIMP-4 были исследованы методом твердофазного хемилюминесцентного

иммуноферментного анализа («сэндвич-метод») на хемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США). Были рассчитаны коэффициенты MMP-9/TIMP-1, MMP-9/TIMP-4. Определение высокочувствительной фракции С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови было проведено иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов C-REACTIVE PROTEIN hs (BioSystems, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания). Количественное содержание адреналина (Адр) и норадреналина (НАдр) в суточной моче определяли путем колоночной хроматографии на анализаторе биожидкостей «Флюорат-02-АБЛФ-Т» (г. Санкт-Петербург, Россия). Всем пациентам был выполнен анализ ВРС на коротких участках записи ЭКГ (300 кардиоинтервалов) в покое и при выполнении АОП с использованием аппаратно-программного комплекса компьютерной РКГ КАП-РК-01-«Микор» высокого разрешения (ЗАО «Микор», г. Челябинск, Россия; патент № 2199945). Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии по стандартам измерения ВРС [280] изучали общепринятые временные (SDNN, RMSSD, pNN50) и спектральные показатели ВРС (TP, VLF, LF, HF, LF/HF), а также VLF%, LF%, HF%, отражающих процентный вклад симпатической и парасимпатической составляющих.

Методы статистической обработки

При нормальном распределении данных результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение, при ненормальном распределении - как медиана и интерквартильный размах Me [25%;75%]. Количественные величины в случае нормального распределения сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении - в случае межгруппового сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений, в случае внутригруппового - критерий Вилкоксона. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 . Корреляционный анализ проведен непараметрическим методом Спирмена. Выживаемость оценивали по методу Каплана-Майера с использованием F-критерия Кокса. Уровень значимости различий считали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

8.1.1. Динамика биомаркеров и функциональных маркеров под влиянием СРТ

Срок лучшего ответа на СРТ регистрировали по максимальному снижению конечно-систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ), и он составил 15,0 [7,0; 26,0] месяцев (от 1 до 106 мес.). На основании ответа на СРТ пациенты были классифицированы в 3 группы (гр.) (таблица 8.1): 1 гр. (n=25; 32%) - нереспондеры (уменьшение КСО ЛЖ < 15%); 2 гр. (n=22; 29%) -

респондеры (уменьшение КСО ЛЖ на 15-29%); 3 гр. (n=30; 39%) - суперреспондеры (уменьшение КСО ЛЖ $\geq 30\%$).

Таблица 8.1 - Клиническая характеристика больных

Показатель	1 группа нереспон- деры (n=25)	2 группа респондер ы (n=22)	3 группа суперреспон- деры (n=30)	p
Средний срок лучшего ответа, месяц	6,0 [0,425,0]	14,0 [4,8;22,3]	28,0 [10,0;35,0]	нд
Средний возраст, годы	52,8 \pm 10,8	57,6 \pm 5,8	57,1 \pm 6,9	нд
Пол (мужчины, %/ женщины)	22 (88,0) /3	19 (86,4) /3	20 (66,7) /10	нд
Ишемическая КМП (%) / неишемическая КМП	17 (68,0) /8	18 (81,8) /4	15 (50) /15	2-3=0,019
ФК ХСН по классификации NYHA II (%)	8 (32,)	8 (36,3)	15 (50,0)	нд
III (%)	17 (68,0)	14 (63,6)	15 (50,0)	нд
Сопутствующая АГ (%)	19 (76,0)	17 (77,3)	23 (76,7)	нд
СД (%)	3 (12,0)	7 (31,8)	2 (6,7)	2-3=0,018
Постоянная ФП (%)	8 (32,0)	12 (54,5)	10 (33,3)	нд
РЧА АВ (%)	8 (32,0)	10 (45,5)	10 (33,3)	нд
ПИКС (%)	11 (44,0)	12 (54,6)	3 (10,0)	1-3=0,032 2-3=0,004
АКШ (%)	4(16)	3(13,6)	1(3,3)	нд
ТБКА (%)	5(20,0)	8(36,4)	5(16,7)	нд

Примечание - КМП – кардиомиопатия; ФК – функциональный класс; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; ФП – фибрилляция предсердий; РЧА АВ – радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения; нд – недостоверно ($p > 0,05$)

Динамика толерантности к физической нагрузке и эхокардиографии после СРТ

На фоне СРТ во всех группах в динамике было отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке, положительная динамика показателей ЭхоКГ (таблица 8.2), однако степень их изменения была более выражена в 3 гр. (таблица 8.3).

Динамика уровня биомаркеров иммунного воспаления и миокардиального фиброза в группах с различным ответом на СРТ

Исходно были выявлены более низкие уровни ИЛ-6 в 3 гр. ($p_{2-3}=0,007$), таблица 8.4. В динамике было отмечено снижение NT-proBNP на 15% в 1 гр. ($p < 0,05$), 43% во 2 гр. ($p < 0,05$), 59% в 3 гр. ($p < 0,005$) (таблица 8.5).

Таблица 8.2 - Толерантность к физической нагрузке, электрокардиографические и эхокардиографические показатели в динамике после СРТ

Показатель		1 группа (n=25)	2 группа (n=22)	3 группа (n=30)	Р между группами
ПБЛНПГ(%)		12(48,0)	13(59,1)	17(56,7)	нд
QRS (мс)	исходно	146,6±34,7	139,9±37,1	150,4±41,8	нд
	в динамике	167,8±35,4*	170,2±34,0*	157,4±18,6	нд
Т 6Х (м)	исходно	292,9±117,5	331,3±82,3	309,3±103,6	нд
	в динамике	350,1±99,1	378,4±70,1*	357,0±78,7*	нд
ЛП (мм)	исходно	50,2±8,1	52,6±6,9	49,03±4,3	нд
	в динамике	49,4±6,6	50,8±6,9*	44,0±4,4***	1-3, 2-3<0,005
ПП (мл)	исходно	83,1±39,5	91,2±37,3	75,8±27,4	нд
	в динамике	87,7±42,8	77,0±20,6*	57,3±19,2***	1-3=0,005
ПЖ (мм)	исходно	31,7±4,9	30,7±3,9	29,4±3,7	нд
	в динамике	30,6±4,9*	29,5±3,0*	26,8±2,8***	1-3, 2-3<0,05
КСР ЛЖ (мм)	исходно	56,3±8,7	53,5±4,6	56,6±6,4	нд
	в динамике	54,2±9,5*	53,0±5,8	44,1±7,2*	1-3, 2-3<0,005
КДР ЛЖ (мм)	исходно	65,8±9,4	65,1±5,6	64,4±5,7	нд
	в динамике	64,5±8,9*	62,6±5,6***	56,7±5,1***	1-3, 2-3<0,01
КСО ЛЖ (мл)	исходно	154,6±56,4	148,7±42,6	147,5±35,0	нд
	в динамике	141,6±52,5***	118,6±35,3***	73,5±22,8***	1-3, 2-3<0,001
КДО ЛЖ (мл)	исходно	227,3±72,2	218,6±44,4	213,9±42,7	нд
	в динамике	214,3±68,7**	190,7±43,6***	141,9±32,1***	1-3, 2-3<0,005
ФВ ЛЖ (%)	исходно	33,0±6,9	32,7±6,7	31,4±4,6	нд
	в динамике	34,7±5,7	38,6±6,1***	48,0±7,8***	1-3, 2-3<0,001
Размер асинергии ЛЖ (%)		20,6±25,5	24,2±22,9	0	1-3, 2-3<0,01

Примечание - Здесь и далее в таблицах 6.2-6.4 * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$ статистически значимые различия в группе в динамике; нд – недостоверные различия; ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса; QRS - длительность комплекса QRS; Т6Х - тест 6-мин. ходьбы; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; КСО - конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек

Таблица 8.3 - Степень изменения основных эхокардиографических показателей в динамике в группах с различным ответом на СРТ

Показатель	1 группа нереспондеры (n=25)	2 группа респондеры (n=22)	3 группа суперреспон- деры (n=30)	Р между группами
ΔЛП (мм)	-0,8±3,5	-2,1±3,1	-5,1±3,3	1-2=0,051, 1-3 и 2-3<0,001
ΔПП (мм)	-5,9±16,4	-16,2±24,3	-25,5±18,9	1-3=0,011
ΔПЖ (мл)	-1,1±2,5	-1,2±2,5	-2,6±3,4	нд
ΔКСР ЛЖ (мм)	-2,5±3,0	-2,3±3,2	-9,8±6,6	1-3 и 2-3<0,001
ΔКДР ЛЖ (мм)	-1,2±2,3	-2,6±2,5	-7,7±4,2	1-3 и 2-3 <0,001
ΔКСО ЛЖ (мл)	-13,0±13,0	-30,1±9,5	-74,0±19,9	1-2 и 1-3 и 2-3 <0,001
ΔКДО ЛЖ (мл)	-13,0±17,0	-27,9±17,4	-72,0±37,7	1-3 и 2-3<0,001
ΔФВ ЛЖ (%)	1,8±4,5	5,8±4,3	16,6±7,0	1-2=0,04, 1-3 и 2-3<0,001

Таблица 8.4 - Динамика цитокинов и СРБ в группах с различным ответом на СРТ

Показатель	этап	1 группа нереспондеры (n=25)	2 группа респондеры (n=22)	3 группа суперреспон- деры (n=30)	р между группами
ИЛ-1β (пг/мл)	исходно	4,1 [3,2;5,0]	3,9 [3,6;4,6]	4,1 [3,5;4,8]	нд
	в динамике	3,7 [3,1;4,9]	3,4 [3,0;4,5]	3,5 [3,2;4,4]	нд
ИЛ-6 (пг/мл)	исходно	3,3 [2,6;4,7]	4,8 [3,1;10,9]	2,7 [2,3;4,2]	2-3=0,007
	в динамике	3,3 [1,6;4,6]	3,8 [2,2;6,4]	1,5 [1,2;2,6]**	1-3=0,002 2-3<0,001
ИЛ-10 (пг/мл)	исходно	3,8 [2,0;4,8]	3,4 [2,6;5,0]	3,9 [2,4;5,2]	нд
	в динамике	2,6 [1,7;4,1]	3,3 [2,3;4,2]*	2,4 [2,0;2,7]	нд
ФНО-α (пг/мл)	исходно	9,4 [6,8;11,7]	9,7 [8,5;10,6]	9,6 [7,7;11,3]	нд
	в динамике	7,3 [4,7;9,8]	7,3 [5,1;9,3]*	5,7 [4,4;7,3]***	нд
СРБ (мг/мл)	исходно	5,6 [3,1;8,3]	3,2 [2,1;9,8]	4,0 [2,0;8,2]	нд
	в динамике	3,4 [2,3;9,0]	4,3 [2,1;6,9]	2,1 [0,9;6,4]*	нд

Примечание: *- p<0,05; **-p< 0,01; ***-p<0,001

Таблица 8.5 - Динамика NT-proBNP и маркеров фиброза после СРТ

Показатель	Этап	1 группа нереспондеры (n=25)	2 группа респондеры (n=22)	3 группа суперреспон-деры (n=30)	р между группами
NT- proBNP (пг/мл)	исходно	1628,5 [720,8;4426,3]	2632,0 [1404,0;4634,5]	1392,5 [803,3;2922,8]	нд
	в динамике	1382,0 [501,5;2245,0] *	1514,0 [545,8;2597,0]*	577,5 [260,0;945,0]**	1-3=0,003 2-3=0,004
Галектин (нг/мл)	исходно	0,62 [0,28;1,35]	0,69 [0,25;24,14]	0,82 [0,08;8,3]	нд
	в динамике	0,26 [0,06;1,09]	0,45 [0,10;5,78]	0,11 [0,03;0,31]**	2-3=0,016
ММР-9 (нг/мл)	исходно	147,3 [113,8;201,6]	166,7 [106,3;261,3]	149,8 [118,2;222,9]	нд
	в динамике	128,6 [106,9;150,5]	153,1 [112,2;174,3]	137,8 [113,2;156,3]	нд
TIMP-1 (нг/мл)	исходно	436,9 [349,0;500,2]	393,4 [311,8;565,3]	370,2 [297,4;550,5]	нд
	в динамике	441,5 [354,5;485,2]	401,8 [299,4;482,4]	396,4 [280,3;453,1]	нд
TIMP-4 (нг/мл)	исходно	2051,5 [1687,5;2840,8]	2302,0 [1879,4;2868,8]	2058,0 [1396,1;3431,3]	нд
	в динамике	2464,4 [1797,9;3213,4]	2391,3 [1665,6;3268,8]	2687,3 [2344,1;3701,6]	нд
ММР-9/ TIMP-1 (ед)	исходно	0,32 [0,24;0,51]	0,31 [0,16;0,40]	0,44 [0,26;0,55]	нд
	в динамике	0,32 [0,23;0,36]	0,38 [0,30;0,49]	0,41 [0,25;0,52]	нд
ММР-9 /TIMP-4 (ед)	исходно	0,07 [0,05;0,12]	0,05 [0,04;0,14]	0,09 [0,04;0,13]	нд
	в динамике	0,05 [0,03;0,09]	0,05 [0,03;0,06]	0,04 [0,03;0,06]**	нд

Примечание - *- p<0,05, ** - p<0,001

Кроме того, в 1 гр. в динамике была отмечена тенденция к снижению ФНО- α ($p=0,064$) (таблица 8.4). Во 2 гр. наблюдалось снижение ФНО- α на 25% ($p<0,05$), ИЛ-10 на 3% ($p<0,05$), тенденция к снижению ИЛ-6 ($p=0,084$) (таблица 8.4). В 3 гр. в динамике было отмечено снижение ФНО- α на 41% ($p<0,001$), ИЛ-6 на 44% ($p<0,01$), СРБ на 48% ($p<0,05$), Гал-3 на 87%, ($p<0,005$), причем уровень Гал-3 в динамике стал ниже, чем в группе респондеров (0,11 против 0,45 нг/мл, $p2-3=0,016$), ММР-9/ТИМР-4 на 56% ($p=0,005$), тенденция к снижению ММР-9 ($p=0,084$) (таблицы 8.4, 8.5).

Взаимосвязь биомаркеров иммунного воспаления и миокардиального фиброза у больных с ХСН на фоне СРТ

Корреляции между биомаркерами иммунного воспаления и миокардиального фиброза в группах представлены в таблице 8.6.

Таблица 8.6 - Результаты корреляционного анализа между маркерами миокардиального фиброза и иммунного воспаления

Группа	Взаимосвязь между биомаркерами
Общая группа	Гал-3 - ТИМР-1 ($r=0,444$; $p=0,002$) Гал-3 - ММР-9 ($r=0,281$; $p=0,048$) Гал-3 - ММР-9/ТИМР-4 ($r=0,292$; $p=0,049$) Гал-3 - ИЛ-10 ($r=0,323$; $p=0,025$) ТИМР-1 - ИЛ-10 ($r=0,389$; $p=0,007$) ТИМР-1 - ИЛ-1 β ($r=-0,370$; $p=0,011$)
Нереспондеры	Гал-3 - СРБ ($r=0,560$; $p=0,020$) ТИМР-1 - ИЛ-1 β ($r=-0,624$; $p=0,010$) ТИМР-1 - ИЛ-10 ($r=0,515$; $p=0,041$) ММР-9/ТИМР-1 - ИЛ-1 β ($r=0,511$; $p=0,043$)
Респондеры	ТИМР-1 - ИЛ-1 β ($r=-0,782$; $p=0,004$)
Суперреспондеры	Гал-3 - NT-proBNP ($r=0,615$; $p=0,005$) Гал-3 - ТИМР-4 ($r=-0,544$; $p=0,016$) Гал-3 - ТИМР-1 ($r=0,615$; $p=0,005$) Гал-3 - ФНО ($r=0,610$; $p=0,006$) ММР-9 - ИЛ-10 ($r=0,463$; $p=0,040$) ММР-9/ТИМР-4 - ИЛ-10 ($r=0,516$; $p=0,020$)

Обсуждение результатов

Патогенез ХСН является сложным процессом, связанным с нарушением метаболизма миокарда, структурной перестройкой в сердце, нейро-гуморальными нарушениями, имеющими первоначально адаптационно-компенсаторное значение. Одним из таких адаптивных механизмов является активация иммунного воспаления, медиаторами которого являются цитокины, способные при избыточной продукции оказывать прямое токсическое действие на миокард и стимулировать развитие фиброза вследствие усиления апоптоза кардиомиоцитов, активации синтеза MMPs и экспрессии TIMPs [271]. Установлена тесная связь уровня ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β с тяжестью клинических проявлений ХСН [276]. Общим свойством ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β является способность оказывать кардиодепрессивное, мощное отрицательное инотропное действие. Выявленное нами более выраженное снижение концентрации цитокинов в 3 группе закономерно сопровождается большей динамикой показателей ЭхоКГ и приростом ФВ ЛЖ (таблица 8.3).

В отличие от полученных нами результатов, в исследованиях Bogiani G. с соавт. через 3 месяца [277], Osmancik P. с соавт. через 6 месяцев [278], Seifert M. с соавт. [279] и Tarquini R. с соавт. через 1 год после СРТ [280, 281] не было выявлено динамики концентраций ИЛ-6 и ФНО- α . В то время как Orrego С.М. уже через 3 месяца СРТ отметил достоверное снижение уровня ФНО- α [282]. Влияние плазменных концентраций ФНО- α на ремоделирование полостей сердца на фоне СРТ было показано Rordorf R. с соавт. [283]. На противоречивость полученных результатов в различных исследованиях могли повлиять коморбидные заболевания, а также фиксированные сроки оценки без учета лучшей эффективности СРТ.

В нашем исследовании не было отмечено достоверных различий базовых концентраций NT-proBNP между группами. В 3 гр. максимальное снижение уровня NT-proBNP было закономерно сопряжено с большей динамикой обратного ремоделирования на фоне СРТ и согласуется с ранее проведенными исследованиями [284].

Отмеченные в 3 гр. более низкие значения ИЛ-6, как исходно, так и в динамике, могут быть следствием меньшего процента пациентов с ХСН ишемического генеза в сравнении с другими группами (50% против 68% в 1 гр. и 81,8% во 2 гр., $p_{2-3}=0,019$), поскольку известна роль ИЛ-6 в генезе атеросклероза, установлена связь его высокой концентрации с риском развития ИБС [285], множественного атеросклеротического поражения коронарных артерий [286].

Отмеченное нами снижение содержания СРБ на 48% только в 3 гр. ($p<0,05$), вероятно, связано с максимальным снижением на 44% концентрации ИЛ-6, инициирующего синтез СРБ. Наши результаты совпадают с ранее проведенными исследованиями, свидетельствующими о более низких уровнях СРБ через 6 месяцев СРТ в группе респондеров [287, 288].

Известна активная роль ИЛ-1 β в прогрессировании фиброза миокарда и ухудшении течения ХСН за счет повышения экспрессии MMP, усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов [289]. При отсутствии различий по уровню ИЛ-1 β в группах была выявлена отрицательная взаимосвязь ИЛ-1 β с TIMP-1 и положительная - с коэффициентом MMP-9/TIMP-1, подтверждающие его участие в коллагенолитических процессах (таблица 8.6).

Известно, что ХСН сопровождается относительной недостаточностью «антивоспалительных» цитокинов (ИЛ-10), что объясняет отсутствие динамики ИЛ-10 в 1 и 3 группах, а также его снижение на 3% ИЛ-10 в группе респондеров ($p < 0,05$). Имеются сведения относительно противовоспалительной возможности ИЛ-10 при атеросклерозе, однако, немного известно о его роли в патофизиологии ХСН [290]. Выявленные положительные связи ИЛ-10 с TIMP-1 могут свидетельствовать о его противостоянии чрезмерной экспрессии TIMP-1 и ограничении избыточных процессов фиброобразования. С другой стороны, взаимосвязь ИЛ-10 с MMP-9, а также с индексом MMP-9/TIMP-4 (таблица 8.6) могут отражать его способность противостоять чрезмерной активности коллагеназ, расщепляющих коллагеновую молекулу. Нельзя исключить, что ИЛ-10 влияет на баланс между скоростями синтеза и распада белков ЭКМ.

Противоположный характер связей ИЛ-1 β и ИЛ-10 с TIMP-1 подчеркивает их различную роль в катаболизме ЭКМ.

В числе новых биомаркеров ХСН следует отметить белок Гал-3, не являющийся кардиоспецифичным и играющий важную роль в иммунном воспалении, процессе фиброобразования и ремоделирования сердца - ключевых механизмах развития и прогрессирования ХСН. Являясь эффективным индикатором декомпенсации ХСН, Гал-3 может отражать прогноз заболевания [291-294]. Прогностическая ценность его усиливается в сочетании с определением уровня NT-proBNP [295]. Исследование MADIT-CRT показало, что повышенный уровень Гал-3 является независимым предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с умеренной ХСН [296]. В исследовании DEAL-HF были показаны корреляции плазменных концентраций Гал-3 и NT-proBNP [297]. В то время как в исследовании HF-ACTION у 36% пациентов отмечалась дискордантность между уровнями Гал-3 и NT-proBNP, а риск развития конечных точек был наиболее высоким в группе с одновременным повышением уровней Гал-3 и NT-proBNP [298]. В нашем исследовании связь концентраций Гал-3 и NT-proBNP была выявлена только в группе суперреспондеров ($r=0,615$; $p=0,005$). Достоверное снижение концентраций обоих биомаркеров было более выражено в этой же группе - уровень Гал-3 снизился на 87% ($p < 0,005$), а NT-proBNP - на 59% ($p < 0,005$). Причем концентрация Гал-3 в группе суперреспондеров стала достоверно ниже его уровней в группе респондеров ($p=0,016$), что свидетельствует о снижении

профибротического эффекта Гал-3, сопровождающегося прогрессированием диастолической дисфункции.

В настоящее время нет доказательств, подтверждающих ценность Гал-3 в качестве маркера эффективности терапии. О неспособности Гал-3 отражать эффект проводимой терапии свидетельствуют результаты исследования DEAL-HF [291]. В исследовании CARE-HF, несмотря на положительную динамику клинического состояния пациентов в ответ на СРТ, не было отмечено значительного изменения уровня Гал-3 [299]. Показанное нами достоверное снижение концентрации Гал-3 под влиянием СРТ могло быть обусловлено принципиальным отличием подхода в оценке эффективности СРТ - именно в сроке лучшего ответа на СРТ без фиксированного временного отрезка. В исследованиях CARE-HF и DEAL-HF фиксированные сроки наблюдения составили 18 и 12 месяцев соответственно. Результаты нашего исследования подтверждают возможность использования уровня Гал-3 наряду с другими биомаркерами для мониторинга эффективности проводимой СРТ. Необходимо проведение дополнительных более масштабных клинических исследований для подтверждения возможности применения Гал-3 в качестве инструмента оценки эффективности проводимой терапии.

Известно участие Гал-3 в иммунных реакция и его способность увеличивать продукцию цитокинов [300, 301]. Достоверные положительные связи Гал-3 с СРБ, ФНО- α , ИЛ-10 подтверждают его активное участие в процессе иммунного воспаления. Выявленное только в группе суперреспондеров достоверное снижение концентрации Гал-3 на 87% было сопряжено с большей степенью снижения уровней ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, СРБ в этой же группе. Выявленные нами разнонаправленные корреляции ФНО- α с Гал-3 в группах респондеров и суперреспондеров могут быть обусловлены некоторой неоднородностью анализируемых групп: в группу респондеров было включено 81,8% пациентов с ХСН ишемического генеза, в то время как в группе суперреспондеров - 50%. Корреляционный анализ в общей группе пациентов с неишемической ХСН подтвердил наличие достаточно тесной связи между ФНО- α и Гал-3 ($r=0,530$; $p=0,024$), при отсутствии подобной корреляционной связи в группе больных с ХСН ишемического генеза, что может свидетельствовать о существовании особенностей процессов фиброобразования у пациентов с ХСН различного генеза.

Ранее проведенные работы показали, что Гал-3 достоверно коррелирует с маркерами метаболизма ЭКМ, в частности с N-концевым белком коллагена типа III, MMP-2 и TIMP-1, подтверждая его способность влиять на синтез коллагена [302]. В нашем исследовании положительная корреляционная зависимость содержания Гал-3 и MMP-9, а также его связь с коэффициентом MMP-9/TIMP-4 в общей группе исследуемых отражают способность Гал-3 оказывать активирующее действие на матриксные металлопротеиназы. Дополнительным

подтверждением регуляторной роли Гал-3 в процессе фиброобразования является положительная корреляция Гал-3 с TIMP-1 как в общей группе ($r=0,444$; $p=0,002$), так и в группе суперреспондеров ($r=0,615$; $p=0,016$).

Дисбаланс активности компонентов системы MMPs и TIMPs играет решающую роль в процессах структурно-функционального ремоделирования сердца. Увеличение соотношения MMP/TIMP способствует деградации ЭКМ и расширению левого желудочка. Уменьшение этого коэффициента связано со стабилизацией процесса дилатации полостей сердца и прогрессирования фиброза миокарда. Установлено, что TIMPs могут играть важную роль в репарации тканей сердца, увеличении его сократимости, что выходит за рамки их традиционной роли в качестве ингибитора MMPs [303, 304]. Способность TIMP-1 и TIMP-3 улучшать кардиальную функцию, ингибируя процесс апоптоза кардиомиоцитов, была показана в эксперименте [305, 306]. Общее подавление TIMPs в присутствии повышенного содержания MMPs, а также «профибротических» цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β) путем деградации ЭКМ способствует дилатации полостей сердца [271].

Из всех известных TIMPs TIMP-4 является наиболее кардиоспецифичным и обладает большим ингибирующим потенциалом, чем другие TIMPs. Снижение уровня этого ингибитора свидетельствует об ослаблении его кардиопротекторных способностей против повышенного уровня MMPs [307]. По мнению Gomez D. с соавт. именно TIMP-4 участвует в сохранении целостности внеклеточного матрикса, играет существенную протективную роль против оксидативного стресса, развивающегося при прогрессировании ХСН [308].

Отсутствие динамики в исследуемых группах плазменных уровней TIMP-1 может свидетельствовать о стабилизации процесса апоптоза, а индекса MMP-9/TIMP-1 - об отсутствии прогрессирования деградации ЭКМ на фоне снижения цитокиновой агрессии на фоне СРТ, что, вероятно, явилось важным фактором в структурно-функциональном ремоделировании сердца и привело к уменьшению его полостей и увеличению сократительной способности согласно данным ЭХОКГ.

Выявленные в группе супер-респондеров тенденция к снижению концентрации MMP-9 ($p=0,084$), а также высоко достоверное снижение коэффициента MMP-9/TIMP-4 на 56% ($p<0,005$) подтверждают снижение коллагенолитических процессов на фоне СРТ. Паттерн изменений активности MMP-9 и динамика коэффициента MMP-9/TIMP-4 в группе суперреспондеров может быть использован в качестве маркера позитивного ремоделирования ЭКМ на фоне СРТ.

В литературе имеются единичные публикации о влиянии СРТ на активность системы MMPs и TIMPs. В основном, исследования проведены через 12 месяцев СРТ без учета срока ее лучшей эффективности. Stanciu A.E с соавт. наряду со снижением уровней NTproBNP, ИЛ-6, ИЛ-8 выявили снижение MMP-2 и увеличение TIMP-2 [272]. Mingjang Li с соавт. показали у больных с

ишемической ХСН снижение содержания MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 [273]. Tolosana J.M. с соавт. у нереспондеров в динамике показали более высокие уровни MMP-2 и TIMP-1 [274]. Механизмы СРТ остаются не до конца изученными до сих пор. Какие MMPs и TIMPs определяют позитивное структурно-функциональное ремоделирование миокарда на фоне СРТ еще предстоит выяснить в ходе будущих исследований.

Результаты нашего исследования расширяют научные представления о механизмах влияния СРТ. Супер-ответ на СРТ ассоциирован со снижением активности системного воспаления, нейрогормональной активации, уменьшением дисбаланса в системе матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Вероятно, СРТ оказывает влияние на состояние ЭКМ путем снижения иммунного воспаления, стабилизируя коллагенолитические процессы, что сопровождается уменьшением полостей сердца, увеличением ФВ ЛЖ, замедлением прогрессирования ХСН.

8.2 Влияние динамики уровня биомаркеров иммунного воспаления, миокардиального фиброза, катехоламинов на выживаемость пациентов с ХСН на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии

Учитывая крайне неблагоприятный прогноз больных с ХСН комплексное обследование с оценкой динамики уровней NT-proBNP, маркеров миокардиального фиброза и иммунного воспаления может быть полезным не только в оценке эффективности СРТ, но и прогнозировании прогрессирования ХСН и выживаемости больных на фоне СРТ. С этой целью мы проанализировали влияние динамики изучаемых биомаркеров ХСН на выживаемость больных с ХСН на фоне проводимой СРТ с использованием анализа кривых Каплана-Мейера.

Несмотря на то, что NT-proBNP является общепризнанным маркером тяжести заболевания, в нашем исследовании выживаемость больных после СРТ с увеличением и уменьшением его уровня не имела статистически значимых ($p=0,088$). Это, вероятно, могло быть обусловлено тяжестью всех больных, включенных в исследование. В конце периода наблюдения выживаемость больных составила 86,7% и 66,7% в группах с уменьшением и увеличением уровня показателя (рисунок 8.1). Из исследованных нами цитокинов, наиболее тесная взаимосвязь ($p=0,003$) выживаемости зафиксирована с динамикой уровня ИЛ-6 (рисунок 8.2). Выживаемость в группе со снижением уровня ИЛ-6 на фоне СРТ составила 91,9% против 62,2% в сравнении с группой, в которой уровень ИЛ-6 увеличивался.

Из изучаемых биомаркеров фиброза, прогноз больных ХСН после СРТ наиболее тесно ($p=0,003$) был взаимосвязан с динамикой уровня Гал-3. К концу периода наблюдения выживаемость в группах со снижением и увеличением показателя составила 84,4% и 54,5%, соответственно (рисунок 8.3). Увеличение уровня катехоламинов в динамике на фоне СРТ

отрицательно влияло на выживаемость. Результаты нашего исследования показали, что динамика уровня Адр более тесно взаимосвязана с выживаемостью больных ($p=0,001$), чем Надр ($p=0,026$) (рисунки 8.4 и 8.5) и может быть использована с прогностической целью.

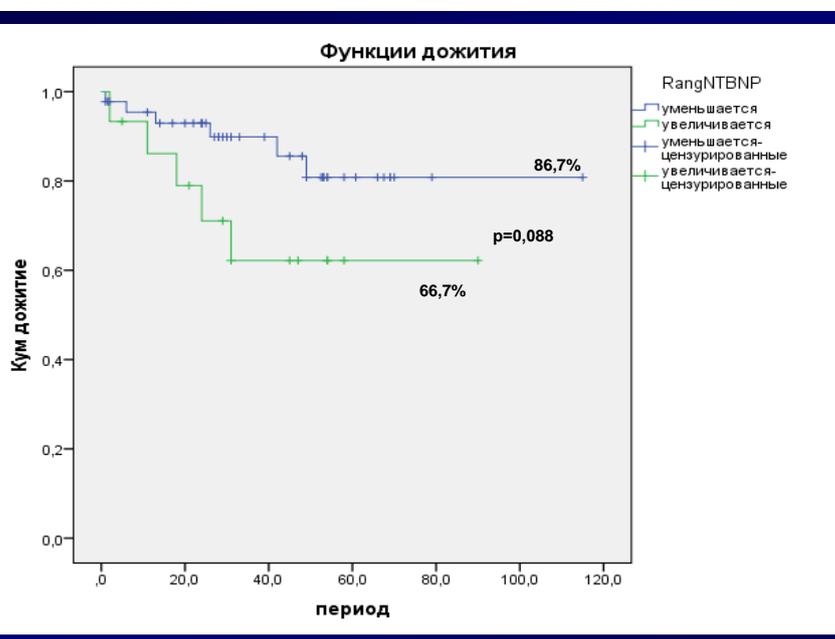


Рисунок 8.1 - Сравнение выживаемости больных в группах с увеличением и уменьшением уровня NT-proBNP на фоне СРТ.

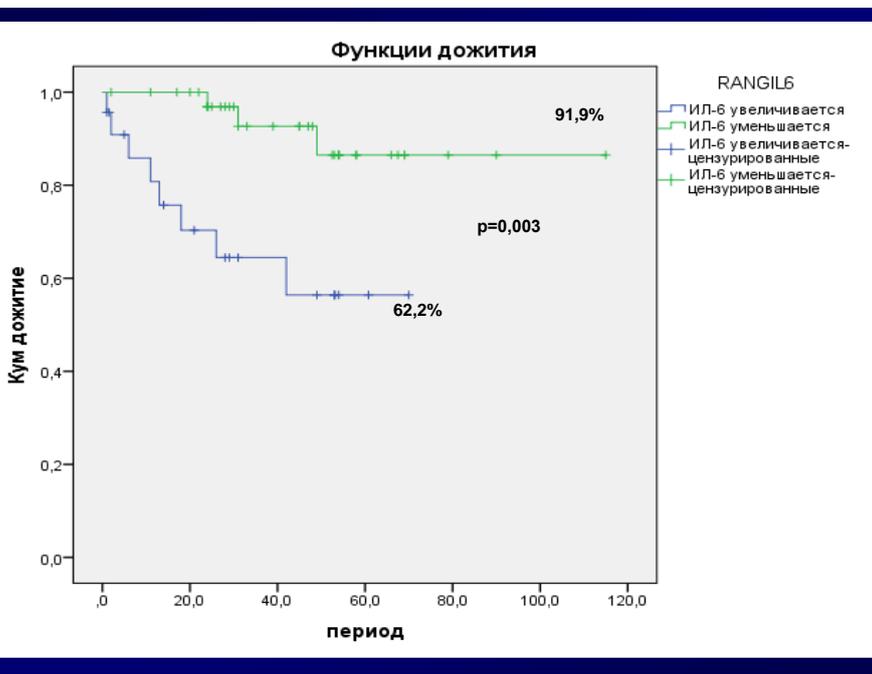


Рисунок 8.2 - Сравнение выживаемости больных в группах с увеличением и уменьшением уровня ИЛ-6 на фоне СРТ.

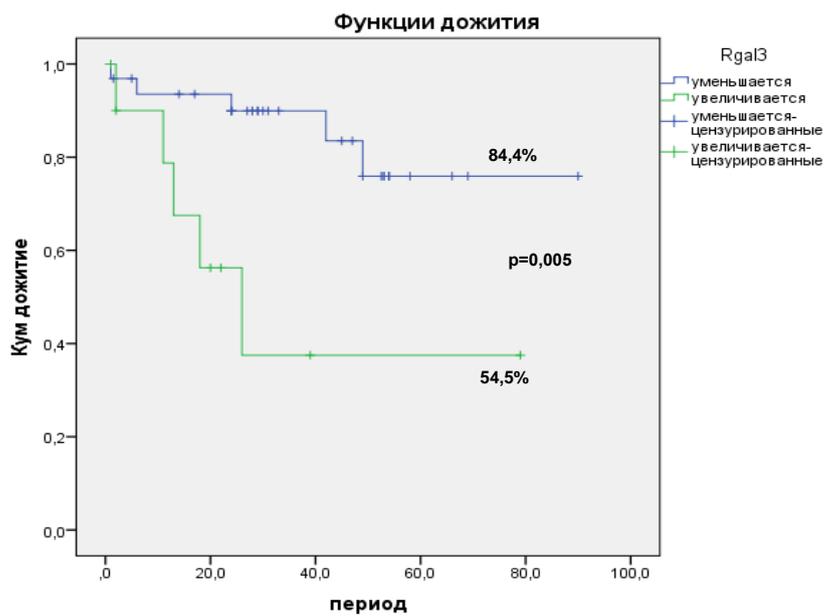


Рисунок 8.3 - Сравнение выживаемости больных в группах с увеличением и уменьшением уровня Гал-3 на фоне СРТ.

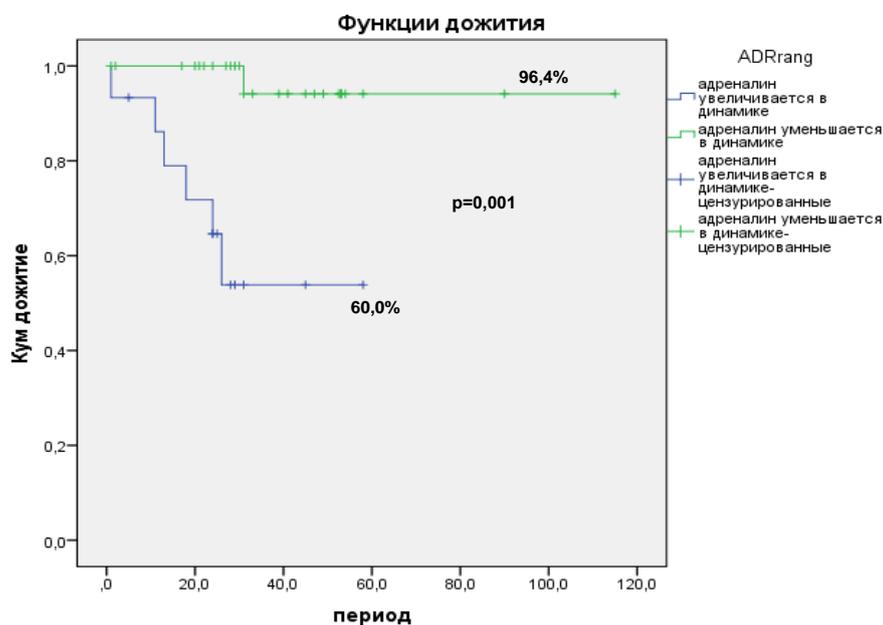


Рисунок 8.4 - Сравнение выживаемости больных в группах с увеличением и уменьшением уровня Адр на фоне СРТ.

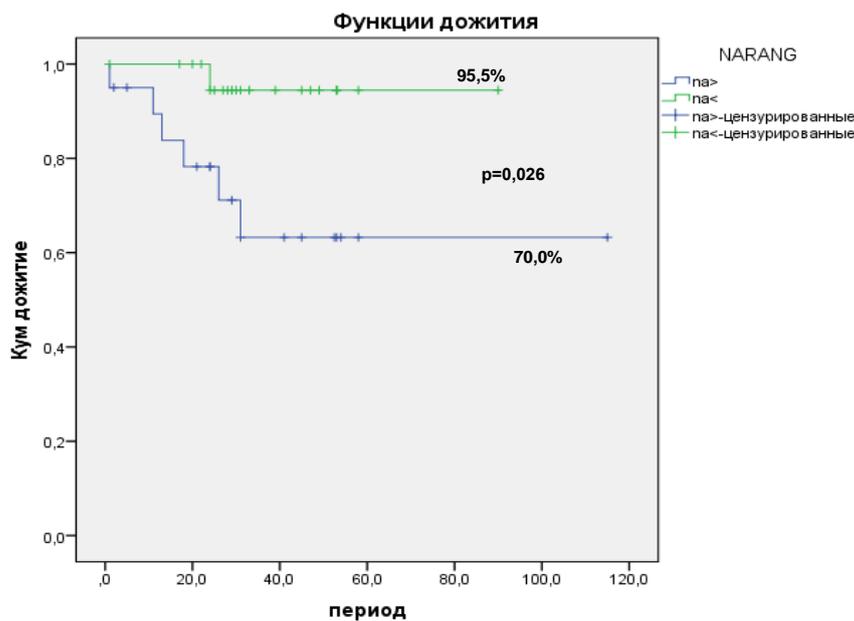


Рисунок 8.5 - Сравнение выживаемости больных в группах с увеличением и уменьшением уровня Надр на фоне СРТ.

