

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(Томский НИМЦ)

УДК 616.1

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

Рег. № ИКРБС

УТВЕРЖДАЮ

Директор Томского НИМЦ

Член-корр. РАН



В.А. Степанов

«20» января 2020 г.

ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

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

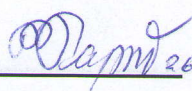
Руководитель НИР,
научный руководитель
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
д-р мед. наук, профессор, академик РАН

Р.С. Карпов

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

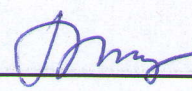
Руководитель темы:

Научный руководитель НИИ кардиологии,
д.м.н., проф., академик РАН

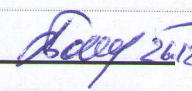
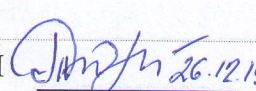

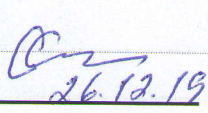
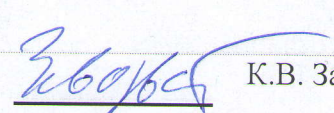

26.12.19
подпись, дата (введение,
заключение)

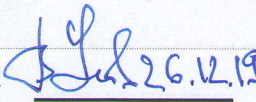
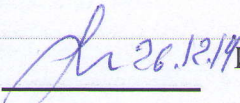
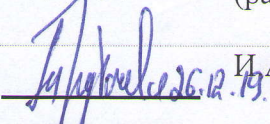
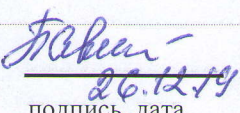
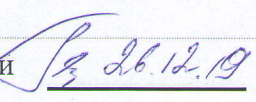
Ответственный исполнитель темы:

— Заместитель директора по научной и
лечебной работе НИИ кардиологии,
д.м.н.


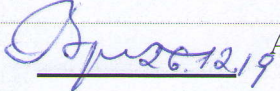
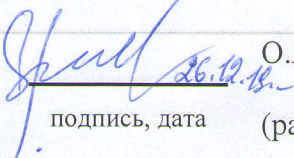
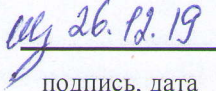
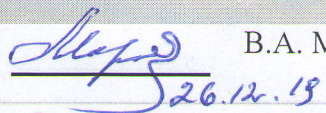

26.12.19
подпись, дата (организация
работы,
формирование
отчета, редакция,
раздел 2, 4)


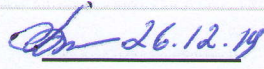
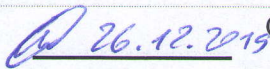
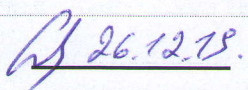
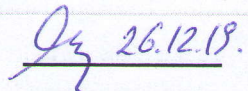
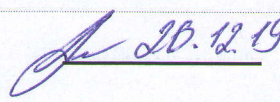
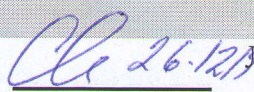
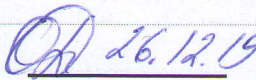
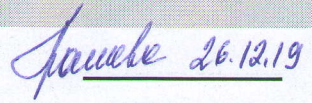
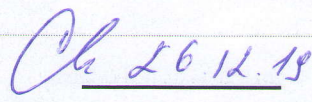

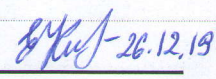
Ответственные исполнители по отделениям:

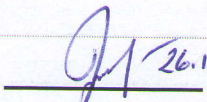
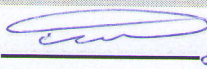
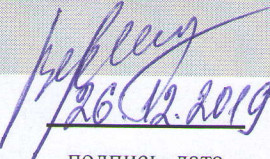
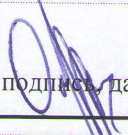
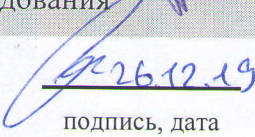
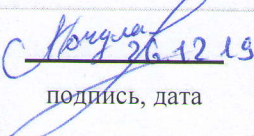
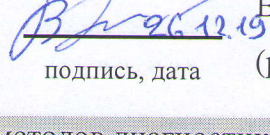
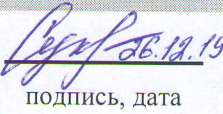
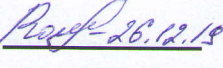

— Заместитель директора по научной работе НИИ кардиологии, д.м.н.	 26.12.2019 подпись, дата	А.А. Бощенко (раздел 1, аннотация темы исследования)
— Главный научный сотрудник НИИ кардиологии, д.м.н., проф.	 26.12.19 подпись, дата	А.Т. Тепляков (раздел 3)
— Заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, д.м.н., проф.	 26.12.2019 подпись, дата	А.Н. Репин (раздел 6)
— Заведующий отделением функциональной и лабораторной диагностики, д.м.н., проф.	 26.12.19 подпись, дата	А.А. Соколов (раздел 2, 3)
— Заведующий лабораторией	 26.12.2019 подпись, дата	К.В. Завадовский

радионуклидных методов исследования, д.м.н.	подпись, дата	(раздел 1)
– Заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, д.м.н., проф.	 26.12.19 подпись, дата	В.Ю. Усов (раздел 1)
– Заведующий отделением детской кардиологии, д.м.н.	 26.12.19 подпись, дата	И.В. Плотникова (раздел 2)
– Заведующий отделением популяционной кардиологии, д.м.н.	 26.12.19 подпись, дата	И.А. Трубачева (раздел 1,2,3,5)
– Заведующий отделением атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н., проф.	 26.12.19 подпись, дата	Е.Н. Павлюкова (раздел 1,2,3,5)
– Заведующий отделением патологии миокарда, д.м.н., проф.	 26.12.19 подпись, дата	А.А. Гарганеева (раздел 7,8)

Исполнители:

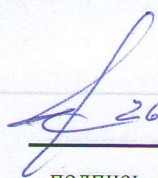
отделение атеросклероза и хронической ИБС		
– в.н.с., д.м.н., проф.	 26.12.19 подпись, дата	О.А. Кошельская (раздел 5)
– с.н.с., д.м.н.	 26.12.19 подпись, дата	А.В. Врублевский (раздел 1)
– с.н.с., д.м.н.	 26.12.19 подпись, дата	О.Я. Васильцева (раздел 8)
– н.с., к.м.н.	 26.12.19 подпись, дата	О.А. Журавлева (раздел 5)
отделение неотложной кардиологии		
– в.н.с., д.м.н., проф.	 26.12.19 подпись, дата	В.А. Марков

	подпись, дата	(раздел 4)
— В.Н.С., Д.М.Н.	 26.12.19	Е.В. Вышлов
	подпись, дата	(раздел 4)
— В.Н.С., Д.М.Н., проф.	 26.12.19	И.В. Максимов
	подпись, дата	(раздел 4)
— Н.С., К.М.Н.	 26.12.2019	С.В. Демьянов
	подпись, дата	(раздел 4)
— Н.С., К.М.Н.	 26.12.18.	А.Г. Сыркина
	подпись, дата	(раздел 4)
— М.Н.С.	 26.12.18.	С.Б. Федорова
	подпись, дата	(раздел 4)
— М.Н.С.	 26.12.19	Е.В. Кручинкина
		(раздел 4)
отделение детской кардиологии		
— В.Н.С., Д.М.Н.	 26.12.19	Н.И. Свинцова
	подпись, дата	(раздел 2)
— С.Н.С., К.М.Н.	 26.12.19	О.Ю. Джаффарова
	подпись, дата	(раздел 2)
отделение патологии миокарда		
— В.Н.С., Д.М.Н.	 26.12.19	Е.В. Гракова
	подпись, дата	(раздел 3,7,8)
— С.Н.С., Д.М.Н.	 26.12.19	А.В. Сваровская
	подпись, дата	(раздел 3,7,8)
— Н.С., К.М.Н.	 26.12.19	О.В. Тукиш
	подпись, дата	(раздел 3,7,8)
— Н.С., К.М.Н.	 26.12.19	Е.А. Кужелева

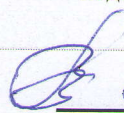
	подпись, дата	(раздел 3,7,8)
— врач-кардиолог, к.м.н.	 26.12.19	О.Ю. Торим (раздел 3,7,8)
отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения		
— зав. отделением, к.м.н.	 26.12.19	А.Е. Баев (раздел 4,7)
отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний		
— н.с., к.м.н.	 26.12.2019	Е.О. Вершинина (раздел 6)
— с.н.с., д.м.н.	 26.12.19	С.А. Округин (раздел 6)
лаборатория радионуклидных методов исследования		
— с.н.с., к.м.н.	 26.12.19	В.В. Саушкин (раздел 2)
— н.с., к.м.н.	 26.12.19	А.В. Мочула (раздел 2)
— аспирант	 26.12.19	В.В. Шипулин (раздел 2)
отделение рентгеновских и томографических методов диагностики		
— м.н.с., к.м.н.	 26.12.19	А.Е. Сухарева (раздел 2)
— н.с., к.м.н.	 26.12.19	Н.И. Рюмшина (раздел 2)
— м.н.с., к.м.н.	 26.12.19	О.В. Мочула (раздел 2)
отделение функциональной и лабораторной диагностики		

— В.Н.С., К.М.Н.	<u>Сушова 26.12.19</u> подпись, дата	Т.Е. Сушова (раздел 4,5,7)
— н.с., к.фарм.н.	<u>Гусакова 26.12.19</u> подпись, дата	А.М. Гусакова (раздел 4,5,7)
— н.с., к.м.н.	<u>Кологривова 26.12.19</u> подпись, дата	И.В. Кологривова (раздел 4,5,7)
— м.н.с.	<u>Кравченко 26.12.19</u> подпись, дата	Е.С. Кравченко (раздел 4,5,7)
— с.н.с., к.м.н.	<u>Рябова 26.12.19</u> подпись, дата	Т.Р. Рябова (раздел 3,4)
— н.с., к.м.н.	<u>Солдатенко 26.12.19</u> подпись, дата	М.В. Солдатенко (раздел 7)
— м.н.с.	<u>Сморгон 26.12.19</u> подпись, дата	А.В. Сморгон (раздел 2)
Лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики		
— н.с, к.м.н.	<u>Роговская 26.12.19</u> подпись, дата	Ю.В. Роговская (раздел 4)
— н.с., к.м.н.	<u>Реброва 26.12.19</u> подпись, дата	Т.Ю. Реброва (раздел 3,4)
— м.н.с.	<u>Ребенкова 26.12.19</u> подпись, дата	М.С. Ребенкова (раздел 3,4)
— н.с., к.м.н.	<u>Муслимова 26.12.19</u> подпись, дата	Э.Ф. Муслимова (раздел 3,4)
Отделение популяционной кардиологии		
— с.н.с, к.м.н.	<u>Серебрякова 26.12.19</u> подпись, дата	В.Н. Серебрякова (раздел 9)

— С.Н.С., К.М.Н.


26.12.18 В.С. Кавешников
подпись, дата (раздел 9)

Нормоконтролёр


26.12.18 Л.В. Понгольская
подпись, дата (раздел 9)

РЕФЕРАТ

Отчет 600 с., 117 рис., 148 табл., 534 источн., приложение 1.

АТЕРОСКЛЕРОЗ, ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, КОРОНАРНЫЙ КРОВОТОК И РЕЗЕРВ, МНОГОСОСУДИСТОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ, СТЕНКА АОРТЫ И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ, НЕОВАСКУЛОГЕНЕЗ, МР-АНГИОГРАФИЯ, ПЕРФУЗИОННАЯ СЦИНТИГРАФИЯ МИОКАРДА, НЕОБСТРУКТИВНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА, ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ, ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА, ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ, ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ, ИШЕМИЧЕСКАЯ МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ, ПАПИЛЛЯРНЫЕ МЫШЦЫ, STRAIN/STRAIN RATE, SPECKLE-TRACKING, РЕГИСТР

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

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

Разработаны способы оценки и алгоритмы диагностики коронарных стенозов и окклюзий, способы расчета и критерии оценки резерва коронарного кровотока при трансторакальной доплерографии, определения показателя резерва миокардиального кровотока с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ. Представлены МР признаки поражения стенки брюшного

отдела аорты, ассоциированные с обструктивным поражением подвздошных артерий, а также артерий нижних конечностей.

Представлены данные о показателях биомеханики левого желудочка у здоровых доношенных детей и подростков, у взрослых лиц с коронарной болезнью сердца, разработана технология оценки контрактильности папиллярных мышц при ишемической митральной регургитации и обструктивной гипертрофической кардиомиопатии. Определены аналитические показатели использования добутаминового теста в диагностике коронарного стеноза, оценке раннего прогноза после кардиохирургических.

Оценены аналитические показатели использования экспресс теста на сБСЖК в комплексной диагностике ОИМ как в условиях стационара. Разработан протокол инфузии инсулина для коррекции гипергликемии у больных ОИМ с сахарным диабетом 2 типа. Разработана новая методика тромболитической терапии отечественным тромболитиком фортелизином, а так же способ коррекции резистентности к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах.

Получены новые данные о закономерностях развития хронического субклинического воспаления. Разработан способ оценки инсулин-опосредованной регуляции функциональной активности Th17-лимфоцитов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сочетанием сахарного диабета 2 типа. Разработаны многофакторные прогностические модели риска развития летального исхода, повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторных ИМ, госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН и/или обострения ИБС, НРС), в том числе с учетом приверженности лечению, у пациентов разных возрастных групп.

Выполнены одномоментные эпидемиологические исследования в организованной и неорганизованной популяциях взрослого городского населения на модели г. Томска. Определен «популяционный диагноз», выделены приоритеты профилактики на уровне популяции и в группах высокого риска. Оценена готовность обследованного населения к участию в профилактических технологиях. Оценена возможность проведения профилактической технологии «Школа Здоровья» на рабочем месте у лиц умственного труда. Усовершенствована методика проведения Школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники.

Предложены новые медицинские технологии. Сформулированные в работе научные положения внедрены в клиническую практику НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ.....	2
РЕФЕРАТ.....	8
СОДЕРЖАНИЕ.....	11
ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ.....	17
ВВЕДЕНИЕ.....	21
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	28
Раздел 1 Разработка и усовершенствование ультразвуковых и томографических методик оценки структуры и функции артерий при атеросклерозе, включая исследование артериальной стенки, коронарного кровотока и коронарного резерва, миокардиального кровотока и миокардиального резерва.....	28
1.1. Актуальность.....	28
1.1.1. Трансторакальные ультразвуковые технологии диагностики стеноокклюзирующего поражения коронарного русла и оценки эффективности эндоваскулярных коронарных вмешательств, основанные на исследовании коронарного кровотока и коронарного резерва.....	28
1.1.2. Разработка магнитно-резонансных технологий оценки структуры стенки аорты и коронарных артерий для оценки тяжести ишемии миокарда и прогнозирования ишемических осложнений атеросклероза брюшной аорты..	30
1.1.3. Разработка технологии определения функциональной значимости и распространённости обструктивного поражения коронарных артерий на основе использования нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца.....	33
1.2. Материал и методы исследования.....	35
1.2.1. Трансторакальные ультразвуковые технологии диагностики стеноокклюзирующего поражения коронарного русла и оценки эффективности эндоваскулярных коронарных вмешательств, основанные на исследовании коронарного кровотока и коронарного резерва.....	35
1.2.2. Разработка магнитно-резонансных технологий оценки структуры стенки аорты и коронарных артерий для оценки тяжести ишемии миокарда и прогнозирования ишемических осложнений атеросклероза брюшной аорты..	40
1.2.3. Разработка технологии определения функционально значимости и распространённости обструктивного поражения коронарных артерий на основе использования нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца.....	42
1.3. Результаты исследований и их обсуждение.....	49
1.3.1 Возможности трансторакального ультразвукового исследования при визуализации магистральных коронарных артерий в сравнении с коронарной ангиографией.....	49
1.3.2 Турбулентный коронарный кровоток и возможности трансторакальной доплерографической диагностики стенозов МКА.....	51

1.3.3. Коллатеральный коронарный кровоток и возможности трансторакальной доплерографической диагностики хронических коронарных окклюзий.....	55
1.3.4. Резерв коронарного кровотока у здоровых лиц и больных со стенозами передней нисходящей и правой коронарных артерий различных градаций.....	58
1.3.5. Сравнительная оценка электрокардиографических данных, визуальных нарушений локальной сократимости и резерва в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях при стресс-эхокардиографии с дипиридамолом как предикторов стенозирования передней нисходящей и правой коронарных артерий >50%.....	65
1.3.6. Коронарный резерв в дистальных отделах передней нисходящей и задней межжелудочковой артерий как критерий эффективности интракоронарных интервенционных вмешательств.....	71
1.3.7. Магнитно-резонансная томография аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке тяжести ее атеросклеротического поражения и прогнозировании периферических окклюзионно - тромботических артериальных осложнений.....	73
1.3.8 МР-томографическая визуализация стенки коронарных артерий с парамагнитным контрастным усилением у пациентов с острым коронарным синдромом.....	78
1.3.9. Разработка и валидизация неинвазивной сцинтиграфической технологии определения гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий.....	86
1.3.10. Повышение информативности радионуклидных методов исследования в диагностике многососудистого поражения коронарных артерий путем оценки резерва миокардиального кровотока с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.....	101
Раздел 2 Механика левого желудочка в онтогенезе у детей и подростков, родившихся здоровыми и у больных коронарной и сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза.....	110
2.1. Актуальность.....	110
2.2. Материал и методы исследования.....	115
2.3 Скручивание и раскручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными.....	136
2.3.1.Механика левого желудочка у здоровых детей и подростков, родившихся доношенными.....	136
2.3.2.Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.....	147
2.3.3 Ротация и скручивание левого желудочка, глобальная деформация в продольном направлении и по окружности.....	152
2.3.4 Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц в первую треть систолы.....	161
2.3.5 Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц в период ранней диастолы и раскручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.....	167

2.3.6 Механика левого желудочка при изолированном поражении коронарных артерий и после стентирования эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.....	171
2.3.7. Динамика глобальной деформации ЛЖ в двухмерном режиме в продольном направлении после стентирования коронарных артерий у больных стабильной ИБС.....	175
2.3.8. Ротация и скручивание ЛЖ в зависимости от динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА.....	184
2.3.9. Механика ЛЖ при изолированном поражении коронарной артерии	196
2.3.10. Динамика глобальной деформации ЛЖ в режиме 4D Strain после стентирования КА у больных стабильной ИБС	208
2.3.11. Динамика деформации ЛЖ в режиме 4D Strain в зависимости от стентирования КА.....	215
2.3.12. Сопоставление динамики скорости кровотока в дистальном сегменте ПНА с изменениями механики сердца у больных после эндоваскулярной реваскуляризации ПНА.....	217
2.3.13. Глобальная деформация левого желудочка и папиллярных мышц при вторичной (функциональной) митральной регургитации	219
2.3.13.1 Глобальная деформация левого желудочка папиллярных мышц при хронической митральной регургитации.....	219
2.3.13.2 Деформация папиллярных мышц при вторичной (функциональной) митральной регургитации.....	224
2.3.13.3 Деформация ПМ у больных ишемической МР со сниженной ФВ ЛЖ...	239
2.3.13.4 Контрактильность папиллярных мышц у больных ГКМП и у пациентов с АГ и ГЛЖ.....	243
Раздел 3 Чувствительность, специфичность и диагностическая точность деформации левого желудочка в режимах 2D Strain и 4D Strain в выявлении коронарной недостаточности при стресс-эхокардиографии.....	256
3.1. Актуальность.....	256
3.2. Материал и методы исследования. Результаты.....	260
3.2.1. Деформация ЛЖ в двухмерном режиме (2D Strain) и режиме 4D Strain. Сопоставление данных у практических здоровых лиц.....	276
3.2.2. Внутрисердечная гемодинамика и деформация в двухмерном режиме и режиме 4D Strain в покое и при добутаминовом тесте.....	282
3.2.3. Сопоставление значений глобальной деформации ЛЖ в двухмерном режиме и в режиме 4D Strain у практически здоровых лиц при субмаксимальной ЧСС (пробе с добутамином).....	284
3.2.4. Динамика деформации ЛЖ в режиме 4D Strain при добутаминовом тесте...	290
3.2.5. Деформация ЛЖ в режиме 4D Strain у практически здоровых лиц и у пациентов с ИБС с изолированным поражением КА.....	295
3.2.6. Чувствительность, специфичность, диагностическая точность снижения деформации в режиме 4D Strain в выявлении коронарного атеросклероза	302

3.2.7. Стресс-эхокардиография, дополненная современными технологиями постпроцессинговой обработки ультразвукового сигнала (2D-Strain), у больных ишемической кардиопатией, вторичной недостаточностью митрального клапана.....	304
Раздел 4 Разработка и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения острого коронарного синдрома с использованием импорт-замещающих технологий.....	314
4.1 Новая методика тромболитической терапии отечественным тромболитиком фортелизином.....	315
4.2. Модифицированный протокол инфузии инсулина для коррекции гипергликемии у больных острым инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа.....	319
4.3 Метод ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белков, связывающих жирные кислоты (российский экспресс-тест «Кардио-БСЖК»)..	325
Раздел 5 Закономерности развития и клинические последствия артериальной ригидности, сосудистые и метаболические эффекты длительной антигипертензивной и гипополипидемической терапии.....	330
5.1. Оценка инсулин-опосредованной регуляции функциональной активности Th17-лимфоцитов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сочетанием сахарного диабета 2 типа.....	330
5.2. Прогнозирование уровня сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца и риска повышения артериальной жесткости у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающих терапию статинами.....	336
Раздел 6 Персонализированные подходы к проведению эндоваскулярных вмешательств с использованием стандартных и новых технологий	359
6.1 Ассоциация полиморфизмов генов ITGB3, P2RY12, CYP2C19 с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии.....	359
6.2 Коррекция резистентности к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах.....	378
6.3 Влияние расстройств настроения на выживание больных, получающих консервативную терапию хронической ИБС в кардиологическом стационаре.....	380
6.4 Особенности гормональных и генетических признаков у пациентов с аффективными расстройствами и коморбидной ИБС и психически здоровых людей.	381
6.5 Общие закономерности функциональных изменений микрососудистого русла у больных сахарным диабетом 2 типа и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в ранние и отдаленные сроки после эндоваскулярной реваскуляризации.....	382
6.6 Роль стимулирующего фактора роста (ST2) в оценке течения ХСН у больных с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда ЛЖ после эндоваскулярной или прямой реваскуляризации миокарда.....	392
Раздел 7 Разработка персонализированного подхода к профилактике, ранней диагностике и терапии хронической сердечной недостаточности ишемического и	

неишемического генеза у больных разных возрастных групп.....	401
7.1 Разработка модели расчета эхокардиографических показателей у здоровых пациентов	403
7.2 Комплекс диагностических мероприятий по предикции прогрессирования сердечной недостаточности у детей с неревматическими болезнями миокарда.....	409
7.3 Молекулярно-генетические механизмы развития и прогрессирования ХСН и фармакогенетические особенности терапии у больных ИБС, в том числе на фоне нарушений ритма сердца и коморбидной патологии.....	417
7.3.1 Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда.....	417
7.3.2 Оценка роли полиморфизмов генов метилентетрагидрофолатредуктазы и матриксной металлопротеиназы-3 в развитии сердечной недостаточности.....	434
Раздел 8 Разработка методов оценки индивидуального риска летального исхода, вероятности развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного острого инфаркта миокарда	445
8.1 Разработка модели индивидуального риска развития летального исхода у пациентов трудоспособного возраста.....	447
8.2 Разработка модели индивидуального риска развития летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста.....	456
8.3 Разработка модели индивидуального риска развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов трудоспособного возраста.....	466
8.4 Разработка модели индивидуального риска развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов пожилого и старческого возраста	471
8.5 Приверженность лечению и ее влияние на течение постинфарктного периода.....	477
8.6 Госпитальный регистр тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): частота новых случаев патологии, маркеры неблагоприятного исхода, факторы риска развития постэмболической лёгочной гипертензии	484
Раздел 9 Основные конвенционные и психоэмоциональные факторы риска атеросклероза, обучающие технологии (Школы Здоровья), подходы к первичной и вторичной профилактике ИБС	493
9.1 Распространенность кардиометаболических факторов риска ИБС, их взаимосвязь с социальным градиентом в организованной популяции лиц умственного труда.....	509
9.2 Распространенность у взрослого городского населения г. Томска поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценка потребности в их профилактике.....	519
9.3. Методика проведения школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах в условиях специализированной клиники.....	526
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	536
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	538

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ

В настоящем отчете о НИР применяются следующие определения, обозначения и сокращения^

абсКР	абсолютный коронарный резерв
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДФ	аденозиндифосфорная кислота
апоВ	аполипопротеин В
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АСК	ацетилсалициловая кислота
АТ	ускорение кровотока
АТd	время ускорения кровотока в диастолу
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
БСЖК	белок-связывающие жирные кислоты
ВО ЛЖ	Выводной отдел левого желудочка
ГКМП	Гипертрофическая кардиомиопатия
ЗСЛЖ (PW)	Задняя стенка левого желудочка
ВОРТ	высокая остаточная реактивность тромбоцитов
ВРС	вариабельность ритма сердца
ВТК	ветвь тупого края
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДАТ	двухкомпонентная антиагрегантная терапия
д/3	дистальная треть
ДГЭ	догоспитальный этап
ДИ	доверительный интервал
ДЛП	дислипидемия
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДС	диагностическая специфичность
ДЧ	диагностическая чувствительность
ДЭМ	диагностическая эффективность метода
ИМ	инфаркт миокарда
ИМпST	инфаркт миокарда с подъемом ST
ИМТ	индекс массы тела
ИНЛС	индекс нарушения локальной сократимости
ИСКА	инфаркт-связанная коронарная артерия
ИУ	индекс усиления
КА	коронарная артерия
КАГ	коронароангиография
КДО	конечный диастолический объем
КСО	конечный систолический объем
КФК-МВ	МВ фракция креатинфосфокиназы
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МЖП	межжелудочковая перегородка
МК	митральный клапан
МКА	магистральные коронарные артерии

ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МР	магнитно-резонансный
МРА	магнитного-резонансная ангиография
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография
НЛС	нарушения локальной сократимости
НОКА	необструктивный коронарный атеросклероз
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОА	огибающая артерия
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОИТ	отделение интенсивной терапии
ОКС	острый коронарный синдром
ОКС БПСТ	острый коронарный синдром без подъема ST
ОКС ПССТ	острый коронарный синдром с подъемом ST
ОПЦ	отрицательная предсказывающая ценность
отнКР	относительный коронарный резерв
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
п/3	проксимальная треть
ПЖ	правый желудочек сердца
ПКА	правая коронарная артерия
ПМ	папиллярные мышцы
ПМКУ	парамагнитное контрастное усиление
ПНА	передняя нисходящая коронарная артерия
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПП	правое предсердие
ППТ (S_{body})	площадь поверхности тела
ППЦ	положительная предсказывающпя ценность
ПСМ	перфузионная сцинтиграфия миокарда
ПЦОТ	предсказательная ценность отрицательного теста
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
РКС	протеинкиназа С
РФП	радиофармацевтический препарат
САД	систолическое артериальное давление
СД 2	сахарный диабет типа 2
сБСЖК	сердечный белок, связывающий жирные кислоты
СЖК	свободные жирные кислоты
СЛП	стенты с лекарственным антипролиферативным покрытием
СЛСИ (CAVI)	сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
Стресс-ЭхоКГ	стресс-эхокардиография
T1-ВИ	T1- взвешенное магнитно-резонансное томографическое исследование
T2-ВИ	T2- взвешенное магнитно-резонансное томографическое исследование
ТГ	триглицериды
ТГТ	традиционно принятая гипогликемическая терапия

ТЛТ	тромболитическая терапия
ТТЭхоКГ	трансторакальная эхокардиография
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФВ	фракция выброса
ФЕЖС	функционально единственный желудочек сердца
ФК	функциональный класс
ФКР	фракционный коронарный резерв
ФМА	форбол 12-миристанат 13-ацетат
ХМЭКГ	холтеровское мониторирование ЭКГ
ХС ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦДК	цветное доплеровское картирование
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	электрокардиография
ЭПК	эндотелиальные прогениторные клетки
ЭТ-1	эндотелин –I
ЭхоКГ	эхокардиография
A _{mitr}	максимальная скорость трансмитрального потока в систолу предсердий
Global Circumferential Strain (GCS)	Глобальная деформация по окружности
Global Circumferential Strain Rate (GCSR)	Скорость глобальной деформации по окружности
CAVI	сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI - cardio-ankle vascular index, R – справа, L – слева
средCAVI	(CAVI-R+CAVI-L)/2
2D Strain	Оценка деформации миокарда в двухмерном режиме
E _m	Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки левого желудочка в раннюю диастолу
E _{mitr}	Максимальная скорость трансмитрального кровотока в раннюю диастолу
GLS _{AVG}	Усредненная глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме
GLS _{AFI}	Усредненная глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме при использовании опции «AFI»
GLS _{endo}	Глобальная деформация эндокардиального слоя ЛЖ в продольном направлении
GLS _{mid}	Глобальная деформация среднего слоя ЛЖ в продольном направлении
GLS _{epi}	Глобальная деформация эпикардиального слоя ЛЖ в продольном направлении
Global Longitudinal Strain (GLS)	Глобальная деформация в продольном направлении

Global Longitudinal Strain Rate (GLSR)	Скорость глобальной деформации в продольном направлении
GLP-1	глюкагоноподобный пептид-1
HbA1c	гликированный гемоглобин
HOMA	HOmeostatic Model Assessment
IL-17	интерлейкин 17
IVR	Время изоволюмического расслаблени
LV Torsion	Поворот по оси левого желудочка
LV Twist	Скручивание левого желудочка
LV Untwist	Раскручивание левого желудочка
NO	оксид азота
NO2	нитрит-ионы азота
NO3	нитрат- ионы азота
PBS	фосфатно-солевой буферный раствор
QUIKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
Rotation	Ротация
Rotation Rate	Скорость ротации
Rot _{MV}	Ротация на уровне митрального клапана
Rot _{PM}	Ротация на уровне папиллярных мышц
Rot _{Apex}	Ротация на уровне верхушки
RotR _{MV}	Скорость ротации на уровне митрального клапана
RotR _{PM}	Скорость ротации на уровне папиллярных мышц
RotR _{Apex}	Скорость ротации на уровне верхушки
RotR _{MV} E	Скорость ротации на уровне митрального клапана в период ранней диастолы
RotR _{PM} E	Скорость ротации на уровне папиллярных мышц в период ранней диастолы
RotR _{Apex} E	Скорость ротации на уровне верхушки в период ранней диастолы
S _m	Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки левого желудочка в систолу
SAM Speckle Tracking Imaging (STI)	Systolic Anterior Motion Технология «след пятна»
sPLA2	секреторная фосфолипаза A2
Strain Rate	Скорость деформации в систолу
Strain Rate E	Скорость деформации в прериод ранней диастолы
Th17	T-лимфоциты-хелперы 17-го типа
Time to Global Longitudinal Strain Rate _{max} , мс	Время до максимальной скорости глобальной деформации
VTI	интеграл скорости кровотока

ВВЕДЕНИЕ

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

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

До недавнего времени прямое изучение качественных и количественных характеристик кровотока в магистральных коронарных артериях и миокарде в покое и при стресс-тестах было возможно только с помощью инвазивной интракоронарной ультразвуковой доплерографии и флоуметрии [7, 8]. Последние усовершенствования компьютерных, электронных и инженерных технологий позволили рассматривать стандартную трансторакальную эхокардиографию и сцинтиграфию миокарда на гамма-камере с CZT детекторами как неинвазивные методы, потенциально пригодные для многократной оценки коронарной и миокардиальной гемодинамики и способные конкурировать с инвазивными интракоронарными методиками [9]. В связи с этим, в

настоящее время особую актуальность приобретает разработка количественных критериев ранней диагностики коронарных стенозов и оценки функциональной значимости поражения, базирующихся на изучении коронарного и миокардиального кровотока и резерва.

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

Более существенная доказательная база по возможностям применения новых ультразвуковых технологий для оценки деформации миокарда была получена при дополнении ими стандартного стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ) с дипиридамолом и добутамином, которое само по себе является уникальным неинвазивным методом диагностики ишемизированного и жизнеспособного миокарда. Использование технологии 2D Strain и трехмерной реконструкции ЛЖ во время фармакологической стресс-ЭхоКГ позволяло дополнительно повысить чувствительность и специфичность метода при выявлении гемодинамически значимых коронарных стенозов [18]. Согласно совместному консенсусу европейского и американского обществ по эхокардиографии (EAE/ASE), на сегодняшний день 3D стресс-ЭхоКГ рассматривается

как перспективный метод для последующего использования в клинической практике. Однако широкое внедрение метода пока ограничено отсутствием четких диагностических критериев коронарной недостаточности, жизнеспособного миокарда и эффективности проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии, что определяет актуальность продолжения исследований в этих направлениях.

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

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

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

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

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

Хроническая сердечная недостаточность, являясь общей конечной точкой континуума всех сердечно-сосудистых заболеваний, отягощает их течение и прогноз, и служит одной из основных причин обращаемости населения за медицинской помощью

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

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

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

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

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

За отчетный период выполнены исследования и разработки по задачам:

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

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

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

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

1.1. Актуальность проблемы

1.1.1 Трансторакальные ультразвуковые технологии диагностики стенооокклюзирующего поражения коронарного русла и оценки эффективности эндоваскулярных коронарных вмешательств, основанные на исследовании коронарного кровотока и коронарного резерва

Известно, что клинические симптомы и прогноз у больных ИБС более тесно взаимосвязаны не со степенью и протяженностью стенозирования коронарных артерий, а с выраженностью и распространенностью ишемии в бассейне пораженного сосуда [1-6]. Оценка функции коронарного русла приобретает особую актуальность при планировании интервенционного лечения [6-9] и в спорных клинических ситуациях, в частности, при диссоциации клинических и ангиографических данных, умеренных стенозах (50-70%) и сочетанных макрососудистых и микрососудистых изменениях [3, 6, 10-14]. Однако прямое изучение качественных и количественных характеристик кровотока в магистральных коронарных артериях (МКА) в покое и при стресс-тестах до недавнего времени было возможно только с помощью инвазивной интракоронарной ультразвуковой доплерографии и флоуметрии [6, 9, 15, 16].

Последние усовершенствования компьютерных, электронных и инженерных технологий позволили рассматривать трансторакальную эхокардиографию (ТТЭхоКГ) как неинвазивный метод, потенциально пригодный для многократной оценки коронарной гемодинамики и способный конкурировать с инвазивными интракоронарными методиками [17-24]. Внедрение высокочастотных датчиков и современных эхоконтрастных препаратов позволило визуализировать дистальную треть (д/3) передней нисходящей артерии (ПНА) и регистрировать спектр коронарного кровотока в сосуде в 83-100% случаев [25-28]. С разработкой новых типов широкополосных датчиков, технологии второй тканевой гармоники и наборов опций по коронарной визуализации у 33-97% больных стало возможным ультразвуковое обнаружение задней межжелудочковой артерии (ЗМЖА) [1, 22, 26, 27]. В последние годы появились отдельные сообщения об успешной детекции других сегментов ПНА, правой коронарной (ПКА) и огибающей (ОА)

артерий [26, 27, 29, 30]. Однако многие аспекты трансторакальной ультразвуковой визуализации коронарного русла и возможности метода при оценке каждого из сегментов МКА до сих пор остаются невыясненными.

Ранее в целом ряде крупных исследований были определены отдельные качественные доплерографические признаки турбулентного кровотока при стенозах МКА [31-33]. Недавно они были дополнены полуколичественными критериями стенозирования $>50\%$, основанными на определении пиковой диастолической скорости потока в зоне стеноза, либо сравнении пиковых или средних скоростей в нестенотической зоне и зоне стеноза [32, 33]. Количественное определение коронарных стенозов при доплерографии возможно с помощью уравнения непрерывности потока, основанного на принципе эквивалентности объемного кровотока в престенотическом и стенотическом сегментах [34]. Подобный подход хорошо зарекомендовал себя при интракоронарных и чреспищеводных исследованиях [19, 20].

В предшествующих работах была показана возможность применения ТТЭхоКГ для диагностики хронических коронарных окклюзий (ХКО) ПНА и ПКА на основании регистрации ретроградного кровотока в эпикардальных путях притока окклюзированной артерии, а именно, в д/3 ПНА при окклюзии ПНА и в ЗМЖА при окклюзии ПКА [35, 36]. Данный способ, являясь достаточно специфичным, не позволяет провести топическую диагностику поражения и оставляет не выявленным целый ряд окклюзий, при которых формируются только интрамиокардиальные коллатерали [23, 35]. Кроме того, отсутствует четкая методология трансторакальной доплерографической диагностики ХКО и протокол исследования.

Наиболее важным клиническим и патофизиологическим параметром, позволяющим оценить функциональную значимость поражения МКА и прогноз, является резерв коронарного кровотока, или коронарный резерв (КР) [1-6], [15, 25, 37, 38, 39]. Интервалы нормальных значений КР при ТТЭхоКГ достаточно хорошо определены [5, 10, 12]. Трансторакальные исследования, выполненные в селективных группах больных ИБС, показали снижение уровня КР при стенозировании, а критерием гемодинамически значимого поражения сосуда было определено значение $КР < 2,0$, продемонстрировавшее чувствительность 77-94% и специфичность 65-100% [1-6], [15], [25-28], [37- 39]. Несмотря на то, что КР в ПНА демонстрирует достаточно высокую чувствительность и специфичность при диагностике гемодинамически значимых стенозов сосуда и имеет высокую прогностическую ценность [15], вопрос о целесообразности его

самостоятельного определения или дополнения к уже существующему комплексу других методов, позволяющих опосредованно оценить функцию коронарных артерий, в первую очередь, к стандартной стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) и перфузионным методикам, во многом остается открытым. Первоначально исследование КР в ПНА пытались применять в качестве самостоятельного диагностического теста, альтернативного стресс-ЭхоКГ. Однако показатель, отражая динамику потоковых характеристик в эпикардальном сегменте артерии, оказался близок по представляемой информации не к стресс-ультразвуковым, а к стресс-перфузионным методикам, в частности, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [15,17,40]. Позже оценку КР в ПНА стали рассматривать как дополнение к фармакологической стресс-ЭхоКГ, которое позволяет повысить чувствительность стандартного теста при диагностике гемодинамически значимых стенозов сосуда [15, 40, 41, 42]. Недавно ТТЭхоКГ была валидизирована как метод корректной оценки КР не только в д/3 ПНА, но и в ЗМЖА [26, 27, 42]. В связи с этим встает вопрос о возможности дальнейшего расширения протокола фармакологической стресс-ЭхоКГ в виде комбинированной оценки ЭКГ-изменений, нарушений локальной сократимости (НЛС), КР в ПНА и ЗМЖА. Однако неясно, будет ли это технически осуществимо и позволит ли дополнительно улучшить диагностические возможности стандартного теста.

В последние годы значительно возросло число больных ИБС, подвергнутых различным видам чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [14], которые требуют динамического наблюдения в ранние и отдаленные сроки. ТТЭхоКГ с выявлением сниженного ($<2,0$) значения КР уже зарекомендовала себя как точный метод диагностики рестенозов ПНА через 6-12 мес. после баллонной ангиопластики (БАП) и стентирования [7, 8, 38], [43-49]. Однако ранее только в одной работе метод был использован для оценки непосредственной эффективности ЧКВ [8]. Вопрос о полноценности и сроках восстановления КР в ПНА после интервенционных вмешательств в зависимости от выраженности и локализации стеноза остается нерешенным. Данные о применении показателя КР для оценки эффективности эндоваскулярных вмешательств в ОА и ПКА отсутствуют.

1.1.2 Разработка магнитно-резонансных технологий оценки структуры стенки аорты и коронарных артерий для оценки тяжести ишемии миокарда и прогнозирования ишемических осложнений атеросклероза брюшной аорты

В настоящее время ранняя диагностика атеросклероза аорты достаточно трудна и рутинно не осуществляется [50], поскольку ультразвуковой доступ к нисходящей аорте, и грудной, и брюшной, особенно у пациентов с ожирением, сложнее, чем к периферическим артериям или сердцу [51], требует как правило чреспищеводного протокола исследования [20], а применение эхо-контрастных препаратов здесь менее эффективно, чем при исследовании бляшек каротидных артерий [52]. Спиральная рентгеновская компьютерная томография (СРКТ) широко используется для оценки отложений кальция как в области коронарных артерий [53], так и в стенке периферических артерий [54], а как СРКТ-ангиография — обеспечивает надежную визуализацию просвета аорты и ее ветвей с высоким разрешением [55]. Однако для оценки процессов воспаления при атеросклерозе и в частности патологического неоангиогенеза в толще аортальной и артериальной стенки, обеспечивающих проникновение патологических компонент липидного спектра крови в толщу аортальной стенки рентгеновские технологии пока еще не адаптированы. Между тем, именно раннее выявление атеросклеротических поражений аорты, а также детальная оценка их - при манифестных стадиях - как раз дают возможность проводить своевременную и адекватную медикаментозную коррекцию, планировать хирургическое лечение, добиваясь регресса или стабилизации заболевания и улучшению качества жизни и работоспособности пациентов [56].

Атеросклеротическая бляшка может располагаться в любом артериальном сосуде, но на первых местах по частоте и тяжести поражения стоят бифуркация сонных артерий, коронарные артерии и аорта [57]. Развитие атеросклеротического поражения в аорте — главном магистральном сосуде, испытывающем максимальные нагрузки и обеспечивающим кровоснабжение жизненно важных регионов, долгое время может проходить бессимптомно, при этом может проявить себя сразу тяжелыми осложнениями (расслоением и разрывом аневризмы, либо ишемическими поражениями нижних конечностей) [58, 59].

Ранее было показано, что магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастным усилением позволяет визуализировать как периферические артериальные, так и коронарные атеросклеротические поражения [60, 61], а также стенку аорты [62]. В частности, при использовании детальной количественной характеристики атеросклеротического поражения аортальной стенки по данным магнитно-резонансной томографии описаны два типа накопления контраста: очаговый и диффузно-распространенный. [62]. Наряду с этим с помощью МРТ можно визуализировать и

количественно оценить и другие компоненты атеросклеротического процесса, в том числе - фиброзную ткань, кальцинированный и липидный компоненты бляшки [63]. Однако прогностическая роль результатов этих исследований пока совершенно не изучена, не в последнюю очередь потому, что МРТ-визуализация стенки аорты с парамагнитным контрастным усилением даже у кардиологических пациентов проводилась в единичных исследованиях [62].

Острый инфаркт миокарда представляет собой по-прежнему, несмотря на значительные успехи в лечении и профилактике этого важнейшего осложнения атеросклероза, основную причину смертности в большинстве индустриальных стран, и в особенности — в России [64, 65]. Наряду с ЭКГ и комплексом специфических биохимических тестов, визуализирующие методы играют ведущую роль в ранней диагностике и исследованиях патофизиологических механизмов острого ишемического повреждения сердечной мышцы [64]. В последние годы заметно усиливается в этой связи роль МР-томографии, благодаря рациональному сочетанию в этом методе отсутствия лучевой нагрузки и полной безвредности, высокого пространственного и временного разрешения получаемых изображений, и возможности исследования широкого круга патофизиологических механизмов [66]. Эта патофизиологическая направленность достигается в частности благодаря использованию контрастных препаратов — парамагнетиков, визуализирующих процессы повреждения гистогематических барьеров при ишемии и усиленного проникновения жидкости и клеток крови — нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов — во внесосудистые пространства [67]. С помощью парамагнитного контрастирования разработаны надежные методы диагностики и локализации ишемического повреждения миокарда, оценки его распространенности, прогнозирования дальнейшего течения патологии, эффективности реваскуляризирующих методик [68, 69]. Следующим этапом внедрения МРТ с контрастным усилением в практику кардиологии и кардиохирургии, и в частности неотложной кардиологии становятся углубленные исследования характеристик коронарных бляшек и в целом стенки коронарных артерий при их атеросклеротическом поражении [70], в первую очередь с целью раннего «доинфарктного» выделения факторов риска развития ОИМ в целом, и в частности — изменений коронарных артерий, облигатно способствующих развитию ОИМ. Особый интерес в этой связи вызывает анализ достаточно многочисленных случаев развития острого инфаркта миокарда и ишемически-

индуцированных аритмий в отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий [71].

1.1.3 Разработка технологии определения функциональной значимости и распространённости обструктивного поражения коронарных артерий на основе использования нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца

Как известно, «золотым стандартом» оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий на сегодняшний день остается показатель фракционного коронарного резерва [72, 73].

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

Однако инвазивность процедуры и необходимость использования дорогостоящих одноразовых датчиков для измерения внутрисосудистого давления являются серьезным ограничением для широкого распространения данного метода в клинической практике. Между тем, неинвазивная оценка влияния сужений КА на гемодинамику венозного кровообращения с помощью способов радионуклидной диагностики, в частности динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, является перспективным и многообещающим подходом. В связи с этим, разработка неинвазивных методов определения резерва миокардиального кровотока подставляет собой актуальную задачу современной лучевой диагностики и кардиологии.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ), на сегодняшний день, является наиболее точным методом оценки ишемии миокарда левого желудочка. Чувствительность и специфичность данной методики составляет 90-91% и 75-84% соответственно. Однако у данного метода исследования существуют ограничения. Одним из таких является феномен «сбалансированной ишемии» у пациентов с гемодинамически значимым многососудистым поражением коронарных артерий. Это связано с техническими

особенностями построения скинтиграфического изображения, которое основано на выявление зон с максимальным и минимальным счетом импульсов и построении по данным значениям цветовой шкалы. Такая особенность приводит к тому, что при трехсосудистом поражении коронарных артерий картина миокардиальной перфузии не соответствует тяжести заболевания и приближается к «норме». То есть, в данном случае перфузионная скинтиграфия миокарда дает ложноотрицательный результат. Возможным решением данной проблемы может быть определение абсолютных значений миокардиального кровотока на пике нагрузки и в покое, а также коронарного резерва.

Обобщая все вышеизложенное, была сформирована основная цель нашего исследования.

Цель. Разработка и усовершенствование ультразвуковых и томографических методик оценки структуры и функции артерий при атеросклерозе, включая исследование артериальной стенки, коронарного кровотока и коронарного резерва, миокардиального кровотока и миокардиального резерва.

Задачи

Разработать и усовершенствовать имеющиеся неинвазивные трансторакальные ультразвуковые технологии диагностики стеноокклюзирующего поражения коронарного русла и оценки эффективности эндоваскулярных коронарных вмешательств, основанные на исследовании коронарного кровотока и коронарного резерва.

Оценить возможность использования МР-томографии аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением для прогнозирования ишемических осложнений атеросклероза брюшной аорты

Изучить картину МР-томографии сердца с контрастным парамагнитным усилением у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне отсутствия критического стеноза коронарных артерий (КА), в сравнении с пациентами с гемодинамически значимым коронарным стенозирующим атеросклерозом.

Разработка и валидизация неинвазивной скинтиграфической технологии определения гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий.

Повышение информативности радионуклидных методов исследования в диагностике многососудистого поражения коронарных артерий путем оценки резерва миокардиального кровотока с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

1.2 Материал и методы исследования

1.2.1 Трансторакальные ультразвуковые технологии диагностики стеноокклюзирующего поражения коронарного русла и оценки эффективности эндоваскулярных коронарных вмешательств, основанные на исследовании коронарного кровотока и коронарного резерва

Объект исследования. Исследование выполнено на базе отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ у 366 (307 мужчин и 59 женщин) больных ИБС и здоровых добровольцев. Исследование проведено в полном соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

В группу здоровых добровольцев включали лиц в возрасте от 20 до 60 лет. Критериями исключения были: 1) хронические заболевания, требующие приема регулярной лекарственной терапии; 2) любые заболевания сердца, в том числе нарушения ритма и проводимости (кроме неполной блокады правой ножки пучка Гиса); 3) факторы риска ИБС; 4) ожирение > I степени; 5) периферическое атеросклеротическое поражение; 6) заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие пребыванию пациента в положении на левом боку. Согласно критериям включения и исключения, в контрольную группу было отобрано 35 здоровых добровольцев (ср. возраст $40,1 \pm 11,0$ лет).

В основную группу (больных ИБС) включали лиц, имеющих: 1) возраст 18-70 лет; 2) боль в левой половине грудной клетки по типу стенокардии напряжения, вероятной стенокардии или безболевою ишемию миокарда; 3) регулярный синусовый ритм; 4) нормальные размеры камер сердца; 5) запланированную на ближайшую 1 неделю коронарную ангиографию (КАГ). Критериями исключения были: 1) клинические признаки недостаточности кровообращения > I функционального класса, I класса по классификации NYHA и фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <50%; 2) артериальная гипертензия >II степени; 4) инсулин-зависимый сахарный диабет; 5) кардиомиопатия; 6) клапанные поражения сердца; 7) острый коронарный синдром; 8) острый Q-инфаркт миокарда давностью <3 месяцев; 9) острое нарушение мозгового кровообращения любой давности в анамнезе; 10) любые предшествующие кардиохирургические и аритмологические открытые и транскатетерные вмешательства на сердце и сосудах; 11) заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие пребыванию в положении на левом боку; 12) нервно-психические заболевания,

затрудняющие контакт с врачом. Согласно критериям включения и исключения в основную группу был включен 331 больной ИБС (ср. возраст 52 ± 10 лет).

Дизайн исследования

Исследование было выполнено в 4 этапа:

. 1 этап – отбора больных – заключался в определении соответствия включаемых лиц основным критериям включения и исключения. Для этого были выполнены:

сбор анамнеза и физикальное обследование;

регистрация ЭКГ в 12 общепринятых отведениях с помощью 6/12 канального электрокардиографа BIOSET 8000 (Hörmann, Германия);

трехкратная регистрация артериального давления (АД) с интервалом в 5-10 мин в положении сидя по методу Н.С. Короткова;

оценка роста, веса, расчет индекса массы (ИМТ) тела по формуле: $\text{ИМТ, кг/м}^2 = \text{вес/рост}^2$. Критерием ожирения служил $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$;

определение уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой, высокой плотности и их соотношения. Критерием гипергликемии служил уровень глюкозы $>6,1 \text{ ммоль/л}$, дислипидемии – уровень общего холестерина $>5,5 \text{ ммоль/л}$ и/или холестерина липопротеидов низкой плотности $>3,5 \text{ ммоль/л}$;

ТТЭхоКГ с расчетом фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), размеров и объемов полостей, оценкой структуры и функции клапанов сердца, массы миокарда ЛЖ, нарушений локальной сократимости (НЛС);

ультразвуковое исследование периферических артерий с помощью ультразвуковой диагностической системы HDI 5000 SonoCT (Philips, Нидерланды) линейным датчиком 5-12 МГц с оценкой состояния стенки артерий, наличия, локализации, эхоморфоструктуры атеросклеротических бляшек и выраженности стенозирования;

Этап – основной, - включал проведение основных ультразвуковых исследований с оценкой структуры и функции МКА:

у 32 здоровых лиц и 209 больных ИБС выполнено исследование коронарного кровотока в покое с изучением визуализационных возможностей метода ТТЭхоКГ при оценке МКА, параметров ламинарного кровотока, турбулентного коронарного кровотока с разработкой доплерографических критериев стенозирования и исследование коллатерального коронарного кровотока с выявлением доплерографических критериев ХКО МКА;

у 31 здорового добровольца и 108 диагностических больных с болью в грудной клетке, не имеющих противопоказаний к проведению фармакологических нагрузочных

исследований, была выполнена комбинированная стресс-эхокардиография с дипиридамолом с визуальной оценкой НЛС и расчетом индекса НЛС (ИНЛС) и определением коронарного резерва в ПНА и ЗМЖА;

Этап исследования представлял собой проведение рентгенконтрастной селективной коронарной ангиографии (КАГ).

На 4 этапе исследования было выполнено распределение больных на группы согласно данным ангиографического исследования и проведен статистический анализ.

У 14 больных (возраст 55 ± 6 лет) со стенокардией напряжения II–III функционального класса, у которых при КАГ было обнаружено однососудистое поражение (стеноз $82\pm 14\%$) ПНА ($n=9$) или ПКА ($n=5$) и проведена баллонная ангиопластика и стентирование, на 6-9 сутки после вмешательства выполняли повторное исследование КР в пораженной артерии.

Основные методы исследования

Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий в состоянии покоя.

Трансторакальное ультразвуковое исследование МКА проведено за 1-7 дней до КАГ на ультразвуковых диагностических системах Vivid 7 (GE Healthcare, США) и Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) с помощью широкополосных секторных матричных датчиков M3S (1,7-3,4 МГц) и M4S (1,5-4,3 МГц) и режима второй тканевой гармоники без эхоконтрастного усиления сигнала. Поиск коронарных артерий выполняли в В-режиме и режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК), установив предел Найквиста 12-30 см/с. Визуализировали ствол левой коронарной артерии (ЛКА), проксимальные (пр/3), средние (ср/3) и дистальные (д/3) сегменты ПНА, ОА и ПКА, по возможности – ветви второго порядка. Установив топик артерий и определив анатомическое наименование сегмента, определяли направление кровотока (антеградное, ретроградное, ретроантеградное), затем в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования (ИВД) регистрировали спектр коронарного кровотока. Если в режиме ЦДК кровотоков в сегменте был ламинарным, доплеровский спектр получали в произвольной точке. Определяли систолическую и диастолическую пиковую (V_{ps} V_{pd} , см/сек), среднюю (V_{ms} V_{md} , см/с) скорости коронарного кровотока, интегралы скорости в систолу и диастолу ($VTIs$, $VTId$, см) и время ускорения потока (ATs , ATd). В случае обнаружения в режиме ЦДК локального участка с изменением цвета сигнала на сине-зелено-желтый (aliasing-

феномен), как признака турбулентности и ускорения кровотока в зоне стенозирования, спектр кровотока регистрировали и анализировали в двух зонах: в престенотической и зоне стеноза. Стенозирование МКА оценивали полуколичественно (по феномену aliasing, V_{pd} в зоне стеноза, отношению V_{pd} в зоне стеноза и престеноза) и количественно с помощью уравнения непрерывности потока по формуле: стеноз, % = $100 \times (1 - \text{престенотический } VTId / VTId \text{ в зоне стеноза})$ (Isaaz К. и соавт, 1998). Стенозы $\geq 50\%$ идентифицировали как значимые. Для ретроградного и ретроантероградного коллатерального коронарного потока анализировали фазовую структуру и форму, определяли пиковую (V_p , см/с), среднюю (V_m , см/с) скорости, суммарный систолодиастолический интеграл скорости (VTI , см) и время ускорения потока (AT). Дополнительно рассчитывали интервал T–F как время от конца зубца T на ЭКГ (начало электрической диастолы) до начала диастолической фазы коронарного кровотока (F – от англ. «flow», поток). После оценки МКА дополнительно изучали возможные интрамиокардиальные пути коллатерального кровоснабжения, представленные септальными ветвями (СВ).

Синхронно измеряли систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление и частоту сердечных сокращений (ЧСС) с помощью полуавтоматической системы Bosotron 2 (Bosch + Sohn, Германия). По методике, предложенной в 1980 г. Американской ассоциацией кардиологов (Lang R.M. и соавт., 2005) измеряли и рассчитывали стандартные параметры внутрисердечной и центральной гемодинамики: конечный диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы ЛЖ, ФВ ЛЖ, ударный (УО) и минутный объем кровотока (МОК) ЛЖ и индексировали показатели к площади поверхности тела. Определяли пиковые скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (E, см/с), во время систолы предсердий (A, см/с) и их соотношение (E/A), время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР).

Трансторакальная стресс-эхокардиография с дипиридамолом с оценкой коронарного резерва в ПНА и ПКА.

Исследование выполняли за 1-7 дней до КАГ на ультразвуковых диагностических системах Vivid 7 (GE Healthcare, США) и Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) с помощью широкополосных датчиков M3S (1,7-3,4 МГц) и M4S (1,5-4,3 МГц) и режима второй тканевой гармоники без эхоконтрастного усиления сигнала. В качестве стресс-агента использовали дипиридамолом (Persantin, фирма «Boehringer Ingelheim», Австрия) вводимый в 2 этапа: 0,56 мг/кг за 4 минуты и, далее после двухминутной паузы, еще 0,28

мг/кг за 2 минуты до общей дозы 0,84 мг/кг. При отрицательных результатах теста и отсутствии противопоказаний дополнительно инфузировали атропин в дозе 1 мг (0,1%-ного раствора 1 мл внутривенно струйно) [13]. В исходном состоянии, на пике стресс-теста и в восстановительном периоде оценивали АД, ЧСС, регистрировали ЭКГ, НЛС и кровотоки в ПНА и ЗМЖА. Стресс-тест считали положительным по ЭКГ-критериям, если на пике теста развивалась стойкая горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST глубиной не менее 1 мм и продолжительностью не менее 0,08 с от точки J.

Оценка нарушений локальной сократимости (НЛС). Для оценки НЛС стандартные левые парастернальные и апикальные виды получали в покое, через 2-3 мин после окончания введения дипиридамола на каждой из ступеней и в восстановительном периоде. ЛЖ был условно поделен на 16 сегментов (6 базальных, 6 средних и 4 апикальных). Анализ НЛС был проведен полуколичественно: каждому сегменту было присвоено значение от 1 (нормально сокращающийся сегмент), 2 (гипокинетичный сегмент), 3 (акинетичный сегмент) до 4 (дискинетичный сегмент). ИНЛС был получен путем суммирования индивидуальных значений всех адекватно оцененных сегментов и его деления на количество оцененных сегментов. Девять сегментов ЛЖ (верхушечные, перегородочные и передние сегменты) считали территорией кровоснабжения ПНА, 4 сегмента (задние и заднебоковые) – территорией кровоснабжения ПКА. Стресс-тест считали положительным по критериям НЛС, если два и более сегмента демонстрировали ухудшение собственного индекса на 1 градацию и более.

Оценка коронарного резерва. Исследование коронарного кровотока и расчет КР проводили в д/3 ПНА и ЗМЖА. Скорости кровотока оценивали в исходном состоянии и пике вазодилатации, КР рассчитывали отдельно для ПНА и ЗМЖА как отношение гиперемической пиковой диастолической скорости коронарного кровотока (V_{pd}) в соответствующем сосуде к базальной. Снижение уровня КР диагностировали при значении $<2,0$ (Sicari R., 2009). У здоровых лиц и у больных ИБС со сниженным КР в ПНА определяли показатель относительного КР по формуле: относительный КР = КР в ПНА / КР в ЗМЖА.

Рентгеноконтрастная селективная левая и правая коронарная ангиография

Коронарная ангиография являлась основным референтным методом и была выполнена всем больным ИБС ($n=331$) и 7 здоровым добровольцам. Многопроеctionную правую, затем левую коронарную ангиографию выполняли по стандартной методике М. Judkins (1967 г.) на ангиографических комплексах Coroskop Plus (Siemens, Германия) и

Cardoskop U (Siemens, Германия). Анализировали тип коронарного кровообращения и индивидуальные особенности хода МКА по отношению к анатомическим ориентирам. Оценивали наличие аномалий, аневризм, стенозов и окклюзий МКА, а также количество, локализацию, протяженность зон стенозирования и окклюзирования и тип коллатерального заполнения. Процент сужения артерии рассчитывали по диаметру в двух взаимно перпендикулярных проекциях (%DS). Стенозы <30% считали незначительными, 30-69% - умеренными, 70-89% - значительными, 90-99% - выраженными. Стеноз считали пороговым, если он превышал 50%.

1.2.2 Разработка магнитно-резонансных технологий оценки структуры стенки аорты и коронарных артерий для оценки тяжести ишемии миокарда и прогнозирования ишемических осложнений атеросклероза брюшной аорты

С целью оценки возможностей использования МР-томографии аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением для прогнозирования ишемических осложнений атеросклероза брюшной аорты были проанализированы результаты исследования 176 пациентов (115 мужчин, 61 женщина, в возрасте 42 — 73 года), обследованных методом МР-томографии с парамагнитным контрастным усилением по поводу дегенеративно-дистрофических поражений грудного и поясничного отделов позвоночника, с охватом во всех случаях структур нисходящей аорты.

У всех в момент исследования преобладала неврологическая симптоматика, обусловленная компрессией межпозвоковых нервов на протяжении одного или нескольких сегментов участка Th10 – S1. Однако впоследствии, при проспективном наблюдении в течение 2-4,5 лет, у 8 из них развились симптомы перемежающейся хромоты, потребовавшей у шести из них проведения хирургической реваскуляризации в бассейнах подвздошных и бедренных артерий.

С целью изучения картины МР-томографии сердца с контрастным парамагнитным усилением у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне отсутствия критического стеноза коронарных артерий (КА), в сравнении с пациентами с гемодинамически значимым коронарным стенозирующим атеросклерозом в исследование были включены 23 пациента. Все пациенты перенесли острый инфаркт миокарда давностью не более 7 дней; всем пациентам были выполнены МР-томографические исследования миокарда с парамагнитным контрастным усилением, для верификации и оценки распространенности и локализации ишемического повреждения.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от картины, наблюдавшейся при проведенном в первые часы после поступления экстренном коронарографическом исследовании. Группу 1 (11 пациентов) составили больные с отсутствием критического стенозирования свыше 50% в инфаркт-связанной коронарной артерии (КА) в частности и по ходу русла других КА в целом. Группа 2 (12 пациентов) была представлена больными с сочетанием критического коронарного стеноза более 50% просвета инфаркт-связанной артерии и обширного повреждения миокарда в этом бассейне. Ни у одного из них не было выявлено сопутствующей гипертрофии левого желудочка, в частности на фоне артериальной гипертензии, пороков аортального и митрального клапана с формированием недостаточности более 1 ст., ни сопутствующего сахарного диабета. На момент исследования, в состоянии покоя клинических признаков сердечной недостаточности по большому или малому кругу у них не отмечалось

Контрольную группу составили семь пациентов, у которых на момент исследования отсутствовали клинические и лабораторно - инструментальные признаки наличия ИБС, и которым МР-томографическое исследование грудной клетки с парамагнитным контрастированием выполнялось в связи с подтвержденным затем предположением о наличии воспалительного поражения сердечной мышцы, без вовлечения коронарного русла как такового.

МРТ исследования миокарда и стенок артерий

МР-томография аортальной стенки. МР-томографические исследования включали в себя T2- и T1- взв. спин-эхо МРТ в аксиальных и сагиттальных плоскостях, до и спустя 12-15 мин после парамагнитного контрастирования. Парамагнитное контрастирование осуществлялось с использованием контрастов - комплексов Gd (Оптимарк, производства Р-Фарм, Россия), как 0,1 мМ/кг массы тела. Наряду с визуальным анализом картины, определялись диаметр и толщина стенки аорты на соответствующих уровнях, рассчитывался показатель усиления T1-взв изображения стенки аорты, как отношение интенсивностей на элемент изображения в исследуемом участке стенки аорты:

$$ИУ = (Средн.Инт. T1-взв.МРТ)_{контраст} / (Средн.Инт. T1-взв.МРТ)_{исходн.}$$

МР-томографическое исследование сердца проводилось с контрастным усилением одним из парамагнитных контрастов (Магневист, Гадовист, Омнискан, Вьюгам) в стандартной дозировке 0,1 мМ/кг веса тела, с внутривенным введением препарата и записью постконтрастных сканов спустя 10-12 мин после введения. Были получены МР-

томографическое изображения сердца по короткой (поперечной) оси, и по длинной оси — в двухкамерной и четырехкамерной проекциях

Исследования выполнялись до и после введения контраста-парамагнетика в T1-взвешенном спин-эхо режиме, в том числе с подавлением сигнала от жира, с синхронизацией по ЭКГ и по дыханию; в T2- взвешенном спин-эхо режиме - до введения парамагнетика; и также после введения контраста - в T1-взв режиме с дополнительным инвертирующим импульсом и подбором времени инверсии для получения минимально интенсивного («черного») сохранного миокарда и максимально интенсивного — поврежденного миокарда, накапливающего контраст-парамагнетик. Расположение томосрезов соответствовало плоскостям прохождения передней нисходящей КА и также плоскости расположения проксимального участка левой огибающей артерии.

При проведении ЭКГ-синхронизированных исследований миокарда в T2-взвешенном режиме использовались следующие параметры : TR = 1700 - 3000 мс, TE = 80 мс; при T1-взвешенном исследовании TR = 700 - 1000 мс, TE = 24 мс; при T1-взв исследовании с подавлением изображения от жира TR = 2000 мс, TE = 24 мс; При исследовании в режиме обратное время восстановления (T1-IR) TR = 9,1 мс, TE = 3,6 мс; Время инверсии при этом каждый раз подбиралось врачом МРТ индивидуально и оказалось в среднем : TI = 300 ± 10 мс. Срезы составляли в толщину 5-7 мм, при отсутствии промежутков между ними, с записью в матрицу 256x256.

Все исследования проводились на МР-томографах Toshiba Titan Vantage (пр-ва Toshiba Medical, с индукцией магнитного поля 1,5 Т), и Magnetom Open (пр-ва Siemens Medical, с индукцией магнитного поля 0,22 Т).

1.2.3 Разработка технологии определения функционально значимости и распространённости обструктивного поражения коронарных артерий на основе использования нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца

Для оценки информативности методики скинтиграфического определения резерва миокардиального кроватка в сравнении с данными фракционного коронарного резерва было обследовано 70 пациентов.

Критериями включения в исследование были:

- наличие подписанного информированного согласия на проведение исследования;
- возраст 18-75 лет;

подозрение на ИБС, умеренная претестовая вероятность заболевания (15-85%) или установленный диагноз ИБС, необходимость определения тактики лечения (стенокардия, сохраняющаяся несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), или настой больного на проведение реваскуляризации);

Критериями исключения являлись:

острый коронарный синдром в течение 3 месяцев от начала заболевания;
абсолютные противопоказания к проведению нагрузочных исследований;
абсолютные противопоказания к проведению коронарной ангиографии;
противопоказания к введению аденозина и йод-содержащих препаратов;
патология миокарда (миокардиты, кардиомиопатии, другие);
умеренные и тяжелые клапанные поражения сердца;
фибрилляция предсердий.

После оценки соответствия критериям включения и исключения и подписания информированного согласия на исследование всем больным проводили нагрузочную динамическую ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ, Технетрил, «Диамед», Россия) с расчетом МК и РМК. В течение 1-5 дней после ОФЭКТ, при наличии показаний (документированная ишемия; стенокардия, сохраняющаяся, несмотря на ОМТ; настой больного на проведение реваскуляризации; диссоциация между клиническими и инструментальными данными), выполняли КАГ. У больных со стенозами 30-90% как минимум в одной магистральной коронарной артерии при КАГ проводили определение ФРК. Исследователь, выполнявший КАГ и оценку ФРК, не имел сведений о данных ОФЭКТ и РМК, и наоборот. Пациенты не имели сведений о РМК, ФРК, КАГ до окончания всех этапов исследования.

В окончательную выборку включены 23 пациента (средний возраст $61,2 \pm 6,8$ лет, 12 (52%) женщин, 11 (48%) мужчин, 12 пациентов с подозрением на ИБС, 11 с ранее верифицированным диагнозом ИБС), которым выполнены все 3 этапа исследования: нагрузочная ОФЭКТ с определением РМК, КАГ и определение ФРК как минимум в одной магистральной коронарной артерии. Остальные пациенты в окончательный анализ не включались. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Для разработки технологии идентификации многососудитого поражения коронарных артерий были обследованы 42 больных ИБС. По данным инвазивной коронарной ангиографии все пациенты были подразделены на две группы. В первую

группу были включены 30 (71,4%) больных (22 мужчины, 8 женщин) с многососудистым (наличие стенозов >70% в двух и более КА) атеросклеротическим поражением сосудов сердца: ИБС стенокардия напряжения функциональный класс II-III. Группу сравнения составили 12 (28,6%) пациентов (8 мужчины, 4 женщины) со стабильной ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения функциональный класс I-III) и наличием стенозов 50-70% в одном или двух коронарных сосудах. Средний возраст пациентов в обеих группах достоверно не отличался и составил $61,5 \pm 3,8$ и $60,1 \pm 4,3$ соответственно.

Критериями исключения для пациентов обеих групп являлись: 1) сахарный диабет I и II типов; 2) инфаркт миокарда в анамнезе; 3) острый коронарный синдром; 4) нестабильная стенокардия; 5) желудочковые нарушения ритма сердца высоких градаций; 6) наличие атриовентрикулярных блокад II и III степеней.

Всем пациентам была проведена динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) сердца с определением резерва миокардиального кровотока и перфузионная сцинтиграфия миокарда. Все исследования были одобрены этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда

Всем пациентам была выполнена динамическая и стандартная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда по однодневному протоколу «нагрузка-покой». Исследования проводили на совмещенном однофотонно-эмиссионном и рентгеновском компьютером томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Запись изображений осуществлялась с использованием низкоэнергетического мультипинхол коллиматора в 19 проекциях без вращения детекторов гамма-камеры. Каждый из детекторов состоит из матрицы кадмий-цинк-теллурических элементов размером 2.46×2.46 mm (32×32 пикселя) каждый. Цент энергии окна был установлен на фотопик ^{99m}Tc – 140 кЭв.

Динамическая ОФЭКТ миокарда. При исследовании в покое пациентам болюсно вводили ^{99m}Tc -МИБИ (доза МБк/кг; объем 3 мл; скорость 1 мл/с), затем, при помощи механического инъектора, вводили физиологический раствор (30 мл; скорость 2 мл/сек). За 5 с до начала введения РФП начинали динамическую, синхронизированную с ЭКГ, запись данных в режиме «List mode»; продолжительность записи составляла 360 с. После окончания записи пациент находился в комнате ожидания в течение 45 мин, после чего выполняли стандартную ЭКГ синхронизированную перфузионную сцинтиграфию миокарда. Позиционирование области сердца относительно центра поля зрения гамма-

камеры выполнялось с использованием специализированного программного обеспечения, обеспечивающего запись изображения в тех же пространственных координатах, что и при динамической записи. Запись осуществляли в течение 7 минут. После этого, не меняя положения пациента и детекторов гамма-камеры начинали выполнять динамическое нагрузочное исследование.

В качестве фармакологического нагрузочного агента использовали аденозинтрифосфат (АТФ), который вводили внутривенно при помощи автоматического инфузора Perfusor compact (B. Braun Melsungen AG, Germany) со скоростью 0,14 мг/кг/мин по 4 минутному протоколу. В конце второй минуты исследования осуществляли болюсное введение РФП (доза 9 МБк/кг; объем 3 мл) и физиологического раствора (объем 30 мл; скорость 2 мл/с). Запись изображений начинали за 5 сек до введения РФП. До и во время выполнения стресс-теста пациентам непрерывно мониторировали ЭКГ в 12 отведениях, а также выполняли измерение артериального давления (до начала введения АТФ, в момент инъекции РФП, а также в конце 4 минуты введения АТФ). Через 45 мин после окончания записи, пациенты проходили стандартную ЭКГ-синхронизированную ОФЭКТ миокарда.

Средняя доза РПФ в покое составила $245,3 \pm 42,3$ МБк, на нагрузке $736,0 \pm 127,0$ МБк. Средняя лучевая нагрузка составила $8,02 \pm 1,38$ мЗв на пациента. Общее время выполнения исследования составило 125 мин (из них пациент находился в томографе 40-45 мин). При выполнении нагрузочного теста побочных эффектов и/или осложнений не наблюдалось.

Коронарная ангиография и определение фракционного коронарного резерва.

Селективная левая и правая количественная коронарная ангиография была проведена на ангиографической системе Axiom Artis (Siemens; Erlangen, Germany) с использованием стандартных лучевого или бедренного доступов. Степень сужения коронарных артерий оценивали по диаметру. Анатомически значимыми считали стенозы более 50%.

Определение ФРК осуществляли с помощью консоли ILUMIEN (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) и проводников (0,014 дюймов) с датчиком давления Aeris (St. Jude Medical). После интракоронарного введения 100 мкг нитроглицерина определяли базовое среднее давление в устье коронарной артерии и на 0,5-2 см дистальнее стеноза. При наличии каскадных стенозов оценку ФРК проводили дистальнее зоны дистального стеноза. Повторное измерение интракоронарного давления проводили на пике

внутривенной инфузии АФТ 140 мкг/кг/мин, выполняемой в течение 6 мин. ФРК рассчитывали как отношение среднего интракоронарного давления в устье коронарной артерии к давлению дистальнее стеноза на пике нагрузки. Значения ФРК $\leq 0,80$ считали признаком гемодинамически значимого коронарного стеноза [74].

Анализ данных

Стандартная ПСМ. Полученные ОФЭКТ миокарда и низкодозные КТ томограммы органов грудной клетки были обработаны на специализированной рабочей станции Xeleris (GE Healthcare, Haifa, Israel) для получения карт коррекции поглощения гамма-квантов.

Нативные ЭКГ-синхронизированные ОФЭКТ данные были реконструированы с использованием итеративного алгоритма maximum-penalized-likelihood (60 итераций; Green OSL Alpha 0.7; Green OSL Beta 0.3). При формировании поперечных срезов сердца использовали фильтр Butterworth (частота 0,37; порядок 7). В результате реконструкции были получены 50 поперечных срезов с матрицей 70×70 пикселей.

Сцинтиграфические изображения миокарда ЛЖ, были обработаны в специализированной программе Corridor 4DM SPECT (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA) с использованием срезов по короткой, длинной осям сердца и 17-и сегментарной полярной карты ЛЖ. Нарушения миокардиальной перфузии оценивали полуколичественным методом. Каждому из 17 сегментов полярной карты левого желудочка присваивали балл от 0 – нормальное накопление до 4 – отсутствие накопления РФП [75]. Соответственно, были определены суммы баллов для исследования на нагрузке (summed stress score, SSS), в покое (summed rest score, SRS) и их разница (summed difference score, SDS).

Обработка динамической серии. Каждый массив динамических данных (для исследования в покое и на нагрузке) был реформитирован с использованием приложения «CFR reframe» для получения двух наборов изображений: 1) 40 кадров по 4,5 сек каждый; 2) 4 кадра по 45 секунд каждый. Для реформатированных нагрузочных изображений была выполнена коррекция остаточной активности (с использованием приложения «CrossTalk»). Динамические реформатированные и скорректированные на остаточную активность изображения были реконструированы с использованием итеративного алгоритма penalized maximum likelihood expectation maximization (60 итераций; regularization type: OSL green; Green OSL Alpha 0.7, Green OSL Beta 0.5). На финальном этапе динамические серии и карты коррекции поглощения были обработаны в приложении «4DM Reserve». Зона интереса (прямоугольной формы, размерами 4 мм по

короткой оси и 30 мм по длинной оси) пула крови была расположена на области митрального клапана. Точность обводки контуров миокарда левого желудочка была оценена визуально, и при необходимости была выполнена ручная коррекция движения миокарда. Кривые «активность время» для бассейна кровоснабжения ПНА, ОА и ПКА, а также для всего ЛЖ в целом, были сгенерированы автоматически.

Скорость фиксации РФП в миокарде была определена с использованием модели NetRenention [76, 77].

$$R = \frac{\frac{1}{PV} \times \frac{1}{t_3 - t_2} \int_{t_2}^{t_3} C_m(t) dt - S_m \times C_a(t) dt}{CF \int_0^{t_1} C_a(t) dt - S_b \times C_m(t) dt}$$

где R – скорость фиксации РФП;

PV – поправочный коэффициент частичного объёмного эффекта, который определяется разрешающей способностью гамма-камеры (было установлено значение 0,84);

$C_m(t)$ - определяется по кривой «активность время» с миокарда;

$C_a(t)$ определяется по кривой «активность время» с зоны интереса пула крови;

CF – поправочный коэффициент, который учитывает плотность миокарда (было установлено значение 1,00);

S_m - поправочный коэффициент, учитывающий спилловер-эффект миокард – пул крови- (было установлено значение 0,40) [78, 79];

S_b - поправочный коэффициент, учитывающий спилловер-эффект пул крови – миокард (было установлено значение 0,0) [80];

t_1 – верхний предел интеграла кривой «активность-время» с области пула крови (было установлено значение 60 с);

t_2 – нижний лимит интеграла кривой «активность-время» с области пула крови (было установлено значение 60 с);

t_3 - верхний предел интеграла кривой «активность-время» с области миокарда (было установлено значение 120 с);

Для перевода значений R в показатели абсолютного миокардиального кровотока было использовано уравнение Renkin–Crone ($\alpha=0.874$, $\beta=0.443$) [76].

$$R = MBF \times (1 - \alpha \times e^{-\frac{\beta}{MBF}})$$

Значения резерва миокардиального кровотока (РМК_относит) определялись как отношение кровотока на нагрузке к покою (МК нагрузка / МК покой) [81]. Кроме того, определяли абсолютный разницу миокардиального кровотока (РМК_абс) между МК на нагрузке и в покое (МК нагрузка - МК покой) [82]. Для определения взаимоотношения между сцинтиграфическими показателями и данными инвазивного определения FFR были использованы регионарные значения МК_нагрузка, РМК_относит и РМК_абс.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с помощью пакетов программ "Statistica for Windows", 10.0 (StatSoft, USA). Для оценки характера распределения количественных признаков использовали критерий Shapiro-Wilk. После оценки данных на правильность распределения они были выражены как среднее значение и стандартное отклонение от среднего ($M \pm SD$) или медиана (25-75%-тили). Дихотомические и порядковые качественные данные выражены в виде частот (n) и долей, округленных до целых значений (%). Статистическую значимость межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни, статистическую значимость динамики показателей – при помощи парного критерия t и непараметрического критерия Вилкоксона. В случае множественного межгруппового сравнения применяли межгрупповой t-тест ANOVA с введением поправочного коэффициента Scheffe и анализ по методу Крускала-Уоллиса. Для выявления зависимостей между переменными использовали линейный регрессионный анализ или ранговую корреляцию Спирмена, а результат выражали в виде коэффициентов корреляции r или r_s , соответственно. Статистическую значимость различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса. Статистически значимым считали различия при $p < 0,05$. Расчет 95%-ного доверительного интервала, чувствительности, специфичности, положительной (ППЦ), отрицательной предсказывающей ценности (ОПЦ) и диагностической точности метода ТТЭхоКГ проводили с использованием стандартных формул [83]. Для определения диагностической эффективности исследуемых методик использовали ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Информативность диагностического теста определяли путем оценки площади под кривой — Area Under Curve (AUC), а также сравнения показателей чувствительности и специфичности.

1.3 Результаты исследований и их обсуждение

1.3.1 Возможности трансторакального ультразвукового исследования при визуализации магистральных коронарных артерий в сравнении с коронарной ангиографией

Изучение методических аспектов, возможностей и ограничений стандартной ТТЭхоКГ при визуализации МКА в сравнении с коронарной ангиографией выполнено у 173 лиц с болью в левой половине грудной клетке (возраст $51,8 \pm 10,2$ лет; 149 мужчин, 24 женщины), направленных для проведения коронарной ангиографии.

Обнаружение ствола ЛКА в режиме ЦДК было возможно в 146 (84%) из 173 случаев, регистрация доплеровского спектра кровотока хорошего качества в ЛКА – в 129 (75%) из 173 случаев (табл. 1.1). Адекватная цветная картограмма и спектр кровотока были получены для 472 (91%) и 448 (86%) из 519 сегментов ПНА, соответственно, 142 (27%) и 125 (24%) из 519 сегментов ОА, соответственно, и 279 (54%) и 252 (49%) из 519 сегментов ПКА, соответственно. По данным посегментного анализа, ТТЭхоКГ позволяла эффективно обнаружить ствол ЛКА, все сегменты ПНА и д/3 ПКА, представленную ЗМЖА (таблица 1). Вместе с тем, доля больных, у которых удавалось успешно визуализировать пр/3, ср/3 и д/3 ОА, а также пр/3 и ср/3 ПКА, не превышала 50%. Любые два из трех сегментов (пр/3 и ср/3, ср/3 и д/3 или пр/3 и д/3) ПНА были доступны локации у 164 (95%) больных, ПКА – у 95 (55%), ОА – только у 35 (20%) больных.

Все три сегмента ПНА были успешно визуализированы у 136 (79%) больных, тогда как три сегмента ПКА — у 20 (12%), а ОА — только у 6 (4%) больных. Трансторакальная ультразвуковая визуализация двух и трех сегментов ПНА у одного больного была возможна статически значимо чаще, чем двух и трех сегментов ПКА и ОА соответственно (во всех случаях $p < 0,001$). Все сегменты трех МКА одновременно не были успешно оценены ни у одного больного.

Таблица 1 – Частота успешного выявления магистральных коронарных артерий при ТТЭхоКГ в сравнении с коронарной ангиографией

Артерия	Сегмент артерии	Режим ЦДК, n (%)	Режим ИВД, n (%)
Ствол ЛКА		146 (84)	129 (75)
ПНА	проксимальный	158 (91)	145 (84)
	средний	153 (88)	146 (84)
	дистальный	161 (93)	161 (93)
ОА	проксимальный	74 (43)	61 (35)
	средний	18 (10)	15 (9)

	Продолжение таблицы 1		
	дистальный	50 (29)	49 (28)
ПКА	проксимальный	60 (35)	35 (20)*
	средний	62 (36)	61 (35)
	дистальный	157 (91)	156 (90)

Примечание - * отмечены статистически значимые различия между частотой визуализации сегмента в режиме ЦДК и частотой успешной регистрации спектра кровотока в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования (ИВД): * – $p < 0,05$.

Статистически значимых различий между частотой успешной визуализации в режиме ЦДК и регистрации спектра кровотока в режиме ИВД не выявлено ни для одного сегмента МКА, за исключением пр/3 ПКА. Получение спектра коронарного кровотока удовлетворительного качества в пр/3 ПКА было невозможно почти у половины из тех больных, у которых получали хорошую цветную картограмму сегмента (таблица 1). Схожая тенденция обнаружена и для ствола ЛКА, однако она не достигла уровня статистической значимости. Частота обнаружения ствола ЛКА и всех сегментов ПНА не зависела от конституции, хотя имелась тенденция к более низкой частоте успешной регистрации спектра кровотока в д/3 ПНА у лиц с ожирением (97% и 89% без ожирения и при ожирении, соответственно, $p=0,08$). Однако наличие ожирения усугубляло и без того низкую частоту визуализации ОА, особенно выражено – ее наиболее глубоко расположенных по отношению к датчику средних (с 14 до 2%, $p < 0,05$) и дистальных (с 40 до 7%, $p < 0,001$) отделов, а также д/3 ПКА (с 95% до 82%, $p < 0,05$). Дополнительным подтверждением влияния конституции на визуализацию МКА стала выявленная обратная корреляционная взаимосвязь между наличием ожирения и обнаружением ср/3 ОА ($r_s = -0,17$, $p < 0,05$), д/3 ОА ($r_s = -0,32$, $p < 0,001$), д/3 ПКА ($r_s = -0,20$, $p = 0,01$).

Визуализация МКА при ТТЭхоКГ не зависела от типа коронарного кровообращения, наличия стеноокклюзирующего поражения коронарного русла, факторов риска ИБС, а также уровня АД, массы миокарда ЛЖ и параметров внутрисердечной гемодинамики, за исключением статистически значимой обратной зависимости между ультразвуковым обнаружением д/3 ПНА и ЧСС ($r_s = -0,19$, $p = 0,015$). Так, у 81 больного с ЧСС < 60 уд/мин частота визуализации д/3 ПНА в В-режиме и режиме ЦДК составила 99%, у 91 больного с ЧСС ≥ 60 уд/мин – 90%.

У 30 (17%) больных при ТТЭхоКГ успешно визуализирована I ДА, у 42 (24%) – септальные ветви ПНА, еще у 32 (18%) – септальные ветви ПКА.

Суммируя результаты данного фрагмента исследования, можно заключить, что у лиц любой конституции неконтрастная ТТЭхоКГ, выполненная с помощью

низкочастотных широкополосных датчиков и режима второй тканевой гармоники, служит адекватным методом визуализации ствола ЛКА, ПНА на всем протяжении и д/3 ПКА. Из-за невысокой пространственной разрешающей способности метод вряд ли будет востребован для анатомической реконструкции коронарного русла или даже одной отдельно взятой ПНА, поскольку это требует больших временных затрат и сопровождается сомнительным успехом в виде фрагментарной визуализации. Однако в визуализируемых сегментах МКА метод предоставляет уникальную возможность неинвазивной оценки кровотока, которая при необходимости может быть повторной и многократной. Это позволяет рассчитывать на получение новых знаний о коронарной гемодинамике в норме и при патологии.

1.3.2 Турбулентный коронарный кровоток и возможности трансторакальной доплерографической диагностики стенозов МКА

Изучение фазовых и скоростных характеристик стенотического кровотока во всех сегментах МКА, а также возможностей ТТЭхоКГ с использованием скоростных критериев и уравнения непрерывности потока при диагностике стенозов МКА >50% выполнено у 173 больных с болью в левой половине грудной клетки (возраст 52 ± 10 лет, 149 мужчин, 24 женщины). В зоне стенозирования МКА в режиме ЦДК выявлена утрата прямолинейности тока крови с появлением участка турбулентности в виде локального aliasing-феномена (изменения цветовой картограммы потока с ламинарной красной или синей на зелено-желтую). Локальный aliasing, как первичный поисковый критерий турбулентности потока, продемонстрировал чувствительность 45%, специфичность 94%, ППЦ 54%, ОПЦ 91% и диагностическую точность 87% при выявлении стенозов МКА >50%.