По результатам нашего исследования высоко достоверное снижение Адр ($p=0,010$) на фоне СРТ наблюдалось только в группе с физиологическим типом АОП, что свидетельствует о позитивном модулирующем эффекте сердечной ресинхронизации не только на процессы обратного ремоделирования полостей сердца, активность иммунного воспаления и миокардиального фиброза, но и на вегетативную регуляцию ритма сердца у больных с сохранными адаптивными возможностями, верифицированными «физиологическим» типом АОП (рисунок 8.6)

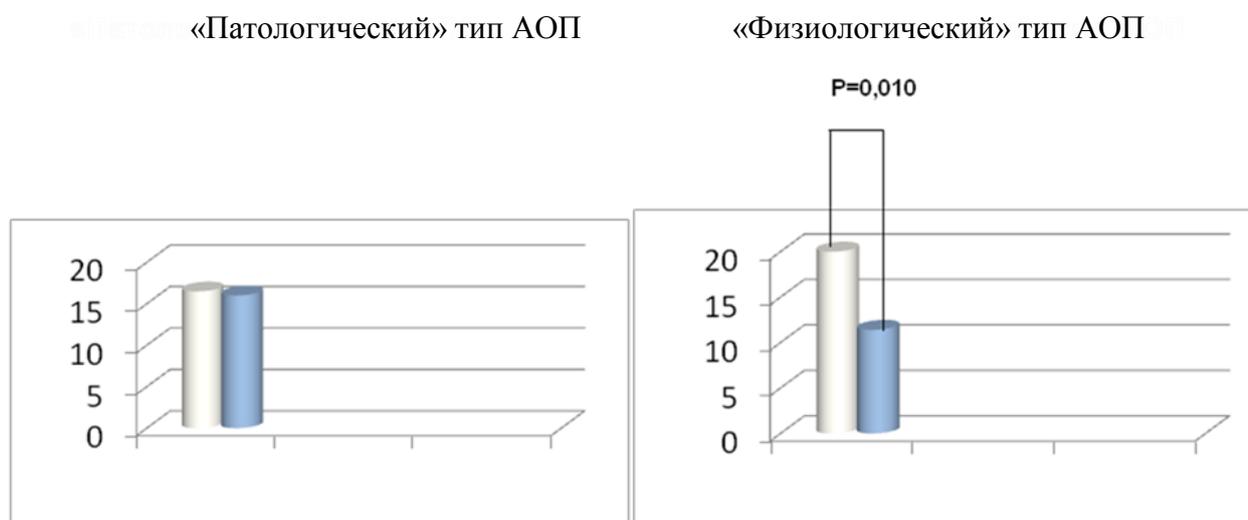


Рисунок 8.6 - Динамика уровня Адр на фоне СРТ в группах с различным типом АОП.

В литературе многократно доказан факт возникновения вегетативного дисбаланса в процессе развития ХСН за счет гиперактивации симпатической системы [309-315]. На первых этапах ХСН чрезмерная активация СНС носит компенсаторный характер, направленный на поддержание адекватной насосной функции сердца. В дальнейшем в условиях хронического стресса ее функция меняется с адаптивно-приспособительной на повреждающую, усугубляя при этом вегетативный дисбаланс за счет высокого уровня КА в крови [316-321]. Вклад отдельно взятых КА в патогенез ХСН изучен недостаточно, поэтому роль Надр и Адр зачастую отождествляется [322, 323]. Однако необходимо помнить, что отличия в химической структуре Адр и Надр обуславливают разность их кардиоваскулярных эффектов. В отличие от Надр действие Адр на сердечную мышцу является более длительным и токсичным. Выявленные нами ранее отрицательные корреляции Надр со степенью тяжести ХСН, а также полостями сердца и биомаркерами ХСН позволяют предположить «адаптивную» роль этого нейrogормона в процессе развития ХСН. Надр способствует активации компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на поддержание адекватной насосной функции сердца у больных с ХСН. Кроме того, полученные нами противоположные корреляции уровня Адр с изучаемыми показателями подчеркивают его гистотоксическое влияние на истощенный миокард больных с ХСН. Вероятно, повышение уровня Адр наблюдается при истощении норадреналиновых влияний, свидетельствуя о снижении адаптивных возможностей организма. Эти данные поддерживают гипотезу о неравнозначной роли Адр и Надр в патогенезе ХСН. В литературе многократно показана предикторная способность повышенного уровня Надр в различных биологических жидкостях в отношении диагностики, стратификации риска, прогноза больных с ХСН [324]. В то время как уровень Адр в биологических жидкостях не обладает предсказательной способностью, подобной Надр [325,326]. Выявленное нами в текущем исследовании более высоко достоверное влияние динамики уровня Адр на выживаемость больных с ХСН на фоне проводимой СРТ подтверждает более агрессивный характер влияния Адр.

Комплексное исследование с анализом показателей ВРС и выделением типа АОП, с оценкой содержания КА в суточной моче позволило выявить модулирующее влияние СРТ на вегетативную регуляцию ритма сердца, получить новые знания об особенностях вегетативной дисфункции у больных с ХСН.

Заключение

Таким образом, доказано, что в группе респондеров на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии достоверно снижаются уровни NT-proBNP, ИЛ-6, СРБ, ФНО- α , Гал-3, индекс MMP-9/TIMP-4, что может быть использовано в качестве дополнительного маркера

благоприятного ответа на сердечную синхронизирующую терапию. У больных с хронической сердечной недостаточностью независимо от ее этиологии прогноз после СРТ был наиболее тесно взаимосвязан с динамикой уровня ИЛ-6 ($p=0,003$), Гал-3 ($p=0,005$), Адр ($p=0,001$) и Надр ($p=0,026$), снижение которых обеспечивает лучшую отдаленную выживаемость и может быть использовано в качестве дополнительных маркеров прогноза. «Физиологический» тип реакции в активной ортостатической пробе отражает сохранность компенсаторных механизмов и сопровождается достоверным снижением уровня Адр на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии.

Выводы

1. Супер-ответ на СРТ ассоциирован со снижением уровня маркеров системного воспаления, нейрогуморальной активации, уменьшением дисбаланса в системе матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов.
2. Выявлена взаимосвязь маркеров воспаления и миокардиального фиброза до и после СРТ, свидетельствующая о модулирующем влиянии СРТ на состояние ЭКМ путем снижения иммунного воспаления.
3. Снижение уровней ИЛ-6, Гал-3, Адр, Надр у больных ХСН после СРТ ассоциированы с лучшей выживаемостью.
4. Снижение уровня адреналина на фоне СРТ зафиксировано у лиц с «физиологическим» типом АОП, что свидетельствует о позитивном модулирующем эффекте СРТ на вегетативную регуляцию ритма сердца.

Практические рекомендации

1. Снижение уровня NT-proBNP, а также комплексное снижение медиаторов воспаления (ИЛ-6, ФНО- α , СРБ) и миокардиального фиброза (Гал-3, MMP-9, MMP-9/TIMP-4) в группе супререспондеров может быть использовано в качестве дополнительного маркера благоприятного ответа на СРТ.

Динамика уровней NT-proBNP, ИЛ-6, Гал-3, Адр, Надр после СРТ является предикторами неблагоприятного прогноза при ХСН.

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

9.1 Закономерности формирования структурных сосудистых и органических поражений при атеросклерозе и его факторах риска (артериальной гипертензии, сахарном диабете и других) в зависимости от метаболических нарушений и иммунорегуляторного дисбаланса

По прогнозам экспертов в ближайшие десятилетия сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в целом и атеросклероз, в частности, останутся ведущей причиной смертности [327]. Наличие нарушений углеводного обмена существенно утяжеляет течение атеросклероза. Поражение стенок сосудов проявляется в более раннем возрасте, и быстрее прогрессирует. Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа без острого инфаркта миокарда в анамнезе характеризуются риском развития инфаркта миокарда сопоставимым с теми пациентами, которые уже имеют его в анамнезе. В развитии макро- и микрососудистых осложнений диабета играют роль многочисленные факторы, включая дислипидемию, генетическую предрасположенность, артериальную гипертензию. Но продолжительная гипергликемия, бесспорно, имеет чрезвычайно большое значение в инициации и прогрессировании сердечнососудистой патологии. Негативное влияние гипергликемии на стенку сосуда проявляется задолго до клинической манифестации диабета. Ранняя дисгликемия, наряду с ожирением и инсулинорезистентностью, приводит к функциональным и структурным нарушениям в сосудистой стенке. При этом имеет место феномен «гипергликемической памяти» сосудов, проявляющийся в том, что нормализация гликемии не всегда снижает частоту развития сердечнососудистых осложнений при диабете. Вероятно, в данном случае ведущую роль играют биологические факторы, индуцированные продолжительным воздействием высоких концентраций глюкозы на стенку сосуда, такие как оксидативный стресс и активация агентов хронического субклинического воспаления.

Было показано, что прогрессирование атеросклеротического повреждения сопровождается изменением клеточного состава стенки сосуда. Помимо пролиферации гладкомышечных клеток, наблюдается инфильтрация клеток иммунной системы в сосудистую стенку. Если на начальных этапах атерогенеза преобладающей клеточной субпопуляцией являются макрофаги, то в дальнейшем лидирующую роль в развитии локального воспаления начинают играть Т- и В-лимфоциты [328]. Атеросклеротическая бляшка характеризуется крайне низким содержанием Т-регуляторных лимфоцитов (Treg), которые в норме должны обеспечивать толерантность по отношению к потенциальным антигенам, способным провоцировать развитие локального воспаления [329]. Данные о роли Treg в развитии и прогрессировании атеросклероза практически полностью были получены на экспериментальных моделях [330, 331]. Исследования,

посвященные изучению функционирования Treg у пациентов с атеросклерозом являются противоречивыми и не позволяют сделать однозначного вывода о роли данной клеточной субпопуляции в патогенезе сосудистой дисфункции [332, 333].

Поэтому **целью данного фрагмента** нашего исследования явилось установление закономерностей формирования структурных сосудистых и органных поражений при атеросклерозе и его факторах риска (артериальной гипертензии, сахарном диабете и других) в зависимости от метаболических нарушений и иммунорегуляторного дисбаланса.

Задачами этапа исследования были:

1. Исследовать состояние углеводного и липидного метаболизма, факторов воспаления, показателей ремоделирования внеклеточного матрикса и иммунной регуляции у пациентов с атеросклерозом и его факторами риска: АГ, ожирением, латентными и манифестными нарушениями углеводного обмена.
2. Оценить функционирование субпопуляции FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов в зависимости от состояния метаболизма глюкозы у пациентов с документированным атеросклерозом и субклиническим атеросклерозом.
3. Проанализировать взаимосвязь иммунорегуляторных показателей, степени инсулинорезистентности и структурно-функциональной патологии сосудов у пациентов с наличием и отсутствием документированного атеросклероза.

Материалы и методы

Объект исследования. Исследование выполнено на базе НИИ кардиологии г. Томска в отделениях ишемической болезни сердца и артериальной 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 риском сердечно-сосудистых осложнений с контролируемой АГ и СД 2 типа (n=35).

Дизайн исследования. Исследование было выполнено в 4 этапа:

- 1 этап – отбора пациентов - определение соответствия критериям включения и исключения, выявление факторов риска сердечнососудистых осложнений (ССО), проведение общих клинических и инструментальных методов исследования;
- 2 этап – проведение специальных исследований: ультразвукового исследования сердца, лабораторных исследований;
- 3 этап – комплексные расчеты параметров обследования;
- 4 этап – статистический анализ полученных данных, формирование научных заключений.

Критерии включения для больных АГ были: установленный по результатам расширенного клинико-инструментального обследования диагноз контролируемой АГ 1, 2 стадии и СД 2 типа; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Противопоказания для включения в исследование: 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 кровоток; 7) острые воспалительные заболевания с увеличением маркеров воспаления; 8) планируемая беременность или её наличие; 9) аллергические реакции на используемые компоненты обследования и лечения. Характеристика пациентов представлена в таблице 9.1.

По результатам данных лабораторного обследования (определение сывороточного содержания мочевой кислоты, креатинина, калия, альдостерона, кортизола, активности ренина), ультразвукового исследования магистральных почечных и внутрпочечных артерий и динамической радионуклидной реносцинтиграфии были исключены клинически выраженная нефроангиопатия и другие хронические почечные заболевания.

Для пациентов с контролируемым уровнем АД в сочетании с СД качество контроля углеводного обмена оценивали по содержанию гликозилированного гемоглобина (HbA1c). У 12 пациентов были достигнуты целевые концентрации гликозилированного гемоглобина ($HbA1c < 7,0\%$); у 23 пациентов контроль гликемии был неудовлетворительным.

Большинство пациентов, отобранных в исследование, по крайней мере, в течение 10 – 14 дней не получали терапию статинами; 7 пациентов с СД 2-го типа находились на неинтенсивных режимах лечения статинами: аторвастатином и розувастатином в средних дозах 15 мг и 7,5 мг, соответственно. Все обследованные пациенты получали регулярную антигипертензивную терапию, включающую комбинацию блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартанов), индапамида ретард и блокаторами медленных кальциевых каналов либо бета-блокаторами. Проводимая антигипертензивная терапия позволила достичь значений АД $< 140/85$ мм рт. ст. у большинства пациентов, включенных в исследование. У 94,3 % больных с СД 2-го типа проводилась сахароснижающая терапия бигуанидами и производными сульфонилмочевины.

Таблица 9.1 - Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, в зависимости от контроля гликемии

Параметр	Пациенты с АГ+СД HbA1c<7,0% (n=12)	Пациенты с АГ+СД HbA1c>7,0% (n=23)	p
Мужчин/женщин	6/6	11/12	
Возраст (лет)	59,0 (55,2 – 64,0)	57,0 (56,0 – 62,0)	
Продолжительность диабета (годы)	9,0 (1,0 – 10,0)	6,0(2,0 – 12,0)	
Продолжительность АГ (годы)	10,0 (8,0 – 20,0)	11,0 (3,0 – 14,0)	
Индекс массы тела (кг/м ²)	30,14 (27,66 – 31,91)	34,12 (31,17 – 35,52)	<0,001
Окружность талии (ОТ, см)	105,0 (96,0 – 108,0)	110,0 (103,0 – 117,0)	0,052
Инсулин (мкМЕ/мл)	13,91 (10,22 – 21,96)	13,36(9,17 – 27,45)	
С-пептид (нг/мл)	2,39 (2,04 – 3,84)	2,92 (2,15 – 3,77)	
Индекс НОМА	3,51 (2,31 – 6,46)	5,17 (3,65 – 9,42)	0,003
Доля пациентов с наличием атеросклеротических бляшек	18,2%	4,3%	
Доля пациентов с наличием утолщения комплекса «интима- медиа» общей сонной артерии	4 (36,4%)	10 (43,5%)	

Примечание - Здесь и далее в таблицах представлены только уровни значимости различий < 0,05; если не указано иное – уровень значимости различий между группами p>0,05

Методы исследования

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°С и хранили до последующего исследования.

Для получения мононуклеаров 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 12×75 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-меченными 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+CD25^{high}-клеток и CD4+FoxP3+-клеток от CD4+-лимфоцитов. CD25^{high} Treg гейтировали и определяли относительное содержание CD25^{high} клеток среди всех CD4+FoxP3+ лимфоцитов.

Содержание металлопротеиназ (MMP)-2 и -9 определяли в сыворотке крови с помощью наборов Quantikine (R&D, США). Концентрацию TIMP-1 в сыворотке крови определяли с помощью набора eBioscience (США). В наборах был реализован «сэндвич»-вариант иммуноферментного анализа.

Аускультативно-осциллометрическое измерение АД и ЧСС состояло из оценки данных офисного измерения, суточного мониторинга АД (СМАД) согласно правилам и рекомендациям контроля АД (ESH/ESC Guidelines 2003, 2007, 2013). Для СМАД использовались сертифицированные автоматические приборы: портативный или турбина. 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, считали снижение 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. По стандартизированному протоколу измеряли и рассчитывали параметры сердца и внутрисердечной гемодинамики. Массу миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux R.V. и соавт., 1986. Показатели объема левого предсердия (ЛП), КДО, КСО, ММ ЛЖ индексировали к площади поверхности тела. Гипертрофию ЛЖ констатировали при наличии индексов ММ ЛЖ ≥ 125 г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² для женщин. Типы ремоделирования ЛЖ определяли после расчета индекса относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. Миокардиальный стресс (МС) ЛЖ, рассчитывали по общепринятым формулам (Нечесова Т.А. и соавт., 2008). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по данным импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального потока согласно рекомендациям (Nagueh S.F. et al., 2009).

Ультразвуковое исследование сонных артерий. Ультразвуковое сканирование в В-режиме в правой и левой общей сонной артерии проводилось на ультразвуковой диагностической системе «ACUSON» 128 XP/10 (США). Оценивали наличие атеросклеротических бляшек, степень стенозирования, проводили количественную оценку толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ) сонных артерий. Субклинический атеросклероз диагностировали при утолщении КИМ более 0,9 мм и/или наличии стенозирования просвета сосуда менее 50%.

Статистический анализ данных проводился 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 исследований

Качество контроля углеводного обмена оценивали по содержанию гликозилированного гемоглобина (HbA1c). У 12 пациентов были достигнуты целевые концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c<7,0%); у 23 пациентов контроль гликемии был неудовлетворительным.

Были проанализированы клинические данные пациентов в зависимости от состояния контроля гликемии. Различий по таким параметрам как длительность СД, возраст пациентов, концентрация инсулина и С-пептида выявлено не было. Частота выявления атеросклеротических бляшек и утолщения комплекса «интима-медиа» в подгруппах не различалась (таблица 8.1).

У пациентов с HbA1c>7% мы выявили достоверно меньшее количество FoxP3+ Treg-лимфоцитов в циркуляции (рисунок 9.1). Результаты корреляционного анализа показали, что в группе пациентов с СД 2-го типа была выявлена отрицательная корреляционная связь между содержанием HbA1c и числом FoxP3 + Treg-лимфоцитов (R=-0,408; p=0,011). Одним из механизмов, опосредующим связь неудовлетворительного контроля гликемии с иммунорегуляторным дисбалансом, согласно нашим данным, является абдоминальное ожирение. Так, пациенты с уровнем гликозилированного гемоглобина >7% демонстрировали более высокие значения индекса массы тела и окружности талии, и, соответственно, более выраженную степень абдоминального ожирения, чем пациенты с удовлетворительным контролем гликемии. Кроме того, пациенты с различным уровнем контроля гликемии отличались по состоянию системы матриксных металлопротеиназ. В группе пациентов с содержанием HbA1c>7,0% (таблица 9.2) концентрация MMP-9 и TIMP-1 были достоверно выше, чем у пациентов с удовлетворительной компенсацией углеводного обмена. При этом соотношение TIMP-1/MMP-9 у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии было снижено. Мы не выявили различий по концентрации MMP-2 в исследуемых подгруппах пациентов с СД 2-го типа, однако, соотношение TIMP-1/MMP-2 было выше у пациентов с содержанием HbA1c>7%. В целом, у пациентов с СД 2-го типа мы обнаружили умеренную корреляционную взаимосвязь между концентрацией MMP-9 и толщиной комплекса «интима-медиа» (КИМ) справа (R=0,380; p=0,038). Коэффициент ингибирования по MMP-9 (соотношение TIMP-1/MMP-9) отрицательно коррелировал с толщиной КИМ справа и слева (R=-0,463; p=0,010 и R=-0,387; p=0,034, соответственно). При этом содержание FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов у пациентов с СД 2-го типа было отрицательно связано с концентрацией MMP-9 (R=-0,499; p=0,001) и положительно – с коэффициентом ингибирования данной металлопротеиназы (R=0,517; p<0,001).

Медиана содержания MMP-9 в группе пациентов с СД 2-го типа с неудовлетворительным контролем гликемии составила 581,8 нг/мл (таблица 9.2). Для того чтобы более подробно

охарактеризовать взаимосвязь между ремоделированием сонных артерий и содержанием ММР-9, мы выделили среди всех пациентов с СД 2-го типа и содержанием HbA1c > 7% две подгруппы в зависимости от сывороточного содержания ММР-9. В первую подгруппу вошли пациенты с концентрацией ММР-9 < 600 нг/мл (n=12), во вторую – пациенты с концентрацией ММР-9 > 600 нг/мл (n=11) (рисунок 9.2).

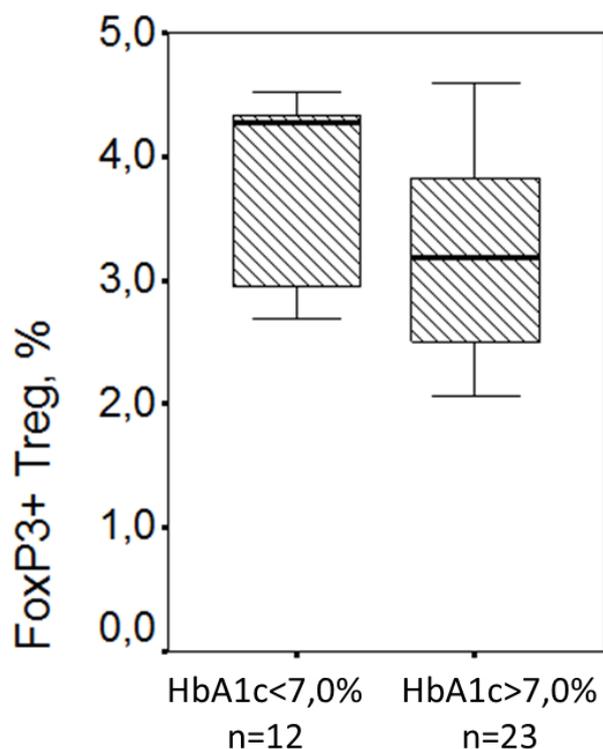


Рисунок 9.1 - Содержание FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, в зависимости от состояния контроля гликемии.

Таблица 9.2 - Параметры системы матриксных металлопротеиназ в подгруппах пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, в зависимости от контроля гликемии, Me (Q₁ – Q₃)

Параметр	Пациенты с АГ+СД HbA1c < 7,0% (n=12)	Пациенты с АГ+СД HbA1c > 7,0% (n=23)	p
ММР-9, нг/мл	415,0 (285,7 – 480,7)	581,8 (400,7 – 727,8)	0,001
ММР-2, нг/мл	215,4 (203,6 – 251,0)	212,0 (198,7 – 248,4)	
ТИМР-1, нг/мл	594,8 (528,0 – 725,3)	678,0 (598,5 – 730,5)	0,021
ТИМР-1/ММР-9	1,54 (1,27 – 2,23)	1,21 (1,01 – 1,40)	0,003
ТИМР-1/ММР-2	2,72 (2,32 – 3,19)	3,15 (2,76 – 3,58)	0,031

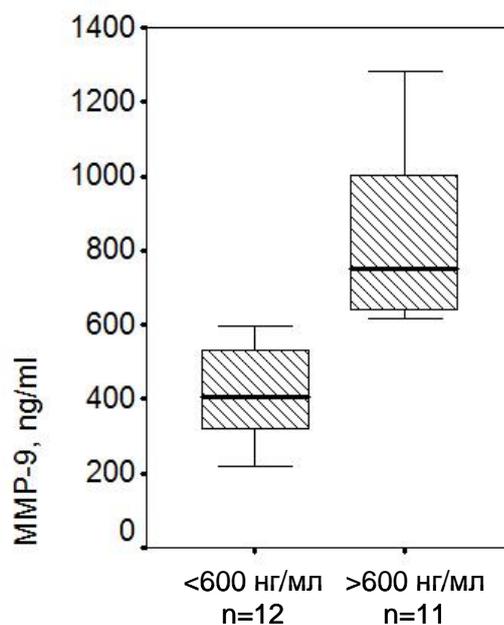


Рисунок 9.2 - Подгруппы больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, с неудовлетворительным контролем гликемии и различным содержанием ММР-9.

Клинико-метаболические параметры у пациентов с СД 2-го типа и неудовлетворительным контролем гликемии при различном содержании ММР-9 не различались (таблица 9.3). При этом у пациентов с СД 2-го типа с повышенным содержанием ММР-9 в циркуляции (>600 нг/мл) достоверно чаще выявлялось утолщение КИМ общей сонной артерии по сравнению с пациентами с СД 2-го типа и концентрацией ММР-9<600 нг/мл. У большинства пациентов с СД 2-го типа обеих подгрупп стенозирования сонных артерий выявлено не было (таблица 9.4).

Обнаружен различный уровень содержания FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов в подгруппах больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа и неудовлетворительным контролем гликемии, в зависимости от содержания ММР-9 в сыворотке крови.

Обсуждение результатов

Механизмы, объясняющие взаимосвязь между повышением активности ММР-9 и ремоделированием стенок артерий, до сих пор являются спорными. Ряд авторов объясняют увеличение экспрессии ММР-9 как эпифеномен, свидетельствующий об аккумуляции макрофагов в нестабильной бляшке. Однако у мышей, нокаутных по гену ММР-9, количество макрофагов в атеросклеротических бляшках было сниженным, что указывает на возможную роль данной желатиназы в процессах миграции и активации макрофагов [334]. Кроме того, показано, что на ранних этапах атерогенеза при утолщении стенки сосуда в интиме обнаруживается лишь небольшое количество макрофагов [335].

Таблица 9.3 - Клинико-метаболическая характеристика больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, с неудовлетворительным контролем гликемии и различной концентрацией ММР-9, Ме (Q₁ – Q₃)

Параметр	Подгруппа 1 (n=12) (ММР-9<600 нг/мл)	Подгруппа 2 (n=11) (ММР-9>600 нг/мл)	p
Длительность АГ, лет	9,0 (3,0 – 14,0)	11,0 (0,5 – 15,0)	>0,05
Длительность СД 2-го типа, лет	11,0 (1,0 – 14,0)	4,0 (2,3 – 9,4)	>0,05
Индекс массы тела	34,12 (30,12 – 35,52)	33,43 (31,48 – 36,67)	>0,05
Объем талии (ОТ), см	107,5 (103,0 – 120,0)	114,0 (103,0 – 117,0)	>0,05
Глюкоза натощак, мМ	8,47 (7,60 – 10,63)	9,08 (6,70 – 9,85)	>0,05
НbA1c, %	9,10 (8,30 – 13,71)	8,69 (7,96 – 9,26)	>0,05
Инсулин, мкМЕ/мл	14,42 (9,86 – 27,93)	10,26 (9,12 – 21,52)	>0,05
Индекс НОМА	7,1 (3,9 – 11,2)	4,4 (3,4 – 9,4)	>0,05
ОХС, мМ	5,97 (5,01 – 6,64)	5,17 (4,26 – 5,90)	>0,05
ТАГ, мМ	2,40 (2,05 – 3,08)	2,27 (1,23 – 3,05)	>0,05
ЛПНП, мМ	3,55 (3,08 – 4,36)	3,14 (2,21 – 4,12)	>0,05
ЛПВП, мМ	1,01 (0,83 – 1,31)	1,08 (0,92 – 1,33)	>0,05
ЛПНП/ЛПВП	3,69 (2,35 – 4,48)	3,06 (1,67 – 5,98)	>0,05

Примечание - p - уровень значимости различий между подгруппами

Таблица 9.4 - Частота встречаемости структурных изменений общих сонных артерий у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, с неудовлетворительным контролем гликемии и различной концентрацией ММР-9

Подгруппы	Атеросклеротические бляшки		Утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии	
	есть	нет	есть	нет
Подгруппа 1 (ММР-9<600 нг/мл) (n=12)	0 (0%)	12 (100%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)
Подгруппа 2 (ММР-9>600 нг/мл) (n=11)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)
			p=0,046	

Примечание - p - уровень значимости различий частот встречаемости изменений между подгруппами

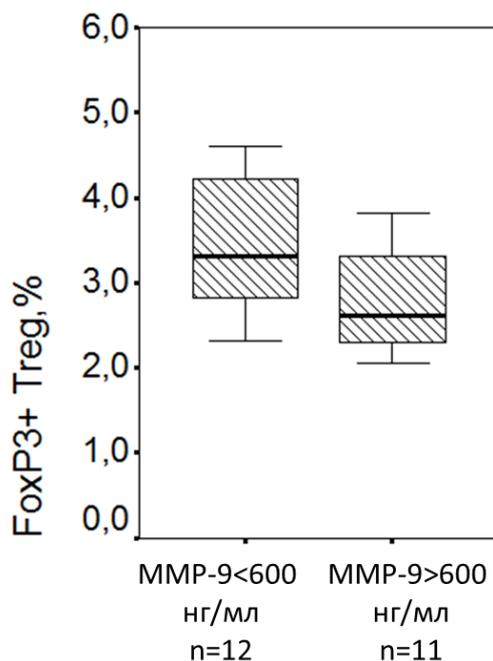


Рисунок 9.3 - Содержания FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов в подгруппах больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, с неудовлетворительным контролем гликемии и различным содержанием MMP-9 в сыворотке.

В нашем исследовании увеличение концентрации MMP-9 наблюдалось уже при утолщении комплекса «интима-медиа»; лишь у небольшого числа пациентов были выявлены бляшки в сонных артериях (таблица 9.1), при этом процент стенозирования сосуда не превышал 35%.

MMP-9 присутствует в стенке сосуда на всех этапах атерогенеза – от нормальной ткани до выраженных изменений стенки сосуда. Она не является лишь специфическим индикатором дестабилизации бляшки, но, наиболее вероятно, участвует во всех этапах ремоделирования внеклеточного матрикса [334]. На мышинной модели *Ldlr*^{-/-}-*ApoB100/100* было показано, что MMP-9 задействована на ранних этапах атерогенеза, несмотря на то, что протеолитическая активность в стенке сосудов в это время невысока. Металлопротеиназы регулируют процессы миграции, пролиферации и апоптоза гладкомышечных клеток. При этом активация MMP-9 наблюдается до миграции моноцитов и образования бляшек, уже на этапе аккумуляции липидов в стенке сосуда [336]. По некоторым данным, MMP-9 играет защитную роль в процессе атерогенеза, способствуя стабилизации бляшек. Однако данные результаты были получены на мышинных моделях и пока не были подтверждены в клинических исследованиях [337].

В исследованиях *in vitro* было установлено, что при культивировании эндотелиальных клеток быка в условиях с повышенной концентрацией глюкозы возрастала экспрессия белка и мРНК MMP-9, наряду с увеличением ее активности, однако при этом продукция MMP-9 макрофагами и гладкомышечными клетками оставалась неизменной [338]. MMP-9, наряду с MMP-13, обладает способностью увеличивать продукцию TGF- β [339]. L. Lu et al (2013) обнаружили,

что под влиянием MMP-9 наблюдается увеличение активности FoxP3+ Treg в печени, для которых TGF- β является фактором дифференцировки [340]. Однако в нашей работе у пациентов с повышенным содержанием MMP-9 количество FoxP3+ Treg было снижено. Можно предположить, что при неудовлетворительном контроле гликемии у пациентов с СД 2-го типа создаются благоприятные условия для увеличения продукции MMP-9, способствующей в условиях провоспалительного микроокружения активации субпопуляций лимфоцитов-антагонистов T-reg, таких как Th17-лимфоцитов, для которых TGF- β также является фактором роста, если его воздействие сочетается с IL-6.

Заключение

Таким образом, нами впервые изучено состояние факторов воспаления, показателей ремоделирования внеклеточного матрикса и иммунной регуляции у пациентов с АГ и манифестными нарушениями углеводного обмена, проведена оценка функционирования субпопуляции FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов в зависимости от состояния метаболизма глюкозы и определены взаимосвязи иммунорегуляторных показателей, степени инсулинорезистентности и структурно-функциональной патологии сосудов у пациентов атеросклерозом. Сведения о новых механизмах нарушений иммунорегуляции у пациентов с АГ при сочетании с метаболическими факторами дополняют знания о патофизиологических механизмах формирования атеросклероза, что необходимо использовать для дальнейшего изучения вклада данных нарушений в формирование рисков ССО и избирательного подхода к лечению в зависимости от метаболических нарушений и иммунорегуляторного дисбаланса.

Выводы:

1. Пациенты с сахарным диабетом и неудовлетворительным контролем гликемии имеют косвенные признаки висцерального ожирения (увеличение окружности талии), и характеризуются повышенной степенью инсулинорезистентности по сравнению с пациентами, у которых достигнут целевой уровень гликированного гемоглобина в крови.
2. Пациенты сахарным диабетом 2-го типа с неудовлетворительным контролем гликемии характеризуются снижением содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов в крови и повышением концентрации MMP-9 и TIMP-1
3. При неудовлетворительном контроле гликемии наблюдается активация субпопуляций лимфоцитов с провоспалительной активностью и снижение содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов.
4. При увеличении концентрации MMP-9 (выше 600 нг/мл) активация субпопуляций лимфоцитов с провоспалительной активностью и снижение содержания FoxP3+ T-регуляторных лимфоцитов сопровождается утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий.

Блок 4. Трансляционная кардиология: от G1 к G4.

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

Взаимосвязь структуры и функции митрального клапана и механизмы их нарушений при поражении ишемического и неишемического генеза

Патология митрального клапана (МК) является ведущей среди клапанных поражений сердца и имеет мультифакториальный генез, чаще являясь относительной вследствие дилатации фиброзного атриоventрикулярного кольца при ишемическом ремоделировании ЛЖ, или абсолютной, обусловленной изменениями папиллярных мышц, хорд, кольца и створок атеросклеротического и диспластического происхождения. Как правило, оценка структурно-функционального состояния МК проводится с помощью стандартной двумерной трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии. Однако использование этих подходов не дает представления о геометрии кольца МК, не воссоздает поверхность створок в пространстве и имеет ограничения при расчете площади створок и отдельных сегментов створок, определяющими тактику лечения больных с патологией МК. До недавнего времени считалось, что «золотым стандартом» диагностики патологии МК может служить только макроскопическая интраоперационная оценка клапана хирургом. Однако такая оценка является нефизиологической, а окончательное тактическое решение о выполнении того или иного вида операции происходит в операционной и часто в пользу нежелательного протезирования. Внедрение в клиническую практику трехмерной реконструкции (3D) МК из чреспищеводного доступа, позволило получить изображение «хирургического вида» МК с возможностью его полной количественной обработки. Вместе с тем, структурно-функциональные закономерности работы МК и механизмы ее нарушений при ишемическом и неишемическом поражении с помощью 3D эхокардиографии в сравнении с интраоперационной оценкой и данными морфологических исследований, не разработаны.

В рамках выполнения задачи начат набор клинического материала. Обследовано 16 больных ИБС с ишемической митральной регургитацией III степени в исходном состоянии и после хирургической коррекции. Начато формирование базы данных. Первые предварительные результаты предполагается представить в 2017 году.

Раздел 11. Болезни аорты и ее ветвей

Фундаментальное обоснование новых принципов хирургического лечения болезней аорты и ее ветвей

11.1 Оценка влияния интраоперационной защиты головного и спинного мозга и морфогистологических характеристик стенки аорты в различных ее сегментах на исходы реконструктивных операций на грудной аорте; сформировать критерии прогноза

Заболевания грудной аорты относятся к категории тяжелых патологий. При естественном течении аневризм грудной аорты 5-летняя летальность составляет 80%, а при расслоении аорты достигает 92% в течение одного года. При диссекции аорты нередко страдают внутренние органы и системы, в первую очередь вследствие их мальперфузии. При реконструкции дуги аорты частота развития острых нарушений мозгового кровообращения составляет 2-16%, а преходящих неврологических дефицитов достигает 37,9% случаев. В настоящее время в разной степени востребованы несколько способов защиты головного мозга во время циркуляторного ареста: бесперфузионная остановка кровообращения в условиях глубокой гипотермии ($18\text{ }^{\circ}\text{C}$), ретроградная перфузия, а также унилатеральные и билатеральные варианты антеградной перфузии головного мозга. Однако каждый из известных методов имеет недостатки. Так, операции, выполненные в условиях глубокой гипотермии, сопровождается развитием системной воспалительной реакции, коагулопатии, а также полиорганной недостаточности и неврологических расстройств, а ретроградная перфузия в большинстве случаев не обеспечивает защиту головного мозга от интраоперационной гипоксии. Проведение антеградной перфузии головного мозга (АПГМ) 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. Недостатком билатеральной перфузии является техническая сложность выполнения в сочетании с высоким риском воздушной и материалной эмболии. Прямая канюляция в подключичную и подмышечную артерию в 11% случаев требует вынужденной переканюляции в бедренную артерию или аорту вследствие повреждения или диссекции сосуда. Кроме того, канюляция подключичной артерии может осложняться парезом верхней конечности, а канюляция подмышечной артерии вызывает мальперфузию верхней конечности у 20% пациентов.

Актуальность проблемы защиты головного мозга, поиск 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. Ранее для

проведения перфузионной защиты головного мозга нами была предложена оригинальная методика подключения артериальной магистрали контура искусственного кровообращения (ИК) через брахиоцефальный ствол (БЦС). Однако обоснование ее применения при операциях на грудном отделе аорты ранее не была доказана.

Каждое десятилетие хирургии грудного отдела аорты характеризовалось значительным изменением концепций и внедрением новых оперативных приемов, основанием для которых служил тип и протяженности поражения аорты, наличие расслоения, сопутствующего коронарного и брахиоцефального поражения, вовлечения дополнительных артериальных стволов и еще целый ряд других факторов. В числе этих факторов немаловажную роль играет морфологическое состояние аортальной стенки. Вместе с тем, взаимосвязи морфогистохимических и функциональных характеристик пораженных участков аорты и зон анастомозов в предикции состояния артериальной стенки, определении прогноза и эффективности вмешательства после гибридных операций ранее выполнено не было.

В связи с вышеизложенным, основной целью данного фрагмента было изучение церебральной гемодинамики и неврологического дефицита в условиях унилатеральной церебральной оксигенации и морфогистохимических характеристик аортальной стенки в зонах проксимального и дистального анастомозов при операциях на грудном отделе аорты.

Материалы и методы

Исследование проведено в полном соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрены локальным этическим комитетом НИИ кардиологии. В исследование включено 110 больных с заболеваниями грудной аорты (аневризма аорты, расслоение аорты, перерыв дуги аорты у взрослых), которым выполняли реконструктивные операции на грудной аорте в условиях ИК, антеградной АПГМ через брахиоцефальный ствол, циркуляторного ареста (ЦА).

Методика проведения антеградной перфузии

После вскрытия грудной клетки мобилизовали восходящую аорту, БЦС до его бифуркации. Затем после введения гепарина в дозе 1 мг/кг производили боковое отжатие БЦС с одновременным мониторингом церебральной венозной сатурации и уровнем артериального давления (АД). На фоне безопасного снижения АД в правой лучевой артерии (до 40-50% от исходных значений) продольным разрезом вскрывали просвет артерии и формировали анастомоз между линейным сосудистым протезом с нулевой порозностью (диаметр 8 или 10 мм) и БЦС по типу «конец в бок». Постепенным снятием бокового зажима с БЦС вымывали возможный детрит и воздух из области анастомоза и протеза, после чего накладывали зажим на протез. Затем соединяли протез с артериальной магистралью аппарата ИК, сняв зажим с протеза, производили

пробное нагнетание для контроля герметичности и проходимости анастомоза, наличия воздуха в магистрали (рисунок 11.1, 11.2).



Рисунок 11.1 – Боковое отжатие БЦС для выполнения анастомоза с линейным сосудистым протезом по типу «конец в бок»; слева - схематичное изображение, справа - интраоперационный снимок.



Рисунок 11.2 – Сформированный анастомоз между БЦС и линейным сосудистым протезом для антеградной перфузионной защиты головного мозга; слева - схематичное изображение, справа - интраоперационный снимок.

После установки артериальной магистрали вводили полную дозу гепарина из расчета 3 мкг/кг. Подключение венозной магистрали выполняли с использованием двухпросветной венозной канюли в правое предсердие, затем начинали ИК с постепенным охлаждением пациента до целевой температуры 25-28⁰С. После начала ИК устанавливали дренаж ЛЖ через правую верхнюю легочную вену (рисунок 11.3).

На всех этапах реконструктивных операций на дуге аорты проводили контроль показателей электрокардиограммы, центрального венозного давления и сатурации артериальной крови, а также уровень венозной сатурации головного мозга с использованием билатеральной церебральной инфракрасной спектроскопии. Обязательным компонентом анестезиологического обеспечения операций на дуге аорты была катетеризация обеих лучевых артерий для сопоставления цифр АД, измененного прямым способом, со значениями церебральной перфузии с целью контроля адекватности перфузии головного мозга во время ИК и циркуляторного ареста.

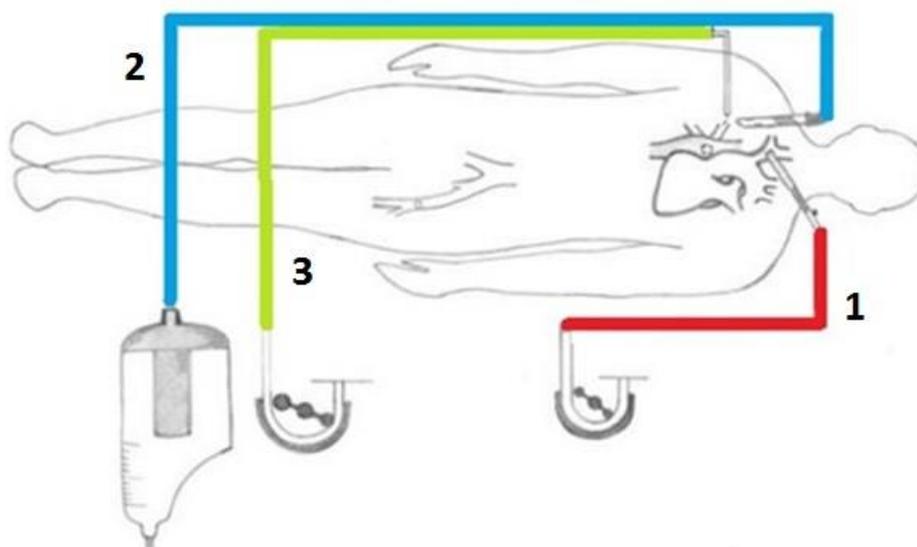


Рисунок 11.3 – Схема подключения аппарата ИК при операциях на дуге аорты с использованием предлагаемого способа канюляции брахиоцефального ствола. 1 – артериальная магистраль, установленная через сосудистый протез, вшитый в БЦС, 2 – венозная магистраль, 3 – дренаж левого желудочка.

У всех пациентов интраоперационно был взят биопсийный материал (2 фрагмента): стенка аорты в зоне перед брахиоцефальным стволом (типичная 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).

Методика приготовления гистологических препаратов.

Приготовление гистологических препаратов осуществляли по стандартной методике. Фрагменты фиксировали в растворе 10% формальдегида и заливали в парафин. 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. Световую микроскопию проводили на микроскопе Axioscope 40 (Carl Zeiss, Germany), при увеличении $\times 100$, $\times 400$ и $\times 600$.

Статистический анализ

Для статистической обработки применяли метод Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, 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. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение результатов

Унилатеральная перфузия головного мозга при операциях на грудном отделе аорты

Во время АПГМ через БЦС не было отмечено дефицита кровоснабжения полушарий – разница в оксиметрии гемисфер не превышала 4% и не имела статистически значимых различий. У всех пациентов значения церебральной оксигенации находились в пределах 63-67% без критического снижения в ходе всей операции (таблица 11.1). Полученные измерения церебральной оксиметрии свидетельствуют об адекватной перфузии головного мозга на всех этапах операции.

Таблица 11.1 - Значение церебральной оксиметрии на различных этапах операции

Показатель	Исходные значения, %	Начало ИК, %	ЦА, %	Конец ИК, %	Различия на этапах операции, 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
<i>Различия правое/левое полушария, p</i>	0,56	0,4	0,15	0,69	

Неврологические осложнения со стороны головного и спинного мозга в сроки до 2 недель после операции зафиксированы у 9 (8,1%) человек. У 2 (1,8%) человек диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения, подтвержденное данными магнитно-резонансной томографии головного мозга, а именно: в 1 (0,9%) случае на третьи сутки после операции выявлено ишемическое повреждение головного мозга с правосторонней гемиплегией, в 1 (0,9%) случае диагностировано кровоизлияние в зону «старого ишемического очага». У 3 (2,7%) пациентов в сроки до 48 часов после операции зафиксировано преходящее нарушение мозгового кровообращения. У 4 (3,6%) пациентов определены явления соматогенного психоза, проявившиеся двигательным возбуждением, ажитацией, агрессией.

Обсуждение. 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 снизить риск инсультов во время операций на дуге

аорты. До сих пор неоднозначным является выбор варианта антеградной перфузии: билатеральная или унилатеральная. Так, Malvindi et al. [341], 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.

Однако Angeloni et al. [342] 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. Показано, что унилатеральная и билатеральная перфузия сопровождаются близкой 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 значимо не различалась (8,6% против 9,2%, $p=0,78$). Близкие данные были представлены Zierer et al. [343], которые показали более высокую частоту развития инсультов у пациентов, оперированных на дуге аорты в условиях билатеральной перфузии головного мозга, в сравнении с пациентами с унилатеральной перфузией (9% против 3%, $p=0,06$). При этом преходящий неврологический дефицит был несколько выше 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 супрааортальных артериях, вследствие чего увеличивается вероятность материальной эмболии.

Urbanski et al. [344] опубликовали работы, в которых представили результаты использования унилатеральной АПГМ. Согласно представленными ими данными, частота постоянных и преходящих неврологических осложнений составила 0,9% и 2,3% случаев соответственно, несмотря на выявленные у 40% пациентов аномалии Виллизиева круга [345]. 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, но и через глазничные, лептоменингеальные артерии, а также ветви наружной сонной артерии [344]. Проведя более детальный анализ результатов унилатеральной перфузии при операциях на дуге аорты, Leshnover et al. [346] представили результаты 624 последовательно прооперированных пациентов,

из них 500 пациентам была 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 использовали для канюляции только брахиоцефальный ствол, с помощью которого осуществляли проведение ИК и ЦА. Поскольку оценка сатурации ГМ с помощью инфракрасной спектроскопии позволяют проводить анализ показателей только с лобных долей, для получения дополнительной информации о защите головного мозга мы использовали другие инструменты. Таким инструментом является интраоперационный мониторинг прямого артериального давления в обеих лучевых артериях. Urbanski et al. [344] 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 с канюлированием БЦС среднее артериальное давление в левой лучевой артерии в период циркуляторного ареста составило 24 [347] мм рт. ст., мозговая сатурация выросла на 6% от базового уровня (до 68%) при межполушарной асимметрии 0,4%. При таком унилатеральном варианте перфузии ГМ частота транзиторных ишемических атак в раннем послеоперационном периоде составила 2,7% (3 случая), постоянного неврологического дефицита - 1,8% (2 пациента). Частота церебральных катастроф была наиболее высокой (4,8%) в селективной подгруппе больных, которым выполнялись гибридные вмешательства с использованием методики «замороженного хобота слона». Однако, согласно результатам выполненного в 2015 году мета-анализа пациентов, оперированных по методике «замороженного хобота слона», частота послеоперационных инсультов в ведущих центрах мира варьировала от 3 до 12% [348]. В тоже время, в селективной подгруппе пациентов, оперированных нами по поводу аневризм восходящей аорты и дуги, не было отмечено перманентных мозговых осложнений. Вероятно, этот факт можно объяснить относительно непродолжительным периодом циркуляторного ареста и отсутствием дополнительных манипуляций на супрааортальных сосудах.

Данные морфологии. При морфологическом анализе интраоперационного материала выявлено, что в стенке аорты восходящей аорты *перед брахиоцефальным стволом* наблюдались ярко выраженные неспецифические деструктивные процессы: выраженные лейкоцитарные инфильтраты в подэндотелиальном слое, частичный или полный лизис эластических мембран,

накопление большого количества аморфного неокрашиваемого вещества. В большей части случаев внутренняя оболочка аорты была истончена, в средней визуализировались множественные кровоизлияния, очаговый фиброз, отсутствие дифференцировки на слои, полный лизис эластических мембран, псевдокисты (рисунок 11.4, 11.5). Данные изменения свидетельствовали о неструктурности стенки аорты и наличии в ней необратимых изменений. *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 средней оболочках определялись воспалительные инфильтраты, эластический каркас средней оболочки был сохранен в виде отдельных мембран в наружной трети. Вдоль мембран беспорядочно располагались псевдокисты (рисунок 11.6, 11.7). Полученные данные свидетельствуют об относительно адекватном состоянии стенки аорты для наложения дистального анастомоза. Мы предполагаем, что эти данные могут иметь значение для минимизации возможных аортальных осложнений, связанных с прогрессированием заболевания (аневризма дуги аорты, ложная аневризма дистального анастомоза и т.д.).

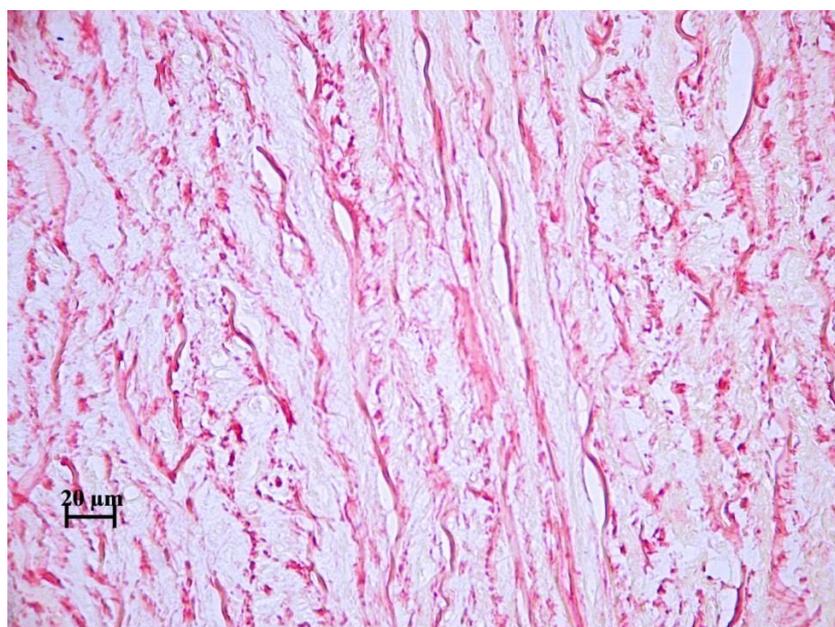


Рисунок 11.4 – Стенка аорты при аневризме: эластические мембраны повреждены, проявляют различные тинкториальные свойства, между ними единичные псевдокисты. Окраска орсеином на эластин. Увеличение $\times 400$.

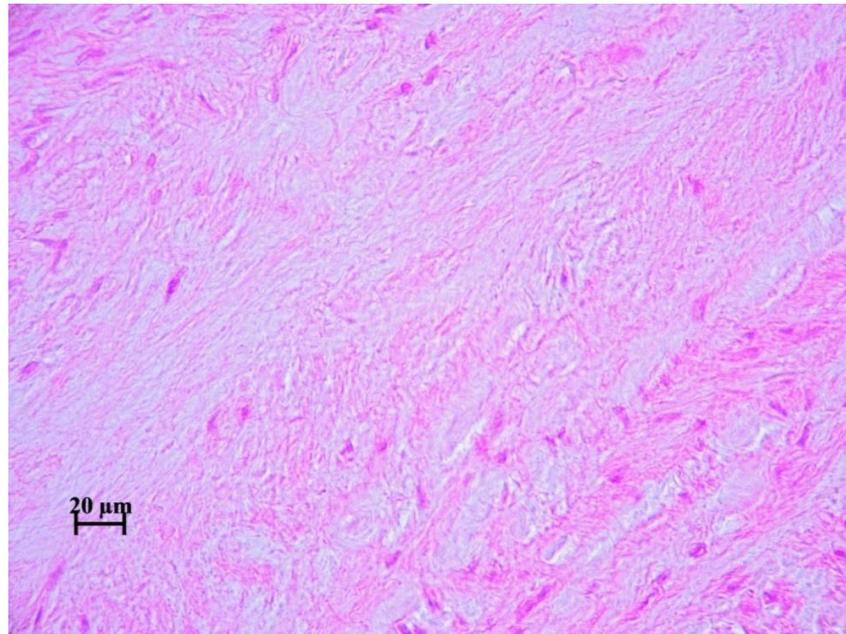


Рисунок 11.5 – Стенка аорты при аневризме: зона некроза, вокруг которой беспорядочно лежащие клетки различных типов. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 400$.

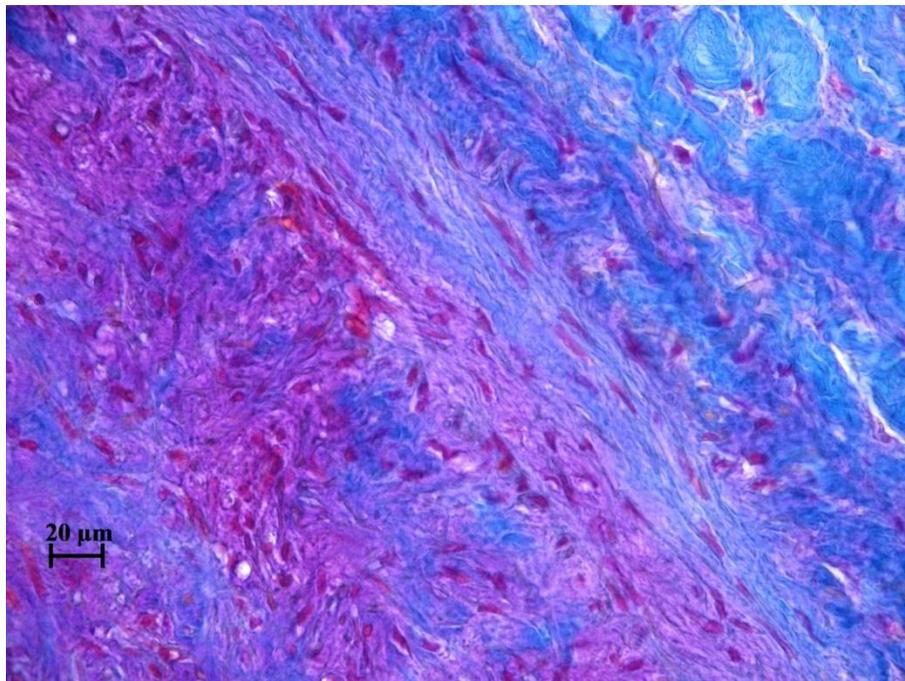


Рисунок 11.6 – Стенка аорты при расслоении: клетки с ядрами различных форм, обилие соединительной ткани; окраска по Маллори. Увеличение $\times 400$.

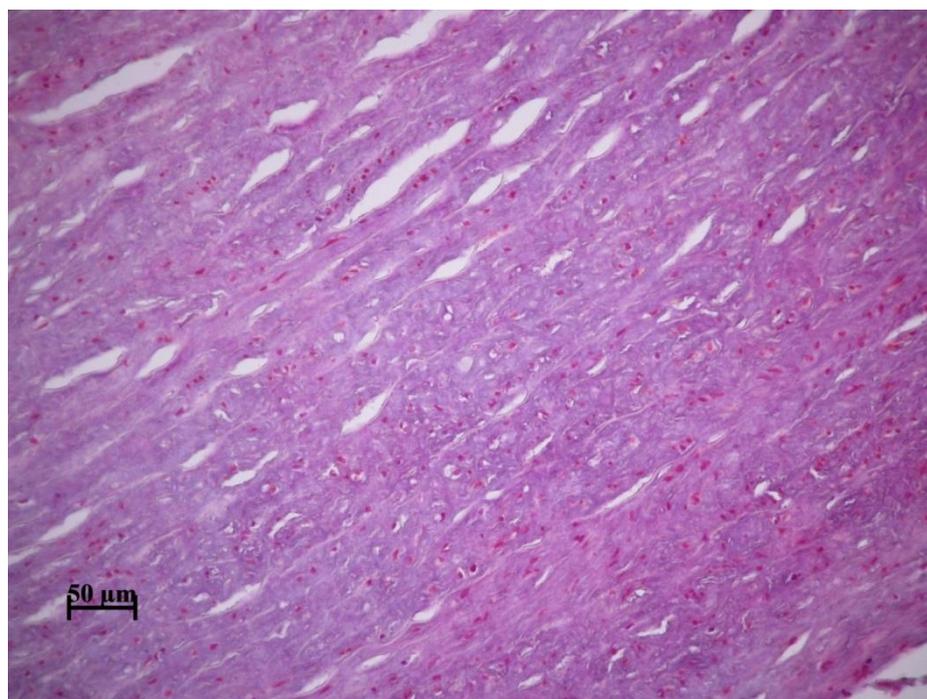


Рисунок 11.7 – Стенка аорты при аневризме, окраска по Маллори; псевдокисты вдоль эластических мембран, большое число клеток, лежащих упорядоченно. Увеличение $\times 200$.

Заключение

Таким образом, на этапе циркуляторного ареста унилатеральная церебральная перфузия через брахиоцефальный ствол при операциях на грудном отделе аорты обеспечивает адекватную защиту головного мозга посредством кровотока, осуществляемого по ипсилатеральным 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-и интракраниальные анастомозы.

Выявлено различия в морфологической картине стенки аорты в области максимального поражения и в зоне дистального анастомоза, которые могут иметь прогностическое значение в раннем и отделенном послеоперационном периоде. Исследования по данному фрагменту работы продолжаются.

Выводы

- 1) Унилатеральная церебральная перфузия через брахиоцефальный ствол при условии соблюдения разработанного протокола позволяет поддержать адекватную перфузию головного мозга и является относительно безопасным и эффективным методом профилактики неврологических осложнений при операциях на грудном отделе аорты.

- 2) Морфологические изменения в стенке дистальных участков резецированной аорты менее выражены, чем в области максимального поражения, и могут рассматриваться в качестве возможных предикторов послеоперационного патологического ремоделирования и осложнений при патологии грудного отдела аорты.

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

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

Операции на открытом сердце сопровождаются выраженным гормональным и воспалительным ответом, который развивается во время искусственного кровообращения. Генерализация системной воспалительной реакции после кардиохирургического вмешательства в условиях ИК является причиной формирования послеоперационных полиорганных дисфункций, включающих в себя повреждение сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, мочевыделительной и других систем. Органами «высокого риска» в отношении развития повреждений являются миокард, головной мозг, легкие, почки, желудочно-кишечный тракт. Отсутствие единого мнения о характере и степени выраженности полиорганных нарушений у пациентов этого профиля диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении. Одним из возможных путей решения проблемы комплексной защиты миокарда и других жизненно-важных органов во время кардиохирургического вмешательства является исследование защитных механизмов прекондиционирования. В последнее время молекулярно-клеточные механизмы прекондиционирования изучаются в ведущих клиниках мира. Однако, комплексных фундаментальных научных исследований, напрямую опирающихся на клинику, в России и за рубежом до настоящего времени не проводилось.

Преко́ндиционирование умеренной гипоксией и гипероксией представляет собой немедикаментозный способ повышения резистентности организма к повреждающим воздействиям. Преко́ндиционирование улучшает энергетическое состояние ишемизированных клеток (кардиомиоциты, нейроны головного мозга и т.д.), уменьшает их перегрузку ионами Ca^{2+} , снижает повреждение митохондриальных мембран и сарколеммы. Это обеспечивает лучшее выживание тканей в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами. Клинические наблюдения показывают, что преко́ндиционирование оказывает кардиопротективный и нейропротективный эффекты. Гипоксическое преко́ндиционирование не только ограничивает размер инфаркта, но и улучшает насосную функцию сердца в реперфузионном периоде, что доказано на лабораторных животных. Выбор состава гипоксической газовой смеси должен основываться на уровне толерантности к гипоксемии каждого пациента индивидуально. О толерантности к гипоксемии и резервных возможностях пациента можно судить по анаэробному порогу, определение которого проводится до операции.

Это особенно важно для больных ишемической кардиомиопатией, которым предстоит сочетанная операция с длительным ИК. Исследований в этих направлениях ранее выполнено не было.

Нейропротективные эффекты гипоксического и гипероксического прекондиционирования показаны при моделировании инфаркта мозга на лабораторных животных. Гипероксия обладает прекондиционирующим действием на миокард и защищает его от реперфузионного повреждения во время кардиохирургической операции до подключения аппарата искусственного кровообращения (Young R.W., 2012). Глазачев О.С. и соавт. (2014) доказали, что интервальная гипоксически-гипероксическая тренировка повышает ТФН пациентов с ИБС, что сопровождается нормализацией липидного профиля, снижением АД, количества ангинальных приступов, повышением гипоксической устойчивости.

Таким образом, исследование механизмов и обоснование новых методологических подходов и технологий защиты жизненно важных органов от ишемического и реперфузионного повреждения во время кардиохирургических операций с ИК является актуальным и практически востребованным.

Цель работы: изучение механизмов защитного влияния физических (гипоксия, гипероксия) методов на функциональное состояние жизненно-важных органов в эксперименте у животных и у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции как предикторов осложненного течения послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения.
2. Исследовать механизмы влияния гипоксическо-гипероксического прекондиционирования на функциональное состояние миокарда в эксперименте у животных.

12.1 Изучение состояния функции эндотелия сосудов у кардиохирургических пациентов, прооперированных в условиях искусственного кровообращения

В рамках данного фрагмента работы была изучена динамика маркеров эндотелиальной дисфункции как предикторов осложненного течения послеоперационного периода у кардиохирургических пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы

В исследование включено 30 больных с ИБС, стенокардией напряжения II-III функционального класса, планируемых на операцию коронарного шунтирования в условиях ИК и давших информированное согласие на участие в исследовании. Перед включением в

исследование диагноз ИБС был верифицирован на основании клинических и инструментальных данных, включающих комплекс лабораторных обследований, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию, коронарографию. Все пациенты получали медикаментозную терапию ИБС и фоновой патологии согласно принципам доказательной медицины и национальным рекомендациям. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 12.1.

Таблица 12.1 - Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Общее число пациентов	30
Средний возраст, лет, M±SD	54± 5
Пол, n (%)	
- мужской	19 (63,3)
- женский	11 (36,6)
Площадь поверхности тела, м ² , M±SD	1,86±0,15
Индекс Кетле, кг/м ² , M±SD	26,8±3,15
Артериальная гипертензия, стадия	
- II, n (%)	3 (10)
- III, n (%)	27 (90)
Стенокардия напряжения, ФК	
- II, n (%)	10 (33,3)
- III, n (%)	20 (66,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	26 (86,7)
Фракция выброса левого желудочка, %, M±SD	48±3,6
Курение, n (%)	
- на момент исследования	11 (36,6)
- в анамнезе	7 (23,3)
Оценка риска по EuroSCORE, баллы (%)	
- 2, n (%)	11 (36,6)
- 3, n (%)	8 (26,6)
- 4, n (%)	5 (16,6)
- 5, n (%)	4 (13,3)

По классификации EuroSCORE больные отнесены к категории средней и высокой степени операционного риска - 2-6 баллов (1,51-6,89%). Хирургическое вмешательство у всех больных не различалось по характеру, и проводилось с применением стандартного анестезиологического протокола.

После оперативного вмешательства в зависимости от характера течения послеоперационного периода все больные были разделены на две группы. В группу I были включены пациенты (n=5), у которых в раннем послеоперационном периоде развился синдром полиорганной недостаточности (СПОН). В группу II были включены 25 пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода. Исследование функции эндотелия включало определение эндотелина-1 (ЭТ-1), фмоль/л, эндогенного нитрита (NO_2^-) и нитрата (NO_3^-), а также суммарной концентрации метаболитов NO (NO_x), мкмоль/мл. Плазменный уровень метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) определяли с помощью наборов «R&D system» (R&D SystemsParameterTotal NO/Nitrite/NitrateKit, нитраты 32–80 мкмоль/л, нитрит 63–165 мкмоль/л) (США) ферментным колориметрическим методом.

Статистический анализ полученных данных был проведен в программах Excel из пакета MicrosoftOffice 2007 (США), STATISTICA 6.0 for Windows фирмы StatSoft® Inc. (США). Данные представлены в виде: $M \pm S_d$, где M – среднее значение показателя; S_d – среднеквадратическое отклонение и Me (25%Q – 75%Q), где Me – медианное значение показателя, а (25%Q;75%Q) – интерквартильный разброс. Нормальность законов распределения числовых показателей проверяли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для исследования взаимосвязи количественных показателей рассчитывали коэффициент непараметрической корреляции Спирмена. Достоверность различий количественных показателей проверяли при помощи U-критерия Манна–Уитни (сравнения попарно независимых групп данных), W-критерия Вилкоксона (сравнения попарно связанных групп данных). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика маркеров функции эндотелия в группах с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода представлена в таблице 12.2.

Между уровнем ЭТ-1 в конце операции и риском кардиохирургического вмешательства по шкале Euroscore выявлена тесная взаимосвязь ($r=0,75$).

Уровень лактата до операции в группах I и II не имел статистически значимых различий. На этапе перфузии у больных группы I концентрация лактата достигала значения $2,8 \pm 0,25$ ммоль/л, у больных группы II этот показатель в период ИК составил $1,56 \pm 0,19$ ммоль/л, при этом различия были статистически значимы ($p=0,04$). Через 24 ч после операции у больных группы I

уровень молочной кислоты был почти в три раза выше, чем в группе II ($3,73 \pm 0,83$ и $1,3 \pm 0,57$, соответственно, $p=0,014$).

Таблица 12.2 - Характеристика маркеров функции эндотелия в периоперационном периоде

Показатель	Этап операции	Группа I (n=5)	Группа II (n=25)
Лас, ммоль/мл	начало операции	$1,5 \pm 0,26$	$0,94 \pm 0,09$
	ИК	$2,8 \pm 0,25$	$1,56 \pm 0,19^*$
	конец операции	$2,07 \pm 0,77$	$1,6 \pm 0,13$
	24 ч после операции	$3,73 \pm 0,83$	$1,3 \pm 0,57^*$
ЭТ-1, фмоль/мл	до операции	9,01 (5,86 – 12,48)	1,83 (0,87 – 3,12)**
	конец операции	9,23 (6,03 – 12,96)	1,53 (0,79 – 2,96)**
	24 ч после операции	8,68 (5,64 – 12,06)	1,57 (0,81 – 3,07)**
NO ₃ , мкмоль/л	до операции	9,23 (6,48 - 12,53)	13,98 (10,96 – 18,45)
	конец операции	3,98 (1,96 - 5,82)	10,53 (7,39 – 14,15)**
	24 ч после операции	25,9 (22,85 – 29,93)	11,28 (8,08 – 14,96)*
NO ₂ , мкмоль/л	до операции	1,28 (1,04 – 1,46)	1,32 (1,04 – 1,61)
	конец операции	0,34 (0,18 – 0,53)	1,12 (0,85 – 1,40)*
	24 ч после операции	0,86 (0,67 – 1,02)	1,37 (1,10 – 1,66)*
NO _x .total, мкмоль/л	до операции	10,51 (7,44 – 13,21)	15,30 (12,13 – 18,06)
	конец операции	4,22 (1,98 – 6,79)	11,65 (8,45 – 14,97)
	24 ч после операции	26,76 (24,01 – 29,87)	12,65 (9,68 – 15,85)*

Суммарный уровень метаболитов оксида азота (NO_x total) к концу операции у больных группы I составил 4,22 (1,98; 6,79) мкмоль/л, что достоверно ниже дооперационного значения ($p=0,041$). К концу первых операционных суток его уровень резко повышался до 26,76 (24,01; 29,87) мкмоль/л, что превышало как аналогичный показатель в группе II, составивший 12,65 (9,68; 15,85) ммоль/л ($p=0,02$), так и концентрацию NO_x в группе I до и сразу после операции ($p=0,021$ и $p=0,003$, соответственно). Через сутки после хирургического вмешательства уровень метаболитов

NO демонстрировал умеренную корреляцию с уровнем дефицита буферных оснований ($r=0,32$) и с уровнем лактата ($r=0,43$).

Уровень нитрата в группе I уже к концу операции был достоверно ниже, чем в группе II - 3,98 (1,96 - 5,82) и 10,53 (7,39 - 14,15) мкмоль/л, соответственно ($p=0,041$). Через 24 ч после операции уровень показателя вырос в 6 раз и составил 25,9 (22,85 - 29,93), значительно превышая аналогичный показатель в группе II ($p=0,011$). В группе II колебания уровня NO_3 на протяжении периоперационного периода были незначительными.

Уровень эндогенного нитрита до операции был практически одинаковым в обеих группах. Однако уже к концу операции в группе I уровень эндогенного NO_2 был в три раза ниже, чем в группе II 0,34 (0,18 - 0,53) и 1,12 (0,85 - 1,40) мкмоль/л, соответственно, $p=0,01$). Он незначительно повышался к концу первых операционных суток, оставаясь, однако, на более низком уровне по сравнению с группой пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода - 0,86 (0,67 - 1,02) и 1,37 (1,10 - 1,66), соответственно, $p=0,48$. Отмечена значимая взаимосвязь уровня эндогенного нитрита (NO_2) с дефицитом буферных оснований во время ИК ($r=0,52$).

Обсуждение результатов

Ранее было показано, что высокий уровень ЭТ-1 в плазме наблюдается при сахарном диабете, эссенциальной гипертензии, ХСН. ЭТ-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, гипоксии и цитокинов, синтез и высвобождение которых в большом количестве происходит во время искусственного кровообращения. Результаты нашего исследования продемонстрировали четкую взаимосвязь между повышением концентрации ЭТ-1 в плазме крови и осложненным течением послеоперационного периода после АКШ, причем повышение концентрации ЭТ-1 у пациентов со СПОН наблюдалось уже на дооперационном этапе и сохранялось во всех контрольных точках. Это позволяет говорить об исходном уровне ЭТ-1 как о предикторе повышенного риска оперативного вмешательства в условиях ИК.

Исследования Hedmanetal. (2007) показали, что уровень эндотелина-1 не связан с окклюзией шунтов в послеоперационном периоде и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями с сроки от 3 до 7 лет после операции. Другие исследования показали четкую взаимосвязь между активностью воспалительного ответа в послеоперационном периоде и концентрацией ЭТ-1. Это соотносится с тем фактом, что провоспалительные цитокины ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{TGF-}\beta$ и другие) и тканевая гипоксия являются мощными индукторами продукции ЭТ-1 в эндотелии. Напротив, высокая концентрация ЭТ-1 в условиях атеросклеротического поражения сосудов и выраженного

дисбаланса продуктов оксида азота может приводить к микроангиопатии и гипоперфузии органов и тканей.

Активность воспалительного ответа может объяснить гиперпродукцию эндотелина-1 после операции и через 24 часа, как связанную с массивным высвобождением провоспалительных факторов во время ИК, но не объясняет исходно высокий уровень ЭТ-1 у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода. В нашем исследовании не выявлена четкая корреляция между длительностью ИК и уровнем эндотелина-1, так как средняя продолжительность ИК была однородна в обеих группах пациентов, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. Обращает на себя внимание четкая корреляция между уровнем ЭТ-1 и риском кардиохирургического вмешательства по шкале Euroscore, что также говорит о высокой прогностической значимости данного маркера.

Наше исследование продемонстрировало, что уровни нитрита и нитрата до операции у пациентов двух групп достоверно не отличались, таким образом, этот показатель не может являться прогностическим маркером осложненного послеоперационного течения и высокого риска операции. Уровень эндогенного нитрита у пациентов группы I демонстрировал четкую тенденцию к снижению интраоперационно и оставался низким к 24 часам после операции. Подобная динамика ранее уже была выявлена у пациентов, перенесших АКШ на фоне непугулирующего режима ИК (Lanzarone E. et al., 2010), но не у больных перенесших операцию на работающем сердце.

Динамика концентрации нитрата (NO_3^-) у пациентов в группе I отличалась достоверным снижением уровня маркера к концу операции, и демонстрировала значимый прирост к 24 часу после оперативного вмешательства. Данные изменения могут отражать активацию индуцируемой и эндотелиальной NO-синтаз (eNOS и iNOS) в раннем послеоперационном периоде как возможных звеньев патогенеза системного воспалительного ответа [349]. Физиологические низкие концентрации NO увеличивают сократимость миокарда, в то время как патологически высокие концентрации обладают отрицательным инотропным действием, нарушая функцию потенциал-зависимых кальциевых каналов [350]. Кроме того, в больших концентрациях NO способен опосредованно угнетать сократительную функцию миокарда через реакцию с супероксид-анионом с формированием токсичного пероксинитрита, обладающего кардиодепрессивным действием (Ishida H. Et al., 1996). Анализ полученных нами данных показывает, что дисбаланс синтеза и деградации оксида азота на фоне АКШ с ИК носит дезадаптивный характер и способствует осложненному течению послеоперационного периода.

Проведение ИК способствует разрушению эритроцитов в сосудистом русле, приводя к повышению концентрации свободного гемоглобина в плазме крови. Содержащийся в плазме

гемоглобин в свою очередь способен связывать образующийся NO и усугублять дисфункцию эндотелия. В нашем исследовании характер динамики концентрации продуктов оксида азота при тяжелом течении послеоперационного периода согласуется с данными экспериментальных исследований, приведенных в литературе. Показано, что адекватная продукция NO препятствует повреждению слизистой оболочки желудка, связанному с микроциркуляторной дисфункцией, в то время как ЭТ-1 является одним из медиаторов, способствующих образованию стрессовых язв (KawanoS, TsujiS., 2000). Действительно, у двух из 5 пациентов в группе I причиной формирования СПОН явилось именно желудочное кровотечение. Это подтверждает патогенетическую роль дисбаланса в системе ЭТ-1 и NO в формировании стрессовых язв желудка у пациентов, перенесших АКШ, а также указывает на потенциальную пользу активной антисекреторной терапии и пациентов с исходно высоким уровнем ЭТ-1 в плазме крови перед плановым кардиохирургическим вмешательством.

Заключение

На основании исследования 30 больных можно сделать предварительные выводы о том, что осложненное течение послеоперационного периода при АКШ в условиях ИК характеризуется значимыми изменениями маркеров функции эндотелия в виде высокой концентрации эндотелина-1 и дисбаланса продукции деградации оксида азота. Высокий уровень ЭТ-1 на всех этапах операции АКШ в условиях ИК, а также снижение уровня нитрита/нитрата к концу операции могут рассматриваться как предикторы осложненного течения послеоперационного периода. Кроме того, гиперпродукция эндотелина-1 и дисбаланс продукции оксида азота в периоперационном периоде может быть важным патогенетическим фактором развития послеоперационных осложнений, способствуя развитию микроциркуляторной дисфункции и полиорганной недостаточности. Пополнение выборки больных по данному разделу работы продолжается.

12.2 Защита миокарда от ишемическо-реперфузионного повреждения при моделировании острого инфаркта в эксперименте

В рамках второй задачи выполнено экспериментальное исследование по оценке степени защитного воздействия гипоксическо-гипероксического прекондиционирования на структурно-функциональное состояние миокарда.

Материал и методы

Эксперименты проводились на кроликах породы «Серый великан» (n=20) массой 4,5 (3,7; 5,1) кг. В условиях анестезии, искусственной вентиляции легких и искусственного кровообращения моделировали острую ишемию миокарда и реперфузию у кроликов.

Продолжительность окклюзии сосуда составляла 45 мин, реоксигенация – 60 мин. Производили левостороннюю торакотомию в четвертом межреберье, рассекали перикард, обнажали сердце и при помощи атравматичной иглы подводили лигатуру и перевязывали нисходящую ветвь левой коронарной артерии.

Измеряли отношения зоны инфаркта к области риска (ЗИ/ОР), проводили микроскопию, оценивали количество желудочковых аритмий.

Животные были разбиты на группы, которые были подготовлены к ишемии и реперфузии путем:

- гипоксического preconditionирования (ГипП) n=5
- гипероксического preconditionирования (ГиперП) n=5
- гипоксически-гипероксического preconditionирования (ГПП) n=5
- контроль (без preconditionирования) n=5

По окончании эксперимента проводили оценку размеров анатомической зоны риска и зоны инфаркта с помощью методики «двойного окрашивания» синим Эванса и трифенилтетразолия хлоридом. Подсчет площадей зоны риска и зоны инфаркта проводили на отцифрованных снКИМах поперечных срезов сердец, на персональном компьютере, с помощью программы ImageJ 1.45s. Для гистологического исследования кусочки миокарда фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. На светооптическом уровне оценивали качественное состояние миокарда.

Результаты

У всех обследованных животных в течение эксперимента кислотно-щелочной состав крови был стабилен: pH, уровни буферных оснований, соотношения $dPv-aCO_2/Ca-vO_2$, лактата, глюкозы, ионов калия и кальция находились в пределах нормы. Выявлено, что preconditionирование оказывает инфаркт-лимитирующее действие. ГипП способствовало уменьшению ЗИ/ОР на 23% в сравнении с контрольной группой. В группе с ГиперП preconditionированием ЗИ/ОР была на 26% меньше, чем ЗИ/ОР животных контрольной группы (рисунок 12.1). ГПП оказывало наиболее выраженное инфаркт-лимитирующее действие, ЗИ/ОР было статистически значимо меньше (на 32%), чем у животных контрольной группы (критерий Краскала-Уоллиса 0,009). Наиболее высокой толерантности миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению удалось достичь при проведении гипоксическо-гипероксического preconditionирования. Статистически значимых различий по влиянию preconditionирования на формирование ишемических и реперфузионных аритмий обнаружено не было.