Обнаружено, что стенозирование приводило не только к турбулентности, но и ускорению кровотока в МКА, что сопровождалось увеличением скорости кровотока в фазы систолы и диастолы и уменьшением времени ускорения потока (таблица 2). При этом линейные скорости кровотока и их интегралы зависели от выраженности стенозирования, и были статистически значимо более высокими при стенозах 30-69%, чем при стенозах <30%, а при стенозах 70-89% и 90-99% выше, чем при стенозах 30-69%, соответственно (табл. 1.2). Зарегистрировано возрастание вклада диастолы в виде повышения соотношения « V_{pd} / V_{ps} » и « VTI_d / VTI_s » при стенозах 70-89% по сравнению

со стенозами <30% и 30-69%, тогда как при стенозировании >90% показатели были сопоставимыми с показателями для стенозов <30% и 30-69% (таблица 2).

Таблица 2 – Допплерографические параметры коронарного кровотока в стенотической зоне при стенозах МКА различных градаций

Показатели кровотока	Стенозы <30% (n=726)	Стенозы 30-69% (n=81)	Стенозы 70-89% (n=87)	Стенозы 90-99% (n=9)
V _{ps} , см/с	17,7±6,7	23,7±15,7**	30,2±25,7*** ^Δ	38,4±23,2*** ^Δ
V _{ms} , см/с	13,4±4,7	17,8±12,8***	20,1±13,6***	28,2±15,9*** ^{ΔΔ°}
V _{TI_s} , см	4,3±4,2	6,3±6,7**	7,3±8,1***	9,2±5,3*
AT _s , мс	118±30	118±31	119±35	121±35
V _{pd} , см/с	30,6±14,7	45,6±28,9***	68,1±40,5*** ^{ΔΔΔ}	82,3±43,9*** ^{ΔΔΔ}
V _{md} , см/с	22,7±11,3	33,6±20,6***	49,9±30,4*** ^{ΔΔΔ}	61,8±31,9*** ^{ΔΔΔ}
V _{TI_d} , см	12,7±6,7	19,6±12,1***	30,7±21,2*** ^{ΔΔΔ}	34,3±19,5*** ^{ΔΔΔ}
AT _d , мс	163±57	154±45	136±49***	123±47*
V _{TI_s} + V _{TI_d}	17,1±8,6	26,3±16,6***	38,8±23,2*** ^{ΔΔΔ}	43,5±24,3*** ^{ΔΔΔ}
V _{pd} / V _{ps}	1,80±0,71	2,12±0,91*	3,22±1,86*** ^{ΔΔΔ}	2,23±0,52°
V _{TI_d} / V _{TI_s}	3,39±1,67	3,89±1,84	6,80±7,41*** ^{ΔΔΔ}	3,86±1,04°

Примечание - * отмечены статистически значимые различия с соответствующим параметром кровотока при стенозах <30%: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001.

1) Δ помечены статистически значимые различия с соответствующим параметром кровотока при стенозах 30-69%: Δ – p < 0,05, ΔΔ – p < 0,01, ΔΔΔ – p < 0,001.

2) ° помечены статистически значимые различия с соответствующим параметром при стенозах 70-89%: ° – p < 0,05.

3) V_{ps}, V_{pd} – пиковая систолическая и диастолическая скорости кровотока, V_{ms}, V_{md} – средняя систолическая и диастолическая скорости, V_{TI_s}, V_{TI_d} – интеграл скорости в систолу и диастолу, AT_s, AT_d – время ускорения в систолу и диастолу.

Выявлена тесная прямая взаимосвязь показателя V_{pd} в зоне стеноза и степени стенозирования сосуда по данным ангиографии: коэффициент корреляции составил для ствола ЛКА r=0,51 (p<0,001), ПНА r=0,46 (p<0,001), ОА r=0,20 (p<0,05) и ПКА r=0,35 (p<0,001), для всех артерий суммарно r=0,42 (p<0,001). Ранжировав значения V_{pd} в

стенотической зоне с шагом 10 см/с в диапазоне 150-40 см/с, мы рассчитали чувствительность, специфичность, ППЦ, ОПЦ и диагностическую точность каждого из значений показателя в предсказании стенозирования МКА >50%. Наилучшее соотношение было получено для скорости >60 см/с (чувствительность 52%, специфичность 94%, диагностическая точность 88%).

При суммарном анализе всех МКА, показатели турбулентного коронарного кровотока в зоне стеноза оказались значимо выше, чем параметры ламинарного кровотока в престеноотическом участке (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели кровотока в магистральных коронарных артериях (все артерии суммарно) в стеноотическом и престеноотическом участках

Показатели коронарного кровотока	Престеноотический участок	Зона стеноза > 50%	p
V _{pс} , см/с	16,5±5,0	28,0±19,4	p<0,001
V _{mс} , см/с	12,6±3,9	20,8±13,7	p<0,001
VTI _с , см	3,8±1,4	8,0±8,8	p<0,001
AT _с , мс	119±30	119±36	p>0,05
V _{pд} , см/с	26,4±10,0	66,6±37,2	p<0,001
V _{mд} , см/с	19,5±7,5	49,1±27,5	p<0,001
VTI _д , см	11,3±4,4	30,0±18,6	p<0,001
AT _д , мс	173±54	135±49	p<0,001
VTI _с + VTI _д	15,3±5,9	38,7±22,2	p<0,001
V _{pд} / V _{pс}	1,68±0,56	2,99±1,66	p<0,001
VTI _д / VTI _с	3,20±1,27	6,17±6,69	p<0,001

Отношение «стенотическая V_{pд} / престеноотическая V_{pд}» >2,0, как критерий стенозов МКА >50%, продемонстрировало умеренную чувствительность (73%) при хорошей специфичности (96%) и диагностической точности (93%) в случаях, когда оцениваемые сегменты были адекватно визуализированы при ТТЭхоКГ. При учете и визуализируемых, и невизуализируемых при ТТЭхоКГ участков чувствительность показателя составила только 35% вследствие того, что 40% сегментов МКА доплерографически оценить не удалось. Анализ стенозирования по отдельным МКА показал, что отношение «стенотическая V_{pд} / престеноотическая V_{pд}» >2,0 демонстрирует хорошие возможности при оценке стенозов >50% в стволе ЛКА и ПНА, особенно

проксимальных отделах последней. Так, чувствительность показателя для ствола ЛКА и ПНА составила 80% и 74%, соответственно, специфичность 100 и 96%, диагностическая точность 99% и 92%, соответственно. В ПКА и ОА, даже при удовлетворительном качестве полученного спектра коронарного кровотока, чувствительность критерия была равна 50% и 63%, соответственно, снижаясь до значений 8% и 24% при учете и визуализируемых, и невизуализируемых участков. Так, в ОА обнаружено только 5 из 60 ангиографически документированных стенозов >50%, в ПКА – 17 из 72. В то же время в стволе ЛКА удалось успешно идентифицировать 4 из 5 стенозов, а в ПНА – более половины (55 из 97), а в успешно визуализированных участках ПНА – 74% стенозов (55 из 74).

Диагностика стенозирования МКА >50% с помощью уравнения непрерывности потока показала более высокие результаты, чем отношение «стенотическая V_{p_d} / престенотическая V_{p_d} », для всех артерий, кроме ствола ЛКА. Это повысило возможности метода до приемлемых при диагностике ствола ЛКА и ПНА на всем протяжении, особенно если сегменты были адекватно доплерографически оценены (чувствительность 80% для обоих сосудов, специфичность 100% для ствола ЛКА и 94% для ПНА). Так, при условии хорошей визуализации, с помощью уравнения непрерывности потока при ТТЭхоКГ были корректно выявлены 4 из 5 случаев стеноза ствола ЛКА >50% и все 127 из 127 случаев нестенозированной ЛКА, а также 59 из 74 случаев стенозов ПНА >50% и 326 из 336 случаев нестенозированной ПНА. Показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности оказались хорошими также для визуализируемых отделов д/3 ОА, представленной ВТК, ср/3 и д/3 ПКА. Однако в целом (при учете и визуализируемых, и невизуализируемых сегментов) были обнаружены только 6 из 60 (10%) стенозов ОА и 20 из 72 (28%) стенозов ПКА.

Процент стенозирования коронарных артерий, рассчитанный с помощью уравнения непрерывности потока, достаточно точно отражал максимальный процент стенозирования МКА по данным ангиографии, особенно для ствола ЛКА ($r_s=0,76$; $p<0,001$) и ПНА ($r_s=0,67$; $p<0,001$). Средняя недооценка стенозирования МКА с помощью уравнения непрерывности потока по отношению к ангиографии составила $5,0\pm 13,9\%$ ($p<0,05$). В случае, когда для расчета процента стенозирования применяли уравнение непрерывности потока с модификацией, которая заключается в умножении числителя в формуле на поправочный коэффициент, равный 0,5, результаты оказались несколько хуже. Взаимосвязь степени стенозирования МКА по данным ангиографии и ТТЭхоКГ была

менее тесной ($r=0,46$; $p<0,001$), а переоценка процента стеноза по всем МКА составила $12,3\pm 11,9\%$ ($p<0,01$).

Таким образом, в данном фрагменте исследования было установлено, что стенозирование МКА приводит к появлению турбулентности коронарного кровотока, проявляющейся при ТТЭхоКГ локальным изменением цветовой картограммы потока (aliasing), повышением систолических и, особенно, диастолических скоростей и изменением фазовой структуры коронарного кровотока пропорционально выраженности стенозов. Несомненно, что ввиду фрагментарной визуализации МКА ТТЭхоКГ не может рассматриваться как альтернатива КАГ и мультиспиральной компьютерной томографии при диагностике стенозирующего поражения коронарного русла. Однако метод может быть успешно использован для скрининговой неинвазивной диагностики стенозов $>50\%$ в стволе ЛКА и ПНА на всем протяжении, позволяя корректно анатомически топировать стеноз и количественно рассчитать процент стенозирования. Алгоритм трансторакальной оценки стенозов МКА представлен на рисунке 1.

1.3.3 Коллатеральный коронарный кровоток и возможности трансторакальной доплерографической диагностики хронических коронарных окклюзий

Изучение фазово-скоростных параметров коллатерального коронарного кровотока при ХКО МКА, определение его особенностей в зависимости от типов сформированных коллатералей, локализации окклюзий и «донорской» артерии, а также сравнительный анализ возможностей ТТЭхоКГ и КАГ при диагностике ХКО МКА выполнены у 173 больных ИБС (возраст 52 ± 10 лет, 149 мужчин, 24 женщины).

Основным отличием коллатерального коронарного кровотока от магистрального при трансторакальной доплерографии было изменение его направления с антеградного на ретроградный или ретроантеградный.

Окклюзии ПНА. Ретроградный или ретроантеградный кровоток при ТТЭхоКГ был обнаружен у 23 из 25 больных с окклюзией ПНА (из них у 10 – в эпикардальных коллатералях (д/3 ПНА), у 2 – в интрамиокардиальных коллатералях (СВ ПНА), у 11 – как в д/3 ПНА, так и в СВ ПНА) (таблица 4).

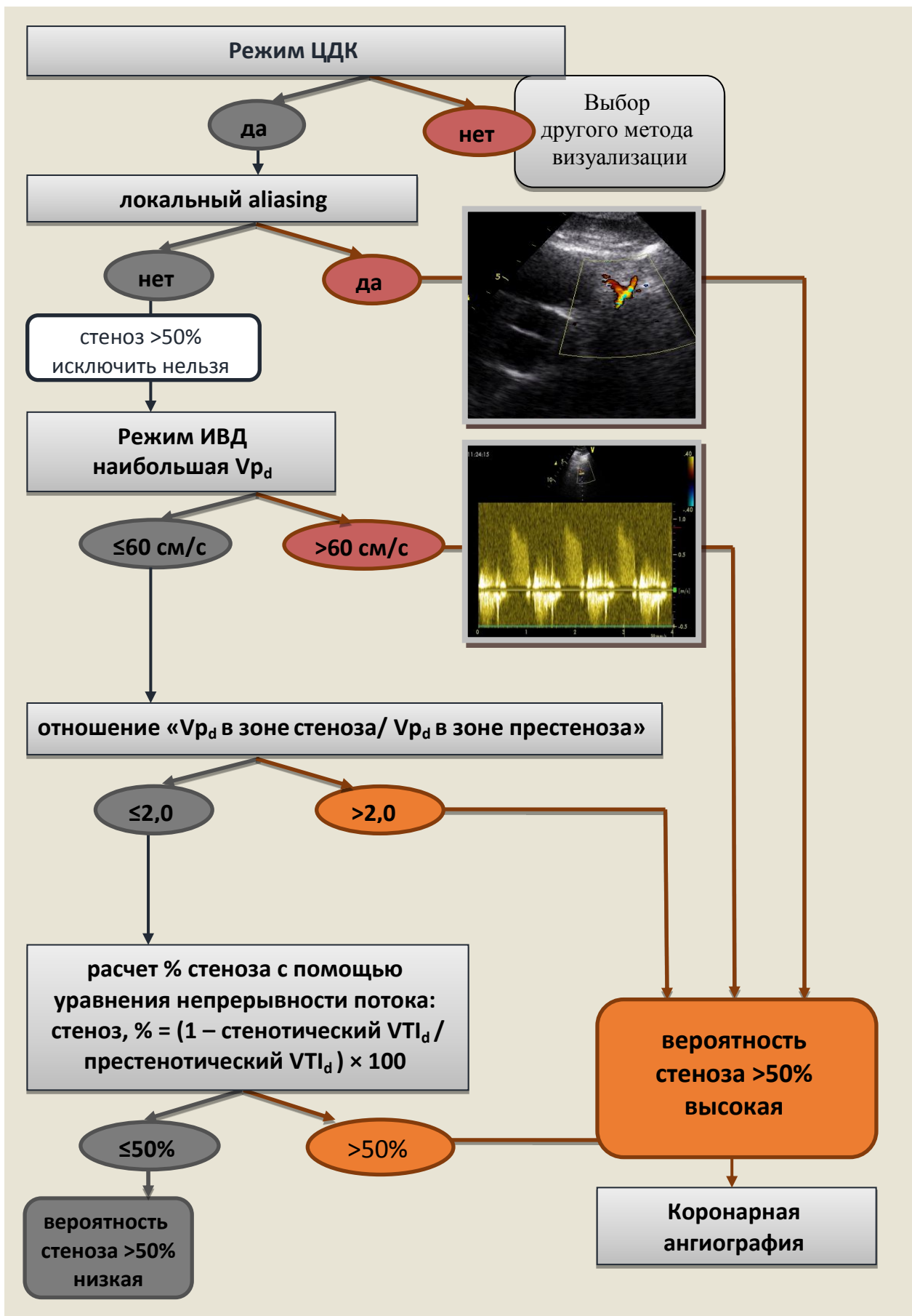


Рисунок 1 – Алгоритм трансторакальной доплерографической диагностики стенозов магистральных коронарных артерий

Таблица 4 – Возможности трансторакальной эхокардиографии при диагностике хронических окклюзий в визуализируемых сегментах магистральных коронарных артерий: сравнение с коронарной ангиографией

сосуд	КАГ окклюзия (n)	КАГ нет окклюзии (n)	ТТЭхоКГ окклюзия (n)	ТТЭхоКГ нет окклюзии (n)	ИП (n)	ИО (n)	ЛП (n)	ЛО (n)
ПНА (n=159)	25	134	27	132	23	131	3	2
ОА (n=46)	4	42	3	43	3	42	0	1
ПКА (n=156)	42	114	43	113	38	109	5	4
Все артерии (n=361)	71	290	73	288	64	282	8	7

Примечание - n – число наблюдений, ИП – истинно положительные результаты, ИО – истинно отрицательные результаты, ЛП – ложноположительные результаты, ЛО – ложноотрицательные результаты.

У 131 из 134 больных без окклюзии ПНА кровотока в ПНА и СВ ПНА был антеградным. Чувствительность выявления ретроградного или ретроантеградного кровотока в д/3 ПНА без учета кровотока в СВ ПНА при диагностике окклюзий ПНА составила 84%, с учетом СВ ПНА – 92%, специфичность – 98%, ППЦ 88%, ОПЦ 98% и диагностическая точность 97%. Активное функционирование СВ ПНА с ретроградным кровотоком в них несколько чаще ($\chi^2=3,38$, $p=0,066$) зафиксировано у больных с проксимальными окклюзиями ПНА (8 из 11 случаев; 73%), чем у больных с непроксимальными окклюзиями (5 из 14 случаев (36%)). Поэтому ретроградный кровоток в СВ ПНА с чувствительностью 73% и специфичностью 64% свидетельствовал об окклюзии пр/3 ПНА.

Окклюзии ОА. Ретроградный или ретроантеградный кровоток был зарегистрирован в эпикардиальных коллатералях (ветвь тупого края – ВТК) у 3 из 4 больных с окклюзией ОА (таблица 4), антеградный кровоток – у 42 из 42 больных без окклюзии ОА. Чувствительность обнаружения ретроградного или ретроантеградного кровотока в I или II ВТК при диагностике окклюзий ОА составила 75%, специфичность 100%, ППЦ 100%, ОПЦ 98% и диагностическая точность 98%.

Окклюзии ПКА. Ретроградный или ретроантеградный кровоток выявлен у 38 из 42 больных с окклюзией ПКА (из них у 16 – в эпикардиальных путях заполнения (ЗМЖА), у 5 – в интрамиокардиальных ветвях (СВ ПКА), у 17 – и в ЗМЖА, и в СВ ПКА) (таблица 4).

Антеградный кровоток в ЗМЖА и СВ ПКА диагностирован у 109 из 114 больных без окклюзии ПКА. Чувствительность регистрации ретроградного или ретроантеградного кровотока в ЗМЖА без учета кровотока в СВ ПКА в диагностике окклюзий ПКА составила 79%, с учетом СВ ПКА – 90%, специфичность – 96%, ППЦ 88%, ОПЦ 96% и диагностическая точность 94%. Ретроградный кровоток в СВ ПКА одинаково часто ($\chi^2=0,09$, $p>0,05$), был выявлен у больных с проксимальными (у 10 из 20 больных; 50%) и непроксимальными окклюзиями ПКА (у 12 из 22 (55%)). Таким образом, регистрация ретроградного кровотока в СВ ПКА при ТТЭхоКГ не позволяла четко отграничить проксимальную окклюзию ПКА от непроксимальной.

Хронические окклюзии всех МКА. Суммарно для 361 успешно визуализированных МКА чувствительность метода ТТЭхоКГ при диагностике ХКО составила 80% (если анализ направления кровотока проводили только в дистальных отделах эпикардиальных коллатералей), 90% (с учетом и эпикардиальных отделов МКА, и СВ ПНА и ПКА), специфичность 96%, ППЦ 89%, ОПЦ 98% и диагностическая точность 96% (таблица 4).

Таким образом, ТТЭхоКГ является чувствительным и высокоспецифичным методом диагностики ХКО, основанным на регистрации потоков коллатерального заполнения через интрамиокардиальные и эпикардиальные ветви, и позволяет неинвазивно оценивать функциональное состояние коллатералей и артерий-«доноров». Метод представляется весьма привлекательным для рутинного использования вследствие своей абсолютной неинвазивности, низкой стоимости, небольших временных затрат (5-10 минут на 1 больного), простоты при использовании стандартизированного подхода (рисунок 2) и возможности совмещения с осмотром сердца.

1.3.4 Резерв коронарного кровотока у здоровых лиц и больных со стенозами передней нисходящей и правой коронарных артерий различных градаций

Определение уровня КР в ПНА и ЗМЖА при ТТЭхоКГ в интактных артериях и при стенозах ПНА и ПКА различных градаций, а также изучение возможностей ТТЭхоКГ при диагностике стенозов ПНА и ПКА >50% на основании оценки КР выполнено у 31 здорового добровольца (ср. возраст $41,2\pm 13,1$, 21 мужчина, 10 женщин) и 108 больных с болью в левой половине грудной клетки (возраст 50 ± 11 лет, 87 мужчин, 21 женщина).

Коронарный кровоток, КР и относительный КР у здоровых добровольцев. Адекватная визуализация ПНА с возможностью оценки КР была получена у 29 из 31 (94%) здоровых лиц, ЗМЖА – у 30 из 31 (97%), обоих сосудов – у 29 из 31 (94%). В

окончательный анализ включено 29 человек, у которых КР был определен в обеих артериях.

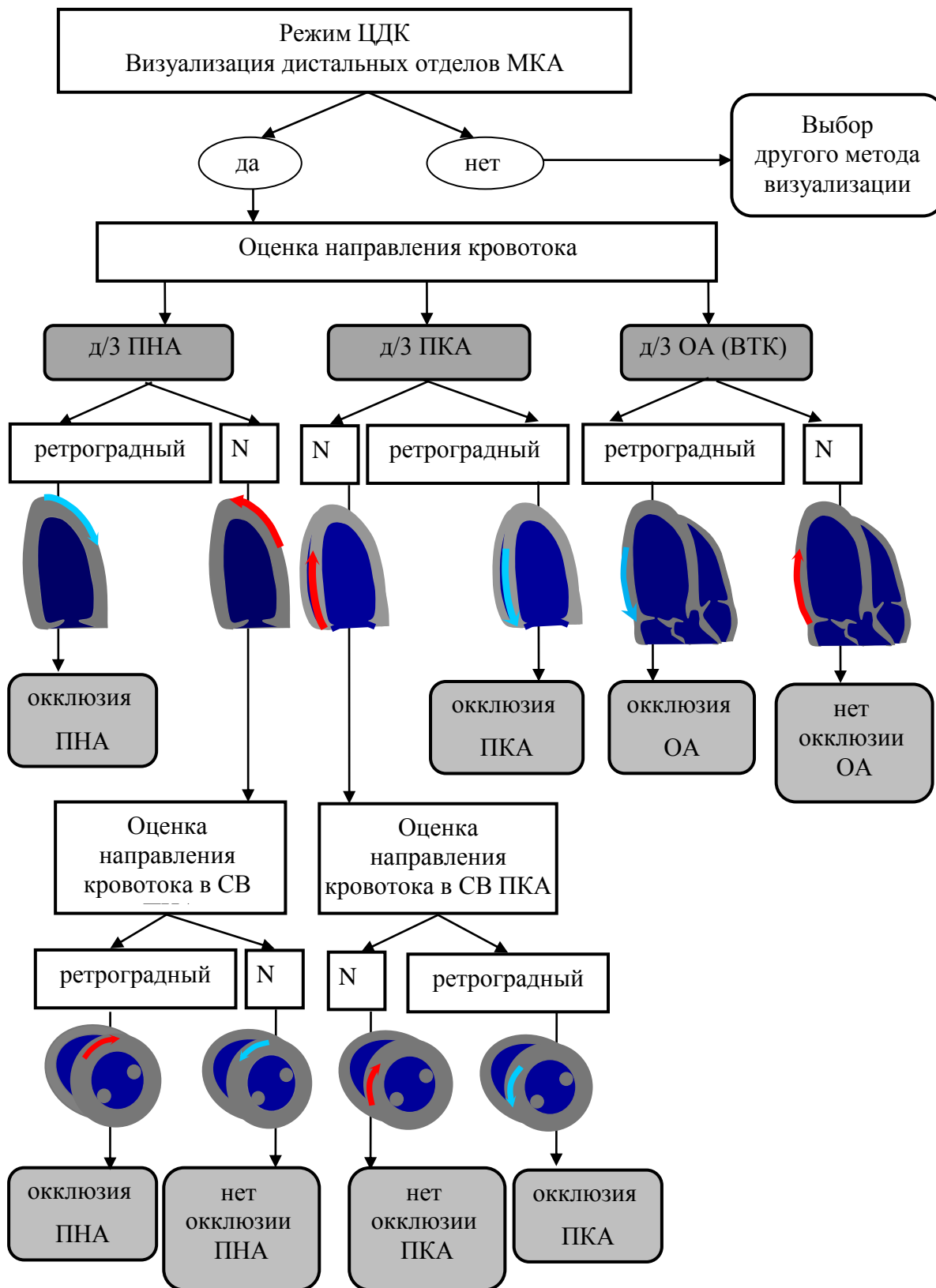


Рисунок 2 - Алгоритм трансторакальной доплерографической диагностики хронических окклюзий магистральных коронарных артерий. N – нормальное антеградное направление кровотока в сосуде

На пике инфузии дипиридамола зарегистрировано статистически значимое увеличение ЧСС (с 65 ± 10 до 97 ± 16 уд/мин, $p < 0,001$) на фоне снижения ДАД (с 76 ± 15 до 65 ± 12 уд/мин, $p < 0,001$) и неизменного САД (124 ± 15 и 121 ± 17 мм рт.ст., $p = NS$). В исходном состоянии все параметры коронарного кровотока в фазу систолы и диастолы, включая V_p , V_m , VTI и AT , не имели статистически значимых различий в д/3 ПНА и ЗМЖА (таблица 5). На пике гиперемии зарегистрирован эквивалентный прирост скоростей коронарного кровотока в обоих сосудах, в связи с чем КР в ПНА и ЗМЖА у лиц без патологии коронарных артерий составил $3,10 \pm 0,98$ и $2,92 \pm 0,80$, соответственно. Обнаружена прямая взаимосвязь между КР в ПНА и КР в ЗМЖА ($r = 0,56$, $p < 0,001$). Относительный КР был равен $1,10 \pm 0,34$, а границами 95%-доверительного интервала для данного показателя являлись значения 0,97 до 1,23.

Таблица 5 – Параметры коронарного кровотока и КР в ПНА и ЗМЖА при стресс-тесте с дипиридамолом у здоровых добровольцев

Показатели	ПНА		ЗМЖА	
	покой	дипиридамолом	покой	дипиридамолом
V_{p_s} , см/с	15 ± 3	$31 \pm 13^{***}$	15 ± 3	$23 \pm 8^{***}$
V_{m_s} , см/с	11 ± 2	$24 \pm 9^{***}$	11 ± 2	$18 \pm 6^{***}$
VTI_s , см	$3,2 \pm 0,7$	$6,6 \pm 2,8^{***}$	$3,4 \pm 0,7$	$5,1 \pm 1,9^{***}$
AT_s , мс	117 ± 26	120 ± 34	109 ± 22	109 ± 30
V_{p_d} , см/с	23 ± 5	$70 \pm 23^{***}$	24 ± 5	$69 \pm 16^{***}$
V_{m_d} , см/с	17 ± 4	$52 \pm 18^{***}$	18 ± 4	$50 \pm 12^{***}$
VTI_d , см	$10,0 \pm 2,5$	$20,4 \pm 5,0^{***}$	$10,1 \pm 2,6$	$18,9 \pm 5,4^{***}$
AT_d , мс	163 ± 40	$132 \pm 44^{**}$	175 ± 40	$145 \pm 39^{**}$
КР	$3,10 \pm 0,98$		$2,92 \pm 0,80$	

Примечание: - 1) * отмечены статистически значимые различия между показателем в покое и на пике гиперемии: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; 2) V_{p_s} , V_{p_d} и V_{m_s} , V_{m_d} – пиковая и средняя систолическая и диастолическая скорости кровотока, VTI_s , VTI_d – интеграл скорости в систолу и диастолу, AT_s , AT_d – время ускорения в систолу и диастолу.

Трансторакальная ультразвуковая оценка КР у лиц с болью в левой половине грудной клетки.

Адекватная визуализация ПНА с возможностью оценки КР была получена у 102 (94%) из 108 лиц с болью в грудной клетке, ЗМЖА – у 95 (88%), обоих сосудов – у 92

(85%) из 108 больных, соответственно. В окончательный анализ включены 92 пациента, у которых было возможно изучение КР в обоих сосудах.

На основании данных КАГ больные были разделены на три группы: 1 группа - со стенозами 0-50%, 2 – 51-70%, 3 – >70%. Для ПНА в 1 группу был включен 61 больной, во 2 – 12 больных, в 3 – 19 больных, для ПКА – 69, 5 и 18 больных, соответственно. Максимальный процент стенозирования составил для ПНА $7\pm 14\%$, $65\pm 6\%$ и $85\pm 12\%$ в 1, 2 и 3 группах, соответственно (все группы с $p < 0,001$ между собой), для ПКА $11\pm 16\%$, $62\pm 8\%$ и $94\pm 11\%$, соответственно (все группы с $p < 0,001$ между собой).

В исходном состоянии различий между группами по САД, ДАД и ЧСС не выявлено ни при исследовании ПНА, ни ПКА. На пике инфузии дипиридамола зарегистрировано статистически значимое увеличение ЧСС (с 61 ± 8 до 86 ± 15 уд/мин, $p < 0,001$) на фоне небольшого снижения ДАД (с 74 ± 14 до 69 ± 12 уд/мин, $p < 0,001$) и неизменного САД (125 ± 17 и 123 ± 20 мм рт.ст., $p = NS$). Изменение параметров системной гемодинамики в группах на фоне гиперемии было однонаправленным. Использованная доза дипиридамола в группах была сопоставима. Частота выраженных побочных эффектов при введении препарата составила 1,08%: у одной больной развился острый коронарный синдром, обусловленный стойким спазмом ПНА, который рецидивировал на протяжении 6 часов. У 31 (34%) больного зафиксирована головная боль умеренной интенсивности и одышка, сохраняющиеся в восстановительном периоде и потребовавшие внутривенного введения от 5 до 15 мл 2,4%-ного раствора аминофиллина. Подавляющее большинство больных (80 (87%)) на пике гиперемии отмечали появление тревоги, жара и сердцебиения, купировавшихся самопроизвольно.

Коронарный кровоток и коронарный резерв в ПНА и ЗМЖА, групповой анализ. Параметры систолической и диастолической фаз коронарного кровотока в ПНА в покое в 1 и 2 группах не имели статистически значимых различий (таблица 6). В группе со стенозами >70% в дистальных отделах ПНА зарегистрировано статистически значимое ускорение кровотока в фазу диастолы по сравнению с 1 и 2 группами. На пике гиперемии в группе больных со стенозами от 0 до 50% выявлен значительный прирост скоростных показателей кровотока, тогда как у больных со стенозами 50-70% скорости кровотока возрастали меньше, а в группе больных со стенозами >70% статистически значимого повышения скоростей на пике гиперемии зарегистрировано не было.

Таблица 6 – Чувствительность ЭКГ-изменений, нарушений локальной сократимости и коронарного резерва в ПНА и ЗМЖА при выявлении однососудистого поражения ПНА и ПКА: сравнение с коронарной ангиографией

Критерий	ИП	ЛО	Ч
ПНА (n=16)			
ЭКГ+НЛС в бассейне ПНА	11	5	67
ЭКГ+НЛС в бассейне ПНА +КР в ПНА	13	3	81
ПКА(n=6)			
ЭКГ+НЛС в бассейне ПКА	3	3	50 (69)
ЭКГ+НЛС в бассейне ПКА + КР в ЗМЖА	5	1	83 (100)
ПНА+ПКА (n=22)			
ЭКГ+НЛС в бассейнах ПНА и ПКА	14	8	64
ЭКГ+НЛС в бассейнах ПНА и ПКА+КР в ПНА и ЗМЖА	18	4	82

Примечание: 1) в столбце «чувствительность» в скобках для сравнения приведено значение показателя суммарно для двух- и трехсосудистого поражения с вовлечением ПКА
 2)НЛС – критерии диагностики ишемии, основанные на появлении нарушений локальной сократимости, ЭКГ – электрокардиографические критерии ишемии, КР – коронарный резерв <2,0.

Это послужило причиной более низкого КР в ПНА во 2 и 3 группах, чем в 1 (КР $2,68 \pm 0,87$, $1,75 \pm 0,59$ и $1,26 \pm 0,43$ в 1, 2 и 3 группах, соответственно, $p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} = NS$). В ЗМЖА у больных со стенозами 51-70% и >70% регистрировали ускорение кровотока в покое по сравнению с больными со стенозами до 50% (таблица 6). На пике гиперемии скорости кровотока в ЗМЖА в 1 и 2 группах были сопоставимы, а у больных со стенозами ПКА >70% зафиксированы более низкие диастолические скорости кровотока. Вследствие меньшего прироста скоростных параметров коронарного кровотока на пике гиперемии при стенозировании ПКА >50%, КР в ЗМЖА был ниже во 2 и 3 группах, чем в первой ($2,79 \pm 0,85$, $1,68 \pm 0,95$ и $1,36 \pm 0,69$ в 1, 2 и 3 группах, соответственно, $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} = NS$).

Выявлена обратная взаимосвязь между максимальным процентом стенозирования сосуда и КР (для ПНА $r = -0,65$; $p < 0,001$, для ПКА $r = -0,54$; $p < 0,001$). Не обнаружено зависимости КР в ПНА и ЗМЖА от возраста, пола, индекса массы тела, САД, ДАД, ЧСС, параметров систолической и диастолической функции ЛЖ (все – $p > 0,05$).

Коронарный резерв в ПНА и ЗМЖА, индивидуальный анализ. При индивидуальном анализе установлено, что КР в ПНА <2,0 имели 26 из 31 больных ИБС со стенозами ПНА >50%, и только 9 из 52 больных со стенозами ПНА $\leq 50\%$. Таким образом, чувствительность, специфичность, ППЦ и ОПЦ показателя КР <2,0 при диагностике

стенозов ПНА >50% составила 84%, 83%, 74% и 91%, соответственно, а диагностическая точность критерия – 85%. Гемодинамически значимыми, сопровождающимися снижением КР <2,0, были более половины (58%) стенозов ПНА 51-70% и все стенозы ПНА >70%. Поэтому в селективной группе больных со стенозами ПНА >70% чувствительность и ОПЦ критерия, основанного на оценке КР, повышалась до 100%.

Коронарный резерв <2,0 в ЗМЖА был зарегистрирован у 22 из 23 больных со стенозами ПКА >50% и только у 16 из 69 больных со стенозами ПКА ≤50%. Таким образом, КР в ЗМЖА <2,0 являлся предиктором стенозирования ПКА >50% с чувствительностью 96%, специфичностью 77%, ППЦ 58%, ОПЦ 98% и диагностической точностью 82%. Гемодинамически значимыми оказались все умеренные (51-70%) стенозы ПКА и 94% выраженных и значительных (>70%) стенозов.

Относительный КР у больных со сниженным КР в ПНА. С целью разграничения вклада макрососудистой и микрососудистой составляющих в снижение КР был проведен селективный анализ у больных с КР в ПНА <2,0 (n=35). Лица с изолированным поражением ПКА >50% были исключены из данного фрагмента исследования. На основании результатов ангиографии все больные были разделены на 3 подгруппы. Подгруппу А составили 15 больных с изолированным стенозом ПНА >50%. В подгруппу В были включены 11 больных со стенозами ПНА >50% и артерии, питающей ЗМЖА (ПКА или ОА) >50%. Подгруппа С была сборной и включала всех больных со стенозами ПНА и ПКА <50%: троих со стенозами ПНА и/или ПКА <50%, четверых – с микрососудистым поражением коронарного русла, и двоих клинически здоровых с ангиографически интактными артериями. Средний процент стенозирования ПНА был закономерно больше в подгруппах А и В, чем в С, составив 81±15%, 80±12% и 10±19%, соответственно (pA-C<0,001; pB-C<0,001 и pA-B>0,05).

Коронарный резерв в ПНА был снижен во всех подгруппах, хотя снижение оказалось более выраженным в подгруппах А и В, чем в С (1,31±0,41, 1,25±0,39 и 1,72±0,19 в подгруппах А, В и С, соответственно; pA-B=NS, pA-C<0,05, pB-C<0,05). Снижение КР в ЗМЖА диагностировано только в подгруппах В и С (2,60±0,77, 1,17±0,45 и 1,65±0,38 в подгруппах А, В и С, соответственно; pA-B<0,001, pA-C<0,01, pB-C=NS). Поэтому относительный КР в подгруппе А был значительно ниже, чем в В и С (0,55±0,26, 1,13±0,42 и 1,10±0,32 в подгруппах А, В и С, соответственно, pA-B<0,001, pA-C<0,01, pB-C=NS).

Для определения уровня относительного КР, способного выявлять макрососудистое поражение ПНА >50% мы провели ранжирование показателя в диапазоне от 0,55 до 0,95 с шагом, равным 0,05, рассчитав чувствительность, специфичность, ППЦ, ОПЦ и диагностическую точность каждого из значений. Значение относительного КР <0,80 продемонстрировало оптимальное сочетание чувствительности (87%), специфичности (100%), ППЦ (100%), ОПЦ (91%) и диагностической точности (94%) при выявлении поражения эпикардальных сегментов ПНА >50% у больных со сниженным (<2,0) КР в ПНА. По данным индивидуального анализа отношение «КР в ПНА / КР в ЗМЖА» <0,80 обнаружено у 13 из 15 больных подгруппы А и ни у одного больного подгрупп В и С.

Суммируя факты, выявленные в данном разделе, следует сказать, стенозы ПНА >50% и ПКА >50% приводят к снижению КР дистальнее зоны стеноза пропорционально степени стенозирования артерии по диаметру. КР для ПНА <2,0 при трансторакальной неконтрастной доплерографии является чувствительным и специфичным маркером стенозирования ПНА >50%, а КР для ЗМЖА <2,0 – признаком стенозирования ПКА >50%. Критерий обладает очень высокой отрицательной предсказывающей ценностью для обоих сосудов, позволяя достаточно убедительно исключить гемодинамически значимое стенозирование при нормальных ($\geq 2,0$) значениях показателя. Стенозы ПНА и ПКА >70% являются гемодинамически значимыми в 97% случаев, стенозы 51-70% – в 71% случаев. Несмотря на то, что в большинстве случаев снижение КР свидетельствует о макрососудистом поражении МКА (гемодинамически значимых коронарных стенозах), в ряде случаев снижение КР <2,0 может быть зафиксировано у больных со стенозами <50%, микрососудистыми изменениями коронарного русла или лиц с множественными факторами риска ИБС. В группе с КР в ПНА <2,0 разграничить вклад макро- и микрососудистого звеньев в снижение КР позволяет дополнительный расчет показателя относительного КР, при этом отношение «КР ПНА/КР ПКА» <0,80 с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о наличии макрососудистого (стеноза >50%) гемодинамически значимого поражения.

1.3.5 Сравнительная оценка электрокардиографических данных, визуальных нарушений локальной сократимости и резерва в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях при стресс-эхокардиографии с

дипиридамолом как предикторов стенозирования передней нисходящей и правой коронарных артерий >50%

Сравнение возможностей стресс-ЭхоКГ, комбинирующей оценку ЭКГ-изменений, НЛС, КР в ПНА и ЗМЖА при выявлении стенозов ПНА и ПКА >50%, с возможностями стандартного теста, оценивающего ЭКГ-изменения и НЛС, и стандартного теста, дополненного оценкой КР изолированно в ПНА, выполнено у 108 больных (ср. возраст 50 ± 11 лет, 87 мужчин, 21 женщин) со стенокардией напряжения I–III функционального класса, вероятной стенокардией или безболевым ишемией миокарда, направленных для проведения КАГ.

Выполнимость стресс-теста с дипиридамолом с одновременной оценкой НЛС и КР в ПНА и ПКА. Адекватная оценка ЭКГ, НЛС в бассейне кровоснабжения ПНА и оценка КР в ПНА была возможна у 97 из 108 (90%) больных. У 5 больных не удалось оценить движение сегментов в области верхушки ЛЖ на пике стресс-теста, у 6 – зарегистрировать КР в ПНА. Оценка ЭКГ, НЛС в бассейне кровоснабжения ПКА и КР в ЗМЖА была успешно выполнена у 90 из 108 (83%) больных: в 5 случаях была некачественно визуализирована задняя стенка ЛЖ, в 13 – не удалось оценить КР в ЗМЖА.

Данные коронарной ангиографии. По данным КАГ, из 187 доступных исследованию ПНА и ЗМЖА стенозирование >50% было суммарно обнаружено в 56, при этом однососудистое поражение диагностировано в 39% случаев. Стенозирование 50-70% зафиксировано для 19 из 56 (34%) пораженных артерий, стеноз 71-90% – для 17 (30%) и >90% – для 20 (36%).

Анализ НЛС. Появление зон с НЛС в бассейнах кровоснабжения ПНА и ПКА обнаружено в 30 случаях. Нарушения локальной сократимости показали весьма умеренную чувствительность и высокую специфичность при диагностике стенозов ПНА и ПКА >50% (таблица 7). Чувствительность теста закономерно незначительно повышалась при совместном анализе НЛС и ишемических изменений на ЭКГ, составив для бассейна ПНА 62%, ПКА 64%, для бассейна обеих артерий 63% при специфичности 84%, 91% и 88%, соответственно.

КР при диагностике стенозов >50%. Сниженный КР в ПНА и/или ЗМЖА выявлен в 48 случаях. КР в ПНА у лиц со стенозами ПНА >50% был равен $1,51 \pm 0,64$, у лиц без стенозов – $2,69 \pm 0,87$ ($p < 0,001$), КР в ЗМЖА у лиц со стенозами ПКА >50% – $1,35 \pm 0,57$, у лиц без стенозов – $2,52 \pm 0,81$ ($p < 0,001$). КР <2,0 показал высокую чувствительность и хорошую специфичность при диагностике стенозов ПНА и ПКА >50% (таблица 7).

Совместная оценка КР, НЛС и ЭКГ. Конкордантные результаты двух тестов (оценки НЛС и КР) получены в 74% случаев для бассейна ПНА и 68% случаев для бассейна ПКА. Выявлена тесная обратная взаимосвязь между ИНЛС в бассейне ПНА и КР в ПНА ($r=-0,43$, $p<0,001$), а также ИНЛС в бассейне ПКА и КР в ЗМЖА ($r=-0,52$, $p<0,001$). Дополнительное определение КР в ПНА и ЗМЖА при стандартной стресс-ЭхоКГ не приводило к повышению диагностической точности теста при выявлении стенозов ПНА и ПКА $>50\%$ (81% для НЛС, 82% для КР в ПНА и ЗМЖА и 80% для комбинации методов) (таблица 7). Однако оно сопровождалось статистически значимым повышением чувствительности (54% для НЛС, 63% для ЭКГ+НЛС, 86% для КР в ПНА и ЗМЖА и 91% для комбинации методов) и отрицательной предсказывающей ценности теста (82% для НЛС, 85% для ЭКГ+НЛС, 93% для КР и 95% для комбинации методов) при небольшой утрате специфичности. Комбинированный тест с анализом ЭКГ, НЛС и КР в обеих артериях имел преимущества не только перед стандартной стресс-ЭхоКГ с оценкой ЭКГ и НЛС, но и перед стресс-ЭхоКГ с дополнительной оценкой КР только в ПНА в виде дополнительного повышения чувствительности (таблица 7). Это было обусловлено улучшением диагностики однососудистого стенозирования ПКА, при котором стандартная стресс-ЭхоКГ выявляла только половину всех случаев поражения (50% для НЛС+ЭКГ и 83% при добавлении оценки КР) (таблица 6). Кроме того, одновременная оценка изменений ЭКГ, НЛС и КР в ПНА и ЗМЖА, по сравнению со стандартной стресс-ЭхоКГ, улучшала диагностику умеренного стенозирования артерий (чувствительность 47% для НЛС+ЭКГ и 79% НЛС+ЭКГ+КР), особенно ПКА.

Суммируя вышесказанное, проведение стресс-ЭхоКГ-исследования с дипиридамолом, интегрированного с одновременной оценкой коронарного резерва в ПНА и ЗМЖА, было возможно у большинства диагностических больных. Комбинированный тест служил полезным инструментом при диагностике стенозов $>50\%$ в бассейнах ПНА и ПКА, обладающим более высокой чувствительностью и отрицательной предсказывающей ценностью, чем стандартная стресс-ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ с оценкой КР только в ПНА.

Таблица 7 – Параметры системной, коронарной гемодинамики и коронарный резерв в пораженной коронарной артерии (ПНА или ПКА) при стресс-тесте с дипиридамолом до и после ЧКВ: групповой анализ

Показатели	До ЧКВ			После ЧКВ		
	покой	дипиридамолом	$\Delta\%$	покой	дипиридамолом	$\Delta\%$
Показатели системной гемодинамики						
ЧСС, уд/мин	57±8	81±14***	42±18	58±5	79±6***	36±7
САД, мм рт.ст.	117±13	124±20*	6±10	113±14	119±16*	5±6
ДАД, мм рт.ст.	65±5	66±9	1,3±15	62±8	63±10	1,5±14
Показатели коронарного кровотока в пораженной артерии (ПНА или ПКА)						
V_{p_s} , см/с	16±6	20±9		14±4	24±8**	
V_{m_s} , см/с	12±6	17±7		11±3	18±6**	
VTI_s , см	3,8±1,7	5,0±2,2		3,4±0,9	5,8±2,2**	
AT_s , мс	120±47	125±25		109±17	112±36	
V_{p_d} , см/с	41±21	46±16	28±52	24±6#	59±13#***	153±37###
V_{m_d} , см/с	31±16	36±13	31±52	18±4#	44±9***	146±38###
VTI_d , см	17,2±7,7	16,5±6,6	2±36	11,4±2,5	20,1±4,6#***	84±25###
AT_d , мс	151±49	117±62*	-20±38	157±31	125±30	-17±24
КР	1,28±0,52			2,53±0,37###		

Примечание:

1) * отмечены статистически значимые различия между показателем в покое и на пике гиперемии: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$;

2) # отмечены статистически значимые различия с соответствующим показателем до ЧКВ: # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$;

3) V_{p_s} , V_{p_d} – пиковая систолическая и диастолическая скорости коронарного кровотока, соответственно, V_{m_s} , V_{m_d} – средняя систолическая и диастолическая скорости, VTI_s , VTI_d – интеграл скорости кровотока в систолу и диастолу, AT_s , AT_d – время ускорения кровотока в систолу и диастолу, КР – коронарный резерв.

Повышение чувствительности теста происходило за счет обнаружения регионального дефицита кровотока у больных с отрицательными результатами исследования по критериям НЛС и ЭКГ и было обусловлено, в первую очередь, улучшением диагностики умеренных (50-70%) стенозов ПНА и ПКА и однососудистого

поражения артерий. Алгоритм интерпретации стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом, интегрирующей оценку НЛС и КР в ПНА и ЗМЖА, представлен на рисунке 3.

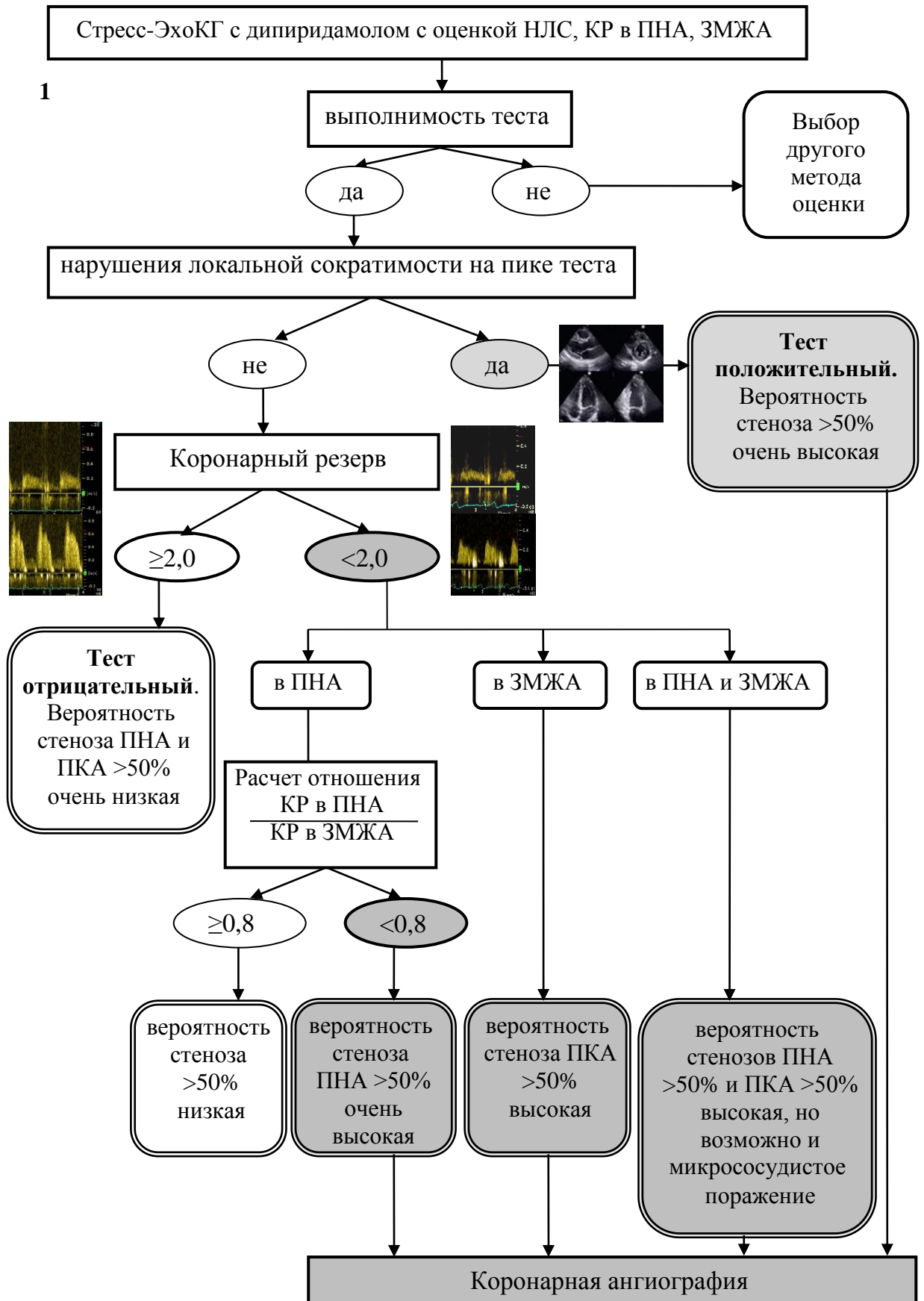


Рисунок 3 – Алгоритм диагностики гемодинамически значимых стенозов при стресс-эхокардиографии с дипиридамолом, интегрированной с оценкой коронарного резерва в ПНА и ЗМЖА

1.3.6 Коронарный резерв в дистальных отделах передней нисходящей и задней межжелудочковой артерий как критерий эффективности интракоронарных интервенционных вмешательств

Изучение динамики коронарного кровотока и КР в ПНА и ЗМЖА с помощью ТТЭхоКГ до и на 6-9 сутки после ЧКВ в ПНА и ПКА выполнено у 14 больных (ср.возраст 55 ± 6 лет, 13 мужчин, 1 женщина) со стенокардией напряжения II–III функционального класса и однососудистым поражением (стеноз $82\pm 14\%$) одного сегмента ПНА (9 больных) или ПКА (5 больных).

Переносимость дипиридамола. Переносимость дипиридамола в группе была удовлетворительной. Выраженных побочных эффектов не зафиксировано. Мягкие и умеренные побочные эффекты, подобно головной боли, одышке, психоэмоциональному напряжению, выявлены у 8 из 14 больных (57%).

Возможность оценки коронарного кровотока и КР. Адекватный спектр коронарного кровотока в пораженном сосуде в покое и на пике гиперемии до и после ЧКВ получен у 13 из 14 больных (93%).

КР до ЧКВ. До интервенционного лечения прирост систолических и диастолических скоростей кровотока в пораженной артерии после введения дипиридамола был небольшим и статистически незначимым, поэтому уровень КР в целом по группе оказался низким (табл. 1.7). Снижение уровня КР $< 2,0$ в стенозированной артерии на фоне регулярной кардиоактивной терапии выявлено у 12 из 13 (92%) больных.

Коронарный кровоток и КР после ЧКВ. После успешного ЧКВ обнаружено статистически значимое снижение параметров диастолической фазы коронарного кровотока в состоянии покоя и более выраженное их увеличение на пике гиперемии по сравнению с тестом, выполненным до вмешательства, что послужило причиной повышения КР в пораженном сосуде после успешной реваскуляризации (таблица 7).

По данным индивидуального анализа, нормализация КР ($\geq 2,0$) зафиксирована у 11 из 12 больных с исходно сниженным уровнем показателя. После успешного стентирования КР оставался сниженным ($< 2,0$) только у 1 больной со стенозом $> 90\%$. Нормализация ($\geq 2,0$) исходно сниженного уровня КР в пораженном сосуде к 6-9 суткам после вмешательства служила критерием эффективной ЧКВ в ПНА или ПКА с чувствительностью 91,7% и специфичностью 100%. Близкие значения чувствительности (92,3%) и специфичности (100%) были получены в том случае, когда в качестве маркера

успешного ЧКВ использовали не динамику КР, а нормальный уровень показателя ($\geq 2,0$) к 9 суткам после операции.

Суммируя все сказанное выше, ЧКВ у большинства больных приводило к восстановлению функции успешно реваскуляризированной ПНА и ПКА к 6-9 суткам после вмешательства, что отражалось в нормализации КР. Сниженный уровень КР ($< 2,0$) сохранялся только единичных случаях, при исходном стенозировании сосуда $> 90\%$. Значение КР $\geq 2,0$ на 6-9 сутки после ЧКВ служило маркером успешной реваскуляризации с чувствительностью 92% и специфичностью 100%. В связи с этим, трансторакальное доплерографическое исследование КР следует признать точным неинвазивным и недорогим методом мониторинга ранней эффективности БАП и стентирования ПНА и ПКА.

Таким образом, в результате выполненного комплексного неинвазивного ультразвукового исследования коронарной артериальной гемодинамики и коронарного резерва у здоровых лиц и больных ИБС получены новые сведения, которые существенно расширяют наши знания в вопросах клинической физиологии и патофизиологии коронарного кровообращения, включая особенности ламинарного, турбулентного и коллатерального коронарного кровотока и механизмы формирования ишемии миокарда. Кроме того, они позволяют предложить для внедрения в практику принципиально новый трансторакальный доплерографический подход для диагностики патологии коронарных артерий при атеросклерозе. Будучи недорогим, неинвазивным и не сопряженным с лучевой нагрузкой методом исследования, трансторакальная эхокардиография, безусловно, имеет перспективы применения в практике. В частности, ТТЭхоКГ, выполняемая в состоянии покоя, может быть использована в качестве скринингового неинвазивного метода диагностики коронарных стенозов и окклюзий отдельных локализаций. Оценка относительного коронарного резерва при фармакологической стресс-эхокардиографии может помочь в разграничении вклада макрососудистой и микрососудистой составляющих в развитие коронарной недостаточности у больных ИБС и вынести более обоснованное мнение о гемодинамической значимости стенозирования и необходимости реваскуляризации миокарда. Стресс-эхокардиография с дилпиридамом, дополненная оценкой коронарного резерва в магистральных коронарных артериях, может позволить диагностировать стенозы магистральных коронарных стенозов $> 50\%$ с более высокой чувствительностью, чем стандартная стресс-эхокардиография, особенно у отдельных групп пациентов (с однососудистым поражением, у молодых больных).

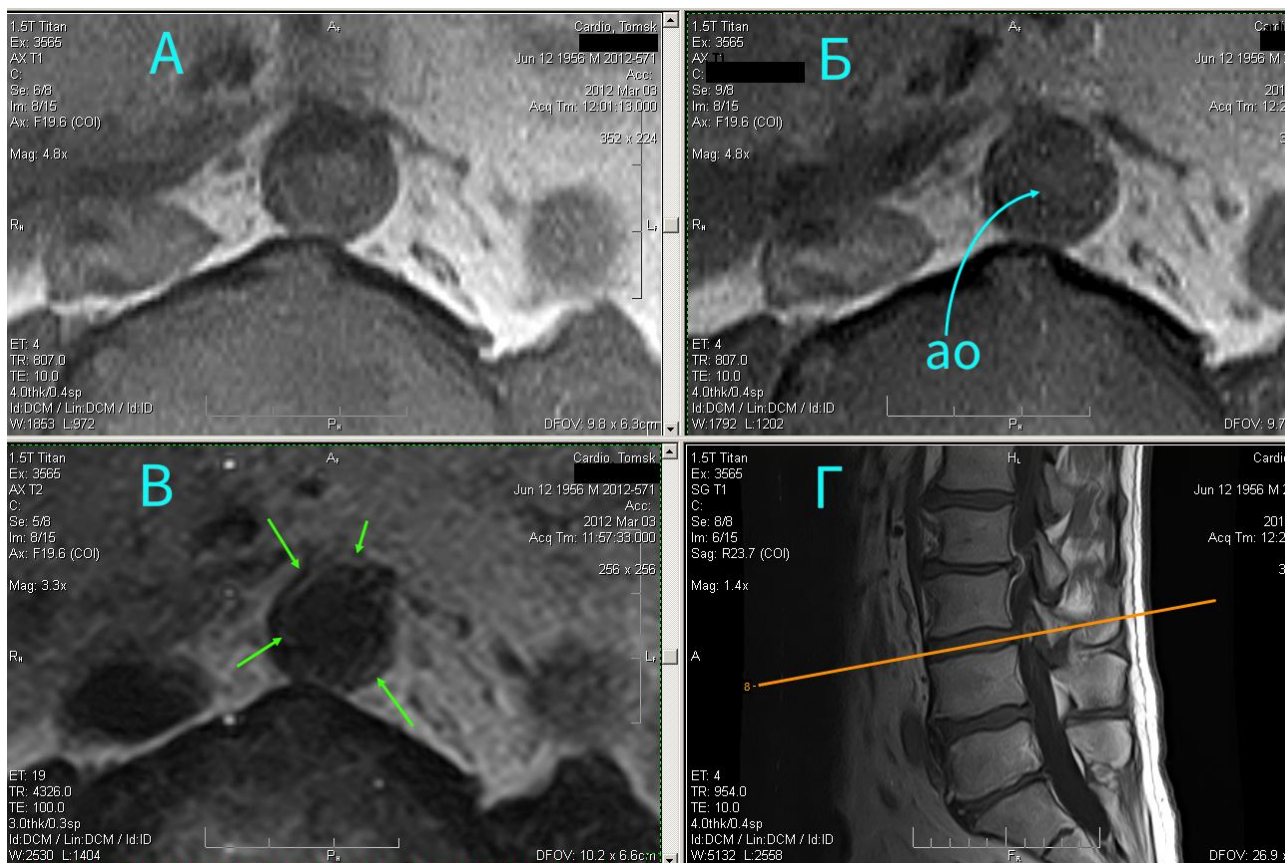
Динамическая доплерографическая оценка коронарного кровотока и резерва может быть полезным инструментом оценки эффективности различных лечебных стратегий (медикаментозных, баллонной ангиопластики и стентирования) у больных ИБС.

Основными областями применения полученных знаний являются кардиология, кардиохирургия, внутренние болезни, эндоваскулярная хирургия, лучевая диагностика, функциональная диагностика, ультразвуковая диагностика, патологическая физиология.

1.3.7 Магнитно-резонансная томография аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке тяжести ее атеросклеротического поражения и прогнозировании периферических окклюзионно - тромботических артериальных осложнений

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

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



А и Б — МР-томографические срезы с охватом поперечника аорты, на уровне межпозвонкового диска L3-4, в T1-взв. спин-эхо режиме, до (А) и после (Б) парамагнитного контрастного усиления Оптимарком (15 мл 0,5М раствора на 75 кг массы тела). Просвет аорты на этом уровне отмечен изогнутой стрелкой с указателем Ао. В — томосрез в T2-взв. режиме на том же уровне, Г — расположение плоскости среза — на уровне и по ходу плоскости сегмента (межпозвонкового диска) L3-4. Хотя признаки липидной инфильтрации аортальной стенки в минимальной степени присутствуют, как показано стрелками на 1В, утолщения стенки нет (толщина стенки аорты 3,8 — 4,1 мм), а интенсивность накопления парамагнетика в стенке аорты при парамагнитном контрастировании (рис 1.4. Б) визуально неразличима; ИУ = 1,09.

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

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

пациентов с ИУ < 1,21 при МРТ с парамагнитным контрастным усилением стенки аорты признаков ишемии нижних конечностей не развилось.

На рисунке 5 представлен типичный пример такого клинического случая, описывающий картину накопления контраста парамагнетика в стенке аорты у пациента, проходившего первоначально обследование по поводу остеохондроза поясничного отдела позвоночника, при этом МР-томографическое исследование проводилось с внутривенным введением контраста парамагнетика. При описании состояния межпозвонковых дисков в аксиальной проекции, на себя обратило внимание состояние брюшной аорты и бедренных артерий. Несмотря на то, что пациент к этому моменту постоянно получал терапию статинами (аторвастатин в дозе 20-40 мг/сут, розувастатин в дозе 10-25 мг/сут), и кардиомагнил в стандартной дозировке, атеросклеротические изменения стенки аорты были очевидны, а степень стеноза ее на уровне диска L2-L3 составила по просвету до 45 %. Далее в каудальном направлении также определялось прогрессирующее сужение просвета аорты: в области диска L3-L4 – стеноз до 65 %, в области L4-L5 в левой бедренной артерии – до 70%. При анализе T1-взв МРТ-изображений после контрастного усиления (рисунке 5.), на аксиальных срезах в области атеросклеротически измененной брюшной аорты (на уровне сегмента L2-3) визуализируется накопление контраста в стенке аорты, соответствующее гиперваскуляризированным участкам стенки аорты . Впоследствии по поводу внезапно развившегося тромбоза подвздошной артерии слева пациент был экстренно оперирован с протезированием — двусторонним аортобедренным шунтированием. Представлены МР-томографические срезы с охватом поперечника аорты, на уровне межпозвонкового диска L2-3, в T1-взв. спин-эхо режиме, до (А, в) и после (Б,Г) парамагнитного контрастного усиления Оптимарком (20 мл 0,5М раствора на 100 кг массы тела). На рисунке 5.Д — томосрез в T2-взв. режиме на том же уровне, Е — расположение плоскости среза — на уровне и по ходу плоскости сегмента (межпозвонкового диска) L2-3. На T2-взв изображении (рисунок 5.Д) определяются признаки выраженной липидной инфильтрации аортальной стенки, на всех томосрезах очевидно выраженное утолщение стенки (толщина стенки аорты 6,2 — 7,5 мм), а интенсивность накопления парамагнетика в стенке аорты при парамагнитном контрастировании достоверно повышена (рис 1.5. Б,Г) ; ИУ = 1,32.

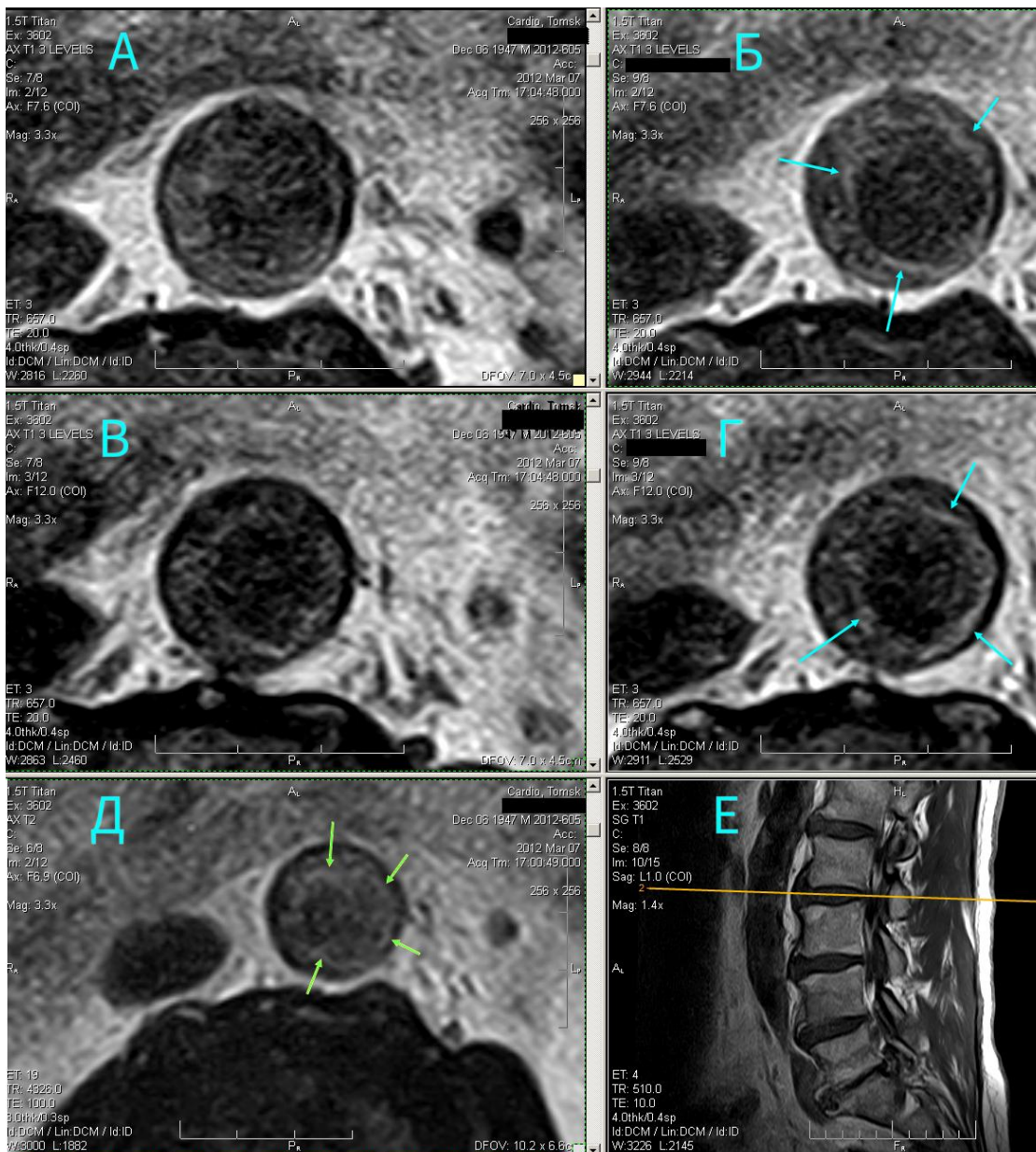


Рисунок 5 – Картина МР-томографического исследования аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением у пациента с обширным прогрессирующим атеросклерозомс аорты и нарастанием симптомов перемежающейся хромоты, приведшей к острому тромбозу подвздошной артерии слева и повлекшей экстренное аортобедренное двустороннее шунтирование, это обострение случилось спустя 1 год и 4 мес после момента проведения МРТ

Атеросклероз аорты — главного артериального сосуда человека как правило сопутствует атеросклеротическим поражениям ее важнейших ветвей [57], причем, по мнению многих морфологов, не просто сопутствует им, а предшествует и лежит в их

основе [84]. Однако диагностика, в особенности ранняя диагностика атеросклеротических поражений аорты, до того, как развивается стенозирование ее просвета или расслойка стенки, остается далекой от повседневной кардиоангиологической клинической практики, поскольку, в первую очередь не имеет такого спектра диагностических методов, какие детально разработаны для диагностики атеросклеротической патологии коронарных, подвздошных и сонных артерий [53]. СРКТ-ангиография является высокочувствительным и специфичным методом выявления стенозов собственно просвета аорты и острой патологии стенки — в первую очередь ее аневризматической трансформации и осложняющей аневризму расслойки [69]. Ультразвуковое чреспищеводное исследование аорты до сих пор не используется широко, а методика его проведения трудна и для пациента весьма неприятна [20]. Поэтому показанная недавно возможность использования для диагностики поражения стенки аорты при распространенном атеросклерозе магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием [85], выглядит в этом отношении потенциально весьма полезной перспективной. Однако практическое значение исследования аорты с парамагнитным контрастным усилением пока неясно. Представленные здесь результаты позволяют уверенно утверждать, что такая патофизиологически обоснованная визуализационная характеристика атеросклероза аорты обладает прогностическим значением в отношении последующих ишемических осложнений в ветвях пораженной аорты, в нашем исследовании — нижних конечностей. Можно оценочно предполагать, что у пациентов с показателями толщины стенки более 7 мм, внутреннем просвете менее 12 мм и высокоинтенсивным индексом усиления при парамагнитном контрастировании ($IУ > 1,3$) повышена вероятность прогрессирования атеросклероза сосудов нижних конечностей и формирования окклюзионных ишемических осложнений.

Механизм парамагнитного контрастного усиления аортальной стенки при ее атеросклеротическом поражении, вероятно, тот же, что и при других локализациях атеросклеротического процесса. Поскольку для случая каротидной бляшки было показано, что интенсивность накопления контраста-парамагнетика и интенсивность неоваскулогенеза прямо связаны [61], и в свою очередь определяют риск НМК [63], рационально полагать, что и для аорты связь между ИУ и риском развития ишемии нижних конечностей имеет тот же механизм.

Кроме того, поскольку исследование носило ретроспективный характер, и было сконцентрировано на самом факте взаимосвязи «контрастное усиление аортальной стенки

— критическая ишемия нижних конечностей» пока нет данных о деталях взаимосвязи картины с показателями биохимических характеристик атеросклероза. Такое изучение взаимосвязи между показателями ИУ и уровнями холестерина, липопротеинов различных фракций и клеточных и иммунных механизмов атеросклероза аорты и ее ветвей представляет несомненный интерес.

1.3.8 МР-томографическая визуализация стенки коронарных артерий с парамагнитным контрастным усилением у пациентов с острым коронарным синдромом

В целом, по данным непрерывного контроля ЭКГ - у 16 пациентов исследование было выполнено на фоне синусового ритма с ЧСС 59 — 81 1/мин, а у семи — на фоне фибрилляции предсердий, с ЧСС 76 — 114 1/мин.

Пример T1-взв спин-эхо изображения МР-томографического исследования с подавлением жира, проведенного у пациента контрольной группы без признаков коронарных стенозов, но с воспалительными изменениями миокарда, приведен на рисунке 6. Можно видеть, что несомненное накопление парамагнетика в толще собственно миокарда не сопровождалось как таковым накоплением парамагнетика и контрастным усилением по ходу КА. Индекс усиления интенсивности T1-взв. изображения для области собственно поврежденного миокарда при этом составлял у контрольных пациентов без контрастного усиления коронарных артерий: ИУ = $1,63 \pm 0,11$ (n=7), а объем включения составлял у них 4 - 13,5 см³ ($6,2 \pm 2,1$). В T1-взвешенном спин-эхо режиме, по короткой оси, на уровне ниже клапанного кольца у пациента с обострением хронического миокардита. Визуализируется отсутствие достоверного контрастного усиления в области расположения КА, в частности левой огибающей (область отмечена тонкими стрелками), а также типичное для некоронарогенных повреждений при миокардите включение парамагнитного контрастного препарата в средних отделах боковой стенки левого желудочка (отмечено толстой стрелкой). Визуальная картина со стороны собственно миокарда при остром инфаркте, вызванном критическим стенозом или окклюзией КА, имела вид, типичный для ишемического повреждения, как например представлено на рисунке 7 для клинического случая инфарктного повреждения передней стенки и дистальной части межжелудочковой перегородки, при одновременно хорошо видимом контрастном усилении стенки инфаркт-связанной - передней нисходящей артерии. В целом у таких пациентов, как правило, отмечалось обширное, соответствующее объему

поврежденной ткани, включение парамагнетика в толщу миокарда, визуализируемое как в T1-взвешенном спин-эхо режиме с подавлением изображения жира (рисунок 8 б), так и в режиме «инверсия — восстановление» - с черным интактным миокардом. Объем включения парамагнетика в миокард не был статистически значимо связан ($p > 0,5$) с степенью стенозирования КА. Наблюдалось интенсивное накопление контраста по ходу стенки инфаркт-связанной КА, на протяжении 19 — 31 мм (24 ± 4 мм). Величина индекса усиления ИУ составляла у них $1,57 \pm 0,09$ для области собственно инфаркта миокарда, и ИУ = $1,87 \pm 0,12$ для области стеноза в инфаркт-связанной КА. По длинной оси в двухкамерной позиции у пациента с тромбозом передней нисходящей КА в средней трети, успешно реканализированного в результате догоспитального тромболизиса.. ИРТ в T1-взв. спин-эхо режиме с подавлением жира, спустя 12 мин после введения парамагнитного контрастного препарата.

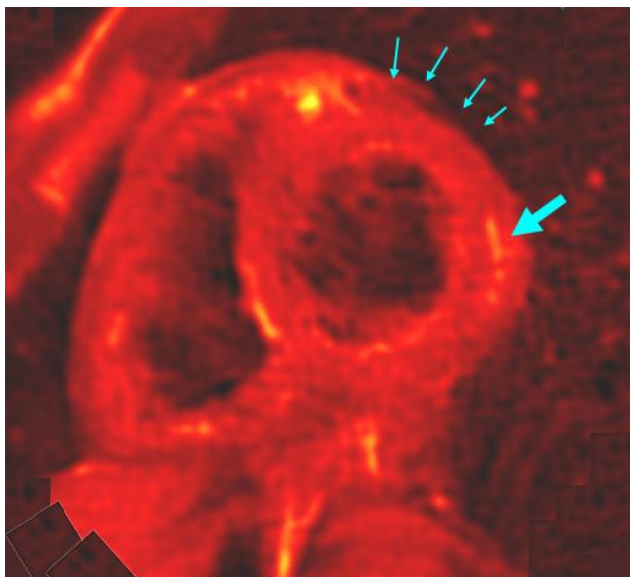


Рисунок 6 – МР-томограмма сердца с контрастным усилением

По величине объема повреждения миокарда обследованные нами пациенты с стенозом КА и инфарктом на фоне «чистых» КА достоверно не отличались — он составил соответственно $14,5 \pm 2,6$ см³ и $13,8 \pm 3,5$ см³ ($p > 0,1$).

В тех случаях, когда инфаркт миокарда развивался у пациентов с коронарографически проходимыми стенозированным не более, чем на 40% артериями (рисунке 9 и 12), собственно инфарктное повреждение на МР-томограммах с контрастным усилением также было вполне однозначным как при исследованиях в T1-взв. спин-эхо

режиме с подавлением жира, так и в режиме инверсия — восстановление с обнулением интенсивности здорового миокарда (рисунок 8 б, в; рисунок 11 а, б). При этом индекс усиления интенсивности в T1-взв. спин-эхо режиме с подавлением жира составлял при контрастном усилении, соответственно для области инфаркта ИУ = $1,68 \pm 0,14$, а для инфаркт - связанной коронарной артерии достоверно большие величины — ИУ = $2,67 \pm 0,21$ (в пределах 1,58 — 5,89). Таким образом, интенсивность контрастного усиления изображения инфаркт-связанных КА при инфаркте без критического коронарного стеноза даже превышало наблюдаемое при ОИМ на фоне критического стеноза ветвей левой КА.

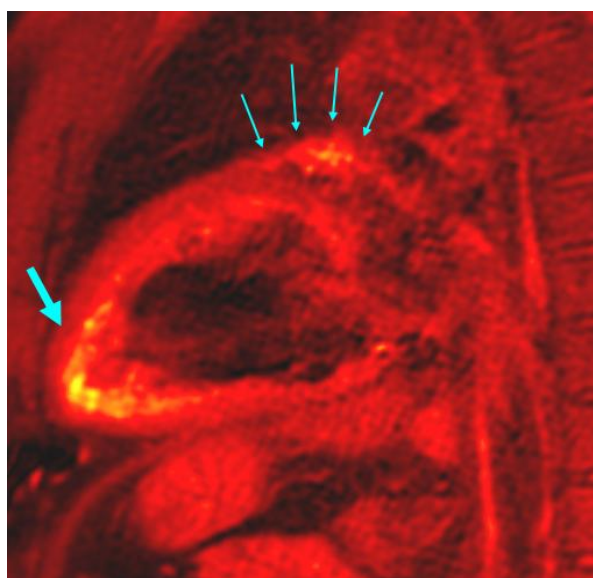
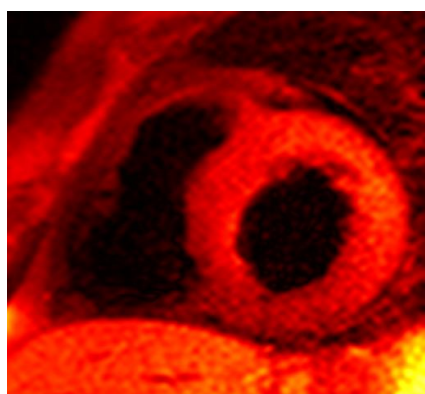
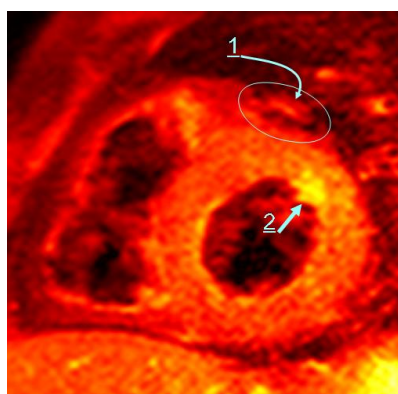


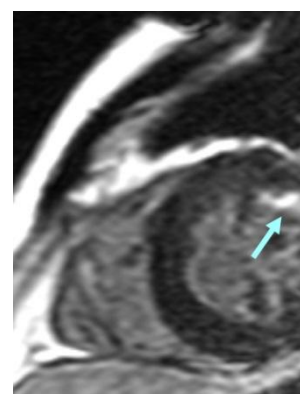
Рисунок 7 – Картина МР-томограммы левого желудочка сердца



а



б



в

Рисунок 8 – МР-томограммы сердца пациента. Б-я (59 лет) с клиникой острого

инфаркта миокарда, у которой после проведения внебольничного тромболитика и затем экстренной катетеризационной коронаровентрикулографии не было выявлено значимого стенозирования КА (см. рис. 1.9.). В связи с этим баллонная ангиопластика и стентирование не выполнялись. **а**- МР-томограмма в режиме T1-взв. спин-эхо с подавлением жира, по короткой оси, подклапанно - до проведения парамагнитного контрастирования. **б** - идентичная по расположению МР-томограмма в режиме T1-взв. спин-эхо по короткой оси подклапанно после парамагнитного контрастирования. Визуализируется патологическое включение парамагнетика в области расположения инфаркт-зависимой огибающей левой КА, отмечено стрелкой 1; а также включение в области повреждения собственно миокарда (стрелка 2). обращает на себя внимание также протяженное субэндокардиальное ишемическое включение парамагнетика по ходу перегородки и задней стенки, вне бассейна инфаркт-связанной артерии. **в** — изображение миокарда в режиме инверсия — восстановление с обнулением интенсивности здорового миокарда и максимумом -поврежденного, накапливающего парамагнетик. Стрелкой отмечена область накопления парамагнетика в зоне инфаркта, соответствует таковой на рис. 1.10. б



а

б

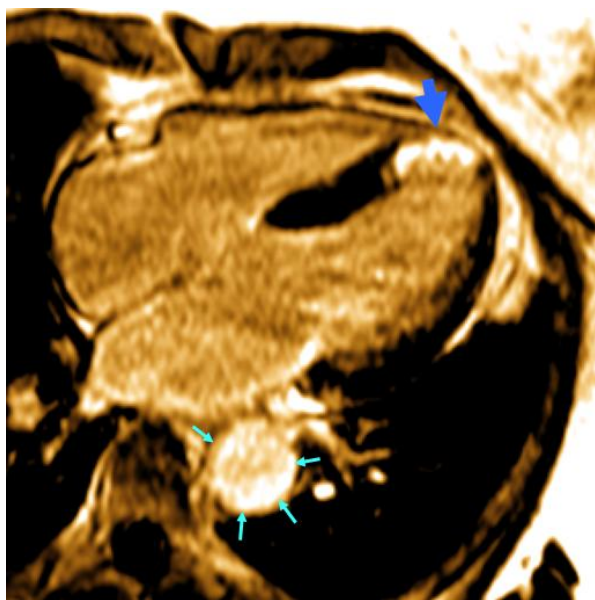
в

На изображениях селективной рентгеновской катетерной ангиографии ствола левой КА и передней нисходящей (а), огибающей (б) и правой (в) КА признаков критического инфаркт-индуцирующего стеноза не выявляется.

Рисунок 9 – Рентгеновские катетеризационные коронарограммы этого же пациента

Обращал на себя внимание также тот факт, что контрастное усиление изображения стенки сосуда отмечалось у этих больных и в области нисходящей аорты, как правило хорошо визуализируемой при исследовании сердца и в четырех-, и в двухкамерной проекции томосрезом МРТ. Пример такого включения отмечено (тонкие стрелки) на рисунке 10 а. Контрастное усиление соответствовало по анатомической локализации именно сосудистой артериальной (и в частности аортальной) стенке, а не сосудистому

пулу, что было очевидно благодаря достаточному анатомическому разрешению изображения и отсутствию усиления где либо в просвете крупных артерий и вен. Такая картина усиления аортальной стенки была отмечена нами в пяти случаях из 11 пациентов с инфарктом на фоне отсутствия критических стенозов и окклюзии КА.

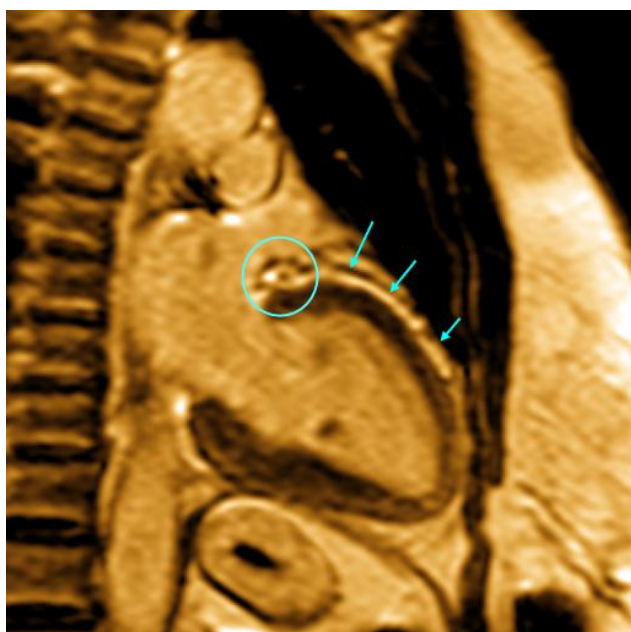


а

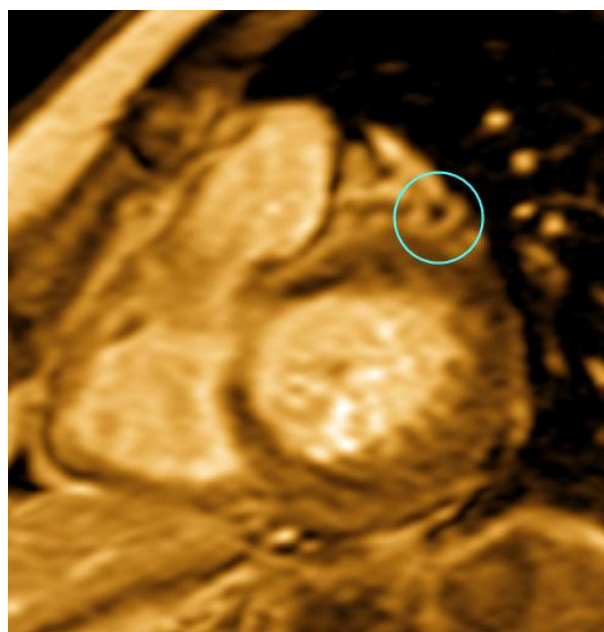


б

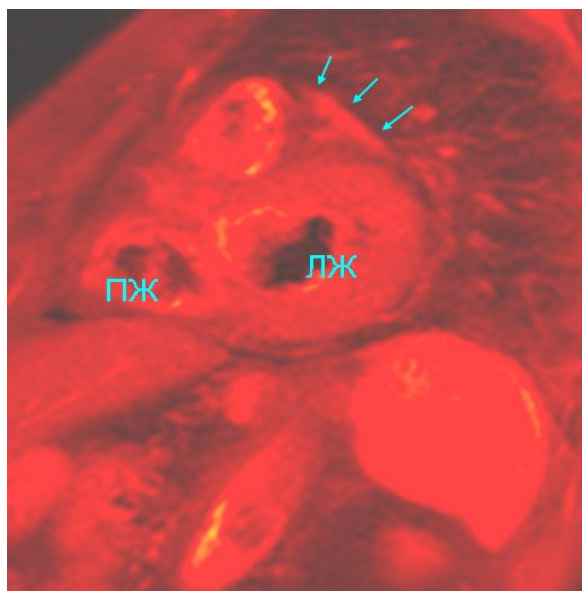
Рисунок 10 – Картина контрастного усиления области ишемического повреждения дистальной трети перегородки. При МР-томографическом исследовании с парамагнитным контрастным усилением у пациентки без признаков стенозирования КА. **а.** Срез по длинной оси в четырехкамерной позиции срез в режиме инверсия-восстановление с темным здоровым и интенсивным поврежденным миокардом. Ярко визуализируется при контрастном усилении и отмечена стрелкой область субэндокардиального протяженного ишемического повреждения в параапикальной части перегородки. Обращает на себя внимание высокоинтенсивное включение в стенку нисходящей грудной аорты — отмечено группой маленьких стрелок. **б.** Срез на том же уровне в T1-взв. спин-эхо режиме, с ЭКГ-синхронизацией. Также визуализируется парамагнитное контрастное усиление зоны субэндокардиального повреждения в области перегородки, отмечено стрелкой



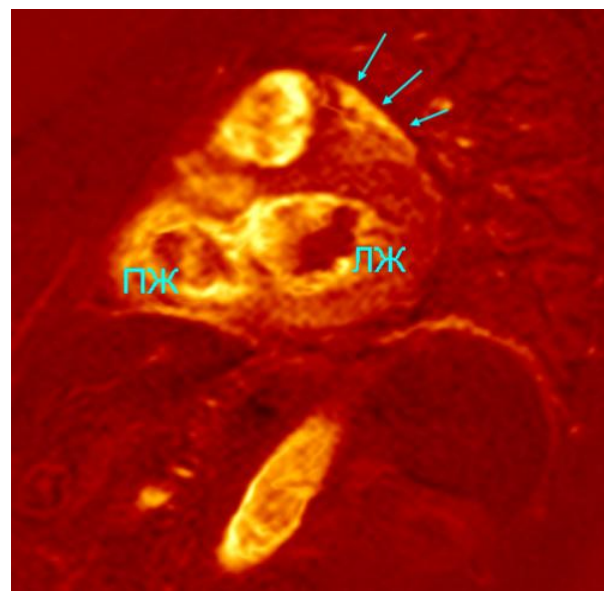
а



б



в



г

Рисунок 11 – Визуализация парамагнитного контрастного усиления стенок КА. У пациентки Т-вой при использовании режима инверсия-восстановление с темным здоровым и интенсивным поврежденным миокардом (**а, б**) и режима T1-взв. спин-эхо, с подавлением жира (**в, г**).