Результаты: зона ишемии/зона риска

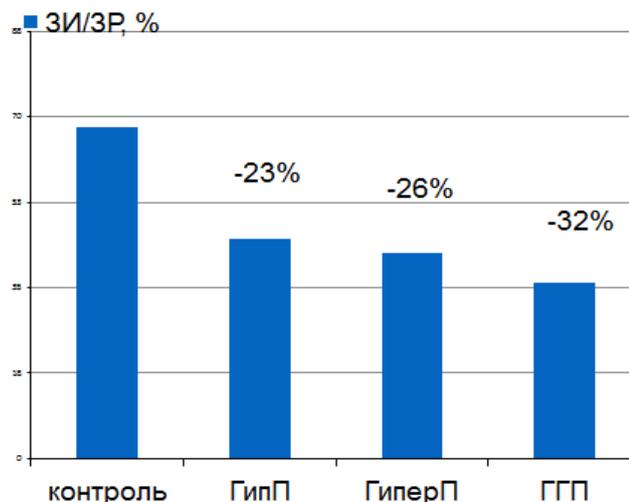


Рисунок 12.1 - Результаты отношения зоны ишемии к зоне риска у групп с разным типом прекондиционирования в эксперименте.

При микроскопическом исследовании миокарда, в контрольной группе животных отмечались изменения преимущественно дисциркуляторного характера в виде стромального отека ткани, неравномерного кровенаполнения интрамиокардиальных сосудистых ветвей: полнокровие венозных сосудов и капилляров с их дистонией и периваскулярным отеком, на фоне малокровия артериол и участков кровоизлияний в ткань миокарда. Поперечная исчерченность мышечных волокон была нечеткая, а местами и вовсе пропадала. Межмышечные и периваскулярные пространства неравномерно расширены. Отмечалось набухание кардиомиоцитов с выраженной гомогенной эозинофилией цитоплазмы, приобретающий «лаковый» вид, с базофильными пикнотичными ядрами. Отмечались участки миофибриллярной дегенерации и участки волокнистых, извилистых волокон с фрагментами миоцитолита, глыбчатого распада миофибрилл кардиомиоцитов. А также отмечались участки контрактурного повреждения кардиомиоцитов. В просвете кровеносных сосудов и в тканях миокарда прилегающих к сосудистой сети наблюдалась начинающаяся лейкоцитарная инфильтрация преимущественно нейтрофильного характера (рисунок 12.2).

На фоне проведения ГП стромальный отек ткани и периваскулярный отек были выражены в меньшей степени. Очаговые кровоизлияния не наблюдались, хотя сохранялась дистония кровеносных сосудов, преимущественно венозного компонента с единичными эритроцитарными экстравазатами. Клеточная инфильтрация также обнаруживалась, но была менее интенсивной.

Однако сохранялось набухание кардиомиоцитов с выраженной эозинофилией цитоплазмы, без пикноза ядер и глыбчатого распада миофибрилл (рисунок 12.3). Набухание кардиомиоцитов с эозинофилией цитоплазмы и пикнозом ядер было менее выражено по сравнению с другими исследуемыми группами животных. Поперечная исчерченность мышечных клеток миокарда смазана, наблюдались зоны ее отсутствия. Сохранялись участки контрактурного повреждения кардиомиоцитов в меньшей степени, чем в контрольной группе. Клеточная инфильтрация была выражена незначительно. Кровоизлияний и эритроцитарных экстравазатов не отмечено (рисунок 12.3).

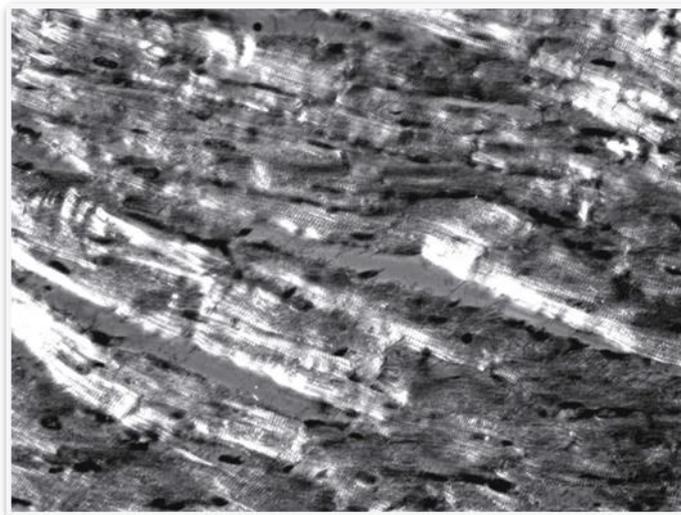


Рисунок 12.2 - Миокард левого желудочка: зона инфаркта в контроле.

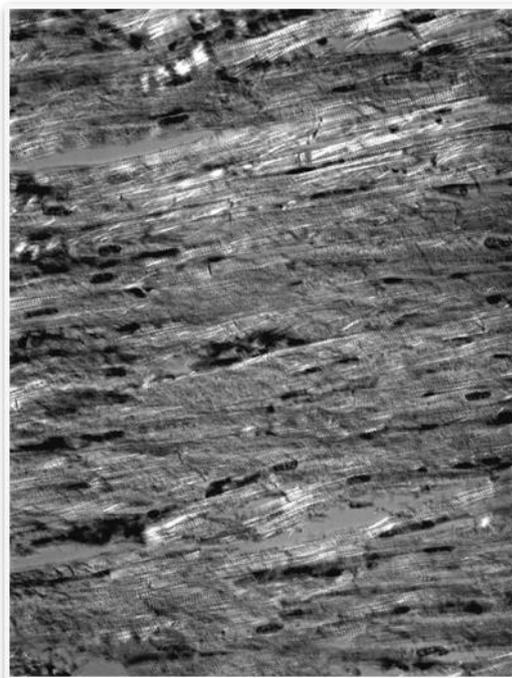


Рисунок 12.3 - Миокард левого желудочка: зона инфаркта после ГГП.

Заключение

Разные виды прекондиционирования показали положительное действие на сердечную мышцу при остром инфаркте миокарда в эксперименте, выражающееся в достоверном уменьшении зоны риска в миокарде и уменьшении очага некроза кардиомиоцитов по сравнению с контрольной группой животных. Наиболее высокой толерантности миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению удалось достичь при проведении гипоксическо-гипероксического прекондиционирования.

Применение ГГП эффективно корригировало морфологическую картину миокарда, что выразалось в значительном уменьшении межучного и периваскулярного отека, отсутствии кровоизлияний и меньшей клеточной инфильтрацией по сравнению с контрольными животными.

Исследование в рамках этой задачи начато у больных ИБС, идет набор клинического материала. Впервые на большом клиническом материале планируется провести анализ эффективности предлагаемых методов защиты жизненно-важных органов во время кардиохирургических операций.

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

13.1 Изучение влияния холодноплазменного воздействия на костную ткань животных в эксперименте в остром тесте и раннем послеоперационном периоде и обоснование его применения при проведении срединной стернотомии

Помимо оценки механизмов развития и прогрессирования заболеваний, весьма важным представляется в экспериментальных исследованиях получить фундаментальное обоснование для создания новых принципов хирургического воздействия. Наибольшую свободу действий для хирурга в переднем средостении предоставляет срединная (вертикальная) стернотомия [351]. Она является доступом выбора при выполнении большей части сердечно-сосудистых операций, а также наиболее оптимальным оперативным доступом в онкологии при опухолях переднего средостения. Увеличение абсолютного количества выполняемых с использованием данного доступа операций сопровождается и нарастанием абсолютного числа таких грозных осложнений как остеомиелит грудины и стерномедиастинит. Данные осложнения характерны для 0,4-8% больных и влекут за собой ухудшение прогноза, удлинение сроков госпитализации и стоимости лечения. При этом в группе риска развития стеральной инфекции (12-20% прооперированных пациентов), развитие послеоперационного медиастинита увеличивает летальность до 14-47%.

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 [352]. Кроме того, все перечисленные недостатки повышают риск плохой послеоперационной консолидации костных фрагментов и инфицирования [353, 354, 355].

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

Получены данные, доказывающие, что использование плазменного «скальпеля» позволяет проводить рассечение как мягких тканей, так и костных образований, например, грудины. Однако сведений о механизмах интраоперационного воздействия холодной плазмы на костную ткань и окружающие ткани, а также репаративную регенерацию в раннем послеоперационном периоде нет, что и объясняет необходимость проведения экспериментальных исследований у животных с созданием предпосылок для последующего применения у больных ССЗ.

В связи с этим, **целью данного фрагмента** нашего исследования была экспериментальная оценка возможности осуществления операции стернотомии с использованием технологии плазменного скальпеля, а также определение ее эффективности, безопасности и степени повреждения живых тканей.

Задачи исследования:

1. Провести экспериментальные испытания плазменного воздействия при операциях на органах средостения.
2. Оценить эффективность, безопасность и степень повреждения живых тканей при использовании данной технологии

В процессе работы проводились исследования безопасности и эффективности использования холодно-плазменного скальпеля в сравнении со стандартной механической пилой для проведения операции стернотомии на крупных лабораторных животных.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач раздела 1 была проведена серия из десяти экспериментов на беспородных собаках обоего пола. Вес экспериментальных животных в среднем составил 26,7 кг. Всем животным, под внутривенным наркозом, в условиях ИВЛ выполнялась операция - стернотомия. Рассечение грудины в различных направлениях (продольно и поперечно) и на различных участках грудины (верхняя треть, средняя треть и нижняя треть) 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 (CaCl_2 10%).

В период проведения операции оценивались наиболее важные хирургические показатели: 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 и 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.

Результаты и обсуждение результатов исследования

Стернотомия является одним из этапов операций в торакальной хирургии и создает удобный доступ для выполнения основного этапа. 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 плазменным скальпелем 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_2 0,9%, так и с 10% раствором CaCl_2 . В таблице 13.1 представлены показатели времени, затраченного на рассечение 1 см костной ткани грудины.

На основании полученных данных можно утверждать что время, затраченное на проведение стернотомии проволочной пилой Джигли, было статистически значимо меньше, чем при использовании плазменного скальпеля. Использование раствора 10% CaCl_2 для выполнения стернотомии с помощью плазменного скальпеля незначительно и недостоверно уменьшает время ее проведения в сравнении с использованием раствора NaCl_2 0,9% (рисунок 13.1).

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 [356]. Однако, эта методика не всегда эффективна по причине порозности костной стернальной ткани. Кроме того, наличие инородного тела (воск) между фрагментами грудины после металлоостеосинтеза - фактор риска остеомиелита, ложных суставов и нестабильности грудины в послеоперационном периоде [357]. 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 13.2.

секунды

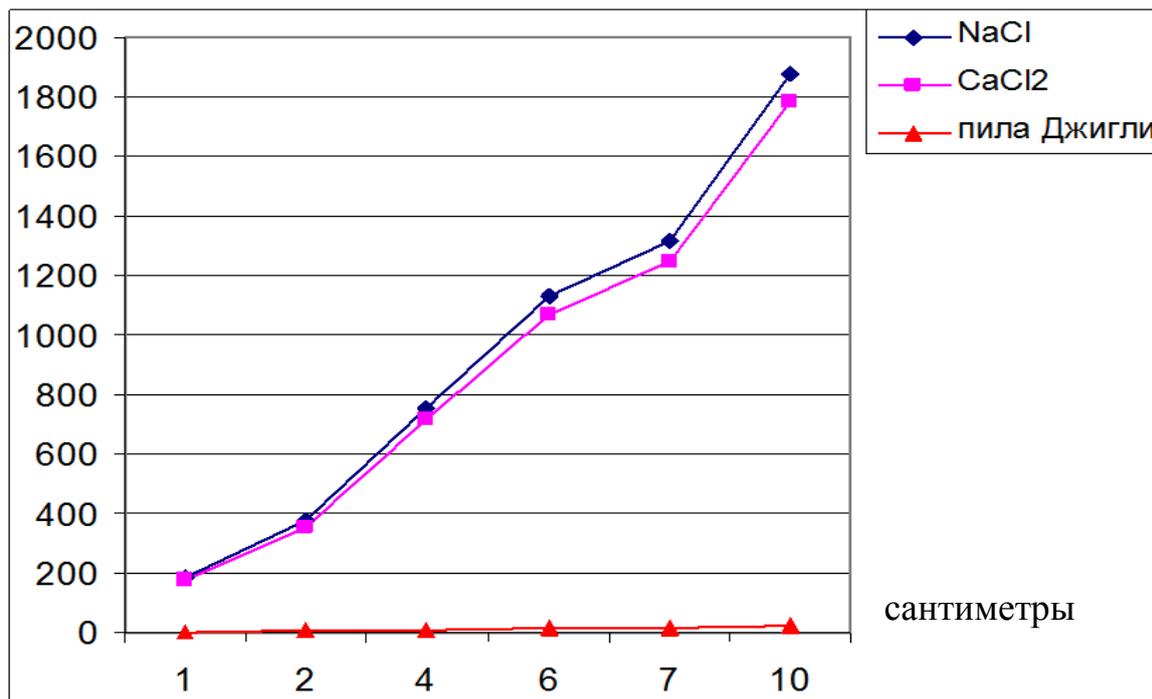


Рисунок 13.1 - Среднее время, затраченное на рассечение 1 см костной ткани плазменным скальпелем и проволочной пилой Джигли.

Таблица 13.1 - Время, затраченное на рассечение 1 см костной ткани при использовании плазменного скальпеля и проволочной пилы Джигли

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	175секунд	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 проводилась

Таблица 13.2 Объем интраоперационной кровопотери при проведении стернотомии с использованием плазменного скальпеля в сравнении с проволочной пилой

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

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.

Также 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. Возможно, этот фактор стал существенным в развитии единственного инфекционного осложнения в эксперименте – остеомиелита и секвестрации фрагмента нижней трети тела грудины у одного животного. При стернотомии плазменным скальпелем инфекционных осложнений отмечено не было, клинически во всех случаях отмечено заживление первичным натяжением.

Заключение

Таким образом, использование плазменного «скальпеля» позволяет проводить рассечение, как мягких тканей, так и костных образований, в частности, грудины. Плазменный электрод позволяет легко, с минимальным повреждением и практически бескровно разъединять мягкие ткани при доступе к груди. 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, очевидно, за счет создания в зоне разреза температуры более 45 градусов Цельсия, что приводит к денатурации любых белковых тел [358, 359].

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 и требует его доработки.

Исследования по данному разделу продолжаются.

Блок 5. Популяционная и профилактическая кардиология

Раздел 14. Популяционная и профилактическая кардиология.

Популяционные закономерности традиционных и новых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наиболее важные факторы, влияющие на развитие «конечных точек», включая сердечно-сосудистую смертность, в когортных исследованиях

Решение 14-й задачи направлено на изучение популяционных закономерностей ССЗ и их факторов риска (ФР) 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 [360]. Современное понимание проблемы ССЗ как хронического эпидемического процесса в виде сердечно-сосудистого континуума обосновывает необходимость их изучения в контексте конкретных популяций, подвергающихся определённому риску. На данном этапе в задаче 14 было выделено к решению 2 подзадачи.

Решение **подзадачи 14.1** направлено на решение важной и недостаточно изученной проблемы, которой являются гендерные различия распространенности поведенческих ФР и их ассоциации с социальным градиентом на популяционном уровне. Высокая распространенность поведенческих ФР ССЗ в группах низкого социального статуса и их связь с развитием ССЗ установлена во многих мировых и отечественных исследованиях [361, 362]. Вместе с тем, гендерные различия распространенности поведенческих ФР и их ассоциации с социальным градиентом в научной литературе освещены недостаточно [363-366]. Большинство авторов констатирует, что образ жизни у лиц с низким социальным статусом ассоциируется с неблагоприятным профилем таких факторов риска как курение, злоупотребление алкоголем, низкой физической активностью, ожирением [367-369]. Курение – наиболее значимый фактор риска развития ССЗ и других неинфекционных заболеваний [363, 370-372]. В мире в среднем доля курящих мужчин в 4,4 раза больше доли курящих женщин [381]. По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность курения в России остается высокой. За 20-летний период в российской популяции отмечено два противоположных процесса. С одной стороны, снизилась распространенность курения в целом среди мужчин с 59,8% (1993 г.) и 58,8% (2002-2004 гг.) до 39,0% в 2013 г., с другой – наблюдается увеличение частоты курения среди женщин – с 4,1% (1993 г.) и 8,4% (2003 г.) до 13,6% (2012-2014 гг.), $p < 0,0005$ [373]. Имеются данные о связи распространенности и интенсивности курения с уровнем образования и дохода: как среди мужчин,

так и среди женщин замечено снижение курения с повышением уровня образования. Также заслуживает внимания оценка курения и уровень благосостояния: у мужчин отмечено линейное возрастание частоты курения с увеличением доходов, у женщин – самая высокая распространенность курения наблюдалась в группе с очень высоким достатком (20,6%) [374]. Возникает целесообразность изучения причин нарушения здорового питания, которое может повышать риск развития алиментарно-зависимых заболеваний, вести к снижению работоспособности и сокращению продолжительности жизни [375]. Научные исследования показали разбалансированность пищевого рациона у населения и выявили различия среди мужчин и женщин в отношении к питанию, причем было выявлено, что женщины нарушают правильное питание чаще по сравнению с мужчинами [376]. В ходе эпидемиологических исследований было доказано, что частота нарушений пищевого поведения зависит не только от пола, возраста, но и от особенностей труда [377, 378]. Результатами многочисленных исследований доказана связь между малоподвижным образом жизни как на работе, так и во время отдыха и повышенным риском развития ИБС, ССЗ в целом и общей смертностью [362, 368, 379]. Низкая физическая активность (НФА) является одной из основных детерминант ИБС, и, напротив, при высокой физической активности риск возникновения ишемической болезни сердца уменьшается [380, 381]. Наиболее высокая физическая активность выявлена у мужчин, однако вопрос о гендерных различиях НФА в зависимости от социального градиента остается дискуссионным [365, 373, 382].

Острый инфаркт миокарда остается приоритетной проблемой современной кардиологии, являясь ведущей причиной ненасильственной смерти у трудоспособного населения. Именно этой проблеме посвящена **вторая подзадача - 14.2**. Известно, что мониторинг основных эпидемиологических показателей, ассоциированных с социально значимыми заболеваниями, является одной из актуальных задач медицинской науки. Постоянно меняющаяся эпидемиологическая ситуация в отношении ИБС и острого инфаркта миокарда требует оперативной разработки и внедрения современных подходов к организации медицинской помощи и лечению больных с острой коронарной патологией [383], что невозможно без постоянного контроля уровня заболеваемости и учета особенностей клинического течения ОИМ среди населения, а не в отдельных селективных группах пациентов [384]. Использование различных локальных клинических информационных систем, основанных на частично структурированных базах данных, не пригодно для решения обозначенных научно-медицинских задач, поскольку в них отсутствует формализация медицинской информации [385, 386]. Основой для проведения подобного рода исследований могут служить многолетние эпидемиологические программы, базирующиеся на специально разработанных жестко унифицированных и стандартизованных диагностических и методических критериях, обеспечивающих возможность проведения

собственных исследований в каждой конкретной популяции и получения при этом сопоставимых с аналогичными исследованиями данных. Только такие работы позволят объяснить причины происходящих изменений, наметить пути к их улучшению и оценить возможности профилактических вмешательств [387]. Примером такой программы является «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ). РОИМ представляет собой популяционное исследование наблюдательного типа, основанное на стандартной методике, а его появление открыло в свое время новый этап в изучении инфаркта миокарда (WHO, 1976) [388]. В отличие от рандомизированных исследований, в которые попадают больные, прошедшие тщательный отбор, в Регистре учитываются данные всех без исключения больных с подозрением на ОИМ. Это делает возможным с научных позиций обосновать наиболее адекватные подходы к снижению смертности от острых коронарных катастроф, в том числе от ОИМ и наметить пути оптимизации вторичной профилактики ИБС с учетом факторов риска, основных прогностических критериев и тактики лечения пациентов.

14.1 Гендерные различия распространенности психо-социальных факторов риска ССЗ и их ассоциация с социальным градиентом на популяционном уровне у взрослого населения среднеурбанизированного города Западной Сибири

Материал и методы

В рамках реализации научной **подзадачи 14.1** исследовали гендерные различия в отношении к поведенческим факторам риска ИБС (курение, привычки в питании и физическая активность) с учетом параметров социального градиента (уровень образования, характер труда, наличие/отсутствие спутника жизни) в открытой взрослой популяции на модели другого среднеурбанизированного города Западной Сибири (Тюмень). Выполнили одномоментное эпидемиологическое исследование среди мужчин и женщин 25-64 лет. Формирование репрезентативной выборки осуществлялось в компьютерном варианте с использованием таблиц случайных чисел на основе поименных избирательных списков населения одного из административных округов г. Тюмени среди лиц обоего пола. Выборка составила 2000 человек в возрастном диапазоне 25-64 лет, по 250 человек в каждом возрастном десятилетии жизни: 25-34; 35-44; 45-54; 55-64 лет (отклик среди мужчин 85,0%, среди женщин – 70,4%). В понятие социального градиента населения входил уровень образования, характер труда и семейный статус. Обследованная выборка была представлена 1) по трем параметрам профессионального образования – высшее, среднее, начальное; 2) по четырем параметрам профессионального статуса (характера труда) – руководители, инженерно-технические работники (ИТР) и специалисты,

работники физического труда, пенсионеры и безработные; 3) по двум параметрам семейного статуса – имеет/не имеет спутника жизни. В режиме самозаполнения было проведено тестирование по анкете ВОЗ МОНИКА-психосоциальная «Знание и отношение к своему здоровью», которая включала 33 вопроса по поводу отношения к своему здоровью и профилактике ССЗ. В настоящем исследовании для анализа использовались вопросы, касающиеся отношения к курению, питанию и физической активности.

Результаты

Изучены гендерные различия взаимосвязей отдельных психо-социальных факторов риска ССЗ и параметров социального градиента у взрослого населения среднеурбанизированного города Западной Сибири (на модели г. Тюмень). Гендерные аспекты отношения к табакокурению лиц с разным уровнем образования представлены в таблице 14.1.

В тюменской популяции, в отличие от мужчин, где превалировал средний уровень образования (56,5%), у женщин 53,1% имели высшее образование, 45,7% – среднее, около 1% начальное (1,1%). Среди всей популяции мужчин никогда не курившие составили 28,1%, среди женщин этот показатель был более чем в 2,3 раза выше и составил 65,1% ($p < 0,001$). Максимальное значение утверждения «никогда не курил» отмечалось среди мужчин с высшим образованием (36,0%), а среди женщин – с начальным образованием – 75,0% ($p < 0,001$). Во всех категориях уровня образования никогда не курившие лица преобладали среди женщин всех уровней образования по сравнению с мужчинами: в категории со средним образованием в 3 раза, с высшим образованием – в 1,8 раза, с начальным образованием – в 75 раз. Положительное утверждение «курил, но бросил» в общей популяции оказалось достоверно выше среди мужчин по сравнению с женщинами (24,9-20,2%, $p < 0,05$) вне зависимости от образования, с максимальным показателем у мужчин в группе с начальным образованием (83,3%), у женщин – с высшим образованием (24,3%). В общей популяции более чем в 2 раза чаще мужчины по сравнению с женщинами отмечали, что стали меньше курить с максимальным различием в категории со средним образованием; в категории с высшим и начальным образованием отмечена лишь тенденция к превалированию данного показателя у мужчин. Положительный ответ «курю, но бросал на некоторое время» также достоверно чаще звучал среди мужчин по сравнению с женщинами (12,5-4,4%, $p < 0,001$), особенно в категории с высшим образованием – более, чем в 5 раз (12,9-2,4%, $p < 0,001$), и средним – почти в 2 раза (12,3-6,8%, $p < 0,05$). Среди мужчин и женщин с начальным образованием положительного утверждения на данное предложение не прозвучало. Подобная тенденция наблюдалась и с утверждениями «пытался изменить курение, но безуспешно» и «курю, никогда не пытался бросать», где мужчины в 4,5 раза чаще говорили «да», чем женщины (15,8-3,6% и 7,9-1,7%, $p < 0,001$), с достоверным различием положительного

утверждения на 1-й вопрос в категории со средним и высшим образованием, на второй вопрос – в категории со средним образованием.

Таблица 14.1 - Отношение к табакокурению и уровень образования у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени

Вопрос / Отношение	Начальное образование м/ж		Среднее образование м/ж		Высшее образование м/ж		Общая популяция м/ж	
	абс. n=6/8	% 0,7/1,1	абс. n=480/322	% 56,5/45,7	абс. n=364/374	% 42,8/53,1	абс. n=850/704	%
1. Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении?								
1.1. Никогда не курил	0/6	0/75,0**	108/216	22,5/67,1***	131/236	36,0/63,1***	239/458	28,1/65,1***
1.2. Курил, но бросил	5/1	83,3/12,5**	105/50	21,9/15,5*	102/91	28,0/24,3	212/142	24,9/20,2*
1.3. Курю, но меньше	0/1	0/12,5	63/17	13,1/5,3***	29/18	8,0/4,8	92/36	10,8/5,1***
1.4. Курю, но бросал на некоторое время	0/0	0/0	59/22	12,3/6,8*	47/9	12,9/2,4***	106/31	12,5/4,4***
1.5. Пытался изменить курение, но безуспешно	1/0	16,6/0	94/13	19,6/4,0***	39/12	10,7/3,2***	134/25	15,8/3,6***
1.6. Курю, никогда не пытался бросать	0/0	0/0	51/4	10,6/1,2***	16/8	4,4/2,1	67/12	7,9/1,7***
2. Курите ли Вы больше, чем год назад?								
2.1. Да, больше	0/0	0/0	56/13	11,7/4,0***	26/11	7,1/2,9**	82/24	9,6/3,4***
2.2. Курю также	1/0	16,6/0	155/19	32,3/5,9***	65/13	17,9/3,5***	221/32	26,0/4,5***
2.3. Курю меньше	2/1	33,3/12,5	68/30	14,2/9,3*	47/23	12,9/6,1**	117/54	13,8/7,7***
2.4. В течение года не курил	3/7	50/87,5	201/260	41,9/80,7***	226/327	62,1/87,4***	430/594	50,6/84,4***

Примечание - Звездочками здесь и далее обозначены различия показателей у мужчин и женщин. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

На вопрос «Курите ли Вы больше, чем год назад?» в популяции мужчин 9,6% ответили положительно («да, больше»), с максимальным утверждающим показателем среди мужчин со средним образованием (11,7%) и отсутствием таковых в категории с начальным образованием. У женщин наблюдалась подобная тенденция, хотя процент положительных ответов был значительно ниже как в популяции в общем (3,4%), так и в категориях со средним (4,0%) и высшим (2,9%) образованием ($p < 0,001$). Курение на прежнем уровне отметили 26,0% мужчин. Наиболее часто данное утверждение отмечалось в категории мужчин со средним образованием (32,3%) по сравнению с категорией мужчин с высшим и начальным образованием (17,9 и 16,6%), ($p < 0,05$). В отличие от мужчин, среди женщин данный ответ звучал значительно реже, как в общей популяции (4,5%), так и среди категорий со средним, высшим образованием (5,9 и 3,5%), ($p < 0,001$), в категории с начальным образованием положительных ответов не было (0%). Снижение курения наблюдалось у 13,8% мужчин и почти в 2 раза реже среди женщин – 7,7% ($p < 0,01$), с однонаправленной тенденцией в различных категориях по уровню образования. Так, как среди мужчин, так и среди женщин наибольшее количество положительных ответов («курю меньше») зафиксировано в категории с начальным образованием (33,3-12,5%, $p < 0,01$), а наименьшее – в категории с высшим образованием (12,9-6,1%, $p < 0,01$). При этом данное утверждение отмечалось в 1,5-2 раза реже среди женщин.

В отличие от вышеизложенных утверждений, положительный ответ «в течение года не курил» звучал значительно чаще у женщин по сравнению с мужчинами как в общей популяции (50,6-84,4%, $p < 0,001$), так и в градациях по уровню образования (со средним – 41,9%/80,7%, с высшим – 62,1-87,4%, $p < 0,001$). Таким образом, выявлены значительные различия в отношении к табакокурению в связи с уровнем образования у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени. В популяции женщин по сравнению с мужчинами значительно больший процент лиц «никогда не курил» и «в течение года не курил». В связи с уровнем образования у женщин, в отличие от мужчин, прослежена противоположная тенденция положительных утверждений «курил, но бросил», «курю, но бросал на некоторое время», «курю, никогда не пытался бросать».

Гендерные аспекты отношения к табакокурению лиц с разным характером труда представлены в таблице 14.2. Положительный ответ на утверждение «Никогда не курил» дали 36,8% мужчин в категории руководители, 33,7% – в категории ИТР, 29,0% – в категории безработных, 19,8% – в категории физический труд. В отличие от мужчин, в популяции женщин максимальное количество никогда не куривших отмечено в категории безработных и занятых физическим трудом (69,4% и 69,8%) и меньшее – среди ИТР и руководителей (61,9% и 61,3%), ($p < 0,001$). На вопрос: «Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении?» не было статистического различия у мужчин и женщин в утверждении «курил, но бросил» в категории

Таблица 14.2 - Отношение к табакокурению и характер труда у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени

Вопрос / Отношение	Безработные, м/ж		Физический труд, м/ж		ИТР, м/ж		Руководители, м/ж	
	абс. n=131/216	%	абс. n=329/86	%	абс. n=131/216	%	абс. n=329/86	%
1. Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении?								
1.1. Никогда не курил	38/150	29,0/69,4***	65/60	19,8/69,8***	83/164	33,7/61,9***	53/84	36,8/61,3***
1.2. Курил, но бросил	35/41	26,7/19,0	75/11	22,8/12,8*	68/60	27,6/22,6	34/30	23,6/21,9
1.3. Курю, но меньше	18/9	13,7/4,2**	42/4	12,8/4,7*	21/13	8,5/4,9	11/10	7,6/7,3
1.4. Курю, но бросал на некоторое время	12/11	9,2/5,1	40/4	12,2/4,7*	37/10	15,0/3,8***	17/6	11,8/4,4*
1.5. Пытался изменить курение, но безуспешно	12/3	9,2/1,4***	76/6	23,1/7,0***	27/10	11,0/3,8**	19/6	13,2/4,4**
1.6. Курю, никогда не пытался бросать	16/2	13,2/0,9***	31/1	9,4/1,2**	10/8	4,1/3,0	10/1	6,9/0,7**
2. Курите ли Вы больше, чем год назад?								
2.1. Да, больше	0/0	0/0	56/13	11,7/4,0***	26/11	7,1/2,9**	82/24	9,6/3,4***
2.2. Курю также	1/0	16,6/0	155/19	32,3/5,9***	65/13	17,9/3,5***	221/32	26,0/4,5***
2.3. Курю меньше	14/3	10,7/1,4***	35/3	10,6/3,5*	23/13	9,3/4,9*	10/5	6,9/3,6
2.4. В течение года не курил	23/10	17,6/4,6***	117/8	35,6/9,3***	50/9	20,3/3,4***	31/5	21,5/3,6***

ИТР, руководителей, безработных, но отмечено значимое превалирование у мужчин над женщинами, занятых физическим трудом (22,8%/12,8%, $p<0,001$). В утверждении «курю, но меньше» у мужчин наблюдалось наибольшее количество положительных ответов в категории безработных (13,7%) с постепенным уменьшением к категории занятых физическим трудом, затем – ИТР и руководителей (12,8%/8,5/7,6%). У женщин наблюдалась обратная тенденция с максимумом данного показателя в категории руководителей и с минимумом среди безработных (7,3%/ 4,9%/ 4,7%/ 4,2%, $p<0,01$). Утвердительный ответ «курю, но бросал на некоторое время» среди мужчин высказали 15,0% лиц в категории ИТР, 12,2% среди лиц, занятых физическим трудом, почти столько же в категории руководителей и минимальное количество – среди безработных (9,2%). Среди женщин положительный ответ дали максимально, в отличие от мужчин, в категории безработных (5,1%), минимально – среди ИТР, и почти одинаковое количество – среди занятых физическим трудом и руководителей. Утвердительный ответ «пытался изменить курение, но безуспешно» среди мужчин по отношению к женщинам звучал в 3-6 раз чаще. Так, наиболее часто положительный ответ встречался в категории лиц, занятых физическим трудом, как у мужчин, так и у женщин (23,1%/7,0%, $p<0,001$), значительно реже – среди руководителей (13,2%/4,4%, $p<0,01$) и среди ИТР (11,0%/3,8% $p<0,01$), и еще реже – среди безработных (9,2%/1,4%, $p<0,001$). Утверждение «курю, никогда не пытался бросать» в мужской популяции встречалось чаще среди безработных и занятых физическим трудом (13,2% и /9,4%), минимальное – среди ИТР (4,1%). У женщин, напротив, максимальное число положительных ответов на данное утверждение наблюдалось в категории ИТР (3,0%), а в остальных категориях утвердительный ответ дали около 1% женщин. Существенные различия между мужчинами и женщинами отмечены в категории безработных ($p<0,001$), занятых физическим трудом и руководителей ($p<0,01$). На вопрос «курите ли Вы больше, чем год назад» среди мужчин ответили «да больше» практически одинаковое количество лиц безработных и занятых физическим трудом (10,7 % 10,6%), незначительно меньше – ИТР (9,3%), и минимально – среди руководителей (6,9%). В отличие от мужчин, у женщин более высокий данный показатель выявлен в категории ИТР, чуть ниже в категории руководителей и занятых физическим трудом (3,6% и 3,5%)($p<0,05$), и самый низкий – среди безработных (1,4%) ($p<0,001$). Курение на прежнем уровне («курю также») отметили 35,6% мужчин, занятых физическим трудом, почти каждый пятый в категории ИТР и руководителей (20,3% и 21,5%) и 17,6% безработных. У женщин самый высокий показатель данного утверждения отмечен в категории занятых физическим трудом (9,3%), затем – среди безработных (4,6%) и около 3,5% – в категории ИТР и руководителей. В каждой категории различия между показателями у мужчин и женщин были статистически значимыми ($p<0,001$). Меньше стали курить среди мужчин 18,3% безработных, 14,6% – занятых физическим трудом,

12,5% – в категории руководителей и 11,0% –ИТР. В популяции женщин, в отличие от мужчин, стали курить существенно меньше в категории ИТР и руководителей (9,1% и 8,8%), немного меньше – среди женщин, занятых физическим трудом (7,0%), и еще меньше – среди безработных (5,6%), с достоверным различием данного показателя между мужчинами и женщинами в категории безработных ($p < 0,001$). Утверждение «в течение года не курил» высказали 59% мужчин среди ИТР и руководителей, более половины безработных (53,4%) и 39,2% занятых физическим трудом. А у женщин наиболее высокий показатель данного утверждения выявлен среди безработных (88,4%), и также значительно выше, чем у мужчин, среди руководителей (83,9 %) и ИТР (82,6%) в категории занятых физическим трудом (80,2%), ($p < 0,001$). Таким образом, у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени выявлены особенности в отношении к табакокурению в связи с характером труда. Так, в мужской популяции наиболее высокий процент никогда не куривших отмечен в категории руководителей и ИТР, а у женщин среди безработных и занятых физическим трудом. И наоборот, если мужчины стали меньше курить в категории безработных и занятых физическим трудом, то женщины – в категории руководителей и ИТР. Гораздо больший процент отмечался у мужчин по сравнению с женщинами, никогда не пытавшимися бросить курить и ставших больше курить, чем год назад, особенно в категории безработных и занятых физическим трудом, у женщин же подобная тенденция прослеживалась среди специалистов и ИТР. Если у мужчин в течение года не курили около 60% в группах специалистов и ИТР и руководителей, каждый второй среди безработных, то у женщин более высокий процент лиц, не куривших в течение года, отмечался в категории безработных (88,4%) и более 80% – в остальных категориях (руководители, специалисты и ИТР, лица, занятые физическим трудом), ($p < 0,001$).

Отношение к курению и семейный статус у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени представлены в таблице 14.3. На вопрос «Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении?» утвердительный ответ «никогда не курил» дали 29,1% мужчин «имеющих спутника жизни» и 23,2% – «не имеющих спутника жизни». У женщин, наоборот, более высокий процент никогда не куривших отмечен в категории «не имеющих спутника жизни» по сравнению с категорией «имеющих спутника жизни» (66,8 и 64,1%). Следует отметить, что женщин, давших положительный ответ («никогда не курил»), по сравнению с мужчинами, было в 2,2-2,9 раза больше ($p < 0,001$). Процент бросивших курить мужчин был достоверно выше, чем женщин в категории «имеющих спутника жизни» (26,1-20,9%, $p < 0,05$) и выше, чем у мужчин и женщин в категории «не имеющих спутника жизни» (19,0-19,3%), ($p < 0,05$). Достоверно меньше стали курить мужчины в категории «не имеющих спутника жизни» по сравнению с категорией «имеющих спутника жизни» (14,8 и 10,0%), а также по сравнению с

Таблица 14.3 - Отношение к курению и семейный статус у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени

Вопрос / Отношение	Имеет спутника жизни м/ж		Не имеет спутника жизни м/ж	
	абс. n=708/460	% 83,3/65,3	абс. n=142/244	% 16,7/34,7%
1. Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении?				
1.1. Никогда не курил	206/295	29,1/64,1***	33/163	23,2/66,8***
1.2. Курил, но бросил	185/96	26,1/20,9*	27/47	19,0/19,3
1.3. Курю но меньше	71/24	10,0/5,2**	21/12	14,8/4,9***
1.4. Курю, но бросал на некоторое время	84/21	11,9/4,6***	22/10	15,5/4,1***
1.5. Пытался изменить курение, но безуспешно	109/17	15,4/3,7***	25/8	17,6/3,3***
1.6. Курю, никогда не пытался бросать	53/7	7,5/1,5***	14/5	9,9/2,0***
2. Курите ли Вы больше, чем год назад?				
2.1. Да, больше	61/15	8,6/3,3***	21/9	14,8/3,7***
2.2. Курю также	176/24	24,9/5,2***	45/8	31,7/3,3***
2.3. Курю меньше	93/39	13,1/8,5*	24/15	16,9/6,1***
2.4. В течение года не курил	378/382	53,4/83,0***	52/212	36,6/86,9***

женщинами обеих категорий (4,9 и 5,2 %), ($p < 0,01$). Утвердительный ответ «курю, но бросал на некоторое время» дали 15,5% мужчин категории «не имеющих спутника жизни» и 11,9% мужчин категории «имеющих спутника жизни», что значительно выше, чем среди женщин (4,1 и 4,6% соответственно, $p < 0,001$). Утверждение «Пытался изменить курение, но безуспешно» высказывали значительно чаще мужчины по сравнению с женщинами как в категории «имеющих спутника жизни» (15,4-3,7%, $p < 0,001$), так и в категории «не имеющих спутника жизни» (17,6-3,3%, $p < 0,001$). Курящих и никогда не пытающихся бросить курить мужчин оказалось в 5 раз больше, чем женщин как среди имеющих спутника жизни, так и среди не имеющих спутника жизни (7,5-1,5% и 9,9-2,0%, $p < 0,001$).