На рис. 1.11.а, б - визуализируется контрастное усиление стенок как передней нисходящей КА — на двухкамерном срезе левого желудочка по плоскости прохождения ПКА (рис.1.11.а), так и устья и проксимального участка левой огибающей КА (рис.1.11.б).

На рис.1.11.в — собственно T1-взв. спин-эхо изображение с подавлением жира, с парамагнитным контрастным усилением, по короткой оси, на уровне клапанного кольца — прохождения начального участка левой огибающей КА. На рис. 1.11.г —

разностное изображение в этом режиме, как «контрастированное — исходное», на котором визуализируются только зоны накопления контрастного препарата. Включение парамагнетика в стенку левой огибающей КА отмечено стрелками.



а

б

в

При селективной рентгеновской катетерной ангиографии ствола левой КА и передней нисходящей (а), огибающей (б) и правой (в) коронарных артерий признаков критического инфаркт-индуцирующего стеноза или окклюзии не отмечено, в частности в бассейне передней нисходящей артерии и ее ветвей.

Рисунок 12 – Рентгеновские катетеризационные коронарограммы

Таким образом, при остром инфаркте миокарда, как при критическом коронарном стенозе, так и при развитии инфарктирования на фоне гемодинамически «чистых» венечных артерий, при МР-томографии с парамагнитным контрастным усилением отмечается достоверное контрастирование стенки инфаркт-связанной артерии, а в части случаев — также и стенки нисходящей грудной аорты.

Оценка состояния сосудистой стенки артерий сосредоточивает на себе большое внимание еще с того момента, как Вирхов и Рокитанский [64] впервые описали патологоанатомические характеристики атеросклеротических поражений стенок крупных артерий и аорты, с самого начала уделив особенное внимание роли воспалительной компоненты в атеросклерозе как патологическом процессе. Однако, и ими, и в последующем другими исследователями вплоть до А.Л.Мясникова и Е.И.Чазова [64, 65] основное внимание уделялось состоянию эндотелия, субэндотелиальной аккумуляции холестерина и липопротеинов, но не средних — гладкомышечных — слоев артериальной стенки и тем более не их микроваскуляризации. Постулировалось, что проникновение

липидов и других патологических компонент в бляшку происходит преимущественно со стороны просвета артерии [64]. В значительной степени это было обусловлено полным отсутствием в практике вплоть до 1990-х гг. надежных средств визуализации состояния стенки коронарных артерий.

Первоначальное предположение о необходимости использования именно МРТ с парамагнитным контрастированием в диагностике состояния сосудистой стенки у пациентов с сочетанием гипертонической болезни и атеросклероза было высказано еще в 1990 г [86]. В последующем это предположение было реализовано для сонных артерий, как более доступных исследованию, и в частности удалось доказать, что и при атеросклеротическом стенозе сонных артерий, и при внешней компрессии позвоночных артерий накопление контраста-парамагнетика в стенке сосуда наряду с бляшкой сопровождается повышенным риском ишемического инсульта [60]. Представленные здесь данные показывают, что и для случая коронарных артерий и миокарда взаимоотношение парамагнитного контрастного усиления стенки артерии и факта ишемического повреждения сердечной мышцы сходно. В частности, при остром инфаркте миокарда на фоне гемодинамически «чистых» коронарных артерий степень усиления, судя по величинам ИУ у наших пациентов, оказывается как минимум не уступающей таковой при стенозирующем атеросклерозе с формированием бляшки и вызывает такое же по объему повреждение миокарда. Напротив, при первичном воспалительном поражении сердечной мышцы — коронарное контрастное усиление не выявляется. Предположения такого рода высказывались достаточно давно [87], но детальное инструментальное подтверждение патофизиологической концепции оказывается возможным получить только с помощью МРТ венечных артерий с контрастным усилением.

Фактически обоснованно говорить о синдроме, включающем в себя сочетание интенсивного контрастирования сосудистой стенки коронарной артерии, и повреждения миокарда в зависимом от этой артерии регионе миокарда, эффективно визуализируемом и при T1-взвешенном спин-эхо томографическом исследовании, и в режиме «обнуленного» по интенсивности изображения миокарда.

Очевидно, что полное клиническое значение представленного синдрома еще предстоит выяснить. Эта работа, с накоплением полноценного массива лабораторных и клинических данных, позволяющих достаточно полно оценить взаимосвязь наблюдаемой картины контрастного усиления стенки артерии с особенностями клинического течения коронарной ишемии, уровнем холестерина и липопротеинов крови, маркерами

воспалительной реакции и состоянием нейтрофилов, лимфо- и моноцитов, ведется в настоящее время. Но уже по представленным здесь результатам обоснованно полагать, что инфарктирование миокарда на фоне отсутствия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий является следствием воспалительного повреждения стенки артерии, так же, как это наблюдается при других формах ангиитов и васкулитов с аутоиммунным компонентом [87, 88]. Не исключено, что представленный здесь синдром контрастного усиления коронарных артерий у пациентов с распространенным атеросклерозом сможет быть использован и как прогностический фактор риска развития ишемии миокарда.

1.3.9 Разработка и валидизация неинвазивной сцинтиграфической технологии определения гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 8. На основании данных инвазивной коронарной ангиографии были оценены следующие сосудистые регионы венечного русла: ствол левой коронарной артерий, передняя нисходящая артерия, огибающая артерия, правая коронарная артерия сердца. Для данных сосудистых регионов были получены значения максимальной степени стенозирования, а также рассчитан интегральный показатель, отражающий протяженность и степень атеросклеротического поражения Segment Stenosis Score. У всех пациентов была оценена гемодинамическая значимость выявленных стенозов коронарных артерий путем определения показателя ФКР.

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

Таблица 8 – Клиническая характеристика пациенты с одно-, двухсосудистым поражением КА и показанием к определению ФКР

Клинические признаки	Пациенты с одно-, двухсосудистым поражением КА и показанием к определению ФКР (n = 23)
	%/абс.
Типичная стенокардия	34% / 8
Атипичная стенокардия	66% / 15
Сердечная недостаточность	
NYHA I	40% / 9

Продолжение таблицы 8	
НУНА 2	56% / 13
НУНА 3	4% / 1
НУНА 4	0% / 0
Гиперхолестеринемия, %, из них	76% / 17
– целевой уровень достигнут	70% / 12
– целевой уровень не достигнут	30% / 5
Артериальная гипертензия	85% / 19
Сахарный диабет	25% / 6
Курение	
– в настоящее время	36% / 8
– в прошлом	27% / 6
Любой каротидный атеросклероз	76% / 17
Любой периферический атеросклероз	67% / 15
Инфаркт миокарда(Q-, не Q) в анамнезе	82% / 19
НРС (экстрасистолия, другое)	17% / 4
Клинические параметры, М±δ	
Возраст, лет	61,2±6,8
Рост, см	169,6±10,3
Вес, кг	81,7±14,1
ИМТ	28,5±4,4
САД	144±24,8
ДАД	84,7±9,3
ЧСС	67,8±12,0
Общий холестерин	4,61±0,94
ХС-ЛПНП	2,95±0,61
глюкоза	6,76±2,49
WMSI	1,13±0,19
ФВ ЛЖ	64,2±6,4
доля лиц с ФВ >50%	96% / 22
доля лиц с ФВ 40-50%	4% / 1
КСО	97,4±24,8
КДО	37,8±13,3
Гипертрофия ЛЖ	
незначительная гипертрофия	9% / 2
умеренная ГЛЖ	4% / 1
Диастолическая дисфункция ЛЖ	69% / 16
Терапия, n (%)	
Бета-блокаторы	73% / 17
Антагонисты кальция	24% / 6
Нитраты	18% / 4
Ингибиторы АПФ	59% / 13
Антагонисты АТ-рецепторов	29% / 7
аспирин	100% / 23
Другие антитромбоцитарные препараты	70% / 16
Статины	100% / 23
Прочие	18% / 4

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

При проведении инвазивной коронарной ангиографии было определено, что у большей части пациентов (56,5%) был выявлен правый тип коронарного кровоснабжения (таблица 9). В дальнейшем был проведен анализ по сосудистым регионам коронарных артерий. Согласно полученным результатам, атеросклеротических изменений не было

выявлено в 35 (38%) сосудах; необструктивное поражение (<50%) определялось в 12 (13%) сосудистых регионах; стенозы $\geq 50\%$ визуализировались в просвете 45 (49%) коронарных артерий. По степени атеросклеротического поражения исследуемая группа в целом характеризовалась наличием стенозов средней степени тяжести 50,0 (35,0; 70,0). Наиболее выраженные стенозы были выявлены в ПНА – медианное значение составило 70%; в ОА и ПКА данный показатель был меньше и составил 67,5% и 50%, соответственно (таблица 10.).

Таблица 9 – Тип коронарного кровоснабжения в группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

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

При анализе интегрального показателя Segment Stenosis Score было выявлено, что атеросклеротическое поражение также более выражено в передней нисходящей коронарной артерии, по сравнению с другими сосудистыми регионами, которые подлежали оценке (таблица 10.).

Таблица 10 – Данные инвазивной коронарной ангиографии в группе пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

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

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

Показатель фракционного коронарного резерва был определен в 28 сосудах. Измерение ФКР проводили в передней нисходящей артерии – 21 (75%) случай, стенозы в

огибающей артерии встречались реже – 4 (14%), в правой коронарной артерии – 3 (11%). Среднее значение ФКР в данной группе составило $0,81 \pm 0,1$.

По данным инвазивной коронарной ангиографии с определением показателя фракционного коронарного резерва группа была подразделена на две подгруппы: первая – с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий; и вторая – без таковых. Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда, при значении ФКР $>0,8$ выявленное сужение коронарного сосуда не влияет на гемодинамику венечного русла, однако при ФКР $\leq 0,8$ стеноз считается гемодинамически значимым и требует проведения того или иного вида реваскуляризации [3, 4]. Однако в работах целого ряда авторов в качестве пограничного значения указывается меньшая величина ФКР, равная 0,75. При этом фракционный резерв кровотока, равный данному значению или превышающий его, считается сохраненным, а начиная с 0,74 и меньше – сниженным [5]. В нашей работе в процессе анализа мы использовали оба критерия.

Количество больных ИБС с гемодинамически значимыми стенозами КА составило 6 (21%) и 14 (50%), соответственно, для ФКР $<0,75$ и ФКР $\leq 0,8$. При значении фракционного резерва кровотока $<0,75$ функционально значимые стенозы определялись: в 4 случаях (66%) в ПНА; по 1 случаю (17%) в ОА и ПКА. При выборе пограничного значения ФКР $\leq 0,8$, сужения КА, требующие реваскуляризации, распределились следующим образом: 11 случаев (78%) в ПНА; 2 случаях (14%) в ПКА и 1 стеноз (8%) в ОА. Таким образом, обращает на себя внимание то, что по данным инвазивной методики определения ФКР, у большого числа пациентов стенозы были гемодинамически незначимыми.

Анализ данных перфузионной сцинтиграфии миокарда

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

и ПКА, соответственно. Сцинтиграфическая характеристика миокардиальной перфузии данной группы пациентов представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Сцинтиграфическая характеристика группы пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий

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

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

При попиксельном анализе полярных карт перфузия большей части миокарда ЛЖ (91%) была в пределах нормы, стабильных дефектов перфузии не наблюдалось, преходящий дефект перфузии составил 9%. Необходимо отметить, что преходящие дефекты были более выражены в бассейне огибающей артерии – 16,5 (0; 33,0)% по сравнению с ПНА – 1,0 (0; 6,0)% и ПКА – 4,0 (0; 15,0)%. Обращают на себя внимание достаточно небольшие размеры дефектов перфузии, что более вероятно связано с преобладанием в данной группе числа пациентов с гемодинамически незначимыми стенозами коронарных артерий по данным ФКР. Определенное влияние на уменьшение размера дефекта перфузии может оказать КТ-коррекция аттенуации излучения, которую мы использовали в нашем исследовании. В исследовании Kennedy J.A. et al. [89] было

показано, что проведение такого рода коррекции ослабления значительно снижает средние значения SSS и SRS.

Анализ данных динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

Показатель глобального коронарного кровотока в условиях покоя составил 0,39 мл/мин/г; на фоне фармакологического стресс-теста 0,675 мл/мин/г. Медианное значение резерва миокардиального кровотока составило 1,775, а абсолютная разница кровотоков 0,27 мл/мин/г. Более подробная характеристика данной группы представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий по данным динамической ОФЭКТ

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

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

Глобальный и регионарный кровоток на фоне максимальной гиперемии, индуцированной внутривенным введением фармакологического стресс-агента, был достоверно выше в сравнении с таковым в условиях покоя (таблица 13.).

Таблица 13 – Сравнение показателей коронарного кровотока на фоне фармакологического стресс-тест и в условиях покоя

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

Взаимосвязь между показателем инвазивного фракционного коронарного резерва и данными динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

В зависимости от значения показателя фракционного коронарного резерва данная когорта пациентов была подразделена на две подгруппы: 1 – с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий; и 2 – без таковых. У пациентов каждой подгруппы была оценена как глобальная, так и регионарная (в бассейне стенозированной коронарной артерии), перфузия миокарда. Также были определены глобальные и регионарные показатели коронарного кровотока, резерва миокардиального кровообращения (абсолютного и относительного) и среднее значение ФКР для каждой группы пациентов.

Среднее значение фракционного коронарного резерва в группе с функционально незначимыми стенозами коронарных артерий составило $0,85 \pm 0,075$ при выборе пограничного значения $\geq 0,75$ и $0,89 \pm 0,06$ – при ФКР $> 0,8$. Гемодинамически значимые стенозы характеризовались меньшим значением данного инвазивного показателя $0,65 \pm 0,09$ для FFR $< 0,75$ и $0,72 \pm 0,08$ для FFR $\leq 0,8$.

Коронарный кровоток в условиях покоя в исследуемых подгруппах статистически значимо не различался, независимо от выбора точки разделения. Однако показатель КК на фоне фармакологического стресс-теста был значимо ниже в группе с гемодинамически значимыми, по данным ФКР, стенозами коронарных артерий (таблица 14.). Такое различие было справедливо как для глобального коронарного кровотока, так и для КК в бассейне стенозированной артерии. Отсутствие значимых различий показателя коронарного кровотока в условиях функционального покоя и их появление на фоне фармакологической нагрузки соответствует патогенезу стенокардии напряжения, так как именно в условиях фармакологической нагрузки наличие стенозов КА приводит к неоднородности миокардиального кровотока [90]. Данное заключение подкрепляется также тем, что у всех пациентов данной группы появление болей было связано с физической нагрузкой (таблица 1.8.). Снижение показателей резерва миокардиального кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца, в большей степени, связано с уменьшением стресс-индуцированного коронарного кровотока. Большинство работ по

данной тематике были проведены с использованием ПЭТ методик с различными трейсерами (^{15}O , ^{82}Rb , ^{13}N).

Таблица 14 – Данные динамической ОФЭКТ и перфузионной сцинтиграфии миокарда в группе пациентов с гемодинамически значимыми и функционально незначимыми стенозами коронарных артерий в зависимости от выбора пограничной величины ФКР

	M (Q ₂₅ ;Q ₇₅)					
	FFR ≥ 0,75 (n=23)	FFR < 0,75 (n=6)	M-U / p	FFR > 0,8 (n=15)	FFR ≤ 0,8 (n=14)	M-U / p
Регионарный КК нагрузка (мл/мин/г)	0,79 (0,57;1,31)	0,39 (0,34;0,54)	19,5 / 0,005	0,83 (0,65;1,36)	0,52 (0,36;0,7)	36,0 / 0,002
Глобальный КК нагрузка (мл/мин/г)	0,68 (0,58;1,47)	0,51 (0,33;0,71)	31,5 / 0,041	0,77 (0,67;1,47)	0,57 (0,42;0,71)	40,5 / 0,004
Регионарный КК покой (мл/мин/г)	0,37 (0,26;0,66)	0,395 (0,33;0,45)	67 / 0,937	0,37 (0,25;0,66)	0,4 (0,33;0,61)	103,5 / 0,949
Глобальный КК покой (мл/мин/г)	0,37 (0,33;0,66)	0,48 (0,33;0,53)	68 / 0,979	0,36 (0,24;0,66)	0,48 (0,33;0,53)	102,5 / 0,915
Регионарный РМК	2,05 (1,49;2,50)	1,16 (0,95;1,33)	17 / 0,004 *	2,08 (1,88;2,61)	1,39 (0,97;1,78)	26,0 / 0,0003**
Глобальный РМК	1,94 (1,59;2,33)	1,195 (0,69;1,47)	21,5 / 0,008 *	2,24 (1,75;2,810)	1,35 (1,04;1,8)	26,5 / 0,0003**
Регионарный абсолютный РМК (мл/мин/г)	0,37 (0,19;0,67)	0,05 (- 0,03;0,12)	18 / 0,004 *	0,43 (0,32;0,7)	0,12 (0,01;0,27)	22,0 / 0,0001**
Глобальный абсолютный РМК	0,43 (0,22;0,71)	0,08(- 0,15;0,18)	18,5 / 0,004 *	0,44 (0,27;0,81)	0,16 (0,02;0,27)	22,5 / 0,0001**
Регионарный SSS	1,0 (0;2,0)	1,0 (0,0;4,0)	61 / 0,694	1,0 (0;2,0)	1,0 (0;3,0)	96,5 / 0,715
Регионарный Stress Extent	1,0 (0;9,0)	27,5 (7,0;41,0)	21,5 / 0,008 *	1,0 (0,0;9,0)	5,5 (0,0;28,0)	75,5 / 0,201
Глобальный SSS	3,0 (2,0;4,0)	5,0 (3,0;6,0)	35,5 / 0,071	2,0 (2,0;3,0)	5,0 (3,0;7,0)	51,5 / 0,018*
Глобальный Stress Extent	6,0 (1,0;12,0)	24,5 (12,0;31,0)	20,5 / 0,006 *	6,0 (1,0;9,0)	18,0 (9,0;31,0)	48,0 / 0,012*
Регионарный SRS	1,0 (0;2,0)	0,5 (0;3,0)	66/ 0,896	1,0 (0;2,0)	0 (0;2,0)	92,5 / 0,591
Регионарный Rest Extent	5,0 (0;19,0)	12,5 (2,0;25,0)	50/ 0,328	13,0 (0,0;19,0)	4,5 (1,0;17,0)	92,0 / 0,591
Глобальный SRS	2,0 (1,0;4,0)	4,0 (2,0;8,0)	52 / 0,384	2,0 (1,0;3,0)	2,5 (1,0;6,0)	89,5 / 0,505
Глобальный Rest Extent	11,0 (2,0;15,0)	14,0 (7,0;30,0)	44/ 0,193	11,0 (2,0;17,0)	13,0 (7,0;15,0)	86,0 / 0,425

Продолжение таблицы 14						
Регионарный SDS	0 (0;1,0)	0,5 (0;2,0)	53,0 / 0,414	0 (0;0)	0,5 (0,0;1,0)	74,0/ 0,186
Регионарный Extent Normal myocardium	99,0 (91,0;101,0)	72,5 (59,0;93,0)	21,5 / 0,078	99,0 (91,0;100,0)	94,5 (72,0;100,0)	75,5/ 0,201
Регионарный Extent Fixed defect	0 (0;0)	2,0 (0;17,0)	42,0 / 0,158	0 (0;1,0)	0 (0;0)	10,0/ 0,847
Регионарный Extent Reversible defect	0 (0;6,0)	12,0 (3,0;33,0)	29,0 / 0,031 *	0 (0;6,0)	3,5 (0;17,0)	78,0 / 0,252
Глобальный SDS	1,0 (0;3,0)	2,5 (1,0;3,0)	43,5 / 0,214	1,0 (0;2,0)	2,5 (1,0;4,0)	56,0 / 0,056
Глобальный Extent Normal myocardium	94,0 (88,0;99,0)	75,5 (69,0;88,0)	20,5 / 0,044 *	94,0 (91,0;99,0)	82,0 (69,0;91,0)	48,0 / 0,012*
Глобальный Extent Fixed defect	0 (0;2,0)	4,0 (0;20,0)	51,5 / 0,356	0 (0;2,0)	0,5 (0,0;8,0)	83,0 / 0,354
Глобальный Extent Reversible defect	5,0 (1,0;10,0)	11,0 (10,0;12,0)	26,0 / 0,019 *	4,0 (1,0;9,0)	10,5 (9,0;14,0)	55,5 / 0,029*

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

В исследовании Суосола А. et al. [91], посвященном оценке коронарного кровотока и миокардиального резерва с помощью ПЭТ с ^{82}Rb было продемонстрировано снижение стресс-индуцированного КК и РМК в сосудах с наличием стенозов >50%, по сравнению с интактными коронарными артериями. Среднее значение коронарного кровотока в условиях покоя, на фоне фармакологического стресс-теста, а также резерва миокардиального кровотока составили $0,63 \pm 0,2$ мл/мин/г; $1,01 \pm 0,5$ мл/мин/г; $1,56 \pm 0,6$ – для пораженных КА и $0,82 \pm 0,3$ мл/мин/г; $1,75 \pm 0,6$ мл/мин/г; $2,38 \pm 0,7$ – для интактных сосудов.

Нами были выявлены статистически значимые различия показателей РМК (абсолютного и относительного) между исследуемыми группами, причем это не зависело от выбора пограничного значения ФКР. Группа пациентов с функционально незначимым атеросклеротическим поражением КА характеризовалась более высокими значениями относительного и абсолютного РМК, как глобального, так и регионального (таблица 14). Сходные результаты были получены группой авторов под руководством Simona Ben-Haim [92], которые оценивали резерв миокардиального кровотока с помощью динамической ОФЭКТ сердца при различной степени выраженности стеноза коронарных артерий. В указанной работе было показано, что значение РМК было достоверно ниже в сосудистых

бассейнах, связанных с обструктивным поражением КА (>50%), чем в условно интактных сосудистых регионах – 1,11 (1,01; 1,21) и 1,30 (1,12; 1,67), соответственно. В исследовании группы авторов под руководством Mochizuki T. [90] было продемонстрировано снижение показателей стресс-индуцированного коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока полученных при помощи ПЭТ с ^{13}N -аммонием в сосудистых регионах с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (по данным ФКР). При этом величины данных показателей составили $1,67 \pm 0,54$ мл/мин/г и $1,85 \pm 0,69$ для сосудистых регионов с $\text{ФКР} \leq 0,8$ и $2,19 \pm 0,52$ мл/мин/г и $2,38 \pm 0,69$ для сосудов с функционально незначимыми стенозами. В нашем исследовании были получены сходные результаты, говорящие о диагностически важном значении снижения показателей коронарного кровотока и миокардиального резерва в оценке гемодинамической значимости стенозов КА.

Необходимость оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий в клинической практике наглядно продемонстрирована в многоцентровом исследовании FAME [72]. Эта работа была посвящена сравнению исходов реваскуляризации миокарда ЛЖ, решение о целесообразности которой, принималось на основании степени анатомического сужения КА или величины ФКР. Оказалось, что тактика лечения пациентов с ИБС, основанная на данных ФКР, привела к значительному снижению неблагоприятных сердечных событий через 2 года после лечения по сравнению с только ангиографической оценкой атеросклеротических изменений коронарного русла. В период наблюдений с 2 до 5 лет риски для обеих групп развивались аналогичным образом. При этом в группе пациентов, тактика лечения которых основывалась на результатах ФКР, количество стентированных артерий было достоверно меньше. Авторами был сделан вывод о том, что оценка гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий должна применяться в рутинной клинической практике и войти в стандарт лечения пациентов со стабильным течением ИБС.

В нашей работе, при сравнении данных перфузионной сцинтиграфии миокарда были обнаружены различия между подгруппами по показателям, отражающим микроциркуляторные нарушения в условиях нагрузочного стресс-теста (таблица 14). Из сцинтиграфических параметров, рассчитываемых при визуальной оценке перфузионных изображений сердца, существенное значение для определения значимости коронарных стенозов имел только глобальный SSS (при выборе пограничного значения $\text{ФКР} > 0,8$).

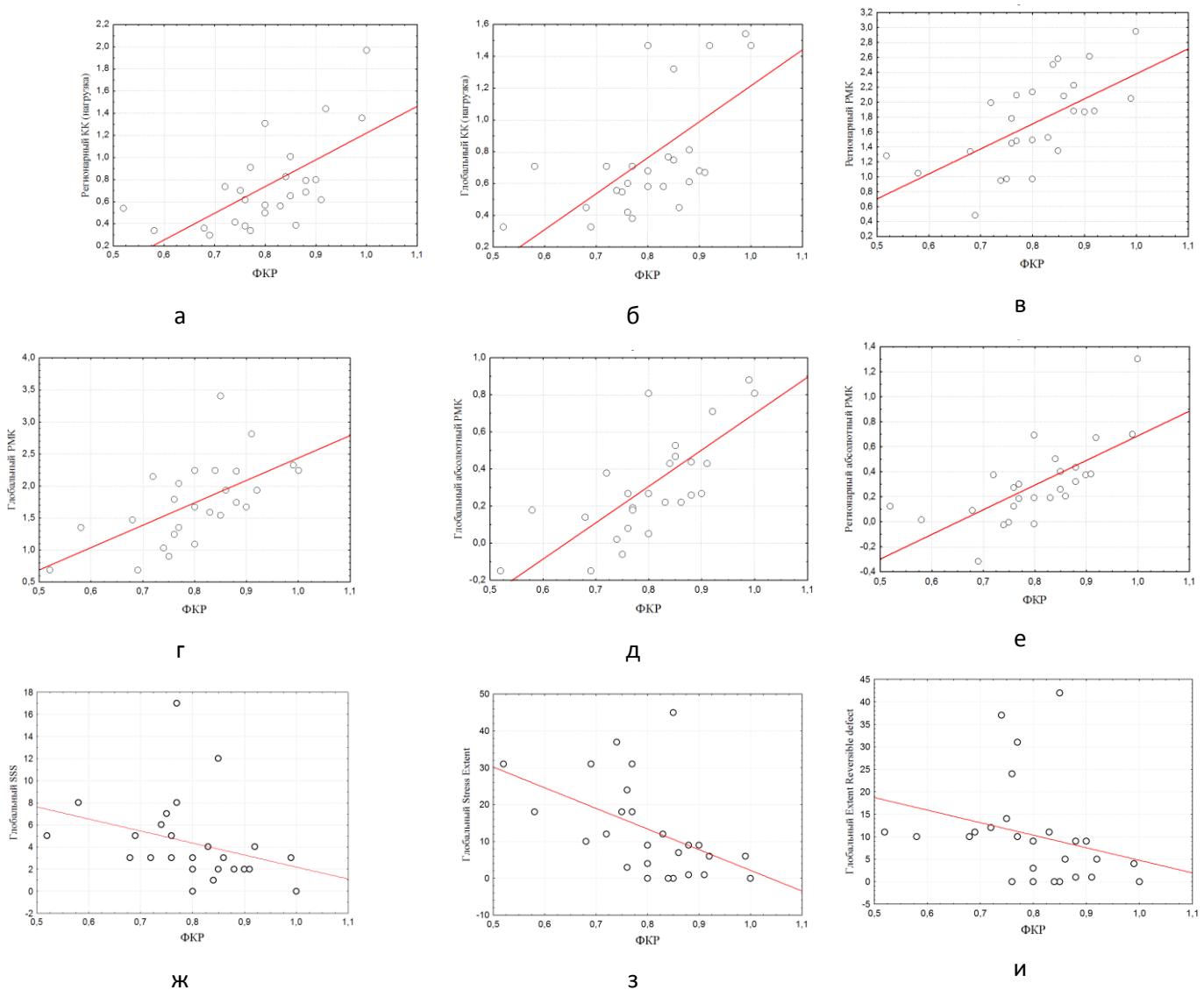
Для оценки взаимосвязи скintiграфических данных с показателем инвазивного фракционного резерва коронарного кровотока был проведен корреляционный анализ (таблица 15).

Таблица 15 – Корреляционный анализ данных динамической ОФЭКТ, ПСМ и инвазивного показателя ФКР

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

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

Нами была выявлена средней силы корреляционная взаимосвязь между показателем фракционного коронарного резерва с показателями динамической ОФЭКТ (коронарный кровоток в условиях нагрузки, абсолютный и относительный резерв миокардиального кровотока). Такая взаимосвязь характерна как для глобальных, так и для регионарных показателей динамической ОФЭКТ. Графическое изображение результатов корреляционного анализа представлено на рисунке 13.



а – между показателями ФКР и стресс-индуцированным регионарным КК РМК; б – между показателями ФКР и стресс-индуцированным глобальным КК; в – между показателями ФКР и регионарным РМК; г – между показателями ФКР и глобальным РМК; д – между показателями ФКР и регионарным абсолютным РМК; е – между показателями ФКР и глобальным абсолютным РМК; ж – между показателями ФКР и глобальным SSS; з – между показателями ФКР и глобальным Stress Extent; и – между показателями ФКР и регионарным Extent Reversible defect; Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; Extent Reversible defect – площадь переходящего дефекта перфузии; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; ФКР – фракционный резерв кровотока.

Рисунок 13 – Графическое представление результатов корреляционного анализа данных динамической ОФЭКТ, ПСМ и инвазивного показателя ФКР

Также, статистически значимая обратная корреляция была выявлена между ФКР и показателями перфузионной сцинтиграфии миокарда (Глобальный SSS, Глобальный Stress Extent, региональный Extent Reversible defect), однако эта взаимосвязь носила более слабый характер (таблица 15.).

Сходные результаты были получены в упомянутом выше исследовании Miyagawa M. и соавторов [93]. В работе был также проведен сравнительный анализ регионарного резерва миокардиального кровотока с данными ФКР. Авторами была обнаружена средней силы корреляционная взаимосвязь между исследуемыми показателями ($r=0,567$, $p=0,0003$).

Для определения диагностической информативности динамической ОФЭКТ в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий нами был проведен ROC-анализ (таблицы 16, 17).

Первоначально, пограничное значение ФКР $<0,75$ было определено в исследовании DEFER и подтверждено в нескольких других исследованиях [73, 90, 93]. Однако позднее, в исследованиях FAME и FAME2 была указана величина $\leq 0,8$. Существование, на данный момент, двух пограничных значений фракционного коронарного резерва может приводить к неоднозначности в выборе тактики лечения, при попадании величины ФКР в т. н. «серую зону» $0,75-0,8$. В свою очередь, это обуславливает значительную вариабельность полученных нами результатов.

Таблица 16 – Результаты ROC-анализа данных динамической ОФЭКТ и ПСМ при выборе пограничного значения ФКР $<0,75$

	AUC	COP	Se	Sp	p
Регионарный РМК	0,877	$\leq 1,33$	83,33	91,30	$<0,0001$
Регионарный абсолютный РМК (мл/мин/г)	0,870	$\leq 0,12$	83,33	86,96	$<0,0001$
Регионарный КК, нагрузка (мл/мин/г)	0,859	$\leq 0,54$	83,33	82,61	$<0,0001$
Глобальный SSS	0,743	>4	66,70	78,30	0,009
Глобальный SDS	0,616	>1	33,33	91,30	0,37

Примечание - SSS – нарушение перфузии на нагрузке; SDS – разница SSS-SRS; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; ФКР – фракционный резерв кровотока. AUC площадь под RO – кривой; COP – cut off point (оптимальное пограничное значение показателя); Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень значимости.

Таблица 17 – Результаты ROC-анализа данных динамической ОФЭКТ и ПСМ при выборе пограничного значения ФКР $\leq 0,8$

	AUC	COP	Se	Sp	p
Регионарный РМК	0,876	$\leq 1,78$	78,57	86,67	$<0,0001$
Регионарный абсолютный РМК (мл/мин/г)	0,895	$\leq 0,3$	85,71	80,00	$<0,0001$

Продолжение таблицы 17					
Регионарный КК, нагрузка (мл/мин/г)	0,829	≤0,74	85,71	66,67	<0,0001
Глобальный SSS	0,755	>4	57,14	93,33	0,0074
Глобальный SDS	0,648	>0	50,00	80,00	0,1

Примечание - SSS – нарушение перфузии на нагрузке; SDS – разница SSS-SRS; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; ФКР – фракционный резерв кровотока. AUC площадь под RO – кривой; COP - cut off point (оптимальное пограничное значение показателя); Se – чувствительность; Sp – специфичность; p – уровень значимости.

Однако показатели динамической ОФЭКТ по сравнению с полуколичественными индексами, определяемыми при проведении стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда, имели более высокие величины чувствительности и специфичности в не зависимости от пограничного значения ФКР. При этом максимальную информативность в идентификации гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий продемонстрировали показатели относительного и абсолютного резерва миокардиального кровотока. Сходные результаты были получены научным коллективом под руководством Vouallègue В. [95]. Чувствительность и специфичность показателя РМК (пограничное значение > 2) определенного при помощи динамической ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-тетрофосмином в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий составила 89% и 82%, соответственно. Более высокое пограничное значение полученной в данном исследовании, по сравнению с нашими результатами, более вероятно, связаны с использованием различных радионуклидных трейсеров.

В дальнейшем был проведен сравнительный ROC-анализ между показателями динамической ОФЭКТ и наиболее часто используемыми индексами перфузионной сцинтиграфии миокарда (таблицы 18, 19.).

Таблица 18 – Результаты сравнительного ROC-анализа данных динамической ОФЭКТ и ПСМ при выборе пограничного значения ФКР <0,75

	Глобальный SSS	Глобальный SDS
	Z/p	Z/p
Регионарный РМК	1,489/0,04*	2,04/0,03*
Регионарный абсолютный РМК (мл/мин/г)	1,42/0,04*	1,99/0,03*
Регионарный КК, нагрузка (мл/мин/г)	1,19/0,045	1,8/0,041*

Примечание - SSS – нарушение перфузии на нагрузке; SDS – разница SSS-SRS; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; Z – показатель Z-статистики; p – уровень значимости; статистически значимые различия, *– p<0,05.

По результатам проведенного сравнительного ROC-анализа было выявлено наличие достоверных различий между показателями динамической ОФЭКТ и индексами классической ПСМ (таблицы 18, 19.; рисунок 14.).

Таблица 19 – Результаты сравнительного ROC-анализа данных динамической ОФЭКТ и при ПСМ

С	Глобальный SSS	Глобальный SDS
	Z/p	Z/p
Регионарный РМК	1,5/0,42	2,3/0,02*
Регионарный абсолютный РМК (мл/мин/г)	1,8/0,4	2,7/0,006**
Регионарный КК, нагрузка (мл/мин/г)	1,69/0,41	1,89/0,048

Примечание: SSS – нарушение перфузии на нагрузке; SDS – разница SSS-SRS; РМК – резерв миокардиального кровотока; КК – коронарный кровоток; Z – показатель Z-статистики; p – уровень значимости; статистически значимые различия, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

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

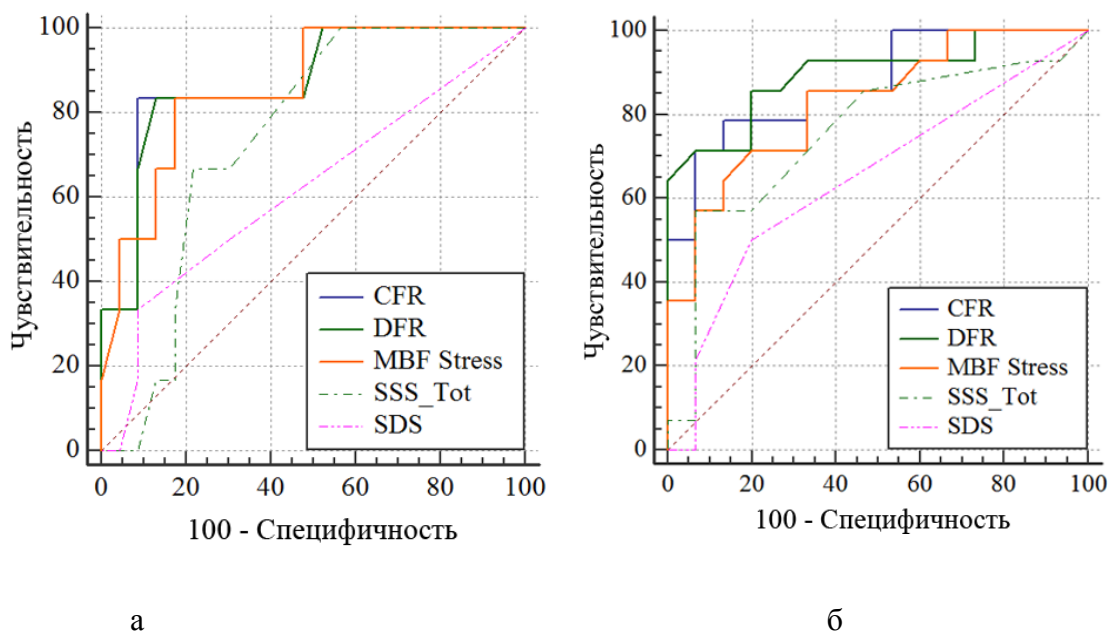


Рисунок 14 – Графическое представление результатов сравнительного ROC-анализа данных динамической ОФЭКТ и ПСМ при выборе пограничного

значения ФКР $<0,75$ – а; при выборе пограничного значения ФКР $FFR \leq 0,8$ – б

В недавно проведенном исследовании WATERDAY [96], посвященном сравнению резерва миокардиального кровотока определенного при помощи динамической ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ и ^{15}O -ПЭТ с показателем фракционного коронарного резерва, авторами были получены сходные значения чувствительности и специфичности скинтиграфического показателя РМК в оценке гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий – 58,3% и 84,6%, соответственно (при ФКР $\leq 0,8$). В нашем исследовании эти показатели составили 78,6% и 86,7 соответственно. Интересные результаты были получены данной группой ученых при сравнении показателей коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока, определенных при помощи ПЭТ и динамической ОФЭКТ. В этих исследованиях, была показана сильная корреляционная взаимосвязь между измеряемыми показателями – 0,83 для КК (нагрузка) и 0,75 для РМК ($p < 0,001$).

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что для определения гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий у больных ИБС и наличием пограничных стенозов коронарных артерий предпочтительна количественная оценка коронарного кровотока и миокардиального резерва. Эти данные в наибольшей степени взаимосвязаны с результатами инвазивного (при помощи ФКР) и неинвазивного (по данным ПЭТ) определения ишемии миокарда.

1.3.10 Повышение информативности радионуклидных методов исследования в диагностике многососудистого поражения коронарных артерий путем оценки резерва миокардиального кровотока с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

В результате проведенного анализа установлено, что по данным перфузионной скинтиграфии миокарда данные группы статистически значимо отличались только по значению общего переходящего дефекта перфузии (таблица .20).

Таблица 20 – Значения глобального и регионального резерва миокардиального кровотока у пациентов с различной степенью выраженности атеросклероза коронарных артерий

Показатель	Группа пациентов с многососудистым поражением КА (n=30)	Группа пациентов с одно- и двухсосудистым поражением КА (n=12)	Уровень статистической значимости (p<0,05)	
Глобальный РМК	1,22 (0,9; 1,42)	1,75 (1,35; 2,15)	0,0006	
Региональный РМК				
ПНА	1,14 (0,81; 1,40)	1,78 (1,29; 1,99)	0,004	
ОА	1,26 (0,84; 1,59)	1,74 (1,08; 2,29)	0,001	
ПКА	1,0 (0,90; 1,35)	1,81 (1,35; 2,22)	0,007	
Перфузионная сцинтиграфия миокарда				
Общее	SSS	5,0 (3,0; 8,0)	2,0 (2,5; 6,0)	0,16
	SRS	3,0 (1,0; 8,0)	3,0 (3,0; 6,0)	0,94
	SDS	4 (2,0;5,0)	1 (0,0;2,0)	0,01
ПНА	SSS	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,24
	SRS	0,0 (0,0; 2,0)	1,0 (2,0; 2,0)	0,13
	SDS	1,0(1,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,1
ОА	SSS	2,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	0,20
	SRS	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,44
	SDS	1,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,18
ПКА	SSS	2,0 (1,0; 3,0)	1,0 (1,0; 4,0)	0,72
	SRS	0,0 (0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,97
	SDS	1,0 (1,0; 3,0)	1,0 (0,0; 1,0)	0,34

Примечание – РМК – резерв миокардиального кровотока; SSS – Summed Stress Score, отражает нарушение перфузии на фоне нагрузки; SRS – Summed Rest Score – в покое; SDS – Summed Difference Score, разницу нарушения перфузии на фоне нагрузки и в условиях покоя. ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Однако по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии были выявлены значимые различия как по региональным, так и по глобальным значениям резерва миокардиального кровотока.

Таким образом было установлено, что сниженные значения глобального резерва миокардиального кровотока, у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла, свидетельствуют о наличии гемодинамически значимых стенозов в бассейнах трех коронарных артерий. При этом перфузионная картина у пациентов данной группы была не сопоставима с тяжестью поражения сосудов сердца, что связано феноменом «сбалансированной ишемии» (рисунок 15.).

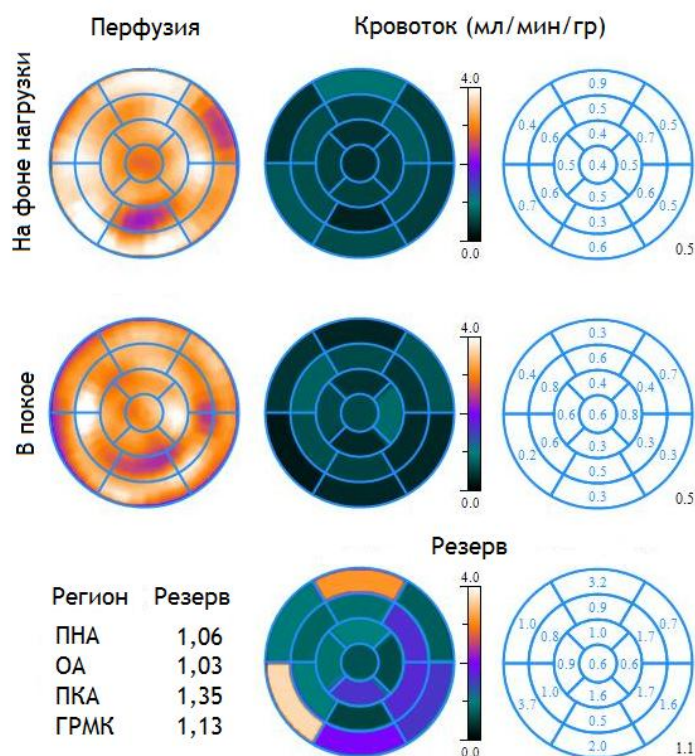


Рисунок 15. – Результаты перфузионной сцинтиграфии и динамической ОФЭКТ миокарда на фоне нагрузочной пробы и в условиях покоя пациента с трехсосудистым поражением коронарных артерий (по данным инвазивной КАГ: ПНА – 75%; ОА – 70%; ПКА – 75%). Сниженные значения как регионального резерва миокардиального кровотока (по бассейнам коронарных сосудов), так и глобального РМК

Равномерное снижение перфузии миокарда левого желудочка при многососудистом поражении является источником ложноотрицательных результатов визуального и полуколичественного анализа не только стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда, но и позитронной эмиссионной томографии. Для преодоления данного ограничения в ПЭТ определяют значения миокардиального кровотока и коронарного резерва. Данный подход позволил повысить информативность ПЭТ в идентификации многососудистого поражения КА до 88% при использовании ^{82}Rb в качестве перфузионного агента [97].

Проведенный в нашей работе ROC-анализ показал, что при значении глобального резерва миокардиального кровотока $<1,52$ чувствительность и специфичность динамической ОФЭКТ (относительно инвазивной коронарной ангиографии) в идентификации многососудистого атеросклероза коронарных артерий составляет 89% и 75%, ($AUC = 0,84$; $p < 0,05$), тогда как для общепринятых показателей перфузионной сцинтиграфии миокарда данные значения составляют: 52% и 71,9% ($AUC = 0,68$; $p < 0,05$) – при дефекте перфузии на фоне нагрузочной пробы более 4 баллов и 53,3% и 94,1% ($AUC = 0,798$; $p < 0,05$) для преходящего дефекта перфузии более 3 баллов (рисунок 16.). Диагностическая точность динамической ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -Технетрилом составила 80%, что приближает ее по информативности к ПЭТ исследованию.

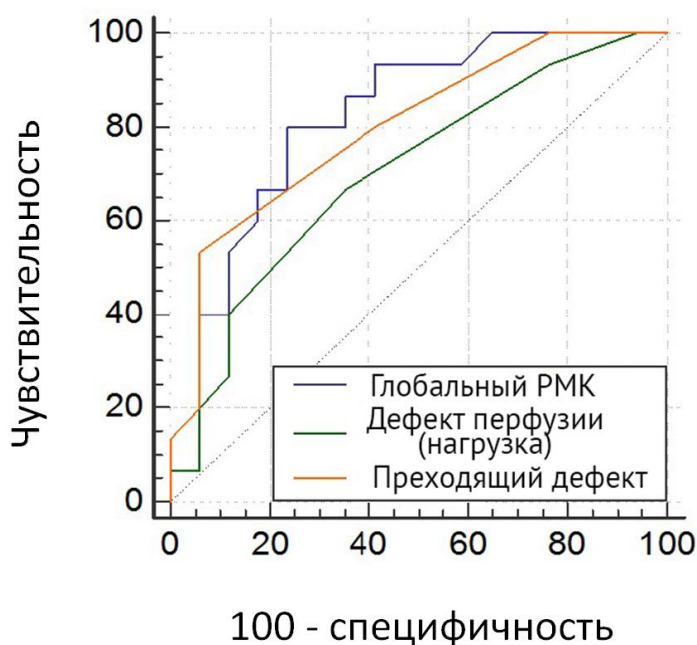


Рисунок 16 – ROC-кривая, отражающая диагностические возможности РМК в определении многососудистого поражения коронарных артерий

Поиск более простого и менее дорогостоящего метода оценки миокардиального резерва на сегодняшний день считается одним из основных направлений современной кардиологии. Полученные нами данные согласуются с результатами работ других исследовательских групп, в которых показана принципиальная возможность оценки миокардиального резерва методом динамической ОФЭКТ [91, 92.] или планарной сцинтиграфии, с высокими значениями диагностической точности. Несмотря на то, что указанные научно-исследовательские группы использовали оригинальные протоколы проведения

сцинтиграфического исследования, результаты и выводы имеют сходный характер. Так группой ученых из Великобритании под руководством S. Ben-Haim [92], было проведено исследование по оценке глобального и регионального резерва миокардиального кровотока у пациентов с различной степенью атеросклеротического поражения. В первую группу включались больные ИБС с наличием стенозов $\geq 50\%$, вторую – составили пациенты с сужениями коронарных артерий $<50\%$. В результате проведенного авторами анализа, показатель резерва миокардиального кровотока в бассейнах коронарных артерий с наличием ангиографически значимых стенозов был значительно ниже и составил 1,11 (1,01-1,21), в сравнении с интактными участками миокарда - 1,3 (1,12-1,67). Эти результаты, согласуется с полученными нами данными, однако с некоторой недооценкой значений РМК. Похожее исследование было проведено группой исследователей из США [98], в котором использовался идентичный дизайн исследования и были получены сходные с нашими научные результаты.

Выводы

Неконтрастная трансторакальная эхокардиография при условии использования широкополостных матричных датчиков и технологии второй тканевой гармоники является адекватным методом визуализации и количественной оценки фазово-скоростных характеристик кровотока для ствола левой коронарной артерии, всех сегментов передней нисходящей коронарной артерии и дистальных отделов правой коронарной артерии. Частота обнаружения других сегментов магистральных коронарных артерий из трансторакального доступа является низкой, не превышая 43%.

Возможность успешной визуализации магистральных коронарных артерий при трансторакальной эхокардиографии не зависит от типа коронарного кровообращения, наличия стеноокклюзирующего поражения коронарного русла, уровня артериального давления, массы миокарда левого желудочка и параметров внутрисердечной гемодинамики, а для ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей коронарной артерии – и от конституции больного. Трансторакальная визуализация огибающей и правой коронарных артерий при ожирении ухудшается.

Трансторакальная эхокардиография является чувствительным и высокоспецифичным методом топической диагностики стенозов ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей коронарной артерии и позволяет количественно рассчитать процент стенозирования с помощью уравнения непрерывности потока. Метод

демонстрирует невысокую чувствительность при выявлении стенозов огибающей и правой коронарных артерий.

Трансторакальная эхокардиография является высокочувствительным, высокоспецифичным и точным неинвазивным методом диагностики хронических окклюзий передней нисходящей и правой коронарных артерий, основанным на оценке направления и формы спектра кровотока в путях эпикардального и интрамиокардиального коллатерального заполнения. Метод не позволяет адекватно диагностировать хронические окклюзии огибающей артерии из-за ограниченной визуализации сосуда.

Трансторакальная эхокардиография является простым неинвазивным методом однократной, повторной и серийной оценки дистального коронарного резерва в передней нисходящей, правой и обеих коронарных артериях одновременно. Метод не позволяет определить коронарный резерв в дистальных отделах огибающей артерии вследствие ограниченной визуализации сосуда.

Стандартная стресс-эхокардиография с дипиридамолом, интегрированная с оценкой коронарного резерва в передней нисходящей и правой коронарных артериях, является диагностическим тестом, обладающим более высокой чувствительностью и отрицательной предсказывающей ценностью для выявления коронарных стенозов >50%, чем стандартная стресс-эхокардиография и стресс-эхокардиография с оценкой резерва только в передней нисходящей коронарной артерии. Повышение чувствительности комбинированного теста до 91% происходит за счет обнаружения регионального дефицита кровотока у больных с отрицательными результатами стресс-эхокардиографии по критериям нарушенной локальной сократимости и обусловлено улучшением диагностики умеренных (50-70%) стенозов и однососудистого поражения.

Помимо стенозов, причиной снижения коронарного резерва при трансторакальной доплерографии являются факторы, оказывающие влияние на микрососудистую составляющую коронарного русла. Разграничить вклад макрососудистых и микрососудистых факторов в снижение коронарного резерва в передней нисходящей артерии помогает показатель относительного резерва, рассчитываемый как отношение «коронарный резерв в целевом сосуде (передней нисходящей артерии) / коронарный резерв в сосуде сравнения (правой коронарной артерии)». Значение относительного коронарного резерва составляет $1,10 \pm 0,34$ у здоровых лиц и снижается при изолированном стенозировании >50% целевой артерии.

Успешная чрескожная коронарная баллонная ангиопластика и стентирование передней нисходящей и правой коронарных артериях приводят к восстановлению функции реваскуляризованного сосуда к 6-9 суткам после вмешательства, что отражается в нормализации уровня коронарного резерва при трансторакальной доплерографии. Полное восстановление функции артерии не происходит только в единичных случаях при исходном стенозировании >90%.

МР-томография с парамагнитным контрастным усилением стенки аорты может использоваться как средство визуализации атеросклероза и прогнозирования осложнений атеросклеротических поражений нисходящей аорты, поскольку легко комбинируется с рутинными исследованиями поясничного отдела позвоночника.

Применение МРТ сердца и коронарных сосудов с парамагнитным контрастированием у пациентов с острым коронарным синдромом оправданно и дает важную информацию не только об объеме и локализации поврежденного миокарда, но и о поражении стенки коронарных артерий, как важнейшей локализации атеросклеротического процесса.

Значения миокардиального кровотока на нагрузке, относительного и абсолютного коронарного резерва, полученные при выполнении динамической ОФЭКТ миокарда, хорошо коррелируют с результатами инвазивного определения фракционного коронарного резерва.

Выполнение стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда в сочетании с методикой определения резерва миокардиального кровотока позволяет повысить диагностическую значимость сцинтиграфического подхода в оценке трехсосудистого поражения коронарных артерий.

Практические рекомендации

Метод трансторакальной эхокардиографии может быть рекомендован для оценки функционального состояния ствола левой коронарной артерии, передней нисходящей коронарной артерии на всем протяжении и задней межжелудочковой артерии. Трансторакальную эхокардиографию у взрослых лиц нерационально применять для изучения других сегментов магистральных коронарных артерий. Повысить частоту успешной визуализации дистальной трети передней нисходящей коронарной артерии до 99% можно путем уменьшения частоты сердечных сокращений до 60 уд/мин и ниже.

Метод трансторакальной эхокардиографии в состоянии покоя может быть рекомендован для быстрой, неинвазивной и недорогой диагностики стенозов ствола левой

коронарной артерии и передней нисходящей коронарной артерии на всем протяжении. Первыми поисковыми доплерографическими критериями стенозирования $>50\%$ являются локальное изменение цветовой картограммы потока (alising-феномен) и повышение пиковой диастолической скорости коронарного кровотока более 60 см/с. Чувствительность критериев в визуализируемых сегментах артерий составляет 45% и 52%, специфичность 94% и 94% и диагностическая точность 87% и 88%, соответственно.

Более чувствительным и точным полуколичественным ($>50\%$) трансторакальным доплерографическим признаком стенозирования магистральных коронарных артерий служит отношение пиковой диастолической скорости кровотока в зоне стеноза к соответствующему показателю в зоне престеноза $>2,0$. Чувствительность критерия при условии хорошей визуализации составляет 70%, специфичность 96% и диагностическая точность 93%.

Наиболее корректно выявить стенозы магистральных коронарных артерий $>50\%$ и рассчитать стенозирование в процентах при трансторакальной эхокардиографии позволяет уравнение непрерывности потока, основанное на сравнении интегралов скоростей в престенотическом и стенотическом участках. Способ для визуализируемых сегментов демонстрирует чувствительность 77%, специфичность 97% и диагностическую точность 95%.

Основным трансторакальным ультразвуковым критерием хронической окклюзии передней нисходящей коронарной артерии следует считать обнаружение ретроградного или ретроантеградного коллатерального кровотока в дистальной трети сосуда и/или септальных ветвях ПНА. Чувствительность критерия составляет 92%, специфичность 98% и диагностическая точность 94%, при этом инверсия кровотока в септальных ветвях с чувствительностью 73% свидетельствует о проксимальном уровне поражения.

Основным критерием окклюзии правой коронарной артерии при трансторакальной эхокардиографии служит выявление ретроградного или ретроантеградного коллатерального кровотока в задней межжелудочковой коронарной артерии и/или септальных ветвях правой коронарной артерии. Чувствительность критерия равна 90%, специфичность 96% и диагностическая точность 94%, при этом метод не позволяет определить уровень поражения ПКА.

У лиц с неясным генезом боли в грудной клетке значение показателя коронарного резерва $<2,0$ в дистальной трети передней нисходящей артерии является критерием стенозирования сосуда $>50\%$ с чувствительностью 84%, специфичностью 83% и

диагностической точностью 85%, а уровень показателя $<2,0$ в задней межжелудочковой артерии служит маркером стенозирования правой коронарной артерии $>50\%$ с чувствительностью 96%, специфичностью 77% и диагностической точностью 82%.

У лиц со сниженным $<2,0$ коронарным резервом в передней нисходящей коронарной артерии значение отношения «коронарный резерв в передней нисходящей артерии / коронарный резерв в задней межжелудочковой артерии» менее 0,80 с чувствительностью 87%, специфичностью 100%, и диагностической точностью 94% свидетельствует в пользу макрососудистого (стеноз $>50\%$) характера поражения.

Исследование коронарного резерва в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях у больных с неясным генезом боли в грудной клетке целесообразно проводить не в качестве самостоятельного диагностического теста, а интегрировать со стандартной фармакологической стресс-эхокардиографией. Сниженный ($<2,0$) резерв кровотока позволяет выявлять, а нормальный ($\geq 2,0$) коронарный резерв предоставляет возможность исключать стенозы передней нисходящей и правой коронарных артерий $>50\%$ с большей уверенностью, чем оценка нарушений локальной сократимости и ЭКГ-изменений при стандартном тесте.

Значение показателя коронарного резерва $\geq 2,0$ на 6-9 сутки после интракоронарных интервенционных вмешательств в передней нисходящей и/или правой коронарной артериях служит маркером успешно проведенной процедуры с чувствительностью 92% и специфичностью 100%.

При проведении МРТ поясничного отдела позвоночника, целесообразно в каждом случае оценивать состояние брюшной аорты и ее ветвей, с обязательным внесением данных в протокол исследования.

Выполнение динамической ОФЭКТ миокарда показано пациентам с ИБС для определения гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий.

Больным ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарных артерий необходимо проводить динамическую ОФЭКТ для оценки количественных показателей коронарного кровоснабжения. Снижение стресс-индуцированного коронарного кровотока $\leq 0,61$ мл/мин/г и/или глобального резерва миокардиального кровотока $\leq 1,78$ (относительного) $\leq 0,2$ (абсолютного) являются скинтиграфическими признаками наличия у пациента многососудистого поражения коронарных артерий.

РАЗДЕЛ 2 Механика левого желудочка в онтогенезе у детей и подростков, родившихся здоровыми и у больных коронарной и сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза

2.1 Актуальность проблемы

Рост, структурное и функциональное совершенствование органов кровообращения продолжают в течение всего периода детства и происходят неравномерно, при неодинаковом созревании отдельных частей, на фоне интенсивно текущих процессов обмена, особенностей иннервации и нейрохимической регуляции [98]. Анализ изменений составляющих элементов детского сердца в процессе постнатального онтогенеза стал возможным вследствие активного внедрения в диагностику неинвазивных ультразвуковых технологий, в частности технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain») [99–101]. Данная ультразвуковая не доплеровская технология позволяет изучать закономерности становления контрактильной функции детского и подросткового сердца, проявляющиеся различными возрастными особенностями механики левого желудочка (ЛЖ) [102-107].

Сегодня не вызывает сомнений утверждение, что спиральная ориентация мышечных волокон ЛЖ является структурной основой ротационного движения ЛЖ, при котором верхушка сердца совершает движение против часовой стрелки, а основание – по часовой стрелке [108–110]. Ротация верхушки по отношению к основанию против часовой стрелки в систолу приводит к скручиванию ЛЖ, а в диастолу – к раскручиванию (смена направления вращения «counterclockwise» на «clockwise» верхушечных сегментов, а базальных - с «clockwise» на «counterclockwise») [111]. Установлено, что ротационная функция ЛЖ играет важную роль при формировании фракции выброса (ФВ) и наполнении ЛЖ [112-115]. Доказано, что апикальная ротация более чувствительна к изменениям и глобальной функции ЛЖ [113, 114, 116-118]. Скручивание ЛЖ играет важную роль не только в выбросе ЛЖ, но и в хранении потенциальной энергии упругой деформации в конце систолы, в её высвобождении в дальнейшем, вызывая внезапное раскручивание в период изоволюмического расслабления и эффективное наполнение ЛЖ [118-122], что лежит в основе контрактильных процессов ЛЖ.

Наличие взаимосвязи геометрии полости ЛЖ с ротацией, скручиванием и раскручиванием ЛЖ не вызывает сомнений, поскольку в ранее проведённых исследованиях у здоровых взрослых добровольцев показана параболическая зависимость индекса сферичности с апикальной ротацией и скручиванием ЛЖ [123, 124]. Необходимо

учитывать, что отделы детского сердца увеличиваются неравномерно. Данный факт обусловлен комплексными эффектами индивидуального развития тканей сердца и сосудов, традиционно ассоциирующимися с неравномерным ростом створок клапанов и хорд, с несоответствием размеров камер сердца и сосудов. До двух лет у детей раннего возраста наиболее интенсивно растут предсердия, а с двух до десяти лет – всё сердце в целом, после десяти лет – увеличиваются преимущественно желудочки при доминирующем росте левого желудочка [98]. Принимая во внимание данные об изменении параметров сердца в процессе постнатального роста логично предположить наличие возрастных особенностей и значений базальной, апикальной ротации, ротации на уровне папиллярных мышц, скручивания и раскручивания ЛЖ [125].

Поскольку ротационные силы и деформационные процессы представляют собой серьезную составляющую, влияющую на функцию ЛЖ, понимание их природы, в том числе и у детей и подростков в процессе роста и созревания тканей сердца, имеет жизненно важное значение [126, 127]. «...Расширение знаний о сердечной физиологии и патофизиологии (в том числе о природе торсионных и деформационных механизмов у детей и подростков) может быть первым шагом в процессе разработки новых или улучшения существующих стратегий лечения» (цит.) [128]. Необходимо отметить, что важный вклад в формирование закономерностей торсионных механизмов ЛЖ вносят процессы продолжающейся тканевой дифференцировки сердца от детского до взрослого возраста, которые подразумевают разнообразные комплексные изменения структурно-функциональных характеристик (в рамках положения о неоднородности миокарда), проявляющиеся на всех уровнях функциональной интеграции (от молекулярного, клеточного до тканевого) и включающие, в том числе, увеличение количества и перестроение организации миофиламентов, увеличение саркоплазматического ретикулума, активизацию Ca^{2+} -АТФазы, повышение чувствительности к кальцию, оптимизацию состояния риаодиновых рецепторов, изменение количественных и качественных параметров сократительных белков, преобразование сердечного внеклеточного матрикса, процессов синтеза, созревания и деградации коллагена, увеличение количества глюкокортикоидных рецепторов кардиомиоцитов, что в совокупности повышает способность миокарда сокращаться [129-133].

Имеющиеся к настоящему периоду времени немногочисленные данные о механике ЛЖ растущего детского сердца, выполненные исследователями в странах Ближнего Востока, Юго-Восточной Азии, Африки, Германии, США, совершенствуют идею

формирования и эволюционирования механизма «скручивание-раскручивание» ЛЖ, привнося новый импульс в развитие учения об общебиологических закономерностях становления контрактильности детского сердца, основываясь на знаниях фундаментального характера о функции, принципах и закономерностях изменений структур детского сердца посредством понимания природы изменчивости биомеханических параметров органа, отражающих особенности морфологической перестройки структур сердца в процессе постнатального онтогенеза [126, 127], [134–138].

До недавнего времени имплантация рентгеноконтрастных маркеров, двухмерная видеоангиография, оптические приборы, гидроскопические датчики, сономикрометрия и магнитно-резонансная томография были единственными методами оценки ротации и скручивания ЛЖ [139, 140]. Необходимо заметить, что сономикрометрия является агрессивным методом исследования и может использоваться только в эксперименте с животными, находящимися под анестезией. Использование магнитно-резонансной томографии в рутинной практике ограничено стоимостью, длительностью исследования, технической сложностью анализа данных, что выгодно отличает новую ультразвуковую технологию «след пятна» (Speckle Tracking Imaging - 2D Strain), позволяющую оценить ротацию ЛЖ на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки, скручивание, поворот по оси и раскручивание ЛЖ [99, 141, 142].

Технология «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain) является неинвазивным методом исследования и её применение в педиатрии для оценки параметров контрактильной функции (деформации, ротации и скручивания ЛЖ) целесообразно. Полученные данные могут являться ключом к пониманию адаптационных процессов в механике ЛЖ и ПЖ при патологии сердца (врожденных и приобретенных пороках, кардиомиопатиях, нарушениях ритма у детей и подростков) [143-146].

Несмотря на достаточно активное изучение и обобщение информации различными исследовательскими группами по механике детского сердца в последние годы [104, 105, 126, 127, 130], до настоящего времени не описаны ряд аспектов эволюционирования контрактильности детского сердца в процессе роста и развития, в частности, особенности ротационных механизмов ЛЖ у детей раннего возраста; сроки изменения на «взрослый тип» направления движения базальных сегментов ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, что и определило планирование и выполнение данного исследования.

Таким образом, настоящее исследование, с нашей точки зрения, логично продолжило изучение механики детского сердца, интенсивно развивающееся в современной детской кардиологии и педиатрии на новом техническом и теоретическом уровнях в результате внедрения неинвазивной ультразвуковой технологии «след пятна» («Speckle Tracking Imaging»), ориентированное на теоретические положения об общих закономерностях глобальной поэтапной перестройки миокарда, происходящей в ходе эмбриогенеза и в постнатальный период, о структурно-функциональной неоднородности миокарда, проявляющейся на всех уровнях функциональной интеграции (от молекулярного, клеточного до тканевого) [147, 148].

В настоящее время с позиции контрактильности ЛЖ исследуют деформацию миокарда, апикальную ротацию и скручивание левого желудочка [149]. Деформация мышечного волокна (в систолу) относительно его первоначальной длины (в диастолу) есть Strain, и выражается в процентах. Сердце подвергается трехмерной деформации в каждом сердечном цикле: в продольном, радиальном направлениях и по окружности [150]. Субэндокардиально расположенные слои миофибрилл обеспечивают продольную деформацию, субэпикардиальные - укорочение по окружности и эффект «скручивания» ЛЖ [111, 151]. Силы, приводящие к продольной деформации и деформации по окружности, возникающие в разных слоях, действуют совместно и приводят к уменьшению эндокардиальной поверхности ЛЖ в двух направлениях. Следовательно, режимы оценки деформации ЛЖ в продольном направлении (Strain Rate/Strain) являются методами оценки функции субэндокардиальных волокон сердца [151-154]. Доказано, что режим одномерного Strain/Strain Rate позволят выявить сегменты с нормальным и аномальным сокращением, то есть, отличить активно сокращающийся сегмент от пассивно движущего [151, 155, 156].

Новые ультразвуковые технологии Speckle Tracking Imaging (2D Strain и 4D Strain) позволяют оценить деформацию ЛЖ в продольном, радиальном (или поперечном) направлениях и по окружности. Кроме того, технология 2D Strain позволяет оценить ротацию (Rotation) базальных, средних и верхушечных сегментов и определить скручивание ЛЖ (Twist) [109, 111, 112], которые, в большей степени, отражают функцию субэпикардиальных волокон миокарда. Установлено, что деформация ЛЖ, оцениваемая технологией 2D Strain, тесно коррелирует с величиной деформации ЛЖ, оцениваемой с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [147, 157]. Показано, что значения деформации в режиме 4D Strain тесно коррелируют с данными ультразвуковой

микрометрии. Данная технология может использоваться как в покое, так и во время фармакологических ишемических вмешательств [121, 141]. Badano L.P. et al. показали, что 4D Strain является референтным методом оценки функции миокарда и раннего выявления субклинической дисфункции ЛЖ [158]. Кроме того, публикация Buccheri S. et al. [159] свидетельствует о том, что эхокардиографические методики (2D Strain и 4D Strain) для оценки продольной деформации ЛЖ не взаимозаменяемы.

На сегодняшний день практически не изученным остается вопрос использования технологий 2D Strain и 4D Strain в диагностике коронарной недостаточности и оценке эффективности терапии ИБС.

Сложный и многокомпонентный процесс глобального и регионарного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), запускают и определяют комплексность и тяжесть поражения коронарных артерий, а так же размеры и локализацию рубцовых изменений в миокарде [160, 161]. Различная степень хронической ишемической митральной регургитации (МР) – одно из частых осложнений ИМ, являющееся проявлением как регионарного, так и глобального ремоделирования ЛЖ [161-164]. В большинстве случаев, степень ишемической МР незначительная или умеренная; на долю выраженной митральной регургитации МР после ИМ приходится лишь 6-10% [165, 166]. Ишемическая МР - это комплекс, включающий не только состояние самого митрального клапана (МК) (фиброзное кольцо), но и пространственное соотношение верхушки ЛЖ и папиллярных мышц (ПМ), форму полости, функцию ЛЖ и левого предсердия (ЛП).

Однако при оценке МР, не учитывается контрактильность ПМ. Остается неясным, насколько тесная существует взаимосвязь механической функции ЛЖ с механической функцией левого предсердия в зависимости от степени ишемической МР. Предложенная новая ультразвуковая технология 3D реконструкции МК [167] не в состоянии ответить на все вопросы, касающиеся всего комплекса МК, поскольку данная технология позволяет построить только реальную динамическую пространственную модель МК [168], но не оценивает функцию ПМ. В связи с этим интерес представляет оценка деформации ЛЖ и ПМ у пациентов с хронической ишемической в зависимости от выраженности МР.

Обструкция выводного отдела (ВО) ЛЖ при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) обусловлена двумя факторами. Статическим компонентом, за счет утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) в ВО ЛЖ. Динамическим компонентом, вследствие переднесистолического движения передней створки (ПС) митрального клапана

(МК) [169]. В период систолы начальный ускоренный кровоток оказывает присасывающее действие на ПС МК, совершающую парадоксальные движения к МЖП (гидродинамический эффект Вентури) в виде переднесистолического движения створки МК, что и образует, так называемый Systolic Anterior Motion (SAM) синдром. Факторы, обуславливающие развитие SAM синдрома, включают структурные (аномалия хорд, створок МК, гипертрофия папиллярных мышц и их аномальное расположение и уменьшение объема полости ЛЖ), геометрические аномалии МК (уменьшение митрально-аортального угла, уменьшение расстояние коаптации створок МК до МЖП) и кинетический фактор (гиперконтрактильность ЛЖ) [169]. Согласно публикации Karle R.K. с соавт [170], при ГКМП наблюдаются не только удлиненные створки МК, но и такие изменения створок МК, как миксоматозные, дегенеративные (проявляющиеся пролапсом створок, отрывом хорд), рестрикцией створок и рестрикцией аномальных хорд (в виде кальциноза хорд, их укорочения, аномальным их прикреплением к передней или к задней створке МК. Кроме того, при ГКМП наблюдается аномалия ПМ в виде их гипертрофии, апикального смещения, изменения головки папиллярной мышцы, апикального прилегания дополнительной папиллярной мышцы, прикрепления папиллярной мышцы к передней створки МК или на путях оттока. На основании вышеизложенного можно говорить о том, что ГКМП это не только патология сердечной мышцы, но и патология МК. Следовательно, в диагностике и лечении обструкции ВО ЛЖ ключевая роль должна отводиться оценке структуры и функции МК. Функция МК, как известно, оценивается по наличию МР, при этом приводится констатация состояния створок МК, наличие или отсутствие гипертрофии ПМ и их локализация в полости ЛЖ без оценки их функции. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о контрактильности ПМ при ГКМП. С клинической и научной точки зрения представляет интерес изучения контрактильности ПМ как фактора, обуславливающего обструкцию ВОЛЖ.

2.2 Материал и методы исследования

Объект исследования. Исследование выполнено на базе отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ у 108 детей и подростков, рожденных доношенными, у 241 больного ИБС (из них, с ФВ ЛЖ менее 40% у 37 и промежуточной ФВ ЛЖ у 45 пациентов). Больных ГКМП было включено 91 человек, группу сравнения составили 36 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и асимметричной гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) и практически здоровые

добровольцы (n=45). Исследование проведено в полном соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Методы исследования. ЭхоКГ выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) с использованием матричного датчика M5S (1,5-4,6 МГц). ЭхоКГ была выполнена в двухмерном режиме из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне МК, ПМ, верхушки сердца и апикальных позиций (по длинной оси ЛЖ, на уровне двух и четырех камер). Конечный систолический (КСО), конечный диастолический объем (КДО) и фракция выброса (ФВ) ЛЖ оценивали по Simpson В парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ проводился расчет толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ на уровне зубца QЭКГ и определяли конечный диастолический и систолический размер ЛЖ с последующим расчетом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). В импульсно-волновом доплерографическом режиме по спектру трансмитрального потока определяли значения максимальных скоростей Emitr и Amitr, и их отношение (E/Amitr). Период изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ рассчитывали по времени между окончанием кровотока в выносящем тракте ЛЖ и началом трансмитрального потока. Кроме того, используя технологию тканевого доплеровского изображения миокарда в импульсном режиме, оценивали скорость движения фиброзного кольца (ФК) МК на стороне боковой стенки ЛЖ в период ранней диастолы (Em) и систолы (Sm). По значениям показателей трансмитрального потока Emitr и скорости движения ФК МК Em оценивали значение показателя Emitr/Em..

Определение показателей механики левого желудочка в двухмерном режиме

Технология «след пятна» (Speckle Tracking Imaging) в двухмерном режиме выполнена для оценки механики ЛЖ. Для построения анализа механики ЛЖ регистрировали двухмерные изображения ЛЖ в количестве трех сердечных циклов при частоте кадров (Frame Rate) не менее 40/сек. Зарегистрированные 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 113.1). Двухмерные изображения ЛЖ, зарегистрированные из парастернальной позиции, автоматически «замораживались» в конце систолы. Проводилось оконтуривание границ эндокарда и формирование региона интереса. При необходимости производилась коррекция границ эндокарда и эпикарда, ширины региона

интереса для получения оптимального оконтуривания стенок ЛЖ и МЖП. Затем «автоматически» получали изогнутый М-режим, кривые ротации (Rotation, 0), скорости ротации (Rotation Rate, 0/c-1) от сегментов ЛЖ, кривые глобальной ротации и скорости глобальной ротации, кривые Strain (%) и Strain Rate (c-1) от сегментов ЛЖ, кривые глобальной деформации и скорости глобальной деформации ЛЖ по окружности. По двумерным изображениям ЛЖ из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и ПМ оценивали ротацию ЛЖ на уровне базальных сегментов (RotMV), ПМ (RotPM) и верхушечных сегментов (RotApex) в конце систолы, а также скорость ротации (RotR) в систолу и в раннюю диастолу на вышеуказанных уровнях, а также ротацию и скорость ротации каждого из 6 визуализируемых сегментов ЛЖ. Скручивание ЛЖ (Twist) определяли автоматически или как разность значений ротации на уровне верхушечных сегментов ЛЖ (RotApex) и на уровне базальных сегментов (RotMV) в систолу, выраженную в градусах. Скорость скручивания (Twist Rate) определяли либо автоматически, либо по разности значений скорости ротации ЛЖ на уровне верхушечных сегментов и на уровне базальных сегментов (в град/c-1) в систолу (рисунок 17).

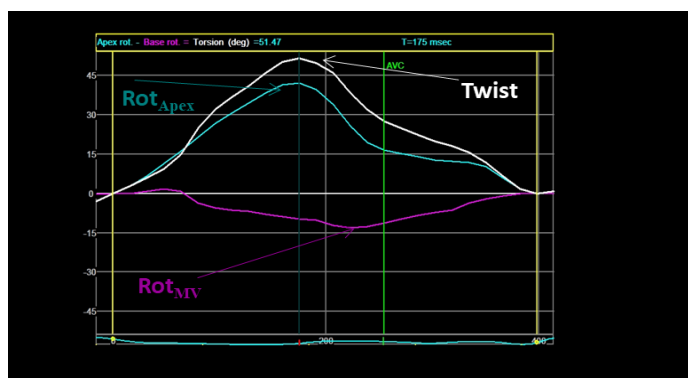
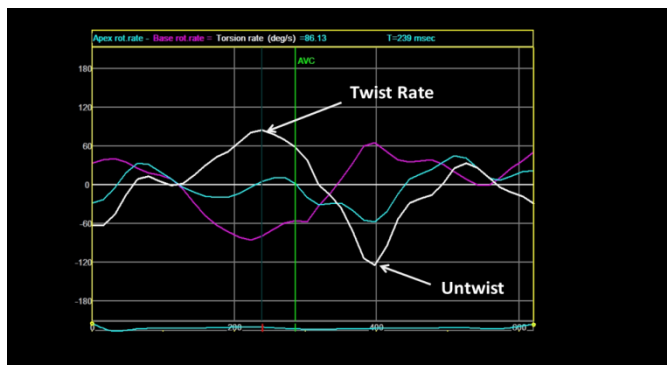


Рисунок 17 – Кривая скручивания (Twist) ЛЖ. Кривая белого цвета – скручивание ЛЖ, кривая розового цвета – ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов, голубого цвета – ротация ЛЖ на уровне верхушечных сегментов

Раскручивание (Untwist) оценивали как разность скоростей ротации ЛЖ на уровне верхушечных и базальных сегментов в период ранней диастолы ($Untwist = RotRate_{ApexE} - RotRate_{MV E}$), либо автоматически (рисунок 18).

По кривым, полученным из апикальной позиции на уровне четырех, двух камер и по длинной оси ЛЖ, рассчитывали глобальную деформацию ЛЖ (Global Longitudinal Strain - GLS) и скорость глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в

систолю (Global Longitudinal Strain Rate - GLSR), в период ранней диастолы (Global Longitudinal Strain RateE - GLSRE), а также деформацию и скорость деформации каждого из шести визуализируемых сегментов ЛЖ (рисунок 19).



Кривая белого цвета – раскручивание ЛЖ, розового цвета – скорость ротации ЛЖ в период ранней диастолы на уровне базальных сегментов, голубого цвета – скорость ротации ЛЖ на уровне верхушечных сегментов в период ранней диастолы.

Рисунок 18 – Кривая раскручивания (Untwist) ЛЖ

Кривые, полученные из парастернальной позиции на уровне базальных сегментов ЛЖ, ПМ и верхушечных сегментов ЛЖ, использовали для определения глобальной и региональной деформации и скорости деформации ЛЖ по окружности в систолу (Global Circumferential Strain/ Strain Rate) и в период ранней диастолы (Global Circumferential Strain Rate E) на соответствующих уровнях: Global Circumferential Strain_{MV}/Strain Rate_{MV}, Global Circumferential Strain_{PM}/Strain Rate_{PM} и Global Circumferential Strain_{Apex}/Strain Rate_{Apex} (рисунок 20). Значения GSS_{Avg} эндокардиального и эпикардиального слоев получали автоматически.

Аналогично по двухмерным изображениям из апикальной позиции были получены кривые глобальной и региональной деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в продольном направлении (рисунок 21).

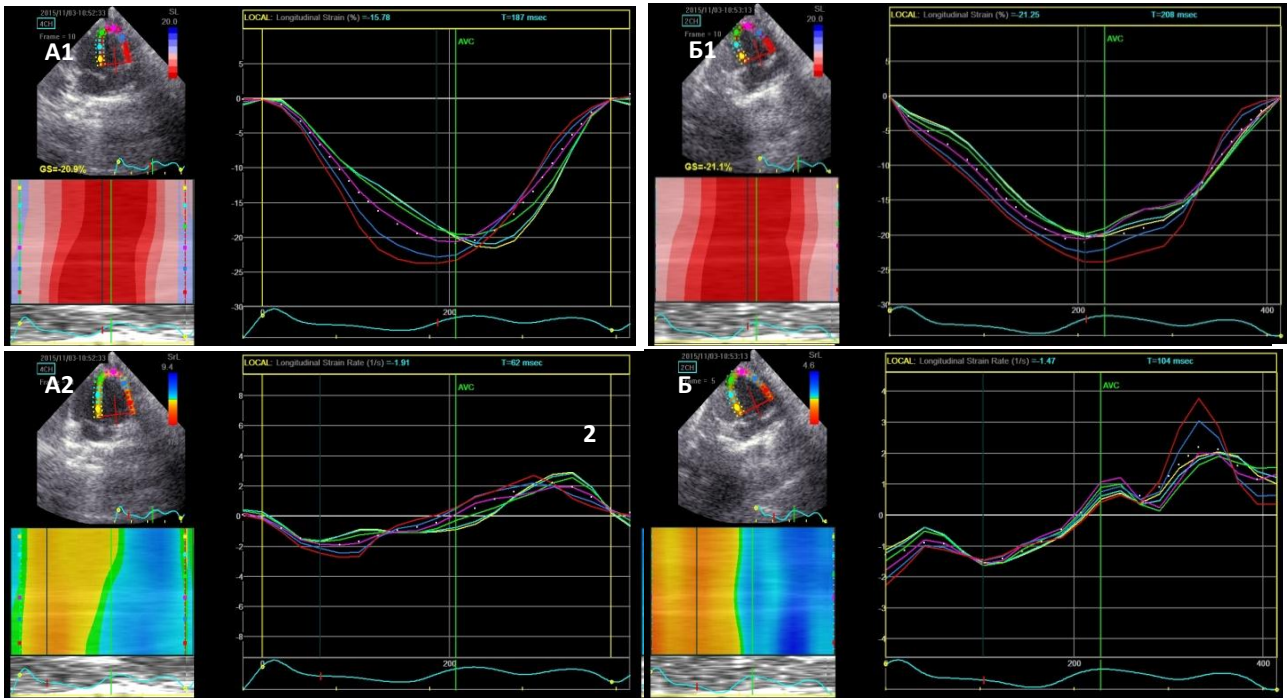


Рисунок 19 – Эхокардиограмма из апикальной позиции на уровне 4 камер (А), 2 камер (Б) и на уровне 5 камер (В) ребенка Р. в возрасте 2 месяцев в режиме Strain (1) и Strain Rate (2) сегментов левого желудочка

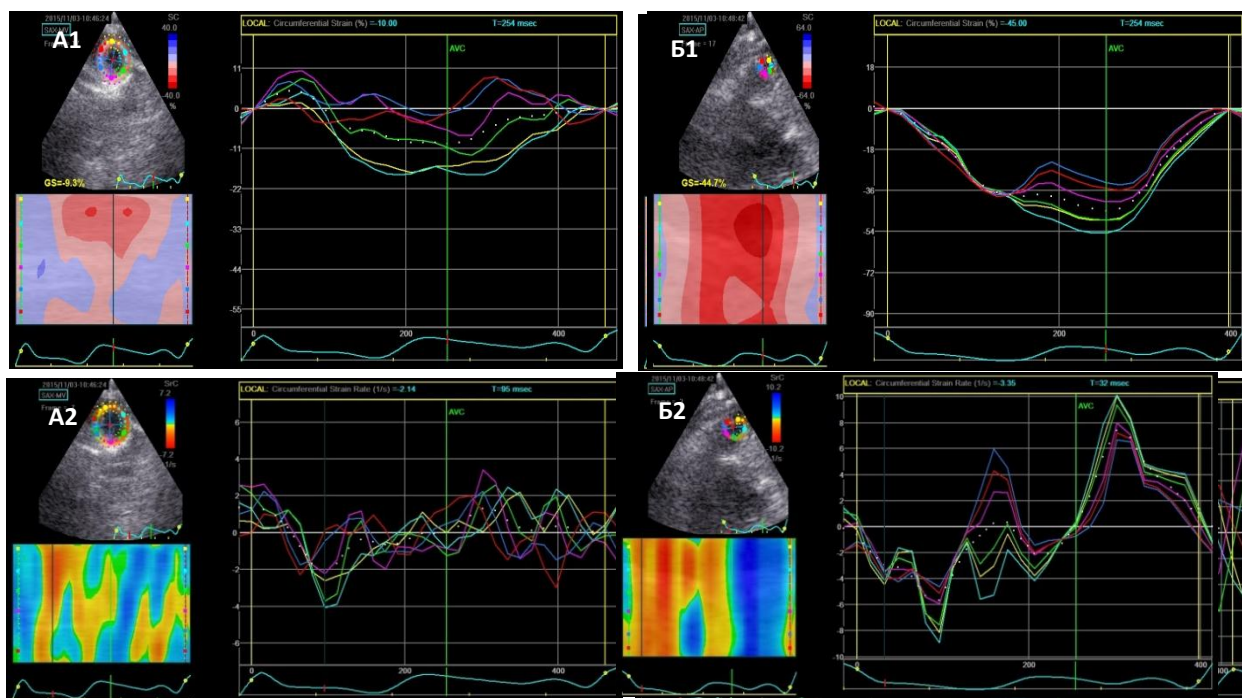


Рисунок 20 – Эхокардиограммы из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне базальных сегментов (А), папиллярных мышц(Б) и верхушки ЛЖ (В) ребенка Р. в возрасте 2 месяцев. Кривые Strain (1) и Strain Rate (2) по окружности от сегментов левого желудочка

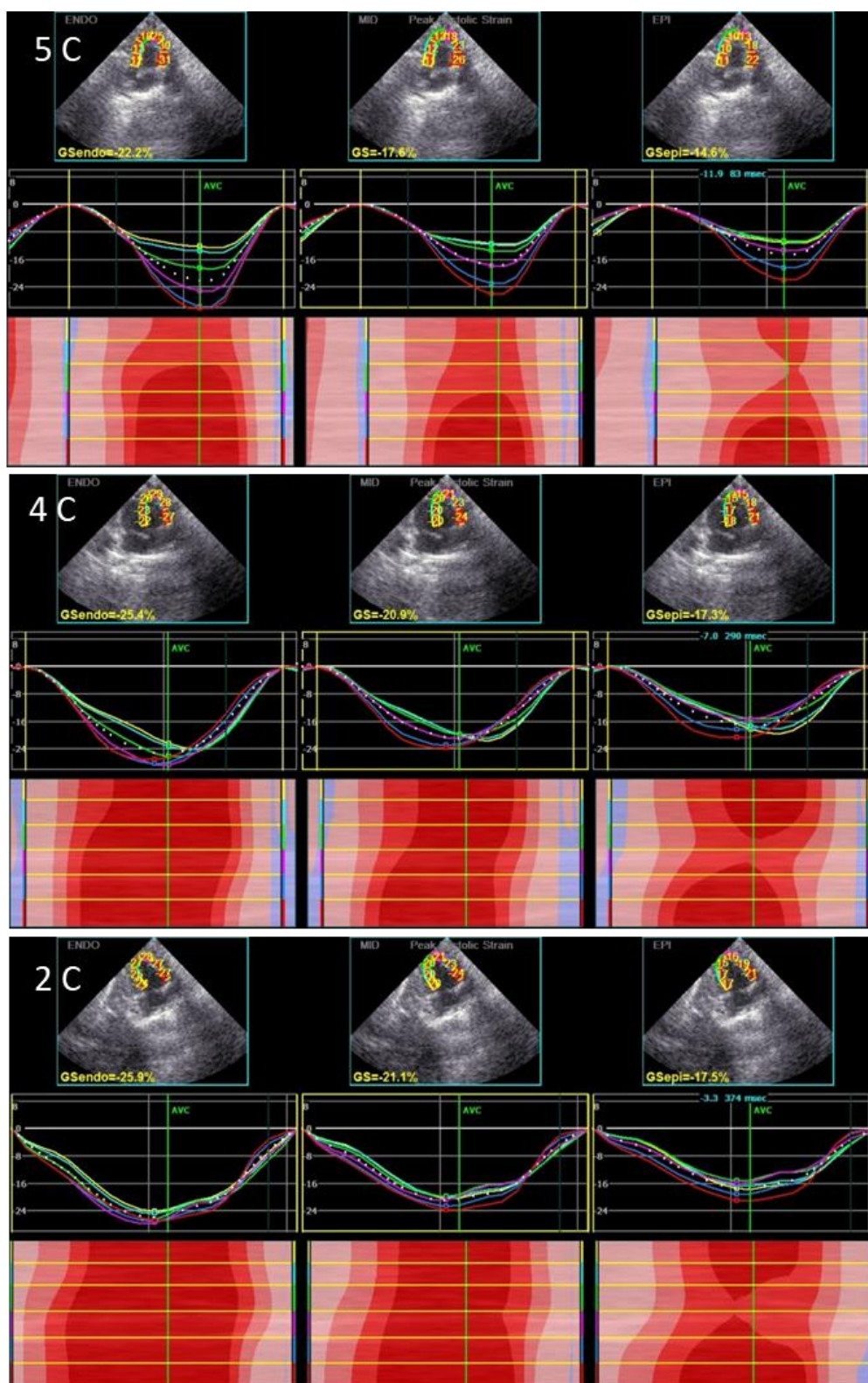


Рисунок 21 – Эхокардиограмма из апикальной позиции на уровне 2, 4 камер и по длинной оси ЛЖ у ребенка 2 мес. Изогнутый М-режим и кривые глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении на уровне эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев (кривая белого цвета) и от сегментов левого желудочка (цветные кривые)

Значения GLS_{Avg} эндокардиального и эпикардиального слоев получали автоматически или рассчитывали по формуле: для эндокардиального слоя – $Global\ Longitudinal\ Strain_{endo}AVG\ (GLS_{endo}AVG) = (GLS_{endo}5C + GLS_{endo}4C + GLS_{endo}2C)/3$ и для эпикардиального слоя $Global\ Longitudinal\ Strain_{epi}AVG\ (GLS_{epi}AVG) = (GLS_{epi}5C + GLS_{epi}2C + GLS_{epi}4C)/3$ соответственно.

Помимо абсолютных показателей, нами были оценены временные показатели механики ЛЖ: время до пиковой деформации в систолу в продольном направлении (Time to GLS) и по окружности (Time to GCS), время до пика ротации ЛЖ в систолу (Time to Rot_{MV}, Time to Rot_{PM}, Time to Rot_{Apex}), время до пика скручивания ЛЖ в систолу (Time to Twist), раскручивания ЛЖ в период ранней диастолы (Time to Untwist), а также значения времени до пика скоростей перечисленных параметров в систолу и в раннюю диастолу.

Определение показателей механики левого желудочка при трехмерной визуализации в режиме 4D Strain

Трехмерные изображения ЛЖ из апикальной позиции регистрировали в режиме 12 срезов при частоте кадров (Frame Rate) более 29 с использованием опции Multi-Slice при задержке дыхания на выдохе для исключения артефактов сшивания, обусловленных дыхательными движениями (рисунок 22). Регистрация последнего сердечного сокращения на выдохе в течение 6 сердечных циклов служила кинопетлей для последующего анализа. Затем изображение ЛЖ в режиме 4D Strain в 12 срезах подвергалось постобработке с использованием опции автоматического количественного анализа ЛЖ в режиме 4D («4DAutoLVQ»). В процессе оценки производилось выравнивание срезов, оконтуривание границ эндокарда в диастолу и в конце систолы полуавтоматически или вручную. По окончании процедуры получали динамическую модель поверхности ЛЖ в течение сердечного цикла, а также кривую изменения объема с маркерами конца диастолы и конца систолы, таблицу результатов измерения КДО, КСО, ФВ ЛЖ, ударного и минутного объема сердца, индекса сферичности ЛЖ (рисунок 23). В дальнейшем автоматически производилось оконтуривание стенок ЛЖ по алгоритму определения массы миокарда ЛЖ в конце диастолы и систолы (LV Mass), в результате чего определяли регион интереса, который при необходимости мог быть подвергнут корректировке, и получали данные о массе миокарда ЛЖ.

Затем вновь производилось автоматическое определение исследуемой области для вычисления деформации в режиме 4D Strain. В процессе обработки посредством добавления или удаления точек контуры эпикарда и эндокарда редактировались для

получения оптимального региона интереса. Потом автоматически получали динамическую семнадцатисегментную круговую диаграмму (схема «бычий глаз») деформации миокарда ЛЖ, в котором автоматически были рассчитаны значения деформации каждого сегмента и величина глобальной деформации ЛЖ. Таким образом, были получены деформация каждого сегмента и глобальная деформация ЛЖ в продольном (рисунок 24), радиальном направлениях (рисунок 25), по окружности (рисунок 26) и площадь деформации (рисунок 27).

Стандартная ЭхоКГ и параметры механики ЛЖ в двухмерном режиме и режиме 4D Strain были оценены до и в течение первых 7 дней после проведения ЧКВ со стентированием КА, а также в покое, и на высоте нагрузочного теста у лиц с предполагаемой ИБС.

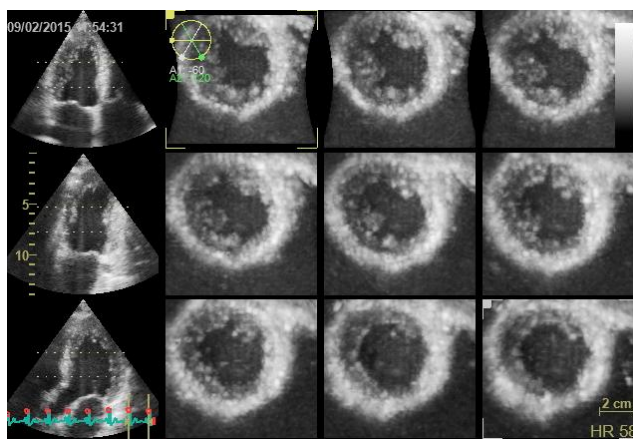
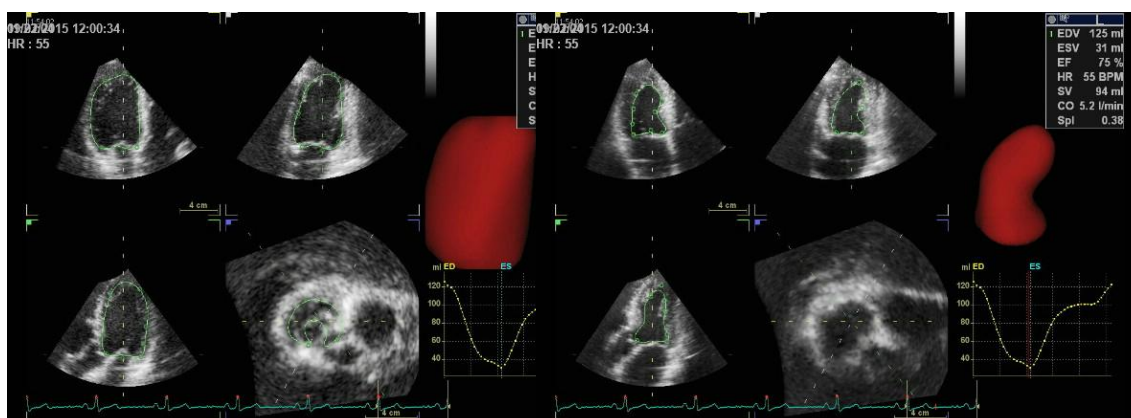


Рисунок 22 – Изображение ЛЖ из апикальной позиции в режиме 4D Strain в виде 12 срезов



Модель поверхности ЛЖ в конце диастолы (А) и в конце систолы (Б). Представлены кривые изменения объема с маркерами конца диастолы и конца систолы, таблицы

результатов измерения КДО, КСО, ФВ ЛЖ, ударного и минутного объема сердца, индекса сферичности ЛЖ.

Рисунок 23 – Серошкальные изображения ЛЖ из апикальной позиции в режиме 4D Strain

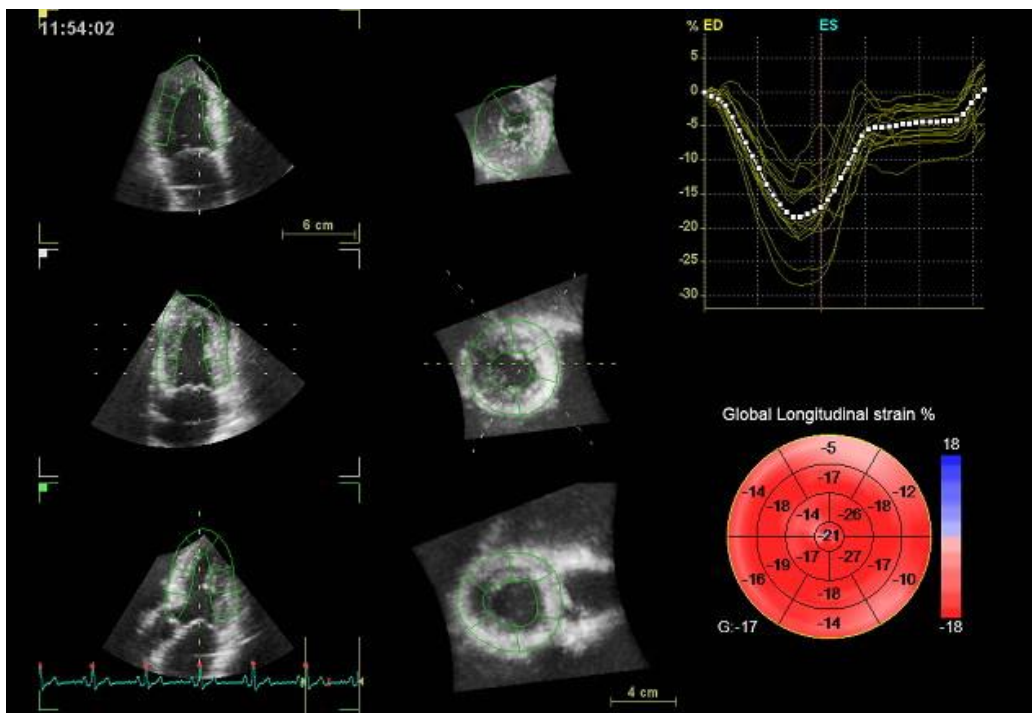


Схема «бычий глаз». Автоматический расчет глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain) и деформации сегментов ЛЖ в продольном направлении.

Рисунок 24 – Технология Speckle Tracking Imaging 4D Strain

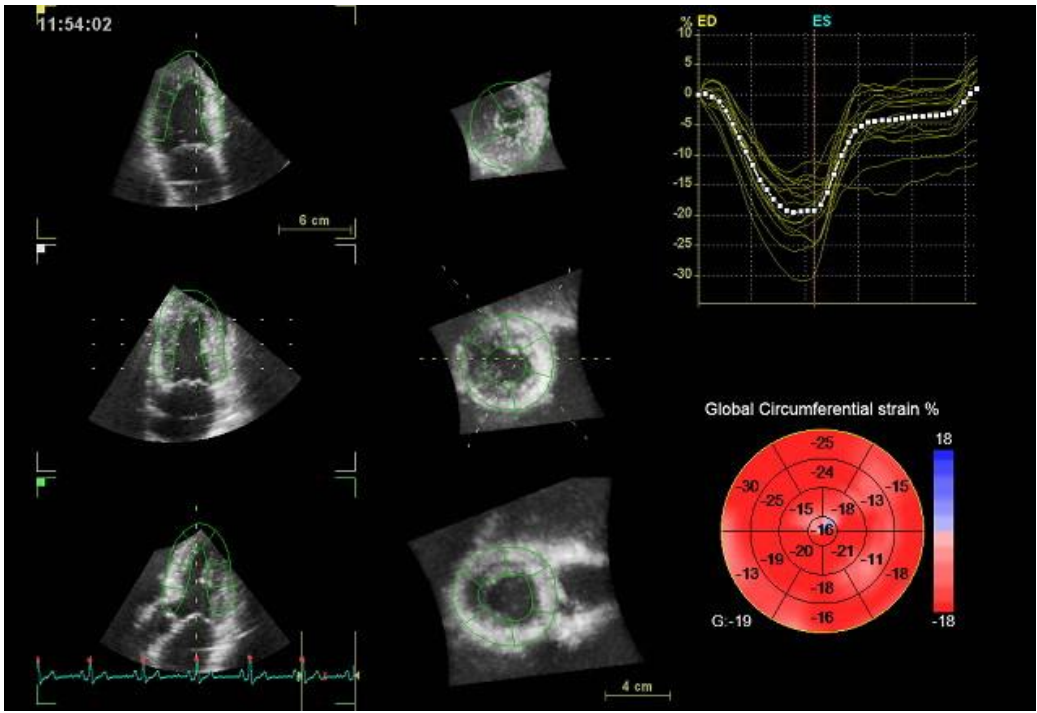


Схема «бычий глаз». Автоматический расчет Global Circumferential Strain и деформации сегментов ЛЖ по окружности.

Рисунок 25 – Технология Speckle Tracking Imaging 4D Strain

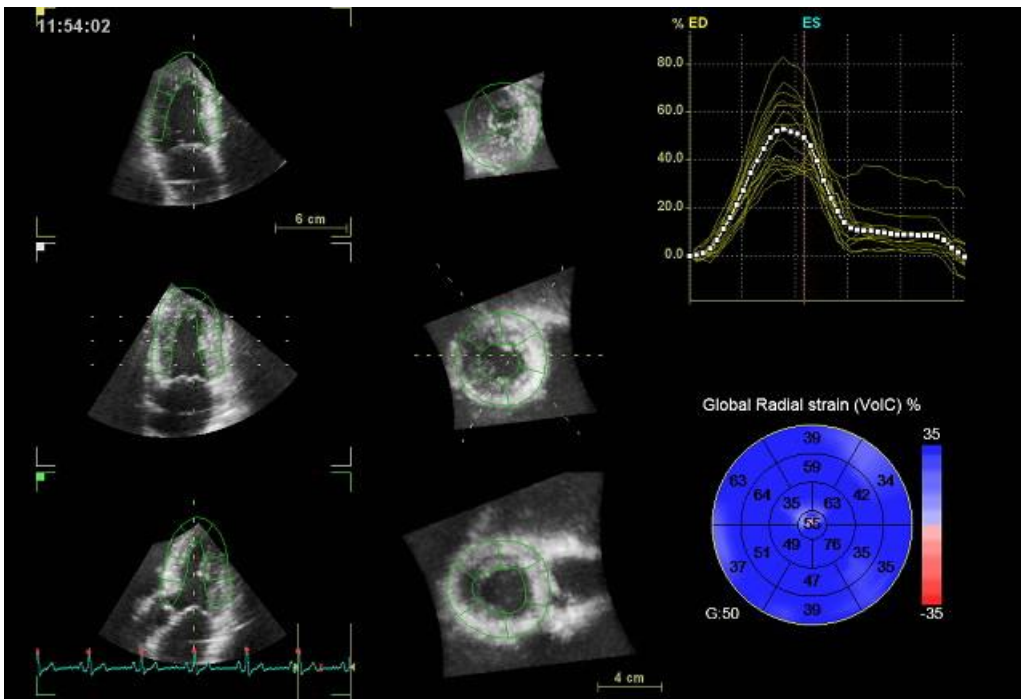


Схема «бычий глаз». Автоматический расчет Global Radial Strain и деформации сегментов ЛЖ в радиальном направлении.

Рисунок 26 – Технология Speckle Tracking Imaging 4D Strain

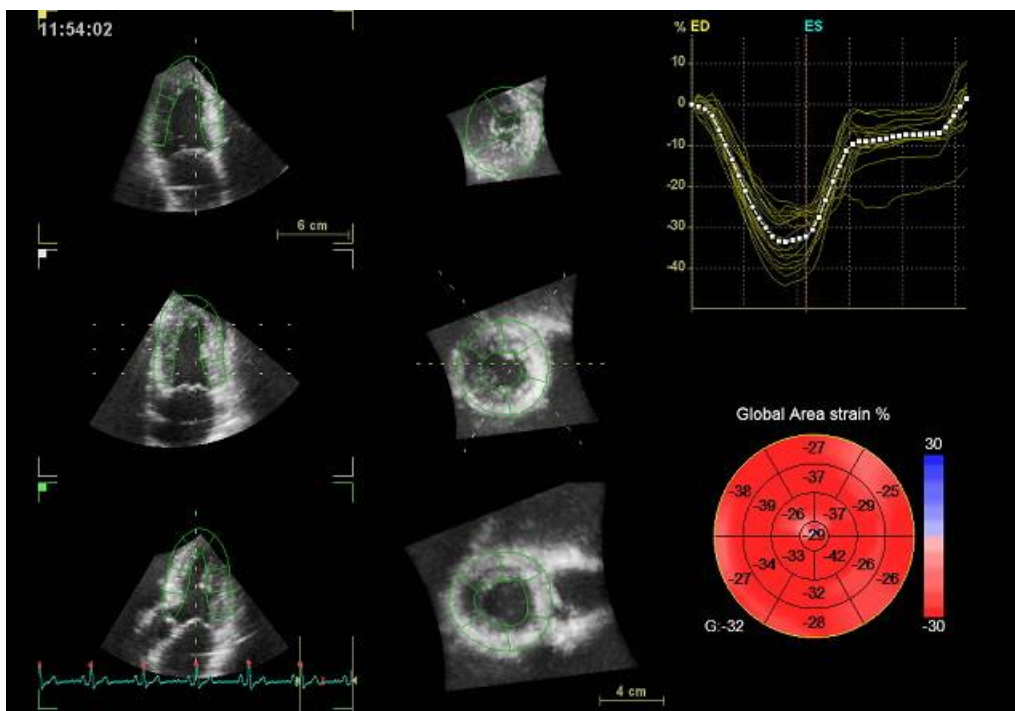


Схема «бычий глаз». Автоматический расчет Global Area Strain и площади деформации сегментов ЛЖ.

Рисунок 27 – Технология Speckle Tracking Imaging 4D Strain

Внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость. При оценке ротации в режиме 2D Strain оптимальные для анализа изображения в покое были получены у 108 из 111 обследуемых здоровых детей и подростков. Возможность метода составила 97,73%. Нами была исследована внутри- и межоператорская воспроизводимость оценки глобальной ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и ПМ, а также скручивание ЛЖ. В анализ были включены 10 здоровых детей в возрасте от 1 года до 18 лет, выбранных случайным образом. Внутриоператорская воспроизводимость оценивалась тем же исследователем спустя 2 недели после первоначальной оценки без просмотра результатов предыдущего исследования. Другой эксперт, не знакомый с результатами оценки первого исследователя, производил анализ параметров 2D Strain выбранных записей с последующей оценкой межоператорской воспроизводимости. Показатели воспроизводимости у одного исследователя представлены в таблице 21.

Таким образом, средняя разность измерений глобальной ротации на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца, скручивания ЛЖ не превышала 1%, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей по всем исследуемым параметрам составило не более 0,458, что

невелико по сравнению с самими значениями ротации. Разброс разностей значений двух измерений не выходил за рамки $\pm 1,96$ SD (рисунок 28).

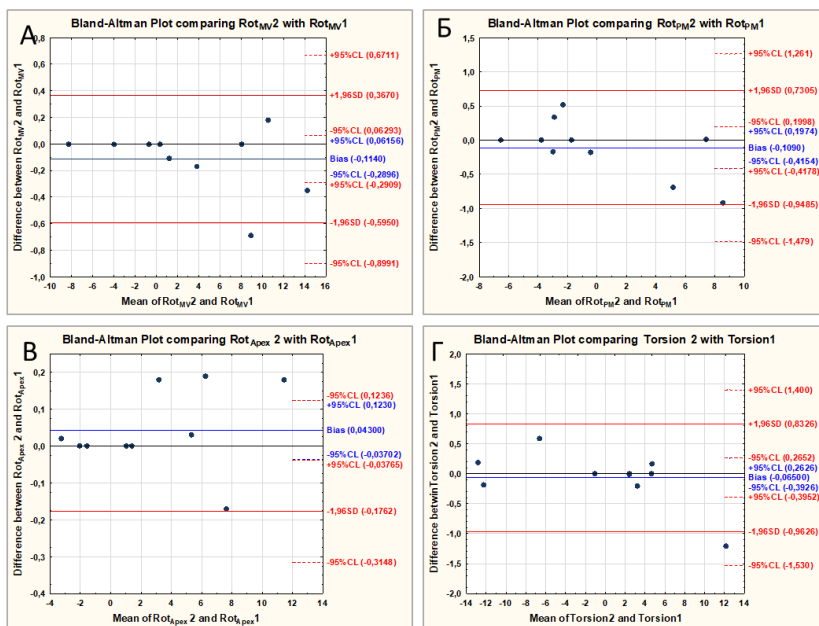


Рисунок 28 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие согласие у одного исследователя для глобальной ротации на уровне митрального клапана (А), папиллярных мышц (Б), верхушки сердца (В), скручивания ЛЖ (Г)

Значения ротации на базальном уровне, уровне папиллярных мышц и верхушки показали высокий уровень внутриклассовой корреляции. В совокупности режим 2D Strain обладает высокой воспроизводимостью у одного и того же исследователя.

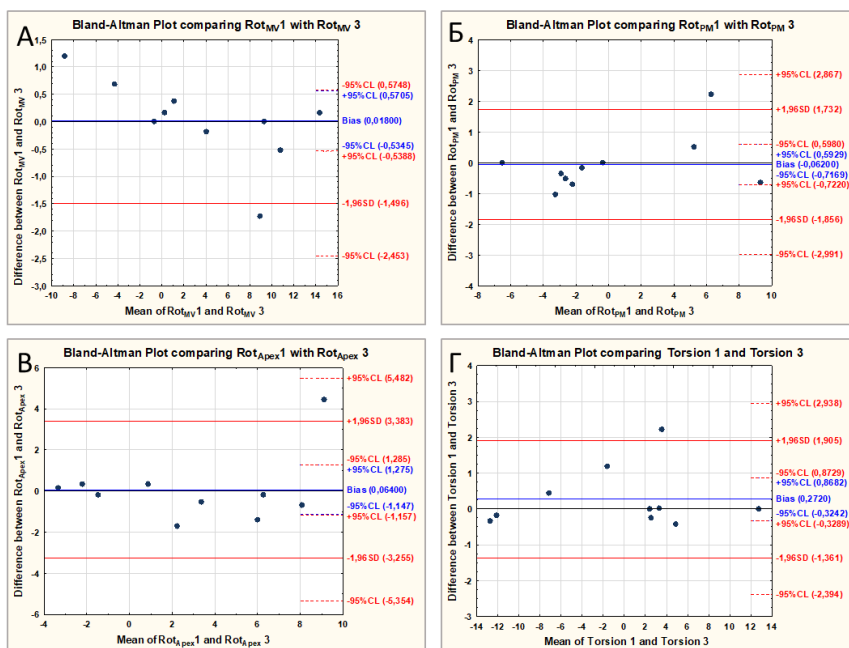


Рисунок 29 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие согласие между разными исследователями для глобальной ротации на уровне митрального клапана (А), папиллярных мышц (Б), верхушки сердца (В), скручивания ЛЖ (Г)

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

Межоператорская воспроизводимость оказалась ниже внутриоператорской, тем не менее, ее показатели были удовлетворительными (таблица 22) (рисунок 29).

Оценка согласия между методами анализа деформации ЛЖ произведена с помощью корреляционного анализа Спирмена и оценки внутриклассового коэффициента корреляции.

Таблица 21 – Показатели внутриоператорской воспроизводимости параметров ротации на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца, твиста

Показатель	ИСС (95% ДИ)	Средняя разность измерений	Стандартное отклонение разностей	Стандартная ошибка измерений
Rot _{MV} , °	0,999 (-0,290-0,061)	0,114	0,245	0,078
Rot _{PM} , °	0,997 (-0,415 – 0,197)	0,109	0,428	0,135
Rot _{Apex} , °	0,999 (-0,043 – 0,138)	0,048	0,118	0,039
Twist, °	0,998 (-0,393-0,263)	0,065	0,458	0,144

Примечания - ИСС – внутриклассовый коэффициент корреляции, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 22 – Показатели внутриоператорской воспроизводимости параметров ротации на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца, скручивания ЛЖ

Показатель	ИСС (95% ДИ)	Средняя разность измерений	Стандартное отклонение разностей	Стандартная ошибка измерений
Rot _{MV} , °	0,995 (-0,534 -0,570)	0,118	0,772	0,244
Rot _{PM} , °	0,985 (-0,716-0,593)	0,062	0,915	0,289
Rot _{Apex} , °	0,935 (-1,147-1,275)	0,064	1,693	0,535
Twist, °	0,995 (-0,324-0,868)	0,272	0,833	0,263

Примечания - ИСС – внутриклассовый коэффициент корреляции, ДИ – доверительный интервал.

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

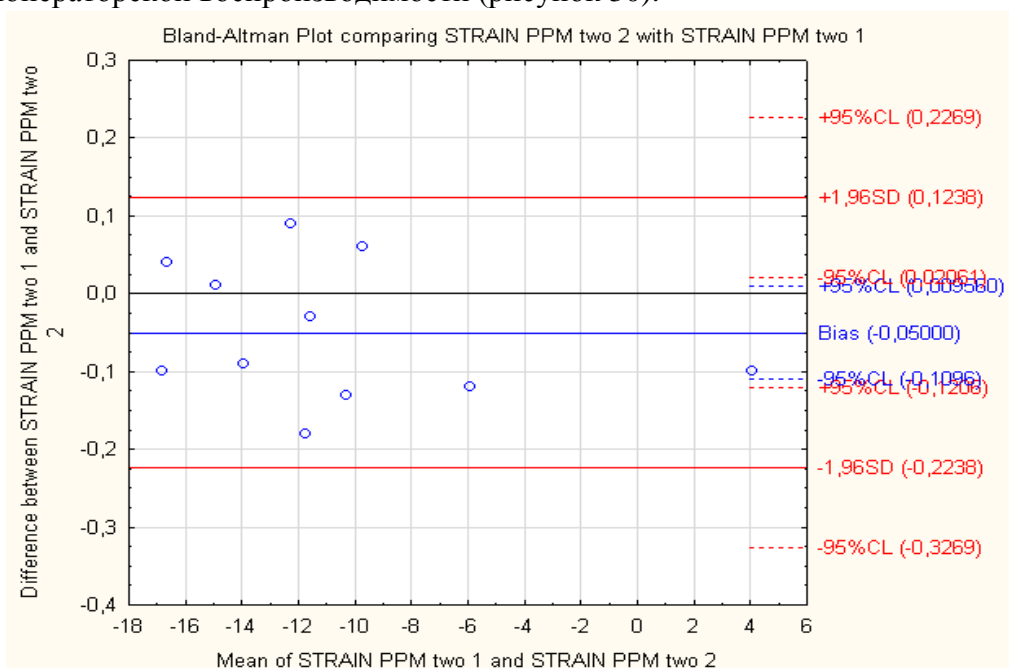
Значения межоператорской и внутриоператорской воспроизводимости показателей деформации и скорости деформации ПМ приведены в таблице 23.

Таблица 23 – Внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость показателей деформации и скорости деформации ПМ

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

Значения коэффициентов корреляции при внутриоператорской воспроизводимости составили 0,98-0,99 для деформации ПМ и 0,96 для скорости деформации при оценке внутриоператорской воспроизводимости (рисунок 30).

A



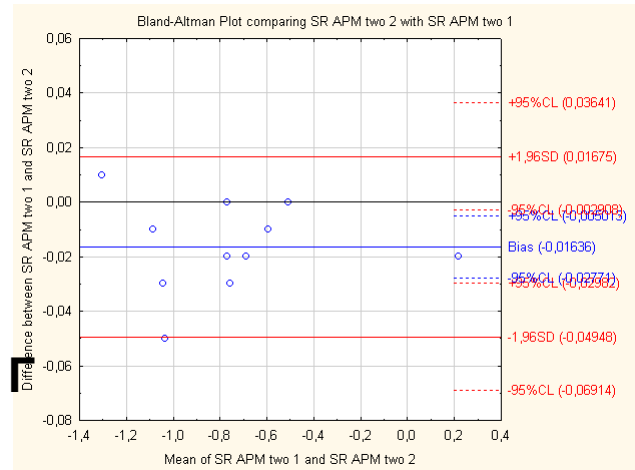
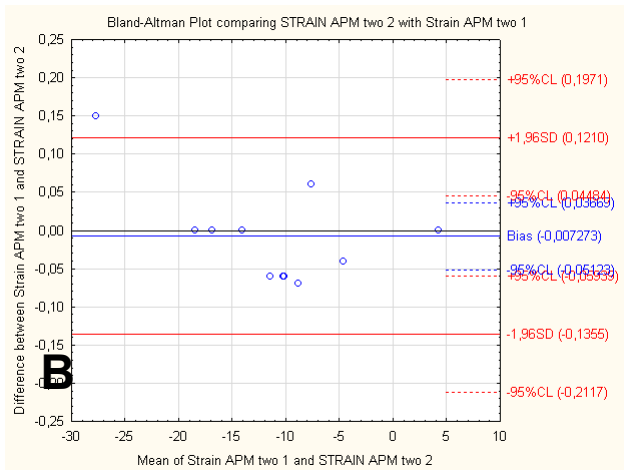
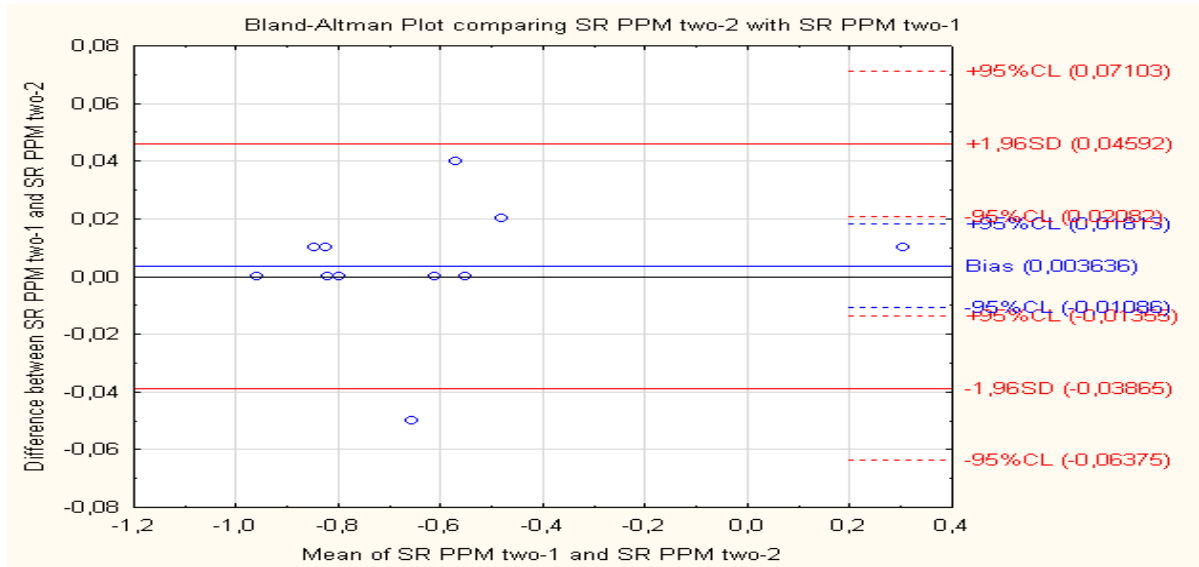


Рисунок 30 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие внутриоператорскую воспроизводимость показателя глобальной деформации в продольном направлении ЗМ ПМ (А), ПБ ПМ (Б), показателя скорости глобальной деформации в продольном направлении ЗМ ПМ (В), ПБ ПМ (Г)

Значения коэффициентов r составили 0,98 и 0,99 для деформации и скорости деформации ПМ при оценке межоператорской воспроизводимости (рисунок 31).

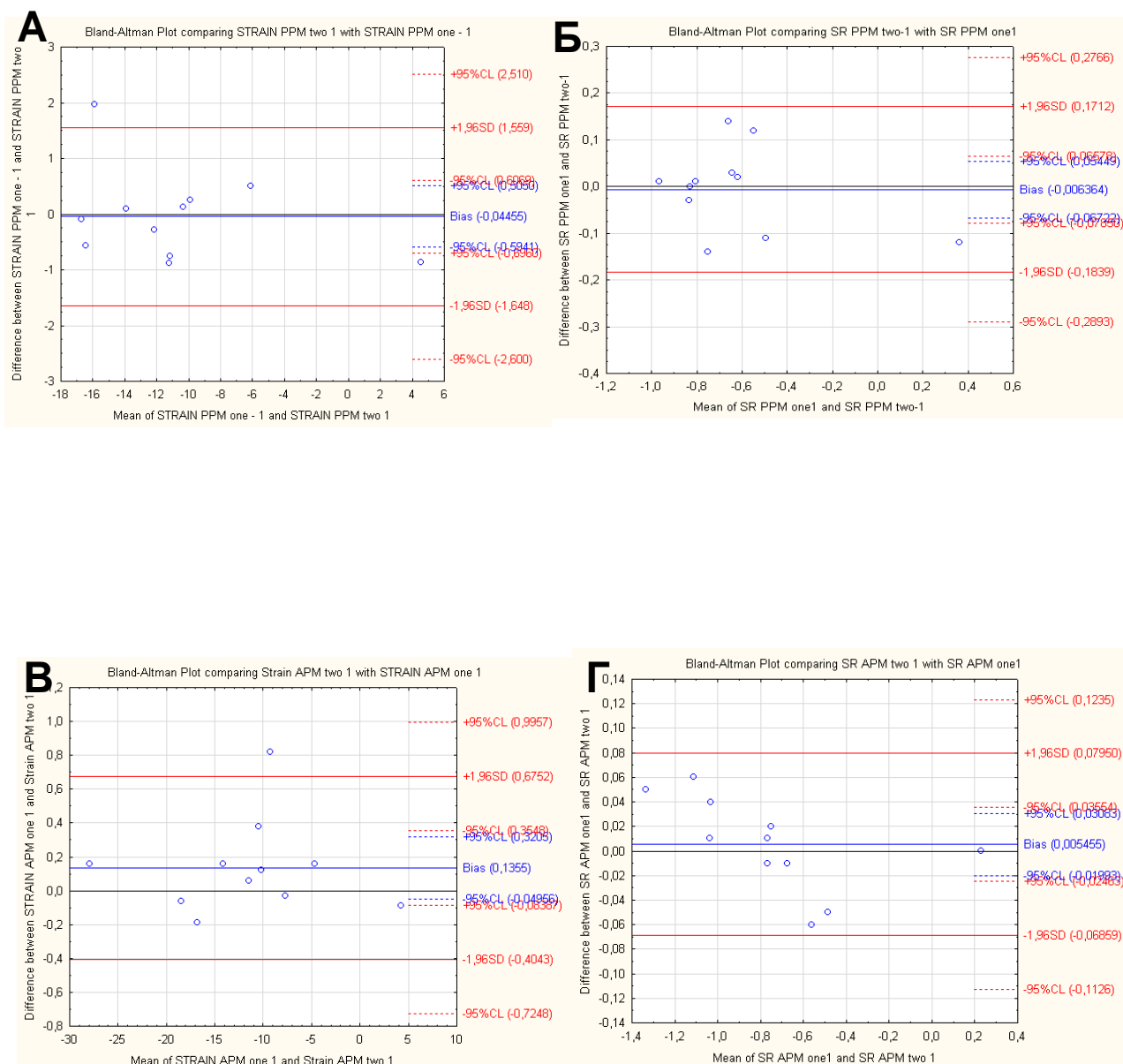


Рисунок 31 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие межоператорскую воспроизводимость показателя глобальной деформации в продольном направлении ЗМ ПМ (А), ПБ ПМ (Б), показателя скорости глобальной деформации в продольном направлении ЗМ ПМ (В), ПБ ПМ (Г)

Средняя разность измерений значений деформации не превышала 2%, что свидетельствовало об отсутствии систематического расхождения. Стандартные отклонения разности значений вышеуказанных показателей составили не более 0,889-0,017 для значений деформации и скорости деформации ПМ, что невелико по сравнению с самими значениями деформации ПМ. Разброс разностей двух измерений не выходил за

пределы 95% доверительного интервала. Значения деформации ПМ показали высокий уровень внутриклассовой и межклассовой корреляции. Межоператорская воспроизводимость была ниже по сравнению с внутриоператорской воспроизводимостью, тем не менее, ее показатели были также удовлетворительными.

При оценке деформации в режиме 4D Strain оптимальные для анализа изображения в покое были получены у 68 из 70 пациентов с предполагаемой ИБС, у 44 из 52 больных, подвергнувшихся эндоваскулярной реваскуляризации и у 11 практически здоровых лиц. Таким образом, анализ 4D Strain был доступен у 123 из 133 включенных в исследование лиц. Возможность метода составила 92,48%.

Нами была исследована внутри- и межоператорская воспроизводимость оценки глобальной деформации ЛЖ в режиме 4D Strain. В анализ были включены 20 больных, выбранных случайным образом. Внутриоператорская воспроизводимость оценивалась тем же исследователем спустя 2 недели после первоначальной оценки, не просматривая результаты предыдущего исследования. Другой эксперт, не знакомый с результатами оценки первого исследователя, производил анализ параметров 4D Strain выбранных записей с последующей оценкой межоператорской воспроизводимости. Показатели воспроизводимости у одного исследователя представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Показатели внутриоператорской воспроизводимости параметров деформации в режиме 4D Strain

Показатель	ICC(95% ДИ)		Средняя разность измерений	Стандартное отклонение разностей	Стандартная ошибка измерений
GLS, % (n=20)	0,965	(0,915 – 0,986)	-0,100	0,852	0,191
GCS, % (n=20)	0,950	(0,881 – 0,980)	0,050	0,887	0,198
GAS, % (n=20)	0,980	(0,951 – 0,992)	0,000	0,973	0,218
GRS, % (n=20)	0,979	(0,948 – 0,991)	0,050	1,638	0,366

Примечания - ICC- внутриклассовый коэффициент корреляции, ДИ-доверительный интервал.

Таким образом, средняя разность измерений глобальной деформации в продольном направлении не превышал 1%, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей составило 0,852, что невелико по сравнению с самим значениями деформации. Разброс разностей значений двух измерений не выходил за рамки $\pm 1,96$ SD (рисунок 32).

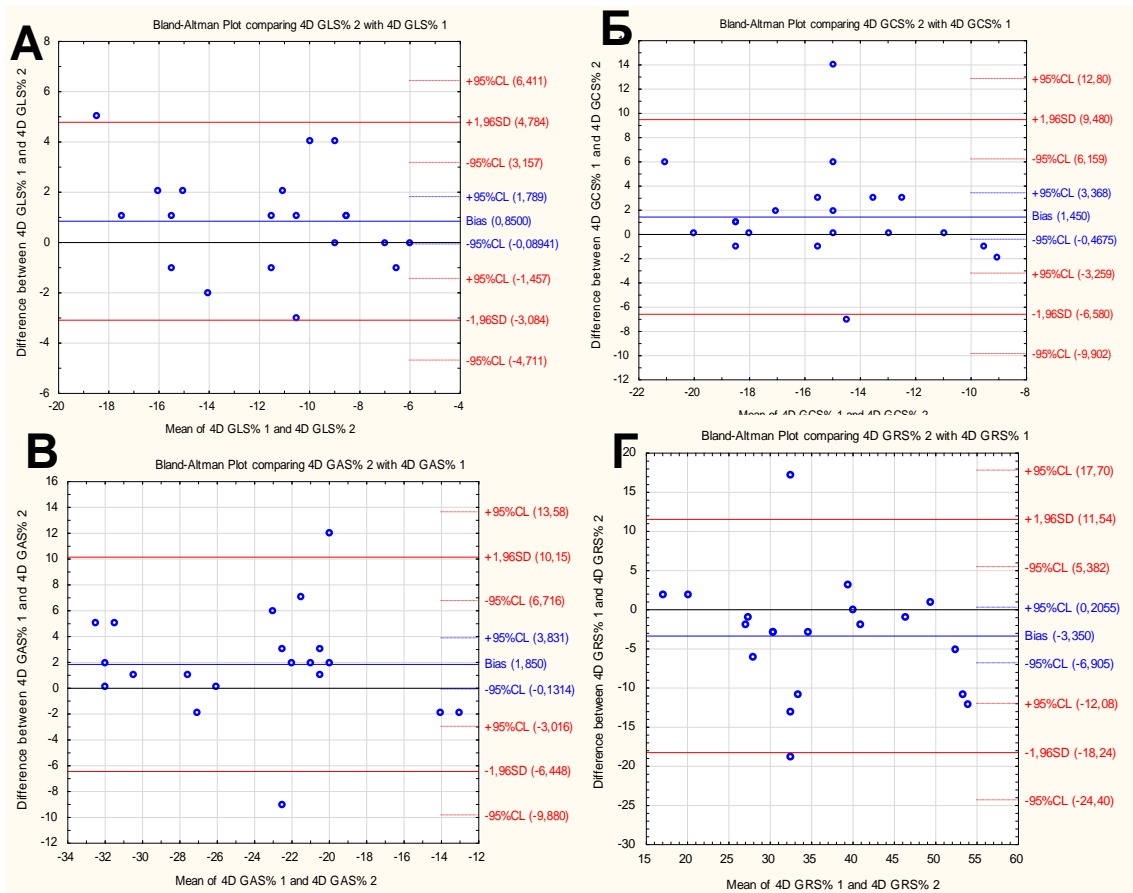


Рисунок 32 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие согласие у одного исследователя для глобальной деформации в продольном (А) направлении, по окружности (Б), глобальной площади деформации

Аналогичные результаты были получены и при сравнении глобальной деформации по окружности, радиальной деформации и площади деформации. Значения деформации

показали высокий уровень внутриклассовой корреляции. В совокупности режим 4D Strain обладает высокой воспроизводимостью у одного и того же исследователя.

Межоператорская воспроизводимость оказалась ниже внутриоператорской, тем не менее, ее показатели были удовлетворительными (таблица 25).

Таблица 25 – Межоператорская воспроизводимость оценки глобальной деформации ЛЖ в режиме 4DStrain

Показатель	ICC (95% ДИ)	Средняя разность измерений	Стандартное отклонение разностей	Стандартная ошибка измерений
GLS, % (n=20)	0,850 (0,664 – 0,937)	0,850	2,007	0,449
GCS, % (n=20)	0,410 (-0,019 – 0,714)	1,450	4,097	0,916
GAS, % (n=20)	0,731 (0,444 – 0,884)	1,850	4,234	0,947
GRS, % (n=20)	0,749 (0,475 – 0,892)	-3,350	7,597	1,699

Примечания - ICC – внутриклассовый коэффициент корреляции, ДИ-доверительный интервал.

На графике Bland-Altman Plot GCS одна точка из 20 расположена за пределами 95%-го доверительного интервала для разности, т.е. в одном случае из 20 нарушилась межоператорская воспроизводимость. Поскольку эмпирическая вероятность этого события равна $1/20=0,05$, т.е. около 5%, это не влияет на заключение о приемлемом уровне воспроизводимости. Аналогично более высокую внутриоператорскую воспроизводимость показали Kleijn S.A. et al. при обследовании 303 здоровых добровольцев.

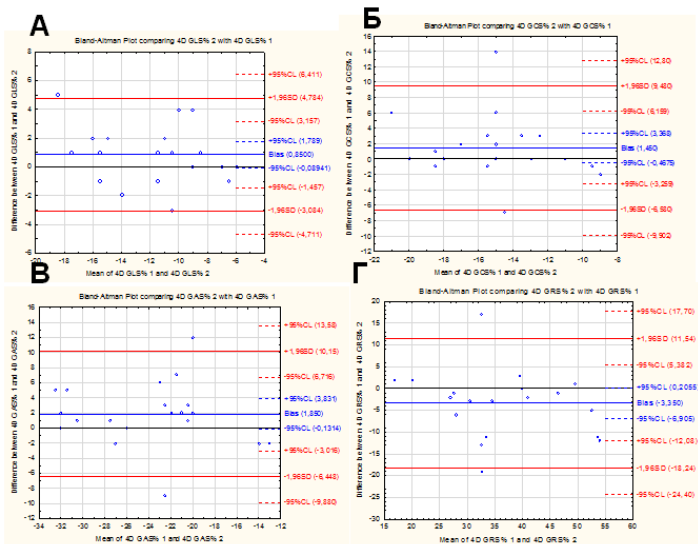


Рисунок 33 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие согласие между разными исследователями

По данным литературы, оценка деформации ЛЖ в режиме 4D Strain обладает высокой межоператорской и внутриоператорской воспроизводимостью, что согласуется с полученными нами результатами.

Статистические методы обработки. Гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова – Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро – Уилка (Shapiro – Wilk) была отвергнута, поэтому был выполнен тест Манна – Уитни (Mann – 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 — стандартное отклонение), медианы (Me) и нижней и верхней квартилей, минимального и максимального значений. Воспроизводимость у одного и двух исследователей оценивалась с использованием внутриклассового коэффициента корреляции и по методу Бланд – Альтмана.

2.3 Скручивание и раскручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными

2.3.1 Механика левого желудочка у здоровых детей и подростков, родившихся доношенными

Гипотеза исследования. Постнатальный онтогенез ЛЖ здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, характеризуется существованием нескольких вариантов механики ЛЖ, а не одним, как ранее отмечалось в литературе. Существование различных типов механики ЛЖ эволюционно целесообразно, функционально эффективно и является следствием процессов развития и роста тканей сердца в постнатальный период.

Цель исследования: Изучить механику ЛЖ в онтогенезе у детей и подростков, рожденных доношенными.

Материал и методы исследования

Объект исследования. Исследование выполнено на базе отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии Томского НИМЦ у 108 здоровых детей и подростков, рождённых доношенными (средний срок гестации - $39,500 \pm 2,500$ недель), в возрасте от 1 мес. до 18 лет, которые относились к группе диспансерного наблюдения I-II (согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012 г. № 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них»).

К I группе здоровья отнесены здоровые несовершеннолетние, имеющие нормальное физическое и нервно-психическое развитие, не имеющие анатомических дефектов, функциональных и морфофункциональных отклонений; ко II группе здоровья отнесены несовершеннолетние, у которых отсутствуют хронические заболевания, но имеются некоторые функциональные и морфофункциональные нарушения, реконвалесценты, в анамнезе перенесшие инфекции [171]. Большинство детей и подростков, принявших участие в настоящем исследовании, включены в I группу здоровья, что составило 93 человека (86,11%). Пятнадцать детей и подростков (13,88%) относились ко II группе здоровья по ряду показаний, а именно: нарушение осанки (n=4; 3,70%); миопия легкой степени от - 0,5 до -1 диоптрий (n=4; 3,70%); в анамнезе, более 3 лет назад перенесшие пневмонию (n=2; 1,85%), перенесшие более 2 лет назад оперативное вмешательство (травма мениска) (n=1; 0,93%), имеющие искривление носовой

перегородки (n=1, 0,93%). От первой беременности было рождено 69 (63,89%) детей и подростков, принявших участие в исследовании. От второй и третьей беременностей были рождены 36 (33,33%) и 3 (3, 2,77%), соответственно, детей и подростков. При этом роды у матерей протекали физиологически. От первых родов был рожден 71 (65,74%) ребенок, от вторых и третьих родов было рождено 34 (31,48%) и 3 (2,77%) детей, соответственно. Средняя масса детей при рождении составила 3585 ± 354 г при среднем росте - $54,465 \pm 1,864$ см. Оценка по шкале Апгар при рождении детей находилась в диапазоне от 8 до 10 баллов ($8,325 \pm 0,500$ баллов). В течение первого года жизни вскармливание было естественным у 97 (89,81%) детей, смешанным – у 8 (7,41%), искусственным – у трех (2,77%) детей.

Согласно Национальному календарю прививок 105 (97,22%) детей и подростков, рожденных доношенными, были привиты. Родители трех (2,78%) детей оформили добровольный отказ от проведения вакцинации.

Социальный и эпидемиологический, акушерский, генеалогический анамнез по заболеваниям сердечно-сосудистой системы не отягощены. У всех детей и подростков, включенных в данное исследование, регистрировался синусовый ритм и отсутствие патологических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ).

Стандартная оценка физического развития показала гармоничное развитие у всех детей и подростков. Среднее физическое развитие отмечалось у 101 (93,52%) детей и подростков, а выше среднего у 7 (6,48%) детей и подростков. Половое развитие у всех детей и подростков, принявших участие в исследовании, соответствовало возрасту.

В группе детей и подростков старше 11 лет (n=31) нормостенический тип телосложения встречался у 26 (83,87%), астенический – у 3 (9,67%), гиперстенический – у 2 (6,45%).

Средние значения массы, роста и площади поверхности тела у детей и подростков, рожденных доношенными, в зависимости от возраста приведены в таблице 26.

Таблица 26 – Средние значения массы, роста и площади поверхности тела у детей и подростков, рождённых доношенными, в зависимости от возраста

Показа тели	Возраст детей, г	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение
1	2	3	4	5	6
Масса, кг	1 (1 мес-3 года)	10,029 ± 2,525	11,000	8,000 – 12,000	4,500 – 14,000
	2 (3-6 лет)	15,256 ± 1,533	15,000	14,150 – 16,000	12,500 – 18,000
	3 (6-11 лет)	24,627 ± 6,333	23,650	20,600 – 28,000	15,000 – 45,000
	4 (11-18 лет)	50,152 ± 12,202	52,000	43,000 – 60,000	11,500 – 70,000
Рост, см	1 (1 мес-3 года)	76,944 ± 10,932	78,000	70,000 – 86,000	55,300 – 95,000
	2 (3-6 лет)	99,375 ± 6,722	98,000	95,000 – 104,500	89,000 – 110,000
	3 (6-11 лет)	123,591 ± 13,633	122,500	115	95,000 – 154,000
	4 (11-18 лет)	158,739 ± 19,944	161,000	150,000 – 170,000	78,000 – 180,000
Площа дь поверх ности тела, м ²	1 (1 мес-3 года)	0,459 ± 0,093	0,480	0,390 – 0,535	0,260 – 0,610
	2 (3-6 лет)	0,649 ± 0,052	0,640	0,610 – 0,685	0,570 – 0,740
	3 (6-11 лет)	0,931 ± 0,155	0,910	0,830 – 1,010	0,740 – 1,390
	4 (11-18 лет)	1,491 ± 0,277	1,540	1,360 – 1,680	0,500 – 1,870

Примечание - Здесь и в последующих таблицах: M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение, Me - медиана

Большинство детей и подростков (n=88; 81,48%) занимались физической культурой в школьных или частных секциях. В профессиональных спортивных секциях регулярно занимались: 10 (9,26%) детей и подростков хоккеем, 5 (4,63%) – классическими танцами, 2 (1,85%) - спортивной гимнастикой, 2 (1,85%) - легкой атлетикой и один (0,93%) художественной гимнастикой.

Успеваемость детей и подростков в общеобразовательных учреждениях оценивалась на «хорошо» и «отлично».

Критериями исключения из исследования служили:

- отказ родителей от обследования детей;
- недоношенность;
- наличие внутриутробных инфекций;
- отклонения в физическом развитии: опережение или отставание оценивались по центильным таблицам в соответствии с возрастом;
- задержка нервно-психического развития;
- наличие любой хронической патологии;

- период реконвалесценции после острых респираторных заболеваний менее 6 мес.;
- отягощенный семейный анамнез по гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии;
- патологические изменения на ЭКГ;
- наличие открытого овального окна и открытого артериального протока на стандартной эхокардиографии.

В зависимости от возраста дети и подростки были разделены на следующие подгруппы:

- от 1 мес. до 3 лет (n=29; 26,85%);
- от 3 до 6 лет (n=21; 19,44 %);
- от 6 до 11 лет (n=27; 25,00 %);
- старше 11 лет (n= 31; 28,71%).

В исследовании приняли участие 61 мальчик (56,48%) и 47 девочек (43,52%). По половому соотношению выделенные ранее подгруппы детей между собой не различались (таблица 27).

Таблица 27 – Распределение детей и подростков от 1 мес. до 18 лет, рожденных доношенными и принявших участие в исследовании, по полу и возрасту

Возраст детей, лет	Мальчики, n=61 (56,48%)	Девочки, n=47 (43,52%)
От 1 мес до 3 лет	19 (31,15%)	10 (21,28%)
От 3 до 6 лет	14 (22,95%)	7 (14,89%)
От 6 до 11 лет	16 (26,23%)	11 (23,40%)
От 11 до 18 лет	12 (19,67%)	19 (40,43%)

Примечание - ЭхоКГ показатели приведены в таблице.

Дизайн исследования

В исследование включены дети и подростки, рождённые доношенными, в возрасте от 1 мес. до 18 лет. Дети и подростки были разделены по 4 группам в зависимости от возраста, проведён анализ амбулаторных карт детских поликлиник (форма 112/у), осуществлён клинический осмотр. После комплексного обследования дети и подростки приглашались в

НИИ кардиологии Томского НИМЦ, для проведения дальнейшего исследования, включающего:

- Подробный сбор анамнеза.

При изучении анамнеза, в том числе перинатального, особое внимание уделялось особенностям течения беременности и родов у матери, наличию факторов риска развития заболеваний у детей. Проводилась оценка гестационного возраста, массы тела при рождении, состояния ребенка при рождении с указанием оценки по шкале Апгар, оценивалось течение неонатального периода. Особое внимание уделялось наличию врожденного порока сердца, в том числе открытого артериального протока, наличию нарушений ритма сердца у ребёнка, а также семейному анамнезу (наличие кардиомиопатий, ранней ишемической болезни сердца, ранней артериальной гипертензии у ближайших родственников). Оценивался социальный, эпидемиологический, генеалогический анамнез. Анализировалась успеваемость детей и подростков в образовательных учреждениях, их занятия спортом и физической культурой.

- Осмотр и физикальное обследование.

С помощью нормативных показателей и центильных таблиц [171, 172] оценивались масса, рост, физическое развитие. Проводилось традиционное клиническое исследование по органам и системам. Изучалось наличие признаков острой вирусной инфекции, аускультативно оценивались наличие хрипов в легких, нарушение ритма или наличие шумов в области сердца, измерялось артериальное давление. Анализировалось нервно-психическое развитие детей и подростков.

Дизайн исследования: пилотное, одномоментное исследование.

Исследование одобрено лечебно-экспертной комиссией по биомедицинской этике НИИ кардиологии (протокол № 124 от 06.11.2014). Родители всех исследуемых детей и подростки старше 15 лет, участвующие в исследовании, давали информированное согласие на проведение обследования.

Таблица 28 – Показатели стандартной ЭхоКГ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в возрасте от 1 месяца до 18 лет

Показатели	Возраст детей, г	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение	Различия по Kruskal – Wallis ANOVA (H, p)
1	2	3	4	5	6	7
КДО (Simpson), МЛ	1 мес до 3 лет	21,440 ± 7,990	22,000	15,000 – 25,000	8,000 – 44,000	H=67,125 p=0,0000
	От 3 до 6 лет	33,125 ± 7,890	30,500	29,000 – 38,500	17,000 – 48,000	
	От 6 до 11 лет	48,143 ± 11,288	51,000	41,000 – 54,000	26,000 – 74,000	
	От 11 до 18 лет	72,261 ± 17,728	68,000	61,000 – 81,000	41,000 – 107,000	
КДО (Simpson) на ППТ, МЛ/М ²	1 мес до 3 лет	46,274 ± 16,216	44,623	37,500 – 52,731	23,529 – 104,762	
	От 3 до 6 лет	51,212 ± 12,132	48,491	44,190 – 62,070	26,154 – 70,492	
	От 6 до 11 лет	52,502 ± 11,415	51,998	44,788 – 59,973	33,094 – 74,000	
	От 11 до 18 лет	51,215 ± 18,861	45,031	40,252 – 61,404	26,282 – 118,000	
КСО (Simpson), МЛ	1 мес до 3 лет	5,000 ± 2,466	5,000	3,000 – 7,000	1,000 – 10,000	H=54,913 p=0,0000
	От 3 до 6 лет	7,688 ± 2,496	8,000	6,500 – 9,000	2,000 – 13,000	
	От 6 до 11 лет	12,381 ± 4,318	12,000	10,000 – 14,000	5,000 – 21,000	
	От 11 до 18 лет	19,522 ± 7,217	19,000	15,000 – 26,000	4,000 – 32,000	
КСО (Simpson) на ППТ, МЛ/М ²	1 мес до 3 лет	10,529 ± 4,907	10,172	6,513 – 14,160	3,333 – 20,513	
	От 3 до 6 лет	11,825 ± 3,657	11,815	10,479 – 13,995	3,077 – 18,571	
	От 6 до 11 лет	13,426 ± 4,507	13,041	10,164 – 16,623	6,757 – 21,622	
	От 11 до 18 лет	13,867 ± 6,816	13,663	9,202 – 15,789	3,101 – 36,000	
ФВ ЛЖ %	1 мес до 3 лет	76,375 ± 9,235	75,000	69,697 – 84,000	57,143 – 93,182	
	От 3 до 6 лет	76,780 ± 6,411	75,000	72,207 – 82,207	66,667 – 88,235	
	От 6 до 11 лет	74,403 ± 6,097	75,862	70,370 – 77,778	58,824 – 87,273	
	От 11 до 18 лет	72,764 ± 8,811	71,667	66,176 – 80,208	55,932 – 93,443	
Индекс сферичности в диастолу, усл.ед	1 мес до 3 лет	0,581 ± 0,083	0,592	0,537 – 0,631	0,400 – 0,721	H=8,683 p=0,0338
	От 3 до 6 лет	0,580 ± 0,069	0,579	0,541 – 0,61	0,464 – 0,708	
	От 6 до 11 лет	0,566 ± 0,072	0,555	0,540 – 0,593	0,457 – 0,762	
	От 11 до 18 лет	0,570 ± 0,085	0,532	0,486 – 0,559	0,427 – 4,500	

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5	6	7
Длинник ЛЖ в диастолу, см	1 мес до 3 лет	4,396 ± 0,516	4,400	4,200 – 4,700	2,900 – 5,200	H=53,043 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	5,288 ± 0,561	5,500	4,900 – 5,700	3,700 – 5,800	
	От 6 до 11 лет	6,076 ± 0,889	6,300	5,800 – 6,600	3,900 – 7,400	
	От 11 до 18 лет	7,000 ± 1,050	7,000	6,800 – 7,600	4,300 – 9,000	
Длинник ЛЖ в диастолу на ППТ, см/ м ²	1 мес до 3 лет	9,822 ± 1,839	9,629	8,470 – 10,760	6,744 – 15,769	H=56,010 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	8,196 ± 1,056	8,310	7,687 – 8,953	5,692 – 9,661	
	От 6 до 11 лет	6,634 ± 1,097	6,735	6,000 – 7,531	4,286 – 8,378	
	От 11 до 18 лет	5,045 ± 2,251	4,671	4,211 – 5,263	2,619 – 14,400	
Поперечник ЛЖ в диастолу, см	1 мес до 3 лет	2,588 ± 0,415	2,750	2,300 – 2,900	1,600 – 3,100	H=49,745 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	3,044 ± 0,331	2,950	2,850 – 3,350	2,600 – 3,600	
	От 6 до 11 лет	3,465 ± 0,325	3,500	3,200 – 3,750	2,900 – 4,000	
	От 11 до 18 лет	5,145 ± 6,905	3,700	3,400 – 4,000	2,500 – 36,000	
Поперечник ЛЖ в диастолу на ППТ, см/ м ²	1 мес до 3 лет	5,717 ± 0,892	5,750	5,185 – 6,333	3,448 – 7,308	H=47,869 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	4,715 ± 0,593	4,876	4,195 – 5,153	3,836 – 5,593	
	От 6 до 11 лет	3,802 ± 0,562	3,762	3,519 – 4,217	2,302 – 4,865	
	От 11 до 18 лет	3,546 ± 4,181	2,515	2,177 – 2,721	1,488 – 21,176	
Индекс сферичности в систолу, усл.ед	1 мес до 3 лет	0,480 ± 0,092	0,500	0,429 – 0,548	0,310 – 0,68	
	От 3 до 6 лет	0,500 ± 0,103	0,493	0,436 – 0,514	0,378 – 0,824	
	От 6 до 11 лет	0,523 ± 0,142	0,467	0,432 – 0,588	0,400 – 0,700	
	От 11 до 18 лет	0,465 ± 0,118	0,460	0,372 – 0,548	0,127 – 0,618	
Длинник ЛЖ в систолу, см	1 мес до 3 лет	3,008 ± 0,417	3,000	2,800 – 3,100	2,000 – 3,800	H=57,287 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	3,644 ± 0,627	3,800	3,450 – 3,950	1,700 – 4,500	
	От 6 до 11 лет	4,152 ± 0,765	4,100	3,800 – 4,500	1,900 – 5,900	
	От 11 до 18 лет	5,143 ± 0,803	5,200	4,700 – 5,500	3,400 – 7,200	
Поперечник ЛЖ в систолу, см	1 мес до 3 лет	1,472 ± 0,329	1,600	1,200 – 1,700	0,900 – 2,000	H=41,053 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	1,769 ± 0,215	1,800	1,650 – 1,900	1,400 – 2,300	
	От 6 до 11 лет	2,090 ± 0,313	2,100	1,900 – 2,300	1,600 – 2,800	
	От 11 до 18 лет	2,296 ± 0,524	2,400	2,100 – 2,600	0,700 – 3,100	

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5	6	7
МЖП, мм	1 мес до 3 лет	3,875 ± 0,850	4,000	3,000 – 4,000	3,000 – 6,000	H=30,413 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	3,938 ± 0,772	4,000	3,500 – 4,000	3,000 – 6,000	
	От 6 до 11 лет	4,905 ± 0,995	5,000	4,000 – 6,000	3,000 – 6,000	
	От 11 до 18 лет	5,696 ± 1,363	5,000	5,000 – 7,000	3,000 – 8,000	
Задняя стенка ЛЖ, мм	1 мес до 3 лет	3,917 ± 0,776	4,000	3,000 – 4,500	3,000 – 5,000	H=41,593 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	4,313 ± 0,946	4,000	4,000 – 4,500	3,000 – 6,000	
	От 6 до 11 лет	4,952 ± 0,973	5,000	5,000 – 5,000	3,000 – 7,000	
	От 11 до 18 лет	6,478 ± 1,310	6,000	6,000 – 8,000	3,000 – 9,000	
Задняя стенка ЛЖ на ППТ, мм/м ²	1 мес до 3 лет	8,892 ± 2,457	8,824	6,897 – 10,526	5,455 – 13,158	H=40,022 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	6,712 ± 1,668	6,557	5,798 – 7,185	4,054 – 10,169	
	От 6 до 11 лет	5,407 ± 1,437	5,001	4,546 – 6,625	3,158 – 8,108	
	От 11 до 18 лет	4,578 ± 1,467	4,114	3,846 – 5,000	2,400 – 10,000	
КДР, мм	1 мес до 3 лет	27,625 ± 4,633	28,000	23,500 – 31,500	20,000 – 36,000	H=62,884 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	33,125 ± 2,473	32,500	32,000 – 35,000	29,000 – 37,000	
	От 6 до 11 лет	36,143 ± 3,511	35,000	34,000 – 39,000	30,000 – 44,000	
	От 11 до 18 лет	44,783 ± 4,348	45,000	42,000 – 48,000	36,000 – 52,000	
КСР, мм	1 мес до 3 лет	15,542 ± 3,388	15,000	13,000 – 18,000	10,000 – 22,000	H=46,212 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	18,438 ± 2,851	19,000	16,000 – 21,000	13,000 – 23,000	
	От 6 до 11 лет	19,643 ± 4,656	20,000	18,000 – 22,000	2,500 – 25,000	
	От 11 до 18 лет	25,783 ± 4,000	26,000	23,000 – 28,000	18,000 – 32,000	
Масса миокарда ЛЖ, г	1 мес до 3 лет	20,337 ± 6,424	19,447	16,194 – 22,883	9,271 – 35,478	H=59,224 p =0,0000
	От 3 до 6 лет	29,730 ± 7,274	27,932	24,607 – 34,273	22,452 – 48,883	
	От 6 до 11 лет	42,709 ± 11,293	39,440	35,478 – 42,766	27,063 – 68,151	
	От 11 до 18 лет	80,186 ± 31,684	76,552	59,666 – 97,436	0,6 – 145,222	
Масса миокарда ЛЖ на ППТ, г/ м ²	1 мес до 3 лет	44,483 ± 12,412	42,919	37,197 – 48,003	27,268 – 69,565	H=7,665 p =0,0535
	От 3 до 6 лет	46,267 ± 11,575	44,512	36,806 – 51,796	30,756 – 70,844	
	От 6 до 11 лет	46,476 ± 12,18	44,495	39,241 – 52,726	28,487 – 86,943	
	От 11 до 18 лет	58,24 ± 22,434	52,073	43,495 – 68,203	31,678 – 125,649	
Emitr, см/с	1 мес до 3 лет	101,632 ± 16,76	100,000	94,000 – 112,000	70,000 – 138,000	
	От 3 до 6 лет	95,357 ± 16,754	90,500	80,000 – 111,000	74,000 – 120,000	
	От 6 до 11 лет	98,118 ± 16,093	100,000	92,000 – 110,000	67,000 – 124,000	
	От 11 до 18 лет	91,174 ± 13,034	88,000	85,000 – 100,000	69,000-124,000	

Продолжение таблицы 28

1		3	4	5	6	7
Amitr, см/с	1 мес до 3 лет	77,167 ± 19,949	78,500	68,000 – 87,000	35,000 – 110,000	H=15,656 p =0,0013
	От 3 до 6 лет	57,923 ± 13,518	60,000	55,000 – 62,000	34,000 – 87,000	
	От 6 до 11 лет	54,294 ± 11,301	55,000	47,000 – 61,000	36,000 – 75,000	
	От 11 до 18 лет	51,091 ± 10,712	49,000	44,000 – 61,000	33,000 – 72,000	
E/ Amitr, усл.ед	1 мес до 3 лет	1,472 ± 0,553	1,386	1,092 – 1,534	1,009 – 3,029	H=10,436 p =0,0152
	От 3 до 6 лет	1,759 ± 0,558	1,526	1,418 – 1,919	1,115 – 3,051	
	От 6 до 11 лет	1,86 ± 0,400	1,644	1,517 – 2,167	1,353 – 2,531	
	От 11 до 18 лет	1,854 ± 0,444	1,747	1,463 – 2,120	1,313 – 3,030	
Emitr/Em, усл.ед	1 мес до 3 лет	6,646 ± 1,677	6,444	5,333 – 8,154	3,684 – 9,385	H=17,815 p =0,0005
	От 3 до 6 лет	5,711 ± 1,693	5,323	4,526 – 7,059	3,700 – 9,750	
	От 6 до 11 лет	5,231 ± 1,348	5,263	4,000 – 5,600	3,826 – 9,462	
	От 11 до 18 лет	4,667 ± 0,741	4,400	4,111 – 4,950	3,650 – 6,889	
Em, см/с	1 мес до 3 лет	15,789 ± 2,720	15,000	13,000 – 18,000	12,000 – 22,000	H=18,705 p =0,0003
	От 3 до 6 лет	17,5 ± 3,391	17,500	16,000 – 20,000	8,000 – 22,000	
	От 6 до 11 лет	19,471 ± 4,125	19,000	17,000 – 23,000	11,000 – 25,000	
	От 11 до 18 лет	19,739 ± 2,700	20,000	18,000 – 20,000	13,000 – 28,000	
Sm, см/с	1 мес до 3 лет	9,632 ± 2,629	9,000	8,000 – 11,000	6,000 – 15,000	H=9,355 p =0,0249
	От 3 до 6 лет	10,071 ± 3,075	9,500	8,000 – 12,000	6,000 – 16,000	
	От 6 до 11 лет	12,353 ± 3,040	11,000	11,000 – 14,000	7,000 – 17,000	
	От 11 до 18 лет	11,087 ± 2,214	11,000	9,000 – 14,000	8,000 – 15,000	
Am, см/с	1 мес до 3 лет	8,429 ± 4,669	7,000	6,000 – 8,000	3,000 – 21,000	
	От 3 до 6 лет	6,000 ± 1,080	6,000	5,000 – 7,000	4,000 – 8,000	
	От 6 до 11 лет	6,571 ± 1,651	7,000	5,000 – 8,000	4,000 – 9,000	
	От 11 до 18 лет	7,389 ± 1,819	7,000	7,000 – 8,000	4,000 – 11,000	
Em/Am, усл.ед	1 мес до 3 лет	2,139 ± 0,859	2,208	1,714 – 2,400	0,857 – 4,333	H=12,300 p =0,0064
	От 3 до 6 лет	2,896 ± 0,542	2,857	2,429 – 3,200	2,000 – 3,800	
	От 6 до 11 лет	3,030 ± 1,025	2,774	2,429 – 3,600	1,571 – 4,750	
	От 11 до 18 лет	2,796 ± 0,722	2,786	2,500 – 3,000	1,636 – 5,000	

Примечание - КДО- конечно-диастолический объем, КСО- конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ППТ – площадь поверхности тела, МЖП – межжелудочковая перегородка, Emitr- 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/

Этапы исследования представлены на рисунке 35

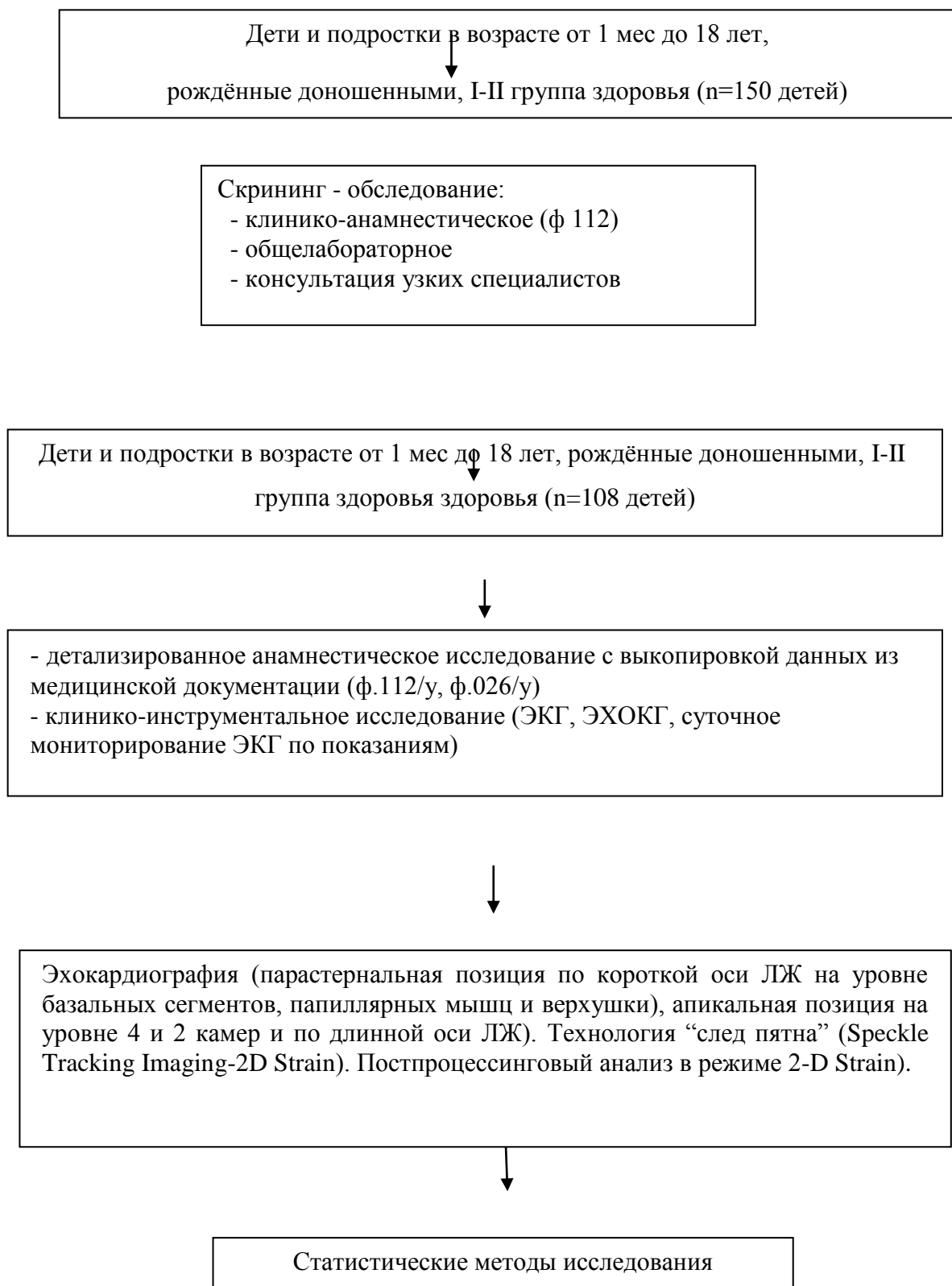


Рисунок 34 – Этапы исследования детей и подростков, рожденных доношенными, в возрасте от 1 мес. до 18 лет

2.3.2 Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Типы скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными:

Индивидуальный анализ ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц позволил нам классифицировать модели скручивающего движения левого желудочка сердца и выявить четыре варианта скручивания ЛЖ (рисунок 35). Показатели вращения ЛЖ в систолу в зависимости от типа скручивания ЛЖ приведены в таблице 29.

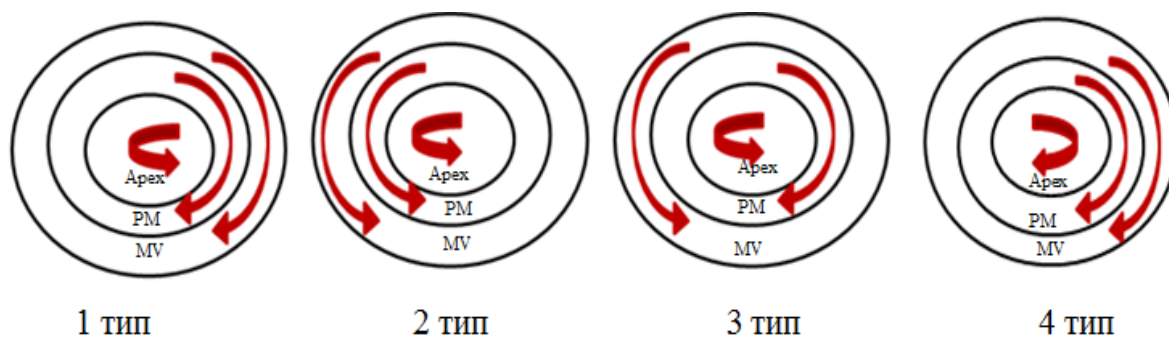


Рисунок 35 – Направление движения апикальных, базальных сегментов ЛЖ и сегментов на уровне папиллярных мышц при различных типах скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в процессе постнатального роста и развития (проекция из апикальных сегментов)

Согласно рисунку 36 и данным, представленным в таблице 29, первый тип скручивания (названный нами «взрослый») встречался у 63 (58,33%) здоровых детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет, рождённых доношенными. Для этого типа скручивания было характерно разнонаправленное – вращение базальных и верхушечных сегментов ЛЖ, то есть ротация на уровне базальных сегментов была направлена по часовой стрелке, а ротация на уровне верхушки – против часовой стрелки.

Второй тип – однонаправленное вращение ЛЖ против часовой стрелки на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки (рисунок 35). Данный тип вращения левого желудочка мы назвали «детским», поскольку ранее этот вариант вращения ЛЖ был описан Notomi Y. с соавт. [136]. Этот тип скручивания ЛЖ был

зарегистрирован у 20 (18,51%) из 108 детей и подростков, и, вероятно, обусловлен незрелостью фиброзного кольца, фиброзных треугольников митрального клапана и фиброзной основы устья аорты [173, 174].

Для третьего типа скручивания было характерно однонаправленное вращение ЛЖ против часовой стрелки базальных и верхушечных сегментов, а на уровне папиллярных мышц – по часовой стрелке. Данный вариант скручивания ЛЖ был обнаружен у 15 (13,88%) здоровых детей.

Четвертый тип скручивания, выявленный в 10 (9,26%) случаях, характеризовался движением ЛЖ на уровне апикальных сегментов и ПМ по часовой стрелке, а на уровне базальных сегментов у четырех детей по часовой, а у пяти – против. Этот вариант скручивания был выявлен только у одного из 9 детей в возрасте до 12 мес.

Таким образом, у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, выявлено четыре типа скручивания ЛЖ: 1-й тип, «взрослый», встречается в 58,33% случаев, 2-й тип (однонаправленного вращения ЛЖ против часовой стрелки) – у 18,51% детей и подростков, 3-й тип (однонаправленное вращение на уровне базальных и верхушечных сегментов против часовой стрелки, а на уровне папиллярного клапана – по часовой) – у 13,88% детей и подростков, четвертый тип (движение по часовой стрелке на уровне верхушечных сегментов и ПМ) выявлен в 9,26% случаев.

Зависимость ротации на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и скручивания ЛЖ от возраста, массы тела, роста и ЧСС

Не обнаружено значимых различий в частоте встречаемости типов скручивания ЛЖ в зависимости от пола (таблица 30) и возраста (таблица 31).

Таблица 29 – Значения ротации на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и скручивание ЛЖ у здоровых детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными

Показатели	Тип скручивания ЛЖ	Значимость различий по Mann – Whitney U test ($Z_{adj,p}$)	$M \pm SD$	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение	Значимость различий по Kruskal – Wallis ANOVA (H, p)
Rot _{MV} , °	1	$Z_{adj} 1-2 = -5,84; p 1-2 = 0,0001$	$-5,170 \pm 2,690$	-4,980	-6,700 – -3,090	-12,890 – 0,520	H=50,731 p =0,0000
	2	$Z_{adj} 1-3 = -4,83; p 1-3 = 0,000$	$5,030 \pm 4,280$	3,440	2,400 – 6,700	0,340 – 15,980	
	3	$Z_{adj} 1-4 = -2,56; p 1-4 = 0,010$	$6,090 \pm 3,850$	5,330	3,700 – 9,110	1,030 – 13,920	
	4	$Z_{adj} 2-4 = 1,98; p 2-4 = 0,047$ $Z_{adj} 3-4 = 2,29; p 3-4 = 0,022$	$-0,190 \pm 5,070$	0,240	-4,470 – 3,440	-9,110 – 6,880	
Rot _{PM} , °	1	$Z_{adj} 1-2 = -3,279; p 1-2 = 0,001$	$-3,020 \pm 5,970$	-3,030	-6,880 – 1,750	-17,700 – 9,970	H=17,175 p =0,0007
	2	$Z_{adj} 2-3 = 3,82; p 2-3 = 0,000$	$3,670 \pm 2,870$	2,410	1,890 – 4,980	0,340 – 10,830	
	3	$Z_{adj} 2-4 = 3,28; p 2-4 = 0,001$	$-3,810 \pm 2,750$	-3,530	-5,330 – -1,550	-9,970 – -0,520	
	4		$-3,690 \pm 2,630$	-4,560	-5,670 – -2,060	-6,530 – 2,060	
Rot _{Apex} , °	1	$Z_{adj} 1-4 = 4,76; p 1-4 = 0,000$	$8,450 \pm 7,450$	6,700	3,600 – 11,520	0,340 – 40,000	H=24,823 p =0,0000
	2	$Z_{adj} 2-4 = 4,05; p 2-4 = 0,000$	$8,140 \pm 4,700$	7,390	4,810 – 10,660	1,720 – 21,000	
	3	$Z_{adj} 3-4 = 3,64; p 3-4 = 0,000$	$5,520 \pm 3,930$	3,690	2,490 – 8,250	1,380 – 14,090	
	4		$-4,920 \pm 5,580$	-2,840	-5,670 – -1,890	-19,660 – -0,340	
Twist, °	1	$Z_{adj} 1-2 = 4,49; p 1-2 = 0,000$	$13,620 \pm 8,900$	11,170	8,250 – 15,810	2,410 – 52,890	H=46,498 p =0,0000
	2	$Z_{adj} 1-3 = 4,28; p 1-3 = 0,000$	$3,110 \pm 5,720$	1,890	-0,170 – 6,360	-9,960 – 13,090	
	3	$Z_{adj} 1-4 = 4,64; p 1-4 = 0,000$	$-0,570 \pm 5,950$	-0,860	-3,360 – 3,690	-11,860 – 11,000	
	4	$Z_{adj} 2-4 = 2,49; p 2-4 = 0,013$	$-4,730 \pm 5,770$	-5,220	-8,770 – 1,200	-15,190 – 2,060	

Примечания - Здесь и в последующий таблицах: 1 - первый тип скручивания ЛЖ, 2 - второй тип скручивания ЛЖ, 3 - третий тип скручивания ЛЖ, 4 - четвертый тип скручивания ЛЖ.

Таблица 30 – Распределение детей и подростков по полу в зависимости от типа скручивания ЛЖ

Пол	Тип 1 (n=63)	Тип 2 (n=20)	Тип 3 (n=15)	Тип 4 (n=10)
Мальчики (n =61)	33 (54,10%)	13 (21,31%)	9 (14,75%)	6 (9,84%)
Девочки (n=47)	30 (63,83%)	7 (14,89%)	6 (12,77%)	4 (8,51%)

Таблица 31 – Типы скручивания левого желудочка в зависимости от возраста у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными

Типы скручивания ЛЖ	До 3 лет (n=29)		От 3 до 5 лет (n=21)		От 6 до 11 лет (n=27)		Старше 11 лет (n=31)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	20	68,96	15	71,42	10	37,04	18	58,06
2	3	10,34	1	4,76	8	29,62	8	25,80
3	4	13,79	3	14,28	6	22,22	2	6,45
4	2	6,89	2	9,52	3	11,11	3	9,68

Ротация и скорость ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов не были взаимосвязаны с возрастом. Ротация ЛЖ на уровне ПМ коррелировала не только с возрастом, но и с ростом и весом ребенка (рисунок 36, 37). Скручивание ЛЖ не было взаимосвязано с возрастом. Отсутствие связи ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов с возрастом, полученное в нашем исследовании, частично согласуется с данными публикации [175]. Согласно сообщению Notomi Y. et al (2006), в детстве отсутствовала взаимосвязь между возрастом и ротацией ЛЖ на уровне верхушечных сегментов, появляясь у практически здоровых лиц старше 20 лет [175].

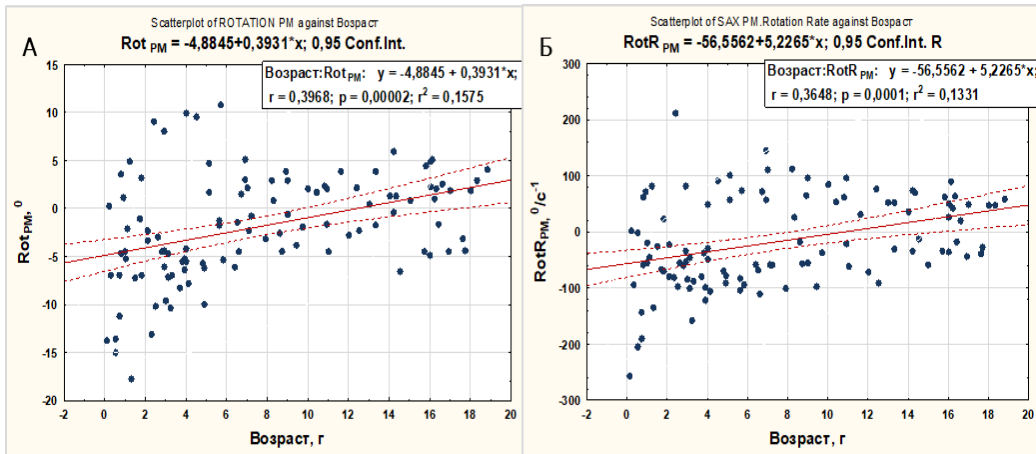


Рисунок 36 – Взаимосвязь ротации (А) и скорости ротации (Б) ЛЖ на уровне ПМ с возрастом у здоровых детей и подростков, рождённых доношенным

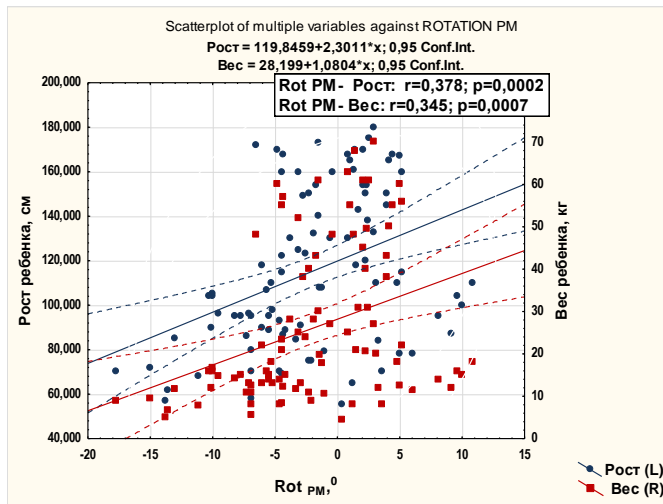


Рисунок 37 – Связь ротации ЛЖ на уровне папиллярных мышц с ростом и весом детей и подростков, рождённых доношенными

Таким образом, ротация ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и скручивание ЛЖ не зависят от возраста здорового ребенка и ЧСС на момент исследования. Ротация ЛЖ на уровне папиллярных мышц взаимосвязана с возрастом, ростом и весом здоровых детей и подростков, рождённых доношенными.