На вопрос «Курите ли Вы больше, чем год назад?» утвердительно ответили («да, больше») 14,8% мужчин в категории «не имеющих спутника жизни» и 8,6% «имеющих спутника жизни», что оказалось значительно выше, чем у женщин (3,3 и 3,7% соответственно), ($p < 0,001$). Продолжали «курить также» каждый третий мужчина в категории «не имеющих спутника жизни» и каждый четвертый в категории «имеющих спутника жизни», в отличие от мужчин таких женщин выявлено достоверно меньше: 3,3 и 5,2% ($p < 0,001$). Подобная тенденция выявлена в популяции среди давших утвердительный ответ «курю меньше» у мужчин и женщин в категории «имеющих спутника жизни» (13,1-8,5%, $p < 0,05$), и в категории «не имеющих спутника жизни» (16,9-6,1%, $p < 0,001$). В отличие от предыдущих ответов, утверждение «в течение года не курил» чаще встречалось среди женщин в сравнении с мужчинами, причем здесь наблюдалась противоположная динамика. Так, в категории «имеющих спутника жизни» положительно ответили более половины мужчин (53,4%) и 83,0% женщин ($p < 0,001$), а в категории «не имеющих спутника жизни» – 36,6% мужчин и 86,9% женщин ($p < 0,001$). Таким образом, в популяции женщин никогда не курило почти в 3 раза больше лиц в категории «не имеющих спутника жизни» и более чем в 2 раза – в категории «имеющих спутника жизни» по сравнению с мужчинами. Среди тех, кто «курил, но бросил» различия были только в категории «имеющих спутника жизни» ($p < 0,05$), а в категории «не имеющих спутника жизни» результат был одинаков. Напротив, процент лиц, которые «курят, но меньше», «курят, но бросал на некоторое время», «пытался изменить курение, но безуспешно», «курю, никогда не пытался бросать» среди мужчин был выше в сравнении с женщинами как в категории «имеющих спутника жизни» – в 2-4 раза, так и в категории «не имеющих спутника жизни» – в 2-5 раз. На второй вопрос «Курите ли Вы больше, чем год назад?», если три первых утвердительных ответа звучали достоверно чаще среди мужчин, то последний ответ «в течение года не курил» наблюдался в 1,5 раза чаще среди женщин в категории «имеющих спутника жизни» и в 2,5 раза чаще – в категории «не имеющих спутника жизни». Если утверждение «никогда не курил» и «в течение года не курил» у мужчин встречалось

чаще в категории «имеющих спутника жизни» (53,4 и 36,6%), то у женщин, напротив, в категории «не имеющих спутника жизни» (83,0-86,9%). И, наоборот, утверждение «курю меньше» чаще встречалось у мужчин в категории «не имеющих спутника жизни», а у женщин – в категории «имеющих спутника жизни».

Исследовано отношение к питанию у мужчин и женщин в целом и в зависимости от социального градиента. Так, 40,5% респондентов-мужчин и существенно меньшее количество респондентов-женщин – 17,3% считали, что им не нужно соблюдать диету. Одинаковое число лиц среди мужчин и женщин (26,7-24,0%, $p>0,05$) были информированы о необходимости соблюдения диеты ради здоровья, однако ее не соблюдали 9,5% мужчин и 11,8% женщин тюменской популяции. Среди лиц, которые соблюдали диету, но нерегулярно, значительно меньше мужчин, чем женщин (17,6-38,6%, $p<0,05$). Вместе с тем, 5,6% мужчин и 8,2% женщин открытой популяции изменили традиции питания ради сохранения здоровья и в момент заполнения анкеты соблюдали диету.

Отношение к питанию в зависимости от образования у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени представлено в таблице 14.4. Среди мужчин со средним и высшим уровнем образования ответ «мне не нужно было соблюдать диету» встречался существенно чаще, чем у женщин с аналогичным уровнем образования (соответственно, 43,8-16,1% и 36,0-17,6, $p<0,05$). Число лиц среди мужчин и женщин, которые считали необходимым соблюдать рациональное питание ради сохранения здоровья, но этого не делали, в зависимости от уровня образования было практически одинаковым. Среди лиц со средним образованием пытались соблюдать диету, но безуспешно, 9,2% мужчин, а женщин существенно больше – 14,0% ($p<0,05$). Одинаковое количество как тюменских мужчин, так и женщин, которые безуспешно пытались соблюдать диету, отмечалось среди лиц с высшим образованием. Лиц, которые соблюдали рациональное питание, но не регулярно, среди мужчин с высшим и средним образованием было значимо меньше, чем среди женщин с аналогичным уровнем образования (14,4-37,9% и 22,0 – 39,3, $p<0,05$). Категория изменивших традиции питания ради здоровья среди мужчин и женщин в зависимости от уровня образования статистически значимо не различалась.

Отношение к питанию и характер труда у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени представлено в таблице 14.5. Среди мужчин различного характера труда по поводу изменения привычек питания в категории «мне не нужно было соблюдать диету» имело место существенно большее число лиц, чем среди женщин, как работников физического труда (46,2-19,8%, $p<0,05$), неработающих (35,9-20,4%, $p<0,05$), ИТР и специалистов (38,6-14,0%, $p<0,05$), так и руководителей (34,7-17,5%, $p<0,05$). Среди тюменских мужчин и женщин с различным характером труда, информированных о необходимости соблюдения диеты ради здоровья, но не

Таблица 14.4 - Отношение к питанию и уровень образования у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени

Вопрос / Отношение	Начальное образование		Среднее образование		Высшее образование		Общая популяция	
	абс. n=6/8	%	абс. n=480/322	%	абс. n=364/374	%	абс. n=850/704	%
Пытались ли Вы делать какие-нибудь изменения в питании?								
1. Мне не нужно было соблюдать диету	3/4	33,3/50,0	210/52	43,8/16,1***	131/66	36,0/17,6***	344/122	40,5/17,3***
2. Я должен соблюдать диету ради здоровья, но этого не делаю	0/1	0/12,5	136/84	28,3/26,1	91/84	25,0/22,5	227/169	26,7/24,0
3. Я пытался соблюдать диету, но безуспешно	0/0	0/0	44/45	9,2/14,0*	37/38	10,2/10,2	81/83	9,5/11,8
4. Я соблюдаю диету, но не регулярно	1/3	16,6/37,5	69/122	14,4/37,9***	80/147	22,0/39,3***	150/272	17,6/38,6***
5. Я изменил питание ради здоровья и теперь соблюдаю диету	2/0	33,3/0	21/19	4,4/5,9	25/39	6,9/10,4	48/58	5,6/8,2 *

Таблица 14.5 - Отношение к питанию и характер труда у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени

Вопрос / Отношение	Пенсионеры и безработные		Физический труд		Специалисты и ИТР		Руководители	
	абс. n=131/216	%	абс. n=329/86	%	абс. n=246/265	%	абс. n=144/137	%
Пытались ли Вы делать какие-нибудь изменения в питании?								
1. Мне не нужно было соблюдать диету	47/44	35,9/20,4**	152/17	46,2/19,8 ***	95/37	38,6/14,0**	50/24	34,7/17,5**
2. Я должен соблюдать диету ради здоровья, но этого не делаю	38/53	29,0/24,5	95/25	28,9/29,1	54/61	22,0/23,0	40/30	27,8/21,9
3. Я пытался соблюдать диету, но безуспешно	9/22	6,9/10,2	33/9	10,0/10,5	23/33	9,3/ 12,5	16/19	11,1/13,9
4. Я соблюдаю диету, но не регулярно	25/81	19,1/37,5**	36/30	10,9/34,9 ***	61/111	24,8/41,9***	28/50	19,4/36,5**
5. Я изменил питание ради здоровья и теперь соблюдаю диету	12/16	9,2/7,4	13/5	4,0/5,8	13/23	5,3/8,7	10/14	6,9/10,2

соблюдавших ее или безуспешно соблюдавших, существенных отличий не было выявлено: 28,9-29,1% занятых физическим трудом, 29,0-24,5% пенсионеров и безработных, 22,0-23,0% специалистов и ИТР, 27,8-21,9% руководителей.

Лиц, которые соблюдали рациональное питание, но не регулярно, было существенно меньше среди мужчин, чем среди женщин – специалистов и ИТР (24,8-41,9%, $p < 0,05$), руководителей (19,4-36,5%, $p < 0,05$), занятых физическим трудом (10,9-34,9%, $p < 0,05$) и пенсионеров и безработных (19,1-37,5%, $p < 0,05$). Категория изменивших традиции питания ради здоровья на момент заполнения анкеты в зависимости от характера труда статистически значимо не различалась среди мужчин и женщин.

Отношение к питанию в зависимости от наличия/отсутствия спутника жизни у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени представлено в таблице 14.6.

Таблица 14.6 - Отношение к питанию и семейный статус у мужчин и женщин 25-64 лет в открытой популяции г. Тюмени

Семейное положение	Имеет спутника жизни, м/ж		Не имеет спутника жизни	
	абс. n=708/460	%	абс. n=142/244	%
3. Пытались ли Вы делать какие-нибудь изменения в питании?				
3.1. Мне не нужно было соблюдать диету	273/80	38,6/17,4	71/42 ***	50/17,2
3.2. Я должен соблюдать диету ради здоровья, но этого не делаю	196/102	27,7/22,2*	31/67	21,8/27,5
3.3. Я пытался соблюдать диету, но безуспешно	68/63	9,6/13,7*	13/20	9,2/8,2
3.4. Я соблюдаю диету, но не регулярно	136/172	19,2/37,4***	14/100	9,9/41,0***
3.5. Я изменил питание ради здоровья и теперь соблюдаю диету	35/43	4,9/9,3**	13/15	9,2/6,1

Женщины, не имеющие спутника жизни, существенно чаще, чем одинокие мужчины, в ответ на вопрос «Пытались ли Вы делать какие-нибудь изменения в питании?» отвечали «мне не нужно было соблюдать диету» (50,0-17,2%, соответственно, $p < 0,05$). Женщины нерегулярно соблюдали рациональное питание в большей степени женщины, чем мужчины, как в том случае, если имели спутника жизни (37,4-19,2%, $p < 0,05$), так и если не имели его (41,0-9,9%, $p < 0,05$).

Однако существенно большее количество женщин, чем мужчин, имеющих спутника жизни, изменило питание в связи с нарушением параметров здоровья и на момент заполнения анкеты соблюдали рациональное питание (9,3-4,9%, $p<0,05$).

Таким образом, гендерный анализ открытой тюменской популяции показал, что наиболее низкая ответственность к соблюдению рационального питания отмечается у мужчин. В зависимости от уровня образования среди мужчин со средним и высшим образованием выявлена более низкая приверженность к соблюдению диеты, чем у женщин с аналогичным уровнем образования. В зависимости от характера труда у мужчин оказалась сравнительно ниже ответственность к соблюдению рационального питания, чем у женщин с аналогичным характером труда. Вместе с тем, женщины, имеющие спутника жизни, отнеслись более ответственно к соблюдению диеты и изменили свое пищевое поведение ради здоровья.

Отношение к физической активности с учетом уровня образования у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени представлено в таблице 14.7. На вопрос анкеты: «Делаете ли Вы физзарядку (кроме производственной)?» в открытой городской популяции утвердительно ответило 19,0% мужчин и 18,0% женщин. По этому показателю в зависимости от уровня образования существенных различий в группах мужчин и женщин не было установлено. Отрицательное отношение к физзарядке (ответ «мне это не нужно») достоверно чаще встречалось среди мужчин (14,9% у мужчин и 3,7% у женщин, $p<0,001$). Статистически значимые различия между мужчинами и женщинами по этому параметру сохранялись в группах среднего (18,3-4,7%, $p<0,001$) и высшего образования (10,4-2,7%, $p<0,001$). Такая категория ответов, как: «Я должен бы делать физзарядку, но не делаю» в тюменской популяции достоверно чаще встречалась среди женщин (48,1-56,4%, $p<0,01$), тенденция сохранялась в группе лиц со средним уровнем образования (46,0-57,5%, $p<0,01$). Ответ по поводу физзарядки «Пытался, но безуспешно» также существенно чаще встречался среди женщин сравнительно с мужчинами как популяции в целом (16,6-21,0%, $p<0,05$), так и в группе лиц с высшим уровнем образования (14,8-22,2%, $p<0,05$). В отношении активного проведения досуга статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не выявлялось как в целом в популяции, так и в зависимости от уровня образования. Вместе с тем, ответ: «У меня нет досуга» существенно чаще имел место среди женщин по сравнению с мужчинами в целом в открытой популяции (1,3-3,4%, $p<0,01$) и среди лиц со средним уровнем образования (1,3-3,7%, $p<0,05$). По поводу динамики физической активности в течение последних 12-ти месяцев и оценки физической активности по сравнению с другими людьми такого же возраста в зависимости от уровня образования достоверных различий между мужчинами и женщинами открытой городской популяции не было выявлено.

Таблица 14.7 - Отношение к физической активности и уровень образования у мужчин и женщин 25-64 лет открытой городской популяции

Вопрос / отношение	Начальное		Среднее		Высшее		Общая популяция	
	абс. n=6/8	%	абс.n=480/322	%	абс. n=6/8	%	абс. n=480/322	%
1. Делаете ли Вы физзарядку (кроме производственной)?								
1.1 Мне это не нужно	1/1	16,7/12,5	88/15	18,3/4,7***	38/10	10,4/2,7***	127/26	14,9/3,7***
1.2. Я должен бы делать физзарядку, но не делаю	3/2	50/25,0	221/185	46,0/57,5**	185/210	50,8/56,1	409/397	48,1/56,4**
1.3. Пытался, но безуспешно	1/3	16,7/37,5	86/62	17,9/19,3	54/83	14,8/22,2*	141/148	16,6/21,0*
1.4. Делаю регулярно	1/2	16,7/25,0	78/56	16,3/17,4	84/69	23,1/18,4	163/127	19,2/18,0
1.5. По мнению врачей, физзарядка мне противопоказана	-/-	-/-	7/3	1,5/0,9	3/2	0,8/0,5	10/5	1,2/0,7
2. Как Вы проводите свой досуг?								
2.1. Физически активно	2/1	33,3/12,5	96/74	20/23,0	103/99	28,3/26,5	201/174	23,6/24,7
2.2. Бывает всякое	2/6	33,3/75,0	275/178	57,3/55,3	193/189	53,0/50,5	470/373	55,3/53,0
2.3. Физически пассивно	2/-	33,3/-	103/58	21,5/18,0	63/75	17,3/20,1	168/133	19,8/18,9
2.4. У меня нет досуга	-/1	-/-	6/12	1,25/3,7*	5/11	1,4/2,9	11/24	1,3/3,4**
3. Изменилась ли Ваша физическая активность (подвижность, занятие спортом и др.) в течение последних 12-ти месяцев?								
3.1. Да. стал более активным	1/2	16,7/25,0	54/41	11,25/12,7	51/46	14,0/12,3	106/89	12,5/12,6
3.2. Не изменилась	2/3	33,3/37,5	300/206	62,5/64,0	220/250	60,4/66,8	522/449	61,6/63,8
3.3. Стал менее подвижным	3/3	50/37,5	126/75	26,25/23,3	93/78	25,5/20,9	220/156	25,9/22,2

4. Как оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими людьми Вашего возраста?								
4.1. Я значительно активнее	2/-	33,3/-	45/44	9,4/13,7	53/43	14,6/11,5	100/87	11,8/12,4
4.2. Несколько активнее	1/1	16,7/12,5	123/81	25,6/25,2	114/95	31,3/25,4	238/177	28,0/25,1
4.3. Такой же, как и другие	2/5	33,3/62,5	228/133	47,5/41,4	134/160	36,8/42,8	364/298	42,8/42,3
4.4. Несколько пассивнее	-/2	-/-	64/45	13,3/14,0	54/57	14,8/15,2	118/104	13,9/14,8
4.5. Значительно пассивнее	1/0	16,7/0	20/19	4,2/5,9	9/19	2,5/5,1	30/38	3,5/5,4

Таким образом, наибольшее стремление к повышению физической активности установлено у женщин, преимущественно со средним и высшим уровнем образования, однако такая возможность у женщин в целом и в группе среднего уровня образования (отсутствие досуга) выявлялось существенно реже.

Отношение к физической активности в зависимости от характера труда у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени представлено в таблице 14.8. В зависимости от характера труда на вопрос «Делаете ли Вы физическую зарядку?» ответ «мне это не нужно» превалировал среди мужчин по отношению к женщинам физического труда (22,1-5,1%, $p<0,001$), а также в группе неработающих (17,9-5,8%, $p<0,01$), тогда как среди ИТР и специалистов наблюдалась противоположная тенденция (1,8-2,6%, $p<0,001$). Регулярно делали физзарядку преимущественно ИТР и специалисты и руководители среди мужчин, а также неработающие женщины, статистически значимые различия по этому параметру между показателями у мужчин и женщин имели место в группе ИТР и специалистов (25,6-17,0%, $p<0,05$). Категория ответов: «я должен бы делать физзарядку, но не делаю» существенно чаще встречалась среди неработающих женщин по сравнению с неработающими мужчинами (43,5-54,6%, $p<0,05$), в других профессиональных группах статистически значимых гендерных различий по этому параметру не выявлялось. Безуспешно пытались делать физзарядку достоверно большее число ИТР и специалистов среди женщин относительно мужчин такого же характера труда (13,8-23,0%, $p<0,01$). Руководители в целом существенно чаще активно проводили свой досуг сравнительно с работниками физического труда, гендерных различий в отношении досуга в профессиональных группах получено не было. Физическая активность в течение последних 12-ти месяцев достоверно больше повысилась у мужчин сравнительно с женщинами в группе ИТР и специалистов (17,5-10,9%, $p<0,05$), не изменилась у существенно большего числа неработающих женщин по отношению к неработающим мужчинам (43,5-65,7%, $p<0,001$) и снизилась у существенно меньшего числа неработающих женщин по сравнению с этим показателем у неработающих мужчин (46,6-19,9%, $p<0,001$). Оценку своей физической активности по сравнению с другими людьми того же возраста, как «я значительно активнее», дали преимущественно мужчины в группе ИТР и специалистов (17,5-10,9%, $p<0,05$), «несколько активнее» и «несколько пассивнее» – в группе руководителей (соответственно, 17,5-10,9%, $p<0,05$ и 13,9-11,7%, $p<0,01$). Неработающие женщины и занятые физическим трудом оценивали свою физическую активность по сравнению с другими людьми того же возраста как «значительно пассивнее» существенно чаще по сравнению с мужчинами этих же групп населения (соответственно, 17,5 – 10,9%, $p<0,05$ и 13,9 – 11,7%, $p<0,01$). Следовательно, в зависимости от характера труда наиболее высокая физическая активность определена преимущественно у мужчин в группах руководителей, ИТР и специалистов, а также среди неработающих женщин.

Таблица 14.8 - Отношение к физической активности и характер труда у мужчин и женщин 25-64 лет открытой городской популяции

Вопрос / отношение	Неработающие		Физический труд		ИТР и специалисты		Руководители	
	абс. n=131/216	%	абс. n=329/86	%	абс. n=246/265	%	абс. n=144/137	%
1. Делаете ли Вы физзарядку (кроме производственной)?								
1.1 Мне это не нужно	29/11	22,1/5,1***	59/5	17,9/5,8**	29/7	1,8/2,6***	10/3	6,9/2,2
1.2. Я должен бы делать физзарядку, но не делаю	57/118	43,5/54,6*	157/51	47,7/59,3	119/149	48,4/56,2	76/79	52,8/57,7
1.3. Пытался, но безуспешно	21/42	16,0/19,4	62/15	18,8/17,4	34/61	13,8/23,0**	24/31	16,7/22,6
1.4. Делаю регулярно	21/43	16,0/19,9	47/15	14,3/17,4	63/45	25,6/17,0*	32/24	22,2/17,5
1.5. По мнению врачей, физзарядка мне противопоказана	3/2	2,3/0,9	4/-	1,2/-	1/3	0,4/1,1	2/-	1,4/-
2. Как Вы проводите свой досуг?								
2.1. Физически активно	32/57	24,4/26,4	65/17	19,8/19,8	65/64	26,4/24,2	42/36	29,2/26,3
2.2. Бывает всякое	63/107	48,1/49,5	196/51	59,6/59,3*	135/140	54,9/52,8	76/75	52,8/54,7
2.3. Физически пассивно	34/46	26,0/21,3	65/13	19,8/15,1	45/53	18,3/20,0	24/21	16,7/15,3
2.4. У меня нет досуга	2/6	1,5/2,8	3/5	0,9/5,8	4/8	1,6/3,0	2/5	1,4/3,6
3. Изменилась ли Ваша физическая активность (подвижность, занятие спортом и др.) в течение последних 12-ти месяцев?								
3.1. Да. стал более активным	13/31	9,9/14,4	37/13	11,2/15,1	43/29	17,5/10,9*	13/16	9,0/11,7
3.2. Не изменилась	57/142	43,5/65,7***	219/53	66,6/61,6	150/177	61,0/6,7	96/87	66,7/63,5
3.3. Стал менее подвижным	61/43	46,6/19,9***	73/20	22,2/23,3	53/59	21,5/22,3	35/34	24,3/24,8

4. Как оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими людьми Вашего возраста?								
4.1. Я значительно активнее	11/27	8,4/12,5	32/14	9,7/16,3	39/29	15,9**/10,9	18/17	12,5/12,4
4.2. Несколько активнее	30/49	22,9/22,7	79/15	24,0/17,4	80/81	32,5*/30,6	49/32	34,0/23,4*
4.3. Такой же, как и другие	48/96	36,6/44,4	180/39	54,7/45,3	79/101	32,1/38,1	57/62	39,6/45,3
4.4. Несколько пассивнее	25/34	19,1/15,7	32/13	9,7/15,1	41/41	16,7/15,5	20/16	13,9/11,7**
4.5. Значительно пассивнее	17/10	13,0/4,6**	6/5	1,8/5,8*	7/13	2,8/4,9	-/10	-/7,3

Отношение к физической активности в зависимости от наличия/отсутствия спутника жизни у мужчин и женщин 25-64 лет открытой популяции г. Тюмени представлено в таблице 14.9. В открытой популяции 17,7% семейных мужчин и 17,4% семейных женщин регулярно делали физическую зарядку, в то время как 17,5% мужчин и 20,0% женщин, имеющих спутника жизни, пытались ее делать безуспешно. Вместе с тем, минимальное количество семейных мужчин и женщин (соответственно, 1,1% и 0,7%) указали, что, по мнению врачей, физзарядка им противопоказана. По другим параметрам на вопрос анкеты: «Делаете ли Вы физзарядку (кроме производственной)?», ответ «Мне это не нужно» дали достоверно большее количество семейных мужчин по сравнению с семейными женщинами (14,4-3,0%, $p < 0,001$). Ответ «Я должен бы делать физзарядку, но не делаю», напротив, был получен у статистически значимо большего числа семейных женщин по сравнению с семейными мужчинами (58,9-49,3%, $p < 0,01$). Среди лиц, не имеющих спутника жизни, в целом сохранялись те же тенденции, кроме вопроса о регулярной физической зарядке, где положительные ответы мужчин превалировали над положительными ответами у женщин, однако эти различия оказались статистически незначимыми (26,8-19,3%, $p > 0,05$). Существенные различия в гендерном аспекте среди лиц, не имеющих спутника жизни, имели место по двум параметрам вопроса анкеты по поводу физической зарядки: «Мне это не нужно» – мужчины 17,6%, женщины 4,9%, $p < 0,001$; «Пытался, но безуспешно» – мужчины 12,0%, женщины 23,4%, $p < 0,01$. По аспекту проведения досуга статистически значимых гендерных различий не было выявлено, тогда как ответ: «У меня нет досуга» существенно чаще имел место среди семейных женщин относительно семейных с мужчин (1,3-3,0%, $p < 0,05$). В отношении динамики физической активности в течение последних 12-ти месяцев и оценки своей физической активности по сравнению с другими людьми того же возраста гендерных различий по семейному статусу не было выявлено. Таким образом, независимо от семейного статуса наибольшую приверженность к физзарядке и тем самым к здоровому образу жизни имели женщины, однако реализация регулярных физических упражнений была недостаточной независимо от пола и наиболее выраженной среди лиц, не имеющих спутника жизни; тенденция к отсутствию досуга выявлена у семейных женщин.

Обсуждение результатов

В рамках выполнения **подзадачи 14.1** были исследованы гендерные аспекты отношения к поведенческим привычкам с учетом социального градиента по уровню образования, характера труда и наличия/отсутствия спутника жизни. Важность изучения психосоциальных параметров и их влияние на здоровье популяции и отдельного человека не вызывает сомнения. Исследования показали, что последствия социально-экономических реформ 90-х годов прошлого века в России и в бывших социалистических странах выражались в увеличении уровня заболеваемости и

Таблица 14.9 - Отношение к физической активности и семейный статус у мужчин и женщин 25-64 лет открытой городской популяции

Вопрос / Отношение	Имеет спутника жизни		Не имеет спутника жизни	
	абс. n=708/460	%	абс. n=142/244	%
1. Делаете ли Вы физзарядку (кроме производственной)?				
1.1 Мне это не нужно	102/14	14,4/3,0***	25/12	17,6/4,9***
1.2. Я должен бы делать физзарядку, но не делаю	349/271	49,3/58,9**	60/126	42,3/51,6
1.3. Пытался, но безуспешно	124/92	17,5/20,0	17/57	12/23,4**
1.4. Делаю регулярно	125/80	17,7/17,4	38/47	26,8/19,3
1.5. По мнению врачей, физзарядка мне противопоказана	8/3	1,1/0,7	2/2	1,4/0,8
2. Как Вы проводите свой досуг?				
2.1. Физически активно	168/114	23,7/24,8	33/60	23,2/24,6
2.2. Бывает всякое	396/246	55,9/53,5	74/127	52,1/52,0
2.3. Физически пассивно	135/86	19,1/18,7	33/47	23,2/19,3
2.4. У меня нет досуга	9/14	1,3/3,0*	2/10	1,4/4,1
3. Изменилась ли Ваша физическая активность (подвижность, занятие спортом и др.) в течение последних 12-ти месяцев?				
3.1. Да. стал более активным	81/52	11,4/11,3	25/37	17,6/15,2
3.2. Не изменилась	440/305	62,1/66,3	82/154	57,7/63,1***
3.3. Стал менее подвижным	187/103	26,4/22,4	35/53	24,6/21,7
4. Как оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими людьми Вашего возраста?				
4.1. Я значительно активнее	81/44	11,4/11,3	19/43	13,4/15,2
4.2. Несколько активнее	199/115	28,1/25,0	39/62	27,5/25,4
4.3. Такой же, как и другие	311/204	43,9/44,4	53/94	37,3/38,5
4.4. Несколько пассивнее	94/72	13,3/15,7	24/32	16,9/13,1
4.5. Значительно пассивнее	23/25	3,2/5,4	7/13	4,9/5,3

смертности населения. Однако это было сопряжено не только с падением абсолютного уровня жизни для большинства населения, но также с усилением социальных и экономических различий, ощущением безнадежности и бесправия. На основании этого был сделан вывод, что имеются психосоциальные составляющие социального и экономического стресса, которые влияют на уровни преступности, депрессии, самоубийств и потребления алкоголя. Тяжелые экономические условия, таким образом, создают эффект детонации: бедность и трудности, сопровождающие ее, влияют на здоровье в виде увеличения заболеваемости и смертности у тех лиц, которые проигрывают материально, чье здоровье страдает больше всего [373]. Таким образом, большинство исследователей делает вывод о том, что тяжелые материальные условия являются основой плохого здоровья, которое включает и поведение, связанное со здоровьем [371]. Бедность накладывает ограничения на материальные условия каждодневной жизни, ограничивая доступ к фундаментальным конструктивным блокам здоровья типа хорошего жилья, хорошей пищи и общественных возможностей. Знание влияния бедности на здоровье особенно необходимо в настоящий момент, когда число людей, живущих в относительной бедности, увеличивается во многих странах. Социально-демографические процессы, рост количества разводов и числа одиноких родителей тоже способствуют увеличению численности людей, живущих в бедности [389]. Период проведения нашего исследования тесно связан и с появлением большого количества безработных, либо со сменой места работы. По данным нашего исследования, за прошедший год четвертая часть тюменских мужчин поменяла рабочее место, а в молодом возрасте – третья часть мужчин. Во многих исследованиях обосновано влияние потери работы на психологическое здоровье. Потеря работы психологически значительно воздействует на тех, кто был ранее здоров, вызывая тревогу и депрессию. Причем это относится в основном к случаям с недавней потерей работы [390]. Многие исследователи задавали вопрос, связан ли эффект отрицательного влияния потери работы на здоровье с финансовыми проблемами? В настоящее время доказано, что низкий жизненный уровень – это не неизбежное следствие безработицы. Среди безработных в Финляндии те, кто получил работу, восстанавливали психическое здоровье независимо от своих финансовых обстоятельств. Это демонстрирует тот факт, что не финансовые проблемы при отсутствии работы являются решающими для психического здоровья. Стресс может влиять как на физическое здоровье, так и на психическое здоровье в результате роста уровня тревожности [391]. При изучении заболеваемости, смертности или оценки здоровья, а также любого индикатора социально-экономического положения (дохода, класса, условий проживания, бедности, образования) исследователи показывают, что уровень здоровья зависит от социально-экономического статуса [392]. Такие различия были найдены во всем промышленно развитом мире, хотя сила такой связи несколько различается в зависимости от страны и для различных

возрастных групп. Найдены различия в средней продолжительности жизни между высокооплачиваемыми профессиональными группами и низкооплачиваемым неквалифицированным трудом [393]. Подобные результаты выявлены и по отношению к образованию. Среди населения в самых низших слоях бедности отмечены наиболее высокие уровни преждевременной смерти [394]. Таким образом, социально-экономический градиент показателей смертности увеличивается с ростом социального неравенства и предполагает определенную причинность даже при неизвестных механизмах. Вопрос о месте поведенческих характеристик в сохранении здоровья населения в литературе остается дискуссионным. Согласно концепции, разработанной Н. Sharber и М. Blohmke (1977), в иерархии факторов риска ведущими являются психосоциальные факторы, приводящие к возникновению поведенческих и биологических факторов риска и далее – к болезни [366]. Другие авторы считают, что влияние психосоциальных факторов на здоровье населения опосредовано через поведенческие факторы риска. Показано, что длительное психоэмоциональное напряжение, состояние депрессии, тревоги, может привести к перееданию, повышению интенсивности курения, снижению физической активности, злоупотреблению алкоголем [365]. Высокая распространенность поведенческих факторов риска в группах низкого социального статуса в нашем исследовании оказалась сопоставимой с результатами многих других исследований, проведенных в мире и в России. В исследовании G.D. Smith, С. Hart, продемонстрированы различия структуры смертности и выявление факторов, лежащих в основе этих различий, которые были связаны с разными характеристиками социального статуса. Одной из ведущих предотвратимых причин заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний является курение. Несмотря на всеобщую тенденцию снижения курения среди мужчин, в России, как и во многих странах мира, курение остается менее популярным среди женщин в сравнении с мужчинами, а также отмечается нарастание интенсивности курения. [395]. Среди тюменской популяции прослеживается подобная ситуация: на фоне снижения курения среди мужчин увеличивается количество курящих женщин, в отличие от Канады и некоторых европейских стран, где отмечен отрицательный тренд, т.е. снижение частоты женского курения [396]. По другим литературным данным по связи распространенности и интенсивности курения с уровнем образования и дохода отмечено как среди мужчин, так и среди женщин, снижение курения с повышением уровня образования. Также заслуживает внимания оценка курения и уровень благосостояния: у мужчин отмечено линейное возрастание частоты курения с увеличением доходов, у женщин – самая высокая распространенность курения наблюдалась в группе с очень высоким достатком (20,6%) [397]. Данная тенденция совпадает с данными нашего исследования. Принадлежность к рабочему классу и раннее завершение полного образования были связаны с большей распространенностью

курения. При дополнительном учете уровня образования зависимость между курением и социальным классом была выраженной, а без учета профессионального класса этот градиент нивелировался. Во всех случаях смертей мужчины рабочих профессий и мужчины, рано закончившие свое образование, умирали в молодом возрасте. Градиент связи между социальным классом и всеми причинами смертей оставался строгим и значимым без учета уровня образования. Таким образом, единственным индикатором социоэкономических различий в структуре смертности оказался профессиональный класс, а не образование [398]. Установленные гиподинамия и снижение трудоспособности в группе безработных тюменской популяции нам представляются оправданными, поскольку это косвенно обосновано результатами других исследователей. Так, в исследовании R. Kessler et al. показано влияние на здоровье безработных отрицательных поведенческих привычек. Курения, потребления алкоголя в больших дозах, наркотиков в среде безработных было значительно больше, чем у работающих. Отсутствие работы усиливало воздействие других неблагоприятных факторов жизни и уменьшало психологические и социальные ресурсы, чтобы справиться с ними (например, расторжение брака, потеря дома) [399]. У одиноких мужчин г. Тюмени отмечалась тенденция к росту табакокурения, отрицанию принципов здорового питания, в то же время – к увеличению физической активности. С позиции семейного статуса среди новосибирских мужчин и женщин больше курильщиков зарегистрировано среди неженатых, что совпадает с тенденцией у тюменских мужчин, и прямо противоположно тенденции у тюменских женщин, где наибольший процент курящих наблюдался среди не имеющих спутника жизни [366]. В то же время, рост физической активности среди одиноких мужчин, вероятно, оправдан, связан с более свободным образом жизни и не может не сказаться положительно на здоровье этой группы населения, нивелируя в некоторой степени склонность к вредным привычкам. В то же время, негативные тенденции относительно курения и питания, характерные для одиноких мужчин тюменской популяции в сравнении с семейными мужчинами, безусловно, не могут не влиять отрицательно на их здоровье. При этом наши результаты согласуются с закономерностью, обнаруженной Уотсоном и подтвержденной результатами Фремингемского исследования, которая гласит: одинокий человек более незащищен, причем его здоровье прогрессивно ухудшается, в отличие от здоровья семейного человека, и это особенно справедливо для мужчин [400]. Кроме того, люди молодого и среднего возраста (т.е. соответствующие по возрасту изучаемой нами популяции), зависящие от функций гражданского общества, обеспечивающие свое проживание самостоятельно и не получающие поддержки от своих родителей, больше подвержены пагубному влиянию стресса, в отличие от очень молодых и очень пожилых, чье благосостояние обуславливается, главным образом, семьей, в которой они проживают [401].

4.2 Особенности эпидемиологической ситуации в отношении заболеваемости, летальности и смертности от острого инфаркта миокарда среди взрослого городского населения (старше 20 лет) по данным Регистра острого инфаркта миокарда

В рамках подзадачи 14.2 исследовали особенности эпидемиологической ситуации в отношении заболеваемости, летальности и смертности от острого инфаркта миокарда (ОИМ) среди взрослого городского населения (старше 20 лет) по данным Регистра острого инфаркта миокарда (РОИМ). Согласно протоколу программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» проводилась ежедневная регистрация всех фактических и подозрительных на ОИМ случаев в лечебно-профилактических учреждениях города. 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 [402, 403]. Собранная информация регистрировалась в электронной базе данных РОИМ. Основной 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. Исследование эпидемиологических закономерностей ОИМ по данным РОИМ проведено за 2014-2015 гг. Было зарегистрировано соответственно 1326 и 992 случаев, подозрительных на ОИМ. После верификации диагноза заболевание было подтверждено у 969 (73,1%) и 764 (77%) больных соответственно. В первый год исследования (2014 г.) среди заболевших было 562 (58%) мужчины и 407 (42%) женщин, во второй – 463 (60,6%) и 301 (39,4%) соответственно. В возрастной структуре больных ОИМ и в первый и во второй год исследования преобладали лица старше 60 лет – 71,7% и 72,6%. Наиболее высоким был удельный вес лиц указанного возраста в женской когорте – 85,8% и 87,4% , в то время как в мужской – 61,6% и 63,3% соответственно.

Возрастная структура больных ОИМ соответствующим образом отразилась и на социальной структуре больных, включенных в исследование (табл. 14.10). Согласно приведенным данным, в социальной структуре больных преобладали пенсионеры ($p < 0,001$), причем, даже за такой короткий период исследования их удельный вес имел тенденцию к увеличению ($p = 0,28$), в

то время как доля больных, занятых на момент заболевания на производстве, несколько сократилась ($p>0,05$). В структуре работавших больных преобладали рабочие квалифицированного труда – 38% и 59,8%, соответственно.

В таблице 14.11 приведены данные анамнеза больных ОИМ, свидетельствующие о тяжести фонового состояния, на котором развивалось заболевание.

Таблица 14.10 - Социальный состав больных острым инфарктом миокарда

Социальная группа	2014 г. n=969 чел.		2015 г. n=764 чел.	
	n	%	n	%
Пенсионеры	672	69,5*	548	72,8*
Инвалиды	47	4,9	25	3,3
Безработные	48	5,0	48	6,4
Работающие	200	20,6	132	17,5

Примечание: * - $p<0,001$ по отношению к остальным социальным группам

Таблица 14.11 - Данные анамнеза больных острым инфарктом миокарда

Заболевание в анамнезе	2014 n=969		2015 n=764	
	n	%	n	%
ОИМ	250	25,6	179	23,4
Стенокардия	569	58,7	425	55,6
Гипертоническая болезнь	794	81,9	624	81,7
Мозговой инсульт	126	13,0	92	12,0
Сахарный диабет	226	23,3	166	21,7

Подавляющее большинство больных страдало до заболевания гипертонической болезнью, больше половины – стенокардией напряжения, каждый четвертый больной перенес ранее ОИМ, каждый пятый - страдал сахарным диабетом. Следует отметить, что доля лиц с ОИМ, имеющих неотягощенный анамнестический фон, не превышала 14-15%.

Статистическая обработка результатов эпидемиологического фрагмента НИР в рамках задачи 14 проводилась с использованием программы SPSS (12), R (2.15.0) и Statistica V10.0 (компания StatSoft Inc.). Сравнение частот проводили методом χ^2 Пирсона и точным тестом Фишера, где это было необходимо. Для исследования ассоциаций использовали логистический

регрессионный анализ. Вероятность ошибки (p) менее 5% считали статистически значимой. Стандартизацию проводили прямым методом с использованием Европейского стандарта населения в возрастном диапазоне 25–64 лет.

Результаты и обсуждение результатов

В рамках реализации научной **подзадачи 14.2** были изучены популяционные закономерности ОИМ в рамках функционирования РОИМ. Показатели заболеваемости представлены в таблице 14.13. В возрастно-половом аспекте для заболеваемости сохранились традиционные и общеизвестные закономерности, наблюдающиеся и регистрирующиеся с первого года работы РОИМ (1984 г.): уровень заболеваемости у мужчин был существенно выше, чем у женщин во всех возрастных группах; с увеличением возраста показатель заболеваемости существенно возрастал по отношению к предыдущей возрастной группе и достигал максимальных значений среди населения старше 60 лет [390].

В 2015 г. показатель заболеваемости ОИМ в Томске снизился по сравнению с 2014 г. как в целом, так среди мужчин и женщин. Указанное снижение заболеваемости произошло за счет пациентов старше 50 лет обоих полов и мужчин в возрасте от 30 до 50 лет.

Таблица 14.13 - Заболеваемость острым инфарктом миокарда населения Томска старше 20 лет (на 1000 жителей)

Возраст	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	2014 год	2015 год	2014 год	2015 год	2014 год	2015 год
20-29 лет	0,02	0,01	0,03	0,02	0	0
30-39 лет	0,21	0,11	0,37	0,17*	0,06	0,06
40-49 лет	0,97	0,81	1,73	1,38*	0,26	0,29
50-59 лет	2,88	2,20*	4,99	4,14	1,25	0,71*
60 лет и старше	7,86	6,28*	11,09	9,39*	6,11	4,58*
20 лет и старше	2,17	1,71*	2,79	2,30*	1,66	1,23*

Примечание * - $p < 0,05$ по отношению к 2014 году

Показатели смертности представлены в таблице 14.14. Необходимо отметить, что возрастно-гендерные особенности смертности полностью соответствовали таковым при заболеваемости. Данная закономерность, в свою очередь, давно и хорошо известна, как по работе РОИМ в Томске, так и по данным литературы [404, 405].