Взаимосвязь ротации левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, скручивания левого желудочка с внутрисердечной гемодинамикой, массой миокарда и диастолической функцией левого желудочка

Не выявлено зависимости ротации и скорости ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов и папиллярных мышц с конечным систолическим и диастолическим объемами ЛЖ и с фракцией выброса ЛЖ. Согласно данным литературы, индекс сферичности является предиктором апикальной ротации и скручивания ЛЖ у больных старше 20 лет с дилатацией полости ЛЖ [124]. Однако у здоровых детей не было обнаружено взаимосвязи ротации и скорости апикальной ротации ЛЖ с индексом сферичности ЛЖ в период систолы и диастолы. Соответственно, скручивание и скорость скручивания ЛЖ не зависели от геометрии полости ЛЖ в конце систолы и в диастолу. Аналогичные данные были получены у взрослых практически здоровых лиц старше 20 лет [124].

Выявлена зависимость ротации и скорости ротации ЛЖ на уровне ПМ с ММЛЖ ($r=-0,36$; $p=0,0002$; $r=-0,30$; $p=0,001$). При этом отмечено отсутствие связей ММЛЖ и ИММЛЖ с ротацией и скоростью ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов.

2.3.3 Ротация и скручивание левого желудочка, глобальная деформация в продольном направлении и по окружности

Значения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении у всех, включенных в исследование здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, были в пределах нормы (от -17,8% до -32,0%). Однако, несмотря на нормальные значения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (GLS_{AVG}), у 13 (12,04%) из 108 детей и подростков было обнаружено снижение деформации ЛЖ в продольном направлении, обусловленное снижением деформации в базальных сегментах с частичным захватом средних сегментов. У двоих (0,019%) из 108 детей и подростков было зарегистрировано снижение деформации в апикальных сегментах. В качестве доказательства выше сказанному, на рисунке 39 приведены клинические примеры детей, имевших снижение деформации в базальных сегментах при нормальных значениях глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении.

Следует отметить, что дети со снижением деформации отдельных сегментов ЛЖ клинически относились к группе здоровых детей (I-II группа здоровья), не имели изменений на ЭКГ в виде нарушений ритма сердца, изменения комплекса QRS. Согласно данным стандартной ЭхоКГ, у этих детей не было выявлено нарушений диастолической функции ЛЖ, индекс сферичности ЛЖ в диастолу и в систолу значимо не различался. Учитывая тот факт, что нарушение деформации ЛЖ в продольном направлении является ранним маркером субэндокардиальной дисфункции [176], пятерым из тринадцати детей была выполнена магниторезонансная томография сердца согласно результатам которой, наличия фиброза в стенках левого желудочка выявлено не было.

К сожалению, у нас не было возможности проведения молекулярно-генетического исследования для исключения различных форм кардиомиопатий. Всем детям с нарушением деформации ЛЖ в продольном направлении было рекомендовано повторное ультразвуковое исследование, включая технологию «след пятна», наблюдение детского кардиолога и педиатра.

Анализ зависимости сегментарного нарушения деформации ЛЖ с типами скручивания ЛЖ не выявил взаимосвязи, поскольку при первом типе скручивания было зарегистрировано шесть (9,5%) из 63 детей, при втором – четверо (20,0%) детей из 20, два (13,0%) ребенка – при третьем типе скручивания и один ребенок из 10 детей – с четвертым типом скручивания.

Не выявлено взаимосвязи ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и ПМ со значениями глобальной деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в продольном направлении (рисунок 38).

Согласно таблице 32 глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев не различалась между типами скручивания ЛЖ.

Информация, представленная на рисунке 39 свидетельствует об отсутствии различий по показателям глобальной деформации левого желудочка, «время до максимальной деформации» и «время скорости деформации ЛЖ в продольном направлении в систолу» между типами скручивания ЛЖ.

Анализ взаимосвязей ротации и скручивания ЛЖ с глобальной деформацией ЛЖ по окружности на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц показал отсутствие взаимосвязей. Следует отметить, что глобальная деформация ЛЖ по окружности на уровне базальных, верхушечных сегментов и ПМ мышц значимо не различалась между типами скручивания ЛЖ (таблица 33).

Таким образом, ротация ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, скручивание ЛЖ не взаимосвязаны с глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении и по окружности у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, и не зависит от типа скручивания ЛЖ. У 12,04% здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, выявлено сегментарное снижение деформации ЛЖ в продольном направлении.

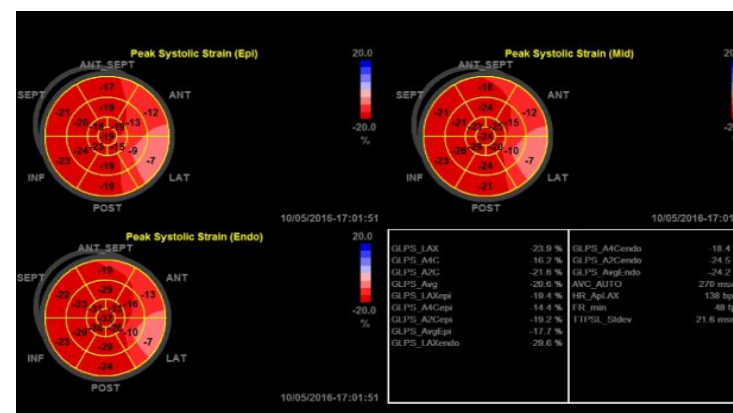
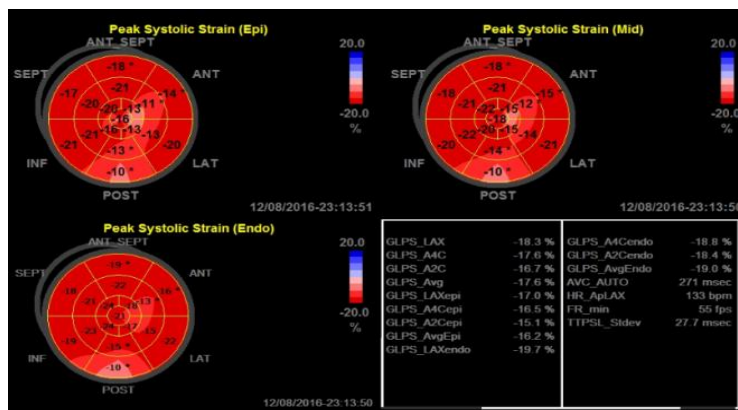
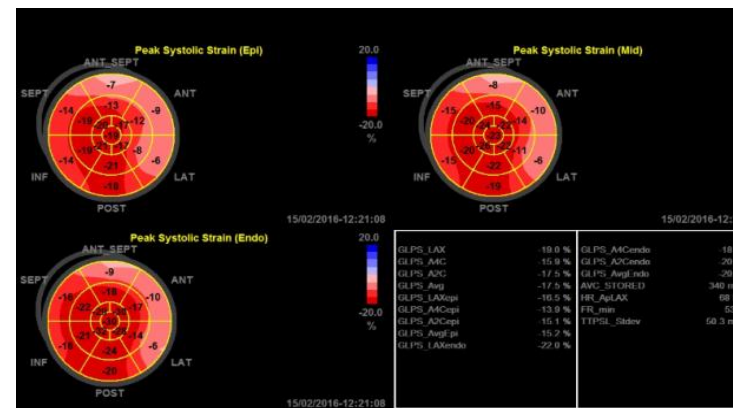
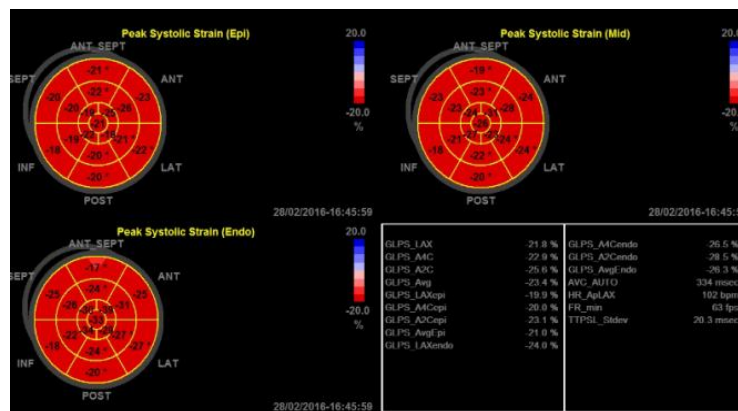


Рисунок 38 – Полярные карты значений деформации в каждом сегменте по схеме «бычий глаз» эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев, глобальной деформации левого желудочка на уровне 4 и 2 камер и по длинной оси левого желудочка и значение общей усредненной глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении. А – «схема бычий глаз» ребенка Б., 2 года 9 месяцев, у которого нет снижения деформации (Strain) в каком-либо сегменте левого желудочка. Б – «схема бычий глаз» ребенка К., 13 лет, со снижением деформации (Strain) от -6% до -10% базальных сегментах боковой, передней стенок и МЖПп. В – «схема бычий глаз» ребенка Т., 1 год 1 месяц, со снижением деформации (Strain) до -10% в базальном сегменте задней стенки и до -14% и -12% в средних и до -

15% апикальных сегментов боковой и передней стенки ЛЖ. Г– «схема бычий глаз» ребенка С., 1 год 5 месяцев, со снижением деформации (Strain) до – 7% в базальном сегменте боковой стенки левого желудочка, до -13% в базальном сегменте передней стенки левого желудочка

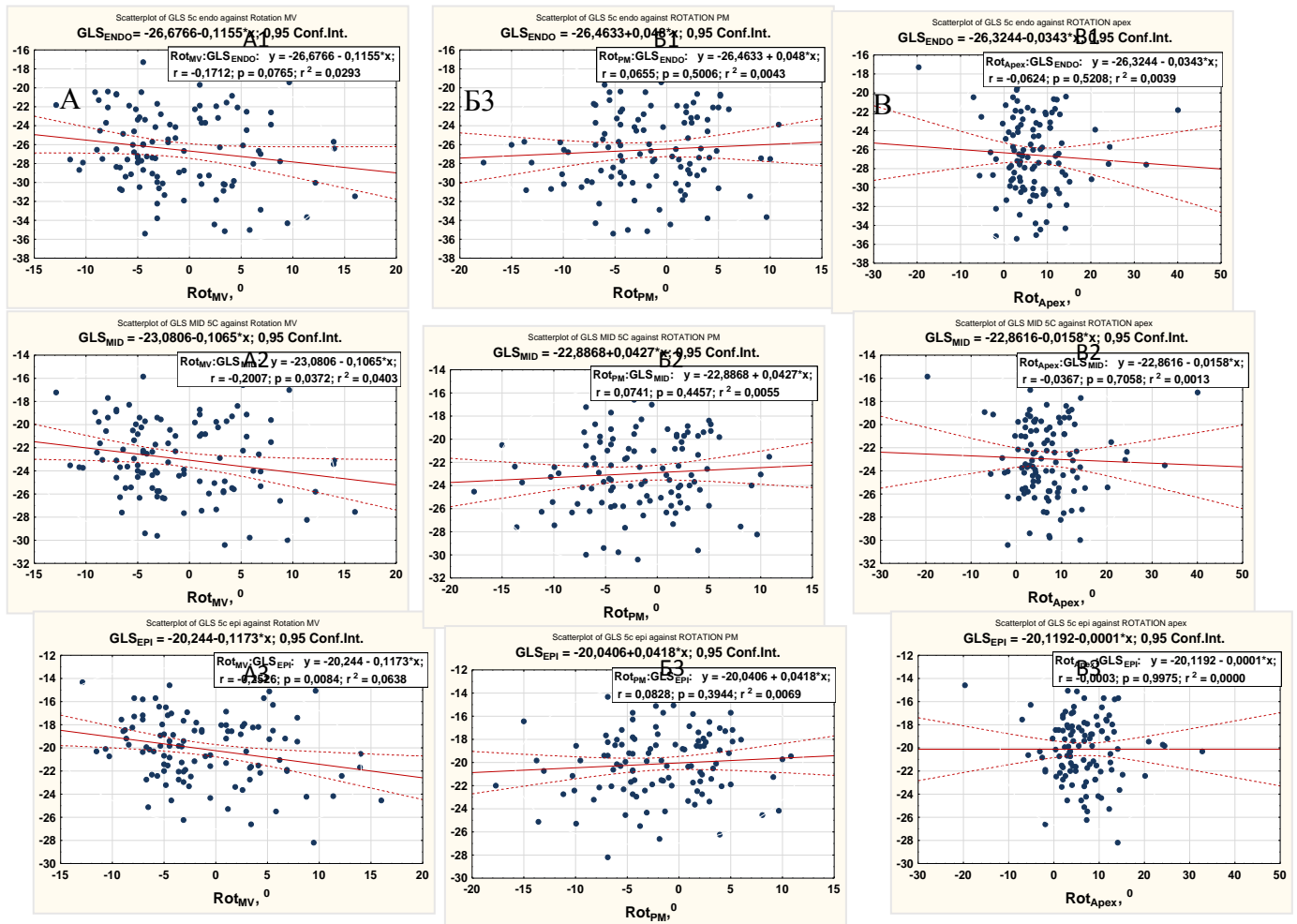


Рисунок 39 – Взаимосвязь ротации ЛЖ на уровне базальных (А) и верхушечных (В) сегментов и папиллярных мышц (Б) с глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении эндокардиального (1), среднего (2) и эпикардиального (3) слоев миокарда ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными

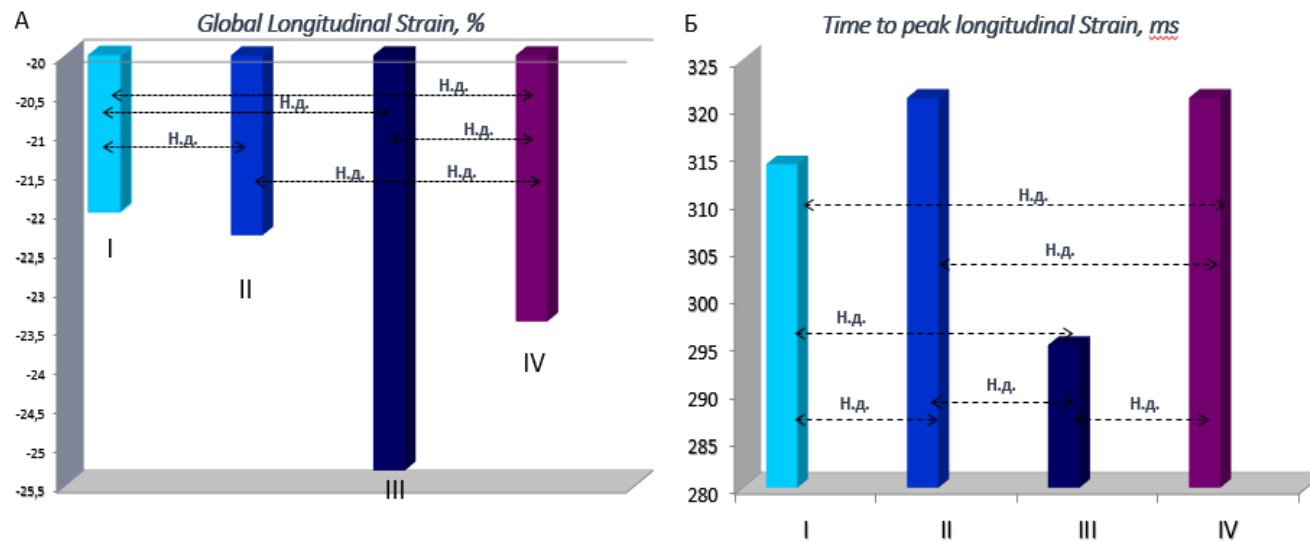


Рисунок 40 – Глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении (А) и показатель «время до пиковой деформации» левого желудочка – Time to peak Longitudinal Strain (Б) в зависимости от типов скручивания левого желудочка

Таблица 32 – Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев в зависимости от типов скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Показатели	Тип скручивания	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение	Различия по Kruskal – Wallis (H, p)
GLS _{ENDO} , %	1	-26,248 ± 3,502	-26,520	-28,650 – -23,360	-35,410 – -19,453	H=6,973 p =0,0728
	2	-25,893 ± 4,608	-25,893	-30,098 – -19,688	-34,425 – -19,698	
	3	-28,991 ± 4,136	-30,010	-30,393 – -26,108	-34,988 – -18,467	
	4	-26,157 ± 5,419	-26,631	-28,74 – -22,513	-35,133 – -17,283	
GLS _{MID} , %	1	-22,715 ± 2,867	-22,950	-24,407 – -20,480	-29,635 – -16,993	H=7,924 p =0,0476
	2	-22,376 ± 3,260	-21,167	-25,403 – -19,653	-28,22 – -18,365	
	3	-25,003 ± 3,321	-25,475	-26,573 – -23,445	-29,978 – -16,595	
	4	-22,692 ± 4,158	-23,470	-24,268 – -19,123	-30,42 – -15,855	
GLS _{EPI} , %	1	-19,799 ± 2,567	-19,843	-21,588 – -17,998	-26,260 – -18,312	H= 8,485 p =0,0370
	2	-19,704 ± 2,561	-18,693	-21,404 – -18,703	-24,525 – -15,712	
	3	-22,105 ± 3,101	-21,980	-24,215 – -21,315	-28,205 – -15,142	
	4	-19,994 ± 3,373	-20,467	-21,88 – -17,542	-26,598 – -14,602	

Таблица 33 – Глобальная деформация по окружности на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц в зависимости от типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Показатели	Тип скручивания	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение	Различия по Kruskal – Wallis (H, p)
GCS _{MV} , %	1	-17,208 ± 4,235	-17,220	-19,690 – -15,090	-27,750 – -6,750	H=1,942 p =0,5845
	2	-16,841 ± 4,055	-17,935	-20,125 – -14,380	-22,810 – -7,440	
	3	-15,133 ± 4,400	-15,035	-17,880 – -11,720	-22,500 – -9,380	
	4	-17,416 ± 5,102	-16,410	-21,880 – -13,130	-23,250 – -10,500	
GCS _{PM} , %	1	-15,329 ± 4,688	-15,000	-17,970 – -12,220	-27,280 – -7,190	H=3,575 p =0,3112
	2	-16,267 ± 3,992	-16,875	-19,065 – -13,765	-22,660 – -7,910	
	3	-13,705 ± 4,648	-14,755	-16,880 – -10,500	-20,250 – -5,910	
	4	-17,608 ± 4,152	-15,810	-19,380 – -14,780	-24,500 – -12,750	
GCS _{Арех} , %	1	-15,192 ± 7,868	-15,090	-19,250 – -9,840	-45,000 – -0,500	H=2,489 p =0,4773
	2	-16,559 ± 6,333	-18,360	-20,000 – -13,280	-27,220 – -2,160	
	3	-13,260 ± 7,605	-12,780	-17,970 – -6,380	-28,500 – -5,470	
	4	-15,576 ± 5,902	-15,750	-18,000 – -11,750	-26,750 – -6,500	

2.3.4 Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц в первую треть систолы

В первую треть систолы ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов зарегистрирована у 60 (55,55%) из 108 здоровых детей и подростков. Как видно из таблицы 34, значительно чаще ротация ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных сегментов обнаружена у детей и подростков с первым типом скручивания ЛЖ.

Таблица 34 – Частота регистрации ротации ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленной к концу систолы на уровне базальных сегментов в зависимости от типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Типы скручивания ЛЖ	Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне базальных сегментов		Количество детей и подростков, %
	Есть	Нет	
1	47	16	63 (74,6%)
2	8	12	20 (40%)
3	4	11	15 (26,7%)
4	1	9	10 (10%)

Анализ таблиц сопряженности ($\chi^2=24,69$; $df=3$; $p=0,000002$; $\Phi=0,48$; $CC=0,43$).

Ротация ЛЖ на уровне верхушечных сегментов в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы была выявлена у 20 (18,52%) из 108 детей и подростков. Не обнаружено значимых различий в частоте регистрации апикальной ротации ЛЖ в первую треть систолы в зависимости от типа скручивания ЛЖ (таблица 35).

Таблица 35 – Частота регистрации ротации ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленной к концу систолы на уровне апикальных сегментов в зависимости от типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Типы скручивания ЛЖ	Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне апикальных сегментов		Количество детей и подростков, %
	Есть	Нет	
1	14	49	63 (22,2%)
2	1	19	20 (5,0%)
3	5	10	15 (33,3%)
4	0	10	10

В качестве доказательства вышесказанному на рисунке 41 приводятся кривые ротации ЛЖ, зарегистрированные в первую треть систолы на уровне базальных и апикальных сегментов.

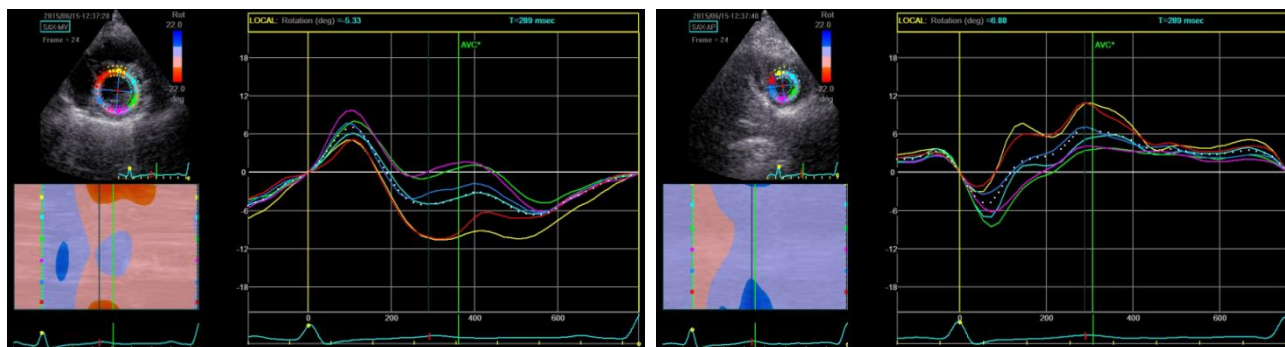


Рисунок 41 – Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне базальных (А) и апикальных (Б) сегментов у ребенка Б., 4 лет

Ротация левого желудочка на уровне папиллярных мышц в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы была зарегистрирована у 10 (9,26%) здоровых детей и подростков. Не обнаружено значимых различий в частоте регистрации ротации ЛЖ на уровне папиллярных мышц в первую треть систолы в зависимости от типа скручивания ЛЖ (таблица 36).

Данные, полученные исследовательской группой Kim H.J. и соавт., согласуются с результатами, полученными в нашем исследовании: вращение левого желудочка на уровне базальных и верхушечных сегментов в первую треть систолы была противоположно направленной.

Таблица 36 – Частота регистрации ротации ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне уровне папиллярных мышц в зависимости от типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Типы скручивания ЛЖ	Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне уровне папиллярных мышц		Количество детей и подростков
	Есть	Нет	
1	5	58	63
2	0	20	20
3	4	11	15
4	1	9	10

В отличие от результатов Kim H.J. и соавт. [100], нами впервые было обнаружено, что значительно чаще ротация ЛЖ в первую треть систолы на уровне апикальных сегментов и папиллярных мышц была зарегистрирована у детей, имевших ротацию ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных сегментов (таблица 37).

Таблица 37 – Частота регистрации ротации ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне базальных, апикальных сегментов и папиллярных мышц у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне базальных сегментов	Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне апикальных сегментов		Количество детей и подростков
	Есть	Нет	
Есть	18	42	60
Нет	2	46	48
$\chi^2=11,79; df=1; p=0,0005; Phi=0,33; CC=0,31$			
	Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне папиллярных мышц		
	Есть	Нет	
Есть	10	50	60
Нет	0	48	48
$\chi^2=8,81; df=1; p=0,0029; Phi=0,28; CC=0,27$			

Анализ таблиц сопряженности

При этом ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц не была взаимосвязана с возрастом и не зависела от типа скручивания ЛЖ у подростков, рождённых доношенными.

Скручивание ЛЖ в конце систолы было связано с ротацией ЛЖ на уровне базальных сегментов в первую треть систолы, отсутствовала связь с ротацией ЛЖ в первую треть систолы на уровне апикальных сегментов (рисунок 42).

Обнаружен феномен «отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы» у 14 (12,96%) детей до 4 лет (рисунок 43). На рисунке 44 приведены кривые ротации ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных и верхушечных сегментов при отсутствии

скручивания ЛЖ в первую треть систолы (А) и в случае, когда скручивание ЛЖ в первую треть систолы имело место (Б).

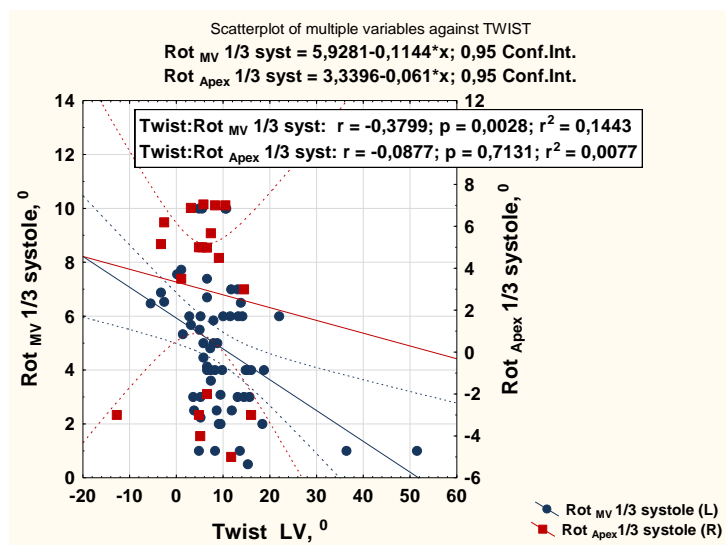


Рисунок 42 – Взаимосвязь скручивания ЛЖ в конце систолы с ротацией ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных и апикальных сегментов у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

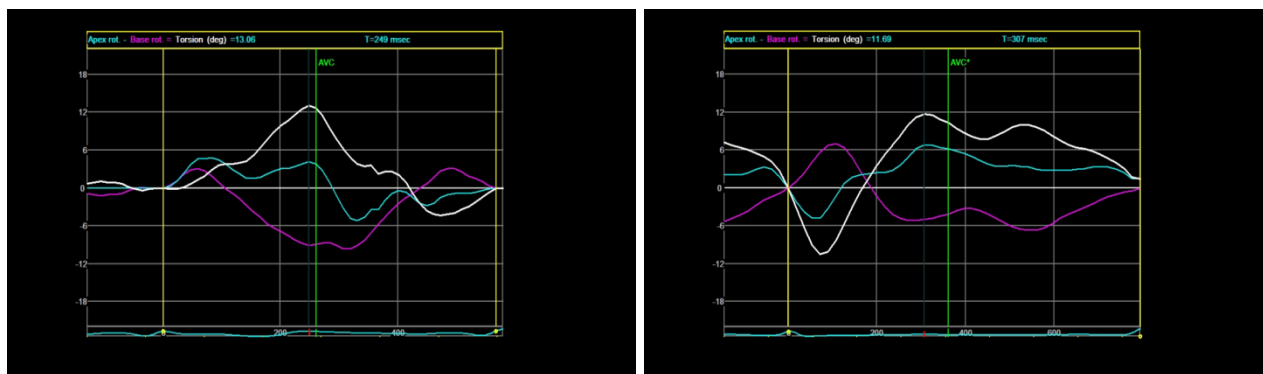


Рисунок 43 – Кривые ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов в первую треть систолы при отсутствии скручивания ЛЖ в первую треть систолы (А) у ребенка К., 5 лет, и при наличии скручивания ЛЖ в первую треть систолы (Б) у ребенка С., 3 лет

Наличие феномена «отсутствия скручивания ЛЖ» в первую треть систолы было выявлено у детей до 4 лет, отмечена связь с росто-весовыми показателями (таблица 38).

Выявлена связь феномена «отсутствия скручивания ЛЖ» в первую треть систолы со временем до максимального скручивания ЛЖ в конце систолы (рисунок 44А) и со

значениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (рисунок 44Б). Феномен «отсутствия скручивания левого желудочка в первую треть систолы» был выявлен у детей, у которых время до пиковой скорости скручивания ЛЖ к концу систолы составляло менее 85 мс. В то время как у детей, у которых скручивание левого желудочка в первую треть систолы имело место, время до пиковой скорости скручивания ЛЖ к концу систолы составляло более 100 мс. Кроме того, для феномена «отсутствия скручивания левого желудочка в первую треть систолы» значения глобальной деформации левого желудочка в продольном направлении были значимо выше (-25% и выше в абсолютных значениях), по сравнению с детьми, имевшими скручивание ЛЖ в первую треть систолы (от -21% до -17%).

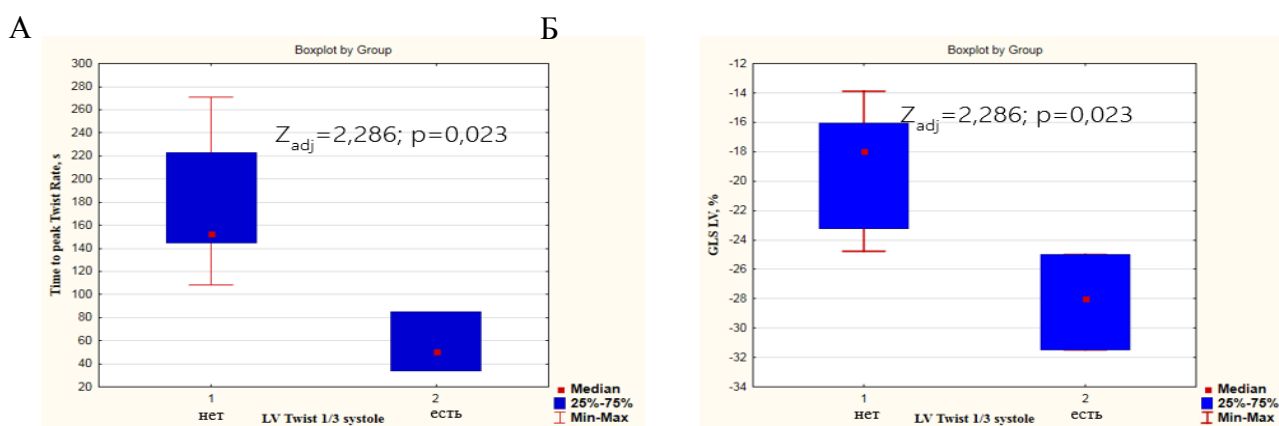


Рисунок 44 – Взаимосвязь феномена «отсутствия скручивания ЛЖ» в первую треть систолы со временем до максимального скручивания ЛЖ в конце систолы (А) и со значениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (Б) у детей и подростков, рожденных доношенными

Таким образом, феномен «отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы» выявлен у 12,96% здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, в возрасте до 4 лет. Наличие данного феномена не зависит от типа скручивания ЛЖ в конце систолы, индекса сферичности в конце систолы и диастолы, диастолической функции ЛЖ и глобальной деформации по окружности.

Для феномена «отсутствия скручивания левого желудочка в первую треть систолы» характерны значения деформации ЛЖ в продольном направлении (-25% и выше в абсолютных значениях) и время до пиковой скорости скручивания ЛЖ к концу систолы составляло менее 85 мс. Полученные результаты требуют дальнейшего углубленного изучения выявленной закономерности при большем количестве исследований.

Таблица 38 – Взаимосвязь росто-весовых показателей с наличием скручивания ЛЖ в первую треть систолы у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Показатели	Скручивание в первую треть систолы	Различия по Mann – Whitney U test (Z_{adj}, p)	$M \pm SD$	Me	Нижний – Верхний квартили	Минимальное – максимальное значение
Возраст, год	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = 2,279$ $p 1-2 = 0,023$	$8,143 \pm 3,616$ $2,800 \pm 0,781$	7,000 2,400	5,600 – 12,500 2,300 – 3,700	3,800- 13,300 2,300- 3,700
Масса, кг	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = 2,051$ $p 1-2 = 0,040$	$25,757 \pm 11,486$ $12,667 \pm 1,422$	20,600 12,000	17,700 – 40,000 11,700 – 14,300	14,000 – 43,000 11,700 – 14,300
Рост, см	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = 2,178$ $p 1-2 = 0,029$	$123,286 \pm 21,187$ $89,000 \pm 5,292$	120,000 87,000	108,000 – 150,000 85,000 – 95,000	95,000 – 150,000 85,000 – 95,000
Площадь поверхности тела (ППТ), $см^2$	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = 2,172$ $p 1-2 = 0,030$	$0,933 \pm 0,286$ $0,560 \pm 0,044$	0,830 0,540	0,730 – 1,290 0,530- 0,610	0,610 – 1,340 0,530 – 0,610
Длинник ЛЖ в диастолу на ППТ, $см/м^2$	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = -2,279$ $p 1-2 = 0,023$	$6,785 \pm 1,071$ $8,667 \pm 0,458$	6,712 8,519	6,124 – 7,831 8,302 – 9,180	5,000 – 8,033 8,302 – 9,180
Поперечник ЛЖ в диастолу на ППТ, $см/м^2$	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = -2,279$ $p 1-2 = 0,023$	$3,679 \pm 0,764$ $5,347 \pm 0,202$	3,737 5,283	2,836 – 4,054 5,185 – 5,574	2,636 – 4,918 5,185 – 5,574

2.3.5 Ротация левого желудочка на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц в период ранней диастолы и раскручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Согласно четырем типам скручивания ЛЖ, описанным выше, мы предлагаем выделять и четыре типа раскручивания левого желудочка (рисунок 45), взяв за основу анализ направления движения левого желудочка на уровне базальных и апикальных сегментов и папиллярных мышц. В таблице 39 приведены значения показателей раскручивания и скорости раскручивания ЛЖ при четырех выделенных нами вариантах.

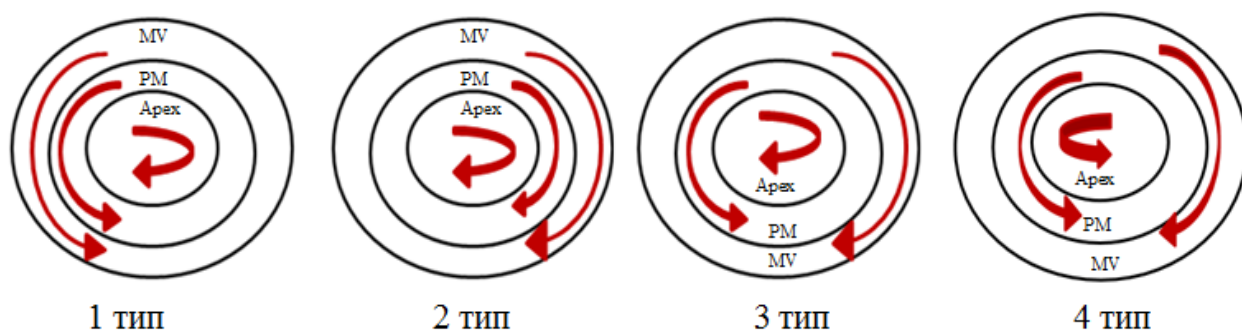


Рисунок 45 – Направление движения апикальных, базальных сегментов сердца и сегментов на уровне папиллярных мышц при различных вариантах раскручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, в процессе роста и развития (проекция из апикальных сегментов)

В проведённом исследовании нами установлено, что абсолютные величины (модули значений) раскручивания значимо не различались между вторым, третьим и четвертым типами скручивания ЛЖ (рисунок 46). Сопоставление значений раскручивания (в абсолютных значениях) выявило, что значения *Untwist* были выше при первом типе скручивания ЛЖ ($p=0,01$), в то время как при втором, третьем и четвертом типах скручивания ЛЖ значения раскручивания не различались.

Раскручивание ЛЖ не коррелировало с возрастом независимо от типа скручивания ЛЖ. Отсутствовали связи раскручивания ЛЖ с весом ребенка на момент осмотра, площадью поверхности тела, показателями внутрисердечной гемодинамики и ММЛЖ. Только при третьем и четвертом типах скручивания ЛЖ *Untwist* коррелировал с величиной КСО (КСО/площадь тела: 3-й тип- $r=0,59$; $p=0,015$; 4-й тип: $r=0,74$; $p=0,013$). Индекс сферичности полости ЛЖ, оцененный в систолу и в диастолу, не был взаимосвязан со значениями раскручивания ЛЖ.

Таблица 39 – Значения ротации левого желудочка в период ранней диастолы на уровне базальных и апикальных сегментов, папиллярных мышц, раскручивания у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Показатели	Тип скручивания	Различия по Mann – Whitney U test ($Z_{adj,p}$)	$M \pm SD$	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение	Различия по Kruskal – Wallis ANOVA (H, p)
1	2	3	4	5	6	7	8
RotR _{MV} E, % ⁻¹	1	Z_{adj} 1-2= 5,538; p 1-2=0,000	49,370 ± 36,750	45,280	27,340 - 57,970	1,990 - 229,690	H=30,27 p =0,0000
	2	Z_{adj} 1-3 = 4,900; p 1-3=0,000	-62,080 ± 44,960	-43,750	-78,380 – (-24,060)	-166,410 – 9,840	
	3	Z_{adj} 1-4 = 2,638; p 1-4=0,008	-82,830 ± 70,930	-55,110	-100,630 – (-38,850)	-260,000 - 1,640	
	4	Z_{adj} 2-3 =-0,026; p 2-3 =0,979 Z_{adj} 2-4 = -2,520; p 2-4=0,012 Z_{adj} 3-4 = -2,410;p 3-4 = 0,016	4,930 ± 58,240	-6,020	-19,690 – 37,190	-142,970 - 59,060	
RotR _{PM} E, % ⁻¹	1	Z_{adj} 1-2= 3,782; p 1-2=0,000	24,180 ± 62,650	28,440	-27,340 – 71,090	-114,060 - 175,780	H=30,27 p =0,0000
	2	Z_{adj} 1-3 = -1,495; p 1-3 =0,135	-46,560 ± 23,750	-37,410	-60,160 – (-28,440)	-100,780 – (-12,030)	
	3	Z_{adj} 1-4 = -0,400; p 1-4 =0,689	45,180 ± 31,490	32,270	18,050 - 73,290	10,000 - 111,720	
	4	Z_{adj} 2-3 = -4,085; p 2-3 =0,000 Z_{adj} 2-4 = -3,738; p 2-4 =0,000 Z_{adj} 3-4 = 0,939; p 3-4 = 0,348	37,870 ± 33,840	42,500	19,690 - 70,000	-31,720 – 76,190	
RotR _{AP} E, % ⁻¹	1	Z_{adj} 1-2= -0,974; p 1-2=0,330	-99,290 ± 54,850	-94,410	-131,250 – (-54,590)	-255,500 – (-22,970)	H=29,98 p =0,0000
	2	Z_{adj} 1-3 = -0,574; p 1-3 =0,566	-80,350 ± 55,130	-73,220	-103,130 – (-40,000)	-217,970 – (-8,970)	
	3	Z_{adj} 1-4 = -4,756; p 1-4 =0,000	-79,690 ± 55,290	-61,800	-84,770 – 49,510	-249,840 – (-19,690)	
	4	Z_{adj} 2-3 = -0,026; p 2-3 =0,979 Z_{adj} 2-4 = -4,049; p 2-4 =0,000 Z_{adj} 3-4 = -3,635;p 3-4 = 0,000	52,170 ± 77,270	16,960	6,560 - 68,750	0,830 – 244,060	
Untwist, °	1	Z_{adj} 1-2= -1,820; p 1-2=0,069	-148,660 ± 74,030	-137,720	-179,530 – (-93,320)	-445,320 – (-39,220)	H=69,62 p =0,0000
	2	Z_{adj} 1-3 = -2,680; p 1-3 =0,007	-18,260 ± 55,180	-14,220	-51,560 – 24,160	-114,190 – 75,470	
	3	Z_{adj} 1-4 = -4,516; p 1-4 =0,000	3,140 ± 77,940	-18,590	-35,920 – 39,380	-118,900 – 212,340	
	4	Z_{adj} 2-3 = -1,239; p 2-3 =	57,090 ± 71,350	40,480	16,400 – 76,410	-22,890 - 190,470	

		0,216 $Z_{adj} 2-4 = -2,972$; $p 2-4 =$ 0,003 $Z_{adj} 3-4 = -1,715$; $p 3-4 =$ 0,086					
--	--	---	--	--	--	--	--

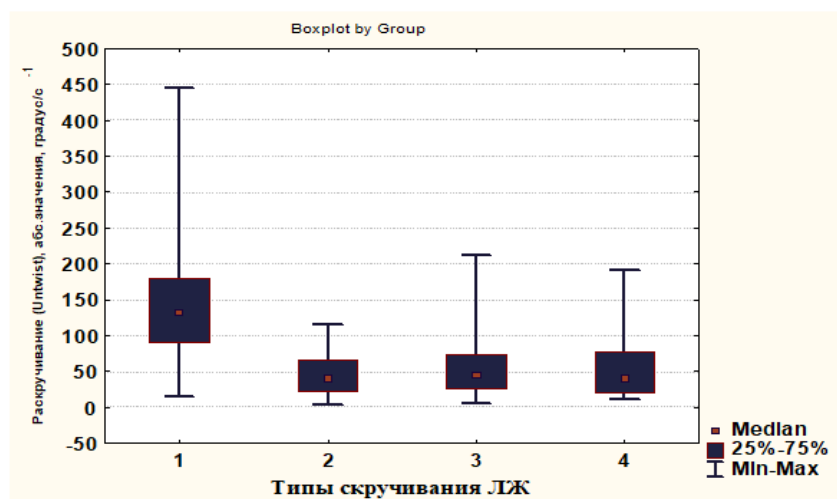


Рисунок 46 – Распределение абсолютных значений раскручивания ЛЖ (Untwist) при четырех типах скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными

Проведенный регрессионный анализ выявил взаимосвязь величины раскручивания ЛЖ с ротацией ЛЖ на уровне базальных, апикальных сегментов (рисунок 47).

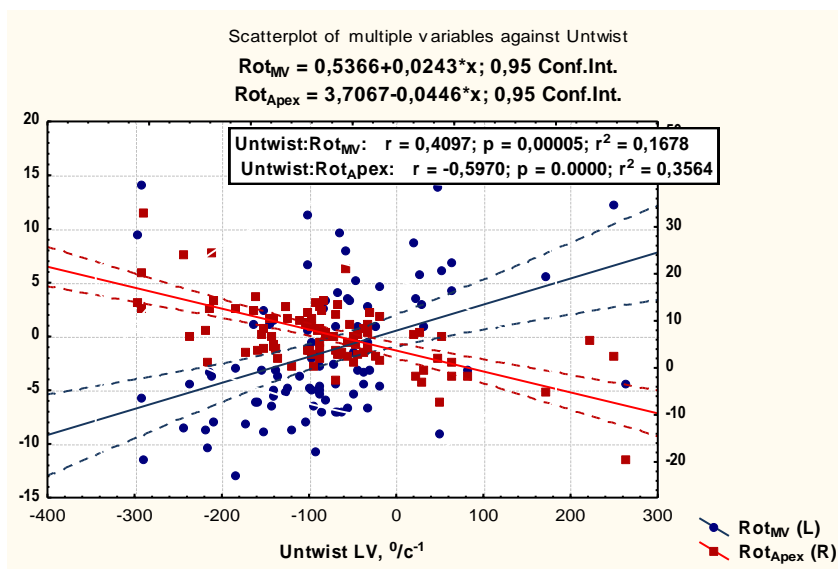


Рисунок 47 – Взаимосвязь раскручивания ЛЖ с ротацией ЛЖ в систолу на уровне базальных и верхушечных сегментов у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными

Это является логичным, поскольку доказано, что апикальная ротация ЛЖ играет доминирующую роль в фазу диастолы, поскольку быстрое обратное вращение (апикальная ротация ЛЖ от конца систолы до конца фазы быстрого наполнения ЛЖ) верхушки обуславливает быстрое снижение давления в левом желудочке и «всасывание» крови левым желудочком [177]. Различия коэффициентов корреляции ($p=0,045$)

раскручивания ЛЖ с апикальной и базальной ротацией обоснованно подтверждают тот факт, что апикальная ротация более тесно связана с раскручиванием ЛЖ (Untwist) по сравнению с базальной ротацией у детей и подростков, рожденных доношенными.

Раскручивание ЛЖ не коррелировало с возрастом независимо от типа скручивания ЛЖ. Отсутствовали связи раскручивания ЛЖ с весом ребенка на момент осмотра, площадью поверхности тела, показателями внутрисердечной гемодинамики и ММЛЖ. Только при третьем и четвертом типах скручивания ЛЖ Untwist коррелировал с величиной КСО (КСО/площадь тела: 3-й тип: $r=0,59$; $p=0,015$; 4-й тип: $r=0,74$; $p=0,013$). Индекс сферичности ЛЖ, оцененный в систолу и в диастолу не был взаимосвязан со значениями раскручивания ЛЖ.

Согласно данным Van Dalen В.М. и соавт. (2010) [124], индекс сферичности ЛЖ взаимосвязан со скручиванием ЛЖ. Взяв за основу идею Van Dalen В.М. и соавт. (2010) [124], мы проанализировали связи раскручивания ЛЖ с индексом сферичности левого желудочка в конце систолы и диастолы. Обращает на себя внимание отсутствие зависимости раскручивания ЛЖ от индекса сферичности ЛЖ в систолу и в диастолу при первом, втором, третьем и четвертом типах раскручивания левого желудочка.

Таким образом, выделено четыре типа раскручивания ЛЖ у здоровых доношенных детей и подростков в возрасте от одного месяца до 18 лет, рождённых доношенными. При первом типе скручивания ЛЖ абсолютные значения раскручивания выше по сравнению со вторым, третьим и четвертым типами скручивания ЛЖ. Раскручивание ЛЖ не коррелирует с возрастом у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, и не зависит от типа скручивания ЛЖ.

2.3.6 Механика левого желудочка при изолированном поражении коронарных артерий и после стентирования эндоваскулярной реваскуляризации миокарда

Объект исследования. Для оценки механики левого желудочка при изолированном поражении коронарных артерий у взрослых исследование было выполнено у 52 пациентов в возрасте от 37 до 72 лет с доказанным поражением коронарных артерий. Протокол исследования пациентов ИБС и практически здоровых лиц был одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии г.Томска (протокол № 115 от 21.12.2013 г.). Перед включением в данное исследование от всех участников было получено добровольное письменное информированное согласие на проведение стандартной ЭхоКГ, с последующей оценкой механики ЛЖ, а также на проведение коронарной ангиографии

(КАГ) со стентированием КА в группе исследования влияния стентирования КА на механику ЛЖ. Клиническая характеристика больных ИБС представлена в таблице 40.

Таблица 40 – Клинические и эхокардиографические данные больных стабильной ИБС до выполнения стентирования КА

Показатели	M ± SD	Me	Нижняя - Верхняя квартиль	Минимальные - максимальные значения
1	2	3	4	5
Возраст, г	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 углеводам, n	13			
Пораженные КА				
- ПНА	18			
- ПКА	16			
- ОА	7			
- 2 сосуда	11			
Тип кровообращения, 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	5,100	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

Продолжение таблицы 40				
ЭхоКГ показатели:				
КДО (Simpson), мл	110,096 ± 29,628	110,500	95,500 – 126,500	60,000 – 205,000
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 гипертензия, 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.

У всех пациентов, включенных в данное исследование, регистрировался синусовый ритм, ФВ ЛЖ была более 55%. Диагноз ИБС был выставлен на основании сердечно-болевого синдрома, результатов нагрузочных тестов (велоэргометрия/ тредмил-тест, стресс-ЭхоКГ с добутамином, нагрузочная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с введением аденозиндифосфата, суточное мониторирование ЭКГ), подтверждающих наличие ишемии миокарда, а также выявления значимого стенозирования КА по результатам инвазивной КАГ.

Показанием для реваскуляризации миокарда послужило наличие гемодинамически 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. У всех пациентов был рассчитан Syntax Score, который не превышал 22 усл.ед ($11,173 \pm 5,779$ усл.ед.) [178]. Стенты с лекарственным покрытием были установлены всем больным. Все пациенты со стабильной ИБС получали оптимальную медикаментозную терапию, которая включала статины, двойную дезагрегантную терапию, β -адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

До реваскуляризации миокарда, через 6 ч и 24 ч 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 острого коронарного синдрома (ОКС) составляло 0,5 нг/мл и выше, КФК МВ - 25ед./мл и выше.

Показанием для реваскуляризации миокарда послужило наличие гемодинамически 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.

Всем пациентам проводилось определение липидного спектра крови, уровня глюкозы натощак, мочевины, креатинина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего фибриногена, С-реактивного белка, электролитов крови. При необходимости дополнительно оценивали значения гликозилированного гемоглобина (HbA1C), проводили стандартный пероральный глюкозотолерантный тест. Кроме того, до вмешательства, через 6 ч и 24 ч 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 острого коронарного синдрома (ОКС) составляло 0,5 нг/мл и выше, КФК МВ - 25ед./мл и выше.

Критериями исключения из анализа 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.

Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы в возрасте от 32 до 58 лет ($45,55 \pm 10,11$ лет; $Me = 47,00$ лет). У включенных в исследование практически здоровых лиц не наблюдалось признаков АГ, ожирения, изменений со стороны липидного спектра, нарушения ритма сердца, поражения клапанов.

2.3.7 Динамика глобальной деформации ЛЖ в двухмерном режиме в продольном направлении после стентирования коронарных артерий у больных стабильной ИБС

До проведения стентирования КА глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в пределах нормы (-18,0% и более) наблюдалась у 22 (42,31%) из 52 пациентов, а снижение глобальной деформации ЛЖ (менее -18%) 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 41).

Таблица 41 – 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	56,000 – 64,000
	GLS \leq -18% до ЧКВ (n=30)	60,033 ± 8,062	61,500	57,000 – 66,000
Syntax Score, усл. ед.	GLS \geq -18% до ЧКВ (n=22)	11,136 ± 6,274	10,000	6,000 – 15,000
	GLS \leq -18% до ЧКВ (n=30)	11,200 ± 5,499	11,000	6,000 – 15,000
Глюкоза, ммоль/л	GLS \geq -18% до ЧКВ (n=22)	5,759 ± 0,533	5,700	5,300 – 6,300
	GLS \leq -18% до ЧКВ (n=30)	6,267 ± 1,459	5,850	5,500 – 6,300
ОХС, ммоль/л	GLS \geq -18% до ЧКВ (n=22)	4,886 ± 1,317	5,100	3,980 – 5,580
	GLS \leq -18% до ЧКВ (n=30)	5,165 ± 1,474	5,115	3,880 – 5,990
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	1,000 – 1,060
	GLS \leq -18% до ЧКВ (n=30)	1,170 ± 0,244	1,000	1,000 – 1,310
КДО, мл	GLS \geq -18% до ЧКВ (n=22)	108,500 ± 26,318	107,500	97,000 – 126,000
	GLS \leq -18% до ЧКВ (n=30)	111,267 ± 32,231	111,500	94,000 – 128,000
КСО, мл	GLS \geq -18% до ЧКВ (n=22)	30,227 ± 12,043	26,000	21,000 – 42,000
	GLS \leq -18% до ЧКВ (n=30)	39,300 ± 23,859	32,000	25,000 – 50,000
ФВ ЛЖ, %	GLS \geq -18% до ЧКВ (n=22)	72,273 ± 8,189	72,000	66,000 – 80,000
	GLS \leq -18% до ЧКВ (n=30)	66,333 ± 10,548	70,500	62,000 – 72,000
E/A _{mitr} , усл.ед	GLS \geq -18% до ЧКВ (n=22)	0,892 ± 0,196	0,855	0,750 – 1,030
	GLS \leq -18% до ЧКВ (n=30)	0,841 ± 0,242	0,770	0,640 – 1,005
E _{mitr} /E _m , усл.ед	GLS \geq -18% до ЧКВ (n=22)	7,329 ± 2,496	7,100	5,300 – 7,800
	GLS \leq -18% до ЧКВ (n=30)	7,382 ± 2,433	6,900	5,250 – 8,900
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		
НТУ, 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 \geq -18% до ЧКВ (n=22)	8		
	GLS \leq -18% до ЧКВ (n=30)	8		

После стентирования КА у пациентов с исходно нормальными значениями глобальной деформации ЛЖ было выявлено ее снижение у 7 (31,81%) из 22 пациентов (таблица 42).

Таблица 42 – 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

У остальных 15 пациентов этой подгруппы глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении не изменилась. Больные с ухудшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении не отличались от оставшихся 15 пациентов с неизменной глобальной деформацией ЛЖ по возрасту (61,57 ± 6,82 лет, Me= 58,00 лет vs 57,93 ± 5,70 лет, Me= 58,0 лет; Z_{adj}= -1,095; p=0,273), показателям липидного спектра (общий холестерин: 4,87 ± 1,46 ммоль/л, Me= 5,20 ммоль/л vs 4,89 ± 1,29 ммоль/л, Me= 5,10 ммоль/л; Z_{adj}= -0,071, p=0,943; Хс-ЛПНП: 3,23 ± 1,33 ммоль/л, Me= 3,48 ммоль/л vs 3,26 ± 1,26 ммоль/л, Me= 3,24 ммоль/л; Z_{adj}= 0,00; p=1,000; Хс-ЛПВП: 1,24 ± 0,33 ммоль/л, Me= 1,30 ммоль/л vs 1,10 ± 0,15 ммоль/л, Me= 1,07 ммоль/л; Z_{adj}= -0,339; p=0,73; ТГ: 1,29 ± 0,41 ммоль/л, Me= 1,36 ммоль/л vs 1,37 ± 0,39 ммоль/л, Me= 1,26 ммоль/л; Z_{adj}= 0,176; p=0,859), значениям Syntax Score (11,28 ± 4,46, Me= 10,00 vs 11,06 ± 7,10, Me= 10,00; Z_{adj}= -1,177; p=0,859), КДО (105,14 ± 23,06 мл, Me= 112,00 мл vs 110,06 ± 28,33 мл, Me= 105,00 мл; Z_{adj}= -0,035; p=0,971), КСО (31,85 ± 11,20 мл, Me= 34,00 мл vs 29,46 ± 12,72 мл, Me= 25,00 мл; Z_{adj}= -0,28; p=0,778), ФВ ЛЖ (69,14 ± 9,87%, Me= 67,00% vs 73,73 ± 7,18%, Me= 75,00%; Z_{adj}= 1,023; p=0,306), частоте встречаемости лиц с перенесенным ИМ, СД 2 типа, НТУ, поражением ПНА или ПКА.

В подгруппе пациентов со сниженной глобальной деформацией ЛЖ (менее -18%) до ЧКВ 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.

В качестве доказательства вышесказанному на рисунках 48, 49 представлены клинические примеры динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА.

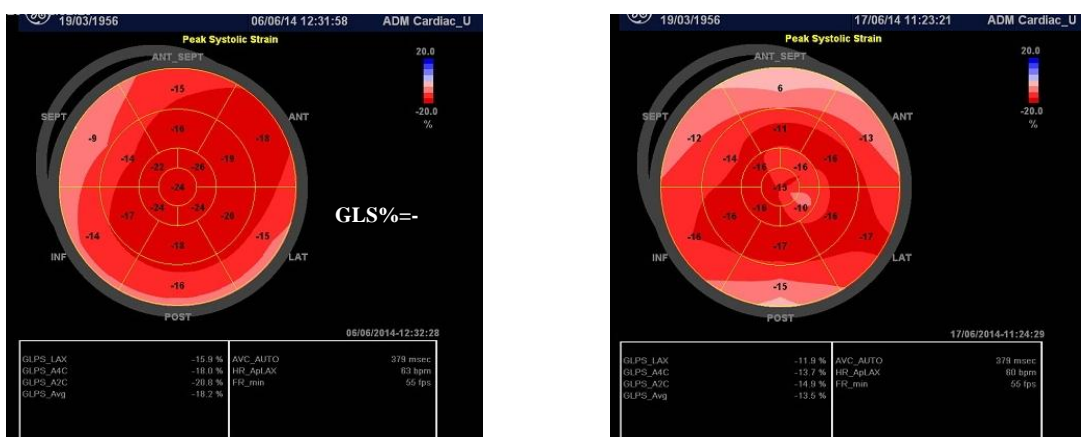


Рисунок 48 – Клинический пример. Отрицательная динамика GLS_{AFI} после стентирования правой коронарной артерии у пациента 57 лет. До стентирования ПКА $GLS_{AFI} = -18,2\%$ (А), после ЧКВ $GLS_{AFI} = -13,5\%$ (Б)



Рисунок 49 – Клинический пример. Положительная динамика GLS_{AFI} после стентирования огибающей артерии у пациента 59 лет. До стентирования ОА $GLS_{AFI} = -17,1\%$, после $GLS_{AFI} = -21\%$

В подгруппе лиц с исходно сниженной глобальной деформацией ЛЖ пациенты с ухудшением GLS_{AFI} после ЧКВ были старше ($62,94 \pm 6,06$ лет; $Me=64,00$ лет) по сравнению с больными, имевшими улучшение деформации ЛЖ ($56,23 \pm 8,96$ лет; $Me=57,00$ лет; $Z_{adj}=-2,180$; $p=0,02$). Пациенты с положительной и отрицательной динамикой глобальной деформации ЛЖ не различались по функциональному классу стенокардии ($1,53 \pm 0,77$, $Me=3,00$ vs $2,52 \pm 0,71$, $Me=3,00$; $Z_{adj}=0,329$, $p=0,742$), наличию артериальной гипертензии (АГ) ($n=13$ vs $n=17$), НТУ ($n=5$ vs $n=2$), показателям липидного спектра крови (общий холестерин: $5,22 \pm 0,96$ ммоль/л, $Me=5,31$ ммоль/л vs $5,11 \pm 1,79$ ммоль/л, $Me=4,60$ ммоль/л; $Z_{adj}=0,921$, $p=0,35$; ХС-ЛПНП: $3,33 \pm 0,93$ ммоль/л, $Me=3,49$ ммоль/л vs $3,37 \pm 1,76$ ммоль/л, $Me=2,83$ ммоль/л; $Z_{adj}=0,521$; $p=0,60$; ХС-ЛПВП: $0,98 \pm 0,16$ ммоль/л, $Me=1,03$ ммоль/л vs $1,12 \pm 0,26$ ммоль/л, $Me=1,09$ ммоль/л; $Z_{adj}=-1,275$; $p=0,20$; Хс-ТГ: $2,09 \pm 0,92$ ммоль/л, $Me=1,91$ ммоль/л vs $1,99 \pm 1,10$ ммоль/л, $Me=1,55$ ммоль/л; $Z_{adj}=0,628$; $p=0,529$), уровню глюкозы натощак ($6,53 \pm 2,01$ ммоль/л, $Me=5,70$ ммоль/л vs $6,05 \pm 0,84$ ммоль/л, $Me=4,60$ ммоль/л; $Z_{adj}=-0,189$, $p=0,85$), а также по величинам КДО ($104,00 \pm 32,21$ мл, $Me=101,00$ мл vs $116,82 \pm 32,07$ мл, $Me=115,00$ мл; $Z_{adj}=-1,360$; $p=0,173$), КСО ($32,69 \pm 13,62$ мл, $Me=29,00$ мл vs $44,35 \pm 28,80$ мл, $Me=34,00$ мл; $Z_{adj}=-1,257$; $p=0,209$), ФВ ЛЖ ($68,53 \pm 8,29\%$, $Me=71,00\%$ vs $64,64 \pm 11,96\%$, $Me=67,00\%$; $Z_{adj}=0,862$; $p=0,389$) и значению Syntax Score ($10,53 \pm 5,47$ усл.ед, $Me=11,00$ усл.ед vs $11,70 \pm 5,63$ усл.ед, $Me=12,00$ усл.ед, $Z_{adj}=-0,547$; $p=0,58$). 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 50), которые не превышали пороговое значение для ОКС. У больных с улучшением глобальной деформации ЛЖ значимой динамики уровня кардиоспецифических ферментов выявлено не было.

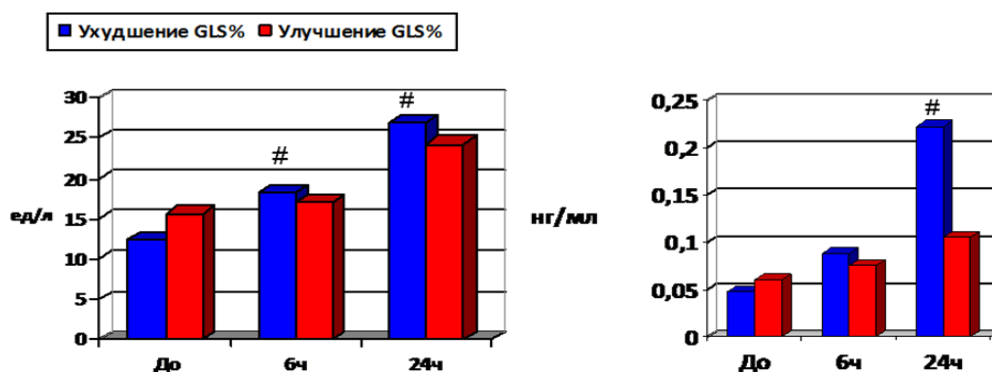


Рисунок 50 – Динамика уровней КФК МВ и тропонина I после стентирования КА

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

Согласно рекомендациям ESC/EACTS [80], ЧКВ со стентированием КА показано больным стабильной ИБС со значением Syntax Score менее 22 усл.ед. В нашем исследовании показатель Syntax Score составил $11,17 \pm 5,77$ усл.ед. (Me=11,00 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 [179]. 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 [179]. Согласно данным этой публикации, глобальная деформация ЛЖ была значимо ниже ($-11,00 \pm 1,40\%$ vs $-18,00 \pm 2,00\%$; $p < 0,001$) у больных с микрососудистой обструкцией, обусловленной реваскуляризацией миокарда. Предположение о возникновении микрососудистой эмболии при стентировании КА было высказано Higuchi Y. et al. [180]. По данным Joyce E. et al., снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении менее 14,9% является предиктором постинфарктного ремоделирования ЛЖ [181]. Кроме того, снижение глобальной деформации ЛЖ менее 14% ассоциировано с увеличением смертности от всех причин и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [182]. Следует отметить, что прогностическое значение ухудшения глобальной деформации ЛЖ после ЧКВ у больных стабильной ИБС пока не известно.

Таким образом, ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после выполнения ЧКВ наблюдалось у 46,15% больных стабильной ИБС. Ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении ассоциировано с повышением уровней тропонина I через 24 ч и КФК МВ через 6 ч и 24 ч после стентирования КА, 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. Повреждение миокарда во время стентирования КА обуславливает дальнейшее снижение деформации у пациентов с исходно сниженной деформацией ЛЖ.

При улучшении глобальной деформации ЛЖ у лиц с исходно нормальными значениями деформации не выявлено динамики деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ. Совсем иная картина наблюдалась у больных с исходно сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении. У больных с улучшением глобальной деформации после ЧКВ, ее значения повышались в эндокардиальном, среднем и эпикардиальном слоях ЛЖ (таблица 43). Снижение глобальной деформации ЛЖ в этой подгруппе пациентов было обусловлено ухудшением ее значений в эндокардиальном, среднем, эпикардиальном слоях ЛЖ (таблица 43).

Как у практически здоровых лиц, так и у пациентов с ИБС, независимо от поражения КА, глобальная деформация эндокардиального слоя в продольном направлении была выше глобальной деформации эпикардиального слоя ЛЖ (рисунок 51).

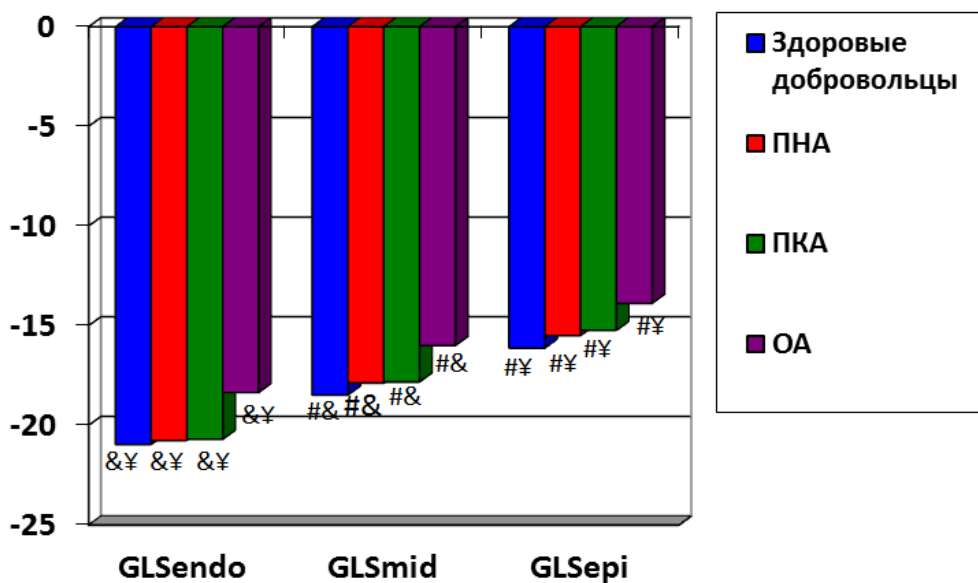


Рисунок 51 – Глобальная деформация эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в покое у практически здоровых добровольцев и больных с поражением ПНА, ПКА и ОА

Примечания - GLS_{endo}- глобальная деформация эндокардиального слоя ЛЖ в продольном направлении, GLS_{mid} - глобальная деформация среднего слоя ЛЖ в продольном направлении, GLS_{epi}- глобальная деформация эпикардиального слоя ЛЖ в продольном направлении; &- p<0,05 относительно деформации эпикардиального слоя; ¥- p<0,05 относительно деформации среднего слоя, #- p<0,05 относительно деформации эндокардиального слоя.

Только при стентировании ПНА было выявлено снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в эндокардиальном, среднем и эпикардиальном слоях ЛЖ (таблица 44). Аналогичная закономерность отсутствовала при стентировании ПКА и ОА.

Таблица 43 – Глобальная деформация эндокардиального, среднего, эпикардиального слоев ЛЖ в двухмерном режиме в продольном направлении у больных ИБС с исходно сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до и после ЧКВ

Показатель и	Группы больных	До ЧКВ		После ЧКВ		Wilcoxon test, p	Различия по Mann-Whitney U test (U, Z _{adj} ; p)
		M ± SD	Me	M ± SD	Me		
GLS _{AVG} , %	Улучшение GLS _{AFI} (n=13)	-16,051 ± 3,101	-	-17,790 ± 3,609	-18,790	p=0,01; Z=2,353	U _{1,2} после ЧКВ=42,000 Z _{adj1,2} после ЧКВ= -2,484 p=0,01
	Ухудшение GLS _{AFI} (n=16)	-15,607 ± 4,441	-	-13,249 ± 4,067	-13,140	p<0,01; Z=3,296	
GLS _{endo} , %	Улучшение GLS _{LV} (n=13)	-19,255 ± 4,002	-	-21,505 ± 3,357	-21,833	p=0,01; Z=2,411	U _{1,2} после ЧКВ=27,500 Z _{adj1,2} после ЧКВ= -3,202 p=0,001
	Ухудшение GLS _{AFI} (n=16)	-18,167 ± 5,014	-	-15,522 ± 4,234	-16,067	p=0,001; Z=3,170	
GLS _{mid} , %	Улучшение GLS _{LV} (n=13)	-16,522 ± 3,292	-	-18,587 ± 2,966	-19,100	p=0,008; Z=2,621	U _{1,2} после ЧКВ=26,500 Z _{adj1,2} после ЧКВ= -3,248 p=0,001
	Ухудшение GLS _{AFI} (n=16)	-15,548 ± 4,333	-	-13,461 ± 3,531	-14,133	p=0,003; Z=2,919	
GLS _{epi} , %	Улучшение GLS _{LV} (n=13)	-14,247 ± 2,709	-	-16,176 ± 2,683	-17,066	p=0,03; Z=2,900	U _{1,2} после ЧКВ=28,000 Z _{adj1,2} после ЧКВ= -3,179 p=0,001
	Ухудшение GLS _{AFI} (n=16)	-13,388 ± 3,860	-	-11,745 ± 2,984	-12,567	p=0,01; Z=2,417	

Таблица 44 – Глобальная деформация эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме у больных после стентирования КА

Показатели	Группы больных	До ЧКВ	После ЧКВ	Wilcoxon test, p
		M ± SD Me	M ± SD Me	
GLS _{AVG} , %	Стентирование ПНА (n=17)	-18,230 ± 4,298 Me= -19,436	-16,338 ± 4,666 Me= -17,151	p=0,01 Z=3,516
	Стентирование ПКА (n=16)	-17,118 ± 2,033 Me= -16,706	-16,473 ± 2,265 Me= -16,887	
	Стентирование ОА (n=7)	-16,019 ± 2,687 Me= -15,500	-15,567 ± 3,829 Me= -16,537	
GLS _{endo} , %	Стентирование ПНА (n=17)	-20,758 ± 5,279 Me= -21,500	-18,404 ± 4,904 Me= -18,700	p=0,02 Z=2,223
	Стентирование ПКА (n=16)	-20,694 ± 2,292 Me= -20,433	-20,354 ± 2,713 Me= -19,967	
	Стентирование ОА (n=7)	-18,351 ± 3,272 Me= -16,667	-18,809 ± 3,969 Me= -17,850	
GLS _{mid} , %	Стентирование ПНА (n=17)	-17,875 ± 4,493 Me= -19,100	-15,940 ± 4,149 Me= -16,533	=0,02 Z=2,275
	Стентирование ПКА (n=16)	-17,821 ± 13,067 Me= -17,733	-17,643 ± 2,448 Me= -17,433	
	Стентирование ОА (n=7)	-15,994 ± 3,216 Me= -14,433	-16,511 ± 3,554 Me= -15,933	
GLS _{epi} , %	Стентирование ПНА (n=17)	-15,494 ± 3,919 Me= -16,900	-13,879 ± 3,556 Me= -14,333	p=0,01 Z=2,326
	Стентирование ПКА (n=16)	-15,433 ± 2,148 Me= -15,433	-15,373 ± 2,250 Me= -15,317	
	Стентирование ОА (n=7)	-13,878 ± 2,998 Me= -12,933	-14,554 ± 3,225 Me= -14,317	

2.3.8 Ротация и скручивание ЛЖ в зависимости от динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА

Анализ взаимосвязи глобальной ротации ЛЖ в зависимости от значений глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (таблица 45) показал отсутствие различий ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов, ПМ и верхушки между

пациентами, имевшими нормальные и сниженные значения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА.

Следовательно, пациенты обеих подгрупп не отличались по величине скручивания, раскручивания и поворота 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 ($428,63 \pm 85,97$ мс; $Me = 389,00$ мс vs $341,3 \pm 88,86$ мс; $Me = 343,00$; $U = 57,00$, $Z_{adj} = 2,27$; $p = 0,02$) и верхушки ($426,75 \pm 79,13$ мс; $Me = 417,00$ мс vs $370,75 \pm 51,55$ мс; $Me = 361,00$ мс; $U = 69,00$, $Z_{adj} = 2,21$; $p = 0,027$). Аналогичная закономерность наблюдалась для времени до пика скорости ротации в систолу на уровне ПМ ($207,81 \pm 80,13$ мс; $Me = 208,00$ мс vs $137,00 \pm 51,73$ мс; $Me = 126,00$ мс; $U = 48,00$, $Z_{adj} = 2,646$; $p = 0,008$).

Динамика ротации, скручивания, раскручивания и поворота по оси ЛЖ в зависимости от изменения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после ЧКВ приведена в таблице 46.

У пациентов с нормальными значениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении до ЧКВ и ее повышением после стентирования КА не выявлено динамики глобальной ротации, скорости ротации, скручивания, скорости скручивания, раскручивания и поворота по оси в первую неделю после ЧКВ (таблица 47).

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 28). 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 47).

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 (таблица 48). У этой категории больных после ЧКВ отмечалось более позднее наступление пика скорости глобальной апикальной ротации ЛЖ в систолу ($246,133 \pm 164,192$ мс; $Me = 189,500$ мс vs $126,141 \pm 52,312$ мс; $Me = 126,000$; $U = 9,500$, $Z_{adj} = 2,094$; $p = 0,03$) и снижение скорости глобальной апикальной ротации в раннюю диастолу ($-17,700 \pm 22,250$ %/с⁻¹; $Me = -23,520$ %/с⁻¹ vs $-52,650 \pm 24,110$ %/с⁻¹; $Me = -45,940$ %/с⁻¹; $U = 5,000$, $Z_{adj} = 2,604$; $p = 0,009$).

Таблица 45 – Глобальная ротация, скорость глобальной ротации в систолу и раннюю диастолу на уровне базальных сегментов, ПМ и верхушки ЛЖ, скручивание, скорость скручивания, раскручивание, поворот по оси ЛЖ у больных стабильной ИБС с исходно сниженной и нормальной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении до стентирования КА

Показатели	Группы больных до ЧКВ	M ± SD	Me	Нижний - Верхний квартили	Минимальные - максимальные значения
Rot _{MV} , °	GLS _≥ -18% (n=22)	-4,129 ± 4,568	-4,385	-7,730 – (-1,200)	-10,480 – 6,880
	GLS _≤ -18% (n=30)	-5,592 ± 2,892	-5,670	-8,080 – (-3,610)	-10,830 – (-0,860)
RotR _{MV} , °/с ⁻¹	GLS _≥ -18% (n=22)	-37,152 ± 29,974	-41,565	-54,690 – (-18,590)	-86,410 – 41,560
	GLS _≤ -18% (n=30)	-46,720 ± 18,806	-44,840	-61,250 – (-31,720)	-80,780 – (-12,030)
RotR _{MVE} , °/с ⁻¹	GLS _≥ -18% (n=22)	26,953 ± 25,048	29,530	19,690 – 38,280	-41,560 – 66,720
	GLS _≤ -18% (n=30)	34,074 ± 13,237	33,310	26,250 – 40,220	10,940 – 67,030
Rot _{PM} , °	GLS _≥ -18% (n=22)	-0,835 ± 4,757	-2,605	-4,470 – 2,750	-5,160 – 10,310
	GLS _≤ -18% (n=30)	-0,354 ± 4,170	-1,200	-3,270 – 2,580	-6,190 – 8,250
RotR _{PM} , °/с ⁻¹	GLS _≥ -18% (n=22)	-11,535 ± 45,213	-25,530	-41,630 – 40,470	-72,190 – 59,060
	GLS _≤ -18% (n=30)	-8,515 ± 45,301	-16,410	-29,530 – 18,590	-88,130 – 73,030
RotR _{PM E} , °/с ⁻¹	GLS _≥ -18% (n=22)	13,607 ± 36,900	18,375	-8,750 – 31,720	-49,410 – 76,380
	GLS _≤ -18% (n=30)	1,550 ± 41,388	9,630	-27,340 – 35,000	-85,310 – 51,410
Rot _{apex} , °	GLS _≥ -18% (n=22)	6,765 ± 4,591	6,880	3,950 – 10,140	-3,050 – 14,270
	GLS _≤ -18% (n=30)	7,663 ± 4,161	7,220	5,160 – 9,110	1,720 – 16,500
Rot R _{apex} , °/с ⁻¹	GLS _≥ -18% (n=22)	42,607 ± 39,694	53,630	32,810 – 63,440	-76,560 – 96,250
	GLS _≤ -18% (n=30)	47,355 ± 23,173	44,840	30,810 – 65,630	10,940 – 100,630
RotR _{apex E} , °/с ⁻¹	GLS _≥ -18% (n=22)	-46,853 ± 32,851	-45,940	-74,370 – (-35,000)	-96,250 – 40,470
	GLS _≤ -18% (n=30)	-45,271 ± 20,784	-37,720	-55,780 – (-30,630)	-97,340 – (-19,690)

Продолжение таблицы 45

Twist, °	GLS \geq -18% (n=22)	10,563 ± 4,433	9,710	7,730 – 13,920	3,870 – 18,220
	GLS \leq -18% (n=30)	12,613 ± 5,347	14,090	9,630 – 16,500	0,690 – 20,280
Untwist, °	GLS \geq -18% (n=22)	-70,096 ± 29,184	-68,910	-94,000 – (-58,970)	-108,280–(-9,840)
	GLS \leq -18% (n=30)	-59,887 ± 28,728	-54,690	-80,940 – (-41,560)	-118,130–(-1,880)
Torsion, °	GLS \geq -18% (n=22)	1,294 ± 0,552	1,226	1,010 – 1,609	0,484 – 2,566
	GLS \leq -18% (n=30)	1,634 ± 0,685	1,739	1,376 – 2,229	0,091 – 2,507

Таблица 46 – Показатели механики ЛЖ до и после ЧКВ у пациентов с ухудшением и улучшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА

Показатель	Улучшение GLS _{AFI}		Ухудшение GLS _{AFI}	
	2	3	4	5
До ЧКВ	M ± SD	Me	M ± SD	Me
Rot _{MV} , °	-5,057 ± 3,103	-5,670	-5,369 ± 3,055	-5,330
Time to Rot _{MV} , мс	380,643 ± 72,456	379,000	369,154 ± 88,207	362,000
Rot R _{MV} , °/с ⁻¹	-48,311 ± 17,458	-43,750	-40,483 ± 17,438	-42,660
Time to Rot R _{MV} , мс	164,500 ± 76,677	163,000	198,846 ± 122,122	163,000
Rot R _{MV} E, °/с ⁻¹	31,299 ± 13,873	31,720	34,526 ± 14,621	33,310
Time to Rot R _{MV} E, мс	513,000 ± 69,507	524,000	505,846 ± 65,823	524,000
Rot _{PM} , °	0,703 ± 5,223	-0,150	-2,033 ± 3,262	-1,805
Time to Rot _{PM} , мс	386,692 ± 60,402	380,000	422,917 ± 118,770	406,500
Rot R _{PM} , °/с ⁻¹	-3,254 ± 54,912	-1,625	-12,277 ± 23,498	-19,110
Time to Rot R _{PM} , мс	169,308 ± 70,068	145,000	184,333 ± 92,973	166,500
Rot R _{PM} E, °/с ⁻¹	-4,844 ± 45,612	0,440	13,272 ± 23,964	17,825
Time to Rot R _{PM} E, мс	507,583 ± 90,838	515,000	544,250 ± 89,812	533,000
Rot _{apex} , °	8,648 ± 3,817	7,650	5,525 ± 3,452	5,160
Time to Rot _{apex} , мс	408,600 ± 79,767	398,000	399,273 ± 72,640	415,000
Rot R _{apex} , °/с ⁻¹	53,383 ± 24,102	44,735	42,839 ± 21,630	47,030
Time to Rot R _{apex} , мс	170,933 ± 74,175	163,000	161,727 ± 94,489	144,000

Продолжение таблицы 46				
Rot R _{apex} E, °/с ⁻¹	-53,758 ± 20,649	-53,050	-39,192 ± 17,840	-36,090
Time to Rot R _{apex} E, мс	486,929 ± 67,041	506,000	540,909 ± 121,320	568,000
Twist, °	13,344 ± 4,741	15,130	10,027 ± 5,240	11,520
Time to Twist, мс	404,857 ± 64,584	398,000	395,818 ± 83,934	397,000
Twist R, ° с ⁻¹	80,627 ± 27,901	72,590	70,905 ± 30,235	65,830
Time to Twist R, мс	204,928 ± 57,728	190,000	222,727 ± 116,382	199,000
Untwist, °	-69,679 ± 26,165	-72,190	-57,168 ± 27,363	-53,590
Time to Untwist, мс	505,143 ± 62,015	506,000	556,818 ± 154,669	560,000
Torsion, °	1,653 ± 0,627	1,755	1,297 ± 0,687	1,477
После ЧКВ				
Rot _{MV} , °	-4,745 ± 2,529	-4,470	-5,370 ± 3,483	-4,470
Time to Rot _{MV} , мс	350,667 ± 53,649	361,000	368,307 ± 62,781	362,000
Rot R _{MV} , °/с ⁻¹	-37,868 ± 22,447	-36,660	-43,280 ± 22,551	-39,380
Time to Rot R _{MV} , мс	168,750 ± 59,398	181,000	175,153 ± 81,659	163,000
Rot R _{MV} E, °/с ⁻¹	39,445 ± 22,710	36,090	40,586 ± 24,852	32,810
Time to Rot R _{MV} E, мс	442,750 ± 107,310	470,000	489,307 ± 46,295	488,000
Rot _{PM} , °	-0,310 ± 4,024	-0,280	-2,670 ± 4,215	-2,920
Time to Rot _{PM} , мс	384,182 ± 77,161	361,000	418,583 ± 88,068	407,000
Rot R _{PM} , °/с ⁻¹	-2,867 ± 50,146	-16,410	-10,028 ± 30,186	-20,780

Продолжение таблицы 46				
Time to Rot R _{PM} , мс	147,636 ± 60,002	126,000	173,250 ± 124,866	154,000
Rot R _{PM} E, °/с ⁻¹	3,004 ± 34,066	2,190	19,388 ± 38,536	25,155
Time to Rot R _{PM} E, мс	477,818 ± 71,960	470,000	536,083 ± 92,959	524,000
Rot _{apex} , °	6,733 ± 3,123	6,330	4,736 ± 2,893	4,470
Time to Rot _{apex} , мс	378,384 ± 67,505	379,000	374,454 ± 106,232	380,000
Rot R _{apex} , °/с ⁻¹	56,054 ± 23,742	50,310	36,190 ± 18,358	33,310
Time to Rot R _{apex} , мс	138,923 ± 51,904	126,000	225,090 ± 142,316	181,000
Rot R _{apex} E, °/с ⁻¹	-50,239 ± 21,519	-49,220	-24,210 ± 22,193	-25,160
Time to Rot R _{apex} E, мс	471,153 ± 64,566	470,000	499,090 ± 136,908	524,000
Twist, °	10,683 ± 4,299	10,230	7,399 ± 3,508	7,475
Time to Twist, мс	359,666 ± 66,897	370,000	407,444 ± 99,041	416,000
Untwist, °	-75,900 ± 22,310	-68,360	-45,592 ± 20,250	-50,860
Time to Untwist, мс	477,333 ± 65,029	461,000	545,666 ± 101,531	578,000
Torsion, °	1,298 ± 0,555	1,148	0,946 ± 0,485	0,872

Таблица 47 – Показатели механики ЛЖ до и после ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС и различной динамикой глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении

Параметры	GLS _{AFI} ≥ -18% до ЧКВ		GLS _{AFI} ≤ -18% до ЧКВ	
	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD
1	2	3	4	5
Улучшение GLS_{AFI}				
Rot _{MV} , °	-5,162 ± 3,725	-4,708 ± 6,186	-5,477 ± 2,583	-5,088 ± 2,594
Rot R _{MV} , °/c ⁻¹	-45,232 ± 21,047	-33,132 ± 45,557	-53,907 ± 19,584	-42,360 ± 21,899
Rot R _{MV} E, °/c ⁻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} , °/c ⁻¹	-10,691 ± 53,274	-22,026 ± 44,370	-12,308 ± 63,169	12,316 ± 49,571
Rot R _{PM} E, °/c ⁻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} , °/c ⁻¹	41,387 ± 44,584	37,436 ± 47,454	51,358 ± 26,995	54,548 ± 29,758
Rot R _{apex} E, °/c ⁻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, ° c ⁻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
Ухудшение GLS_{AFI}				
Rot _{MV} , °	-1,547 ± 6,028	-3,410 ± 5,860	-5,673 ± 3,226	-5,347 ± 3,340
Rot R _{MV} , °/c ⁻¹	-16,955 ± 42,459	-19,758 ± 56,000	-41,690 ± 17,458	-43,316 ± 23,839
Rot R _{MV} E, °/c ⁻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} , °/c ⁻¹	-13,056 ± 31,029	1,314 ± 43,200	-5,196 ± 25,636	-6,293 ± 36,451
Rot R _{PM} E, °/c ⁻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} , °/c ⁻¹	45,962 ± 26,584	43,845 ± 13,095	43,852 ± 20,478	33,766 ± 19,641
Rot R _{apex} E, °/c ⁻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

Продолжение таблицы 47				
Twist R, ° c ⁻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 - #- U= 5,000, Z_{adj}= 2,604; p=0,009.

Таблица 48 – Ротация сегментов ЛЖ у пациентов со стабильной ИБС до и после ЧКВ

Сегменты	GLS _{AFI} ≥ -18% до ЧКВ		GLS _{AFI} ≤ -18% до ЧКВ	
	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD	до ЧКВ M ± SD	после ЧКВ M ± SD
1	2	3	4	5
Улучшение GLS_{AFI}				
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 ± 5,562
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 #
Ухудшение GLS_{AFI}				
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
--------	---------------	---------------	----------------	----------------

Продолжение таблицы 48

1	2	3	4	5
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 - GLS_{AFI} - глобальная деформация в продольном направлении.

#- p<0,05 относительно периода до ЧКВ.