За анализируемый период показатель смертности среди населения Томска старше 20 лет остался неизменным, хотя и наметилась определенная тенденция к его снижению. При этом, в

группе больных старше 50 лет уровень смертности существенно снизился, как среди населения в целом, так и отдельно в мужской и женской когорте.

Таблица 14.14 - Смертность от острого инфаркта миокарда населения Томска старше 20 лет (на 100000 жителей)

Возраст	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	2014 год	2015 год	2014 год	2015 год	2014 год	2015 год
20-29 лет	1,56	0	3,23	0	0	0
30-39 лет	10,23	7,16	16,60	8,3	4,04	6,05
40-49 лет	22,63	18,10	40,86	31,43	5,80	5,80
50-59 лет	93,89	64,64*	162,78	116,78*	40,86	24,52*
60 лет и старше	381,33	288,53*	493,38	390,86*	320,14	232,67*
20 лет и старше	95,31	70,87	110,76	83,93	82,59	60,11

Примечание *- $p < 0,05$ по отношению к 2014 году

Показатели летальности больных острым инфарктом миокарда за анализируемый период представлены в таблицах 14.15-14.17. Уровень общей летальности за 2014 и 2015 годы существенно не изменился. Отмечено существенное снижение уровня госпитальной летальности среди больных в целом, а также среди мужчин и женщин. Указанное снижение наблюдалось среди больных в возрасте 50-59 лет и 60 лет и старше - у мужчин и в женской когорте - среди больных старше 60 лет. Необходимо отметить, что за анализируемый период, также как и за все время существования РОИМ, показатель госпитальной летальности был значительно выше у женщин, чем у мужчин практически во всех возрастных группах ($p < 0,05$).

Таблица 14.15 - Общая летальность больных от острого инфаркта миокарда в г. Томске (%)

Возраст	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	2014 год	2015 год	2014 год	2015 год	2014 год	2015 год
20-29 лет	100	0	100	0	0	0
30-39 лет	47,6	63,6	44,4	50,0	66,7	100
40-49 лет	23,4	22,6	23,6	23,3	22,2	20,0
50-59 лет	32,1	29,4	31,9	28,2	32,6	34,6
60 лет и старше	48,1	46,1	43,9	41,9	43,8	50,0
20 лет и старше	43,6	41,5	39,1	36,7	49,6	48,8

Таблица 14.16 - Госпитальная летальность больных от острого инфаркта миокарда в г. Томске (%)

Возраст	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	2014 год	2015 год	2014 год	2015 год	2014 год	2015 год
20-29 лет	0	0	0	0	0	0
30-39 лет	4,8	0	5,6	0	0	0
40-49 лет	7,8	0	7,3	0	11,1	0
50-59 лет	12,8	6,3*	13,5	5,1*	10,9	11,5
60 лет и старше	38,3#	30,7*#	32,7#	27,5*#	43,8#	34,4*#
20 лет и старше	30,5	23,5*	24,4	18,7*	39,1	30,9*

Примечание * - $p < 0,05$ по отношению к 2014 году; # - $p < 0,05$ по отношению к предыдущим возрастным группам

Таблица 14.31 - Догоспитальная летальность больных от острого инфаркта миокарда в г. Томске (%)

Возраст	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	2014 год	2015 год	2014 год	2015 год	2014 год	2015 год
20-29 лет	100	0	100	0	0	0
30-39 лет	42,9	63,6	38,9	66,7	66,7	100
40-49 лет	15,6	22,6	16,4	23,3	11,1	20,0
50-59 лет	19,3	23,1	18,4	23,1	21,7	23,1
60 лет и старше	9,9*	15,4*	11,3*	14,4*	8,6*	16,4*
20 лет и старше	13,0	18,0	14,8	18,0	10,6	17,9

Примечание *- $p < 0,05$ по отношению к предыдущим возрастным группам

Кроме того, ее уровень в старшей возрастной группе (старше 60 лет) был статистически значимо выше, чем в более молодых возрастных группах ($p < 0,05$). Выявленная особенность находит отражение в работах отечественных и зарубежных ученых [390, 405].

В 2015 г. отмечена тенденция к росту показателя догоспитальной летальности по отношению к 2014 г. отмечено во всех гендерно-возрастных группах ($p = 0,28$). В течение всего анализируемого периода уровень догоспитальной летальности среди лиц моложе 60 лет был существенно и статистически значимо выше, чем среди больных 60 лет и старше ($p < 0,05$). При этом 89% больных трудоспособного возраста, погибающих от ОИМ, умирали на догоспитальном этапе.

Заключение

Таким образом, в рамках **подзадачи 14.2** выявлены значительные гендерные различия в отношении исследованных психо-социальных (отношение к курению, привычки питания, физическая активность) факторов риска ССЗ в открытой популяции г. Тюмени 25-64 лет в зависимости от социального градиента. Установлены разнонаправленные тенденции у мужчин и женщин в отношении к табакокурению в зависимости от семейного статуса, а также в отношении к табакокурению в зависимости от характера труда и однонаправленные тенденции у мужчин и женщин по курению в зависимости от уровня образования. В зависимости от уровня образования выявлена более низкая приверженность к соблюдению диеты среди мужчин по сравнению с женщинами со средним и высшим уровнем образования. Гендерные различия по отношению к питанию имели место и в отношении характера труда – у мужчин выявлена более низкая приверженность к соблюдению рационального питания сравнительно с женщинами аналогичного характера труда. Вместе с тем, женщины, имеющие спутника жизни, чаще соблюдали диету по сравнению с женатыми мужчинами и меняли свое пищевое поведение ради здоровья. На повышение физической активности чаще ориентированы неработающие женщины, преимущественно со средним и высшим уровнем образования, однако возможность реализации такой активности у женщин в целом и в группе среднего уровня образования выявлялась существенно реже. В зависимости от характера труда наиболее высокая физическая активность определена преимущественно у мужчин в группах руководителей, ИТР и специалистов. Независимо от семейного статуса наибольшую приверженность к физическим упражнениям и тем самым к здоровому образу жизни имели женщины, однако реализация регулярных физических упражнений была недостаточной независимо от пола и наиболее выраженной среди лиц, не имеющих спутника жизни, тенденция к отсутствию досуга выявлена у семейных женщин. Согласно данным современных исследований, социально-экономический градиент показателей смертности увеличивается с ростом социального неравенства. Полученные результаты свидетельствуют о том, что управление здоровьем населения г. Тюмени должно включать в себя коррекцию регулярного курения и нарушения питания преимущественно среди лиц, не имеющих постоянного спутника жизни, с начальным и средним уровнями образования и занятых физическим трудом; коррекцию низкой физической активности – в группах низкого социального статуса и женатых мужчин.

В рамках **подзадачи 14.2** установлены характерные тенденции, прослеживающиеся на протяжении последних 10 лет, в виде постепенного снижения уровня заболеваемости и смертности населения от ОИМ при относительно стабильном уровне общей летальности больных. Весьма вероятно, что отмеченное снижение уровня госпитальной летальности явилось следствием

выполнения распоряжения Департамента здравоохранения об обязательной госпитализации больных с нестабильной стенокардией в специализированное отделение. Необходимо также отметить значительное влияние не только на эпидемиологические процессы, но и на особенности клинического течения ОИМ, демографической ситуации в Томске, которая характеризуется стойким постарением населения. Следствием этого явилось прогрессивное увеличение в возрастной структуре больных ОИМ лиц пожилого и старческого возраста, что привело к тому, что за 30-летний период наблюдения ОИМ стал более тяжелым в клиническом, диагностическом и прогностическом плане. В пользу этого утверждения свидетельствуют большое число атипичных клинических его проявлений, утяжеление анамнестического фона, более частая регистрация ОИМ с зубцом Q и значительное увеличение эпизодов его осложненного течения. Учитывая явную тенденцию к увеличению продолжительности жизни и, соответственно, к постарению населения, ожидать ближайшего «омоложения» больных ОИМ не приходится. Напротив, сложившаяся ситуация указывает на необходимость оптимизации медицинской помощи больным старших возрастных групп с акцентом на разработку и внедрение рекомендаций по прогнозированию, диагностике, лечению и реабилитации данной когорты пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБЩЕЕ)

Таким образом, по результатам первого года выполнения темы получены предварительные данные по целому ряду разделов исследований, позволяющие сделать вывод о целесообразности продолжения работы по выбранным тематикам. 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 после окончательного завершения темы высокая.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ И ПРЕДСТАВЛЕННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Монографии

1. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. Сердечная недостаточность. Клинико-генетические аспекты ишемического ремоделирования и апоптоза миокарда в развитии сердечной недостаточности. – Томск: STT, 2015. – 400 с.

Диссертации

2. Муслимова Э.Ф. Молекулярно-генетические факторы развития осложнений после стентирования коронарных артерий у больных хронической ИБС: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 и 14.01.05. – Томск, 2016. – 236 с.

Патенты

1. Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца [Текст]: пат. 2545899 Рос. Федерация: МПК G01N33/Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Ефремов А.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии" Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - № 2014104545; заявл.07.02.2014; опубл. 10.04.2015, Бюл. № 10. – 12 с. Номинация «100 лучших изобретений России-2015»
2. Способ реабилитации пожилых пациентов ИБС с хронической сердечной недостаточностью, перенесших ИМ [Текст]: пат. 2554756 Рос. Федерация МПК А61К31/ Тепляков А.Т., Тарасов Н.И., Гракова Е.В., Синькова М.Н., Исаков Л.К., Синьков М.А., Пепеляева Т.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии" Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – № 2014129120; заявл.15.07.2014; опубл. 27.06.2015, Бюл. № 8. – 12 с.
3. Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне ХСН [Текст]: пат. 2568577 Рос. Федерация МПК G01N33/ Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Андриянова А.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии. - № 2014122627; заявл. 03.06.2014; опубл. 20.11.2015, Бюл. № 32. – 13 с. ил. 2.

4. Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий [Текст]: пат. 2582291 Рос. Федерация МПК G01N33/ Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Гракова Е.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Сулова Т.Е.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии". - № 2015122211; заявл. 09.06.2015; опубл. 20.04.2016, Бюл. № 11. – 16 с. ил. 2.
5. Способ прогнозирования риска развития осложнений у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа [Текст]: пат. 2578449 Рос. Федерация МПК G01N33/ Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии"; заявл. 10.03.2015; опубл. 27.03.2016, Бюл. № 9. – 6 с.
6. Способ оценки эффективности радиочастотной абляции почечных артерий у больных с резистентной артериальной гипертензией [Текст]: пат. 2554212 Рос. Федерация, МПК А61В / Мочула О.В., Ситкова В.Ф., Мордовин В.Ф., Баев А.Е., Рипп Т.М., Усов, В.Ю. Пекарский С.Е.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии" (НИИ кардиологии). - № 2014125672; заявл. 24.06.14. опубл. 27.06.2015 Бюл. № 18. – 11 с.
7. Приняты к рассмотрению три заявки на патент на изобретение, приоритетная справка №2015148693 от 12.11.2015, приоритетная справка №2015156290 от 25.12.2015, приоритетная справка № 2015153718 от 14.12.2015.
8. Изучение механизма гибернации кардиомиоцитов и ее морфологических и клинических проявлений при ишемической кардиомиопатии. Заявка на грант в фонд РФФИ №17-04-01736 А.:

Статьи

1. Evtushenko A., Evtushenko, V., Saushkina Yu., Lishmanov Yu., Smyshlyayev K., Bykov A., Popov S., Pavlyukova E., Anfinogenova Y. Invasive and noninvasive evaluation of quality of radiofrequency-induced cardiac denervation in patients with atrial fibrillation // Cardiovascular Research Supplements. - 2016.- Vol. 111. - P. S56–S81.
2. Kologrivova, I. V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A. et al. T-helper-1, T-helper-17, T-regulatory lymphocytes in hypertensive patients with diabetes mellitus type 2 or impaired glucose tolerance: association with clinical and metabolic parameters in a case control study [Электронный ресурс] //

Translational Medicine Communications. –<https://transmedcomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41231-016-0003-3> (дата обращения 2016)

3. Mandel I., Mikheev S., Suhodolo I., Kiselev V., Svirko Y., Podoksenov Y. Complex evaluation of endothelial dysfunction markers for prognosis of outcomes in patients undergoing cardiac surgery. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine // Critical Care. – 2016. – Vol. 20. – Suppl.2. – P. 142-162.
4. Mandel I., Podoksenov Y., Suhodolo I., Podoksenov A., Svirko Y., Kamenschikov N., Mikheev S., Sementsov A., Dzuman A., Maslov L. Hypoxic and hyperoxic preconditioning in myocardial protection against ischemia-reperfusion injury: experimental study // J. Cardiothorathic and Vascular anesthesia. – 2016. – Vol. 30. – Suppl.1. – P. S6-S7.
№ 12(116). - С. 7-12. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-12-7-12> 5.
5. Svintsova L.I., Popov S.V., Krivolapov S.N., Batalov R.E., Kovalev I.A. RFA of drug-refractory arrhythmias in small children under one year old // Cardiology in the young. – 2015. – Vol. 25. – Sup. 1.
6. Андреев С.Л., Усов В.Ю., Александрова Е.А., Шипулин В.М. Критерий прогнозирования течения послеоперационного периода у больных ишемической кардиомиопатией по данным магнитно-резонансной томографии. // Сиб. мед. журнал. (Томск). - 2015. - Т. 30, № 2. - С. 69-71.
7. Афанасьев С.А., Павлюкова Е.Н., Кузьмичкина М.А., Анфиногенова Я.Д., Карпов Р.С. Изменение частоты сердечных сокращений после воздействия на ушную ветвь блуждающего нерва у больных хронической сердечной недостаточностью тяжелых функциональных классов // Физиология человека. – 2016. – Т. 42, № 4. - С.77-82.
8. Бабокин В.Е., Шипулин В.М., Минин С.М., Баталов Р.Е., Гутор С.С., Лишманов Ю.Б., Попов С.В., Ильинов В.Н., Андреев С.Л., Карпов Р.С. Взаимосвязь перфузионных и электрофизиологических изменений у больных ишемической болезнью сердца с аневризмой левого желудочка // Кардиология. – 2016. - № 4. – С. 11-15.
9. Баталов Р.Е. Арчаков Е.А., Якимова Е.В. и др. Лечение предсердных тахиаритмий у грудного ребенка // Сиб. мед. журнал. (Томск). – 2015. – № 1. – С. 129–136.
10. Борисова Е.В., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Кистенёва И.В., Баталов Р.Е., Попов С.В. Изменение адренореактивности у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне приема соталола в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы // Тер. архив – 2016. - № 1. - С. 35-39.

11. Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Шурупов В.С., Кжышковская Ю.Г., Рябов В.В. Стабилин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным инфарктом миокарда. // Сиб. мед. журнал. (Томск). - 2016. - Т. 31, № 2. - С. 100-103.
12. Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Быков А.Н., Сырямкин В.И., Кистенев Ю.В., Анфиногенова Я.Д., Смышляев К.А., Курлов И.О. Экспериментальное исследование эффективности радиочастотной деструкции миокарда с применением орошаемого и сухого пенетрирующего активных электродов // Медицинская техника. – 2016. - № 4. - С. 22-25.
13. Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Смышляев К.А., Быков А.Н., Кистенев Ю.В., Анфиногенова Я.Д., Павлюкова Е.Н., Курлов И.О., Попов С.В. Зависимость глубины радиочастотного повреждения миокарда от исходного сопротивления тканей в различных температурных условиях // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2016. - Т. 20, № 1. - С. 35–39.
14. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Гусакова А.М., Баев А.Е. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией // Сиб. мед. журнал. (Томск). – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 18-22.
15. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А., Калюжина Е.В., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? // Бюл. сиб. Медицины. – 2016. – Т. 15, № 4:- С. 120–139.
16. Кологривова, И. В., Сулова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В. Т-хелперы-1 и Т-хелперы-17 у пациентов с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и ишемической болезни сердца // Рос. Иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10(19), № 2(1). – С. 287-289.
17. Кошельская О.А., Винницкая И.В., Конько Т.Ю., Кравченко Е.С., Сулова Т.Е., Карпов Р.С. Сравнительное рандомизированное исследование по оценке влияния длительной терапии розувастатином в сочетании с комбинацией аторвастатина и эзетимиба на показатели углеводного обмена и уровень адипокинов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 3. – С. 67-74.
18. Личикаки В.А., Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С. Влияние нарушений суточных профилей артериального давления на структурно-функциональные изменения сердца у больных с резистентной артериальной гипертензией // Рос. кардиологический журнал. - 2015. — № 4(120). — С. 23-26.
19. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Трисс С.В. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертонией // Сиб. мед. журнал. (Томск). - 2015. – Т. 30, № 2. - С. 29-35.

20. Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Петелина Т.И., Махнева Е.А. Биохимические показатели, ассоциированные с дисфункцией эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Уральский мед. журнал. - 2015. - № 10(133). - С. 120-125.
21. Мусихина Н.А., Петелина Т.И., Гапон Л.И., Горбатенко Е.А. Характеристика воспалительного ответа у мужчин с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией и избыточной массой тела // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. - № 15 – С. - 131-132.
22. Петелина Т.И., Гапон Л.И., Авдеева К.С., Мусихина Н.А., Дьячков С.М., Петрашевская Т.Г. Использование биохимических параметров крови в характеристике эластических свойств сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением// Уральский мед. журнал. – 2015. - №10(133). - С. 132-137.
23. Репин А.Н., Сергиенко Т.Н., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. Влияние полиморфизма G681A гена CYP2C19 на эффективность клопидогреля при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. // Рос. кардиологический журнал. - 2015. - № 10(126). - С. 81-85.
24. Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. Критерии отбора пациентов с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек. // Тер. архив. – 2016. – № 8. – С. 14–18. doi: 10.17116/terarkh201688814-18.
25. Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А. Критерии отбора пациентов с резистентной артериальной гипертензией для симпатической денервации почек // Тер. архив. – 2016. – № 8. – С. 14–18. DOI: 10.17116/terarkh201688814-18.
26. Свинцова Л.И., Криволапов С.Н., Баталов Р.Е., Плотникова И.В., Ковалев И.А., Попов С.В. Результаты РЧА аритмий у детей дошкольного возраста // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. — 2016. – Т. 61, № 3. – С. 182-183.
27. Счастный Е.Д., Иванова С.А., Симуткин Г.Г., Лебедева Е.В., Яковлева А.Л., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Муслимова Э.Ф., Сергиенко Т.Т. Клинико-биологические, социально-психологические и онтогенетические факторы полиморфизма и эффективности терапии аффективных расстройств (итоги комплексной темы НИР НИИ психического здоровья, 2013-2015 гг.) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2015. - № 3(88). - С. 25-32.
28. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Карпов Р.С. Оценка роли полиморфизма гена матриксной

металлопротеиназы-3 в развитии хронической сердечной недостаточности // Тер. архив. - 2015. - № 4. - С.8-12.

29. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Ефремов А.В., Попова А.А., Пустоветова М.Г., Сабирова А.Ю., Копьева К.В. Оценка роли гипергомоцистеинемии и полиморфизма с677т гена метилентетрагидрофолат-редуктазы в развитии хронической сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 22–28. doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-22-28
30. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Ефремов А.В., Попова А.А., Пустоветова М.Г., Сабирова А.Ю., Копьева К.В. Роль растворимого Fas-лиганда в ремоделировании миокарда, тяжести течения и исходах хронической сердечной недостаточности // Тер. архив. - 2016. – № 9. – С. 10-16.
31. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Копьева К.В., Калюжин В.В. Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда // Бюл. сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 1. - С. 37-46.
32. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калюжин В.В., Тарасов Н.И., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Кузнецова А.В., Аптекарь В.Д., Андриянова А.В., Пушкинова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGF basic, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 (TIMP-1) и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2(Лп-ФЛА2) // Сиб. мед. журнал. (Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 50-60.
33. Тепляков А.Т., Пушкинова Е.Ю., Андриянова А.В., Калюжин В.В., Суслова Т.Е., Никонова Е.Н., Карпов Р.С. Миокардиальная и артериальная жесткость — важная детерминанта экспрессии N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при развитии сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. – 2016. – № 4. – С. 42-48.
34. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А, Карпов Р.С. Антигипертензивные и плейотропные эффекты ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертонией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Клиническая фармакология и терапия. — 2015 – Т. 24, № 3. – С. 47-53.
35. Шипулин В.М., Андреев С.Л., Айманов Р.В., Александрова Е.А., Гутор С.С., Ваизов В.Х., Богунецкий А.А. Оценка результатов хирургического лечения у больных сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с митральной недостаточностью // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 1 – С. 28-35.

36. Шипулин В.М., Гутор С.С., Суходоло И.В., Борисова Л.В., Андреев С.Л., Катков В.А., Иванова В.В. Морфологические и молекулярные показатели состояния миокарда: прогноз исходов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. - 2015. - № 1. - С. 5-14.

Тезисы

1. Falkovskaya A., Mordovin V/, Pekarskiy S., Baev A., Semke G., Ripp T., Zyubanova I., Ryabova T. Effect of renal denervation on left ventricular mass in patients with resistant hypertension and diabetes mellitus type 2 after a 12 month follow-up // J. of Hypertension. – 2016. – Vol. 34. – e170. – doi: 10.1097/01.hjh.0000491805.11723.b5.
2. Kuznetsov V., Enina T., Soldatova A., Tatiana T., Krinochkin D., Rychkov A. Gender Influence of Cardiac Resynchronisation Therapy on Biomarkers of Inflammation and Myocardial Fibrosis in Patients With Congestive Heart Failure // Global heart: Abstract of the World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health (WCC). - Mexico, 2016. - Vol. 11. - Issue 2. - Supplement.- e89–e90.
3. Kuznetsov V.A. , Soldatova A.M., Enina T.N., Krinochkin D.V. Relationship between mortality and time of the best response to cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure // Abstract of the ESC Congress. – Rome, 2016. (выходные данные уточняются).
4. Kuznetsov V.A. , Soldatova A.M., Krinochkin D.V., Enina T.N. Dynamics of left ventricular volumes and mortality in patients with early and late effect of cardiac resynchronization therapy // Abstract of the EuroEcho-Imaging. - Leipzig, 2016. (выходные данные уточняются).
5. Kuznetsov V.A., Enina T.N., Soldatova A.M., Petelina T.I., Krinochkin D.V., Rychkov A.Yu. Possible mechanisms of «EARLY» and «LATE» response to cardiac resynchronization therapy // Abstract of the ESC Congress. - Rome, 2016. (выходные данные уточняются).
6. Kuznetsov V.A., Soldatova A.M., Krinochkin D.V., Melnikov N.N., Enina T.N. Mechanical dyssynchrony and super-response to cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure // Abstract of the EuroEcho-Imaging. - Leipzig, 2016. (выходные данные уточняются)
7. Kuznetsov V., Soldatova A., Enina T., Krinochkin D. Long-Term Mortality in Patients With «Early» and «Late» Response to Cardiac Resynchronisation Therapy // Global heart: Abstract of the World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health (WCC). - Mexico, 2016. - Vol. 11. - Issue 2. - Supplement.- e33.
8. Lishmanov Y., Zavadovsky K., Gulya M., Andreev S., Alexandrova E., Shipulin V. Perfusion metabolic scintigraphy for prognosis of recurrent LV remodeling after the comprehensive surgical

treatment of patients with ICMP // Final programme The 3d World congress on Acute Heart failure. - Florence, 2016. – P. 146.

9. Mordovin V., Falkovskaya A., Pekarskiy S., Semke G., Ripp T., Zyubanova I., Ryabova T., Gusakova A. Relationship between matrix metalloproteinases with cardiac structural and functional impairments in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus // J. of Hypertension. – 2016. – Vol. 34. – e117. – doi: 10.1097/01.hjh.0000500175.00199.a8.
10. Musikhina N., Petelina T., Avdeeva K., Gapon L. Inflammatory biochemical markers and functional parameters of arterial wall in hypertensive patients with metabolic disorders // Abstract Book of: Frontiers in CardioVascular Biology: 8th - 10th July Biennial Congress of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science. – Florence, 2016. – Vol. 34 - e-Supplement 2 - e247.
11. Musikhina N., Petelina T., Gapon L., Osipova I., Kuznetsov V. Features of cellular and vascular inflammatory response in patients with unstable angina and myocardial infarction // Atherosclerosis: The 84th European Atherosclerosis Society Annual Congress. – Innsbruck, 2016. – Vol. 252. - e175.
12. Musikhina N., Retelina T., Avdeeva K., Gapon L. Inflammatory biochemical markers and functional parameters of arterial wall in hypertensive patients with metabolic disorders // ESH. Abstract Book. – 2016. – Vol. 34. - e-Supplement 2. - e247.
13. Musikhina N.A., Petelina T.I., Gapon L.I., Gorbatenko E.A., Potolinskaya Yu.V., Arkhipova E.V. Characteristics of the inflammatory response in patients with coronary artery disease and arterial hypertension // Cardiovascular Research. – 2016. – Vol. 111. - Issue suppl. 1. - S97.
14. Musikhina N.A., Petelina T.I., Gapon L.I., Gorbatenko E.A., Potolinskaya Yu.V., Arkhipova E.V. Abstracts of Characteristics of the inflammatory response in patients with coronary artery disease and arterial hypertension // Cardiovascular Research. - 2016. - Vol. 111. - Issue suppl. 1. - S97.
15. Musikhina N.A., Petelina T.I., Gapon L.I., Kuznetsov V.A. Inflammatory markers in patients with unstable angina after coronary angioplasty and stenting // Global heart. – 2016. - Vol. 11, Issue 2, Supplement. - PM 134, e 94/
16. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Semke G., Ripp T., Falkovskaya A., Lichikaki V., Zubanova I., Kuzmichkina M., Popov S. Distal renal denervation performed mainly in segmental branches of renal artery versus conventional mode of the intervention: a randomized controlled trial in patients with resistant hypertension // European Heart J. – 2016. – No 37. Abstract Supplement 1. - P. 78.
17. Petelina T., Gapon L., Musikhina N., Avdeeva K., Petrashevskaya T., Tretyakova N. Biochemical predictors of violation elastic properties in the vascular wall in hypertensive patients with abdominal obesity // ESH. Abstract Book. – 2016. – Vol. 34. - e-Supplement 2. - e302-303.
18. Petelina T., Musikhina N., Gapon L., Osipova I., Kuznetsov V. Identifying features of vascular inflammatory response in patients with myocardial infarction using the SYNTAX score //

Atherosclerosis: The 84th European Atherosclerosis Society Annual Congress. – Innsbruck, 2016. – Vol. 252. - e180. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.842>

19. Petelina T.I., Gapon, L.I., Musikhina N.A., Avdeeva K.S., Dyachkov S.M. Association between biochemical markers of lipid profile and inflammatory reaction and stiffness of the vascular wall in hypertensive patients with abdominal obesity // *Cardiovascular Research*. – 2016. – Vol. 111. - Issue suppl. 1. - S74.
20. Petelina T.I., Musikhina N.A., Gapon L.I., Kuznetsov V.A. Prognostic significance of atherogenic lipid profile and inflammatory markers in patients with coronary artery disease and diabetes receiving standard medical therapy: a follow-up study // *Global heart*. – 2016. - Vol. 11. - Issue 2. Supplement. - PM 311. - e 178.
21. Petelina TI., Gapon LI., Musikhina NA., Avdeeva KS., Dyachkov SM. Association between biochemical markers of lipid profile and inflammatory reaction and stiffness of the vascular wall in hypertensive patients with abdominal obesity // *Cardiovascular Research*. -2016. – Vol. 111. - Issue suppl. 1. - S74.
22. Ripp T., Rebrova T., Mordovin V., Afanasyev S., Pekarskiy S., Semke G., Falkovskaya A., Popov S. B-adrenoreactivity and home blood pressure are predictors for efficiency of renal denervation. // *J. of Hypertension*. – 2016. – Vol. 34 – P. e145. – doi: 10.1097/01.hjh.0000500277.56723.29.
23. Ripp T., Ryabova T., Mordovin V., Pekarskiy S., Semke G., Falkovskaya A., Sitkova E., Lichikaki V., Popov S. Cardioprotective efficacy and search of the response predictors for renal sympathetic denervation. // Тезисы докладов VII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно–практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». - Нижний Новгород, Тюмень, 2016. - С. 13.
24. Ripp T., Ryabova T., Mordovin V., Pekarskiy S., Semke G., Falkovskaya A., Sitkova E., Lichikaki V., Popov S. Cardioprotective efficacy and search of the response predictors for renal sympathetic denervation // Тезисы докладов VII международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно–практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». - Нижний Новгород, Тюмень, 2016. - С. 13.
25. Semke G., Mordovin V., Pekarskiy S., Ripp T., Falkowskaya A., Sitkova E. Cerebroprotective efficiency of renal denervation one year after the intervention in resistant hypertensive patients // *J. of Hypertension*. – 2016. – Vol. 34. – P. e199. – doi: 10.1097/01.hjh.0000491901.72416.4c.

26. Semke G., Mordovin V., Pekarskiy S., Ripp T., Falkowskaya A., Sitkova E. The long-term cerebroprotective efficiency of renal denervation in resistant hypertensive patients // J. of Hypertension. – 2016. – Vol. 34. – P. e497. – doi: 10.1097/01.hjh.0000501344.96270.d0.
27. Soldatova A.M., Kuznetsov V.A., Krinochkin D.V., Enina T.N. Different response to cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure // Abstract of the Heart Failure. 3rd World Congress on Acute Heart Failure. - Florence, 2016. (выходные данные уточняются).
28. Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Крinoчкин Д.В., Рычков А.Ю. Гендерные различия вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии // Рос. кардиологический журнал: материалы 4-го Международного образовательного форума «Российские дни сердца». - Санкт-Петербург, 2016. - № 4(132), приложение 1. - С. 31.
29. Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Крinoчкин Д.В., Рычков А.Ю. Ассоциация супер-ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию с гендерными различиями вегетативной регуляции сердечного ритма // Вестник артимологии: Приложение к материалам Конгресса «Кардиостим – 2016». - Санкт-Петербург, 2016. - Приложение А. -С. 124.
30. Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Крinoчкин Д.В., Рычков А.Ю. Гендерные различия динамики маркеров иммунного воспаления и фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии // Вестник артимологии: Приложение к материалам Конгресса «Кардиостим – 2016». - Санкт-Петербург, 2016. - Приложение А. - С. 125.
31. Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Фальковская А. Ю., Рипп Т. М., Личикаки В. А., Баев А. Е., Гусакова А. М. Влияние эндоваскулярного лечения резистентной к фармакотерапии артериальной гипертензии на динамику маркеров сосудистого фиброза // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – М., 2016. – С. 22.
32. Кологривова, И. В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В. Ретроспективный анализ влияния терапии на иммунорегуляторный дисбаланс у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «КАРДИОЛОГИЯ-2016: вызовы и пути решения». – Екатеринбург, 2016. - С. 131.
33. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Нохрина О.Ю., Петелина Т.И., Солдатова А.М., Крinoчкин Д.В., Рычков А.Ю. Гендерный аспект сердечной ресинхронизирующей терапии // Материалы Конгресса Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности. – М., 2016. (работа принята к опубликованию).

34. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Нохрина О.Ю., Петелина Т.И., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю. Влияние динамики маркеров иммунного воспаления, миокардиального фиброза, катехоламинов на выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии // Материалы Конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2016. (работа принята к опубликованию).
35. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Нохрина О.Ю., Петелина Т.И., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю. «Спринтеры» и «стайеры» сердечной ресинхронизирующей терапии // Материалы Конгресса общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2016. (работа принята к опубликованию).
36. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Солдатова А.М., Рычков А.Ю. «Спринтеры» и «стайеры» сердечной ресинхронизирующей терапии: возможные механизмы лучшего ответа // Вестник артимологии: Приложение к материалам Конгресса «Кардиостим – 2016: вызовы и пути решения». - Санкт-Петербург, 2016. - Приложение А. - С. 125.
37. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю. Взаимосвязь биомаркеров иммунного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: материалы V Международного форума кардиологов и терапевтов. – М., 2016. - №15. - С. 104.
38. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю. Динамика маркеров иммунного воспаления и миокардиального фиброза в группах с различным ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию // Вестник артимологии: Приложение к материалам Конгресса «Кардиостим – 2016». - Санкт-Петербург, 2016. - Приложение А. - С. 124.
39. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю. Возможные механизмы гендерных различий сердечной ресинхронизирующей терапии // Материалы X Региональной научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология». - Томск, 2016 (выходные данные уточняются).
40. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю. Сердечная ресинхронизирующая терапия у мужчин и женщин: динамика маркеров иммунного воспаления и миокардиального фиброза // VII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук». - Нижний Новгород, Тюмень, 2016. - С. 122
41. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю. Модулирующее влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на вегетативную

- регуляцию сердечного ритма у мужчин и женщин // VII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук». - Нижний Новгород, Тюмень, 2016. - С. 122-123.
42. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю. «Спринтеры» и «стайеры» сердечной ресинхронизирующей терапии: различия модулирующего влияния // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «КАРДИОЛОГИЯ-2016: вызовы и пути решения». – Екатеринбург, 2016. - С. 55.
43. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю. Гендерные различия ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию: биохимический аспект // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «КАРДИОЛОГИЯ-2016». – Екатеринбург, 2016. - С. 55-56.
44. Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Енина Т.Н. О различном ответе на сердечную ресинхронизирующую терапию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: материалы V Международного форума кардиологов и терапевтов. - М., 2016. - № 15. - С. 105.
45. Личикаки В. А., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Баев А. Е., Семке Г. В., Фальковская А. Ю., Рябова Т. Р., Ситкова Е. С. Влияние ренальной денервации на уровень артериального давления и выраженность гипертрофии левого желудочка у больных с резистентной гипертензией // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – М., 2016. - С. 19.
46. Михеев С.Л., Мандель И.А., Свирко Ю.С., Александрова Е.А., Андреев С.Л., Шипулин В.М. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции в прогнозировании исходов кардиохирургических вмешательств у пациентов с ишемической кардиомиопатией // Евразийский кардиологический журнал. 2016. - № 3. Принято к публикации.
47. Мордовин В. Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Зюбанова И.В., Кузьмичкина М.А. Устойчивый эффект ренальной денервации через 2 года после вмешательства // XII ежегодный Всероссийский конгресс по артериальной гипертензии: сб. тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – М., 2016. - С. 60.
48. Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Гапон Л. И., Горбатенко Е. А. Маркеры воспалительной реакции сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией // Рос. кардиологический журнал. – 2016. - № 4(132), приложение 1. - С. 60-61.
49. Пекарский С. Е., Баев А.Е., Мордовин В. Ф., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е. С., Личикаки В.А., Зюбанова И.В. Эндоваскулярная денервация сегментарных

ветвей почечной артерии для лечения резистентной АГ – рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности в сравнении с существующим методом симпатической денервации почек // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – М., 2016. - С. 62.

50. Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Осипова И.В., Архипова Е.В. Проспективный анализ параметров липидного спектра, маркеров воспалительного ответа и дисфункции эндотелия в группе пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа при гемодинамически незначимом коронарном стенозе // Рос. кардиологический журнал. – 2016. - № 4(132), приложение 1. - С. 66-67.
51. Пушкарев Г.С., Ярославская Е.И., Кузнецов В.А. Взаимосвязь хронической сердечной недостаточности и социальной поддержки у пациентов, перенесших коронарное стентирование // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: материалы V Международного форума кардиологов и терапевтов. - М., 2016. - № 15. - С. 156.
52. Пушкарев Г.С., Ярославская Е.И., Кузнецов В.А. Социальная поддержка у больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное стентирование: проспективное исследование // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: материалы V Международного форума кардиологов и терапевтов. - М., 2016. - № 15. – С. 155-156.
53. Рипп Т. М., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е., Семке Г. В., Рябова Т. Р., Злобина М. В., Баев А. Е., Ситкова Е. С., Карпов Р. С. Симпатическая денервация почек, аспекты клинической безопасности у пациентов с резистентной гипертензией. // Материалы V Международного форума кардиологов и терапевтов. – М., 2016. – С. 99.
54. Рипп Т. М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С. Е., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Карпов Р.С. Органопротективные эффекты эндоваскулярного лечения тяжелой гипертензии и поиск предикторов его эффективности // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – М., 2016. – С. 37.
55. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Зюбанова, И.В., Ситкова Е.С., Попов С.В., Карпов Р.С. Органопротективные эффекты инвазивного лечения артериальной гипертензии // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения» . – Екатеринбург, 2016. – С. 182.
56. Рычков А.Ю., Кузнецов В.А., Дюрягина Е.Л., Хорькова Н.Ю., Дубровская Э.Н., Харац В.Е. Частота мотивированных срабатываний имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Вестник артимологии: Приложение

к материалам Конгресса «Кардиостим – 2016». - Санкт-Петербург, 2016. - Приложение А. - С. 133.

57. Рычков А.Ю., Кузнецов В.А., Хорькова Н.Ю., Дюрягина Е.Л., Дубровская Э.Н., Харац В.Е. Желудочковые аритмии и выживаемость при сердечной ресинхронизирующей терапии в условиях реальной клинической практики // Вестник артимологии: Приложение к материалам Конгресса «Кардиостим – 2016». - Санкт-Петербург, 2016. - Приложение А.- С. 122.
58. Семке Г. В., Мордовин В.Ф., Пекарский С. Е., Рипп Т.М., Фальковская А. Ю., Ситкова Е. С., Усов В.Ю Церебропротективная эффективность эндоваскулярной радиочастотной денервации почек у пациентов резистентной эссенциальной артериальной гипертензией // Сборник тезисов XII ежегодного Всероссийского конгресса по артериальной гипертензии. – М., 2016. – С. 61.
59. Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю. Влияние неосложненных гипертонических кризов на развитие структурных изменений головного мозга у больных артериальной гипертензией // Материалы V международного форума кардиологов и терапевтов. – М., 2016. – С. 175.
60. Семке Г.В., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е. С. Резистентная артериальная гипертензия – фактор риска латентных структурных изменений головного мозга // Материалы V международного форума кардиологов и терапевтов. – М., 2016. – С. 174.
61. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Рябова Т.Р., Зюбанова И.В., Личикаки В.А. Отдаленное влияние ренальной денервации на гипертрофию левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения». – Екатеринбург, 2016. – С. 202.

Доклады

В России

1. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Усов В.Ю., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Попов С.В., Карпов Р.С. Ультразвуковые технологии оценки нарушений артериальной реактивности у пациентов с гипертензией: взгляд клинициста // Доклад на VII Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири. – Барнаул, 20–22 апреля 2016.
2. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Зюбанова И.В., Баев А.Е. Современное состояние проблемы эндоваскулярного лечения

резистентной артериальной гипертонии // Доклад на VII междунар. конгрессе «Кардиология на перекрестке наук». - Нижний Новгород, 11–13 мая 2016.

3. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Зюбанова И.В., Ситкова Е.С., Попов С.В., Карпов Р.С. Органопротективные эффекты инвазивного лечения артериальной гипертензии // Доклад на Рос. национальном конгрессе кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения». – Екатеринбург, 20-23 сентября 2016.
4. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Семке Г.В. (Томск), Рябова Т.Р. (Москва), Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А., Попов С.В. Органопротективный потенциал современных технологий лечения гипертонии, надежды кардиолога // Доклад на Рос. национальном конгрессе кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения». – Екатеринбург, 20-23 сентября 2016.
5. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Баев А.Е., Ситкова Е.С., Карпов Р.С. Симпатическая денервация почек, аспекты клинической безопасности у пациентов с резистентной гипертонией // Доклад на V междунар. форуме кардиологов и терапевтов. – М., 29 – 31 марта 2016.
6. Кузнецов В.А., Енина Т.Н., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю. Гендерные различия влияния сердечной ресинхронизирующей терапии // Доклад на VII междунар. конгрессе «Кардиология на перекрестке наук». - Нижний Новгород, Тюмень, 11-13 мая 2016.
7. Криночкин Д.В. Эхокардиография в отборе больных и предсказании эффекта СРТ // Доклад на Рос. национальном конгрессе кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения». – Екатеринбург, 20–23 сентября 2016.

За рубежом

1. Lichikaki V., Mordovin V., Pekarskiy S., Ripp T., Falkovskaya A., Semke G., Baev A. Effect of renal denervation changes daily blood pressure in patients with resistant hypertension // Final programme of 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. – Paris, June 10–13 2016.
2. Semke G., Mordovin V., Pekarskiy S., Ripp T., Falkovskaya A. Predictors of stroke in hypertensive patients according to the fiveyear observation // Final programme of 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. – Paris, June 10–13 2016.
3. Semke G., Mordovin V., Pekarskiy S., Ripp T., Falkovskaya A., Sitkova E. Cerebroprotective efficiency of renal denervation one year after the intervention in resistant hypertensive patients //

Final programme of 26th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. – Paris, June 10–13 2016.

4. Semke G. V.Mordovin, S.Pekarskiy, T. Ripp, A. Falkovskaya, E. Sitkova. The long-term cerebroprotective efficiency of renal denervation in resistant hypertensive patients // Program book of the 26th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. - Seoul, 24-29 September 2016. – P. 229. – PS 17-84.
5. Mordovin V., Falkovskaya A., Pekarskiy S., Semke G., Ripp T., Zyubanova I., Ryabova T., Gusakova A. Relationship between matrix metalloproteinases with cardiac structural and functional impairments in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus // Program book of the 26th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. - Seoul, 24-29 September 2016. – P. 157. – PS 02-48.
6. Svintsova L. The probability assessment of effective antiarrhythmic therapy in children // 3rd World Congress on Controversies in Pediatrics. – Barcelona, March 31 – April 2 2016. – P. 49.
7. Krivolapov S., Batalov R., Svintsova L., Popov S., Kovalev I. Radiofrequency ablation safety and efficacy in early childhood // Cardiostim Ehara Europe. World Congress in cardiac Electrophysiology. – Nice, June 8-11 2016. <http://cardiostim.event.y-congress.com/ScientificProcess/Schedule/index.html?setLng=en#filtersPanel=true>
8. Shipulin V.M., Gulya M.O., Andreev S.L., Zavadovsky K.F., Alexandrova E.A., Kozlov B.N. The criterion of unfavorable postoperative period in patients with ischemic cardiomyopathy // Final programme The 3d World congress on Acute Heart failure. – Florence, 2016. – P. 55.
9. Musikhina N., Petelina T., Gapon L., Gorbatenko E., Ekaterina Arkhipova E., Anitschkow. Markers of vascular inflammation in patients with coronary artery diseases and arterial hypertension // Days Symposium of the International Atherosclerosis Society. - St. Petersburg, 2016. - P. 140.
10. Petelina T., Musikhina N., Gapon L., Osipova I., Arkhipova E., Anitschkow. Relationship between risk factors and parameters of the lipid profile and markers of the inflammatory response in patients with hemodynamically significant coronary artery disease // Days Symposium of the International Atherosclerosis Society. - St. Petersburg, 2016. - P. 144.
11. Musikhina N., Petelina T., Gapon L., Osipova I., Kuznetsov V. Features of cellular and vascular inflammatory response in patients with unstable angina and myocardial infarction // Atherosclerosis: the 84th European Atherosclerosis Society Annual Congress. - Innsbruck, 2016. – Vol. 252. - e175.
12. Petelina T., Gapon L., Musikhina N., Avdeeva K., Petrashevskaya T., Tretyakova N. Biochemical predictors of violation elastic properties in the vascular wall in hypertensive patients with abdominal obesity // Abstract Book of: Frontiers in CardioVascular Biology: 8th - 10th July Biennial Congress

of the ESC Council on Basic Cardiovascular Science. – Florence, 2016. – Vol. 34 - e-Supplement 2 - e302-303.

Организация и проведение двух симпозиумов на Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология-2016: вызовы и пути решения». - Екатеринбург, 20-23 сентября 2016г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Christia P., Frangogiannis N.G. Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction // *Eur. J. Clin. Invest.* - 2013 Sep. – Vol. 43(9). – P. 986-995.
2. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // *Clin. Chem.* - 2008. – Vol. 54(1). – P. 24-38.
3. Camm J., Kirchhof P., Lip G. et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
4. Schoonderwoerd A., Van Gelder I., Van Veldhuisen D. et al. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation // *Progress in Cardiovasc. Diseases.* – 2005. – Vol. 48(3). – P. 153–168.
5. Lau D., Mackenzie L., Kelly D. et al. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7. – P. 1282–1290.
6. Psychari S.N., Apostolou T.S., Sinos L. et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 567–764.
7. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1180–1184.
8. Национальные рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Издание третье. Москва, 2010 г. // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* – 2010. - Раздел IX. – С. 464-503.
9. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* – 2010. – Раздел V. – С. 277-319.
10. Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов // *Артер. гипертензия.* - 2010. - Т. 16, № 2. - С. 134-143.
11. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и ожирение: ответы на наиболее часто задаваемые вопросы // *Consilium-medicum.* - 2010. – Т. 12, № 10. – С. 5-9.
12. Орлова Н.В., Чукаева, И.И., Солошенкова О.О. и др. Изучение взаимосвязи уровней острофазных белков и нарушений липидного обмена у больных ИБС с поражением коронарных артерий // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* – 2008. - № 7 (6), приложение 1. - С. 271.

13. Eckardstein A., Schulte H., Cullen P. et al. Lipoprotein(a) Further Increases the Risk of Coronary Events in Men With High Global Cardiovascular Risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37(2). – P. 434-439.
14. Шишкин В.В., Поляков А.Е. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца // *Укр. кардіолог. журн.* - 2006. - № 1. - С. 14-17.
15. Зыков К.А., Нуралиев Э.Ю., Казначеева Е.И. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией // *Кардиологич. вестн.* – 2011. - № 1. С. 23-33.
16. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития ИБС и ее коррекция // *Укр. кардиол. журн.* - 2005. - № 5. - С. 33-41.
17. Katholi R.E., Whitlow P.L., Hageman G.R., Woods W.T. Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog // *J. Hypertens.* – 1984. – P. 349–359.
18. Winternitz S.R., Oparil S. Sodium-neural interactions in the development of spontaneous hypertension // *Clin. Exp. Hypertension.* – 1982. – P. 751-760.
19. Mathers C., Stevens G., Mascarenhas M. Global health risks - mortality and burden of disease attributable to selected major risks. - Geneva, World Health Organization, 2009. – P. 11–18.
20. Danaei G. et al. (2011). National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5,4 million participants // *Lancet.* - 2011. – No. 377(9765). – P. 568–577.
21. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet.* – 2005 Jan. – Vol. 365(9455). - P. 217-223.
22. De la Sierra A., Banegas J.R., Oliveras A. et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs // *J. Hypertension.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1211-1216.
23. Hering D., Lambert E.A., Marusic P. et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension // *Hypertension.* – 2013 Feb. – No. 61(2). – P. 457-464.
24. Brinkmann J., Heusser K., Schmidt B.M. et al. Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients: prospective case series // *Hypertension.* - 2012 Dec. – No. 60(6). – P. 1485-1490.
25. Ukena C., Mahfoud F., Spies A. et al. Effects of renal sympathetic denervation on heart rate and atrioventricular conduction in resistant hypertension // *Int. J. Cardiol.* - 2013 Sep 10. – No. 167(6). – P. 2846-2851.

26. Worthley S.G., Tsioufis C.P., Worthley M.I. et al. Safety and efficacy of a multi-electrode renal sympathetic denervation system in resistant hypertension: the EnligHTN I trial // *Eur. Heart J.* - 2013. - Vol. 34(28). - P. 2132–2140.
27. Alderman M.H., Cohen H.W., Sealey J.E., Laragh J.H. Plasma renin activity levels in hypertensive persons: their wide range and lack of suppression in diabetic and in most elderly patients // *Am. J. Hypertens.* – 2004 Jan. – No. 17(1). – P. 1-7.
28. Bühler F.R., Bolli P., Kiowski W. et al. Renin profiling to select antihypertensive baseline drugs. Renin inhibitors for high-renin and calcium entry blockers for low-renin patients // *Am. J. Med.* - 1984. – No. 77(2A). - P. 36-42.
29. Appel M.L., Berger R.D., Saul J.P. et al. Beat to beat variability in cardiovascular variables. - Noise or music? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1989. – No. 14. – P. 1139–1148.
30. Montano N., Gneccchi Ruscone T., Porta A. et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt // *Circulation.* – 1994. – No. 90. – P. 1826–1831.
31. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. Power spectral analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms // *Br. Heart J.* - 1994. – No. 71. – P. 1–2.
32. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013 – 756 с.
33. Grassi G., Esler M. How to assess sympathetic activity in humans // *J. Hypertens.* – 1999. – No. 17(6). – P. 719-734.
34. Торшин И.Ю., Громова О.А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 1. Ассоциативные исследования и патофизиология сосудистых заболеваний // *Трудный пациент.* – 2008. – № 2. – С. 15-18.
35. Ye H., Li X., Wang L. et al. Genetic associations with coronary heart disease: meta-analyses of 12 candidate genetic variants // *Gene.* – 2013. – No. 531(1). – P. 71-77.
36. Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2002. – 196 с.
37. Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Медикаментозное сопровождение чрескожных коронарных вмешательств с использованием бивалирудина: обзор современных рекомендаций // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* - 2016. – № 1.– С. 86-94.
38. Collet J., Montalescot G. Personalized antiplatelet therapy: the wrong approach? // *Arch. Cardiovasc. Dis.* - 2013. – Vol. 106. – P. 481-486.

39. Combescure C., Fontana P., Mallouk N. et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis // *J. Thromb. Haemost.* - 2010. – No. 8. – P. 923–933.
40. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры // *Рос. кардиол. журн.* - 2012. – № 6(98). – С. 91-95.
41. Spiridonova M.G., Stepanov V.A., Puzyrev V.P. et al. Analysis of gene complexes predisposing to coronary atherosclerosis // *Genetika.* - 2002. – No. 38. – P. 383–392.
42. Polosova G.V., Oganov R.G., Koltunov I.E. et al. Monitoring of secondary prevention of coronary heart disease in Russia and Europe: results of an international multicenter study EUROASPIRE III // *Kardiologiya.* - 2011. – No. 1. – P. 34-40.
43. Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Мелконян А.М. и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция) // *Кардиология.* - 2002. – № 10. – С. 88-95.
44. Rolande D.M., Fantini J.P., Cardinalli A.N. et al. Prognostic determinants of patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension. – *Brazilian Arch. Cardiology.* - 2012. – No. 98(1). – P. 76-84.
45. Liu L., Eisen H.J. Epidemiology of heart failure and scope of the problem // *Cardiology Clinics.* - 2014. – No. 32(1). – P. 1-8 [Electronic resource] - doi: 10.1016/j.ccl.2013.09.009.
46. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64(21). – P. 2246-2280 [Electronic resource] - doi:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
47. Kirchhof P., Auricchio A., Vax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary // *Eur. Heart J.* - 2007. – No. 28. – P. 2803–2817.
48. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Евтушенко А.В. и др. Сравнительная оценка инотропной реакции изолированного миокарда пациентов с ишемической и ревматической болезнью сердца после кратковременных периодов покоя на фоне амиодарона // *Кардиология.* - 2008. – № 10. – С. 45-50.
49. Bers D., Eisner D., Valdivia H. Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ and Heart Failure Roles of Diastolic Leak and Ca²⁺ Transport // *Circ. Res.* - 2003. – No. 3. – P. 487-490.
50. Franzini-Armstrong C. The sarcoplasmic reticulum and the control of muscle contraction // *FASEB J.* - 1999. – No. 13. – P. 266-270.
51. Lehnart S.E., Wehrens X.H., Kushnir A. et al. Cardiac ryanodine receptor function and regulation in heart disease // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2004. – No. 1015. – P. 144-159.

52. Моисеев В.С. Сердечная недостаточность и достижения генетики // Сердечн. недостат. - 2000. – № 4. – С. 121-130.
53. Ly H., Kawase Y., Yoneyama R. et al. Gene therapy in the treatment of heart failure // J. Physiology. - 2007. – No. 22. – P. 81-96.
54. Савченко А.П., Черкавская О.В., Руденко Б.А., Болотов П.А. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование: руководство. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
55. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г., Голухова Е.З. и др. Применение стентов с лекарственным анти пролиферативным покрытием в лечении больных ишемической болезнью сердца // Креативная кардиология. – 2007. – № 1(2). – С. 183-199.
56. Joner M., Finn A.V., Farb A. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans delayed healing and late thrombotic risk // JACC. – 2006. – Vol. 48(1). – P. 193-202.
57. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // Атеротромбоз. – 2010. – № 4(1). – С. 2-54.
58. Данковцева Е.Н., Затейщиков Д.А. Современные аспекты применения клопидогрела // РФК. – 2010. – № 6(2). – С. 185-191.
59. Сироткина О.В. Молекулярно-генетические механизмы активации тромбоцитов и чувствительности к антиагрегантным препаратам у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2010. – № 4(1). – С. 69-76 с.
60. Мешков А.Н. Фармакогенетика клопидогрела // РФК. – 2010. – Т. 4, № 6. – С. 569-572.
61. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 354-362.
62. Mega J.L., Simon T. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis // JAMA. – 2010. – Vol. 304(16). – P. 1821-1830.
63. Nishio R., Shinke T., Otake H. et al. Effect of cytochrome P450 2C19 polymorphism on target lesion outcome after drug-eluting stent implantation in Japanese patients receiving clopidogrel // Circ. J. – 2012. – Vol. 76. – P. 2348-2355.
64. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // JACC. – 2003. – No. 41 – P. 961-965.

65. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца // РФК. – 2007. – № 3. – С. 52-59.
66. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 363-375.
67. Герасимов А.М., Черкавская О.В., Агеев Ф.Т. и др. Эффективность повторных эндоваскулярных вмешательств при развитии рестеноза различных типов стентов // Consilium Medicum. – 2012. – № 1. – С. 40-44.
68. Хабибулина М.М. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла на состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы // Кардиология. – 2013. – № 2. – С. 38-42.
69. Johns Hopkins University, OMIM, 1966 – 2015. – Режим доступа: <http://omim.org/entry/106180> (дата обращения 05.09.2016).
70. Undas A., Brummel K., Musial J. et al. PLA2 polymorphism of $\beta 3$ integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2666-2672.
71. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33(20). – P. 2569-2619.
72. Fontana P., Dupont A., Gandrille S. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 989-995.
73. Хаспекова С.Г., Зюряев И.Т., Якушкин В.В. и др. Агрегация тромбоцитов при приеме ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела и содержание гликопротеина Пб/IIIa у больных с острым коронарным синдромом // Кардиология. – 2011. – Т. 7. – С. 4-7.
74. Le Hello C., Fradin S., Morello R. et al. Contribution of deletion in angiotensin-converting enzyme but not A1166C angiotensin II type-1 receptor gene polymorphisms to clinical outcomes in atherothrombotic disease // Arch. Med. Res. – 2011. – Vol. 42(3). – P. 202-210.
75. Yu W., Gwinn M., Clyne M. et al. A Navigator for Human Genome Epidemiology: ACE // Nat. Genet. – 2008. – Vol. 40(2). – URL : <http://64.29.163.162:8080/HuGENavigator/huGEPedia.do?firstQuery=ACE&geneID=1636&typeSubmit=GO&check=y&typeOption=gene&which=2&pubOrderType=pubD> (дата обращения 05.09.2016).

76. Meurice T., Bauters C., Hermant X. et al. Effect of ACE inhibitors on angiographic restenosis after coronary stenting (PARIS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1321-1324.
77. Ribichini F., Pugno F., Ferrero V. et al. Cellular immunostaining of angiotensin-converting enzyme in human coronary atherosclerotic plaques // *JACC*. - 2006. – No. 47(6). – P. 1143-1149.
78. Котловский М.Ю., Котловская О.С., Оседко О.Я. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у людей с гипертонической болезнью и хронической формой ИБС // *Фундаментальные исследования*. - 2011. – № 11. – С. 49-52.
79. Воронина Е.Н., Филипенко М.Л., Сергеевичев Д.С. и др. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // *Вестн. ВОГиС*. - 2006. – № 10(3). – С. 553-564.
80. Galasso G., Santulli G., Piscione F. The GPIIIA P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events // *BMC Cardiovasc. Disorders*. - 2010. – No. 10. – P. 41.
81. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *J. Clin. Invest.* - 1990. – Vol. 86. – P. 1343-1346.
82. Camos S., Cruz M.J., Morell F., Sole E. Genetic-based reference values for angiotensin-converting enzyme (ACE) according to I/D polymorphism in a Spanish population sample // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2012. – Vol. 50(10). – P. 1749-1753.
83. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П. и др. Терапия артериальной гипертонии в прогнозе развития острой ишемии миокарда. Клинико-генетический анализ // *Артер. гипертен.* - 2006. – № 12(3). – С. 222-226.
84. Jain K.K. Personalized Medicine // *Cur. Opinion Mol. Therapeutics*. – Basel : Current Drugs, 2002. – № 4(6). – P. 548-558.
85. Rothenbacher D., Hoffmann M.M., Breitling L.P. et al. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism in patients with stable coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular disease events: results of a long-term follow-up study in routine clinical care // *BMC Cardiovasc. Disorders*. - 2013. – Vol. 13. – P. 61.
86. Koch W., Mehilli J., von Beckerath N. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitors and restenosis after coronary artery stenting in patients with the DD genotype of the ACE gene // *JACC*. - 2003. – Vol. 41(11). – P. 1957-1961.
87. Gruentzig A.R. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis. Percutaneous transluminal coronary angioplasty // *N. Engl. J. Med.* - 1979. – Vol. 301. – P. 61-68.

88. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. - 2000. – No. 23(1). – P. 4-19.
89. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» / Методические рекомендации. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 10 с.
90. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention // *JACC*. 2011. – Vol. 58(24). – P. 44-122.
91. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена. Его роль в целостном организме // Пат. физиология и эксперим. терапия. - 1998. – № 2. – С. 43-48.
92. Mughal W., Dhingra R., Kirshenbaum L.A. Striking a balance: autophagy, apoptosis, and necrosis in a normal and failing heart // *Cur. Hypertens. Reports*. - 2012. – No. 14(6). – P. 540-547 [Electronic resource] - doi: 10.1007/s11906-012-0304-5.
93. Pangonyte D., Stalioraityte E., Ziuraitiene R. et al. Cardiomyocyte remodeling in ischemic heart disease // *Medicina (Kaunas)*. - 2008. – Vol. 44. – P. 848-854.
94. Aharinejad S., Andrukhova O., Lucas T. et al. Programmed Cell Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy is Mediated by Suppression of the Apoptosis Inhibitor Apollon // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. – No. 86. -P. 109-114.
95. Kwak H.B. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart // *J. Exerc. Rehabil.* - 2013. – No. 9(2). – P. 212–219.
96. Gustafsson A.B., Gottlieb R.A. Bcl-2 family members and apoptosis, taken to heart // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* - 2007. – No. 292. – P. C45-C51.
97. Venkataraman K., Khurana S., Tai T.C. Oxidative stress in aging-matters of the heart and mind // *Int. J. Mol. Sci.* - 2013. – No. 14(9). – P. 17897–17925.
98. Rodriguer M., Lucchesi B.R., Schaper J. Apoptosis in myocardial infarction // *Ann. Medicine*. - 2002. – No. 34. – P. 470–479.
99. Sabbah H.N. Apoptotic cell death in heart failure // *Cardiovasc. Res.* - 2000. – No. 45. – P. 704-712.
100. Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Fas-рецептор и его роль при атопических заболеваниях // *Иммунология*. - 2001. – № 3. – С. 24–29.
101. Schnabel R., Lackner K.J., Tupprecht H.J. et al. Glutathione Peroxidase-1 and homocysteine for cardiovascular risk prediction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. – No. 45. – P. 1631–17163.
102. Judge D.P., Johnson N.M., Cirino A.L., Ho C.Y. Heart failure and genomics // *Am. Coll. Cardiol.* - 2007. – No. 49. – P. 1106-1107.

103. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C>T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis // JAMA. - 2002. – Vol. 288(16). – P. 2023-2031.

104. Nie Y., Gu H., Gong J. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and congenital heart disease: a meta-analysis // Clin. Chem. Lab. Med. - 2011. – No. 49(12). – P. 2101-2108.

105. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко, Т.Е., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности»: введение в предиктивную медицину. – СПб. : Интермедика, 2000. – 271 с.

106. Guttormsen A.B., Ueland P.M., Nesthus I. et al. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (>or=40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study // J. Clin. Invest. - 1996. – Vol. 98(9). – P. 2174-2183.

107. Лунегова О.С., Керимкулова А.С., Турдакматова Н.Б. и др. Ассоциация полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы с инсулинорезистентностью у этнических киргизов // Кардиология. - 2011. - № 3. – С. 58-62.

108. Kim R.J., Becker R.C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies // Am. Heart J. - 2003. – Vol. 146(6). – P. 948-957.

109. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков // Сердечн. недостат. – 2000. – № 1. – С. 4-6.

110. Ward M.L., Crossman D.J., Cannell M.B. Mechanisms of reduced contractility in an animal model of hypertensive heart failure // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. - 2011. – Vol. 38(10). – P. 711-716.

111. Agoston-Coldea L., Mocan T., Gatfosse M. et al. Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction // Plasma Cardiology J. – 2011. – Vol. 18(1). – P. 55-62.

112. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М. : Мир, 1993. – 347 с.

113. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Reaction of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // An. Ind. Med. – 1991. – Vol. 114. – P. 345-382.

114. Freedwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 256. – P. 2835-2838.

115. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2285-2489.

116. Daniels L.B., Laughlin G.A., Sarno M.J. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A? Independently Predicts Incident Coronary Heart Disease (CHD) in an Apparently Healthy Older Population: The Rancho Bernardo Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 913-919.
117. Ravens U., Mahl C., Ohler A. et al. Mechanical restitution and recirculation fraction in cardiac myocytes and left ventricular muscle of adult rats // *Basic Res. Cardiol.* – 1996. – Vol. 91, No. 2 – P. 123-130.
118. Wu S.N., Shen A.Y., Hwang T.L. Analysis of mechanical restitution and post-rest potentiation in isolated rat atrium // *Chinese J. Physiol.* – 1996. – Vol. 39. – P. 23-29.
119. Albina J.E., Cui S., Mateo R.B., Reichner J.S. Nitric oxide-mediated apoptosis in murine peritoneal macrophages // *J. Immunology.* – 1993. – Vol. 150(11). – P. 5080–5085 [Electronic resource] doi: 10.1016/0169-4758(93)90226-6.
120. Washio T., Nomoto K., Watanabe I. et al. Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Homocysteine and congestive heart failure // *Intern. Heart J.* – 2011. – Vol. 52(4). – P. 224-228.
121. Herrmann M., Stanger O., Paulweber B. et al. Effect of folate supplementation on N-terminal pro-brain natriuretic peptide // *Intern. J. Cardiology.* – 2007. – Vol. 118(2). – P. 267–269.
122. Gariglio L., Riviere, S., Morales A. et al. Comparison of homocysteinemia and MTHFR 677CT polymorphism with Framingham Coronary Heart Risk Score // *Archivos de Cardiología de México.* – 2014. – Vol. 84(2). – P. 71-78 [Electronic resource] doi: 10.1016/j.acmx.2013.12.006.
123. Wayne T.F. Jr. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects // *Angiology.* – 2015. – Vol. 66(5). – P. 401-404 [Electronic resource] doi: 10.1177/0003319714548871.
124. Economou E., Farmakis D., Stefanadis C. Elevated circulating levels of the soluble form Fas/APO-1, an important cofactor to the activation of apoptosis, in chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 468-471.
125. Keyt B.A., Nguyen H.V., Berleau L.T. et al. Identification of vascular endothelial growth factor determinants for binding KDR and FLT-1 receptors. Generation of receptor-selective VEGF variants by site-directed mutagenesis // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271(10). – P. 5638-5646.
126. Hasenfuss G. Alterations of calcium-regulatory proteins in heart failure // *Cardiovasc. Res.* - 1998. – Vol. 37(2). – P. 279-289.
127. Katz M.G., Fargnoli A.S., Williams R.D. et al. Safety and efficacy of high-dose adeno-associated virus 9 encoding sarcoplasmic reticulumCa(2+) adenosine triphosphatase delivered by molecular cardiac surgery with recirculating delivery in ovine ischemic cardiomyopathy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 148(3). – P. 1065-1073.

128. Shareef M.A., Anwer L.A., Poizat C. Cardiac SERCA2A/B: therapeutic targets for heart failure // *Eur. J. Pharmacol.* - 2014. – Vol. 724. – P. 1-8.
129. Broun M.J., Wambolt R., Luciani D.S. et al. Cardiomyocyte ATP production, metabolic flexibility, and survival require calcium flux through cardiac ryanodinereceptors in vivo // *J. Biol. Chem.* - 2013. – Vol. 288(26). – P. 18975-1886.
130. Galfré E., Pitt S.J., Venturi E. et al. FKBP12 activates the cardiac ryanodine receptor Ca²⁺-release channel and is antagonised by FKBP12.6 // *PLoS One.* - 2012. – № 7(2). – 31956 [Electronic resource] - doi:10.1371/journal.pone.0031956.
131. Shan J. et al. Role of chronic ryanodine receptor phosphorylation in heart failure and beta-adrenergic receptor blockade in mice // *J. Clin. Invest.* - 2010. – Vol. 120(12). – P. 4375–4387.
132. Blayney L.M., Jones J.L., Griffiths J. et al. A mechanism of ryanodine receptor modulation by FKBP12/12.6, protein kinase A, and K201 // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 85(1). – P. 68–78.
133. Di Carlo M.N., Said M., Ling H. et al. CaMKII-dependent phosphorylation of cardiac ryanodine receptors regulates cell death in cardiac ischemia/reperfusion injury // *J. Mol. Cell Cardiol.* - 2014. – Vol. 74. – P. 274-283.
134. Fauconnier J., Meli A., Thireau J. et al. Ryanodine receptor leak mediated by caspase-8 activation leads to left ventricular injury after myocardial ischemia-reperfusion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2011. – Vol. 108(32). – P. 13258-13263.
135. Kushnir A., Marks A. The ryanodine receptor in cardiac physiology and disease // *Adv. Pharmacol.* - 2010. – Vol. 59. – P. 1–30.
136. Razeghi P., Young M.E., Ying J. Downregulation of metabolic gene expression in failing human heart before and after mechanical unloading // *Cardiology.* - 2002. – Vol. 97(4). – P. 203-209.
137. Satoh N., Sato T., Shimada M. et al. Lusitropic effect of MCC-135 is associated with improvement of sarcoplasmic reticulum function in ventricular muscles of rats with diabetic cardiomyopathy // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 2001. – Vol. 298(3). – P. 1161-1166.
138. Zhong Y., Ahmed S., Grupp I. et al. Altered SR protein expression associated with contractile dysfunction in diabetic rat hearts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2001. – Vol. 281(3). – P. 1137-1147.
139. Choi K.M., Zhong Y., Hoit B. et al. Defective intracellular Ca²⁺ signaling contributes to cardiomyopathy in Type 1 diabetic rats // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2002. – Vol. 283(4). – P. 1398-1408.
140. Lamberts R.R., Lingam S.J., Wang H.Y. et al. Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction // *Cardiovasc. Diabetol.* - 2014. – No. 5. – 13:72 p. [Electronic resource] - doi: 10.1186/1475-2840-13-72.

141. Reuter H., Grönke S., Adam C. et al. Sarcoplasmic Ca²⁺ release is prolonged in nonfailing myocardium of diabetic patients // *J. Mol. Cell Biochem.* – 2008. – Vol. 308(1-2). – P. 141-149.
142. Hoyer D.P., Grönke S., Frank K.F. et al. Diabetes-related defects in sarcoplasmic Ca²⁺ release are prevented by inactivation of G(alpha)11 and G(alpha)q in murine cardiomyocytes // *Mol. Cell Biochem.* - 2010. – Vol. 341(1-2). – P. 235-244.
143. Priori S.G., Allot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 13-15.
144. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / ред. Т.А. Ланг [и др.]; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
145. Matute-Bello G., Wurfel M.M., Lee J.S. et al. Essential role of MMP-12 in Fas-induced lung fibrosis // *Am. J. Respiratory Cell and Molec. Biology.* – 2007. – Vol. 372. – P. 210–221 [Electronic resource] Doi:10.1165/rcmb.2006-0471OC
146. Павлюкова Е.Н., Егорова В.Ю. Анализ деформации миокарда в режиме strain и Strain Rate при стресс-эхокардиографии с добутамином в зависимости от степени стеноза коронарных артерий // *Сиб. мед. журн. (Томск).* - 2008. - № 6. - С. 7-11.
147. Choi J.O., Cho S.W., Song Y.B. et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2009. - Vol. 10, No. 5. - P. 695-701.
148. Tsai W.-Ch., Liu Y.-W., Huang Ya.-Yi. Diagnostic value of segmental longitudinal strain by automated function imaging in coronary artery disease without left ventricular dysfunction // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2010. - Vol. 23, No. 11. - P. 1183-1189.
149. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *Circulation.* - 2011. - Vol. 124. - P. e574-e651.
150. Cimino S., Agati L., Lucisano L. Value of two-dimensional longitudinal strains analysis to assess the impact of thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention on left ventricular function: a speckle tracking imaging substudy of the EXPIRA Trial // *Echocardiogr.* - 2014. - Vol. 31, No. 7. - P. 842-847.
151. Higuchi Yo., Iwakura K., Okamura A. Effect of embolic particles during coronary intervention produces on regional wall motion in patients with stable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* - 2012. - Vol. 109. - P. 1142-1147.
152. Joyce E., Hoogslag G., Leong D. Association between global left ventricular longitudinal

strain and left ventricular remodeling after STEMI // *J. Am. Coll. Cardiology*. - 2013. - Vol. 61, No. 10. - P. E855.

153. Wang J., Khoury D.S., Yue Y. et al. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography // *Circulation*. - 2007. - Vol. 116, No. 22. - P. 2580-2586.

154. Wang J., Khoury D.S., Yue Y. et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure // *Eur. Heart J.* - 2008. - Vol. 29, No. 10. - P. 1283-1289.

155. Paetsch I., Föll D., Kaluza A. et al. Magnetic resonance stress tagging in ischemic heart disease // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2005. - Vol. 288. - Is. 6. - P. H2708-H2714.

156. Alam M., Khaja F., Brymer J. et al. Echocardiographic evaluation of left ventricular function during coronary artery angioplasty // *Am. J. Cardiol.* - 1986. - Vol. 57. - P. 20-25.

157. Kroeker C.A., Tyberg J.V., Beyar R. Effects of ischemia on left ventricular apex rotation. An experimental study in anesthetized dogs // *Circulation*. - 1995. - Vol. 92. - P. 3539-3548.

158. Takeuchi M., Nakai H., Kokumai M. et al. Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2006. - Vol. 19. - Issue 9. - P. 1077-1084.

159. Buchalter M.B., Rademakers F.E., Weiss J.L. et al. Rotational deformation of the canine left ventricle measured by magnetic resonance tagging: effects of catecholamines, ischaemia, and pacing // *Cardiovasc. Res.* - 1994. - Vol. 28, No. 5. - P. 629-635.

160. Takeuchi M., Nishikage T., Nakai H. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2007. - Vol. 20, No. 1. - P. 36-44.

161. Bansal M., Leano R.L., Marwick Th. H. Clinical assessment of left ventricular systolic torsion: effects of myocardial infarction and ischemia // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2008. - Vol. 21, No. 8. - P. 887-894.

162. Toumanidis S.Th., Kaladaridou A., Bramos D. et al. Apical rotation as an early indicator of left ventricular systolic dysfunction in acute anterior myocardial infarction: experimental study // *Hellenic J. Cardiology*. - 2013. - Vol. 54. - P. 264-272.

163. Бузиашвили Ю.И., Кокшенова И.В., Асымбекова Э.У. и др. Ишемическая митральная регургитация: механизмы развития и прогрессирования, актуальные вопросы лечебной тактики. - М. : НЦССХ им.А.Н.Бакулева РАМН, 2014. - 196 с.

164. Lesniak-Sobelga A., Wicher-Muniak E., Kostkiewicz M. et al. Relationship between mitral leaflets angles, left ventricular geometry and mitral deformation indices in patients with ischemic mitral regurgitation: imaging by echocardiography and cardiac magnetic resonance // *Int. J. Vardiovasc.*

Imaging. - 2012. - Vol. 28. - P. 59-67.

165. Mihos C.G., Pinedav A.M., Santana O. Targeting the papillary muscles in mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation // *Rev. Cardiovasc. Med.* – 2015. - Vol. 16, No. 3. - P. 182-188.

166. Otsuji Y., Handschumacher M.D., Schwammenthal E. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 1999-2008.

167. Dudzinski D.M., Hang J. Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation // *Cardiovasc. Ultrasound.* - 2014. – Vol. 12. - P. 46-50.

168. Godley R.W., Wann L.S., Rogers E.W. et al. Incomplete Mitral leaflet closure in patients with papillary muscle dysfunction // *Circulation.* - 1981. - Vol. 63, No. 3. - P. 565-571.

169. Павлюкова Е.Н., Карпов Р.С. Деформация, ротация и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией // *Тер. архив.* - 2012. - № 9. - С. 11-16.

170. Боева О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенёсших эпизод обострения ишемической болезни сердца // *Вестн. нов. мед. технологий.* - 2008. – Т. 15, № 2. – С. 68-70.

171. Shiota T., Jones M., Chikada M. et al. Real-time three-dimensional echocardiography for determining right ventricular stroke volume in an animal model of chronic right ventricular volume overload // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1897–1900.

172. Boettler P., Claus P., Herbots L. et al. New aspects of the ventricular septum and its function: an echocardiographic study // *Heart.* – 2005. – Vol. 91. – P. 1343-1348.

173. Selton-Suty C., Lemoine J., Popovic B. et al. Pulsed DTI study of RV systolic longitudinal motion allows accurate estimation of right ventricular ejection fraction // *Euroecho*, 7-9 December 2005, Florence, Italy.

174. Ho S.Y., Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 12–13.

175. Poerner T.C., Goebel B., Geiger T. et al. Physiological range of mechanical synchronicity of the human heart: comparison between different echocardiographic assessment modalities // *Ultrasound Med. Biol.* – 2005. – Vol. 31. – P. 1163-1172.

176. Ohuchi H., Takasugi H., Ohashi H. et al. Abnormalities of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities relate poorly to functional status in Fontan patients // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 2601-2608.

177. Oosterhof T., Tulewski I.I., Vliegen H.W. et al. Effects of volume and/or pressure overload secondary to congenital heart disease (tetralogy of Fallot or pulmonary stenosis) on right ventricular

function using cardiovascular magnetic resonance and B-type natriuretic peptide levels // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 1051-1055.

178. Crean A.M., Maredia N., Ballard G. et al. 3D Echo systematically underestimates right ventricular volumes compared to cardiovascular magnetic resonance in adult congenital heart disease patients with moderate or severe RV dilatation // *J. Cardiovasc. Magnetic Resonance.* – 2011. – Vol. 13. – P. 78. Published online 2011 Dec 8 [Electronic resource] - doi: 10.1186/1532-429X-13-78.

179. Tanoue Y., Kado H., Boku N. et al. Three hundred and thirty-three experiences with the bidirectional Glenn procedure in a single institute // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 2007. – Vol. 6(1). – P. 97-101.

180. Gill C.C., Moodie D.S., McGoon D.C. Staged surgical management of pulmonary atresia with diminutive pulmonary arteries // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1977. – Vol. 73. – P. 436-442.

181. Núñez-Gil I.J., Rubio M.D., Cartón A.J. et al. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2011 Aug. – Vol. 64(8). – P. 674-680 [Electronic resource] - doi: 10.1016/j.recesp.2011.04.006.

182. De Castro S., Cavarretta E., Milan A. et al. Usefulness of tricuspid annular velocity in identifying global RV dysfunction in patients with primary pulmonary hypertension: a comparison with 3D echo-derived right ventricular ejection fraction // *Echocardiography.* - 2008 March 1. – Vol. 25(3). – P. 289-293.

183. Pridjian A.K., Bove E.L., Lupinetti F.M. The effects of cyanosis on myocardial blood flow, oxygen utilization, and lactate production in dogs // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – Vol. 109. – P. 849–853.

184. Tanoue Y., Sese A., Imoto Y., Joh K. Ventricular mechanics in the bidirectional glenn procedure and total cavopulmonary connection // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76. – P. 562–566.

185. Dragulescu A., Grosse-Wortmann L., Fackoury C., Mertens L. Echocardiographic assessment of right ventricular volumes: a comparison of different techniques in children after surgical repair of tetralogy of Fallot // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* - 2012 Jul. – Vol. 13(7). – P. 596-604 [Electronic resource] - doi: 10.1093/ejechocard/jer278. Epub 2011 Dec 22.

186. Niti M., Dhutia N.M., Zolgharni M., Willson K. et al. Guidance for accurate and consistent tissue Doppler velocity measurement: comparison of echocardiographic methods using a simple vendor-independent method for local validation // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* - 2014 Jul. – Vol. 15(7). – P. 817-827 [Electronic resource] - doi: 10.1093/ehjci/jeu040. Epub 2014 Apr 2.