Необходимо отметить, что наши данные согласуются с результатами Paetsch I. et al. [183], которые показали, что в покое ротационная функция у больных ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ не нарушена. Тем не менее, 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. [184], у пациентов с диастолической дисфункцией и сохранной ФВ ЛЖ не наблюдалось снижения скручивания ЛЖ, которое, в основном, определяется апикальной ротацией. 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 Paetsch I. et al., 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 [183]. 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 сек после реперфузии [185]. 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 при развитии субэндокардиальной ишемии миокарда ротация ЛЖ на верхушке увеличивается, и, напротив, при трансмуральной ишемии имеет место снижение апикальной ротации ЛЖ [186]. 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. [187], с возрастом наблюдается увеличение скручивания ЛЖ, обусловленное отсутствием увеличения апикальной ротации ЛЖ. Однако раскручивание ЛЖ значительно снижается и пик его задерживается у здоровых добровольцев. 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.

2.3.9 Механика ЛЖ при изолированном поражении коронарной артерии

Как видно из таблицы 49, не выявлено статистически значимых различий в значениях глобальной ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов, ПМ и верхушки ЛЖ между пациентами, имевшими изолированное поражение ПКА и ПНА. Соответственно скручивание, скорость скручивания и поворот по оси ЛЖ значимо не различались между пациентами обеих групп.

Тем не менее, наибольшее время до максимального скручивания (Time to Twist) было выявлено у пациентов, имевших изолированное поражение ПНА, по сравнению с больными с изолированным поражением ПКА ($420,250 \pm 99,270$ мс; $Me=425,000$ мс vs $383,330 \pm 34,820$ мс; $Me=397,000$ мс; $U=11,000$, $Z_{adj}=-2,126$, $p=0,03$). Необходимо отметить, что время до пика скорости скручивания (при ПНА $224,375 \pm 127,070$ мс; $Me= 217,000$ мс vs при ПКА $208,778 \pm 59,289$ мс; $Me= 181,000$ мс; $U= 30,000$, $Z_{adj}= -0,106$, $p=0,9$) и раскручивания (при ПНА $540,000 \pm 157,056$ мс; $Me= 524,000$ мс vs при ПКА $535,889 \pm 105,506$ мс; $Me= 542,000$ 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, наличием или отсутствием СД 2-го типа, нарушением толерантности к углеводам, перенесенного 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. Соответственно 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 $526,220 \pm 39,110$ мс; $Me= 542,000$ мс до $479,000 \pm 49,06$ мс; $Me=479,000$ мс; $p=0,01$). 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 (таблица 50). Кроме того, наблюдалось уменьшение скорости ротации в раннюю диастолу в базальном сегменте МЖП и переднем сегменте на уровне ПМ (таблица 51). В оставшихся сегментах ЛЖ ротация и скорость ротации не изменились.

Таблица 49 – Глобальная ротация, скорость глобальной ротации в систолу и раннюю диастолу на уровне базальных сегментов, ПМ и верхушки ЛЖ, скручивание, раскручивание, поворот по оси ЛЖ у больных стабильной ИБС до стентирования КА

Показатели	Гемодинамически значимый стеноз	M ± SD	Me	Нижняя - Верхняя квартиль	Минимальные - Максимальные значения
Rot _{MV} , °	ПНА (n=12)	-5,524 ± 3,518	-5,330	-8,770 – (-2,920)	-9,450 – (-0,560)
	ПКА (n=14)	-4,573 ± 2,881	-5,670	-6,880 – (-1,550)	-8,080 – (-0,520)
Rot R _{MV} , °/с ⁻¹	ПНА (n=12)	-36,353 ± 17,467	-43,750	-44,840 – (-15,310)	-54,840 – (-12,030)
	ПКА (n=14)	-41,752 ± 15,001	-41,065	-52,530 – (-31,720)	-65,630 – (-14,220)
RotR _{MV} E, °/с ⁻¹	ПНА (n=12)	36,082 ± 20,282	32,810	29,530 – 38,280	6,560 – 67,030
	ПКА (n=14)	33,470 ± 8,264	34,565	25,530 – 39,380	19,690 – 44,840
Rot _{PM} , °	ПНА (n=12)	-0,157 ± 3,709	-1,030	-4,300 – 4,470	-4,470 – 4,470
	ПКА (n=14)	-2,636 ± 2,360	-2,750	-4,640 – (-0,945)	-5,670 – 1,25
Rot R _{PM} , °/с ⁻¹	ПНА (n=12)	3,271 ± 27,638	-9,840	-16,410 – 21,880	-41,630 – 40,470
	ПКА (n=14)	-35,309 ± 39,848	-31,580	-61,765 – (-25,125)	-88,130 – 42,660
RotR _{PM} E, °/с ⁻¹	ПНА (n=12)	7,331 ± 33,208	-8,750	-20,780 – 41,560	-27,340 – 58,970
	ПКА (n=14)	18,949 ± 22,299	23,295	6,565 – 31,170	-21,880 – 51,410
Rot _{apex} , °	ПНА (n=12)	6,840 ± 2,715	6,320	4,645 – 8,590	2,750 – 11,860
	ПКА (n=14)	6,101 ± 3,501	5,930	3,950 – 9,110	0,340 – 11,000
Rot R _{apex} , °/с ⁻¹	ПНА (n=12)	39,790 ± 13,665	38,720	27,890 – 50,720	23,440 – 60,220
	ПКА (n=14)	43,373 ± 25,646	41,300	33,910 – 55,780	6,560 – 96,250
Rot R _{apex} E, °/с ⁻¹	ПНА (n=12)	-42,826 ± 19,807	-38,280	-53,590 – -29,200	-80,780 – (-19,690)
	ПКА (n=14)	-42,201 ± 13,324	-41,565	-54,690 – (-30,630)	-57,970 – (-22,970)

Продолжение таблицы 49					
Twist, °	ПНА (n=12)	11,715 ± 4,994	12,890	7,715 – 15,125	3,870 – 18,390
	ПКА (n=14)	9,556 ± 5,200	10,140	5,330 – 14,090	0,690 – 16,500
Untwist, °	ПНА (n=12)	-66,582 ± 35,222	-52,455	-101,140 – (-41,640)	-118,130 – (-24,060)
	ПКА (n=14)	-59,338 ± 19,712	-63,440	-76,560 – (-44,840)	-80,940 – (-27,090)
Torsion, °	ПНА (n=12)	1,432 ± 0,608	1,553	1,037 – 1,685	0,484 – 2,420
	ПКА (n=14)	1,212 ± 0,671	1,226	0,701 – 1,858	0,091 – 2,230

Таблица 50 – Значения ротации каждого сегмента ЛЖ до и после стентирования ПНА и ПКА у больных стабильной ИБС

Сегменты	До ЧКВ		После ЧКВ	
	М ± SD	Me	М ± SD	Me
1	2	3	4	5
ПНА				
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 ± 4,90	0,180
1	2	3	4	5
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
ПКА				
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

Продолжение таблицы 50				
Нижний	-4,345 ± 5,632	-4,625	-2,112± 6,607	-4,280

1	2	3	4	5
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

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5
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	6,804 ± 4,942	5,735	7,471 ± 4,486	6,280
Нижний	7,173 ± 4,220	7,150	7,092 ± 3,404	6,890
МЖП	6,305 ± 3,407	8,340	5,944 ± 2,929	6,140

(*Wilcoxon test*)

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

Таблица 51 – Скорость ротации каждого сегмента ЛЖ до и после стентирования ПНА и ПКА у больных стабильной ИБС

Сегменты	До ЧКВ				После ЧКВ			
	М ± SD	Me	М ± SD	Me	М ± SD	Me	М ± SD	Me
ПНА								
	В систолу		В раннюю диастолу		В систолу		В раннюю диастолу	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
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

Продолжение таблицы 51

1	2	3	4	5	6	7	8	9
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	-21,615	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
ПКА								
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

Продолжение таблицы 51								
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
1	2	3	4	5	6	7	8	9
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								
МЖП	-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								
МЖП	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

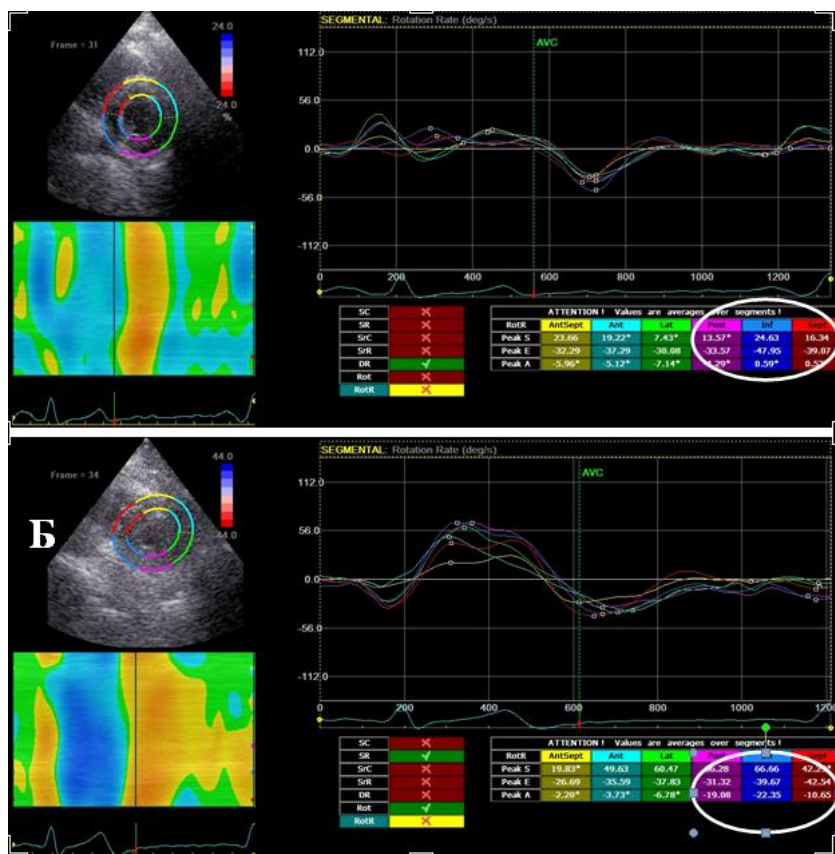
(Wilcoxon test)

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

Таким образом, стентирование ПНА приводит к улучшению диастолической функции ЛЖ в виде уменьшения времени до пика скорости глобальной ротации в раннюю диастолу на уровне базальных сегментов.

У лиц с изолированным поражением ПКА не выявлено значимых различий ротации каждого из 18 сегментов ЛЖ после стентирования. В то время как скорость ротации в систолу повысилась в верхушечных сегментах задней, нижней стенок ЛЖ, МЖП. Значимой динамики глобальной ротации, скорости глобальной ротации в систолу и в раннюю диастолу не было выявлено.

В качестве доказательства вышесказанному приведен клинический пример пациента К., у которого после стентирования ПКА было выявлено повышение скорости ротации в систолу в апикальных сегментах задней, нижней стенок ЛЖ и МЖП. (рисунок 52).



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).

Рисунок 52 – Двумерные изображения ЛЖ по короткой оси ЛЖ на уровне верхушечных сегментов

Полученные нами данные согласуются с ранее опубликованными сообщениями, в частности, Buchalter M.V. et al. в 1994 г. [188]. В эксперименте на собаках Buchalter M.V. et al. было показано, что ишемия в бассейне кровоснабжения ПКА приводит 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. Наши данные согласуются с результатами Paetsch I. et al. [183], 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 сохраненной 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 [189]. Следовательно, если апикальная ротация не будет снижаться, то и изменений в скручивании ЛЖ не стоит ожидать. И это согласуется с результатами Bansal M. et al. [138]. В пользу высказанной нами гипотезы свидетельствует сообщение Takeuchi M. et al. [189], согласно которому снижение скручивания ЛЖ было зарегистрировано у больных с перенесенным передним ИМ со сниженной ФВ ЛЖ. У больных с сохраненной ФВ ЛЖ уменьшения скручивания не наблюдалось, независимо от перенесенного ранее ИМ. Аналогичные результаты были сообщены Wang J. et al. [184]. Следовательно, при изолированном поражении ПНА или ПКА снижения величины скручивания ЛЖ наблюдаться не будет у больных с сохраненной ФВ ЛЖ.

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 труднообъяснима. В исследовании Toumanidis S.Th. et al. отмечалось, что даже при переднем ИМ значимых изменений ротации и деформации на базальном уровне не происходило [190].

2.3.10 Динамика глобальной деформации ЛЖ в режиме 4D Strain после стентирования КА у больных стабильной ИБС

При оценке деформации в режиме 4D Strain оптимальные изображения, доступные для анализа, были получены у 44 пациентов. Из них поражение ПНА выявлено у 17 лиц, значимые стенозы ПКА обнаружены у 14 больных, ОА – у 10 пациентов. Двухсосудистое поражение КА имело место у 3 пациентов.

Глобальная деформация ЛЖ при трехмерной визуализации в масштабе реального времени у больных ИБС до проведения стентирования КА представлена в таблице 53. В отличие от полученных при анализе деформации в двухмерном режиме данных, деформация в режиме 4D Strain не различалась между мужчинами и женщинами, не было взаимосвязей с наличием /отсутствием СД, НТУ, ПИКС.

Как видно из таблицы 53, глобальная деформация в продольном направлении (4D Strain) была статистически значимо ниже у больных со сниженной до ЧКВ GLS_{AFI} по сравнению с пациентами, у которых до ЧКВ глобальная деформация в продольном направлении при AFI анализе была выше -18%.

Аналогичная закономерность отмечена и для глобальной деформации ЛЖ по окружности, в радиальном направлении в 4D Strain. Глобальная площадь деформации ЛЖ, соответственно, была меньшей у этой категории больных.

В подгруппах пациентов с нормальной и сниженной GLS_{AFI} , положительной и отрицательной динамикой после ЧКВ показатели 4D Strain глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном направлениях, по окружности и глобальной площади деформации не различались. Однако у пациентов с исходно сниженной GLS_{AFI} отмечались меньшие, чем у больных с нормальной деформацией ЛЖ, значения глобальной 4D деформации в продольном, радиальном направлениях, по окружности, площади стрейна (таблица 53).

Следует отметить, что аналогичные различия в данных подгруппах были обнаружены при оценке глобальной деформации по окружности и радиальной деформации ЛЖ в двухмерном режиме. При этом у пациентов с исходно нормальной GLS_{AFI} глобальная деформация в продольном направлении ($-19,348 \pm 2,301\%$, $Me = -19,500\%$ vs $-15,805 \pm 3,839\%$, $Me = -16,643\%$; $U=117,000$; $Z_{adj} = 3,449$; $p=0,0005$) и радиальная деформация ($21,726 \pm 6,998\%$, $Me = 19,955\%$ vs $17,135 \pm 6,792\%$, $Me = 15,851\%$; $U=126,000$; $Z_{adj} = -2,157$; $p=0,03$) были выше, чем у пациентов с исходно сниженной деформацией. Различий по величине глобальной деформации по окружности не было обнаружено.

Таблица 52 – Глобальная деформация ЛЖ в режиме 4D Strain у практически здоровых лиц и у больных ИБС

Показатели	Группы больных	M ± SD	Me	Нижняя Верхняя квартиль	– –	Минимальные Максимальные значения	– –
1	2	3	4	5		6	
GLS, %	Стентирование ПНА (n=17)	-8,688 ± 2,822	-9,000	-11,000 – (-7,500)		-12,000 – (-3,000)	
	Стентирование ПКА (n=14)	-10,357 ± 3,478	-10,000	-12,000 – (-9,000)		-16,000 – (-2,000)	
	Стентирование ОА (n=10)	-8,250 ± 2,500	-8,500	-10,000 – (-6,500)		-11,000 – (-5,000)	
	Практически здоровые добровольцы (n=11)	-13,600 ± 1,140	-14,000	-14,000 – (-13,000)		-15,000 – (-12,000)	
GCS, %	Стентирование ПНА (n=17)	-15,750 ± 5,053	-15,500	-19,500 – (-12,000)		-25,000 – (-8,000)	
	Стентирование ПКА (n=14)	-17,286 ± 5,312	-17,500	-20,000 – (-14,000)		-25,000 – (-4,000)	
	Стентирование ОА (n=10)	-12,500 ± 2,645	-13,000	-14,500 – (-10,500)		-15,000 – (-13,000)	
	Практически здоровые добровольцы (n=11)	-14,400 ± 0,894	-15,000	-15,000 – (-14,000)			
GAS, %	Стентирование ПНА (n=17)	-21,938 ± 5,686	-22,500	-26,500 – (-17,000)		-31,000 – (-11,000)	
	Стентирование ПКА (n=14)	-24,286 ± 6,787	-25,000	-28,000 – (-22,000)		-34,000 – (-6,000)	
	Стентирование ОА (n=10)	-18,500 ± 4,041	-18,500	-22,000 – (-15,000)		-22,000 – (-15,000)	
	Практически здоровые добровольцы (n=11)	-25,400 ± 1,817	-25,000	-26,000 – (-25,000)		-28,000 – (-23,000)	

Продолжение таблицы 52							
GRS, %	Стентирование ПНА (n=17)	33,000 ± 10,231	32,500	24,500 – 42,000	17,000 – 53,000		
	Стентирование ПКА (n=14)	38,071 ±	39,500	31,000 – 45,000	7,000 – 63,000		
	Стентирование ОА (n=10)	13,240	26,000	20,500 – 32,500	20,000 – 34,000		
	Практически здоровые добровольцы (n=11)	26,500 ± 7,040	37,000	36,000 – 39,000	32,000 – 41,000		
		37,000 ± 3,391					

Таблица 53 – Глобальная деформация ЛЖ в режиме 4D Strain у больных ИБС с нормальной и сниженной глобальной деформацией ЛЖ в двухмерном режиме в продольном направлении до ЧКВ

Показатели деформации ЛЖ(4D Strain)	Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (2D Strain)	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальные – Максимальные значения	Различия по Mann-Whitney U test (U, Z _{adj} ; p)
GLS, %	≥ -18% (n=19) < -18% (n=25)	-11,421 ± 3,892 -8,880 ± 2,905	-11,000 -9,000	-14,000 – (-9,000) -11,000 – (-7,000)	-20,000 – (-3,000) -25,000 – (-4,000)	U _{1,2} =141,500 Z _{adj 1,2} =2,279 p _{1,2} < 0,022
GCS, %	≥ -18% (n=19) < -18% (n=25)	18,158 ± 1,233 -14,560 ± 5,042	-18,000 -14,000	-22,000 – (-14,000) -18,000 – (-12,000)	-25,000 – (-11,000) -25,000 – (-4,000)	U _{1,2} =136,000 Z _{adj 1,2} =2,398 p _{1,2} = 0,01
GAS, %	≥ -18% (n=19) < -18% (n=25)	-26,211 ± 5,432 -20,800 ± 6,042	-26,000 -22,000	-31,000 – (-22,000) -24,000 – (-16,000)	-34,000 – (-15,000) -31,000 – (-6,000)	U _{1,2} =121,000 Z _{adj 1,2} =2,758 p _{1,2} = 0,005
GRS, %	≥ -18% (n=19) < -18% (n=25)	42,000 ± 12,261 31,120 ± 11,088	42,000 31,000	32,000 – 51,000 24,000 – 40,000	21,000 – 63,000 7,000 – 53,000	U _{1,2} =128,000 Z _{adj 1,2} = -2,585 p _{1,2} = 0,009

В группе исходно нормальной GLS_{AFI} после ЧКВ при анализе деформации в режиме 4D Strain значимой динамики глобальной деформации (таблица 39) и деформации сегментов ЛЖ в продольном направлении не выявлено. Аналогичная закономерность была обнаружена для глобальной деформации ЛЖ по окружности и в радиальном направлении. Однако глобальная площадь деформации уменьшилась у лиц с ухудшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме (таблица 54).

Таблица 54 – Глобальная деформация ЛЖ в двухмерном и в режиме 4D Strain у больных стабильной ИБС после ЧКВ

Показатели	Глобальной деформации ЛЖ _{AFI} (2D Strain)		До ЧКВ	После ЧКВ	p
			M ± SD Me Нижняя– Верхняя квартиль	M ± SD Me Нижняя– Верхняя квартиль	
1	2		3	4	5
<i>GLS_{AFI} до ЧКВ ≥ -18%</i>					
GLS _{4DStrain} , %	Улучшение (n=13)	GLS _{AFI}	-11,307 ± 2,869 Me= -11,000 -14,000 – (-9,000)	-10,000 ± 3,785 Me= -10,000 -12,000 – (-8,000)	
	Ухудшение (n=6)	GLS _{AFI}	-11,667 ± 5,888 Me=-11,000 -16,000 – (-9,000)	-9,833 ± 1,169 Me= -10,000 -11,000 – (-9,000)	
GCS _{4DStrain} , %	Улучшение (n=13)	GLS _{AFI}	-18,462 ± 4,943 Me= -18,000 -24,000 – (-14,000)	-16,538 ± 3,381 Me= -16,000 -20,000 – (-15,000)	
	Ухудшение (n=6)	GLS _{AFI}	-17,500 ± 2,258 Me=-18,000 -19,000 – (-16,000)	-16,500 ± 3,017 Me= -17,500 -19,000 – (-14,000)	
GAS _{4DStrain} , %	Улучшение (n=13)	GLS _{AFI}	-25,846 ± 6,094 Me= -26,000 -31,000 – (-22,000)	-23,538 ± 4,789 Me= -23,000 -26,000 – (-20,000)	0,04 Z=2,023
	Ухудшение (n=6)	GLS _{AFI}	-27,000 ± 4,000 Me=-26,500 -28,000 – (-5,00)	-24,000 ± 2,828 Me= -24,500 -26,000 – (-23,000)	
GRS _{4Dstrain} , %	Улучшение (n=13)	GLS _{AFI}	41,692 ± 13,937 Me= 42,000 31,000 – 51,000	36,746 ± 10,730 Me= 35,000 28,000 – 45,000	
	Ухудшение (n=6)	GLS _{AFI}	42,667 ± 8,618 Me=41,500 39,000 – 44,000	36,833 ± 6,882 Me= 38,000 33,000 – 40,000	

<i>GLS_{AFI} до ЧКВ < -18%</i>				
GLS _{4Dstrain} , %	Улучшение GLS _{AFI} (n=11)	-9,091 ± 3,618 Me= -9,000 -11,000 – (-8,000)	-8,636 ± 2,501 Me= -9,000 -11,000 – (-6,000)	
	Ухудшение GLS _{AFI} (n=14)	-8,714 ± 2,335 Me=-8,500 -11,000 – (-8,000)	-8,200 ± 2,782 Me= -9,000 -9,000 – (-6,000)	
GCS _{4Dstrain} , %	Улучшение GLS _{AFI} (n=11)	-14,909 ± 5,068 Me= -15,000 -19,000 – (-12,000)	-14,454 ± 3,882 Me= -15,000 -18,000 – (-12,000)	0,02 Z=2,236
	Ухудшение GLS _{AFI} (n=14)	-14,286 ± 5,195 Me=-13,500 -18,000 – (-10,000)	-11,800 ± 3,878 Me= -11,000 -15,000 – (-9,000)	
GAS _{4Dstrain} , %	Улучшение GLS _{AFI} (n=11)	-21,454 ± 6,669 Me= -22,000 -27,000 – (-19,000)	-20,363 ± 5,408 Me= -21,000 -24,000 – (-17,000)	0,01 Z=2,395
	Ухудшение GLS _{AFI} (n=14)	-20,286 ± 5,703 Me=-20,500 -22,000 – (-15,000)	-17,927 ± 4,763 Me= -18,000 -21,000 – (-15,000)	
GRS _{4Dstrain} , %	Улучшение GLS _{AFI} (n=11)	32,909 ± 12,397 Me= 33,000 27,000 – 45,000	30,909 ± 10,425 Me= 29,000 24,000 – 36,000	0,04 Z=1,988
	Ухудшение GLS _{AFI} (n=14)	29,714 ± 10,194 Me=28,000 21,000 – 34,000	24,933 ± 7,156 Me= 23,000 20,000 – 29,000	

(Wilcoxon test)

У лиц с исходно нормальным GLS_{AFI} и отрицательной динамикой после ЧКВ не обнаружено изменений глобальной и региональной деформации в режиме 4D Strain в радиальном направлении аналогично этим параметрам, измеренным в двухмерном режиме. Тем не менее, было выявлено снижение 4D Strain в радиальном направлении в базальном сегменте ЗСЛЖ (с 36,52±19,72%, Me=35,00% до 29,60±18,55%, Me= 31,00%; p=0,04), в верхушечном боковом сегменте (с 32,76±18,14%, Me=31,00% до 29,00± 15,25%, Me= 23,50%, p=0,04) и в среднем сегменте передней стенки ЛЖ (с 33,24±17,07%, Me= 38,00% до 31,53±12,94%, Me=32,00%, p=0,04). В двухмерном режиме деформация сегментов ЛЖ не

изменилась. Изменений глобальной и сегментарной деформации ЛЖ по окружности не было выявлено в этой подгруппе пациентов при оценке как в двухмерном режиме, так и в режиме 4D Strain. Тем не менее, в режиме 4D Strain отмечалось снижение глобальной площади деформации с $-27,00 \pm 4,00\%$ (Me=-26,50% (до $-24,00 \pm 2,82\%$ (Me=-24,50%) ($p=0,04$). При этом наблюдалось снижение этого параметра деформации в базальном сегменте ЗСЛЖ (с $-33,50 \pm 7,25\%$, Me=-31,50% до $-23,50 \pm 6,71\%$, Me=-25,00%; $p=0,04$) и среднем сегменте передней стенки ЛЖ (с $-30,33 \pm 6,31\%$, Me=-31,50% до $-15,33 \pm 8,98\%$, Me=-18,50%; $p=0,04$).

В подгруппе лиц с исходно сниженной GLS_{AFI} и положительной ее динамикой после ЧКВ не выявлено значимых различий глобальной деформации ЛЖ в режиме 4D Strain в продольном, радиальном направлении и по окружности. Отсутствовали значимые различия глобальной площади.

В этой подгруппе больных отмечалось увеличение значений деформации ЛЖ в радиальном направлении в верхушечных сегментах боковой стенки ЛЖ, средних сегментах МЖП, тогда как в режиме 4D Strain деформация увеличилась в базальном сегменте ЗСЛЖ ($p=0,02$). Тем не менее, оба способа оценки не показали значимой динамики глобальной деформации ЛЖ в радиальном направлении после ЧКВ. В этой подгруппе пациентов наблюдались разнонаправленные изменения 2D деформации по окружности в сегментах ЛЖ, тогда как в режиме 4D Strain региональная деформация не изменилась. Глобальная деформация по окружности не претерпела изменений как в 2D Strain, так и в режиме 4D Strain. Площадь деформации базального сегмента нижней стенки ЛЖ и среднего сегмента задней стенки ЛЖ снизилась (соответственно с $-25,90 \pm 9,06\%$, Me=-30,00% до $-18,18 \pm 15,61\%$, Me=-23,00%; $p=0,02$; и с $-23,54 \pm 10,90\%$, Me=-28,00% до $-17,90 \pm 10,15\%$, Me=-19,00%; $p=0,04$). Данные изменения не привели к изменению глобальной площади деформации.

У лиц с исходно сниженной GLS_{AFI} с ее ухудшением в двухмерном режиме после стентирования выявлено снижение глобальной деформации ЛЖ в режиме 4D Strain по окружности, в радиальном направлении; площадь глобальной деформации значимо уменьшалась (таблица 54). Глобальная деформация в продольном направлении не изменилась (таблица 54).

При анализе 4D Strain ЛЖ выявлено снижение радиальной деформации в базальном сегменте ЗСЛЖ (с $36,07 \pm 21,67\%$, Me=34,00% до $24,23 \pm 16,69\%$, Me=17,00%, $p=0,03$) и в верхушечном сегменте МЖП (с $19,71 \pm 18,57\%$, Me=29,00% до $22,93 \pm 13,23\%$, Me=21,00%,

$p=0,02$). В этих же сегментах ЛЖ наблюдалось снижение площади деформации ЛЖ с $-23,35\pm 11,55\%$ ($Me=-25,00\%$) до $-18,16\pm 10,70\%$ ($Me=-15,50\%$) ($p=0,009$) и с $-19,92\pm 11,25\%$ ($Me=-21,50\%$) до $-17,42\pm 8,95\%$ ($Me=-18,00\%$) ($p=0,04$), соответственно. Эти изменения привели к снижению глобальной площади деформации с $-20,28\pm 5,70\%$ ($Me=-20,50\%$) до $-17,92\pm 4,763$ ($Me=-18,00\%$) ($p=0,01$). В этой подгруппе пациентов отмечалось снижение глобальной 4D Strain ЛЖ по окружности (с $-14,28\pm 5,19\%$, $Me=-13,50\%$, до $-11,80\pm 3,87\%$, $Me=-11,00\%$, $p=0,02$) со снижением деформации в базальных сегментах задней (с $-17,42\pm 10,44\%$, $Me=-15,50\%$, до $-11,30\pm 10,57\%$, $Me=-9,00\%$, $p=0,007$) и нижней (с $-18,57\pm 6,25\%$, $Me=-18,00\%$, до $-13,57\pm 8,83\%$, $Me=-14,50\%$; $p=0,04$) стенок ЛЖ, а также среднем сегменте МЖП (с $-12,92\pm 8,23\%$, $Me=-11,50\%$, до $-5,86\pm 4,94\%$, $Me=-6,00\%$; $p=0,04$).

Таким образом, в режиме 4D Strain изменения деформации ЛЖ по окружности и в радиальном направлении выявляются только у больных с ухудшением глобальной деформации ЛЖ в двухмерном режиме в продольном направлении при ее исходно сниженных значениях. Глобальная деформация ЛЖ в режиме 4D Strain в продольном направлении не изменяется после ЧКВ, независимо от динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме.

2.3.11 Динамика деформации ЛЖ в режиме 4D Strain в зависимости от стентирования КА

В первую неделю после проведения ЧКВ значимой динамики глобальной деформации ЛЖ в режиме 4D Strain у пациентов в зависимости от стентирования ПНА, ПКА и ОА не обнаружено (таблица 55.).

При изолированном стентировании ПНА не наблюдалось изменений деформации в продольном, радиальном направлении и площади стрейна в сегментах ЛЖ после ЧКВ. Отмечалось снижение деформации по окружности ЛЖ в среднем сегменте МЖП при стентировании ПНА (с $-14,87\pm 6,86\%$, $Me=-15,50\%$ до $-7,64\pm 6,87\%$, $Me=-8,00\%$, $p=0,03$).

В первую неделю после стентирования ПКА выявлено снижение деформации ЛЖ в продольном направлении в верхушечном сегменте нижней стенки ЛЖ (с $-16,42\pm 5,85\%$, $Me=-18,00\%$ до $-14,07\pm 5,58\%$, $Me=-13,50\%$, $p=0,02$). Это, однако, не привело к изменениям глобальной деформации ЛЖ в данной группе пациентов.

При анализе деформации по окружности, радиальной деформации и площади деформации у пациентов после ЧКВ со стентированием ПКА значимой динамики в сегментах ЛЖ не обнаружено.

В группе изолированного стентирования ОА глобальная и сегментарная деформация ЛЖ во всех направлениях после ЧКВ осталась неизменной.

Таким образом, динамика показателей 4D Strain не зависит от локализации стентирования проксимального отдела КА.

Таблица 55 – Динамика глобальной деформации ЛЖ в режиме 4D Strain после стентирования ПНА, ПКА и ОА у больных стабильной ИБС

Показатели	Группы больных	До ЧКВ	После ЧКВ
		М ± SD Me	М ± SD Me
1	2	3	4
GLS _{4Dstrain} , %	Стентирование ПНА (n=17)	-8,688 ± 2,822 Me= -9,000	-7,941 ± 2,135 Me= -9,000
	Стентирование ПКА (n=14)	-10,357 ± 3,478 Me= -10,000	-10,571 ± 3,031 Me= -11,000
	Стентирование ОА (n=10)	-8,250 ± 2,500 Me= -8,500	-7,500 ± 2,380 Me= -7,500
GCS _{4Dstrain} , %	Стентирование ПНА (n=17)	-15,750 ± 5,053 Me= -15,500	-14,529 ± 3,875 Me= -15,000
	Стентирование ПКА (n=14)	-17,286 ± 5,312 Me= -17,500	-15,214 ± 4,458 Me= -15,000
	Стентирование ОА (n=10)	-12,500 ± 2,645 Me= -13,000	-11,250 ± 1,708 Me= -11,500
GAS _{4Dstrain} , %	Стентирование ПНА (n=17)	-21,938 ± 5,686 Me= -22,500	-20,313 ± 4,743 Me= -21,000
	Стентирование ПКА (n=14)	-24,286 ± 6,787 Me= -25,000	-22,643 ± 6,008 Me= -23,000
	Стентирование ОА (n=10)	-18,500 ± 4,041 Me= -18,500	-17,000 ± 2,160 Me= -16,500

2.3.12 Сопоставление динамики скорости кровотока в дистальном сегменте ПНА с изменениями механики сердца у больных после эндоваскулярной реваскуляризации ПНА

Визуальная оценка дистального сегмента ПНА с определением скорости кровотока в систолу и в диастолу и оценка деформации ЛЖ в двухмерном режиме и режиме 4D Strain выполнена у больных с изолированным стенозом ПНА до и после ЧКВ.

Согласно таблицы 56 после стентирования ПНА в группе больных с улучшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в режиме 2D Strain отмечалось увеличение пиковой скорости потока в период диастолы в дистальном сегменте ПНА. В то время как скорости кровотока в период систолы после эндоваскулярного вмешательства не изменились.

У больных без улучшения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении линейные скорости кровотока в дистальном сегменте ПНА не изменились.

Следует отметить, что до эндоваккулярного вмешательства скоростипотока во время систолы и диастолы в дистальном сегменте ПНА значимо не различались между пациентами обеих подгрупп (рисунок 53).

Таким образом, у пациентов с улучшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования ПНА наблюдается увеличение линейной скорости кровотока в диастолу в дистальном сегменте данной артерии. У больных с ухудшением глобальной деформации ЛЖ после эндоваскулярного вмешательства линейные скорости кровотока в период систолы и диастолы не изменились.

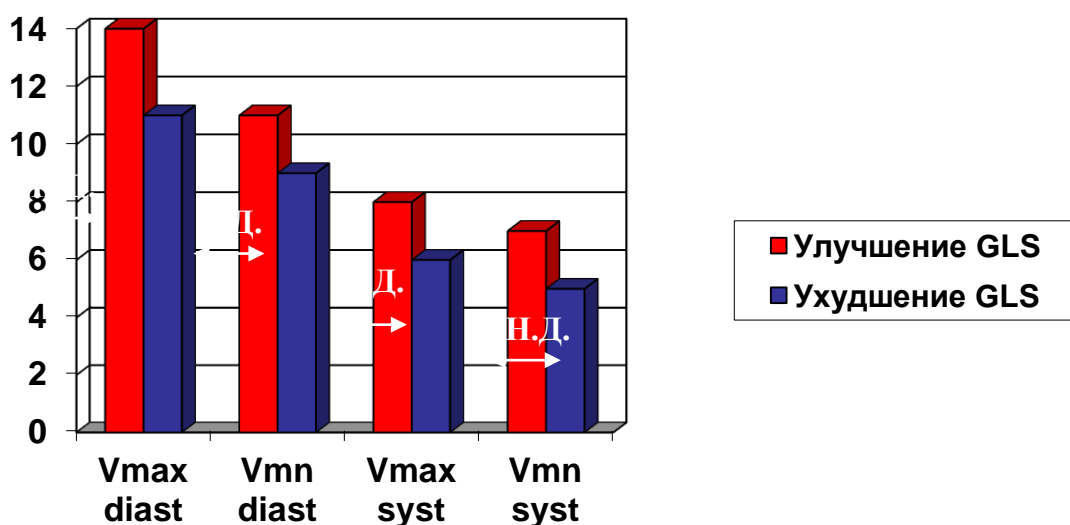


Рисунок 53 – Линейные скорости кровотока в дистальном сегменте ПНА у пациентов с различной динамикой глобальной деформации в двухмерном режиме в продольном направлении до стентирования ПНА

Таблица 56 – Линейные скорости кровотока в дистальном сегменте передней нисходящей артерии у пациентов со стабильной ИБС с ухудшением и улучшением глобальной деформации ЛЖ в двухмерном режиме в продольном направлении после стентирования ПНА

Показатели	Группы больных	До ЧКВ		После ЧКВ		Wilcoxon test, p
		M ± SD	Me	M ± SD	Me	
FVI diast, см	Улучшение GLS _{LV} (n=28)	7,700 ± 1,116	6,500	14,000 ± 3,391	12,400	p=0,04 Z=2,023
	Ухудшение GLS _{LV} (n=22)	8,850 ± 4,634	3,100	11,790 ± 5,987	9,800	
Vmax diast, см/сек	Улучшение GLS _{LV} (n=28)	18,000 ± 2,549	14,000	29,714 ± 7,088	30,000	p=0,04 Z=2,023
	Ухудшение GLS _{LV} (n=22)	23,750 ± 9,223	11,000	33,700 ± 18,129	25,500	
Vmn diast, см/сек	Улучшение GLS _{LV} (n=28)	14,000 ± 2,236	11,000	22,142 ± 6,067	21,000	
	Ухудшение GLS _{LV} (n=22)	16,250 ± 5,625	9,000	23,000 ± 11,382	17,000	
FVI syst, см	Улучшение GLS _{LV} (n=28)	3,080 ± 0,898	2,300	4,185 ± 0,631	4,300	
	Ухудшение GLS _{LV} (n=22)	3,457 ± 2,397	1,200	3,675 ± 1,236	3,450	
Vmax syst, см/сек	Улучшение GLS _{LV} (n=28)	11,800 ± 4,267	8,000	15,000 ± 2,381	15,000	
	Ухудшение GLS _{LV} (n=22)	12,750 ± 5,365	6,000	17,750 ± 7,924	14,000	
Vmn syst, см/сек	Улучшение GLS _{LV} (n=28)	8,600 ± 2,509	7,000	11,428 ± 1,902	11,000	
	Ухудшение GLS _{LV} (n=22)	9,625 ± 3,701	5,000	12,125 ± 4,549	10,500	

2.3.13. Глобальная деформация левого желудочка и папиллярных мышц при вторичной (функциональной) митральной регургитации

2.3.13.1 Глобальная деформация левого желудочка папиллярных мышц при хронической митральной регургитации

Объект исследования. В исследование включено 118 пациентов в возрасте от 38 до 77 лет с хронической МР ишемического генеза. У всех включенных в исследование пациентов отмечался Шб тип вторичной МР согласно классификации по Carpentier A. Незначительная МР наблюдалась у 23 пациентов (возраст 58,86±6,43 лет), умеренная у 44 больных (возраст 60,70±8,96 лет) и выраженная МР была зарегистрирована у 51 пациента

(63,17±7,85 лет). Не было выявлено различий между пациентами групп по половому соотношению, по степени тяжести сердечной недостаточности по NYHA, ФК стенокардии напряжения, перенесенному ИМ, инсульту, по степени поражения и количеству пораженных коронарных артерий. По величине конечно диастолического и систолического объемов ЛЖ, ФВ ЛЖ, объему левого предсердия.

Критериями исключения из исследования являлись: острый ИМ, первичное поражение МК, наличие аневризмы ЛЖ, дискинезии стенки ЛЖ, функциональный класс сердечной недостаточности III-IV, патология аортального клапана, полиорганная недостаточность, злокачественные новообразования, беременность, атривентрикулярная и/или полная блокада правой и/или левой ножки пучка Гиса, желудочковые и суправентрикулярные аритмии, врожденные пороки сердца, отказ пациента подписать информированное согласие на проведение эхокардиографии и постпроцессинговый анализ контрактильности ПМ, деформации ЛЖ.

Установлена взаимосвязь степени ишемической МР со значениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (таблица 57). Как видно из таблицы 57 наименьшее значение глобальной деформации и скорости глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении были выявлены у больных, имевших выраженную ишемическую МР.

Следует отметить, что глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении коррелировала с показателями геометрии МК и объемными значениями МР (таблица 58), в частности с фракцией МР (рисунок 54).

Таблица 57 – Значения показателей деформации ЛЖ в зависимости от степени МР у больных ИБС

Показатели	Kruskal-Wallis ANOVA test (H,p)	Степень МР, n	M±SD	Me	Нижняя–верхняя квартиль	Пара, имеющая значимые различия по Mann-Whitney U Test (U; Z-adjusted; p)
1	2	3	4	5	6	7
Global Longitudinal Strain LV _{Avg} , %	H=20,081 p=0,002	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; =0,00002; U _{II-III} =633,00; Z _{adj} =-2,12; p=0,03;
Global Longitudinal Strain Rate LV _{Avg} , c ⁻¹	H=16,8 p=0,009	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;
ФВ ЛЖ _(Simpson) , %	H=24,825 p=0,001	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 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
Global Longitudinal Strain LV _{4C} , %	H=17,14 p=0,0003	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;
Global Longitudinal Strain Rate LV _{4C} , c ⁻¹	H=24,462 p=0,0000	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;
ФВ ЛЖ _{4C} , %	H=26,23 p=0,0000	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;
1	2	3	4	5	6	7
Global Longitudinal Strain LV _{2C} , %	H=17,67 p=0,006	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;

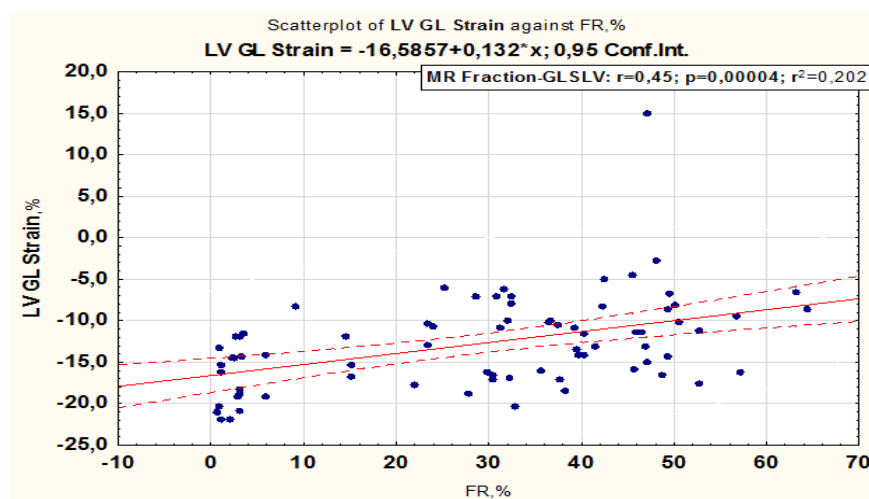
Продолжение таблицы 57						
Global Longitudinal Strain Rate LV _{2C} , %	H=19,785 p=0,0002	I (n=23) II (n=37) III (n=47)	-0,873±0,253 -0,637±0,218 -0,568±0,207	-0,910 -0,590 -0,560	-1,075-(-0,630) -0,820-(-0,480) -0,730-(-0,420)	U _{I-II} =210,50; Z _{adj} =-3,26; p=0,001; U _{I-III} =197,00; Z _{adj} =-4,29; p=0,00001;
ФВ ЛЖ _{2C} , %	H=21,825 p=0,002	I (n=23) II (n=37) III (n=47)	51,826±9,345 40,108±11,029 38,489±10,707	54,000 40,000 39,000	49,000-59,000 33,000-47,000 30,000-44,000	U _{I-II} =176,00; Z _{adj} =3,78; p=0,0001; U _{I-III} =181,50; Z _{adj} =4,48; p=0,000007;
Global Longitudinal Strain _{5C} , %	H=15,26 p=0,01	I (n=23) II (n=37) III (n=47)	-15,760±4,166 -12,447±4,066 -11,161±4,116	-15,940 -12,180 -10,780	-19,900-(-12,190) -15,200-(-9,840) -14,220-(-7,340)	U _{I-II} =243,50; Z _{adj} =-2,76; p=0,005; U _{I-III} =240,00; Z _{adj} =-3,75; p=0,0001;
Global Longitudinal Strain Rate _{5C} , %	H=20,04 p=0,001	I (n=23) II (n=37) III (n=47)	-0,867±0,260 -0,665±0,213 -0,544±0,307	-0,870 -0,650 -0,520	-1,030-(-0,670) -0,860-(-0,510) -0,680-(-0,390)	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;

Таблица 58 – Корреляционные связи глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении с показателями митральной регургитации, оцениваемой при стандартной ЭхоКГ

Показатель	Глобальная деформация ЛЖ		Скорость глобальной деформации ЛЖ	
	r	p	r	p
Диаметр ФК МК _{4C}	0,27	0,004	0,36	0,0001
Диаметр ФК МК _{2C}	0,28	0,003	0,37	0,00006
Глубина коаптации створок МК _{4C}	0,39	0,0003	0,41	0,00009
Глубина коаптации створок МК _{2C}	0,43	0,00005	0,45	0,000001
Длина коаптации створок МК _{4C}	-0,37	0,0001	-0,32	0,0007
Длина коаптации створок МК _{2C}	-0,41	0,00001	-0,36	0,0001
Тентинг створок МК _{4C}	0,43	0,0002	0,42	0,000003
Тентинг створок МК _{2C}	0,38	0,0001	0,41	0,00001
Площадь струи регургитации	0,40	0,000000 1	0,42	0,000000 1
Процент регургитации	0,29	0,001	0,26	0,006
МПД	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
Ширина Vena contracta	0,24	0,011	0,25	0,007
Фракция регургитации	0,45	0,00004	0,28	0,014
Угол передней створки МК	0,28	0,03	0,36	0,008
Угол задней створки МК	0,29	0,03	0,42	0,001

(Spearman Test)

Таким образом, глобальная деформация и скорость глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении коррелируют с выраженностью ишемической МР. Это свидетельствует о том, что нарушение механики ЛЖ в продольном направлении ассоциировано со степенью ишемической МР.



(LV GL Strain - продольная глобальная деформация ЛЖ; MR FR - фракция митральной регургитации)

Рисунок 54 – Взаимосвязь глобальной деформации ЛЖ с фракцией МР

2.3.13.2 Деформация папиллярных мышц при вторичной (функциональной) митральной регургитации

Деформация папиллярных мышц у больных ишемической митральной регургитацией с сохраненной фракцией выброса.

Деформация ПМ в продольном направлении была оценена у 55 больных хронической ишемической МР в возрасте от 38 до 77 лет, имевших синусовый ритм на электрокардиограмме. У всех пациентов ишемическая МР относилась к Шб типу согласно классификации вторичной МР по Carpentier A. Согласно объемным показателям МР у 15 пациентов отмечалась 1 степень МР, умеренная и выраженная у 17 и у 23 больных. Клиническая характеристика и ЭхоКГ данные больных ишемической МР приведены в таблице 57.

Показатели деформации ($Strain_{PM}$) и скорости деформации ($Strain Rate_{PM}$) ПМ, а так же время до пиковой деформации в систолу ПМ приведены в таблице 58. Как видно из таблицы 58 деформация и скорость деформации ЗМ и ПБ ПМ были более низкими при выраженной МР. Время до пиковой деформации и скорости деформации ПМ было удлинено при выраженной МР.

Значительно чаще деформация ЗМ ПМ имела положительные значения (что свидетельствовало об отсутствии контрактильности ПМ) при выраженной МР (таблица 59).

Только в одном случае нами было выявлено отсутствие деформации обеих ПМ. У 2 (58,18%) пациентов наблюдалось снижение деформации (менее -18%) обеих ПМ.

Таблица 59 – Клиническая характеристика больных ишемической митральной регургитацией, у которых оценена деформация ПМ

Показатель	Степень митральной регургитации							
	I (n=15)		II (n=17)			III (n=23)		
	M±SD	Me	M±SD	Me		M±SD	Me	
Возраст, г.	7,73±6,74	58,00	1,47±9,46			62,00	64,08±7,86	64,5000
Половое соотношение: м/ж, n (%)	12/3; 76,92/23,08		14/3; 82,35/17,65			13/10; 56,52/43,48		
Артериальная гипертония, n (%)	13 (86,66)		17 (100)			23 (100)		
Перенесенный ИМ, n (%)	13 (86,66)		17 (100)			23 (100)		
Сахарный диабет, n (%)	6 (40,00)		3 (17,65)			1 (4,35)		
КДО Simpson, мл	138,40±42,27		21,00	46,11±40,39	38,00	60,48±42,88		157,00
КСО Simpson, мл	68,86±33,63		5,00	5,94±32,46	88,00	2,00±30,70		93,00

Продолжение таблицы 59						
ФВ, %	52,73±9,19	4,00	1,23 ±7,3 9	3,0 0	3,29±7,26	43,00
ЕРО, см ²	0,04±0,03	0,05	0,19 ±0,0 5	0,2 0	0,24±0,05	0,20
PISA, мм	1,20±0,56	1,00	5,64 ±0,8 6	6,0 0	6,45±1,02	6,00
Ширина Vena contracta, мм	1,26±0,59	1,00	5,23 ±0,7 5	5,0 0	6,45±1,02	6,00
MP, %	2.13±1,28	2.00	28,5 2±4, 90	27, 00	36,85±6,49	38,00
Площадь струи регургитаци и, см ²	0,85±0,63	0,60	5,58 ±0,7 3	5,4 0	9,53±1,94	9,20
Диаметр ФК МК, см	3,45±0,26	3,50	3,56 ±0,2 2	3,6 0	3,74±0,29	3,70
Глубина коаптации створок	2,60±1,35	2,00	6,58 ±1,9 3	6,0 0	7,48±1,90	7,00

МК, мм						
Продолжение таблицы 59						
Длина коаптации створок МК, мм	5,33±1,23	5,00	2,56 ±1,6 3	2,0 0	1,95±0,97	2,00
Угол ПСМК, ⁰						
Угол ЗСМК, ⁰						
Фракция регургитаци и, мл						
Тентинг створок МК, см ²	0,39±0,20	0,35	1,72 ±0,2 6	1,7 5	1,80±0,29	1,80

Таблица 60 – Значения деформации ПМ в зависимости от выраженности ишемической МР

Показатель	Kruskal-Wallis ANOVA test (H, p)	Степень МР, n	M±SD	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Пара, имеющая значимые различия по Mann-Whitney U Test (U; Z _{adj} ; p)
1	2	3	4	5	6	7
Заднемедиальная папиллярная мышца						
Strain, %	H=12,38 p=0,002	I (n=15) II (n=17) III (n=23)	-18,39±5,69 -9,00±12,08 -5,10±14,23	-19,30 -9,53 -8,98	-22,50-(-13,20) -17,03- (-3,44) -12,65-4,06)	U _{I-II} =54,00; Z _{adj} =-2,75; p=0,005; U _{I-III} =66,00; Z _{adj} =-3,27; p=0,001;
Strain Rate, с ⁻¹	H=7,96 p=0,018	I (n=15) II (n=17) III (n=23)	-7,23±24,00 -0,67±0,80 -0,57±0,68	-1,10 -0,85 -0,54	-1,20-(-0,85) -1,16-(-0,53) -0,87-(-0,39)	U _{I-III} =66,50; Z _{adj} =-2,76; p=0,005;
Время до Strain, мс		I (n=15) II (n=17) III (n=23)	343,66±71,47 386,75±105,75 429,47±118,80	356,00 386,00 420,00	333,00-385,00 321,50-483,00 340,00-508,00	U _{I-III} =79,00; Z _{adj} =-2,18; p=0,028;
Время до Strain Rate в систолу, мс		I (n=15) II (n=17) III (n=23)	188,73±57,15 253,80±111,73 222,20±154,51	198,00 242,00 176,50	180,00-212,00 158,00-387,00 122,50-343,00	
Переднебоковая папиллярная мышца						
Strain, %	H=16,04 p=0,0003	I (n=15) II (n=17) III (n=23)	-17,71±3,30 -12,74±5,66 -9,06±8,35	-17,66 -14,22 -7,66	-20,90-(-14,60) -17,03-(-10,16) -13,89-(-4,76)	U _{I-II} =62,00; Z _{adj} =-2,45; p=0,014; U _{I-III} =50,00; Z _{adj} =-3,73; p=0,0008;

Продолжение таблицы 60						
Strain Rate, c ⁻¹	H=9,28 p=0,009	I (n=15)	-1,33±0,88	-1,05	-1,19-(-0,86)	U _{I-II} =72,00; Z _{adj} =-2,07; p=0,037; U _{I-III} =80,00; Z _{adj} =-2,87; p=0,004;
		II (n=17)	-0,91±0,51	-0,82	-1,08-(-0,58)	
		III (n=23)	-0,60±0,67	-0,71	-0,98-(-0,34)	

1	2	3	4	5	6	7
Время до Strain, мс		I (n=15)	354,73±50,85	349,00	320,00-370,00	U _{I-III} =97,00; Z _{adj} =-2,08; p=0,036;
		II (n=17)	359,76±101,49	346,00	290,00-415,00	
		III (n=23)	416,63±129,35	402,00	360,00-504,00	
Время до Strain Rate в систолу, мс	H=7,58 p=0,022	I (n=13)	131,13±50,50	124,00	96,00-161,00	U _{I-III} =78,50; Z _{adj} =-2,66; p=0,007;
		II (n=17)	201,06±112,88	180,50	116,50-241,50	
		III (n=23)	232,09±149,12	208,00	145,00-242,00	

Таблица 61 – Частота больных с нормальными и сниженными значениями деформации и с отсутствием деформации ПМ в зависимости от степени ишемической МР

Степень ишемической МР	Деформация папиллярной мышцы		
	Более (-18%)	Менее (-18%)	Отсутствие деформации
Заднемедиальная папиллярная мышца			
I (n=15)	9	6	0
II (n=17)	2	13	2
III (n=23)	3	13	7
$\chi^2=12,44$; df=4; p=0,01; Phi=0,48; CC=0,44			
Переднебоковая папиллярная мышца			
I (n=15)	8	7	0
II (n=17)	4	13	0
III (n=23)	2	18	3
$\chi^2=12,21$; df=4; p=0,01; Phi=0,48; CC=0,43			

(Анализ таблиц сопряженности)

Обнаружена взаимосвязь деформации ПМ с площадью тентинга створок МК (Strain_{PM}: r=0,52; p=0,01; SR_{PM}: r=0,43; p=0,0004), глубиной коаптации створок (Strain_{PM}: r=0,42; p=0,004; SR_{PM}: r=0,40; p=0,02) и углом задней створки МК (Strain_{PM}: r=0,50; p=0,001; SR_{PM}: r=0,48; p=0,001), в то время как аналогичная связь отсутствовала для скорости деформации ПМ. У пациентов, у которых отсутствовала контрактильность ПМ, были выявлены большие значения параметров геометрии МК и показателей объема МР (таблица 62).

Таблица 62 – Показатели геометрии МК и объема МР в зависимости от деформации ПМ у больных ишемической МР

Показатель	Подгруппы пациентов	M±SD	Me	Нижняя- верхняя квартиль	Минимальное- максимальное значение	P
1	2	3	4	5	6	7
Диаметр МК, мм	ФК					
	Strain ПМ положительный (n=9)	3,83±0,3	3,90	3,60-4,00	3,10-4,10	Нд
	Strain ПМ менее -18% (n=32)	4	3,60	3,40-3,80	3,20-4,20	
	Strain ПМ более -18% (n=14)	3,62±0,2	3,50	3,30-3,60	3,00-3,80	
	9					
		3,42±0,2				
		4				
Тентинг створок МК, см ²	Strain ПМ положительный (n=9)	2,15±0,3	2,15	2,00-2,40	2,00-2,40	P ₁₋₃ =0,02 P ₂₋₃ =0,001
	Strain ПМ менее -18% (n=32)	5	0,70	1,12-1,85	1,00-2,40	
	Strain ПМ более-18% (n=14)	1,42±0,5	1,05	1,00-1,50	0,30-1,80	
		2				
		1,23±0,5				
		8				
Глубина коаптации створок МК , мм	Strain ПМ положительный (n=9)	8,00±1,8	8,00	6,50-10,00	6,00-12,00	P ₁₋₃ =0,01 P ₂₋₃ =0,04
	Strain ПМ менее -18% (n=32)	2	6,00	4,00-7,00	2,00-9,00	
	Strain ПМ более-18% (n=14)	5,61±2,1	4,00	2,00-6,00	1,00-8,00	
		9				
		3,84±2,5				
		7				
МР, %	Strain ПМ положительный (n=9)	35,75±60	36,5	32,00-41,50	30,00-49,00	P ₁₋₃ =0,01 P ₂₋₃ =0,02
	Strain ПМ менее -18% (n=32)	4,46±13,	0	21,00-34,00	14,00-47,00	
			27,0			

	Strain ПМ более-18% (n=14)	11,23±10,09	0 3,00	1,50-20,00	1,00-37,	
Продолжение таблицы 62						
PISA, мм	Strain ПМ положительный (n=9)	6,75±1,71	6,50	5,50-8,00	,00-10,00	P ₁₋₃ =0,01
	Strain ПМ менее -18% (n=32)	4,81±2,24	6,00	4,00-6,00	1,00-9,00	
	Strain ПМ более-18% (n=14)	3,00±2,43	1,00	1,00-6,00	1,00-8,00	
ERO, см ²	Strain ПМ положительный (n=9)	0,25±0,05	0,25	0,20-0,30	0,20-0,30	P ₁₋₃ =0,01 P ₂₋₃ =0,04
	Strain ПМ менее -18% (n=32)	0,17±0,09	0,20	0,01-0,30	0,01-0,30	
	Strain ПМ более-18% (n=14)	0,10±0,02	0,10	0,05-0,20	0,05-0,20	
Vena contracta, мм	Strain ПМ положительный (n=9)	7,25±1,89	6,50	6,00-8,50	7,10-10,00	P ₁₋₂ =0,02 P ₁₋₃ =0,01 P ₂₋₃ =0,01
	Strain ПМ менее -18% (n=32)	4,61±2,06	5,00	4,00-6,00	4,00-8,00	
	Strain ПМ более-18% (n=14)	2,61±1,27	3,00	1,00-4,00	1,00-7,00	

Соответственно, при ERO менее 0,2 см², значения деформация ЗМ или ПБ ПМ могут быть как сниженными, так и иметь нормальные значения(таблица 63). Ни в одном случае при ишемической МР с ERO менее 0,2 см² не было зарегистрировано положительных значений деформации ПМ. В то время, как при ERO 0,2 см² и более было выявлено отсутствие контрактильности ПМ. Это дает основание считать, что оценка деформации ПМ показана больным при ERO 0,2 см² и более.

Таблица 63 – Частота выявления нарушения деформации папиллярных мышц в зависимости от величины ERO

Параметр	Деформация ЗМ ПМ			Деформация ПБ ПМ		
	≥ -18%	<-18%	Отсутствует деформация	≥ -18%	< -18%	Отсутствует деформация
ERO<0,2 см ²	9	9	0	7	7	0
ERO≥0,2 см ²	5	23	9	7	3 1	3

(Анализ таблиц сопряженности: ЗМ ПМ - $\chi^2=11,019$; $df=2$; $p=0,004$; $Phi=0,045$; $CC=0,41$.

ПБ ПМ - $\chi^2=18,35$; $df=2$; $p=0,0001$; $Phi=0,057$; $CC=0,50$)

Таким образом, у 22,5% больных с умеренной и выраженной ишемической МР отсутствует контрактильность ЗМ ПМ; у 13,0% пациентов с выраженной ишемической МР - деформация ПБ ПМ. Деформация ЗМ ПМ взаимосвязана с показателями геометрии МК. Отсутствие контрактильности ПМ (положительный Strain) значительно чаще выявляется при выраженной МР или при ERO 0,2 см² и более.

Контрактильность папиллярных мышц в зависимости от локализации перенесенного инфаркта миокарда

Как видно из таблицы 64, наименьшее значение деформации ЗМ ПМ обнаружены у больных перенесенным нижним ИМ, что является логичным. Не было выявлено различий в скорости деформации ЗМ ПМ и ПБ ПМ между пациентами перенесших передний и нижний инфаркт миокарда. Следует отметить, что скорость деформации ЗМ ПМ не была связана с локализацией перенесенного инфаркта миокарда.

Таблица 64 – Значения показателей деформации ПМ в зависимости от локализации ИМ у больных ИБС

Показатель	Kruskal-Wallis ANOVA test (H,p)	Локализация инфаркта миокарда, n	M±SD	Me	Нижняя–верхняя квартиль	Пара, имеющая значимые различия по Mann-Whitney U Test (U; Z-adjusted; p)
1	2	3	4	5	6	7
Strain ЗМ ПМ, %	H=10,20 p=0,006	I (n=18) II (n=26) III (n=11)	-18,168±7,623 -6,066±14,448 -4,097±10,915	-15,160 -10,235 -5,940	-25,590- (-12,370) -13,280- (-2,190) -9,380-(-2,190)	U _{I-II} = 54,000; Z _{adj} =-2,35; p=0,018; U _{I-III} =7,000; Z _{adj} =-3,19; p=0,001;
Strain Rate ЗМ ПМ, с ⁻¹		I (n=18) II (n=26) III (n=11)	-0,671±0,969 -0,695±0,643 -0,561±0,554	-1,000 -0,735 -0,675	-1,100-(-0,460) -1,110-(-0,450) -0,870-(-0,410)	
Время до Strain ЗМ ПМ, мс		I (n=18) II (n=26) III (n=11)	345,000±106,010 406,454±116,543 410,444±85,605	383,000 431,000 391,000	325,000-389,000 319,000-493,000 354,000-425,000	
Время до Strain Rate ЗМ ПМ, мс		I (n=18) II (n=26) III (n=11)	192,555±115,895 260,727±117,144 198,000±159,254	198,000 217,500 174,000	124,000-207,000 166,000-387,000 123,000-234,000	
Strain ПБ ПМ, %		I (n=18) II (n=26) III (n=11)	-14,410±6,986 -12,228±6,964 -8,054±8,772	-14,000 -13,395 -6,090	-20,900-(-8,130) -14,840-(-7,500) -16,560-(-1,160)	

Продолжение таблицы 64

1	2	3	4	5	6	7
Strain Rate ПБ ПМ, с ⁻¹		I (n=18)	-1,217±0,920	-0,940	-1,180-(-0,720)	
		II (n=26)	-0,849±0,557	-0,740	-1,050-(-0,530)	
		III (n=11)	-0,654±1,194	-0,760	-0,910-(-0,110)	
Время до Strain ПБ ПМ, мс		I (n=18)	424,111±130,141	391,000	349,000-459,000	
		II (n=26)	386,884±107,148	396,000	311,000-485,000	
		III (n=11)	360,333±101,181	360,000	346,000-399,000	
Время до Strain Rate ПБ ПМ, мс		I (n=18)	213,444±186,857	161,000	156,000-218,000	
		II (n=26)	217,153±118,427	187,000	142,000-253,000	
		III (n=11)	162,625±113,178	138,000	80,500-218,000	
Время диссинхронии Strain ПМ, мс		I (n=18)	103,111±73,410	116,000	46,000-130,000	
		II (n=26)	74,381±70,575	55,000	24,000-69,000	
		III (n=11)	104,142±59,694	127,000	32,000-161,000	

Примечание - I-передний ИМ, II-нижний ИМ, III-передне-нижний ИМ

Таблица 65 – Значения показателей деформации ПМ в зависимости от нарушения локальной сократимости базальных и средних сегментов ЛЖ у больных ишемической МР

Показатель	Kruskal-Wallis ANOVA test (H, p)	Нарушение локальной сократимости ЛЖ, n	M±SD	Me	Нижняя –верхняя квартиль	Пара, имеющая значимые различия по Mann-Whitney U Test (U; Z _{adj} ; p)
1	2	3	4	5	6	7
Strain ЗМ ПМ, %	H=8,364 p=0,0153	I (n=12) II (n=17) III (n=26)	-17,519±4,900 -8,080±15,466 -7,166±2,621	-19,00 -11,00 -8,98	-21,60-(-14,00) -17,03-(-5,16) -12,50-(-2,97)	U _{I-II} = 62,50; Z _{adj} =-1,98; p=0,046; U _{I-III} =73,00; Z _{adj} =-2,84; p=0,004
Strain Rate ЗМПМ, с ⁻¹	H=8,254 p=0,0161	I (n=12) II (n=17) III (n=26)	-8,193±25,782 -0,765±0,816 -0,563±0,650	-1,10 -0,94 -0,62	-1,30-(-0,85) -1,32-(-0,48) -0,98-(-0,39)	U _{I-II} = 62,50; Z _{adj} =-1,98; p=0,046;
Время до Strain ЗМ ПМ, мс		I (n=12) II (n=17) III (n=26)	381,538±88,680 363,785±96,179 410,869±120,630	365,00 387,00 420,00	342,00-389,00 319,00-416,00 329,00-499,00	
Время до Strain Rate ЗМ ПМ, мс		I (n=12) II (n=17) III (n=26)	186,230±63,601 209,571±124,867 249,000±138,027	192,00 197,50 204,00	174,00-223,00 115,00-329,00 158,00-357,00	
Strain ПБ ПМ, %	H=10,589 p=0,005	I (n=12) II (n=17) III (n=26)	-16,248±(4,413) -14,056±(7,933) -9,603±(7,162)	-17,30 -14,30 -7,815	-18,30-(-14,60) -17,03-(-13,20) -14,38-(-5,47)	U _{I-III} =72,00; Z _{adj} =-2,87; p=0,004; U _{II-III} =131,00; Z _{adj} =2,22; p=0,026;
Strain Rate ПБ ПМ, с ⁻¹		I (n=12) II (n=17) III (n=26)	-1,139±(0,695) -0,774±(0,734) -0,851±(0,781)	-0,98 -0,70 -0,82	-1,10-(-0,86) -1,05-(-0,53) -1,10-(-0,56)	
Время до Strain ПБ ПМ, мс		I (n=12) II (n=17) III (n=26)	359,461±78,391 353,562±101,292 410,920±117,313	349,00 354,00 399,00	298,00-370,00 270,00-435,00 346,00-499,00	
Время до Strain Rate ПБ ПМ, мс		I (n=12) II (n=17) III (n=26)	143,615±51,282 187,312±100,719 226,083±153,747	156,00 161,00 187,50	116,00-185,00 110,50-237,50 140,50-239,00	

Примечание - I – нормокинез, II – гипокинез, III – акинез.

Таблица 66 – Значения деформации прилежащих сегментов ЛЖ к ПМ в зависимости от наличия или отсутствия деформации ПМ

Прилежащий сегмент ЛЖ	Деформация ПМ, (n)	M±SD	Me	Нижняя–верхняя квартиль
1	3	4	5	6
Заднемедиальная папиллярная мышца				
Средний сегмент передне-боковой стенки ЛЖ	Есть (n=46)	-14,008±4,749	-15,345	-17,215-(-11,010)
	Отсутствует (n=9)	-13,955±6,059	-14,820	-18,735-(-8,940)
Базальный сегмент передне-боковой стенки ЛЖ	Есть (n=46)	-7,308±9,067	-10,960	-12,600-(-2,85)
	Отсутствует (n=9)	-32,317±144,470	-13,620	-17,920-(-6,67)
Средний сегмент нижней стенки ЛЖ	Есть (n=46)	-6,523±10,819	-10,340	-12,435-(-3,745)
	Отсутствует (n=9)	-12,491±6,363	-13,065	-17,545-(-8,480)
Базальный сегмент нижней стенки ЛЖ	Есть (n=46)	-11,137±12,411	-13,270	-20,745-(-2,770)
	Отсутствует (n=9)	-12,885±6,858	-14,420	-17,240-(-9,520)
Переднебоковая папиллярная мышца				
Средний сегмент передней стенки ЛЖ	Есть (n=52)	-10,045±1,011	-10,045	-10,760-(-9,330)
	Отсутствует (n=3)	-11,988±6,683	-12,850	-17,270-(-7,830)
Базальный сегмент передней стенки ЛЖ	Есть (n=52)	-4,375±10,203	-4,375	-11,590-(-2,840)
	Отсутствует (n=3)	-11,979±8,816	-13,180	-17,930-(-9,650)

2.3.13.3 Деформация ПМ у больных ишемической МР со сниженной ФВ ЛЖ

Оценка деформации ПМ выполнена у 82 больных с ФВ ЛЖ менее 50%. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 67. Пациенты с ФВ менее 50% были разделены на две группы: с ФВ менее 40% и ФВ ЛЖ 40-50%. Деформация ПМ была значительно снижена у больных с ФВ менее 40%, по сравнению с пациентами с ФВ 40-50% (таблица 68). Время до пиковой деформации и скорости пиковой деформации значимо не различалось от времени у больных с фракцией выброса более 40%.

В отличие от больных с ФВ ЛЖ более 40-50%, у больных с ФВ ЛЖ менее 40% деформация ПБ и ЗМ ПМ коррелировали с межпапиллярным расстоянием ($r=-0,88$; $p=0,003$; $r=-0,73$; $p=0,02$ соответственно), а деформация ЗМ ПМ была ассоциирована с шириной *vena contracta* ($r=-0,58$; $p=0,03$). У пациентов с ФВ ЛЖ менее 40% выявлены более тесные корреляционные связи показателя времени до пиковой деформации ПБ ПМ с площадью струи МР ($r=0,65$; $p=0,01$), а деформация ЗМ ПМ с индексом сферичности ЛЖ ($r=0,53$; $p=0,042$).

Если у больных, имевших ФВ ЛЖ от 40 до 50%, объем МР был связан со значениями диаметра ФК МК и деформацией ПБ ПМ (таблица 69), то у пациентов с ФВ ЛЖ менее 40% - со значениями индекса сферичности ЛЖ ($Beta=0,957$; $p=0,000000$; $df=1,12$; $F=129,89$, $R=0,95$; $R^2=0,91$) и величины межпапиллярного расстояния ($Beta=0,987$; $p=0,0000005$; $df=1,6$; $F=227,80$, $R=0,98$; $R^2=0,97$).

Таблица 67 – Клиническая характеристика больных ишемической МР со сниженной ФВ ЛЖ

Показатель	Фракция выброса левого желудочка					
	40-50% (n=45)			Менее 40% (n=37)		
	М±SD Me	Нижняя- верхняя квартиль	Минимальные - максимальные значения	М±SD Me	Нижняя- верхняя квартиль	Минимальные - максимальные значения
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, г	62,02±8,67 61,00	56,00-70,00	42,00-76,00	61,21±7,44 61,00	56,00-65,00	48,00-77,00
Пол: муж/жун, n (%)	37/8 (82,22/17,78)			29/8 (78,37/21,63)		
АГ, n (%)	45(100)			37(100)		
Перенесенный ИМ,%	100			100		
КДО _{Simpson} , мл	162,24±36,62 162,00	136,00-182,00	92,00-259,00	193,35±49,35 190,00	160,00-230,00	82,00-310,00
КСО _{Simpson} , мл	97,41±23,83 96,00	83,00-112,00	52,00-166,00	133,37±37,32 124,00	109,00-162,00	58,00-217,00
Индекс сферичности ЛЖ, усл. ед.	0,66±0,09 0,65	0,61-0,70	0,46-0,95	0,66±0,08 0,66	0,59-0,69	0,53-1,00
ФВ ЛЖ, %	42,00±2,86 42,00	40,00-46,00	40,00-49,00	33,16±3,26 33,00	29,00-38,00	21,00-38,00
ERO, см ²	0,21±0,09 0,20	0,20-0,30	0,05-0,40	0,22±0,06 0,20	0,20-0,20	0,10-0,40
PISA, мм	5,77±1,96 6,00	5,00-7,00	1,00-10,00	6,21±1,38 6,00	6,00-7,00	0,70-9,00
Vena contracta, мм	5,31±1,80 3,50	5,00-6,00	1,00-8,00	5,86±1,19 6,00	5,00-6,00	4,00-10,00

Продолжение таблицы 67

1	2	3	4	5	6	7
МР, %	28,29±11,70 30,50	23,50-34,50	1,00-49,00	33,40±7,45 33,00	30,00-40,00	20,00-50,00
Площадь струи регургитации, см ²	6,83±3,12 6,75	5,00-8,95	0,50-12,50	8,22±2,44 8,10	6,90-9,00	4,40-17,00
Фракция МР, %	34,254±17,528 40,357	19,523-47,369	2,173-57,182	40,871±10,865 40,186	23,349-64,430	32,098-48,170
Диаметр ФК МК, см	3,65±0,27 3,70	3,40-3,80	3,20-4,20	3,75±0,25 3,80	3,60-3,90	3,00-4,30
МПД, см	2,85±0,29 2,90	2,70-3,00	2,00-3,80	3,08±0,22 3,10	3,00-3,20	2,70-3,40
Глубина коаптации створок МК, мм	6,64±2,28 7,00	5,00-8,00	2,00-12,00	8,11±2,03 8,00	7,00-9,00	1,30-12,00
Длина коаптации створок МК, мм	2,46±1,54 2,00	1,00-3,00	1,00-7,00	1,47±0,92 1,00	1,00-2,00	0,10-5,00
Тентинг створок МК, см ²	1,62±0,60 1,70	1,20-1,90	0,30-3,00	1,81±0,35 1,80	1,60-2,00	1,20-2,60

Таблица 68 – Деформация ПМ у больных со сниженной фракцией выброса ЛЖ

Показатель	ФВ 40-50% (n=45)			ФВ менее 40% (n=37)			Пара, имеющая значимые различия по Mann-Whitney (Z_{adj} ; p)
	M±SD	Me	Нижняя-верхняя квартиль Мин-макс	M±SD	Me	Нижняя-верхняя квартиль Мин-макс	
Заднемедиальная папиллярная мышца							
Strain _{PM} , %	-11,38±13,02	-11,44	-20,40-(-8,67) -28,5-(-27,09)	-2,61±13,58	-5,94	-10,78-(3,1) -26,16-(23,34)	$Z_{adj}=-1,98$; p=0,04
Strain Rate _{PM} , с ⁻¹	-0,64±0,83	-0,88	-1,05-(-0,46) -1,85-(-1,69)	-0,41±0,60	-0,46	-0,75-(-0,27) -1,41-(0,80)	
Время до Strain, мс	378,1±117,68	385,00	319,00-420,00 114,00-653,00	319,80±150,43	350,50	325,00-499,00 130,00-614,00	
Время до Strain Rate, мс	177,31±89,29	161,00	122,00-207,00 26,00-396,00	275,33±148,78	234,00	158,00-357,00 118,00-548,00	
Переднебоковая папиллярная мышца							
Strain _{PM} , %	-15,04±7,68	-14,38	-20,90-(-10,47) -28,24-(6,88)	-5,41±3,68	-6,01	-7,50-(-4,00) -12,50-(1,88)	$Z_{adj}=-3,89$; p=0,00009
Strain Rate _{PM} , с ⁻¹	-1,14±1,05	-1,05	-1,32-(-0,68) -3,50-(0,80)	-0,53±0,61	-0,70	-0,86-(-0,30) -1,42-(-1,21)	$Z_{adj}=-2,04$; p=0,04
Время до Strain, мс	390,33±104,59	376,50	346,00-459,00 207,00-594,00	391,23±142,40	369,00	304,00-499,00 148,00-707,00	
Время до Strain Rate, мс	173,61±121,98	161,00	94,00-218,00 41,00-545,00	215,53±163,52	169,00	128,00-228,00 66,00-687,00	

Таблица 69 – Взаимосвязь площади МР с диаметром фиброзного кольца МК и с деформацией ПБ ПМ

Показатель	Beta	B	P
Диаметр МК	1,23	2,40	0,000000
Деформация ПБ ПМ	0,44	0,21	0,0005

(Линейный регрессионный анализ: $p=0,000000$; $df=2,53$; $F=96,71$; $R=0,88$; $R^2=0,78$)

Таким образом, у пациентов с ФВ ЛЖ менее 40% выраженность МР обусловлена изменениями геометрии полости ЛЖ, у пациентов с ФВ ЛЖ 40-50% - расширением ФК МК и контрактильность ПБ ПМ.

2.3.13.4 Контрактильность папиллярных мышц у больных ГКМП и у пациентов с АГ и ГЛЖ

Гипотеза. Контрактильность ПМ играет значимую роль в формировании динамического компонента обструкции ВО ЛЖ и объема МР при обструктивной ГКМП.

Объект исследования. Оценка контрактильности ПМ была выполнена у 91 пациента ГКМП, 36 больных АГ с ГЛЖ. Группу сравнения составили 45 практически здоровых добровольцев (таблица 70).

Таблица 70 – Клиническая характеристика больных ГКМП, пациентов с АГ и ГЛЖ и практически здоровых лиц

Показатели	АГ с ГЛЖ (n=36)	ГКМП (n=91)	Практически здоровые добровольцы (n=45)
Половое соотношение, жен / муж	14 / 22	57 / 34	22/ 23
Возраст, лет	54,47 ± 9,01	48,83 ± 14,81	47,16 ± 10,91
Частота сердечных сокращений, уд. в мин	64,38 ± 11,68	67,54 ± 10,41	66,45 ± 7,33
Индекс массы тела, кг/м ²	30,43 ± 5,39	27,67 ± 5,13	27,80 ± 4,47
Общий холестерин, ммоль/л	5,58 ± 1,39	5,50 ± 1,71	5,88 ± 0,97
ЛПНП, ммоль/л	3,68 ± 1,45	4,00 ± 1,60	3,79 ± 1,13
ЛПВП, ммоль/л	1,15 ± 0,36	1,39 ± 0,31	1,32 ± 0,46
Триглицериды, моль/л	1,87 ± 1,06	1,40 ± 0,70	1,76 ± 0,94
Индекс атерогенности, усл.ед	3,54 ± 2,11	2,69 ± 1,01	3,07 ± 0,99

Продолжение таблицы 70			
Глюкоза натощак, моль/л	5,930 ± 0,67	5,54 ± 0,59	5,91 ± 0,46
Нарушение толерантности к углеводам, n:			
Есть	11	5	0
Нет	18	16	16
Креатинин, мкмоль/л	88,50 ± 15,69	83,95 ± 17,10	80,57 ± 15,89
Мочевина, моль/л	5,24 ± 1,03	5,20 ± 1,16	5,54 ± 0,75
Мочевая кислота, мкмоль/л	321,06 ± 90,58	313,60 ± 73,27	322,93 ± 84,67

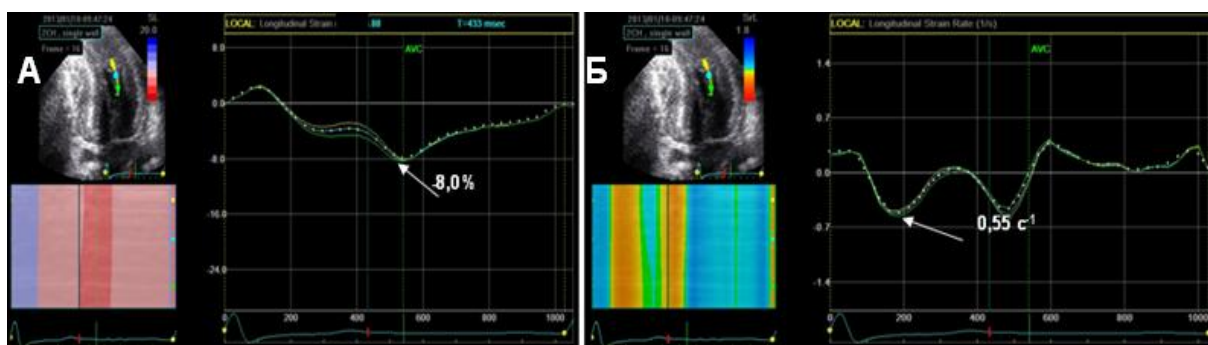
Деформация ЗМ и ПБ ПМ была снижена при ГКМП по сравнению с больными АГ с ГЛЖ и практически здоровыми лицами. Время до пиковой деформации статистически значимо не отличалось. Скорость деформации ПМ также была снижена у больных с ГКМП по сравнению с пациентами с АГ и ГЛЖ и практически здоровыми лицами (таблица 71). На рисунке 55 приведены кривые со сниженными значениями деформации и скорости деформации ЗМ ПМ у пациента с ГКМП.

Таблица 71 – Деформация и скорость деформации папиллярных мышц у больных ГКМП, у пациентов с АГ и ГЛЖ и практически здоровых лиц

Показатели	Группы больных	M ± SD	Me	Различия по Mann-Whitney U test (U, Z _{adj} ; p)
1	2	3	4	5
Заднемедиальная папиллярная мышца				
Strain,%	1. ГКМП 2. АГ с ГЛЖ 3. Практически здоровые лица	-0,93±15,175 -11,88±16,30 -21,14±9,196	-6,95 -14,84 -19,84	1-2: U=79,00; Z _{adj} =3,06; p=0,002 1-3: U=42,00; Z _{adj} =4,705; p=0,000003 2-3: U=57,00; Z _{adj} =2,218; p=0,02
Время до максимальной деформации, с	1.ГКМП 2.АГ с ГЛЖ 3.Практически здоровые лица	429,92±129,82 397,69±119,21 448,43±105,47	427,00 371,00 440,50	
SR, с ⁻¹	1. ГКМП 2.Г с ГЛЖ 3. Практически здоровые лица	0,18±1,41 -0,92±1,40 -1,05±0,89	-0,42 -1,08 -1,10	1-2: U=72,50; Z _{adj} =3,22; p=0.001 1-3: U=91,00; Z _{adj} =3,622; p=0.0002
Время до максимальной скорости деформации, с	1. ГКМП 2. АГ с ГЛЖ 3. Практически здоровые лица	258,45±119,99 224,38±115,31 195,00±86,25	231,00 180,00 176,00	

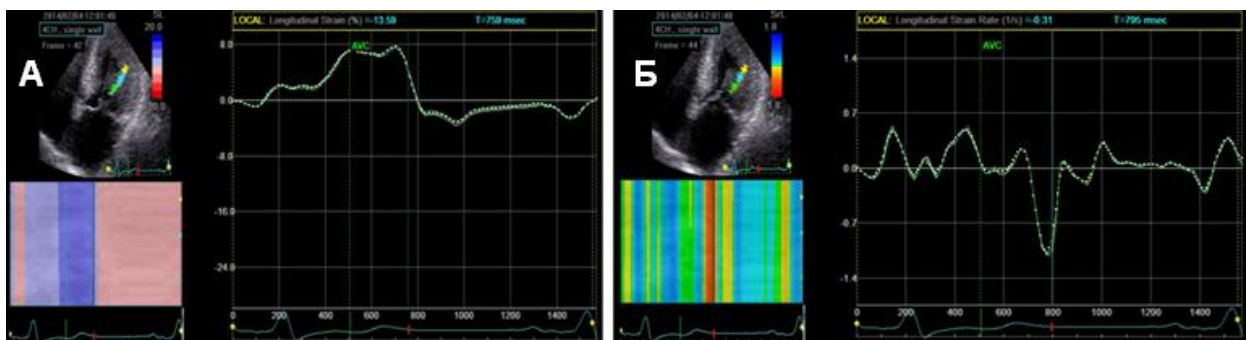
Продолжение таблицы 71

1	2	3	4	5
Переднебоковая папиллярная мышца				
Strain, %	1.ГКМП 2.АГ с ГЛЖ 3.Практически здоровые лица	-8,57±9,90 -22,60±12,65 -23,71±11,74	-10,78 -20,31 -23,44	1-2: U=42,00; Z _{adj} =3,02; p=0.002 1-3: U=48,00; Z _{adj} =3,809; p=0.0001
Время до максимальной деформации, с	1.ГКМП 2.АГ с ГЛЖ 3.Практически здоровые лица	429,11±162,18 373,55±92,86 452,00±97,79	445,50 380,00 452,00	2-3: U=28,00; Z _{adj} =-2,003; p=0.04
SR, с ⁻¹	1.ГКМП 2.АГ с ГЛЖ 3.Практически здоровые лица	222,57±104,18 156,77±93,94 233,92±79,01	199,50 129,00 227,00	2-3: U=28,00; Z _{adj} =-2,003; p=0.04
Время до максимальной скорости деформации, с	1.ГКМП 2.АГ с ГЛЖ 3.Практически здоровые лица	0,38±0,36 0,82±0,48 0,73±0,68	0,32 0,72 0,40	1-2: U=67,00; Z _{adj} =-2,16; p=0.03 1-3: U=105,50; Z _{adj} =2,244; p=0.02



Больной ГКМП. Технология след пятна (Speckle Tracking Imaging). Кривые деформации (Strain) и скорости деформации (Strain Rate) заднемедиальной ПМ. Значения кривых Strain (А) и Strain Rate (Б) снижены.
Рисунок 55 – Клинический пример

Отсутствие деформации ЗМ ПМ значительно чаще ($\chi^2=21,101$; $df=2$; $p=0,00003$; $\Phi=0,47$; $CC=0,43$) было выявлено у больных ГКМП. Так положительные значения Strain этой ПМ были обнаружены у 18 (40,0%) из 45 пациентов с ГКМП, а положительные значения деформации ПБ ПМ были зарегистрированы только у 8 (17,78%) больных ГКМП. Наличие положительных значений деформации ПМ свидетельствовало об отсутствии контрактильности ПМ (кривые деформации были направлены выше изолинии и их значения были со знаком плюс). Только у одного (4,54%) пациента с АГ и ГЛЖ деформация ЗМ ПМ была положительна и в одном случае (4,54%) отсутствовала деформация ПБ ПМ. У практически здоровых лиц значения деформации (Strain) ПБ и ЗМ ПМ были более -18% (в абсолютных значениях). В качестве доказательства вышесказанного приводится клинический пример больного ГКМП, у которого значения деформации ЗМ ПМ мышцы имели положительные значения (рисунок 56). Следует отметить, что отсутствие деформации ЗМ ПМ не сопровождалось отсутствием деформации ПБ ПМ. Деформация ПБ ПМ была сниженной у всех больных с ГКМП.



Больной ГКМП. Технология след пятна (Speckle Tracking Imaging). Кривая деформации (А) и кривая скорости деформации (Б) ЗМ ПМ направлены вверх от изолинии. Внизу слева рисунков А и Б окрас синего цвета в период систолы, а синий и зеленый цвет в период диастолы.

Рисунок 56 – Клинический пример

Отсутствие деформации ЗМ ПМ не сопровождалось отсутствием деформации ПБ ПМ. Деформация ПБ ПМ снижена у всех больных ГКМП. Обнаружены корреляционные связи максимального градиента обструкции в ВОЛЖ с деформацией и скоростью деформации ЗМ ($r=0,44$; $p=0,04$; $r=0,50$; $p=0,01$ соответственно) и деформацией ПБ ПМ ($r=0,60$; $p=0,001$; $r=0,56$; $p=0,003$). Диссинхрония ПМ зарегистрирована у 18 (41,86%) больных ГКМП. Установлена связь ($Z_{adj}=2,18$; $p=0,02$) диссинхронии ПМ мышц с градиентом обструкции в ВОЛЖ (рисунок 57).

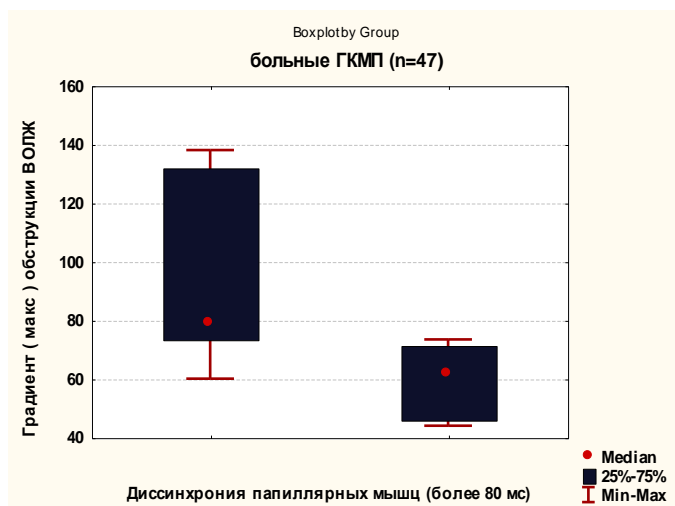


Рисунок 57 – Распределение градиента обструкции в выводном отделе левого желудочка в зависимости от наличия или отсутствия диссинхронии папиллярных мышц при гипертрофической кардиомиопатии

Установлена взаимосвязь объема митральной регургитации с деформацией и диссинхронией ПМ у больных ГКМП (таблица 72).

Таблица 72 – Взаимосвязь объема митральной регургитации с деформацией переднебоковой и заднемедиальной папиллярной мышцы и их диссинхронией при гипертрофической кардиомиопатией

Показатели деформации папиллярных мышц	Beta	B	p
Деформация переднебоковой папиллярной мышцы	0,799	1,14	0,007
Деформация заднемедиальной папиллярной мышцы	-0,306	-0,317	0,004
Диссинхрония папиллярных мышц	0,830	0,175	0,006

(Регрессионный анализ: $p=0,000013$; $df=3,20$; $F=75,851$; $R=0,99$; $R^2=0,97$)

Таким образом, при ГКМП деформация и скорость деформации ПМ снижены; у 48,84% больных отсутствует деформация ЗМ ПМ и у 11,63% лиц ПБ ПМ. Диссинхрония ПМ зарегистрирована у 41,86% больных ГКМП. Диссинхрония ПМ взаимосвязана с градиентом обструкции в ВО ЛЖ. Значения деформации ПМ связаны с объемом митральной регургитации.

Заключение

Клиническое значение полученных результатов заключается в том, что на основании показателей механики ЛЖ можно выявить детей с незрелостью систолических «отжимных» механизмов, особенностями деформации ЛЖ и проводить динамическое наблюдение за данной группой детей и подростков. По нашему мнению, нарушение сегментарной функции ЛЖ в продольном направлении, 4-й тип скручивания и отсутствие скручивания ЛЖ в первую треть систолы свидетельствуют о незрелости ротационных механизмов и деформационных процессов ЛЖ у детей и у подростков, что обусловлено процессами роста и развития ткани сердца. Это имеет важное диагностическое значение как проявление общебиологической закономерности становления контрактильной функции сердца в постнатальный период в процессе онтогенеза.

Имеющиеся данные о характере типа скручивания ЛЖ здоровых детей и подростков, основанные на сопоставлении полученной индивидуальной информации

конкретного обследуемого с вновь выявленными моделями (типами) скручивания в зависимости от возраста детей и подростков, дают возможность оценить зрелость ротационных процессов в конкретный временной период и отразить полученные данные в индивидуальной карте наблюдения за пациентом (в паспорте здоровья). Катамнестическое наблюдение позволит оценить динамику изменения и/или отсутствия изменений типов скручивания, свидетельствующих о зрелости сердца (ротационных механизмов) в процессе роста и развития или запаздывании этих эволюционных процессов, что требует дальнейшего диспансерного наблюдения.

Согласно высказанной гипотезе о том, что стентирование КА при однососудистом поражении приводит к улучшению механики ЛЖ, было обследовано 52 больных стабильной ИБС. Исследование механики ЛЖ до и после стентирования КА показало, что после ЧКВ наблюдалось два типа динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в виде ее улучшения и ухудшения. Следует отметить, что у больных с отрицательной динамикой глобальной деформации ЛЖ после стентирования КА отсутствовали клинические и электрокардиографические изменения, не наблюдалось усугубления НЛС. Ухудшение глобальной деформации ЛЖ было ассоциировано с повышением уровней кардиоспецифических ферментов после ЧКВ. Следует отметить, что ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА было описано в многоцентровом 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 ИМ. В данном исследовании было показано, что при проведении стентирования КА снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении наблюдалось у 33% больных, а ухудшения клинического состояния и отрицательной динамики на ЭКГ не было зарегистрировано. Интересен тот факт, что при стентировании ПНА и ОА глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении снижалась, в то время как при стентировании ПКА – не изменялась. Мы объясняем данный феномен количеством сегментов, кровоснабжаемых той или иной артерией.

Следует отметить, что в нашем исследовании снижение деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА не сопровождалось изменениями ротации ЛЖ на уровне МК, ПМ и верхушки ЛЖ, скручивания, раскручивания и поворота по оси ЛЖ. По данным Paetsch I. et al. [183], в покое ротационная функция у больных ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ не нарушена. Аналогично Takeuchi et al. [189] было

показано, что у больных с перенесенным передним ИМ со снижением ФВ ЛЖ уменьшается скручивание ЛЖ, в то время как у больных с нормальной ФВ ЛЖ этого не происходит. В нашем исследовании все пациенты имели ФВ ЛЖ 55% и более, поэтому не наблюдалось нарушений ротации, скручивания, раскручивания и поворота по оси ЛЖ. Тем не менее, нами впервые было выявлено увеличение времени до пика скорости глобальной апикальной ротации ЛЖ в систолу у пациентов со сниженной до ЧКВ глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении и ее ухудшением после стентирования КА. Мы считаем, что увеличение этого параметра более 189 мс, наряду со снижением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме, является наиболее ранним показателем ухудшения механики ЛЖ после стентирования КА. В пользу нашего предположения свидетельствовало повышение уровней Тропонина I через 24ч и КФК МВ через 6ч и 24ч после стентирования КА у больных с ухудшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и увеличением времени до пика скорости глобальной апикальной ротации ЛЖ в систолу. По данным Alam M. et al., кратковременная ишемия во время ангиопластики приводила к нарушению функции ЛЖ, а ее восстановление наблюдалось в течение 10-20 сек после реперфузии [185]. В нашем исследовании нарушение деформации ЛЖ в продольном направлении выявлялось в течение первой недели после ЧКВ. Это свидетельствует о более глубоких нарушениях кровоснабжения, обусловленных не кратковременной транзиторной ишемией во время раздувания баллона, а, вероятно, повреждением миокарда. Деформация ЛЖ в продольном направлении определяется функцией субэндокардиальных волокон миокарда, тогда как апикальная ротация ЛЖ, в основном, обеспечивается сокращением субэпикардиальных волокон [191]. Kroeker C.A. et al. показали, что при трансмуральной ишемии апикальная ротация ЛЖ снижается [186]. Исходя из полученных нами результатов, следует предположить, что повреждение миокарда в ходе стентирования КА приводило к нарушению функции не только субэндокардиальных волокон и снижению продольной деформации, но и субэпикардиальных волокон и, как следствие, к нарушению ротационной функции ЛЖ на уровне верхушечных сегментов. При этом нами была выявлена ассоциация повышения уровня кардиоспецифических ферментов (КФК МВ и Тропонин I), не превышающего пороговое значение для ОКС, с ухудшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении независимо от ее исходных значений. Мы полагаем, что

ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении было обусловлено повреждением миокарда вследствие микрососудистой эмболии.

Режим 4D Strain представляет собой отслеживание спеклов в трехмерной системе координат в течение времени (т.е. в трех плоскостях), что предполагает отсутствие движений вне плоскости [159]. Это дало основание ряду авторов предположить, что режим 4D Strain будет обладать большей точностью в выявлении функциональных нарушений по сравнению с двухмерной деформацией «в связи с отсутствием эффекта выпадения» [192, 193]. В связи с этим, мы предполагали, что при оценке деформации ЛЖ в режиме 4D Strain мы получим динамику, аналогичную измерениям в двухмерном режиме. Однако деформация ЛЖ в продольном направлении в режиме 4D Strain у пациентов после ЧКВ не изменялась. Наблюдалось ухудшение деформации в радиальном направлении, по окружности, площади деформации ЛЖ у лиц с исходно нарушенной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении и ее ухудшением после стентирования КА. Динамика деформации в режиме 4D Strain не зависела от того, стентирование какой КА было проведено.

Согласно данным литературы, контрактильность прилежавших к ПМ сегментов ЛЖ оказывает влияние на контрактильность ПМ и, следовательно, на степень МР [165, 194]. Следовательно, было бы логичным получить данные о том, что наличие акинеза сегментов прилежащих к ПМ должно совпадать с отсутствием деформации ПМ. Однако нами было получено, что при наличии акинеза прилежавших сегментов деформация ПМ была сохранена, хотя и снижена.

Значение контрактильности ПМ для степени МР обусловлено влиянием на геометрию МК (площадь тентинга, глубина коаптации створок), которые, в свою очередь, и характеризуют ту или иную степень ишемической МР. Вероятно, в изменении геометрии МК играет большую роль деформация заднемедиальной ПМ.

Наличие дисфункции папиллярных мышц при ГКМП нами описано впервые, данного факта не указано ни в зарубежной, ни в отечественной литературе. Следует отметить, что наличие или отсутствие деформации ЗМ ПМ было связано с величиной градиента обструкции в выводном отделе ЛЖ. При этом градиент обструкции в выводном отделе ЛЖ был значимо выше у пациентов с отсутствием деформации заднемедиальной ПМ. По нашему мнению, данный факт необходимо учитывать с одной стороны в генезе МР при ГКМП, а с другой стороны, при выборе объема хирургического

лечения. Кроме того, нами впервые было установлено, что деформация папиллярных мышц взаимосвязана с геометрией МК при ГКМП.

Выводы

1. Выявлено четыре типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков в возрасте от 1 мес. до 18 лет, рождённых доношенными, в процессе постнатального роста и развития: 1-й тип «взрослый» (движение апикальных сегментов против часовой стрелки, движение базальных сегментов и сегментов на уровне папиллярных мышц – по часовой стрелке) встречается у 58,33% детей и подростков, 2-й тип (однонаправленное вращение ЛЖ против часовой стрелки на уровне всех сегментов) - в 18,51% случаев, 3-й тип (однонаправленное вращение на уровне базальных и верхушечных сегментов против часовой стрелки, а на уровне папиллярных мышц – по часовой стрелке) – в 13,88% случаев, 4-й тип (движение по часовой стрелке на уровне верхушечных сегментов и папиллярных мышц) – в 9,26% случаев. Глобальная деформация, скорость глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и по окружности не коррелируют с показателями ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц и со скручиванием ЛЖ у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными в процессе постнатального роста и развития
2. Ротация ЛЖ в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы у здоровых детей и подростков, рождённых доношенными, на уровне базальных сегментов зарегистрирована у 74,6% детей и подростков при «взрослом» типе скручивания левого желудочка, у 40% детей и подростков при втором («детском») типе скручивания ЛЖ. Ротация на уровне апикальных сегментов в первую треть систолы противоположно направленная к концу систолы выявлена у 22,22 % здоровых детей и подростков, имеющих «взрослый» тип скручивания ЛЖ.
3. Феномен «отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы» выявлен у 12,96% здоровых детей, рождённых доношенными, в возрасте до 4 лет, скручивание ЛЖ в первую треть систолы выявлено у 87,04 % детей и подростков, рождённых доношенными. Наличие эффекта «скручивание ЛЖ» и феномена «отсутствия скручивания ЛЖ» в первую треть систолы не зависит от типа скручивания ЛЖ в конце систолы.
4. Выделено четыре типа раскручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет, рождённых доношенными. При первом типе скручивания ЛЖ значения раскручивания выше по сравнению с аналогичными параметрами при втором, третьем и четвертом типах скручивания ЛЖ. Раскручивание ЛЖ зависит от типа скручивания ЛЖ. Раскручивание ЛЖ не коррелирует с возрастом, весом ребенка на

момент осмотра, площадью поверхности тела, индексом сферичности полости ЛЖ, оцененным в систолу и в диастолу, ММЛЖ, конечным диастолическим давлением в ЛЖ, скоростью движения фиброзного кольца митрального клапана в период раннего наполнения ЛЖ, показателем E/A_{mitr} .

5. Ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА наблюдается у 46,15% больных стабильной ИБС. Ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и удлинение времени до пика скорости глобальной апикальной ротации в систолу ассоциировано с повышением уровня тропонина I через 24 ч после стентирования КА, не превышающим пороговое значение для ОКС. Стентирование ПКА и ПНА не оказывает влияния на глобальную ротацию, скручивание и раскручивание ЛЖ у больных стабильной ИБС и сохраненной ФВ ЛЖ.
6. Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в режиме 4D strain не сопоставима по значениям глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме.
7. Глобальная деформация ЛЖ в режиме 4D Strain в продольном направлении не изменяется после стентирования коронарных артерий, независимо от динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, оцениваемой в двухмерном режиме. У больных стабильной ИБС с нарушением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме до стентирования КА, снижена глобальная деформация ЛЖ по окружности и в радиальном направлении в режиме 4D Strain. В режиме 4D Strain изменения деформации ЛЖ по окружности и в радиальном направлении выявляются только у больных с ухудшением глобальной деформации ЛЖ в двухмерном режиме в продольном направлении при ее исходно сниженных значениях.
8. Улучшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования ПНА ассоциировано с увеличением линейной скорости кровотока в диастолу в дистальном сегменте данной артерии; при ухудшении глобальной деформации ЛЖ после эндоваскулярного вмешательства линейные скорости кровотока в период систолы и диастолы не изменяются.
9. У 22,5% больных с умеренной и выраженной ишемической МРс сохраненной ФВ ЛЖ отсутствует контрактильность заднемедиальной ПМ; у 13,0% пациентов с выраженной ишемической МР не выявлено контрактильности переднебоковой ПМ. Деформация заднемедиальном ПМ взаимосвязана с показателями геометрии МК. Отсутствие контрактильности ПМ (положительный Strain) значительно чаще выявляется при выраженной МР или при $ERO \geq 0,2 \text{ см}^2$ и более. У пациентов с ФВ ЛЖ менее 40%

выраженность ишемической МР обусловлена изменениями геометрии полости ЛЖ, у пациентов с ФВ ЛЖ 40-50% – расширением ФК МК и контрактильность ПБ ПМ.

10. Функциональными особенностями аппарата МК при обструктивной ГКМП является отсутствие деформация заднемедиальной ПМ у 40,0% больных, у 17,78% - лиц переднебоковой ПМ. Деформация и скорость деформации заднемедиальной ПМ взаимосвязаны с величиной градиентом обструкции в выходном тракте ЛЖ ($r=0,70$) и объемом митральной регургитации ($r=0,62$).

11. Контрактильность ПМ не зависит от значения деформации сегментов ЛЖ прилежащий к папиллярным мышцам у больных с ишемической МР и у пациентов с обструктивной ГКМП.

Практические рекомендации

1. Здоровым детям и подросткам, рождённым доношенными, имевшим сегментарное снижение деформации левого желудочка и/или четвертый тип скручивания левого желудочка необходимо динамическое наблюдение по месту жительства, осуществляемое педиатром и детским кардиологом, поскольку выявленные изменения, по-видимому, свидетельствуют о незрелости ротационных механизмов и деформационных процессов левого желудочка.

2. Полученные результаты позволяют по-новому взглянуть на механику сердца у здорового ребенка и подростка, рождённого доношенным, предоставляя уникальную возможность дальнейшего изучения общебиологической закономерности становления контрактильной функции сердца в постнатальный период в процессе онтогенеза, что имеет важное диагностическое и фундаментальное значение.

3. Для оценки повреждения миокарда после стентирования КА у больных стабильной ИБС целесообразно использовать АФГ- анализ с определением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении: снижение глобальной деформации ЛЖ на 1% и более относительно исходный ее значений после стентирования КА свидетельствует о субклиническом повреждении миокарда.

4. Оценка деформации ПМ должна рутинно использоваться у пациентов с ишемической МР с ERO более 0,2 см² для получения дополнительной информации о вкладе их в выраженность МР у больных ИБС с ФВ ЛЖ более 40%.

5. Влияние деформации папиллярных мышц на объем митральной регургитации и градиент в выводном отделе левого желудочка при ГКМП требует рутинной оценки их функции до выполнения оперативного вмешательства.

РАЗДЕЛ 3 Чувствительность, специфичность и диагностическая точность деформации левого желудочка в режимах 2D Strain и 4D Strain в выявлении коронарной недостаточности при стресс-эхокардиографии

3.1 Актуальность проблемы

Традиционная стресс-эхокардиография (Стресс-ЭхоКГ) в серошкальном изображении широко применяется в клинической практике для выявления скрытой коронарной недостаточности, определения прогноза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), а также у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), перед выполнением реваскуляризации [195-198]. Тем не менее, стресс-ЭхоКГ имеет ряд ограничений. Надежность метода зависит от качества серошкального изображения [199]. Исследования не поддаются интерпретации, если одни и те же плоскости изображения не сравниваются до и после нагрузки, если левый желудочек (ЛЖ) недостаточно четко визуализируется [195, 196, 199]. Пациенты с небольшой полостью ЛЖ представляют особую проблему для интерпретации стресс-ЭхоКГ [200]. Кроме того, имеет место субъективизм интерпретации, поскольку каждый врач имеет свой порог идентификации движения стенки [201]. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ, являющаяся наиболее часто применяемым показателем оценки систолической функции ЛЖ, имеет ограничение, поскольку ее измерение может сопровождаться ошибкой при очертании границ эндокарда. Более того, ФВ ЛЖ в большей степени характеризует изменения полости ЛЖ и не всегда является отражением миокардиальной контрактильности. Следовательно, разработка более совершенного количественного подхода помогла бы преодолеть вышеуказанные ограничения стандартной стресс-ЭхоКГ.

Введение технологии Speckle Tracking Imaging позволяет преодолеть некоторые ограничения стандартной стресс-ЭхоКГ. Доказано, что режим одномерного Strain/Strain Rate позволят выявить сегменты с нормальным и аномальным сокращением, то есть, отличить активно сокращающийся сегмент от пассивно движущего [202-204].

2D Strain может быть оценен в покое и на пике нагрузки как вручную, так и использованием опции AFI, обеспечивающей полуавтоматический анализ продольной деформации миокарда. P. Reant et al. в эксперименте на животных показали, что оценка деформации в продольном, радиальном направлениях и по окружности обладает высокой точностью, и результаты анализа деформации с помощью технологии STI были валидизированы методом МРТ с разметкой миокарда и сономикрометрии [205]. В данном исследовании отмечалось повышение значений деформации по окружности, продольной и

радиальной деформации ЛЖ при отсутствии ишемии. При наличии гемодинамически незначимого стеноза на высоте пробы с добутамином не наблюдалось снижения деформации в описанных направлениях. Наличие гемодинамически значимого стеноза приводило к снижению деформации в продольном направлении на 39%, в радиальном направлении на 28%, деформации по окружности на 26% [206]. Эти же авторы описали снижение деформации в продольном направлении и по окружности в покое у свиней при индукции гемодинамически значимого стеноза, тогда как нарушения локальной сократимости (НЛС) и изменения деформации в радиальном направлении при этом не наблюдалось [207]. Авторы показали, что наибольшей чувствительностью (77%) обладает оценка деформации по окружности, а специфичностью (89%) - анализ деформации в продольном направлении на пике пробы с добутамином. В совокупности же диагностическая точность для продольной деформации, как было показано, составила 67%, для деформации по окружности 74%. Сочетание оценки данных параметров значительно повышает уровень чувствительности и диагностической точности (85% и 80%, соответственно). Согласно данным Yamada A. et al. (2013г) деформация ЛЖ в продольном направлении является более чувствительным маркером ишемии по сравнению с деформацией ЛЖ по окружности. Причем значительное снижение деформации ЛЖ в продольном направлении наблюдалось в восстановительном периоде после пробы с добутамином [208].

Kodali V. et al. показали, что использование оценки двухмерной деформации в продольном направлении при проведении стресс-ЭхоКГ с добутамином показывает большую чувствительность в сравнении с экспертной оценкой нарушения локальной сократимости (НЛС) при критическом уровне глобальной деформации -8% [209]. Stanton T. et al. [210] докладывают, что пиковая систолическая скорость деформации ЛЖ в продольном направлении при проведении добутаминового теста является наиболее мощным предиктором смертности от всех причин у пациентов независимо от наличия ишемии миокарда и гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ).

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 [211]. Paetsch I. et al. наблюдали, что у больных ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ наблюдается снижение апикальной ротации в систолу на пике нагрузочной пробы с добутамином. И это согласуется с результатами публикации Bansal M. et al. [212].

Согласно рекомендациям EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography (2012) 3D стресс-ЭхоКГ не рекомендуется к использованию в рутинной клинической практике. Тем не менее, в этих рекомендациях подчеркивается, что 3D стресс-ЭхоКГ является важным методом в диагностике ишемической болезни сердца [213], так как с помощью данной технологии улучшается визуализация верхушки и оценивается большее количество сегментов, чем при двухмерной ЭхоКГ. В заключении EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography (2012) указано, что 3D стресс-ЭхоКГ является перспективным методом для включения в будущем в клиническую практику. «Данные о дополнительной значимости этой технологии в сравнении с обычной оценкой локальной сократимости пока не получены. Матричные датчики, используемые для проведения трехмерной ЭхоКГ в режиме реального времени, дают уникальную возможность одновременной записи всех сегментов ЛЖ, что может быть полезным при стресс-ЭхоКГ» (цит. Стресс-ЭхоКГ: согласованное мнение экспертов ЕЭА, 2013).

Показано, что использование 4D Strain позволяет оценить деформацию ЛЖ в продольном, радиальном направлении и по окружности [214]. Sahn D. et al обнаружили положительные корреляции между глобальной деформацией в продольном направлении и по окружности, измеренными в режиме 4D Strain, и ударным объемом ЛЖ при исследовании фантома сердца [215]. Данные об анализе деформации в режиме 4D Strain в продольном направлении и по окружности, полученные с помощью STI, сравнивались с экспериментальными исследованиями с использованием сономикрометрии, и были получены значимые корреляции [216, 217]. Данный метод был валидизирован на здоровых добровольцах с помощью МРТ с разметкой миокарда [218] с высокими значениями коэффициента корреляции в отношении деформации в продольном, радиальном направлениях и по окружности.

Данная технология может использоваться как в покое, так и во время фармакологических ишемических вмешательств. Seo Y. et al доказал, что значения деформации ЛЖ в продольном направлении и по окружности были сопоставимы со значениями деформации, оцениваемой при сономикрометрии на высоте пробы с добутамином [214]

В литературе имеется лишь небольшое число публикаций, посвященных исследованию площади деформации (Area Strain). Kleijn S. A. et al. показали, что площадь деформации является точным и высоковоспроизводимым параметром оценки глобальной

и региональной сократительной функции ЛЖ [219]. Zhang M. et al. сообщили, что значения Global Area Strain (GAS) $-22,5\%$ с чувствительностью 66% и специфичностью 79% предсказывает восстановление функции ЛЖ через 3 месяца после ИМ с подъемом сегмента ST [220]. Teo S.-K. et al. показали, что значения GAS коррелируют с регионарной ФВ, и у пациентов с первичным ИМ и могут использоваться для определения зоны инфаркта [221]. Nuttin O. et al. была показана наиболее сильная корреляционная связь распространенности зоны ИМ для аортокоронарного шунтирования [222].

Не определена чувствительность, специфичность и диагностическая точность оценки глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном направлениях, по окружности, площади деформации в режиме 4D Strain в выявлении коронарного недостаточности у больных с промежуточной претестовой вероятностью ИБС.

Способность миокарда с нарушенной сократимостью восстанавливать свою функцию спонтанно или после реваскуляризации определяется как жизнеспособность. Величина жизнеспособного миокарда и выживаемость пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ) $\leq 35\%$, в том числе после кардиохирургического вмешательства, тесно взаимосвязаны, что показано в многочисленных исследованиях разных лет [223-225]. Следовательно, у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) адекватная клиническая тактика зачастую определяется величиной жизнеспособного миокарда. Однако, недавние результаты проспективных рандомизированных контролируемых исследований (STICH), в которых изучалось ведение пациентов с ИКМП поставили под сомнение, как дополнительную ценность реваскуляризации по сравнению с медикаментозной терапией, так и использование стресс-тестов для диагностики жизнеспособности в качестве привратника к реваскуляризации [226]. Согласно последним рекомендациям по реваскуляризации ESC/EACTS 2018, данные неинвазивных провокационных проб (МРТ сердца, стресс-эхоКГ, однофотонная эмиссионная КТ или позитронно-эмиссионная томография) следует принимать во внимание у пациентов с ишемией миокарда, а также при оценке сердечной недостаточности и коронарной патологии перед принятием решения о реваскуляризации, но класс этих рекомендаций не высокий (IIb, уровень B) [227]. Поэтому, не следует опираться только на оценку живого миокарда при выборе терапии для таких больных.

В настоящее время пациенты с ИКМП, в том числе осложненной вторичной митральной недостаточностью остаются клинической головоломкой. Многочисленные ограничения недавних проспективных исследованиях привели к неопределенности в

отношении оптимального ведения данной тяжелой группы пациентов. Реваскуляризация продолжает предлагаться пациентам с признаками жизнеспособности миокарда. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы ответить на нерешенные вопросы в лечении пациентов с ИКМП [228].

Продолжается активный поиск новых, более информативных маркеров оценки функции сердца и прогнозирования исходов радикального лечения больных ИКМП. Быстрый технологический рост обеспечивает улучшение информации получаемой при использовании различных визуализирующих сердце методов. Новые технологии ультразвуковой визуализации сердца в настоящее время внедрены в клиническую практику, и позволяют проводить более точную диагностическую и прогностическую оценку функционального состояния сердца, в том числе и при нагрузочном тестировании. Визуализация деформации миокарда - метод прямого количественного определения степени сократимости миокарда, лишен определенной субъективности и оператор зависимости, в сравнении с оценкой ФВ и нарушений локальной сократимости. Стресс оценка сократительного резерва, производительности ЛЖ, механики ЛЖ облегчают стратификацию риска при ХСН.

Прогностическая важность оценки производительности ЛЖ по результатам стресс-эхокардиографии (стресс-эхоКГ) при ИКМП была показана в ряде исследований [228, 229]. У пациентов с ремоделированием ЛЖ при ИКМП структурные и функциональные нарушения включают систолическую дисфункцию ЛЖ и гипертрофию жизнеспособных сегментов. По данным литературы, отношение силы/массы ЛЖ на фоне пиковой нагрузки при стресс-эхоКГ, может способствовать лучшей идентификации пациентов с неадаптивным ремоделированием ЛЖ, которые, в свою очередь, подвержены риску неблагоприятного исхода заболевания.

В этой связи целью исследования стало сравнение ранних исходов кардиохирургических вмешательств у больных ИКМП с результатами дооперационной добутаминовой стресс-эхоКГ с оценкой производительности и деформации ЛЖ.

3.2 Материал и методы исследования. Результаты

Исследование выполнено у 59 больных с промежуточной претестовой вероятностью ИБС (из них мужчин 41) в возрасте $55,814 \pm 6,974$ лет (Me= 57,0 лет). Клиническая характеристика представлена в таблице 73. Большинство пациентов имели факторы риска ИБС. Критериями исключения из анализа служили острый период ИМ,

нестабильная стенокардия, ФВ ЛЖ менее 55%, атривентрикулярная и/или полная блокада правой и/или левой ножки пучка Гиса, желудочковые и суправентрикулярные аритмии, врожденные пороки сердца, клапанная болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, выраженный периферический атеросклероз, беременность, злокачественные новообразования.

Таблица 73 – Клинические и эхокардиографические данные пациентов с промежуточной претестовой вероятностью ИБС

Показатели	M ± SD	Me	Нижняя -Верхняя квартиль	Минимальные - максимальные значения
1	2	3	4	5
Возраст, г	55,814 ± 6,974	57,000	52,000 – 61,000	37,000 – 68,000
Претестовая вероятность ИБС, %	46,567 ± 30,757	32,400	21,500 – 79,400	0,800 – 94,300
ИМТ, кг/м ²	27,849 ± 3,823	28,043	25,689 – 30,023	18,667 – 37,223
САД мм рт.ст.	122,983 ± 16,145	121,000	114,000 – 136,000	82,000 – 164,000
ДАД мм рт.ст.	73,644 ± 9,700	74,000	67,000 – 80,000	53,000 – 94,000
ЧСС, уд/мин	65,186 ± 7,919	64,000	60,000 – 71,000	49,000 – 85,000
Глюкоза, ммоль/л	7,795 ± 1,173	5,600	5,200 – 6,000	4,700 – 13,700
ТФН, Ватт	86,765 ± 37,048	100,000	50,000 – 125,000	25,000 – 15,000
Общий холестерин, ммоль/л	5,405 ± 1,318	5,270	7,715 – 6,215	2,070 – 10,010
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,618 ± 1,419	3,715	2,710 – 4,540	0,8200 – 8,420
Половое соотношение: м: ж	41/18			
АГ, n	50			
Сахарный диабет, n	2			
Нарушение толерантности к углеводам, n	9			
Тип кровоснабжения, n				
-правый	39			
-левый	16			
-смешанный	4			

Продолжение таблицы 73

1	2	3	4	5
Syntax Score, усл.ед	8,117 ± 9,519	5,000	0,000 – 14,000	0,000 – 35,000
КДО _(Simpson) , мл	99,155 ± 24,043	100,500	85,000 – 118,000	41,000 – 142,000
КСО _(Simpson) , мл	29,948 ± 10,839	30,500	20,000 – 37,000	10,000 – 55,000
ФВ ЛЖ, %	70,155 ± 6,338	69,000	65,000 – 74,000	60,000 – 85,000
Индекс НЛС, усл.ед.	1,012 ± 0,035	1,000	1,000 – 1,000	1,000 – 1,160
МЖП, мм	7,721 ± 1,442	9,400	8,800 – 10,700	7,000 – 13,500
ЗСЛЖ, мм	9,407 ± 1,335	9,000	8,600 – 10,500	6,000 – 12,200
ИММ, г/м ²	89,632 ± 16,487	87,000	81,000 – 102,000	48,000 – 128,000
E _{mitr} , см/с	63,189 ± 15,310	61,000	53,000 – 76,000	27,000 – 92,000
A _{mitr} , см/с	65,528 ± 15,699	63,000	52,000 – 72,000	43,000 – 110,000
ВИР, мсек	95,122 ± 22,123	100,000	85,000 – 110,000	28,000 – 134,000
E/A _{mitr} , усл.ед	1,010 ± 0,300	0,940	0,780 – 1,250	0,520 – 1,750
E _m , см/с	9,333 ± 2,584	9,500	7,000 – 11,000	4,000 – 17,000
E _{mitr} /E _m , усл.ед	6,340 ± 1,912	6,000	4,900 – 7,600	3,000 – 11,300
Длинник ЛЖ _{4С} , см	8,119 ± 0,676	8,100	7,600 – 8,600	6,600 – 9,600
ЛП _(Simpson) , мл/м ²	22,221 ± 7,897	20,994	16,802 – 27,060	9,972 – 47,115

Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы в возрасте от 32 до 58 лет ($45,55 \pm 10,11$ лет; $Me = 47,00$ лет). Ни один из них не предъявлял жалоб, характерных для сердечно-сосудистой патологии. У включенных в исследование практически здоровых лиц не наблюдалось признаков АГ, ожирения, изменений со стороны липидного спектра, нарушения ритма сердца, поражения клапанов.

Материал и методы исследования. Всем пациентам до проведения нагрузочного теста были отменены ЧСС - урежающие и антиишемические препараты не менее чем за пять периодов полувыведения.

Стресс-ЭхоКГ с добутамином проводилась опытным экспертом по стандартному протоколу в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации [230]. В течение всей пробы проводилось непрерывное мониторирование ЭКГ и АД с помощью автоматической системы Vosotron-2 (фирмы "Bosch+Sohn", Германия) с регистрацией в покое, на каждой ступени нагрузки.

В покое исследовались стандартные параметры ЭхоКГ в двухмерном режиме, включая оценку локальной сократимости ЛЖ. В дальнейшем выполнялась визуализация ЛЖ в трехмерном режиме с последующей оценкой 4D Strain по вышеописанной методике (задача 2)

Введение добутамина производилось с использованием двух шприцевого инфузионного дозатора-помпы Aitecs SEP-21S Plus (Литва) с первоначальной скоростью 5 мкг/кг/мин. При отсутствии достижения критериев прекращения нагрузки в конце предыдущей ступени дозу вводимого препарата увеличивали с интервалом 3 минуты до максимальной дозы 40 мкг/кг мин. Если не была достигнута субмаксимальная ЧСС, то осуществляли введение атропина (в дозе 0,25 мг каждую минуту до максимальной дозы 1мг). На каждой ступени нагрузки оценивали НЛС ЛЖ, производилась запись кинопетель в двухмерном режиме и в режиме 4D Strain для постпроцессинговой обработки.

Диагностически значимыми критериями прекращения пробы считались: достижение целевой (субмаксимальной) ЧСС, эхокардиографические или ЭКГ критерии положительной пробы, появление нарушений ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, тахикардия, неустойчивая и устойчивая ЖТ, блокады ножек пучка Гиса и внутрижелудочковые блокады), повышение САД более 220 мм рт. ст. и/или ДАД более 120 мм рт.ст., снижение САД более 40мм рт.ст. или более 10 мм рт. ст. относительно исходных значений, выраженная боль в грудной клетке, утомление, выраженная одышка,

отказ пациента от продолжения исследования. Субмаксимальной считалась ЧСС, равная 85% от максимальной, и рассчитывалась по формуле:

$$\frac{(220 - \text{возраст}) * 85}{100\%}$$

Положительной по эхокардиографическим критериям проба считалась при появлении нарушений локальной сократимости в двух и более сегментах ЛЖ, увеличении степени/ появлении митральной регургитации, снижении ФВ ЛЖ.

Электрокардиографическими критериями положительной пробы являлось: устойчивая ЖТ, подъем сегмента $ST \geq 1$ мм, косонисходящая или горизонтальная депрессия сегмента $ST \geq 2$ мм.

В периоде после прекращения пробы проводился контроль АД, регистрация ЭКГ, динамическое наблюдение в течение не менее 1 ч в условиях палаты отделения.

Анализ деформации ЛЖ в двухмерном режиме при стресс-ЭхоКГ с добутамином

Как видно из таблицы 74, глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении не увеличилась на субмаксимальной ЧСС у пациентов с поражением ПНА в отличие о практически здоровых лиц. Анализ деформации эндокардиального, среднего, эпикардиальных слоев ЛЖ в продольном направлении показал отсутствие прироста деформации в эндокардиальном, среднем и эпикардиальном слоях ЛЖ у больных с поражением ПНА, в то время как у практически здоровых лиц деформация в трех слоях ЛЖ значимо повышалась (таблица 75).

У больных с анатомически значимым стенозом ПНА отмечалось повышение скорости глобальной деформации в систолу. Не выявлено динамики скорости глобальной деформации ЛЖ в раннюю диастолу (рисунок 58).

При поражении ПНА обнаружено укорочение времени до пика глобальной деформации ЛЖ и до пика скорости глобальной деформации ЛЖ в раннюю диастолу.

Аналогичная закономерность глобальной деформации в продольном направлении выявлена при поражении ОА (таблица 76). На рисунке 59 показана динамика деформации, скорости деформации в систолу и раннюю диастолу в сегментах ЛЖ у больных с поражением ОА.

Не выявлено увеличения скорости глобальной деформации в систолу и раннюю диастолу у этих пациентов. Обнаружено укорочение времени до пика глобальной

деформации ЛЖ, а также времени до максимальной скорости глобальной деформации ЛЖ в раннюю диастолу.

Таблица 74 – Клинические и эхокардиографические данные больных стабильной ИБС и практически здоровых лиц в покое и на пике добутаминовой пробы

Показатели	Группы больных	Покой М ± SD (Ме)	Добутамин М ± SD (Ме)	Wilcoxon test,p
1	2	3	4	5
Индекс НЛС, усл.ед.	1. ПНА (n=17) 2. ПКА (n=14) 3. ОА (n=10) 4. Практически здоровые лица (n=11)	1,023 ± 0,050 (1,000) 1,040 ± 0,059 (1,000) £ 1,037 ± 0,060 (1,000) 1,000 ± 0,000 (1,000) £	1,134 ± 0,215 (1,000) € 1,224 ± 0,223 (1,170) ¥ 1,272 ± 0,272 (1,330) § 1,000 ± 0,000 (1,000) €¥§	0,04; Z=2,023 0,02; Z=2,201 0,04; Z=2,027
КДО, мл	1. ПНА (n=17) 2. ПКА (n=14) 3. ОА (n=10) 4. Практически здоровые лица (n=11)	99,400 ± 24,544 (97,000) 97,000 ± 26,141 (100,500) 99,111 ± 22,284 (108,000) 84,546 ± 26,021 (83,000)	85,160 ± 26,081 (84,000) 94,540 ± 25,869 (90,500) 95,779 ± 22,982 (91,000) 81,091 ± 20,157 (95,000)	0,03; Z=2,166
КСО, мл	1. ПНА (n=17) 2. ПКА (n=14) 3. ОА (n=10) 4. Практически здоровые лица (n=11)	30,000 ± 10,784 (31,000) 29,600 ± 8,262 (32,500) 30,222 ± 8,289 (31,000) 23,818 ± 6,079 (25,000)	25,933 ± 21,346 (19,000) 32,300 ± 23,429 (25,500) 28,889 ± 13,439 (29,000) 20,272 ± 10,780 (18,000)	
ФВ ЛЖ, %	1. ПНА (n=17) 2. ПКА (n=14) 3. ОА (n=10) 4. Практически здоровые лица (n=11)	69,667 ± 6,842 (67,000) 68,900 ± 8,262 (67,000) 69,444 ± 4,333 (68,000) 71,363 ± 3,529 (70,000)	75,667 ± 9,567 (77,000) 72,000 ± 9,214 (73,000) 69,889 ± 12,800 (72,000) 76,272 ± 8,162 (77,000)	
E _{mitr} /E _m , усл.ед	1. ПНА (n=17) 2. ПКА (n=14) 3. ОА (n=10) 4. Практически здоровые лица (n=11)	6,892 ± 2,019 (6,825) 6,540 ± 1,692 (6,825) 6,981 ± 2,383 (5,925) 7,543 ± 1,235 (7,500)	6,239 ± 2,049 (5,100) 6,406 ± 1,942 (5,900) 7,281 ± 2,289 (7,450) 6,162 ± 2,106 (5,140)	0,03; Z=2,089

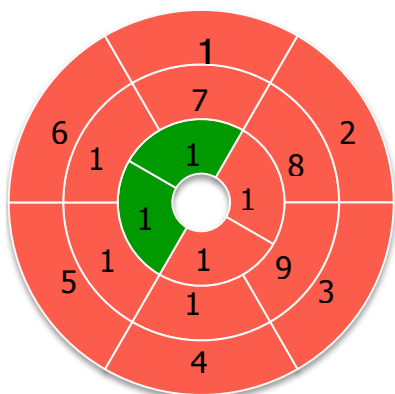
Примечания - € - U=55,000, Z_{adj} =2,037, p = 0,042; £- U=33,000, Z_{adj} =2,309, p = 0,027; ¥ - U=16,500, Z_{adj} =3,191, p = 0,001; §- U=22,000, Z_{adj} =2,699, p = 0,006;

Таблица 75 – Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме у больных с анатомически значимым поражением ПНА и практически здоровых добровольцев

Показатели	Группы больных	Покой	Добутаин	Wilcoxon test, p
		М ± SD Ме Нижняя – Верхняя квартиль	М ± SD Ме Нижняя – Верхняя квартиль	
1	2	3	4	5
GLS _{AVG} , %	1. Стеноз ПНА (n=17) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-19,392 ± 3,774 Ме= -19,436 -21,157 – (-17,030)	-21,361 ± 3,324 Ме= -21,397 -24,137 – (-19,773)	0,01 Z=2,510
GLS _{endo} , %	1. Стеноз ПНА (n=17) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-22,455 ± 4,901 Ме= -22,327 -25,733 – (-20,433)	-24,124 ± 3,392 Ме= -25,080 -26,430 – (-22,102)	0,01 Z=2,510
GLS _{mid} , %	1. Стеноз ПНА (n=17) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-19,558 ± 4,271 Ме= -19,437 -22,600 – (-17,500)	-21,459 ± 3,753 Ме= -21,867 -23,210 – (-20,503)	0,01 Z=2,039
GLS _{epi} , %	1. Стеноз ПНА (n=17) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-17,137 ± 3,700 Ме= -16,920 -19,830 – (-15,000)	-18,150 ± 3,438 Ме= -18,603 -19,470 – (-17,440)	0,01 Z=2,510

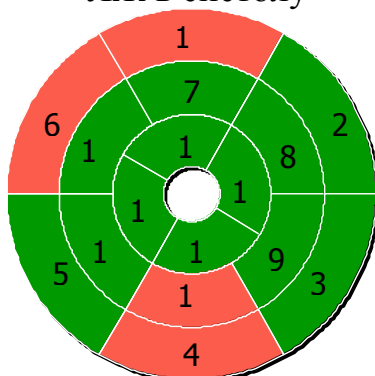
Не выявлено увеличения скорости глобальной деформации в систолу и раннюю диастолу у этих пациентов. Обнаружено укорочение времени до пика глобальной деформации ЛЖ, а также времени до максимальной скорости глобальной деформации ЛЖ в раннюю диастолу.

Деформация ЛЖ



Скорость деформации

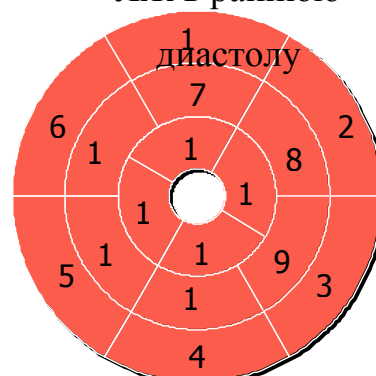
ЛЖ в систолу



Скорость деформации

ЛЖ в раннюю

диастолу



■ - Сегменты с повышением деформации, скорости деформации

■ - Сегменты без изменения деформации, скорости деформации

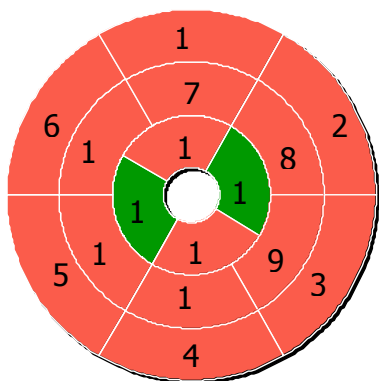
Сегменты с изменением деформации ЛЖ, скорости деформации в систолу и в раннюю диастолу в двухмерном режиме в продольном направлении при стресс-ЭхоКГ с добутамином у больных с поражением ПНА.

Рисунок 58 – Схема «бычий глаз»

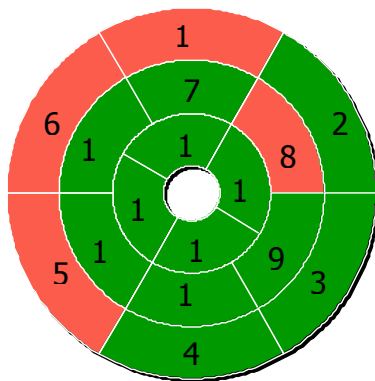
Таблица 76 – Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме у больных с анатомически значимым поражением ОА и практически здоровых добровольцев

Показатель	Группы больных	Покой	Добутамин	Wilcoxon test, p
		М ± SD Ме Нижняя – Верхняя квартиль	М ± SD Ме Нижняя – Верхняя квартиль	
GLS _{AVG} , %	1. Стеноз ОА (n=10) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-19,368 ± 2,088 Ме= -19,515 -20,225 – (-17,890)	-21,173 ± 3,419 Ме= -19,785 -24,195 – (-19,785)	0,01 Z=2,510
GLS _{endo} , %	1. Стеноз ОА (n=10) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-22,295 ± 2,930 Ме= -21,443 -24,683 – (-20,050)	-24,124 ± 3,392 Ме= -25,080 -26,430 – (-22,102)	0,01 Z=2,510
GLS _{mid} , %	1. Стеноз ОА (n=10) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-19,317 ± 2,575 Ме= -18,467 -21,717 – (-17,250)	-18,125 ± 6,578 Ме= -16,000 -21,500 – (-13,000)	0,01 Z=2,039
GLS _{epi} , %	1. Стеноз ОА (n=10) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-16,892 ± 2,184 Ме= -16,443 -18,833 – (-15,050)	26,000 ± 11,829 Ме= 21,500 18,000 – 31,500	0,01 Z=2,510
		-16,124 ± 1,246 -16,100 17,300 – (-15,617)	-18,609 ± 1,617 Ме= -18,600 -19,582 – (-18,593)	

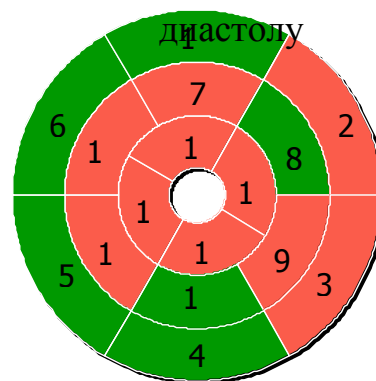
Деформация ЛЖ



Скорость деформации ЛЖ в систолу



Скорость деформации ЛЖ в раннюю диастолу



- - Сегменты с повышением деформации, скорости деформации
- - Сегменты без изменения деформации, скорости деформации

Сегменты с изменением деформации ЛЖ, скорости деформации в систолу и в раннюю диастолу в двухмерном режиме в продольном направлении при стресс-ЭхоКГ с добутамином у больных с поражением ОА.

Рисунок 59 – Схема «бычий глаз».

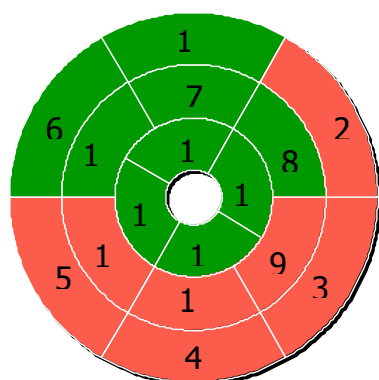
При поражении ПКА выявлено повышение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (таблица 77), которое было обусловлено увеличением глобальной деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ. Следует отметить, что пиковая глобальная деформация ЛЖ, а также стрейн трех слоев ЛЖ значительно не отличались от пиковой деформации у практически здоровых лиц. Вероятно, повышение деформации ЛЖ на пике субмаксимальной ЧСС обусловлено количеством сегментов ЛЖ, кровоснабжаемых ПКА. Если ПКА, в основном, кровоснабжает три сегмента ЛЖ (при правом типе кровоснабжения), то ПНА и ОА кровоснабжает четыре и более сегмента ЛЖ.

Динамика деформации, скорости деформации сегментов ЛЖ в систолу и раннюю диастолу в продольном направлении представлена на рисунке 60.

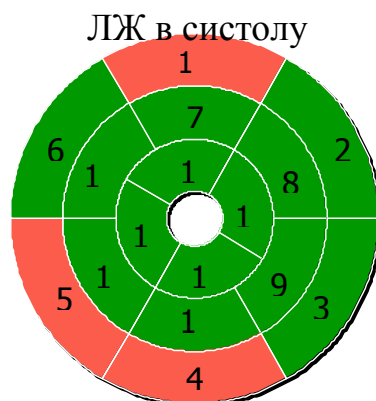
Таблица 77 – Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме у больных с анатомически значимым поражением ПКА и практически здоровых добровольцев

Показатели	Группы больных	Покой	Добутамин	Wilcoxon test, p
1	2	3	4	5
		М ± SD Ме Нижняя – Верхняя квартиль	М ± SD Ме Нижняя – Верхняя квартиль	
GLS _{AVG} , %	1. Стеноз ПКА (n=14)	-16,811 ± 2,941 Ме= -17,783 -19,523 – (-14,637)	-21,464 ± 1,999 Ме= -21,485 -23,408 – (-20,740)	0,02 Z=2,201
	2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-18,967 ± 2,154 -19,190 -21,176 – (-17,210)	-22,709 ± 2,219 Ме= -23,698 -23,906 – (-22,947)	0,01 Z=2,510
GLS _{endo} , %	1. Стеноз ПКА (n=14)	-19,602 ± 3,983 Ме= -21,533 -21,767 – (-19,000)	-25,629 ± 3,022 Ме= -26,533 -27,600 – (-25,427)	0,04 Z=1,992
	2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-20,960 ± 2,244 -21,567 -22,867 – (-18,783)	-25,027 ± 3,917 Ме= -25,927 -26,853 – (-23,970)	0,01 Z=2,510
GLS _{mid} , %	1. Стеноз ПКА (n=14)	-17,048 ± 3,377 Ме= -17,700 -19,267 – (-16,427)	-21,392 ± 1,999 Ме= -21,822 -22,333 – (-21,500)	0,04 Z=1,992
	2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-18,470 ± 1,796 -18,633 -19,867 – (-17,210)	-21,812 ± 1,997 Ме= -21,900 -23,390 – (-21,500)	0,01 Z=2,039
GLS _{epi} , %	1. Стеноз ПКА (n=14)	-14,837 ± 2,927 Ме= -15,400 -17,143 – (-14,133)	-17,746 ± 1,415 Ме= -18,050 -18,740 – (-16,700)	0,04 Z=1,992
	2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-16,124 ± 1,246 -16,100 17,300 – (-15,617)	-18,609 ± 1,617 Ме= -18,600 -19,582 – (-18,593)	0,01 Z=2,510

Деформация ЛЖ



Скорость деформации



Скорость деформации



- - Сегменты с повышением деформации, скорости деформации
- - Сегменты без изменения деформации, скорости деформации

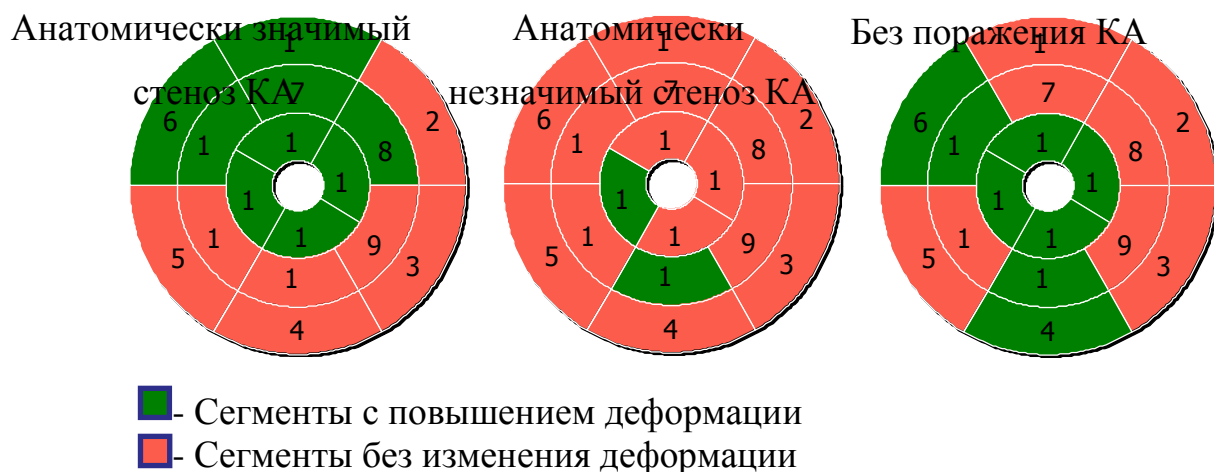
Сегменты с изменением деформации ЛЖ, скорости деформации в систолу и в раннюю диастолу в двухмерном режиме в продольном направлении при стресс-ЭхоКГ с добутамином у больных с поражением ПКА.

Рисунок 60 – Схема «бычий глаз»

У пациентов этой группы обнаружено увеличение скорости глобальной деформации в продольном направлении в систолу и раннюю диастолу на пике нагрузочной пробы. Также имело место укорочение времени до пика глобальной деформации и до пика скорости деформации в систолу и раннюю диастолу.

Не наблюдалось значимой динамики показателей глобальной деформации по окружности и в радиальном направлении у больных с поражением ПКА.

Нами была проанализирована динамика деформации ЛЖ в совокупности пациентов с наличием анатомически значимых стенозов КА (50% и более) независимо от локализации поражения. Выявлено повышение глобальной деформации ЛЖ на субмаксимальной ЧСС у пациентов, имевших стеноз КА 50% и более, при этом, данное повышение было обусловлено увеличением деформации в сегментах, указанных на рисунок 61. Следует отметить, что повышение глобальной деформации ЛЖ было обусловлено увеличением деформации в эндокардиальном и среднем слоях стенки ЛЖ, в то время как деформация эпикардиального слоя не изменялась.



Сегменты с изменением деформации ЛЖ в двухмерном режиме в продольном направлении при стресс-ЭхоКГ с добутамином у больных с анатомически значимым, незначимым поражением КА и без коронарного атеросклероза.

Рисунок 61 – Схема «бычий глаз»

Одновременно с повышением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении отмечалось увеличение скорости глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в систолу (рисунок 62) и в раннюю диастолу (рисунок 63) и укорочение времени до пика глобальной деформации, времени до максимальной скорости глобальной деформации ЛЖ в раннюю диастолу.

Не наблюдалось значимой динамики показателей глобальной деформации по окружности и в радиальном направлении в этой группе лиц.

У пациентов с анатомически незначимыми стенозами КА (менее 50%) не обнаружено динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (рисунок 63), выявлено увеличение скорости глобальной деформации в систолу и раннюю диастолу аналогично больным со степенью стеноза КА более 50% (рисунок 62, 63).

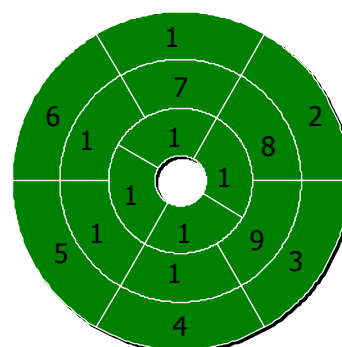
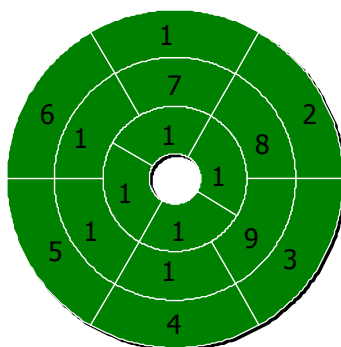
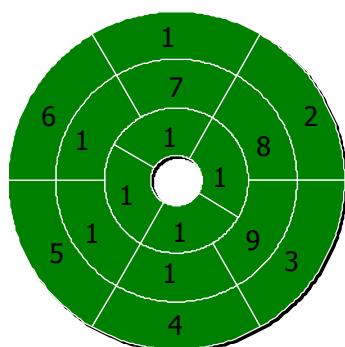
Анатомически значимый

Анатомически

Без поражения КА

стеноз КА

незначимый стеноз КА



- - Сегменты с повышением деформации
- - Сегменты без изменения деформации

Сегменты с изменением скорости деформации ЛЖ в систолу в двухмерном режиме в продольном направлении при стресс-ЭхоКГ с добутамином у больных с анатомически значимым, незначимым поражением КА и без коронарного атеросклероза.

Рисунок 62 – Схема «бычий глаз»

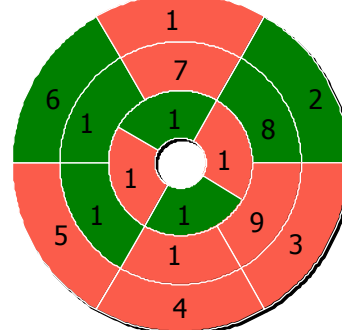
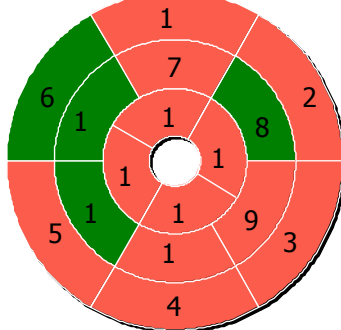
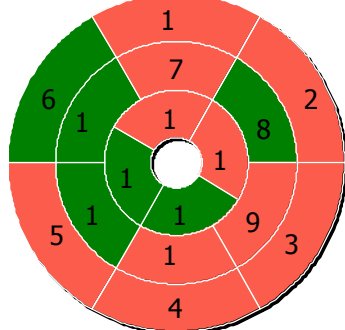
Анатомически значимый

Анатомически

Без поражения КА

стеноз КА

незначимый стеноз КА



- - Сегменты с повышением деформации
- - Сегменты без изменения деформации

Сегменты с изменением скорости деформации ЛЖ в раннюю диастолу в двухмерном режиме в продольном направлении при стресс-ЭхоКГ с добутамином у больных с анатомически значимым, незначимым поражением КА и без коронарного атеросклероза.

Рисунок 63 – Схема «бычий глаз»

Отмечалось укорочение времени до пика глобальной деформации ЛЖ, а также времени до максимальной скорости глобальной деформации ЛЖ в раннюю диастолу. Глобальная деформация ЛЖ по окружности и в радиальном направлении в данной группе пациентов не изменялась.

У пациентов без стенозов КА (ангиографически не измененные КА) не отмечено динамики глобальной деформации в продольном направлении. Время до ее пика уменьшалось, также как и время до максимальных значений скорости глобальной деформации в систолу и раннюю диастолу. Кроме того, выявлено повышение глобальной скорости деформации ЛЖ в систолу и в период ранней диастолы. Значимой динамики деформации по окружности и в радиальном направлении у пациентов данной группы не наблюдалось. Тем не менее, у этих пациентов увеличилась скорость глобальной деформации ЛЖ в радиальном направлении.

3.2.1 Деформация ЛЖ в двухмерном режиме (2D Strain) и режиме 4D Strain.

Сопоставление данных у практических здоровых лиц

В данный анализ включено 11 практически здоровых добровольцев, клиническая характеристика которых представлена в главе 2. В режиме 4D Strain значения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении составили $-13,545 \pm 1,036\%$ (Me= $-14,000\%$). Максимальные и минимальные значения каждого из 17 сегментов представлены в таблице 78. Следует отметить, что значения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в режиме 4D Strain были ниже значений глобальной деформации ЛЖ в этом направлении при оценке в двухмерном режиме ($-18,967 \pm 2,154\%$; Me= $-19,190\%$; $p < 0,001$). Наши данные согласуются с результатами исследования Muraru D. et al. Полученные средние значения деформации в режиме 4D Strain были аналогичны референсным значениям глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном направлении, по окружности и площади деформации, описанным в литературе:

- в продольном направлении от -17% до -21% (Me= -15%);
- по окружности от -17% до -20% (Me= -14%);
- площадь деформации от -31% до -36% (Me= -26%);
- в радиальном направлении от 47% до 59% (Me= 38%).

Стоит заметить, что средние значения деформации в радиальном направлении, по данным литературы, варьируют в достаточно широком пределе

Таблица 78 – Деформация каждого из 17 сегментов ЛЖ в продольном направлении в режиме 4D Strain в покое у практически здоровых добровольцев

Сегменты	M ± SD	Me	Минимальные и максимальные значения	Нижняя - Верхняя квартиль
1. Базальный передний	-17,363 ± 10,481	-15,000	-32,000 – (-6,000)	-32,000 – (-6,000)
2. Базальный передне-перегородочный	-9,000 ± 13,638	-8,000	-26,000 – 9,000	-26,000 – 9,000
3. Базальный задне-перегородочный	-9,545 ± 3,559	-9,000	-13,000 – (-5,000)	-13,000 – (-5,000)
4. Базальный задний	-12,181 ± 1,079	-12,000	-14,000 – (-11,000)	-13,000 – (-11,000)
5. Базальный задне-боковой	-11,636 ± 4,178	-13,000	-16,000 – (-4,000)	-14,000 – (-11,000)
6. Базальный передне-боковой	-14,000 ± 2,683	-16,000	-16,000 – (-10,000)	-16,000 – (-10,000)
7. Средний передний	-17,181 ± 4,332	-16,000	-23,000 – (-12,000)	-23,000 – (-12,000)
8. Средний передне-перегородочный	-14,000 ± 6,309	-13,000	-22,000 – (-6,000)	-22,000 – (-6,000)
9. Средний задне-перегородочный	-11,909 ± 4,504	-14,000	-17,000 – (-6,000)	-17,000 – (-6,000)
10. Средний задний	-14,818 ± 5,776	-18,000	-19,000 – (-4,000)	-19,000 – (-14,000)
11. Средний задне-боковой	-18,000 ± 6,971	-18,000	-26,000 – (-6,000)	-26,000 – (-16,000)
12. Средний передне-боковой	-16,636 ± 3,202	-17,000	-20,000 – (-12,000)	-20,000 – (-12,000)
13. Апикальный передний	-17,818 ± 4,143	-17,000	-24,000 – (-13,000)	-21,000 – (-13,000)
14. Апикальный перегородочный	-9,909 ± 5,467	-8,000	-16,000 – (-2,000)	-14,000 – (-2,000)
15. Апикальный задний	-6,272 ± 4,819	-8,000	-13,000 – (-1,000)	-11,000 – (-2,000)
16. Апикальный боковой	-14,363 ± 4,249	-17,000	-20,000 – (-10,000)	-18,000 – (-10,000)
17.Верхушечный	-6,181 ± 1,779	-6,000	-8,000 – (-3,000)	-8,000 – (-6,000)

Глобальная деформация ЛЖ в радиальном направлении в режиме 4D Strain составила $37,091 \pm 3,113\%$ ($Me=37,000\%$), по окружности $-14,364 \pm 0,809\%$ ($Me=-15,000\%$). Максимальные и минимальные значения деформации каждого из 17 сегментов в радиальном направлении и по окружности представлены в таблице 79 и таблице 80, соответственно.

Глобальная площадь деформации у практически здоровых лиц составила $-25,273 \pm 1,618\%$ ($Me= -25,000\%$). Значения площади деформации каждого сегмента ЛЖ приведены в таблице 9.

Не выявлено значимых различий глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном направлении и по окружности, площади деформации в режиме 4D strain между мужчинами и женщинами (рисунок 64).

Нами не было обнаружено половых различий в значениях глобальной деформации, тогда как Muraru D. et al. показали, что мужчины имели меньшие показатели продольной, радиальной деформации и площади деформации, чем женщины [231], хотя и не во всех возрастных группах.

Следует отметить, что значения глобальной деформации ЛЖ в режиме 4D strain не коррелировали с возрастом. Однако Xia J.Z. et al. [232] показали, что деформация ЛЖ в продольном направлении уменьшается с возрастом, а по окружности - увеличивается. Аналогичные данные были получены Kaku K. et al., которые выявили зависимость значений деформации в продольном, радиальном направлениях и по окружности с возрастом [233]. В отличие от публикаций Kaku K. et al. и Xia J.Z. et al. [232], возраст наших практически здоровых лиц был меньше, и группа была более однородной, размах в возрасте пациентов составлял 32-58 лет. В то время как в публикации Kaku K. et al. в анализ были включены лица в возрасте от 1 года до 88 лет. Расхождение результатов в описанных исследованиях могут быть объяснены разным количеством лиц, включенных в исследование, а также разными ультразвуковыми системами.

Таблица 79 – Глобальная деформация и деформация каждого из 17 сегментов ЛЖ в радиальном направлении в режиме 4D Strain в покое у практически здоровых добровольцев

Сегмент	M ± SD	Me	Минимальные и максимальные значения	Нижняя - Верхняя квартиль
1. Базальный передний	37,909 ± 18,700	47,000	9,000 – 51,000	9,000 – 51,000
2. Базальный передне-перегородочный	37,364 ± 14,382	39,000	17,000 – 53,000	17,000 – 53,000
3. Базальный задне-перегородочный	38,455 ± 8,202	34,000	29,000 – 50,000	33,000 – 50,000
4. Базальный задний	33,818 ± 8,364	34,000	22,000 – 42,000	22,000 – 42,000
5. Базальный задне-боковой	32,182 ± 11,488	35,000	11,000 – 46,000	33,000 – 36,000
6. Базальный передне-боковой	34,455 ± 3,751	35,000	29,000 – 38,000	32,000 – 38,000
7. Средний передний	46,546 ± 10,875	44,000	37,000 – 63,000	38,000 – 63,000
8. Средний предне-перегородочный	50,546 ± 19,117	47,000	29,000 – 76,000	29,000 – 76,000
9. Средний задне-перегородочный	44,546 ± 5,502	44,000	38,000 – 52,000	38,000 – 52,000
10. Средний задний	34,636 ± 13,276	42,000	16,000 – 50,000	25,000 – 44,000
11. Средний задне-боковой	42,091 ± 15,043	49,000	13,000 – 52,000	36,000 – 52,000
12. Средний передне-боковой	41,727 ± 7,185	43,000	29,000 – 48,000	36,000 – 48,000
13. Апикальный передний	45,727 ± 9,509	47,000	33,000 – 56,000	33,000 – 53,000
14. Апикальный перегородочный	26,273 ± 10,537	30,000	11,000 – 39,000	11,000 – 31,000
15. Апикальный задний	13,091 ± 9,027	19,000	2,000 – 25,000	2,000 – 21,000
16. Апикальный боковой	34,000 ± 8,933	35,000	21,000 – 46,000	30,000 – 45,000
17. Верхушечный	17,727 ± 13,675	13,000	6,000 – 37,000	6,000 – 37,000

Таблица 80 – Деформация ЛЖ по окружности в режиме 4D Strain в покое у практически здоровых добровольцев

Сегмент	M ± SD	Me	Минимальные и максимальные значения	Нижняя - Верхняя квартиль
1. Базальный передний	-10,818 ± 8,542	-5,000	-21,000 – (-2,000)	-20,000 – (-2,000)
2. Базальный передне-перегородочный	-18,091 ± 5,243	-21,000	-22,000 – (-10,000)	-22,000 – (-10,000)
3. Базальный задне-перегородочный	-19,455 ± 7,326	-17,000	-29,000 – (-11,000)	-29,000 – (-4,000)
4. Базальный задний	-14,182	-14,000	-19,000 – (-8,000)	-18,000 – (-8,000)
5. Базальный задне-боковой	-13,455 ± 3,882	-13,000	-18,000 – (-7,000)	-16,000 – (-11,000)
6. Базальный передне-боковой	-11,182 ± 6,063	-1,000	-19,000 – (-5,000)	-19,000 – (-5,000)
7. Средний передний	-17,091 ± 2,809	-17,000	-20,000 – (-12,000)	-20,000 – (-17,000)
8. Средний предне-перегородочный	-21,727 ± 4,361	-23,000	-27,000 – (-17,000)	-27,000 – (-17,000)
9. Средний задне-перегородочный	-20,818 ± 2,714	-22,000	-23,000 – (-16,000)	-23,000 – (-17,000)
10. Средний задний	-11,909 ± 7,354	-14,000	-19,000 – (-2,000)	19,000 – (-2,000)
11. Средний задне-боковой	-13,182 ± 4,665	-12,000	-18,000 – (-6,000)	-18,000 – (-11,000)
12. Средний передне-боковой	-13,909 ± 5,683	-12,000	-20,000 – (-5,000)	-20,000 – (-11,000)
13. Апикальный передний	-15,909 ± 4,011	-15,000	-21,000 – (-11,000)	-21,000 – (-13,000)
14. Апикальный перегородочный	-11,455 ± 2,979	-11,000	-16,000 – (-8,000)	-13,000 – (-8,000)
15. Апикальный задний	-5,636 ± 4,032	-7,000	-11,000 – 0,000	-9,000 – 0,000
16. Апикальный боковой	-12,000 ± 3,975	-14,000	-17,000 – (-8,000)	-16,000 – (-8,000)
17. Верхушечный	-5,364 ± 8,958	-3,000	-18,000 – 3,000	-18,000 – 3,000

Таблица 81 – Площадь деформации ЛЖ в режиме 4D Strain в покое у практически здоровых добровольцев

Сегмент	M ± SD	Me	Минимальные и максимальные значения	Нижняя - Верхняя квартиль
1. Базальный передний	-25,364 ± 11,174	-31,000	-33,000 – (-8,000)	-32,000 – (-8,000)
2. Базальный передне-перегородочный	-25,727 ± 7,951	-28,000	-33,000 – (-14,000)	-33,000 – (-14,000)
3. Базальный задне-перегородочный	-26,546 ± 4,634	-24,000	-33,000 – (-22,000)	-33,000 – (-23,000)
4. Базальный задний	-24,091 ± 4,784	-25,000	-28,000 – (-17,000)	-28,000 – (-17,000)
5. Базальный задне-боковой	-22,909 ± 6,934	-24,000	-31,000 – (-10,000)	-25,000 – (-23,000)
6. Базальный передне-боковой	-22,909 ± 4,369	-26,000	-27,000 – (-17,000)	-27,000 – (-17,000)
7. Средний передний	-30,455 ± 4,275	-29,000	-37,000 – (-27,000)	-37,000 – (-27,000)
8. Средний предне-перегородочный	-32,455 ± 8,430	-32,000	-43,000 – (-22,000)	-43,000 – (-22,000)
9. Средний задне-перегородочный	-30,000 ± 2,049	-31,000	-32,000 – (-27,000)	-32,000 – (-27,000)
10. Средний задний	-24,727 ± 7,682	-30,000	-33,000 – (-13,000)	-30,000 – (-20,000)
11. Средний задне-боковой	-28,727 ± 8,979	-33,000	-34,000 – (-11,000)	-34,000 – (-27,000)
12. Средний передне-боковой	-27,818 ± 3,157	-29,000	-31,000 – (-22,000)	-29,000 – (-26,000)
13. Апикальный передний	-30,091 ± 4,369	-31,000	-35,000 – (-24,000)	-33,000 – (-24,000)
14. Апикальный перегородочный	-19,636 ± 7,103	-23,000	-27,000 – (-9,000)	-23,000 – (-9,000)
15. Апикальный задний	-10,636 ± 7,325	-16,000	-20,000 – (-1,000)	-16,000 – (-1,000)
16. Апикальный боковой	-23,273 ± 4,839	-23,000	-30,000 – (-16,000)	-29,000 – (-22,000)
17. Верхушечный	-6,091 ± 9,554	-1,000	-19,000 – 2,000	-19,000 – (-1,000)

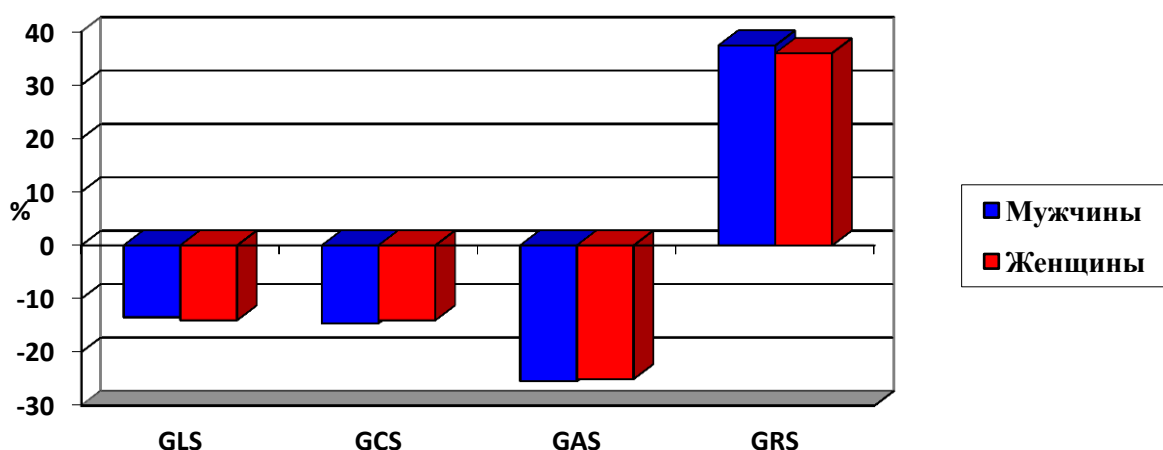


Рисунок 64 – Средние значения глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном направлении и площадь деформации у практически здоровых добровольцев мужского и женского пола

3.2.2 Внутрисердечная гемодинамика и деформация в двухмерном режиме и режиме 4D Strain в покое и при добутаминовом тесте

У практически здоровых лиц выявлена корреляционная связь КДО и КСО с показателями деформации ЛЖ в режиме 4D strain по окружности, в радиальном направлении и площади деформации ЛЖ (таблица 82).

Таблица 82 – Корреляционные связи показателей внутрисердечной гемодинамики с деформацией ЛЖ в режиме 4D strain у практически здоровых лиц

Показатель	Деформация ЛЖ	r	p
КДО	4D GLS%	-0,333	0,316
	4D GCS%	-0,771	0,005
	4D GAS%	-0,688	0,019
	4D GRS%	0,800	0,003
КСО	4D GLS%	-0,421	0,197
	4D GCS%	-0,880	0,0003
	4D GAS%	-0,730	0,0106
	4D GRS%	0,963	0,000002

Как видно из данной таблицы, более тесная связь глобальной деформации по окружности и в радиальном направлении, площади деформации отмечалась для КСО по сравнению с коэффициентами корреляции с КДО.

Однако при субмаксимальной ЧСС вышеуказанные связи отсутствовали, и была обнаружена связь глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении с КДО ($r = -0,86$; $p = 0,0007$) и КСО ($r = -0,61$; $p = 0,04$).

Изменения показателей внутрисердечной гемодинамики коррелировали со степенью изменения глобальной деформации ЛЖ в режиме 4D strain в продольном направлении (таблица 83).

Таблица 83 – Корреляционные связи изменения внутрисердечной гемодинамики с динамикой глобальной деформации ЛЖ в режиме 4D Strain у практически здоровых лиц

Показатель	Деформация ЛЖ	r	p
ΔКДО	Δ4D GLS%	0,857	0,0007
	Δ4D GCS%	-0,514	0,105
	Δ4D GAS%	0,571	0,066
	Δ4D GRS%	0,571	0,066
ΔКСО	Δ4D GLS%	0,857	0,0007
	Δ4D GCS%	-0,428	0,188
	Δ4D GAS%	0,333	0,316
	Δ4D GRS%	0,333	0,316

Иная закономерность была выявлена у пациентов с ИБС. В покое глобальная деформация 4D Strain не зависела от показателей внутрисердечной гемодинамики, за исключением площади деформации ЛЖ, для которой была выявлена слабая корреляционная связь ($r = -0,34$; $p = 0,03$). (Таблица 84). На высоте пробы с добутамином связи между КДО, КСО и деформацией ЛЖ в режиме 4D strain не наблюдалось.

Таблица 84 – Корреляционные связи показателей внутрисердечной гемодинамики с деформацией ЛЖ в режиме 4D Strain у больных ИБС

Показатель	Деформация ЛЖ	r	p
КДО	4D GLS%	0,208	0,214
	4D GCS%	0,187	0,274
	4D GAS%	0,250	0,134
	4D GRS%	-0,238	0,154
КСО	4D GLS%	0,288	0,082
	4D GCS%	0,281	0,095
	4D GAS%	0,342	0,038
	4D GRS%	-0,312	0,059

Изменения КСО на нагрузку коррелировали с изменением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, но значение корреляционной связи ниже по сравнению с коэффициентом корреляции у практически здоровых лиц (таблица 85).

Таблица 85 – Корреляционные связи изменения внутрисердечной гемодинамики с динамикой глобальной деформации ЛЖ в режиме 4D strain у больных ИБС

Показатель	Деформация ЛЖ	r	p
ΔКДО	Δ4D GLS%	-0,107	0,659
	Δ4D GCS%	0,314	0,190
	Δ4D GAS%	0,141	0,575
	Δ4D GRS%	0,149	0,542
ΔКСО	Δ4D GLS%	-0,563	0,012
	Δ4D GCS%	-0,103	0,673
	Δ4D GAS%	-0,292	0,239
	Δ4D GRS%	-0,350	0,141

3.2.3 Сопоставление значений глобальной деформации ЛЖ в двухмерном режиме и в режиме 4D Strain у практически здоровых лиц при субмаксимальной ЧСС (пробе с добутамином)

В отличие от динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме, в режиме 4D Strain глобальная деформация ЛЖ у практически здоровых лиц не изменялась при субмаксимальной ЧСС.

На пике нагрузочной пробы у практически здоровых добровольцев отмечалось увеличение деформации ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме средних и верхушечных сегментов МЖПп, боковой, нижней стенок ЛЖ, верхушечных сегментов

передней, задней стенок и МЖП, а также базального сегмента МЖП. В результате этих изменений наблюдалось увеличение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении. При этом увеличение продольной деформации наблюдалось в эндокардиальном, среднем и эпикардиальном слоях стенки ЛЖ.

При анализе в режиме 4D Strain наблюдалось снижение деформации в продольном направлении в средних сегментах передней, боковой стенки, МЖП, а также верхушечном сегменте передней стенки ЛЖ (таблицы 86 – 89).

Не наблюдалось значимой динамики показателей глобальной деформации ЛЖ в радиальном направлении и по окружности, как в двухмерном режиме, так и в режиме 4D Strain.

Таким образом, в группе практически здоровых добровольцев глобальная деформация ЛЖ, измеренная в режиме 4D Strain, не претерпевает значимых изменений на пике инотропной стимуляции, хотя и наблюдалось снижение показателей деформации в продольном, радиальном направлении и по окружности в отдельных сегментах ЛЖ.

Наблюдаемое нами увеличение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме согласуется с данными дитературы, в частности, с Doucende G. et al., которые провели исследование глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении у практически здоровых добровольцев во время проведения теста с физической нагрузкой [234].

В эксперименте на мышях с использованием МРТ с разметкой миокарда было показано увеличение деформации по окружности на пике добутаминовой пробы, а также повышение деформации в радиальном направлении на уровне базальных сегментов [235]. В нашем исследовании мы не получили динамики радиальной деформации и деформации по окружности ни в двухмерном режиме, ни в режиме 4D Strain.