187. Miller D., Farah M.G., Liner A. et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17(5). – P. 443-447.

188. Graham T.P., Cjrgel D., Atwood G.F. et al. Right ventricular volume characteristics before and after palliative and reparative operation in tetralogy of Fallot // *Circulation*. – 1976. – Vol. 54. – P. 417-423 [Electronic resource] doi: 10.1161/01.CIR.54.3.417.
189. Luijnenburg S.E., Robbers-Visser D., Moelker A. Intra-observer and interobserver variability of biventricular function, volumes and mass in patients with congenital heart disease measured by CMR imaging // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2010. – Vol. 26. – P. 57-64.
190. Le Tourneau T., Piriou N., Donal E. et al. Imaging and modern assessment of the right ventricle // *Minerva Cardioangiol.* - 2011 Aug. – Vol. 59(4). – P. 349-373.
191. Khoo N.S., Young A., Occleshaw C. et al. Assessments of right ventricular volume and function using three-dimensional echocardiography in older children and adults with congenital heart disease: Comparison with cardiac magnetic resonance imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22(11). – P. 1279-1288.
192. Le Tourneau T., Piriou N., Donal E. et al. Imaging and modern assessment of the right ventricle // *Minerva Cardioangiol.* - 2011 Aug. – Vol. 59(4). – P. 349-373.
193. Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P. et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 1749-1767.
194. Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова И.Ю. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // *Сиб. мед. журн. (Томск)*. – 2015. – № 2. – С. 21-29.
195. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. – Томск : STT, 2011. – 688 с. [7.3]
196. Scanlon P.J., Faxon D.P., Audet A.M. et al. ACC/AHA Guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2345-2357.
197. Hesse B., Tägil K., Cuocolo A. et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2005. – Vol. 32, No. 7. – P. 855-897.
198. Мочула А.В., Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии // *Бюл. экспер. биол. и мед.* - 2015 – № 12. – С. 845-848.
199. Palyo R., Sinusas A., Liu Y.H. High-sensitivity and high-resolution spect/ct systems provide substantial dose reduction without compromising quantitative precision for assessment of myocardial perfusion or function // *J. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 51. – P. 147-148.
200. Лишманов Ю.Б., Ефимова И.Ю., Чернов В.И. и др. Сцинтиграфия как инструмент

диагностики, прогнозирования и мониторинга лечения болезней сердца // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2007. – № 3. – С. 74-77.

201. Dondi IAEA. Nuclear Cardiology: Guidance and Recommendations for Implementation in Developing Countries. International Atomic Energy Agency. – Vienna, 2012.

202. Ito Y., Katoh C., Noriyasu K. et al. Estimation of myocardial blood flow reserve by ^{99m}Tc-sestamibi imaging: comparison with the results of [¹⁵O] H₂O PET // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2003. - Vol. 2. – P. 281-287.

203. Tsukamoto T., Ito Y., Noriyasu K. et al. Quantitative assessment of regional myocardial flow reserve using tc-^{99m}-sestamibi imaging comparison with results of o-¹⁵ water PET // Circ. J. – 2005. – Vol. 2. – P. 188-193.

204. Henzlova M.J., Cerqueira M.D., Mahmarian J.J. et al. Stress protocols and tracers // J. Nucl. Cardiol. – 2006. – Vol. 6. – P. 80-90.

205. Vrublevsky A.V., Boshchenko A.A., Karpov R.S. Simultaneous transeosophageal doppler assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery and coronary sinus allows differentiation between proximal and non-proximal left anterior descending artery stenosis // Eur. J. Echocardiogr. – 2004. – Vol. 5, No. 1. – P. 25-33.

206. Ben-Haim S., Murthy V.L., Breault C. et al. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic spect imaging in humans: a feasibility study // J. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 6. – P. 873-879.

207. Le Guludec D., Lautamäki R., Knuuti J. et al. Present and future of clinical cardiovascular PET imaging in Europe--a position statement by the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC) // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2008. – Vol. 35, No. 9. – P. 1709-1724.

208. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // J. Am. Coll. Cardiol. – 1990. – Vol. 15, No. 4. – P. 827-832.

209. Austen W.G., Edwards J.E., Fry R.L. et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association // Circulation. – 1975. - Vol. 51. – P. 5-40.

210. Tobis J., Azarbal B., Slavin L. Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 839–848.

211. Bogale N., Lempereur M., Sheikh I. et al. Optical coherence tomography (OCT) evaluation of intermediate coronary lesions in patients with NSTEMI // Cardiovasc. Revasc. Med. – 2016. – Vol. 17. – P. 113-118.

212. Gimelli A., Bottai M., Genovesi D. et al. High diagnostic accuracy of low-dose gated-SPECT

with solid-state ultrafast detectors: preliminary clinical results // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2012. – Vol. 39. – P. 83-90.

213. Herzog B.A., Buechel R.R., Katz R. et al. Nuclear myocardial perfusion imaging with a cadmium-zinc-telluride detector technique: optimized protocol for scan time reduction // *J. Nucl. Med.* – 2010. – Vol. 51. – P. 46-51.

214. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V. et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 539-542.

215. 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 era // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 336–341.

216. Cassidy S.C., Schmidt K.G., van Hare G.F. et al. Complications of pediatric catheterization: a 3-year study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1285–1293.

217. Lashus A.G., Case G.L., Gillette P.C. Catheter ablation treatment of supraventricular tachycardia-induced cardiomyopathy // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1997. – Vol. 151. – P. 264–266.

218. Saul J.P., Hulse J.E., Walsh E.P. et al. Late enlargement of radiofrequency lesions in infant lambs: implications for ablation procedures in small children // *Circulation.* – 1994. – Vol. 90. – P. 492–499.

219. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Полякова И.П. и др. Электрофизиологические и биохимические маркеры повреждения миокарда при радиочастотной абляции наджелудочковых тахикардий у детей // *Вестн. аритмологии.* – 2002. – № 29. – С. 5–9.

220. Paul T., Kakavand B., Blafox A.D. et al. Complete occlusion of the left circumflex coronary artery after radiofrequency catheter ablation in an infant // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1004–1006.

221. Kugler J.D. Indication for Catheter Ablation in Infants and Children // Ch 21 in *Cardiac Arrhythmias in Children and Young Adults with Congenital Heart Disease* / eds. E.P. Walsh, J.P. Saul, J.K. Triedman. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. – P. 445–461.

222. Wren C. Catheter ablation in pediatric arrhythmias // *Arch. Dis. Child.* – 1999. – Vol. 81. – P. 102–104. [9.25]

223. Blafox A.D., Felix G.L., Saul J.P. Radiofrequency catheter ablation in infants ≤ 18 month old: when is it done and how do they fare? // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2803–2808.

224. Dick M., Campbell R., Wolff G. et al. Practice patterns for the treatment of cardiac

arrhythmias in children: Results of the 1997 NASPE Pediatric Committee Survey // NASPE. – 1998. – Vol. 21. – P. 876.

225. Case C.L., Gillette P.C., Oslizlok P.C. et al. Radiofrequency catheter ablation of incessant, medically resistant supraventricular tachycardia in infants and small children // JACC. – 1992. – Vol. 20, No. 6. – P. 1405–1410. [9.4]

226. Paul N., Djkenkamp R., Mahnert B. et al. Coronary artery involvement early and late after radiofrequency current application in young pids // Am. Heart J. – 1997. – Vol. 133. – P. 436–440.

227. Okada M., Araújo S., Franco M. et al. Effects of the corticosteroids in the esions by radiofrequency on rats' thigh in different age groups // Arq. Bras. Cardiol. – 2010. – Vol. 95. – P. 207–214.

228. Khairy P., Guerra P.G., Rivard L. et al. Enlargement of Catheter Ablation Lesions in Infant Hearts with Cryothermal versus Radiofrequency Energy. An Animal Study // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2011. – Vol. 4. – P. 211–217.

229. Kolditz D.R., Blom N.A., Bokencamp R., Scharlij M.J. Low-Energy Radiofrequency Catheter Ablation as Therapy for Supraventricular Tachycardia in a Premature Neonate // Eur. J. Pediatr. – 2005. – Vol. 164. – P. 559–562.

230. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш., Голицын С.П. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА). – М. : Новая редакция, 2013. – 596 с.

231. Friedman R.A., Walsh E.P., Silka M.J. et al. NASPE Expert Consensus Conference: Radiofrequency Catheter Ablation in Children with and without Congenital Heart Disease. Report of the Writing Committee North American Society of Pacing and Electrophysiol // PACE. – 2002. – Vol. 25. – P. 1000–1017.

232. Brugada J., Blom N., Sarquella-Brugada G. et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPIC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement // Europace. – 2013. – Vol. 15. – P. 1337–1382.

233. Van Hare G.F. Indications for radiofrequency ablation in the pediatric population // Cardiovasc. Electrophysiol. – 1997. – Vol. 8. – P. 952–962.

234. Kugler J.D., Danford D.A., Deal B.J. et al. Radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmias in children and adolescents; the pediatric Electrophysiology Society // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 26. – P. 1481–1487.

235. Kugler J.D., Danford D.A., Houston K., Felix G. Radiofrequency catheter ablation for

paroxysmal supraventricular tachycardia in children and adolescents without structural heart disease // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 1438–1443.

236. Blafox A.D. Catheter Ablation of Tachyarrhythmias in Small Children // *Indian Pacing and Electrophysiology J.* – 2005. – Vol. 5. – P. 51–62.

237. Van Hare G.F., Lesh M., Scheinman M., Langberg J.J. Percutaneous radiofrequency catheter ablation for supraventricular arrhythmias in children // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 17. – P. 1613–1620.

238. Walsh E.P., Saul J.P. Transcatheter ablation for pediatric tachyarrhythmias using radiofrequency electrical energy // *Pediatr. Ann.* – 1991. – Vol. 20. – P. 388–392.

239. Blafox A.D. Catheter Ablation of Tachyarrhythmias in Small Children // *Indian Pacing Electrophysiol. J.* – 2005. – Vol. 5. – P. 51–62.

240. Weindling S.N., Saul J.P., Walsh E.P. Efficacy and risks of medical therapy for supraventricular tachycardia in neonates and infants // *Am. Heart J.* – 1996. – Vol. 131. – P. 66–72.

241. Blafox A.D., Paul T., Saul J.P. Radiofrequency catheter ablation in small children: relationship of complications to application dose // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2004. – Vol. 27. – P. 224–229.

242. Brugada G., Bartrons J., Jimenez L. et al. Drug refractory arrhythmias: radiofrequency ablation in neonates // *Cardiology in the Young.* – 2010. – Vol. 20. – P. 49–50.

243. Vora A., Lokhandwala Y., Sheth C., Dalvi B. Radiofrequency ablation in an infant with recurrent supraventricular tachycardia and cyanosis // *Ann. Pediatr. Cardiol.* – 2009. – Vol. 2. – P. 156–158.

244. Melo S.L., Scanavacca M.I., Pisani C. et al. Radiofrequency ablation of childhood arrhythmia. Observational registry in 125 children // *Arg. Bras. Cardiol.* – 2012. – Vol. 98. – P. 514–518.

245. Papagiannis J., Alexopoulos C., Avramidis D., Manolis A.S. Radiofrequency Ablation of Life-Threatening Supraventricular Tachycardia Due to a Posteroseptal Accessory Pathway in an Infant // *Hospital chronicles.* – 2010. – Vol. 5. – P. 103–106.

246. 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. – P. 1717–1721.

247. Bauersfeld U. RF Ablation in Drug Reractory Cases; When and Whom? // *Turkish Journal of Arrhythmia, Pacing and Electrophysiology.* – 2003. – Vol. 1, No. 3. – P. 81-85.

248. Danford D., Kugler J., Deal B. et al. The learning curve for radiofrequency ablation of tachyarrhythmias in pediatric patients. Participating members of the Pediatric Electrophysiology Society // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 75. – P. 587–590.

249. Kovoov P., Ricciardello M., Collins L. et al. Risk to patients from radiation associated with radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 1534–1540.

250. Wong K.T., Yung T.C., Lun K.S. et al. Ten-year experience of radiofrequency catheter ablation of accessory pathways in children and young adults // *HK J. Paediatr. (New Series)*. – 2005. – Vol. 10. – P. 257–264.
251. Zeng S.Y., Shi J.J., Ye J.H. et al. Radiofrequency catheter ablation of arrhythmias in pediatric patients guided by three-dimensional mapping system // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2009. – Vol. 47(9). – P. 705–709.
252. Grutter G., Silvetti M.S., de Santis A. et al. 3-D mapping and radiofrequency transcatheter ablation in infants with highly symptomatic drug resistant right accessory pathway mediated tachycardia // *Ital. J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 30. – P. 58–60.
253. Zeng S.Y., Yang P.Z., Shi J.J. et al. Ablation of postoperative “incisional” reentrant atrial tachycardia and flutter in children using the CARTO system // *Chinese journal of pediatrics*. – 2003. – Vol. 41. – P. 732–734.
254. Kantoch M.J., Gulamhusein S.S., Sanatani S. Short- and Long-Term Outcomes in Children Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation Before Their Second Birthday // *Canad. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 27. – P. 523-529.
255. Aiyagari R., Saarel E.V., Etheridge S.P. et al. Radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia in children ≤ 15 kg is safe and effective // *Pediatr. Cardiol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 622–626.
256. Hirose H., Kato K., Suzuki O. et al. Diagnostic accuracy of cardiac markers for myocardial damage after radiofrequency catheter ablation // *J. Intervent. Card. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 3. – P. 169–174. [9.43]
257. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) // *Сердечн. недостат.* - 2011. - Т. 12, № 2(64). – С. 63-68.
258. Roger V.L. The Heart Failure Epidemic // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. - 2010 Apr. – Vol. 7(4). – P. 1807–1830.
259. Cavusoglu F., Ruwende C., Chopra V. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all cause mortality, cardiac mortality, myocardial infarction // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P. 1101-1108.
260. Chancey A.L., Beower G.L. et al. Effects of matrix metalloproteinase inhibition on ventricular remodeling due to volume overload // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1983-1988.
261. Цыпленкова В.Г. Гистологические и ультраструктурные характеристики миокарда при сердечной недостаточности // *Кардиология*. – 2013. - № 9. – С. 52-55.
262. Thomas C.V., Coker M.L., Zellner J.L. et al. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy //

Circulation. - 1998 May 5. – Vol. 97(17). – P. 1708-1715.

263. Spinale F.G., Coker M.L., Heung L.J. et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure // Circulation. - 2009 Oct 17. – Vol. 102(16). – P. 1944-1949.

264. Picard F., Brehm M., Pelzer B. et al. Increased cardiac mRNA expression of matrix metalloproteinase-1(MMP-1) and its inhibitor (TIMP-1) in DCM patients // Clin. Res. Cardiol. – 2006. – Vol. 95. – P. 261-269.

265. Halade G.V., Jin Yu-Fang, Lindsey M.L. Matrix Metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation // Pharmacol. Ther. - 2013 July. – Vol. 139(1). – P. 32-40.

266. Li Y.Y., Tiernan C.F., Pei W. et al. Downregulation of matrix metalloproteinases and reduction in collagen damage in the failing human heart after support with left ventricular assist devices // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 1147-1152.

267. Heymans G., Schroen B., Vermeesch P. et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1136-1144.

268. Тепляков А.Т., Андриянова А.В., Пушникова Е.Ю. и др. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ -1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2014. – Т. 29(2). – С. 28-33.

269. Егорова Е.Н., Кузьмина В.В., Мазур М.Н. и др. Активность компонентов системы матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ в разных стадиях хронической сердечной недостаточности // Клинич. лаб. диагностика. – 2012. - № 12. – С. 13-14.

270. Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B.K. et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases // Circ. Res. – 2002. – Vol. 91. – P. 1127-1134.

271. Siwik D.A., Chang D.L-F., Colucci W.S. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86(3). – P. 1259-1265.

272. Stanciu A.E., Vatasescu R.G., Stanciu M.M. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure is associated with anti-inflammatory and anti-remodeling effects // Clinical Biochemistry. – 2013. – Vol. 46(3). – P. 230-234.

273. Li Mingjiang., Zhou Yanli., Zhou Yongming et al. Improvement in collagen metabolism after 12 weeks cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy // J. Int. Med.

Res. – 2013. – Vol. 0(0). – P. 1-8.

274. Tolosana J.M., Arnau A.M., Madrid A.H. et al. Cardiac-resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation. Is it mandatory to ablate the atrioventricular junction to obtain a good response? – 2012. – Vol. 14(6). – P. 635–641.

275. Кузнецов В.А., Колунин Г.В., Харац В.Е. и др. «Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 г.

276. Осипова О.А., Власенко М.А., Годлевская О.М., Суязова С.Б. Цитокины в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности // Вестн. нов. мед. технологий. - 2012. - Т. XIX(2). – С. 322-327 .

277. Boriani G., Regoli F., Saporito D. et al. Neurohormones and inflammatory mediators in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: time courses and prediction response. - 2006 Jul. – Vol. 27(7). – P. 1776-1786.

278. Osmancik P., Herman D., Stros P. et al. Changes and prognostic impact of apoptotic and inflammatory cytokines in patients treated with cardiac resynchronization therapy. – 2013. – Vol. 124(3). – P. 190-198.

279. Seifert M., Schlegl M., Hoersch W. et al. Functional capacity and changes in the neurohormonal and cytokine status after long-term CRT in heart failure patients // Int. J. Cardiol. - 2007 Sep14. – Vol. 121(1). – P. 68-73.

280. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – No. 17. – P. 354-381.

281. Tarquini R., Guerra C.T., Porciani M.C. et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on systemic inflammation and neurohormonal pathways in heart failure // Cardiol. J. – 2009. – Vol. 16(6). – P. 545-552.

282. Orrego C.M., Nasir N., Oliveira G.H. et al. Cellular Evidence of Reverse Cardiac Remodeling Induced by Cardiac Resynchronization Therapy // Congest. Heart Fail. – 2011. – Vol. 17. – P. 140–146.

283. Rordorf R., Savastano S., Sanzo A. et al. Tumor necrosis factor- α predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure // Circ. J. – 2014. – Vol. 78(9). – P. 2232-2239.

284. Tarquini R., Guerra C.T., Porciani M.C. et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on systemic inflammation and neurohormonal pathways in heart failure // Cardiol. J. – 2009. – Vol. 16. – P. 545-552.

285. Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G. et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and systematic review // *PLoS Med.* – 2008. – No. 5(4). – P. 600-610.
286. Kuo L.T., Yang N.I., Cherng W.J. Serum interleukin-6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity // *Int. Heart J.* – 2008. – Vol. 49(4). – P. 391-402.
287. Kamioka M., Suzuki H., Yamada S. et al. High sensitivity C-reactive protein predicts nonresponders and cardiac death in severe heart failure patients after CRT implantation // *Int. Heart J.* – 2012. – Vol. 53(5). – P. 306-312.
288. Chi CAI, Wei HUA, Li-Gang DING et al. High sensitivity C-reactive protein and cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2014. – No. 11. – P. 296-302.
289. Abbate A., Salloum F.N., van Tassel B.W. Alterations in the Interleukin-1/Interleukin-1 Receptor Antagonist Balance Modulate Cardiac Remodeling following Myocardial Infarction in the Mouse // *PLoS One.* – 2011. – No. 6(11). – P. e27923.
290. Gullestad L., Kjekshus J., Damas J.K. et al. Agents targeting inflammation in heart failure // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2005. - No. 14(5). – P. 557-566.
291. Lok D.J., Van Der Meer P., de la Porte P.W. et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study // *Clin. Res. Cardiol.* – 2010. – Vol. 99(5). – P. 323-328.
292. Ao Chen, Wolin Hou, Yunhe Zhang et al. Prognostic value of serum galectin-3 in patients with heart failure: A meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* - 2015 March 1. – Vol. 182. – P. 168-170.
293. Jaarasma T., van der Wal M.H., Leesman-Leege I. et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168(3). – P. 316-324.
294. Pocock S.J., Wang D., Pfeffer M.A., Yusuf S. et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 65-75.
295. Van Kimmenade R.R., Januzzi J.L. Jr., Ellinor P.T. et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1217-1224.
296. Stolen C.M., Adourian A., Meyer T.E. et al. Plasma Galectin-3 and Heart Failure Outcomes in MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) // *J. Cardiac. Fail.* - 2014 Nov. – Vol. 20(11). – P. 793-799.
297. Lok D.J., Van Der Meer P., de la Porte P.W. et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study // *Clin. Res.*

Cardiol. – 2010. – Vol. 99(5). – P. 323-328.

298. Felker G.M., Fiuzat M., Shaw L.K. et al. Prognostic value of galectin-3 in chronic heart failure: results from the HF-ACTION study // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31(1). – P. 429.

299. Lopez-Andrez N., Rossignol P., Iraqi W et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Plasma Resynchronization in Heart Failure) // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – P. 74-81.

300. Rabinovich G.A. et al. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer // Scand. J. Immunol. – 2007. – Vol. 66. – P. 143-158.

301. Liu F.T. Regulatory roles of galectins in the immune response // Int. Arch. Allerg. Immunol. – 2005. – Vol. 136. – P. 385-400.

302. Lin Y.H., Lin L.Y., Wu Y.W. et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients // Clin. Chim. Acta. – 2009. – Vol. 409(1-2). – P. 96-99.

303. Lovelock J.D., Baker A.H., Gao F. et al. Heterogeneous effects of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases on cardiac fibroblasts // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2005 Feb. – Vol. 288(2). – P. H461-468.

304. Chaturvedi P., Kalani A., Familtseva A. et al. Cardiac tissue inhibitor of matrix metalloprotease 4 dictates cardiomyocyte contractility and differentiation of embryonic stem cells into cardiomyocytes: Road to therapy // Int. J. Cardiol. - 2015 Apr 1. – Vol. 184. – P. 350-363.

305. Uchinaka A., Kawaguchi N., Mori S. et al. Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and -3 Improves Cardiac Function in Ischemic Cardiomyopathy Model Rat // Tissue Eng. Part A. – 2014. – No. 20(21-22). – P. 3073-3084.

306. Guedez L., Stetler-Stevenson W.G., Wolf I et al. In vitro suppression of programmed cell death of B cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-I // Clin. Invest. – 1998. – Vol. 102. – P. 2002-2010.

307. Li Y.Y., Feldman A.M., Sun Y. et al. Differential expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in the failing human heart // Circulation. - 1998 Oct 27. – Vol. 98(17). – P. 1728-1734.

308. Gomez D., Alonso D.F., Yoshiji H. et al. Tissue inhibitors metalloproteinases: structure, regulation and biological function // Eur. J. Cell Biol. – 1997. – Vol. 74. – P. 111-122.

309. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Особенности фармакологического воздействия на симпатический тонус и частоту сердечных сокращений при сердечно-сосудистых заболеваниях // Кардиоваскул. терапия и профилактика. – 2009. - № 2(8). – С. 89-94.

310. Floras J. Sympathetic nervous system activation in human heart failure // *J. Am. Coll. Cardiology*. – 2009. – Vol. 54(5). – P. 375-385.
311. Grassi G., Bolla G., Quatri-Treviso F. et al. Sympathetic activation in congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – No. 10. – P. 1186-1190.
312. Лопатин Ю.М. Симпато-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции // *Сердечн. недостат.* – 2003. - № 4(2). – С. 105-106.
313. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1058-1066.
314. Liang C. Cardiac sympathetic nerve terminal function in congestive heart failure // *Acta Pharmacol. Sinica*. – 2007. – Vol. 28(7). – P. 921-927.
315. Нигматуллина Р.Р., Кириллова В.В., Джорджикия Р.К. и др. Состояние симпато-адреналовой системы у больных хронической сердечной недостаточностью // *Клин. мед.* – 2009. - № 4. – С. 32-36.
316. Kemp S., Conte J. The pathophysiology of heart failure // *Cardiovasc. Pathology*. – 2012. – Vol. 21(5). – P. 365-371.
317. Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Стресс и его роль в развитии патологических процессов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2003. - № 3(2). – С. 2-15.
318. Баевский Р.М., Сыркин А.Л., Ибатов А.Д. и соавт. Оценка адаптационных возможностей организма и проблемы восстановительной медицины // *Вестн. восстановит. мед.* – 2004. - № 2. – С. 18-23.
319. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // *Пат. физиология и эксперим. терапия*. – 2000. - № 4. – С. 21-31.
320. Triposkiadis F., Karayannis G., Giamouzis G. et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications // *J. Am. Coll. Cardiology*. – 2009. – Vol. 54(19). – P. 1747-1762.
321. Lai K., Sanderson J., Yu C. The regulatory effect of norepinephrine on connective tissue growth factor (CTGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in cultured cardiac fibroblasts // *Int. J. Cardiology*. - 2011. In press.
322. Кириллова В.В., Джорджикия Р.К., Нигматуллина Р.Р. Адренергическая и серотониновая регуляция сократимости миокарда пациентов с разными морфофункциональными изменениями сердца при хронической сердечной недостаточности // *Бюл. exper. биол. и мед.* – 2007. – Т. 10(144). – С. 380-383.
323. Zucker I., Patel K., Schultz H. Neurohumoral stimulation // *Heart Fail. Clinics*. – 2012. – Vol. 8(1). – P. 87-89.

324. Tsutamoto T., Nishiyama K., Sakai H. et al. Transcardiac increase in norepinephrine and prognosis in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10. – P. 1208-1214.
325. Machackova J., Sanganalmath S., Barta J. et al. Amelioration of Cardiac Remodeling in Congestive Heart Failure by β -Adrenoceptor Blockade is Associated with Depression in Sympathetic Activity // *Cardiovasc. Toxicology.* – 2010. – Vol. 10. – P. 9-16.
326. Francis G., Goldsmith S., Pierpont G. et al. Free and conjugated plasma catecholamines in patients with congestive heart failure // *J. Lab. Clinical Med.* – 1984. – Vol. 103(3). – P. 393-398.
327. 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.
328. Tse K., Tse H., Sidney J., Sette A., Ley K. T cells in atherosclerosis // *Int. Immunology.* – 2013. – Vol. 25(11). – P. 615-622.
329. De Boer O.J., van der Meer J.J., Teeling P. et al. Low numbers of FOXP3 positive regulatory T cells are present in all developmental stages of human atherosclerotic lesions. // *PLoS O Subramanian M., Thorp E., Hansson G.K., Tabas I. Treg-mediated suppression of atherosclerosis requires MYD88 signaling in DCs // J.Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123. – P. 179.
330. Subramanian M., Thorp E., Hansson G.K., Tabas I. Treg-mediated suppression of atherosclerosis requires MYD88 signaling in DCs // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123. – P. 179-188.
331. Ait-Oufella H., Salomon B.L., Potteaux S. et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 178-180.
332. Ammirati E., Cianflone D., Banfi M., Vecchio V. et al. Circulating CD4+CD25hiCD127lo regulatory T-cell levels do not reflect the extent or severity of carotid and coronary atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1832-1841.
333. Wirgen M., Bjorkbacka H., Andersson L., Ljungcrantz I. et al. Low levels of circulating CD4+FoxP3+ T cells are associated with an increased risk for development of myocardial infarction but not for stroke // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 2000-2004.
334. Baroncini, L. A. V. Carotid Plaque and MMP-9 Controversies [Electronic resource] // *Int. J. Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol. 1. – P. 2. – URL: <http://dx.doi.org/10.4172/2324-8602.1000e107>.
335. Nakashima Y., Wight T.N., Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 79. – P. 14-23.
336. Wågsäter D., Zhu C., Björkegren J. et al. MMP-2 and MMP-9 are prominent matrix metalloproteinases during atherosclerosis development in the *Ldlr(-/-)Apob(100/100)* mouse // *Int. J. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 28(2). – P. 247-253.

337. Johnson J.L., George S.J., Newby A.C., Jackson C.L. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102(43). – P. 15575-15580.

338. Uemura S., Matsushita H., Li W. et al. Diabetes Mellitus Enhances Vascular Matrix Metalloproteinase Activity. Role of Oxidative Stress // *Circulation Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1291-1298.

339. Rutschow S., Li J., Schultheiss H.P. et al. Myocardial proteases and matrix remodeling in inflammatory heart disease // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69. – P. 646-656.

240. Lu L., Feng M., Gu J. et al. Restoration of intrahepatic regulatory T cells through MMP-9/13-dependent activation of TGF- β is critical for immune homeostasis following acute liver injury // *J. Mol. Cell. Biol.* – 2013. – Vol. 5(6). – P. 369-379.

341. Malvindi P.G., Scrascia G., Vitale N. Is unilateral antegrade cerebral perfusion equivalent to bilateral cerebral perfusion for patients undergoing aortic arch surgery? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 7. – P. 891-897.

342. Angeloni E., Benedetto U., Takkenberg J.J. Unilateral versus bilateral antegrade cerebral protection during circulatory arrest in aortic surgery: a meta-analysis of 5100 patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2014 Jan. – Vol. 147(1). – P. 60-67 [Electronic resource] - doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.10.029. Epub 2012 Nov 9.

343. Zierer A., Risteski P., El-Sayed Ahmad A. et al. The impact of unilateral versus bilateral antegrade cerebral perfusion on surgical outcomes after aortic arch replacement: A propensity-matched analysis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2014 Apr. – Vol. 147(4). – P. 1212-1218 [Electronic resource] - doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.12.022. Epub 2014 Jan 2.

344. Urbanski P.P., Lenos A., Zacher M., Diegeler A. Unilateral cerebral perfusion: right versus left // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2010. – Vol. 37. – P. 1332-1337.

345. Urbanski P.P., Lenos A., Kolowca M. et al. Near-infrared spectroscopy for neuromonitoring of unilateral cerebral perfusion // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – P. 1-5 [Electronic resource] - doi: 10.1093/ejcts/exs557.

346. 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(3). – P. 288-295.

347. 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.

348. 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(16). – P. 1-9 [Electronic resource] - doi: 10.1097/MD.0000000000000694.

349. Dashwood M.R., Loesch A. Inducible nitric oxide synthase and vein graft performance in patients undergoing coronary artery bypass surgery: physiological or pathophysiological role? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 12(1). – P. 144-151.

350. Stangl V., Baumann G., Stangl K., Felix S.B. Negative inotropic mediators released from the heart after myocardial ischaemia–reperfusion // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 53(1). – P. 12-30.

351. Вишнеvский А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. Хирургия грудной стенки / Руководство. - М. : Видар, 2005. — С. 143

352. Murat Tavlaşođlu, Ahmet Barış Durukan, Mustafa Kürklüođlu et al. Comparison of sternal intramedullary bleeding prevention strategies in cardiac surgery // *Turk. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 43. – P. 695-699.

353. Alex G. Little, Walter H. Merrill. Complications in cardiothoracic surgery: avoidance and treatment, 2nd ed. – 2010. – 496 p.

354. Srdjan Saso, David James, Joshua A. Vecht et al. 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.

355. Rupprecht L., Schmid C. Deep Sternal Wound Complications: An Overview of Old and New Therapeutic Options // *Open J. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 6. – P. 9–19.

356. Ibarrola J.L., Bjorenson J.E., Austin B.P., Gerstein H. Osseous reactions to three hemostatic agents // *J. Endod.* – 1985. - Vol. 11(2). – P. 75–83.

357. Arthur E. Li, Elliot K. Fishman. Evaluation of Complications After Sternotomy Using Single- and Multidetector CT with Three-Dimensional Volume Rendering // *Am. J. Roentgenology.* – 2003. – Vol. 181. – P. 1065-1070.

358. Жуликов А.Л., Маланин Д.А. Применение метода холодноплазменной абляции в травматологии и других областях хирургии // *Бюл. ВНИЦ РАН.* – 2008. - № 1. – С. 59-61.

359. Пелишенко Т.Г., Вишняков В.В., Клименко К.Э. Применение холодноплазменного хирургического метода в оториноларингологии // *Вестн. оториноларингологии.* - 2009. - № 3. - С. 25-27.

360. Mannami T., Konishi M., Baba S. et al. Prevalence of Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Lesions Detected by High-Resolution Ultrasonography and Its Relation to Cardiovascular Risk Factors in the General Population of a Japanese City. The Suita Study // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – P. 518-525.

361. Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Риск сердечно-сосудистой смерти в различных социальных группах открытой популяции Тюмени // *Проф. медицина.* – 2006. – № 4. –

С. 33-37.

362. 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 // Проф. медицина. – 2014. – № 5. – С. 4-9.

363. Карпунина Н.С., Туев А.В., Гизатуллина Г.Г. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди некоторых категорий жителей Пермского края // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2011. – № 10(7). – С. 70-73.

364. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Влияние курения на здоровье населения: место России в Европе // Проф. заболевания и укрепление здоровья. – 2002. – № 6. – С. 17-20.

365. Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. и др. Некоторые поведенческие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин средних возрастных групп // Тер. архив. – 2009. – № 1(81). – С. 56-60.

366. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. – Новосибирск, 2000. – 284 с.

367. Акимова Е.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний в открытой популяции Тюмени и социальный градиент // Тер. архив. – 2004. – Т. 76, № 10. – С. 94-96.

368. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? // Проф. медицина. – 2015. – № 6. – С. 47-52.

369. Chaix B., Kestens Y., Bean K. et al. Cohort profile: residential and non-residential environments, individual activity spaces and cardiovascular risk factors and diseases – the RECORD Cohort Study // Int. J. Epidemiol. – 2012. – Vol. 41(5). – P. 1283-1292.

370. Акимова Е.В., Акимов А.М., Гакова Е.И. и др. Поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин различного характера труда (результаты одномоментного эпидемиологического исследования) // Проф. медицина. – 2016. – № 3. – С. 49-53.

371. Smith Davey G., Blane D., Bartley M. Explanations for socio-economic differences in mortality evidence from Britain and elsewhere // J. Publ. Hith. – 1994. – Vol. 4. – P. 131-134.

372. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Калинина А.М. Моделирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений на индивидуальном и групповом уровнях // Тер. архив. – 2013. - № 7(903). – С. 4-10.

373. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Психология здоровья населения в России. – Новосибирск : изд-во СО РАМН, 2002. – 360 с.

374. Echouffo J.B., Butler J., Yancy C.W. et al. Association of physical activity of fitness with

incident hear failure // *Circulation*. – 2015. – Vol. 8. – P. 853-861.

375. Доценко В.А., Кононенко И.А., Мосийчук Л.В. и др. Мониторинг режима питания жителей Санкт-Петербурга // *Вопросы питания*. – 2015. – № 3. – С. 58-63.

376. Денисова Д.В., Ковалькова Н.А., Каштанова Е.В. и др. Курение и его ассоциации с социально-экономическими и кардиометаболическими факторами риска в популяции 25-45 лет г. Новосибирска. Проблема женского курения (2013-2014 гг.) // *Атеросклероз*. – 2014. –Т. 10, № 3. – С. 61-66.

377. Мамедов М.Н., Дидигова Р.Т., Угурчиева З.О. и др. Поведенческие факторы риска и метаболические нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Вестн. Рос. Гос. мед. ун-та*. – 2011. – № 6. – С. 11-15.

378. Пьяных О.П. Основные причины неэффективности диетических мероприятий // *Диабет. Образ жизни*. – 2016. – № 2. – С. 16-19.

379. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира // *Проф. медицина*. – 2013. – № 5. – С. 9-19.

380. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России (по результатам объединенной национальной представительной выборки): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1999. – 46 с.

381. Garcia M., Mulvagh S.L., Merz C.N.B. et al. Cardiovascular disease in women. Clinical perspectives // *Circulation Res*. – 2016. – Vol. 118. – P. 1273-1293.

382. Салмина-Хвостова О.И. Расстройства пищевого поведения при ожирении (эпидемиологический, клинико-динамический, превентивный, реабилитационный аспекты) : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Томск, 2008. – 48 с.

383. Руда М.Я. Острый коронарный синдром: система организации лечения // *Кардиология*. – 2011. - № 3. – С. 4-9.

384. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов рекорд. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара // *Кардиология*. – 2009. - № 7-8(49). – С. 4-12.

385. Kristianson K.J., Ljunggren H., Gustafsson L.L. Data extraction from a semi-structured electronic medical record system for outpatients: a model to facilitate the access and use of data for quality control and research // *Health Inform. J*. – 2009. - Vol. 15. – P. 305–319.

386. Гриднев В.И., Ощепкова Е.В., Киселев А.Р. и др. Методологические аспекты Регистров сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиологич. вестн*. – 2012. - № 7(11). – С. 5-10.

387. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. –

2013. - № 12(1). – С. 4-9.

388. World Health Organization. Myocardial Infarction Community Registers. - Copenhagen, 1976. – 232 p.

389. Spence J.D., Barnett P.A., Bulman D.E. et al. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis // *Atherosclerosis*. - 1999. - Vol. 144, No. 2. - P. 429-434.

390. Гарганеева А.А., Округин С.А., Ефимова Е.В., Борель К.Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда // *Сердце*. – 2013. - № 1(12). – С. 37-41.

391. Kaplan H.B. Social psychology of the immune system: a conceptual framework and review of the literature // *Soc. Sci. Med.* – 1991. – Vol. 33. – P. 909-923.

392. Shaw M., Dorling D., Smith G. Davey. Poverty, social exclusion, and minorities / *Social determinants of health* (ed. by Marmot M. and Wilkinson R.G.) // Oxford University Press, 2000. – P. 211-240.

393. Smith G. Davey, Hart C., Blane D. et al. Lifetime socioeconomic position and mortality prospective observational study // *BMJ*. – 1997. – Vol. 314. – P. 547-552.

394. Kilander L., Berglund L., Boberg M. et al. Education, lifestyle factors and mortality from cardiovascular disease and cancer. A 25 year follow-up of Swedish 50-year-old men // *Int. J. Epidemiology*. – 2001. – Vol. 30. – P. 1119-1126.

395. WHO report on the global tobacco epidemic, 2009: Implementing smoke-free environments. – Geneva : WHO, 2009. – 136 p.

396. Corsi D.J., Boyle M.N., Lear S.A., Chow C.K. et al. Trends in smoking in Canada from 1950 to 2011: progression of the tobacco epidemic according to socio economic status and geography // *Cancer Causes & Control*. – 2014. – Vol. 25(1). – P. 45-57.

397. Lugo A., Gallus S., Edefonti V. Smoking prevalence and illicit cigarettes trade in 18 European countries // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2014. – Vol. 23(3) – P. 177-185.

398. Smith G.D., Hart C. Education and occupational social class: which is the more important indicator of mortality risk // *J. Epidemiol. Community Health*. – 1998. – Vol. 52. – P. 153-160.

399. Kessler R.C., Nurner J.B., House J.S. Effects of unemployment on health in a community survey: main, modifying and mediating effects // *J. Soc. Issues*. – 1988. – Vol. 44. – P. 69-85.

400. Eaker E.D., Sullivan L.M., Kelly-Hayes M. et al. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham offspring study // *Psychosomatic Medicine*. – 2007. – Vol. 69(6). – P. 509-513.

401. Joung I.M., Stronks K., Van de Mheen H., Mackenbach J.P. Health behaviours explain part

of the differences in self reported health associated with partner/marital status in The Netherlands // J. Epidemiol. Community Health. – 1995. – Vol. 49. – P. 482-488.

402. Бетиг З., Мазур Н.А., Метелица В.И. Сравнительные данные по регистрам инфаркта миокарда в Москве и Берлине. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. - М. : Медицина, 1977. – С. 166-193.

403. Третье универсальное определение инфаркта миокарда (Европейские рекомендации) // Рос. кардиолог. журн. – 2013, приложение 1. - № 2(100). – С. 1-6.

404. Зяблов Ю.И., Округин С.А., Орлова С.Д. Эпидемиология острых коронарных катастроф в г. Томске // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 2. – С. 10-13.

405. Гарганеева А.А., Округин С.А., Зяблов Ю.И. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в средне урбанизированном городе Западной Сибири // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2010. – Т. 25, № 1. - С. 44-49.