Таблица 86 – Деформация ЛЖ в продольном направлении в режиме 4D strain в покое и на пике нагрузочной пробы у практически здоровых добровольцев

Сегменты	Покой	Добутамин	p
	M ± SD; Me; Нижняя - Верхняя квартиль	M ± SD; Me; Нижняя - Верхняя квартиль	
1	2	3	4
GLS%	-13,545 ± 1,036 Me= -14,000 -14,000 – (-13,000)	-9,818 ± 4,534 Me= -9,000 -14,000 – (-5,000)	
1. Базальный передний	-17,363 ± 10,481 Me= -15,000 -32,000 – (-6,000)	-10,818 ± 7,574 Me= -15,000 -16,000 – (-11,000)	

Продолжение таблицы 86			
2. Базальный передне-перегородочный	-9,000 ± 13,638 Me= -8,000 -26,000 – 9,000	-9,777 ± 5,761 Me= -7,000 -16,000 – (-5,000)	
3. Базальный задне-перегородочный	-9,545 ± 3,559 Me= -9,000 -13,000 – (-5,000)	-10,818 ± 7,400 Me= -8,000 -14,000 – (-7,000)	
4. Базальный задний	-12,181 ± 1,079 Me= -12,000 -13,000 – (-11,000)	-11,636 ± 7,352 Me= -7,000 -20,000 – (-5,000)	
5. Базальный задне-боковой	-11,636 ± 4,178 Me= -13,000 -14,000 – (-11,000)	-10,091 ± 8,129 Me= -7,000 -22,000 – (-5,000)	
6. Базальный передне-боковой	-14,000 ± 2,683 Me= -16,000 -16,000 – (-10,000)	-13,818 ± 8,635 Me= -15,000 -24,000 – (-2,000)	
7. Средний передний	-17,181 ± 4,332 Me= -16,000 -23,000 – (-12,000)	-5,545 ± 9,554 Me= -1,000 -10,000 – 4,000	0,007 Z=2,667
8. Средний предне-перегородочный	-14,000 ± 6,309 Me= -13,000 -22,000 – (-6,000)	-9,111 ± 12,404 Me= -11,000 -22,000 – (-1,000)	
9. Средний задне-перегородочный	-11,909 ± 4,504 Me= -14,000 -17,000 – (-6,000)	-4,333 ± 5,568 Me= -6,000 -9,000 – (-4,000)	0,02 Z=2,201
10. Средний задний	-14,818 ± 5,776 Me= -18,000 -19,000 – (-14,000)	-7,272 ± 7,016 Me= -7,000 -10,000 – (-7,000)	
11. Средний задне-боковой	-18,000 ± 6,971 Me= -18,000 -26,000 – (-16,000)	-11,818 ± 9,141 Me= -14,000 -21,000 – (-9,000)	
12. Средний передне-боковой	-16,636 ± 3,202 Me= -17,000 -20,000 – (-12,000)	-10,272 ± 7,849 Me= -9,000 -19,000 – (-3,000)	0,007 Z=2,666
13. Апикальный передний	-17,818 ± 4,143 Me= -17,000 -21,000 – (-13,000)	-14,000 ± 6,527 Me= -17,000 -17,000 – (-4,000)	0,01 Z=2,380
14. Апикальный перегородочный	-9,909 ± 5,467 Me= -8,000 -14,000 – (-2,000)	-7,545 ± 3,174 Me= -8,000 -10,000 – (-4,000)	
15. Апикальный задний	-6,272 ± 4,819 Me= -8,000 -11,000 – (-2,000)	-5,545 ± 3,236 Me= -7,000 -9,000 – (-1,000)	
16. Апикальный боковой	-14,363 ± 4,249 Me= -17,000 -18,000 – (-10,000)	-10,818 ± 5,947 Me= -13,000 -16,000 – (-2,000)	
17.Верхушечный	-6,181 ± 1,779 Me= -6,000 -8,000 – (-6,000)	-6,181 ± 11,286 Me= -1,000 -15,000 – 0,0000	

Таблица 87 – Деформация ЛЖ по окружности в режиме 4D Strain в покое и на пике нагрузочной пробы у практически здоровых добровольцев

Сегменты	Покой	Добутамин	p
	М ± SD; Me; Нижняя - Верхняя квартиль	М ± SD; Me; Нижняя - Верхняя квартиль	
1	2	3	4
GCS%	-14,364 ± 0,809 Me= -15,00 -15,000 – (-14,000)	-16,546 ± 4,145 Me= -16,00 -18,000 – (-12,000)	
1. Базальный передний	-10,818 ± 8,542 Me= -5,000 -20,000 – (-2,000)	-13,546 ± 11,012 Me= -14,000 -27,000 – (-1,000)	
2. Базальный передне-перегородочный	-18,091 ± 5,243 Me= -21,000 -22,000 – (-10,00)	-11,333 ± 5,000 Me= -12,000 -16,000 – (-5,000)	0,007 Z=2,666
3. Базальный задне-перегородочный	-19,455 ± 7,326 Me= -17,000 -29,000 – (-4,000)	-23,091 ± 7,489 Me= -19,000 -26,000 – (-17,000)	
4. Базальный задний	-14,182 Me= -14,000 -18,000 – (-8,000)	-18,636 ± 5,519 Me= -21,000 -24,000 – (-12,000)	
5. Базальный задне-боковой	-13,455 ± 3,882 Me= -13,000 -16,000 – (-11,000)	-16,273 ± 6,182 Me= -21,000 -22,000 – (-11,000)	
6. Базальный передне-боковой	-11,182 ± 6,063 Me= -1,000 -19,000 – (-5,000)	-14,273 ± 7,604 Me= -15,000 -24,000 – (-8,000)	
7. Средний передний	-17,091 ± 2,809 Me= -17,000 -20,000 – (-17,000)	-14,546 ± 7,118 Me= -12,000 -25,000 – (-9,000)	
8. Средний предне-перегородочный	-21,727 ± 4,361 Me= -23,000 -27,000 – (-17,000)	-19,556 ± 8,791 Me= -24,000 -24,000 – (-9,000)	
9. Средний задне-перегородочный	-20,818 ± 2,714 Me= -22,000 -23,000 – (-17,000)	-19,889 ± 7,897 Me= -21,000 -21,000 – (-12,000)	
10. Средний задний	-11,909 ± 7,354 Me= -14,000 19,000 – (-2,000)	-20,455 ± 7,673 Me= -20,000 -31,000 – (-12,000)	0,009 Z=2,578
11. Средний задне-боковой	-13,182 ± 4,665 Me= -12,000 -18,000 – (-11,000)	-21,000 ± 8,049 Me= -24,000 -31,000 – (-14,000)	0,009 Z=2,578
12. Средний передне-боковой	-13,909 ± 5,683 Me= -12,000 -20,000 – (-11,000)	-14,636 ± 5,045 Me= -15,000 -18,000 – (-9,000)	
13. Апикальный передний	-15,909 ± 4,011 Me= -15,000 -21,000 – (-13,000)	-14,364 ± 9,922 Me= -12,000 -19,000 – (-3,000)	
14. Апикальный перегородочный	-11,455 ± 2,979 Me= -11,000 -13,000 – (-8,000)	-16,091 ± 7,674 Me= -14,000 -17,000 – (-10,000)	
15. Апикальный задний	-5,636 ± 4,032 Me= -7,000 -9,000 – 0,000	-15,546 ± 7,607 Me= -14,000 -22,000 – (-11,000)	0,01 Z=2,497
16. Апикальный боковой	-12,000 ± 3,975 Me= -14,000 -16,000 – (-8,000)	-13,727 ± 4,649 Me= -13,000 -20,000 – (-10,000)	

Продолжение таблицы 87		
17.Верхушечный	-5,364 ± 8,958 Me= -3,000 -18,000 – 3,000	-7,636 ± 12,249 Me= -8,000 -14,000 – 0,000

Таблица 88 – Площадь деформации ЛЖ в режиме 4D Strain в покое и на пике нагрузочной пробы у практически здоровых добровольцев

Сегмент	Покой	Добутамин	p
	M ± SD; Me; Нижняя - Верхняя квартиль	M±SD; Me; Нижняя - Верхняя квартиль	
1	2	3	4
GAS%	-25,273 ± 1,618 Me= -25,000 -26,000 – (-25,000)	-24,273 ± 3,823 Me= -24,000 -29,000 – (-20,000)	
1. Базальный передний	-25,364 ± 11,174 Me= -31,000 -32,000 – (-8,000)	-20,818 ± 10,048 Me= -15,000 -35,000 – (-13,000)	
2. Базальный передне-перегородочный	-25,727 ± 7,951 Me= -28,000 -33,000 – (-14,000)	-18,667 ± 8,231 Me= -19,000 -28,000 – (-9,000)	
3. Базальный задне-перегородочный	-26,546 ± 4,634 Me= -24,000 -33,000 – (-23,000)	-31,000 ± 7,071 Me= -32,000 -38,000 – (-21,000)	
4. Базальный задний	-24,091 ± 4,784 Me= -25,000 -28,000 – (-17,000)	-26,546 ± 6,743 Me= -26,000 -34,000 – (-24,000)	
5. Базальный задне-боковой	-22,909 ± 6,934 Me= -24,000 -25,000 – (-23,000)	-23,909 ± 11,004 Me= -28,000 -37,000 – (-16,000)	
6. Базальный передне-боковой	-22,909 ± 4,369 Me= -26,000 -27,000 – (-17,000)	-25,091 ± 11,640 Me= -22,000 -42,000 – (-16,000)	
7. Средний передний	-30,455 ± 4,275 Me= -29,000 -37,000 – (-27,000)	-18,636 ± 12,964 Me= -10,000 -32,000 – (-6,000)	0,01 Z=2,401
8. Средний предне-перегородочный	-32,455 ± 8,430 Me= -32,000 -43,000 – (-22,000)	-26,889 ± 10,105 Me= -24,000 -40,000 – (-19,000)	0,007 Z=2,666
9. Средний задне-перегородочный	-30,000 ± 2,049 Me= -31,000 -32,000 – (-27,000)	-23,222 ± 4,295 Me= -25,000 -25,000 – (-19,000)	0,007 Z=2,666

Продолжение таблицы 88			
10. Средний задний	-24,727 ± 7,682 Me= -30,000 -30,000 – (-20,000)	-26,000 ± 7,183 Me= -26,000 -34,000 – (-18,000)	
11. Средний задне-боковой	-28,727 ± 8,979 Me= -33,000 -34,000 – (-27,000)	-29,636 ± 7,183 Me= -36,000 -40,000 – (-26,000)	
12. Средний передне-боковой	-27,818 ± 3,157 Me= -29,000 -29,000 – (-26,000)	-22,182 ± 9,714 Me= -21,000 -33,000 – (-10,000) -	
13. Апикальный передний	-30,091 ± 4,369 Me= -31,000 -33,000 – (-24,000)	-25,636 ± 12,839 Me= -28,000 -32,000 – (-7,000)	
14. Апикальный перегородочный	-19,636 ± 7,103 Me= -23,000 -23,000 – (-9,000)	-22,364 ± 6,889 Me= -19,000 -22,000 – (-18,000)	
15. Апикальный задний	-10,636 ± 7,325 Me= -16,000 -16,000 – (-1,000)	-20,000 ± 6,213 Me= -21,00 -23,000 – (-16,000)	0,007 Z=2,667
16. Апикальный боковой	-23,273 ± 4,839 Me= -23,000 -29,000 – (-22,000)	-21,727 ± 6,900 Me= -23,000 -28,000 – (-12,000)	
17.Верхушечный	-6,091 ± 9,554 Me= -1,000 -19,000 – (-1,000)	-10,000 ± 21,156 Me= -8,000 -26,000 – (-4,000)	

Таблица 89 – Глобальная деформация ЛЖ в режиме 4D Strain в радиальном направлении в покое, на пике нагрузочной пробы у практически здоровых добровольцев

Сегмент	Покой	Добутамин	p
	M ± SD; Me; Нижняя - Верхняя квартиль	M±SD; Me; Нижняя - Верхняя квартиль	
1	2	3	4
GRS%	37,091 ± 3,113 Me= 37,000 36,000 – 39,000	36,727 ± 7,577 Me= 35,000 29,000 – 46,000	
1. Базальный передний	37,909 ± 18,700 47,000 9,000 – 51,000	31,727 ± 21,637 Me= 20,000 15,000 – 64,000	
2. Базальный передне-перегородочный	37,364 ± 14,382 Me= 39,000 17,000 – 53,000	29,111 ± 13,624 Me= 37,000 11,000 – 39,000	

Продолжение таблицы 89			
3. Базальный задне-перегородочный	38,455 ± 8,202 Me= 34,000 33,000 – 50,000	47,546 ± 13,714 Me= 48,000 29,000 – 62,000	
4. Базальный задний	33,818 ± 8,364 Me= 34,000 22,000 – 42,000	38,455 ± 11,716 Me= 37,000 32,000 – 53,000	
5. Базальный задне-боковой	32,182 ± 11,488 Me= 35,000 33,000 – 36,000	34,727 ± 19,529 Me= 40,000 19,000 – 60,000	
6. Базальный передне-боковой	34,455 ± 3,751 Me=35,000 32,000 – 38,000	38,364 ± 22,927 Me= 31,000 20,000 – 73,000	
7. Средний передний	46,546 ± 10,875 Me= 44,000 38,000 – 63,000	27,182 ± 20,639 Me= 12,000 8,000 – 49,000	0,007 Z=2,401
8. Средний предне-перегородочный	50,546 ± 19,117 Me= 47,000 29,000 – 76,000	40,778 ± 22,315 Me= 33,000 23,000 – 70,000	0,007 Z=2,666
9. Средний задне-перегородочный	44,546 ± 5,502 Me= 44,000 38,000 – 52,000	31,667 ± 7,211 Me= 33,000 25,000 – 35,000	0,007 Z=2,666
10. Средний задний	34,636 ± 13,276 Me= 42,000 25,000 – 44,000	36,909 ± 13,065 Me= 36,000 23,000 – 53,000	
11. Средний задне-боковой	42,091 ± 15,043 Me= 49,000 36,000 – 52,000	45,909 ± 20,997 Me= 58,000 35,000 – 67,000	
12. Средний передне-боковой	41,727 ± 7,185 Me= 43,000 36,000 – 48,000	31,727 ± 15,505 Me= 27,000 13,000 – 50,000	0,007 Z=2,666
13. Апикальный передний	45,727 ± 9,509 Me= 47,000 33,000 – 53,000	40,364 ± 23,737 Me= 39,000 9,000 – 50,000	
14. Апикальный перегородочный	26,273 ± 10,537 Me= 30,000 11,000 – 31,000	31,091 ± 13,546 Me= 24,000 23,000 – 30,000	
15. Апикальный задний	13,091 ± 9,027 Me= 19,000 2,000 – 21,000	26,818 ± 9,174 Me= 29,000 20,000 – 30,000	0,007 Z=2,667
16. Апикальный боковой	34,000 ± 8,933 Me= 35,000 30,000 – 45,000	31,727 ± 12,451 Me= 36,000 14,000 – 43,000	
17.Верхушечный	17,727 ± 13,675 Me= 13,000 6,000 – 37,000	24,455 ± 38,336 Me= 15,000 1,000 – 41,000	

3.2.4 Динамика деформации ЛЖ в режиме 4D Strain при добутаминовом тесте

При оценке деформации в режиме 4D Strain оптимальные изображения, доступные для анализа, были получены у 68 пациентов с промежуточной претестовой вероятностью ИБС. Из них, поражение ПНА выявлено у 17 лиц, значимые стенозы ПКА обнаружены у

14 больных, ОА – у 10 пациентов. Двухсосудистое поражение КА имело место у 3 пациентов.

По данным инвазивной КАГ или мультиспиральной компьютерной КАГ, стенозы в КА были выявлены у 34 пациентов. Из них, 18 больных имели анатомически значимый коронарный атеросклероз (стеноз 50% и более). При этом у 3 больных был обнаружен значимый стеноз ствола ЛКА, у 11 больных – ПНА, у 7- ПКА, у 8 –ОА. У шести больных наблюдалось двухсосудистое поражение коронарного русла, у двоих – трехсосудистое. У остальных 16 пациентов с коронарным атеросклерозом, поражение КА было менее 50%.

Адекватное для анализа изображение в режиме 4D Strain на высоте пробы с добутином было получено у 67 пациентов. Один пациент был исключен из анализа из-за недостаточно оптимальной визуализации границ эндокарда.

Исходные значения глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном направлении, по окружности, а также площадь деформации представлены в таблице 90. Как видно из таблицы, значения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении у пациентов с анатомически незначимым атеросклерозом КА (менее 50%), были ниже по сравнению с практически здоровыми добровольцами. У пациентов с анатомически значимым (более 50%) поражением коронарного русла наблюдалось снижение глобальной деформации по окружности относительно практически здоровых лиц. Не выявлено значимых различий значений глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном направлениях, по окружности, площади деформации в режиме 4D Strain между пациентами со значимым и незначимым атеросклерозом КА.

Таблица 90 – Глобальная деформация ЛЖ в режиме 4D Strain у больных с анатомически значимым и незначимым стенозом КА в покое

Показатели	Группы больных	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальные - максимальные значения	Различия по Mann-Whitney U test (U, Z _{adj} ; p)
GLS, %	1. Стеноз КА ≥50% (n=18) 2. Стеноз КА <50% (n=16) 3. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-11,294 ± 3,704 -10,750 ± 4,155 -13,546 ± 1,036	-11,000 -9,000 -14,000	-15,000 – (-8,000) -13,000 – (-8,000) -14,000 – (-13,000)	-17,000 – (-6,000) -20,000 – (-6,000) -15,000 – (-12,000)	U _{2,3} =40,000 Z _{adj 2,3} =2,359 p = 0,01
GCS, %	1. Стеноз КА ≥50% (n=18) 2. Стеноз КА <50% (n=16) 3. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-17,647 ± 4,689 -15,333 ± 4,483 -14,364 ± 0,809	-18,000 -15,000 -15,000	-22,000 – (-15,000) -19,000 – (-12,000) -15,000 – (-14,000)	-25,000 – (-21,000) -23,000 – (-9,000) -15,000 – (-13,000)	U _{1,3} =46,000 Z _{adj 1,3} = -2,234 p = 0,02
GAS, %	1. Стеноз КА ≥50% (n=18) 2. Стеноз КА <50% (n=16) 3. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-25,411 ± 6,155 -23,375 ± 6,109 -25,273 ± 1,618	-26,000 -22,500 -25,000	-28,000 – (-21,000) -28,500 – (-19,000) -26,000 – (-25,000)	-35,000 – (-14,000) -34,000 – (-14,000) -28,000 – (-23,000)	
GRS, %	1. Стеноз КА ≥50% (n=18) 2. Стеноз КА <50% (n=16) 3. Практически здоровые добровольцы (n=11)	40,000 ± 13,416 35,625 ± 11,899 37,091 ± 3,113	40,000 34,000 37,000	28,000 – 44,000 27,000 – 45,500 36,000 – 39,000	19,000 – 63,000 17,000 – 56,000 32,000 – 41,000	

Не выявлено различий значений глобальной деформации ЛЖ в продольном, радиальном направлениях, по окружности, площади деформации в режиме 4D Strain между мужчинами и женщинами (таблица 91).

Таблица 91 – Глобальная деформация ЛЖ в режиме 4D Strain у мужчин и женщин с ИБС

Показатели	Группы больных	M ± SD	Me	Нижняя – Верхняя квартиль	Минимальные - максимальные значения
1	2	3	4	5	6
GLS, %	Мужчины (n=30)	-9,367 ± 3,068	-9,000	-11,000 – (-8,000)	-16,000 – (-3,000)
	Женщины (n=14)	-11,286 ± 4,268	-11,000	-22,000 – (-12,000)	-25,000 – (-4,000)
GCS, %	Мужчины (n=30)	-16,000 ± 4,291	-15,000	-19,000 – (-13,000)	-25,000 – (-9,000)
	Женщины (n=14)	-16,357 ± 6,428	-17,000	-22,000 – (-12,000)	-25,000 – (-4,000)
GAS, %	Мужчины (n=30)	-22,800 ± 5,542	-22,000	-27,000 – (-19,000)	-34,000 – (-11,000)
	Женщины (n=14)	-23,857 ± 7,950	-24,500	-30,000 – (-20,000)	-30,000 – (-20,000)
GRS, %	Мужчины (n=30)	34,833 ± 11,302	32,500	27,000 – 42,000	17,000 – 63,000
	Женщины (n=14)	37,928 ± 15,538	40,500	29,000 – 48,000	7,000 – 60,000

3.2.5 Деформация ЛЖ в режиме 4D Strain у практически здоровых лиц и у пациентов с ИБС с изолированным поражением КА

Выявлено, что в покое глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении статистически значимо не различалась между практически здоровыми лицами и больными с поражением ПНА. При пробе с добутамином деформация в продольном направлении снижалась у пациентов со стенозом ПНА, тогда как изменений ее у практически здоровых лиц не обнаружено. Если в покое глобальная деформация по окружности, радиальном направлении, площадь деформации не различалась в обеих группах, то на высоте добутаминального теста была выявлена разнонаправленная реакция. У здоровых лиц глобальная деформация по окружности, в радиальном направлении и площадь деформации не изменились. У больных с поражением ПНА глобальная деформация по окружности и в радиальном направлении снизились, глобальная площадь деформации уменьшилась (таблица 92).

Таблица 92 – Глобальная деформация ЛЖ в режиме 4D Strain у больных со значимым поражением ПНА и практически здоровых добровольцев

Показатели	Группы больных	Покой	Добутамин	p	Различия по Mann-Whitney U test (U, Z _{adj} ; p)
		M ± SD Me Нижняя – Верхняя квартиль	M ± SD Me Нижняя – Верхняя квартиль		
1	2	3	4	5	6
GLS, %	1. Стеноз ПНА (n=17) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-11,150 ± 3,957 Me= -11,000 -15,000 – (-8,000) -13,546 ± 1,036 -14,000 -14,000 – (-13,000)	-8,000 ± 2,943 Me= -7,500 -9,000 – (-7,000) -9,818 ± 4,535 Me= -9,000 -14,000 – (-5,000)	0,01 Z=2,497	
GCS, %	1. Стеноз ПНА (n=17) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-16,600 ± 5,125 Me= -16,500 -22,000 – (-12,000) -14,364 ± 0,809 -15,000 -15,000 – (-14,000)	-13,300 ± 3,743 Me= -12,000 -16,000 – (-11,000) -16,546 ± 4,156 Me= -16,000 -18,000 – (-12,000)	0,02 Z=2,192	
GAS, %	1. Стеноз ПНА (n=17) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-24,200 ± 6,546 Me= -25,000 -28,000 – (-18,000) -25,273 ± 1,618 -25,000 -26,000 – (-25,000)	-19,222 ± 5,629 Me= -18,000 -20,000 – (-15,000) -24,273 ± 3,824 Me= -24,000 -29,000 – (-20,000)	0,02 Z=2,310	U _{ДБ} =21,500 Z _{adj ДБ} =2,305 p = 0,021

Продолжение таблицы 92

1	2	3	4	5	6
GRS, %	1. Стеноз ПНА (n=17)	37,600 ± 13,849 Me= 38,500 25,000 – 44,000	28,300 ± 9,416 Me= 26,000 22,000 – 30,000	0,01 Z=2,497	U _{ДБ} =27,000 Z _{adj ДБ} =-2,151 p = 0,03
	2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	37,091 ± 3,113 37,000 36,000 – 39,000	36,727 ± 7,577 Me= 35,000 29,500 – 46,000		

Таблица 93 – Глобальная деформация ЛЖ в режиме 4D Strain у больных со значимым поражением ОА и практически здоровых добровольцев

Показатели	Группы больных	Покой	Добутамин	p	Различия по Mann-Whitney U test (U, Z _{adj} ; p)
		M ± SD Me Нижняя – Верхняя квартиль	M ± SD Me Нижняя – Верхняя квартиль		
1	2	3	4	5	6
GLS, %	1. Стеноз ОА (n=10) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-10,250 ± 3,918 Me= -10,000 -13,500 – (-6,000) -13,546 ± 1,036 -14,000 -14,000 – (-13,000)	-7,125 ± 3,796 Me= -6,500 -9,000 – (-7,000) -9,818 ± 4,535 Me= -9,000 -14,000 – (-5,000)	0,01 Z=2,380	
GCS, %	1. Стеноз ОА (n=10) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-15,750 ± 4,527 Me= -16,000 -18,000 – (-12,000) -14,364 ± 0,809 -15,000 -15,000 – (-14,000)	-13,125 ± 3,979 Me= -11,000 -15,500 – (-10,500) -16,546 ± 4,156 Me= -16,000 -18,000 – (-12,000)	0,03 Z=2,113	
GAS, %	1. Стеноз ОА (n=10) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-23,250 ± 6,204 Me= -22,500 -27,000 – (-19,500) -25,273 ± 1,618 -25,000 -26,000 – (-25,000)	-18,125 ± 6,578 Me= -16,000 -21,500 – (-13,000) -24,273 ± 3,824 Me= -24,000 -29,000 – (-20,000)	0,01 Z=2,380	U _{ДБ} =19,000 Z _{adjДБ} =2,224 p = 0,02

Продолжение таблицы 93

1	2	3	4	5	6
GRS, %	1. Стеноз ОА (n=10)	34,875 ± 13,131 Me= 32,000 26,000 – 42,000	26,000 ± 11,829 Me= 21,500 18,000 – 31,500	0,01 Z=2,380	U _{ДБ} 19,000 Z _{adjДБ} =-2,198 p = 0,02
	2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	37,091 ± 3,113 37,000 36,000 – 39,000	36,727± 7,577 Me= 35,000 29,500 – 46,000		

Таблица 94 – Глобальная деформация ЛЖ в режиме 4D Strain у больных со значимым поражением ПКА и практически здоровых добровольцев

Показатели	Группы больных	Покой	Добутагин	Wilcoxon test, p	Различия по Mann-Whitney U test (U, Z _{adj} ; p)
		М ± SD Ме Нижняя – Верхняя квартиль	М ± SD Ме Нижняя – Верхняя квартиль		
1	2	3	4	5	6
GLS, %	1. Стеноз ПКА (n=14) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-11,833 ± 4,021 Ме= -13,000 -15,000 – (-8,000)	-10,200 ± 6,907 Ме= -12,000 -15,000 – (-3,000)		
GCS, %	1. Стеноз ПКА (n=14) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-19,000 ± 4,648 Ме= -18,000 -24,000 – (-16,000)	-17,400 ± 5,319 Ме= -16,000 -20,000 – (-15,000)		U _{покой} =11,000 Z _{adj покой} =-2,376 p = 0,017
GAS, %	1. Стеноз ПКА (n=14) 2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	-27,167 ± 6,645 Ме= -27,000 -34,000 – (-22,000)	-24,000 ± 8,888 Ме= -29,000 -29,000 – (-16,000)		
		-25,273 ± 1,618 -25,000 -26,000 – (-25,000)	-24,273 ± 3,824 Ме= -24,000 -29,000 – (-20,000)		

Продолжение таблицы 94

1	2	3	4	5	6
GRS, %	1. Стеноз ПКА (n=14)	44,000 ± 14,805 Me= 42,000 34,000 – 59,000	39,600 ± 16,072 Me= 46,000 28,000 – 49,000		
	2. Практически здоровые добровольцы (n=11)	37,091 ± 3,113 37,000 36,000 – 39,000	36,727 ± 7,577 Me= 35,000 29,500 – 46,000		

Аналогичная динамика отмечалась при поражении ОА (таблица 93). У больных с ИБС, имевших поражение ПКА, деформация в продольном, радиальном направлении, по окружности и площадь деформации значимо не изменились (таблица 94).

Таким образом, у больных ИБС, имевших поражение ПНА и ОА, глобальная деформация ЛЖ в продольном, радиальном направлении, по окружности, площадь деформации при субмаксимальной ЧСС снижается, глобальная деформация в вышеуказанных направлениях при поражении ПКА при введении добутамина не изменяется.

При наличии поражения КА деформация в радиальном направлении снижалась в средних сегментах ЛЖ, в то время как у больных с ангиографически не измененными КА аналогичной динамики не наблюдалось.

3.2.6 Чувствительность, специфичность, диагностическая точность снижения деформации в режиме 4D Strain в выявлении коронарного атеросклероза

Среди больных с промежуточной претестовой вероятностью положительная по эхокардиографическим критериям проба с добутамином имела место у 11 пациентов, отрицательная – у 41, сомнительная – у 7.

Как видно из таблицы, деформация ЛЖ, оцениваемая в режиме 4D Strain при пробе с добутамином у больных с промежуточной претестовой вероятностью обладает низкой чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью в выявлении коронарного атеросклероза (таблица 95). Аналогично была получена низкая чувствительность, специфичность, диагностическая точность для поражения ПНА, ПКА, ОА. Как видно из данной таблицы, показатель НЛС обладает большей специфичностью и диагностической точностью по сравнению с деформацией ЛЖ в режиме 4D Strain у больных с промежуточной претестовой вероятностью ИБС.

Таблица 23 – Чувствительность, специфичность, диагностическая точность параметров деформации ЛЖ в режиме 4D Strain при пробе с добутамином в выявлении коронарного атеросклероза

Показатель	Чувствительность, %		Специфичность, %		Диагностическая точность, %	
	Strain	НЛС	Strain	НЛС	Strain	НЛС
Стенозы более 50%						
GLS 4D Strain	62,50	33,33	21,05	89,79	50,74	72,86

Продолжение таблицы 95						
GCS 4D Strain	57,44		31,57		50,00	
GAS 4D Strain	68,08		27,77		56,92	
GRS 4D Strain	66,67		31,57		56,71	
Стенозы ПНА более 50%						
GLS 4D Strain	78,57		35,84		44,78	
GCS 4D Strain	64,28	26,67	40,38	85,45	50,00	72,85
GAS 4D Strain	69,23		30,76		38,46	
GRS 4D Strain	64,28		32,07		35,82	
Стенозы ПКА более 50%						
GLS 4D Strain	75,00	40	33,89	86,67	38,80	80
GCS 4D Strain	62,50		39,65		42,42	
GAS 4D Strain	75,00		31,57		36,92	
GRS 4D Strain	62,50		32,20		37,35	
Стенозы ОА более 50%						
GLS 4D Strain	77,78	55,55	34,48	88,52	40,29	84,28
GCS 4D Strain	66,67		40,35		43,93	
GAS 4D Strain	77,78		32,14		40,00	
GRS 4D Strain	66,67		32,75		37,71	

В связи с этим мы проанализировали чувствительность, специфичность и диагностическую точность оценки деформации ЛЖ в продольном направлении в двухмерном режиме. Как видно из таблицы 96, глобальная деформация ЛЖ в двухмерном режиме в продольном направлении также обладает низкой чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью у пациентов с промежуточной претестовой вероятностью ИБС.

Таблица 96 – Чувствительность, специфичность, диагностическая точность глобальной деформации ЛЖ в двухмерном режиме в продольном направлении

Группа	Чувствительность, %		Специфичность, %		Диагностическая точность, %	
	Strain	НЛС	Strain	НЛС	Strain	НЛС

Продолжение таблицы 96						
Стенозы более 50%	36,95	33,33	90,00	89,79	53,03	72,86
Стеноз ПНА	14,28	26,67	67,31	85,45	56,06	72,85
Стеноз ПКА	11,11	40	68,42	86,67	60,66	80
Стеноз ОА	22,22	55,55	70,75	88,52	63,63	84,28

3.2.7 Стресс-эхокардиография, дополненная современными технологиями постпроцессинговой обработки ультразвукового сигнала (2D-Strain), у больных ишемической кардиопатией, вторичной недостаточностью митрального клапана

Всего обследовано 32 пациента (30 мужчин, $60,4 \pm 6,3$ года) с ИКМП, ФВ ЛЖ $32 \pm 5\%$ и КСИ ЛЖ $86,3 \pm 25,4$ мл/м²., прошедших стресс-эхоКГ с добутамином (ДСЭ) (5-40 мкг/кг/мин).

В исследование включены пациенты, которым выполнялись кардиохирургические вмешательства по поводу ИКМП. Критерии включения пациентов в исследование: ФВ ЛЖ менее 40%; наличие в анамнезе инфаркта миокарда давностью более 3 мес. и/или стеноза более 75% ствола левой коронарной артерии, либо проксимального стеноза передней нисходящей артерии и/или стеноза более 75% двух и более коронарных артерий; конечный систолический индекс (КСИ) ЛЖ более или равный 60 мл/м² по данным эхоКГ. Критериями исключения пациентов из исследования являлись: наличие органических пороков сердца ревматической и инфекционной этиологии; инфаркт миокарда острой стадии; менее 3 мес. после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных событий; тяжелая легочная гипертензия, не связанная с митральной недостаточностью (ДЛА выше 75 мм рт. ст.); противопоказания к операции с искусственным кровообращением; хронический алкоголизм (в том числе алкогольное поражение сердца), психические расстройства; тяжелое течение бронхиальной астмы, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в стадии обострения; онкологические заболевания в терминальной стадии, отказ пациента или родственников от участия в исследовании.

В послеоперационном периоде пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1: 12 пациентов (возраст $60,7 \pm 7,0$ лет) с осложненным течением раннего послеоперационного периода. Критериями осложненного течения считали: смерть в срок до 2 недель после операции, использование внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), медикаментозная инотропная поддержка сократительной функции сердца более 5

дней с необходимостью нахождения в отделении интенсивной терапии. Группа 2: 20 пациентов (возраст $60,2 \pm 5,9$ лет) - с неосложненным течением.

До нагрузочного тестирования у пациентов получали информированное согласие. Стресс-эхоКГ выполнялась и анализировалась специалистом не принимающим участие в клиническом ведении пациентов. У большинства пациентов за 12-24 ч до исследования временно прекращали терапию бета-блокатором. Использовали протокол с непрерывной инфузией добутамина начиная с 5 мкг/кг/мин и увеличивая дозу каждые 5 мин до 10, 15, 20, 30 и 40 мкг/кг/мин [234, 236 – 238].

Исследование проводили под непрерывным мониторингом ЭКГ 12 отведений (6 канальный электрокардиограф Fukuda Denshi CardiMax FX-3010) и визуальным контролем эхокардиограммы. Все ультразвуковые изображения регистрировали как минимум в трех сердечных циклах, сохраняли на жесткий диск и цифровой носитель для последующего анализа. По ходу исследования в режиме on-line оценивали общую и локальную сократимость ЛЖ, выраженность митральной регургитации, систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ). Наблюдение за состоянием пациента во время нагрузки вела медицинская сестра, врач исследователь и/или второй врач-кардиолог. В режиме off-line, используя soft-программы (Echopac PC, Version 113, GE Healthcare), оценивали стандартные 2D эхоКГ, доплерографические параметры, а также показатели продольной деформации ЛЖ с помощью технологии STE. Измерение артериального давления (АД) автоматическим сфигмоманометром («Bosotron2», «Tensoval»), запись ЭКГ и параметров эхоКГ производили исходно в покое, на 4-5 минуте инфузии каждой дозы добутамина и в восстановительном периоде.

Стресс-тест прекращали при введении максимальной дозы добутамина, достижении субмаксимальной ЧСС, определенной как 85% от максимальной ЧСС для данного возраста (220-возраст), появлении боли в груди, новых или усугублении имевшихся нарушений локальной сократимости, развитии значимых нарушений ритма сердца и проводимости, гипотензии (снижение АД на 30 мм рт. ст. и более), выраженной артериальной гипертензии (АД 220/120 ммрт.ст.) и других непереносимых симптомов и побочных эффектов [237].

Все измерения выполняли согласно рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца Американского и Европейского эхокардиографических сообществ. Стандартные позиции двухмерного изображения ЛЖ

зарегистрированы из парастернального доступа по длинной и короткой осям, а так же из верхушечного доступа 4-х, 2-х, 5-ти камерный вид и по длинной оси (3-х камерный вид).

Определяли конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО) ЛЖ методом дисков (Simpson) с последующим расчетом ФВ. Объемы ЛЖ и левого предсердия (ЛП), а также показатели насосной функции ЛЖ индексировали к площади поверхности тела. Полуколичественно по 4-х балльной системе (1-нормокинез, 2-гипокинез, 3- акинез и 4- дискинез) оценивали нарушения локальной сократимости (НЛС), используя 16-сегментарную модель ЛЖ и рассчитывали индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС), определенный как сумма значений отдельных сегментов, деленная на количество визуализируемых сегментов. Ишемию диагностировали в случае стресс индуцированных новых и/или ухудшения существующих нарушений локальной сократимости в двух и более сегментах. Выделяли два варианта ответов на стресс: жизнеспособный и рубцовый. При жизнеспособном ответе наблюдали два типа реакций: двухфазная (улучшение сократимости при введении малых доз добутамина с последующим ухудшением на пиковых дозах 30-40 мкг/кг/мин) и улучшение сократимости без провокации ишемии. Наличие жизнеспособного миокарда определяли при улучшении сократимости 4-х и более сегментов, изменении ИНЛС $> 0,25$; изменение ИНЛС $> 0,4$ расценивали как наличие значимого объема жизнеспособного миокарда. Рубцовый или фиксированный ответ предполагал отсутствие улучшения сократимости на фоне нагрузки добутамином [239].

Рассчитывали сократительный резерв ЛЖ (СР) по формуле, основанной на показателях силы ЛЖ: $(АД_{сист}/КСИ)_{стресс}/(АД_{сист}/КСИ)_{покой}$ [240]. Нормальные значения сохраненного СР, определенного по этой формуле, составляют $> 2,0$ ед. Кроме того, сохраненным СР считали стресс индуцированное увеличение ФВ ЛЖ и ударного объема ЛЖ более чем на 20% от исхода.

Для оценки производительности сердца как насоса у пациентов с систолической дисфункцией использовали индексы соотношения выходной мощности ЛЖ, определяемой по величине сердечного выброса (СВ), АД, и массы миокарда ЛЖ [236, 237]. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли, используя 2D-режим по формуле «площадь-длина». Ударный объем (УО) определяли, используя режим импульсно-волнового доплера, по уравнению непрерывности потока: $УО = CSA * VTI$, где CSA – площадь поперечного сечения выводного отдела ЛЖ (ВОЛЖ), VTI – интеграл линейной скорости потока в ВОЛЖ. Передне-задний диаметр ВОЛЖ измеряли из парастернального доступа по

длинной оси ЛЖ, вычисляли площадь ($\pi d^2/4$). Спектр потока в ВОЛЖ регистрировали из апикального 5-ти камерного вида, располагая контрольный объем на 5 мм проксимальнее аортального клапана. Рассчитывали СВ умножением УО на ЧСС. Среднее артериальное давление (АДср) определяли по формуле: $АДср = 1/3 * АДсист + 2/3 * АДдиаст$.

Мощность выброса ЛЖ (соотношение силы выброса и массы ЛЖ - power/mass) рассчитывалась по формуле: $power/mass (W/100g) = (0.222 * СВ_{л/мин} * АДср \text{ мм рт. ст.}) / ММЛЖг$, и наоборот отношение ММЛЖ-сила по формуле: $mass/power (г/м^2/W) = ИММЛЖ / (0,00222 * СВ_{л/мин} * АДср \text{ ммрт.ст})$ [229].

Методы статистической обработки. Структурированный сбор данных пациентов производился в базе данных, сформированной на платформе программы Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., USA). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного комплекса SPSS 23.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA) в сочетании с пакетом R for Windows (R Development Core Team, Vienna, Austria). Выполнялось исследование на полноту и наличие ошибок ввода, проводился анализ данных для выявления пропущенных значений. Нормальность закона распределения количественных показателей проверялся с помощью критерия Shapiro—Wilks. Параметры, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) в виде $M \pm SD$; не подчиняющиеся нормальному закону распределения — с помощью медианы (Me) и 1-го и 3-го интерквартильных интервалов (Q25—Q75) в виде Me [Q25; Q75]. Качественные данные описывались частотой встречаемости или ее процентом. В случае нормального закона распределения для проверки достоверности различий количественных показателей в сравниваемых группах использовался t-критерий; критерий Mann—Whitney применялся в случае ненормального закона распределения. Для проверки достоверности различия качественных данных использован критерий χ -квадрат (или точный критерий Fisher в тех случаях, когда χ -квадрат провести невозможно). С помощью логистической регрессии выявлялись значимые предикторы осложненного послеоперационного периода после оперативного лечения. При проведении многофакторного анализа взаимосвязей, сначала путем однофакторного анализа выделяли основные параметры, влияющие на исследуемую величину, затем на основании поиска межгрупповых корреляций, отсеивали признаки, имеющие умеренную или сильную связь между собой, и проводили многофакторное моделирование взаимосвязей. Все статистические показатели считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных представлена в таблице 97. Риски кардиохирургического вмешательства по шкале Euroscore II были сопоставимы в группах ($5,1 \pm 1,6$ vs $5,8 \pm 1,6$ балл). Пациенты 1-й группы чаще подвергались вмешательству на МК (61% vs 38%). По результатам ЭхоКГ покоя группы значимо различались по объемам ЛЖ (КДИ $134,9 \pm 40,0$ vs $110,6 \pm 11,6$ мл, $p=0,02$), ФВ ($28 \pm 5,0$ vs $33 \pm 4,3$ %, $p=0,006$), ИНЛС ($2,32 \pm 0,17$ vs $2,07 \pm 0,23$ ед, $p=0,003$), GLS ($-4,1 \pm 3,5$ vs $-7,3 \pm 2,2$ %, $p=0,004$) в пользу 2-й группы (табл.2). Однако, оценка показателей жизнеспособности и производительности ЛЖ (power/mass) при ДСЭ не выявили значимых различий между группами (рисунки 65 - 67).

Таблица 97 – Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Показатель	Значение
Возраст, лет (M \pm SD)	60,4 \pm 6,3
Пол, м/ж	30 (96%)/2
Индекс массы тела, кг/м ² , (M \pm SD)	26,57 \pm 4,35
Ожирение, n (%)	8 (25%)
Дислипидемия, n (%)	32 (100%)
Гипертоническая болезнь, 3 ст	29 (92%)
Курение, n (%)	24 (75%)
Сахарный диабет, n (%)	5 (16%)
ХСН, ФК (NYHA)	
I	3 (8%)
II	13 (40%)
III	17 (52%)
Стенокардия напряжения, ФК	
I	1 (4%)
II	4 (12%)
III	22 (68%)
Продолжение таблицы 25	
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (3%)
ХОБЛ, n (%)	13 (36%)
Фибрилляция предсердий, n (%)	2 (6%)
ПБЛНПГ, n (%)	2 (6%)
ЧКВ, n (%)	14 (44%)
Поражение коронарных артерий КА, n (%)	
Ствол ЛКА более 50%	6 (16%)
Однососудистое	6 (16%)
двухсосудистое	8 (24%)
трехсосудистое	14 (52%)
четырёхсосудистое	8 (24%)

Примечание - ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ПБЛНПГ - полная блокада левой ножки пучка Гиса; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЛКА- левая коронарная артерия.

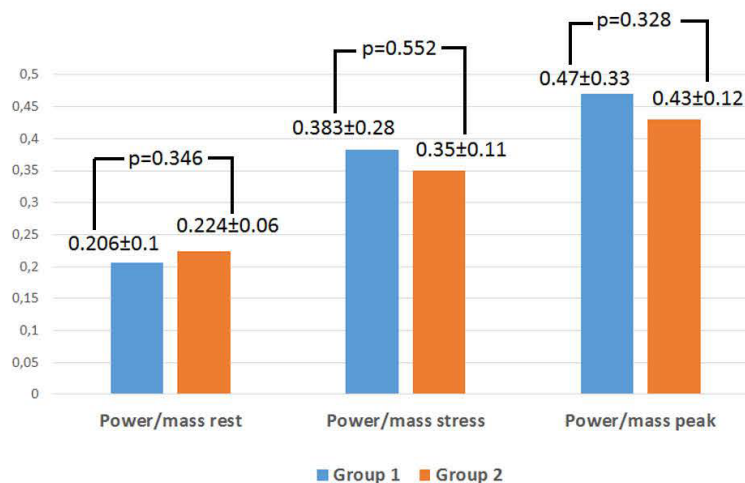


Рисунок 65 – Показатели производительности ЛЖ по данным стресс ЭхоКГ

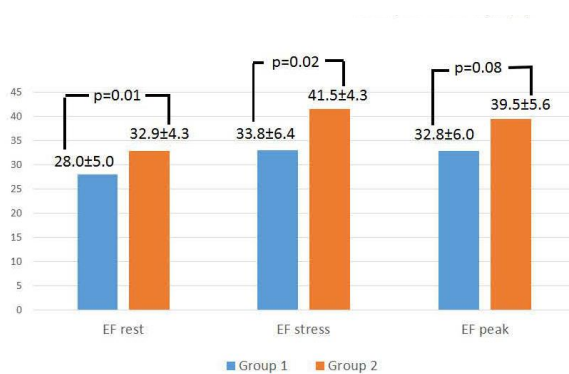


Рисунок 66 – Динамика ФВ ЛЖ при стресс-ЭхоКГ

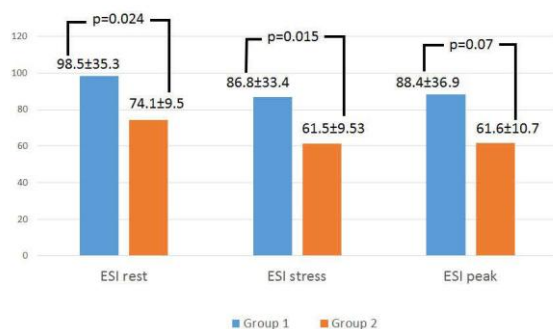


Рисунок 67 – Динамика КСИ при стресс ЭхоКГ

У пациентов с ИКМП показатели производительности ЛЖ параллельны и не ассоциируются с осложнениями в раннем послеоперационном периоде. Предоперационные стресс-ЭхоКГ показатели объема и ФВ ЛЖ позволяют

спрогнозировать неосложненный послеоперационный период после кардиохирургических вмешательств у больных ИКМП.

Заключение

Появление новых ультразвуковых технологий, в частности Speckle Tracking Imaging (2D Strain и 4D Strain) подавали надежду на улучшение ранней диагностики ИБС и разработку критериев эффективности проводимой терапии. В связи с этим, основанием для исследования послужила гипотеза о том, что стентирование КА при однососудистом поражении у больных стабильной ИБС, приводит к улучшению механики ЛЖ, и деформация ЛЖ в режиме 4D Strain более чувствительна к инотропной стимуляции ЛЖ и реваскуляризации миокарда по сравнению с деформацией ЛЖ в двухмерном режиме.

Основываясь на теоретических преимуществах метода оценки деформации ЛЖ при трехмерной визуализации в масштабе реального времени, мы предположили, что деформация ЛЖ в продольном, радиальном направлениях, по окружности и площадь деформации ЛЖ в режиме 4D Strain более чувствительны к изменениям инотропной функции ЛЖ по сравнению с деформацией ЛЖ в двухмерном режиме. В связи с этим, согласно рекомендациям ESC/EACTS [241], в исследование были включены больные с промежуточной претестовой вероятностью ИБС. Мы не включали больных с высокой (85% и более) вероятностью ИБС, поскольку данной категории больных не показано дополнительное обследование с применением визуализирующих методик, в частности, стресс-ЭхоКГ, поскольку эти пациенты должны быть подвергнуты инвазивной коронарной ангиографии. С целью определения чувствительности, специфичности и диагностической точности деформации ЛЖ в режиме 4D Strain в выявлении ИБС, в анализ были включены 59 пациентов с предполагаемой ИБС и 11 практически здоровых лиц, которым была проведена стресс-ЭхоКГ с добутамином в сопоставлении с анатомией поражения коронарного русла с помощью инвазивной или неинвазивной коронарной ангиографии. Было получено, что экспертная оценка НЛС в серошкальном изображении обладает большей специфичностью и диагностической точностью (89,79% и 72,86%, соответственно) в выявлении коронарного атеросклероза по сравнению с оценкой глобальной деформации ЛЖ в двухмерном режиме (90,00% и 53,03%, соответственно) и режиме 4D Strain (GLS 21,05% и 50,74%, соответственно; GCS 31,57% и 50,00%, соответственно; GAS 27,77% и 56,92%, соответственно; GRS 31,57% и 56,71%, соответственно). Reant P. et al. показали, что на пике добутаминовой пробы деформация ЛЖ в продольном, радиальном направлениях и по окружности повышается при

отсутствии ишемии [206]. Наличие гемодинамически значимого стеноза приводило к снижению деформации в продольном направлении на 39%, радиальном - на 28% и по окружности - на 26% [206]. Однако полученные нами данные противоречат указанному экспериментальному исследованию, поскольку в регионах бассейна не пораженной КА значимого увеличения деформации ЛЖ не наблюдалось. Данных о динамике деформации в режиме 4D Strain на пике нагрузочных проб в литературе недостаточно [242]. Авторы показали, что наибольшей чувствительностью (77%) обладает оценка деформации по окружности, а специфичностью (89%) - анализ продольной деформации на пике пробы с добутамином. В совокупности же диагностическая точность для деформации ЛЖ в продольном направлении, как было показано, составила 67%, для деформации ЛЖ по окружности - 74%, соответственно. В исследовании Iwai-Takano M. et al. критерием ишемии миокарда при стресс-ЭхоКГ с аденозином было снижение значений 4D Strain. Согласно данным этого исследования, чувствительность и специфичность режима 4D Strain составила 62,5% и 83,6%, соответственно. Авторы данной публикации постулировали, что значения деформации ЛЖ по окружности являются более адекватными для выявления ишемии миокарда [243]. Необходимо отметить, что деформация миокарда есть параметр, отражающий контрактильность участка или всего ЛЖ, то есть функцию ЛЖ [244]. Тогда как наличие стеноза КА 50% и более лишь свидетельствует о его анатомической значимости и потенциальной способности ограничивать кровоснабжение участка миокарда ЛЖ. Истинная гемодинамическая значимость стенозов КА может быть определена при оценке фракционного резерва коронарного кровотока. Мы не имели возможности выполнения данной процедуры, что отмечено как ограничение исследования. Возможно, диагностическая точность оценки деформации ЛЖ, в том числе в режиме 4D Strain, в отношении коронарной недостаточности выше в сравнении с выявлением коронарного атеросклероза как анатомического субстрата.

Распространенность ИКМП возрастает вследствие увеличения среднего возраста населения и повышения выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца. Проблема выявления пациентов с неадаптивным ремоделированием ЛЖ, подверженных большему риску неблагоприятного исхода заболевания, является актуальной. Понятие сердечной мощности было предложено Marmor et al. в 2001 году в качестве количественного показателя сердечного резерва [245]. Cortigiani et al. [229] предложили вычисление отношения мощности к массе ЛЖ, чтобы лучше объяснить изменения в

сократительном резерве ЛЖ и жизнеспособности миокарда ЛЖ у больных ХСН. Концепция этого соотношения заключается в том, что более сильный желудочек с большим количеством жизнеспособного миокарда будет сокращаться до более высокой выходной мощности на фоне нагрузки [229]. Было также установлено, что отношение мощности ЛЖ к массе миокарда ЛЖ на пике стресс-ЭхоКГ обеспечивает прогностически ценную информацию у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ. Согласно данным литературы, отношение пиковой мощности к массе имеет преимущества по сравнению с другими показателями, используемыми для оценки сократительный резерва. В отличие от эластичности ЛЖ и ФВ ЛЖ, он не требует расчёта объемов ЛЖ, что часто является технически проблематичным из-за трудностей визуализации и определении границы эндокарда и не зависит от геометрических предположений о форме ЛЖ. Кроме того, данное отношение учитывает уровень АД (аналогично эластичности ЛЖ) и массу ЛЖ, которые являются признанными прогностическими показателями у данной группы пациентов. Однако данный подход к определению резервов ЛЖ не был никем проверен на достоверность в хирургическом лечении больных с ИКМП.

В представленном исследовании, мы не обнаружили взаимосвязи между величиной производительности ЛЖ во время ДСЭ и осложнениями раннего послеоперационного периода. Наиболее чувствительными маркерами благоприятного исхода операции явились КСИ ЛЖ на пике пробы менее 60,2 мл/м² и ФВ ЛЖ более 37% на пике пробы, прирост ФВ более 7,2% относительно покоя.

Ограничения исследования. Мы не имели возможности проведения внутрисосудистого ультразвукового исследования КА с «виртуальной гистологией» для оценки морфологии атеросклеротической бляшки, а также исследования фракционного резерва коронарного кровотока для оценки гемодинамической значимости стенозов КА как возможных причин ухудшения механики ЛЖ после эндоваскулярного вмешательства. Полученные нами результаты отражают изменения механики ЛЖ в раннем периоде после стентирования КА и не позволяют спрогнозировать дальнейшую динамику механики ЛЖ. Не проводилась оценка изменений механики ЛЖ в отдаленном периоде после вмешательства, поэтому прогностическое значение ухудшения глобальной деформации ЛЖ после стентирования у больных стабильной ИБС не изучено.

Представленные данные стресс-ЭхоКГ могут содержать субъективные факторы специалистов, проводящих исследование и постпроцессинговый анализ, что могло повлиять на полученные результаты. Кроме того, мы не имели возможности оценить

фракционный резерв коронарного кровотока. Данный метод позволяет оценить функциональную значимость стеноза, то есть отражает выраженность ишемии в зоне кровоснабжения стенозированной артерии. Нарушение механики ЛЖ также является показателем функциональных нарушений на фоне ишемии миокарда. В связи с этим, вероятно, диагностическая точность оценки механики ЛЖ в отношении коронарной недостаточности выше в сравнении с выявлением коронарного атеросклероза.

Выводы

Глобальная деформация ЛЖ в двухмерном режиме и в режиме 4D Strain при пробе с добутамином по сравнению с НЛС в серошкальном изображении, обладает низкой чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью в выявлении однососудистого поражения у больных с промежуточной претестовой вероятностью ИБС.

У пациентов с ИКМП показатели производительности ЛЖ параллельны и не ассоциируются с осложнениями в раннем послеоперационном периоде. Предоперационные стресс-эхоКГ показатели объема и ФВ ЛЖ позволяют спрогнозировать неосложненный послеоперационный период после кардиохирургических вмешательств у больных ИКМП.

Практические рекомендации

Не рекомендовано использовать значения глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, полученные при помощи 2D Strain для интерпретации результатов оценки 4D Strain и наоборот.

РАЗДЕЛ 4 Разработка и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения острого коронарного синдрома с использованием импорт-замещающих технологий

Актуальность

Установлено, что ранняя реперфузия при острой окклюзии коронарной артерии статистически значимо увеличивает выживаемость больных [245, 246]. В случае невозможности выполнения ангиопластики в рекомендованные сроки используют ТЛТ [245, 246, 247]. Согласно инструкции, тромболитик Фортелизин вводится в общей дозе 15 мг в виде 2 болюсов 10 и 5 мг с интервалом между болюсами 30 мин [248]. Однако для догоспитального этапа оказания помощи предпочтительным является введение препарата в виде однократного болюса.

Согласно результатам клинических исследований, нарушение углеводного обмена имеет место у 2/3 всех пациентов с ОИМ. В современных зарубежных исследованиях показано, что высокая концентрация глюкозы крови ассоциирована с увеличением смертности у больных ОИМ, независимо от наличия СД2. С одной стороны, уровень гликемии отражает степень переносимого стресса и тяжести ОИМ. С другой стороны, развитие инсулинорезистентности и гипергликемии крайне неблагоприятно сказывается на жизнеспособности ишемизированного миокарда вследствие снижения его энергообеспечения и активации процессов воспаления и ПОЛ. Таким образом, выполнение эффективной гипогликемической терапии в остром периоде инфаркта миокарда имеет исключительную важность [248, 249].

В то же время имеющиеся протоколы инфузии инсулина для коррекции гипергликемии у больных ОИМ с СД2 требуют усовершенствования.

В ряде случаев при ОКС у клиницистов возникают дифференциально-диагностические трудности, как правило, при атипичной клинической картине, при ОКС с неопределенными изменениями или при отсутствии последних на ЭКГ, при ранее существовавшей БЛНПГ, рубцовых изменениях, а также при рецидивирующем течении болезни. Согласно универсальному определению ИМ, повышение уровней лабораторных маркеров некроза миокарда является одним из обязательных диагностических критериев [251].

Тестирование кардиальных тропонинов считается “золотым стандартом” лабораторной диагностики ОИМ с 2000г [251]. Однако значительное количество тропонинов попадает в периферический кровоток только через 6 часов от начала некроза

кардиомиоцитов [252]. Это обуславливает сравнительно невысокую диагностическую ценность традиционных тестов на тропонин в первые часы ОИМ.

Содержание в периферической крови сБСЖК при ОИМ повышается до диагностических значений в течение 1–2 часов от начала болезни [253]. Во многих работах показана его высокая чувствительность и специфичность при ОИМ, а также раннее повышение его концентрации в периферической крови до диагностических значений [254].

При этом особый интерес представляет определение значения этого маркера бесприборным способом в ранней диагностике ОИМ, особенно в первые 6–12 часов от начала клинических проявлений болезни [255, 256].

4.1 Новая методика тромболитической терапии отечественным тромболитиком фортелизином

До последнего времени на отечественном фармацевтическом рынке присутствовали следующие тромболитические препараты: стрептокиназа, проурокиназа (Пуролаза), альтеплаза (Актилизе) и Тенектеплаза (Метализе) [245, 248, 257]. В 2012 г. Минздрав РФ зарегистрировал новый отечественный тромболитик Фортелизин, который является рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой. В молекуле Фортелизина генно-инженерной технологией были заменены 3 аминокислоты в иммунодоминантном эпитопе, что привело к отсутствию нейтрализующих антистафилокиназных антител при однократном введении и их минимальному образованию при повторном введении на 45-е сутки наблюдения. Неиммуногенная стафилокиназа реагирует с плазминогеном, связанным с частично деградированным фибрином (γ -конформация). В результате образуется комплекс Фортелизин плазминоген, который осуществляет превращение плазминогена в плазмин. Уникальная способность препарата связываться именно с γ -конформацией плазминогена обуславливает его фибринселективность.

Согласно инструкции, Фортелизин вводится в общей дозе 15 мг в виде 2 болюсов 10 и 5 мг с интервалом между болюсами 30 мин [249, 259]. Однако для догоспитального этапа оказания помощи предпочтительным является введение препарата в виде однократного болюса.

Цель. Оценка эффективности и безопасности Фортелизина при однократном болюсном введении 15 мг по сравнению с Тенектеплазой (Метализе), используемой в дозе

в зависимости от массы тела, согласно инструкции по применению, у пациентов с ИМпST.

Материал и методы. Проведено открытое рандомизированное исследование параллельных групп. В исследование включались больные с ИМпST, поступившие в НИИ кардиологии в первые 6 ч от начала заболевания с показаниями к ТЛТ. Пациенты с кардиогенным шоком были исключены из исследования. Всего в исследование было включено 78 больных, которые были разделены на 2 группы: больным 1-й группы (n=26) вводился Фортелизин однократно болюсом 15 мг, больным 2-й группы (n=52) вводилась Тенектеплаза в дозе 6 мл (6 тыс. ЕД. или 30 мг Тенектеплазы) при массе тела менее 60 кг, 7 мл (7 тыс. ЕД. или 35 мг) – при массе тела 60–70 кг, 8 мл (8 тыс. ЕД. или 40 мг) – при массе тела 70–80 кг, 9 мл (9 тыс. ЕД. или 45 мг) – при массе тела 80–90 кг, 1 мл (10 тыс. ЕД. или 50 мг) – при массе тела более 90 кг.

Косвенные признаки реперфузии миокарда оценивались через 90 мин после тромболитика по ЭКГ (уменьшение подъема $ST \geq 50\%$ в информативных отведениях). Пациентам обеих групп после ТЛТ выполнялась коронароангиография (КАГ) с ЧКВ. При отсутствии косвенных признаков реперфузии миокарда через 90 мин выполнялось экстренное (спасительное) ЧКВ, при наличии признаков реперфузии миокарда – отсроченное ЧКВ через 3–24 ч после ТЛТ. Все больные получали стандартную медикаментозную терапию, согласно рекомендациям по лечению ИМ: аспирин, клопидогрел, гепарин, β -блокаторы, ингибиторы АПФ, статины и т.д.

Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии. Перед рандомизацией больные подписывали информированное согласие. Рандомизация проведена методом конвертов в соотношении 1 : 2. Анализировались следующие показатели: время от начала болевого синдрома до введения тромболитика, частота реперфузии коронарной артерии по данным ЭКГ, степень восстановления коронарного кровотока по данным КАГ в соответствии с классификацией TIMI-1, частота рецидива инфаркта миокарда (реинфаркт), частота геморрагических осложнений в соответствии с классификациями групп TIMI и GUSTO, летальность. Также оценивалась частота реокклюзии инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА), то есть рецидив ангинозного приступа с реэлевацией сегмента ST, возникающий в течение 72 ч после развития инфаркта миокарда.

После тромболитической терапии проводился контроль уровня общего фибриногена крови: в первые сутки через каждые 2 ч, затем через 24, 72 ч, на 7-е сутки

заболевания и перед выпиской из стационара. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ SPSS 10 for Windows. Полученные значения представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75% процентилей (Q25–Q75). Статистическая значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценивались с помощью U-критерия Mann–Whitney. Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Клинико-anamnestические характеристики больных между группами на момент поступления не различались (таблица 98).

Таблица 98 – Результаты лечения

Показатели	Фортелизин (n=26)	Тенектеплаза (n=52)	p
Частота реперфузии КА по ЭКГ, % (количество больных)	73% (19)	61,5% (32)	нд
Частота кровотока 2+3 по TIMI, % (количество больных)	73% (19)	73% (38)	нд
Частота реокклюзии ИСКА, % (количество больных)	26,3% (5)	15,8% (6)	нд
Частота умеренных кровотечений, % (количество больных)	3,8% (1)	11,5% (6)	нд
Частота минимальных кровотечений, % (количество больных)	30,7% (8)	32,6% (17)	нд

Частота реперфузии ИСКА по данным ЭКГ на 90-й мин в обеих группах достоверно не различалась и составила 73% в группе Фортелизина и 61,5% – в группе Тенектеплазы. По результатам КАГ, частота реперфузии коронарной артерии (TIMI 2+3) между группами Фортелизина и Тенектеплазы была сопоставима и составила по 73%. При оценке частоты реокклюзии КА статистического различия между группами не обнаружено: 26,3% (5 больных) и 15,8% (6 больных), в группе Фортелизина и Тенектеплазы соответственно (таблица 98). В группе Тенектеплазы у одного пациента на 9-е сутки после проведения ТЛТ развился рецидив инфаркта миокарда. Больших кровотечений, в том числе геморрагических инсультов, в группах не наблюдалось. У 6 пациентов (11,5%) из группы Тенектеплазы развились умеренные кровотечения, представленные обширными гематомами или кровотечением с места пункции правой бедренной артерии.

В группе Фортелизина у одного пациента наблюдалось желудочное кровотечение (3,8%), остановленное применением аминокапроновой кислоты. При сравнении частоты умеренных кровотечений статистически значимых различий между группами не получено. Минимальные кровотечения в обеих группах проявлялись микрогематурией в

основном на 2-е сутки после ТЛТ, статистически также не различались и составили в группе Фортелизина и Тенектеплазы 30,7 против 32,6% соответственно.

В группе Тенектеплазы наблюдался один случай развития соматогенного психоза, который купировался назначением галоперидола. Летальных исходов в обеих группах не было. Исходный уровень общего фибриногена в крови не различался: $3,9 \pm 1,3$ против $4,06 \pm 1,1$ ($p=0,45$) в группах Фортелизина и Тенектеплазы. Его значения после проведения ТЛТ при сравнении с исходными цифрами в группе Фортелизина достоверно не снижались в отличие от группы Тенектеплазы, в которой уровень общего фибриногена был достоверно снижен в течение первых 10 ч от момента введения тромболитика. Возвращение его уровня к исходному наблюдалось к 12-му ч после проведения ТЛТ. В среднем общий фибриноген снижался на 24,6% в группе Тенектеплазы и на 18,4% – в группе Фортелизина.

Обсуждение. Согласно данным, полученным в ходе нашего исследования, однократный болюс 15 мг Фортелизина сравним с Тенектеплазой по частоте реперфузии коронарных артерий. Учитывая, что в исследование не включались пациенты с кардиогенным шоком и заболеваниями, препятствующими проведению ТЛТ, летальных случаев в группах отмечено не было. Улучшению исхода заболевания способствовало и проведение всем пациентам реканализации ИСКА.

При сравнении безопасности Фортелизина и Тенектеплазы достоверных различий не получено. Геморрагические осложнения в основном были представлены минимальными кровотечениями, проявляющимися микрогематурией. При сравнении значений общего фибриногена в группе Фортелизина достоверно значимого снижения показателей не происходило в сравнении с исходным значением. Напротив, в группе Тенектеплазы снижение фибриногена было более выражено. В обеих группах средняя концентрация общего фибриногена не снижалась ниже нижней границы нормы в 2 г/л. Аналогичные результаты были показаны в исследовании Фортелизин vs Актилизе, где при сравнении двух препаратов стафилокиназа меньше снижала уровень фибриногена [248].

Полученные данные подтверждают уникальное свойство Фортелизина – фибринселективность [248, 258]. Утверждение “Время – это миокард” доказывает несомненную роль догоспитального тромболитика. Современный тромболитик должен обладать следующими наиболее важными характеристиками: эффективность, безопасность, удобство в применении, а также экономичность.

Учитывая вышеперечисленное, Фортелизин может стать альтернативой в применении Тенектеплазы.

Выводы. Отечественный тромболитик Фортелизин 15 мг в виде одного болюса по эффективности и безопасности не уступает Тенектеплазе в стандартной дозе согласно массе тела и поэтому данная технология может быть использована на догоспитальном этапе у больных острым инфарктом миокарда. Внедрение рассматриваемой методики в практику оправдано.

4.2 Модифицированный протокол инфузии инсулина для коррекции гипергликемии у больных острым инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа

Согласно результатам клинических исследований, нарушение углеводного обмена имеет место у 2/3 всех пациентов с ОИМ. В современных зарубежных исследованиях показано, что высокая концентрация глюкозы крови ассоциирована с увеличением смертности у больных ОИМ, независимо от наличия СД2. С одной стороны, уровень гликемии отражает степень переносимого стресса и тяжести ОИМ. С другой стороны, развитие инсулинорезистентности и гипергликемии крайне неблагоприятно сказывается на жизнеспособности ишемизированного миокарда вследствие снижения его энергообеспечения и активации процессов воспаления и ПОЛ. Таким образом, выполнение эффективной гипогликемической терапии в остром периоде инфаркта миокарда имеет исключительную важность [249, 250]. Наиболее оптимальным методом достижения эффективного контроля за уровнем гликемии является ИИТ [259, 260]. Выполненные мета-анализы обнаружили несовершенства протоколов инфузионной инсулинотерапии, из-за чего возрастал риск развития гипогликемий. В связи с этим, весьма актуальным представляется поиск и апробация оптимального по эффективности и безопасности протокола ИИТ для лечения гипергликемии у больных ОИМ.

Проведение адекватной гипогликемической терапии при ОИМ для поддержки уровня синтеза макроэргических соединений, оказывает благоприятный эффект на выживаемость кардиомиоцитов в условиях острой ишемии, снижает выраженность сердечной недостаточности, частоту постинфарктных аневризм левого желудочка и других осложнений ОИМ.

Доказано наличие прямой связи между высоким уровнем гликемии при ОИМ у больных с нарушенным обменом углеводов и смертностью [261-263].

В настоящее время СД2 рассматривается как фактор, повышающий риск развития инфаркта миокарда и его осложнений. Основной причиной более высокой летальности больных диабетом при возникновении острого инфаркта миокарда является сохранение состояния гипергликемии при неэффективном использовании глюкозы в качестве энергетического субстрата в кардиомиоцитах при острой ишемии.

Нарушения энергетического метаболизма, возникающие в сердечной мышце при СД2, во многом напоминают таковые в миокарде при ишемии и заключаются в повышении концентрации СЖК, в связи с нарушением их поглощения и окисления миокардом. Снижение утилизации СЖК и поступления в клетки миокарда глюкозы в качестве источника энергии в условиях ишемии и стресса определяют повышенную восприимчивость миокарда больных диабетом к ишемии и более значимое снижение сократительной активности сердца в сравнении с миокардом больных ИБС без диабета [263].

Выполненные исследования демонстрируют благоприятное влияние инсулинотерапии на прогноз ОИМ, инсульта и АКШ у пациентов, страдающих СД2. При инфузионном введении инсулина быстро снижается уровень циркулирующих свободных жирных кислот. Антиоксидантные свойства инсулина связаны с ингибирующим действием на липазы и прямым влиянием на «подвижность» мембран эритроцитов, а также утилизацию гидроперекисей. Помимо снижения уровня глюкозы в крови за счет поглощения её кардиомиоцитами, инсулин оказывает противовоспалительное, антиапоптотическое и кардиопротективное действие.

Цель. Усовершенствовать протокол инфузии инсулина для коррекции гипергликемии у больных ОИМ с СД2.

Материал и методы. Оценку эффективности и безопасности модифицированного протокола инфузионной инсулинотерапии проводили в рандомизированном сравнительном исследовании. Больные с СД2 и уровнем гликемии в остром периоде ИМ выше 10 ммоль/л методом «закрытых конвертов» рандомизировались в группу лечения гипергликемии по протоколу инфузионной инсулинотерапии (группа ИИТ, n=28) и в группу терапии традиционно принятой гипогликемической терапии (группа ТГТ, n=36).

Методы гипогликемической терапии в остром периоде ИМ в группе ТГТ включали внутривенное струйное и/или инфузионное введение инсулина, подкожную инсулинотерапию, а также прием таблетированных гипогликемических препаратов. Выбор гипогликемической терапии в группе ТГТ осуществлялся врачом ОИТ, в

соответствии с рутинно принятой в отделении клинической практикой, и зависел от уровня гликемии и предшествующей гипогликемической терапии.

Выбыли из исследования 4 пациента из-за не соблюдения протокола ИИТ. Для сравнительной оценки эффективности гипогликемической терапии служила группа контроля больных ОИМ, не имеющих СД2.

По всем клиническим, анамнестическим и демографическим показателям, которые могли повлиять на течение ОИМ (возрасту, полу, факторам риска ИБС, ассоциированным клиническим состояниям, локализации ИМ, частоте выполнения ЧКВ или ТЛТ, риску смерти по шкале GRACE), группы ИИТ и ТГТ не имели достоверного различия.

Разработка протокола ИИТ. На начальном этапе нами применялся протокол ИИТ из исследования DIGAMI-1 (1996). Данный протокол оказался неудобным в применении, а также недостаточно эффективным и безопасным. Модифицируя протокол, мы применили целевые уровни гликемии, соответствующие текущим клиническим рекомендациям по гипогликемической терапии больных ОИМ (ADA, ACC, AHA 2011) – 7,8-10 ммоль/л. Начальная скорость введения инсулина была индивидуализирована в зависимости от уровней гликемии согласно принципам, изложенным Arshag D. Mooradian et al. (2006). Принципы титрации инсулина заимствованы из протокола D. Dilkhush et al. (2005), где изменение скорости введения инсулина зависело от абсолютных значений гликемии и динамики ее изменения на протяжении всего периода инфузии [259, 260]. Окончательный вариант протокола представлен в таблице 99.

Таблица 99 – Модифицированный протокол инфузии инсулина для коррекции гипергликемии у больных ОИМ с СД2

Первые сутки:	
Глюкоза крови	Протокол введения инсулина
10,0-12,0 ммоль/л	0,5 ЕД/час
12,0-15,0 ммоль/л	1 ЕД/час
15,0-18,0 ммоль/л	2 ЕД/час
18,0-22,0 ммоль/л	Болюс 6 ЕД инсулина, инфузия 2 ЕД/час
>22,0 ммоль/л	Болюс 10 ЕД инсулина, инфузия 2 ЕД/час
Через час – контроль гликемии. Коррекция скорости инфузии по схеме:	
Глюкоза крови	Протокол введения инсулина
< 4,0 ммоль/л	Прекратить инфузию. Болюс 25 мл 50% глюкозы. Контроль гликемии через час. Уровень глюкозы остается ниже 4,0 ммоль/л – повторить ВВ 25 мл 50% глюкозы. 4-4,5 ммоль/л – контроль через час; 7,2 и выше –

	продолжение инфузии в дозе, составляющей 50% от предыдущей
Продолжение таблицы 99	
4,0- 7,8 ммоль/л	Прекратить инфузию. Контроль гликемии через час. Продолжать инфузию при уровне гликемии >7,2 ммоль/л в дозе, составляющей 50% от предыдущей.
7,8-10 ммоль/л	Скорость прежняя. При снижении гликемии на протяжении 3 дальнейших измерений – уменьшить скорость инфузии на 0,5 ЕД/час.
Продолжение таблицы 2	
10,0-12,0 ммоль/л	Уровень глюкозы уменьшился от предыдущего значения – скорость не меняется. Уровень глюкозы увеличился – увеличить скорость инфузии на 0,5 ЕД/час.
12,0-15,0 ммоль/л	Уровень глюкозы уменьшился на >2 ммоль/л от предыдущего значения – скорость не меняется. Уровень уменьшился на <2 ммоль/л от предыдущего значения или стал выше – увеличить скорость инфузии на 1 ЕД/час.
15,0-18,0 ммоль/л	Уровень глюкозы уменьшился на >2 ммоль/л от предыдущего значения – скорость не меняется. Уровень уменьшился на <2 ммоль/л от предыдущего значения или стал выше – увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/час.
18,0-22,0 ммоль/л	Болюс 6 ЕД инсулина, увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/час
>22,0 ммоль/л	Болюс 10 ЕД инсулина, увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/час.
< 12,0 ммоль/л после 22:00	Уменьшить скорость инфузии на 50% на протяжении ночи
Вторые сутки: перевод на п/к инсулинотерапию при достижении целевых значений гликемии (6,1-7,8 ммоль/л натощак, 7,8-10 ммоль/л через 2 ч. после приема пищи).	
Примечания - При любом изменении скорости инфузии, изменении (ухудшении) клинического статуса, выполнении оперативного вмешательства (включая ЧКВ) – контроль гликемии через час. Контроль гликемии 1 р/час, пока в течение 3 измерений ее значение не стабилизируется на уровне 7,8-10,0 ммоль/л. В последующем – контроль 1 р/2-3 часа.	

Результаты. Исходные уровни гликемии были более высокими в группе ИИТ в сравнении с группой ТГТ (20,57 против 17,1 ммоль/л, $p=0,023$).

В группе ИИТ отмечено значимое снижение гликемии от момента поступления до первого утреннего (тощакового) анализа (p менее 0,001) и от 1-х суток заболевания ко 2-ым ($p=0,006$), чего не наблюдалось в группе ТГТ и группе контроля. В последующие дни госпитализации в обеих группах уровень гликемии продолжал снижаться, без внутригрупповой динамики. В первые сутки заболевания частота достижения целевой

гликемии (7,8-10,0 ммоль/л) была выше в группе ИИТ в сравнении с группой ТГТ: 96% (n=25) против 63% (n=14), p=0,003).

Показатели достижения целевой гликемии (ниже 7,8 ммоль/л натощак и ниже 10 ммоль/л после приема пищи) во вторые и третьи сутки ОИМ не различались между группами, на 7-е сутки оказались более низкими в группе ИИТ (рисунок 68).

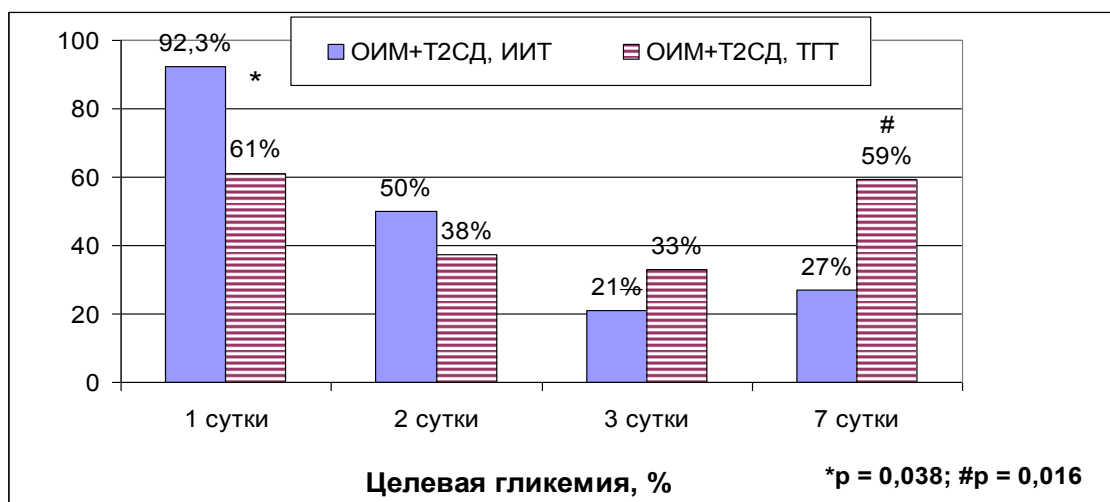


Рисунок 68 – Частота достижения целевой гликемии в группах больных ОИМ с СД2, получавших ИИТ и ТГТ

У двух пациентов из группы ИИТ развилась относительная гипогликемия (при уровне глюкозы выше 6 ммоль/л). У четырех пациентов из группы ТГТ развилась истинная гипогликемия (<3,9 ммоль/л). В течение периода госпитализации, а также последующего 6-месячного наблюдения, значимых межгрупповых различий по уровню тощачовой и постпрандиальной гликемии между группами ИИТ и ТГТ не обнаружено.

В первые трое суток ОИМ в группе ИИТ значимо чаще назначался инсулин в сравнении с группой ТГТ. Суточные дозы инсулина были сопоставимы между группами во все сроки сравнения (в анализ включены пациенты, получавшие инсулин), что говорит о большей эффективности использования фактора времени для достижения целевого уровня гликемии в группе ИИТ. Применение протокола ИИТ при СД2 позволило эффективно и безопасно снижать гликемию до целевого уровня. Оптимальная частота мониторинга гликемии позволила избежать чрезмерного повышения гликемии и необходимости введения высоких доз инсулина.

Частота достижения комбинированной конечной точки в группе ИИТ оказалась ниже в сравнении с группой ТГТ (p=0,037) и была сопоставима с группой без диабета (рисунок 69).

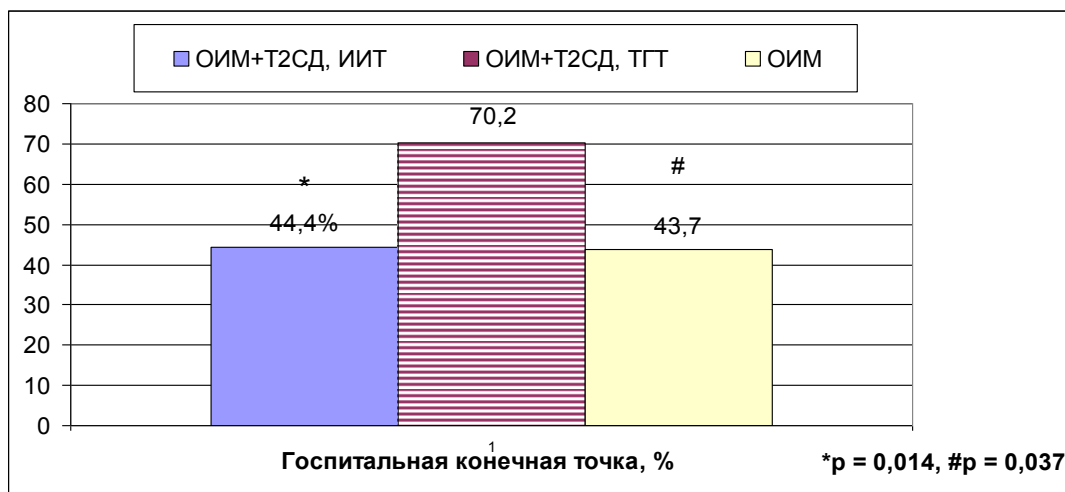


Рисунок 69 – Достижение госпитальной комбинированной конечной точки в группах больных

Межгрупповых различий по основным параметрам ЭХО-КГ между группами не отмечено. Через 6 мес после перенесенного ОИМ между группами ИИТ и ТГТ не было статистически значимых различий по частоте развития признаков ХСН или их прогрессирования, обострения ИБС, частоте достижения комбинированной конечной точки.

Заключение. Предложенный протокол инфузионной инсулинотерапии в остром периоде инфаркта миокарда показал свою эффективность в достижении целевых значений гликемии и безопасность в отношении риска развития гипогликемии.

Развитие декомпенсации сахарного диабета в остром периоде ОИМ требует индивидуального подхода при интенсивной гипогликемической терапии. Пациентам с впервые выявленным СД2 требуется достижение стандартных целевых значений гликемии по представленному протоколу. Целевой уровень гликемии у пациентов с длительным стажем инсулинопотребного СД2 должен быть безопасным в отношении риска развития относительной гипогликемии.

Предложенная технология позволяет проведение интенсивного мониторинга уровня гликемии с временными интервалами от 1-2 ч при поступлении пациента с последующим снижением кратности контроля после достижения целевого уровня гликемии. Целевым уровнем в первые сутки считалась гликемия 10-7,8 ммоль/л, во вторые и третьи сутки – ниже 8,3 ммоль/л, начиная с четвертых суток, принимались стандартные критерии достижения компенсации СД2.

4.3 Метод ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белков, связывающих жирные кислоты (российский экспресс-тест «Кардио-БСЖК»)

Наиболее ранняя диагностика ОИМ и раннее начало лечения пациентов является одной из важнейших задач современной кардиологии, что обусловлено новыми возможностями и ограничениями реперфузионной терапии ОИМ [264].

В ряде случаев при ОКС у клиницистов возникают дифференциально-диагностические трудности, как правило, при атипичной клинической картине, при ОКС с неопределенными изменениями или при отсутствии последних на ЭКГ, при ранее существовавшей БЛНПГ, рубцовых изменениях, а также при рецидивирующем течении болезни. Согласно универсальному определению ИМ, повышение уровней лабораторных маркеров некроза миокарда является одним из обязательных диагностических критериев [251].

Тестирование кардиальных тропонинов считается “золотым стандартом” лабораторной диагностики ОИМ с 2000г [251]. Однако значительное количество тропонинов попадает в периферический кровоток только через 6 часов от начала некроза кардиомиоцитов [265]. Это обуславливает сравнительно невысокую диагностическую ценность традиционных тестов на тропонин в первые часы ОИМ.

Следует признать, что существует потребность в поиске новых лабораторных маркеров повреждения миокарда, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью в ранние сроки болезни. Надо отметить, что в этом направлении есть некоторые успехи, а именно, переход из экспериментальных в клинические исследования, посвященные изучению диагностической ценности определения сБСЖК как наиболее раннего маркера некроза миокарда.

Данный маркер, предложенный в 1988г Glats et al. представляет собой цитозольный белок с малой молекулярной массой — 15 кДа, осуществляющий связывание и транспортировку жирных кислот внутри клетки. Содержание в периферической крови при ОИМ повышается до диагностических значений в течение 1–2 часов от начала болезни [253]. Во многих работах показана его высокая чувствительность и специфичность при ОИМ, а также раннее повышение его концентрации в периферической крови до диагностических значений [252, 254, 266].

Это послужило основанием для более широкого внедрения определения сБСЖК в клинической практике. При этом особый интерес представляет определение значения

этого маркера бесприборным способом в ранней диагностике ОИМ, особенно в первые 6–12 часов от начала клинических проявлений болезни [255, 256].

Цель. Оценить в сравнительном аспекте эффективность использования экспресс-тестов “КардиоБСЖК” и Troponin I WB-Check-1 для ранней диагностики острого инфаркта миокарда.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе отделения неотложной кардиологии ФБГУ НИИ кардиологии СО РАМН и было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GoodClinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все включенные пациенты подписали информированное согласие. Обследовано 38 пациентов, последовательно поступивших в палату интенсивной терапии в первые 12 ч с диагнозом ОКС (24 мужчины, 14 женщин), в возрасте $67,2 \pm 13,4$ лет.

Из всех, включенных в исследование больных, 22 (58%) были госпитализированы с ОКС ПССТ, и 16 (42%) — с ОКС БПССТ. Забор крови осуществляли как можно быстрее после поступления больных в отделение, в среднем — через $442,0 \pm 217,9$ мин от начала болевого синдрома. Важно отметить, что во всех случаях определение маркеров некроза миокарда проводилось до проведения ЧКВ.

Определяли содержание КФК-МВ, тропонина I в периферической крови количественно с помощью иммунохемилюминесцентного анализатора “Access-2” (Beckman Coulter, США) для лабораторной диагностики ОИМ. Качественное определение тропонина I осуществлено экспресс-тестом Troponin I WBCheck1 (VEDALAB, Франция) с чувствительностью теста 1 нг/мл.

Бесприборное качественное определение сБСЖК производили экспресс-тестом “КардиоБСЖК” (НПО Биотест, Россия) с чувствительностью теста 15 нг/мл. Для выполнения экспресс-тестов “КардиоБСЖК” и Troponin I WB-Check-1 использовалась цельная венозная гепаринизированная кровь.

Окончательный диагноз ОИМ устанавливали согласно его универсальному определению [18], при этом учитывали результаты только количественного определения уровня маркеров некроза миокарда. Для диагностики ОИМ пороговое значение концентрации тропонина I считалось 0,5 нг/мл, а для КФК-МВ — 25 Ед/л.

Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи пакета прикладных программ “Statistica v. 6.0” и Microsoft Excel. Аналитические характеристики тестов определяли по следующим показателям: ДЧ — процент истинно положительных

тестов среди всех обследованных больных, ДС — процент подтвержденных отрицательных тестов среди здоровых, ПЦПТ — доля истинно положительных тестов среди всех положительных, ПЦОТ — доля истинно отрицательных тестов среди всех отрицательных, ДЭМ — процент истинных результатов среди всех проведенных тестов.

Данные были представлены в виде $M \pm SD$, n (%). Среди обследованных пациентов преобладали мужчины, средний возраст больных был $67,2 \pm 13,4$ лет. У больных, как правило, имело место сочетание нескольких факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, чаще поступали пациенты с предварительным диагнозом ОКС ПССТ. Инфаркт миокарда диагностировали 34(89%) больным, причем чаще был нижний ОИМ, а нестабильную стенокардию диагностировали 4 больным (11%). В 2 случаях ОИМ завершился летальным исходом, в обоих случаях диагноз подтвержден результатами аутопсии.

Согласно результатам КАГ, чаще выявляли поражение более 2 коронарных артерий. ТЛТ выполнена в 15 случаях (39%), первичное ЧКВ проведено у 8 больных (21%), отсроченное ЧКВ — в 7 случаях (18%).

Среднее время от появления болевого синдрома до начала реперфузионной терапии составило $129,6 \pm 106,4$ мин, реперфузия инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА) достигалась в среднем через $214,5 \pm 103,2$ мин от начала заболевания.

Результаты. Проведен анализ результатов экспресс-тестов на сБСЖК и тропонин I у всех обследованных больных, вне зависимости от времени забора образцов крови относительно сроков ОКС. Полученные аналитические характеристики представлены на рисунке 70.

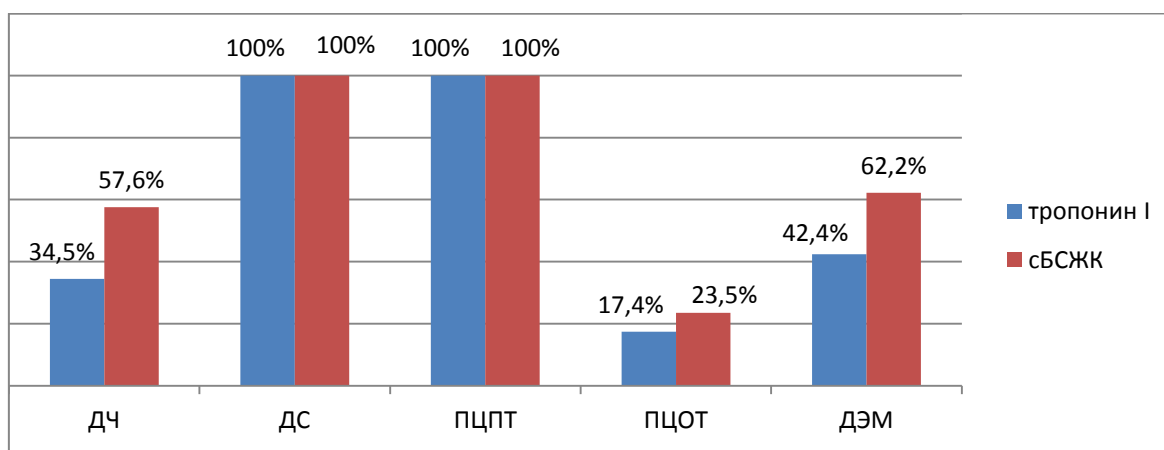


Рисунок 70 – Сравнение аналитических характеристик экспресс-теста «КардиоБСЖК» и экспресс-теста на Troponin I WB-Check-1

Примечание - ДЧ - диагностическая чувствительность, ДС - диагностическая специфичность, ПЦПТ - предсказательная ценность положительного теста, ПЦОТ - предсказательная ценность отрицательного теста, ДЭМ - диагностическая эффективность метода.

Выявлена высокая ПЦПТ и ДС экспресс-тестов на сБСЖК и тропонин I. Однако присутствовали ложноотрицательные результаты для обеих тест-систем, поэтому отрицательная прогностическая ценность теста была низкой как при определении сБСЖК(23,5%), так и тропонина I (17,4%); ДЧ для экспресс-тестов на тропонин I составила лишь 34,5%, тогда как ДЧ для экспресс-тестов на сБСЖК была несколько выше (57,6%). Однако в целом, по результатам исследования, установлена более высокая точность (ДЭМ) экспресс-теста на сБСЖК среди всех обследованных пациентов.

Заключение. Данные нашего исследования показали, что большая чувствительность, специфичность и, в целом, диагностическая эффективность бесприборного определения сБСЖК наблюдалась у пациентов с ОКС в первые 6 ч болезни по сравнению с результатами качественного определения как тропонина I, так и сБСЖК в более поздние сроки. Наши данные соответствуют результатам предыдущих исследований и подтверждают “статус” сБСЖК как наиболее раннего маркера некроза миокарда.

Что касается экспресс-теста “кардиоБСЖК”, то согласно данным многоцентрового исследования ИСПОЛИН диагностическая эффективность сБСЖК по сравнению с тропонином I особенно высока в ранние сроки заболевания (в первые 6 ч), что позволяет более точно диагностировать ОИМ [256].

Таким образом, использование экспресс теста на сБСЖК является перспективным и целесообразным в комплексной диагностике ОИМ как в условиях стационара в приемном покое и в отделении, так и на догоспитальном этапе в качестве скрининга ОИМ, а также в ситуациях, когда количественное определение концентрации маркеров некроза миокарда невозможно.

Заключение

Разработана и представлена новая методика болюсного введения отечественного тромболитика Фортелизин, не уступающая по эффективности и безопасности Тенектеплазе в стандартной дозе согласно массе тела. Данная технология может быть использована на догоспитальном этапе у больных острым инфарктом миокарда. Внедрение рассматриваемой методики в практику оправдано.

Предложенный протокол инфузионной инсулинотерапии в остром периоде инфаркта миокарда показал свою эффективность в достижении целевых значений гликемии и безопасность в отношении риска развития гипогликемии.

Использование экспресс теста на сБСЖК является перспективным и целесообразным в комплексной диагностике ОИМ как в условиях стационара в приемном покое и в отделении, так и на догоспитальном этапе в качестве скрининга ОИМ, а также в ситуациях, когда количественное определение концентрации маркеров некроза миокарда невозможно.

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

5.1 Оценка инсулин-опосредованной регуляции функциональной активности Th17-лимфоцитов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сочетанием сахарного диабета 2 типа

Повышенная артериальная жесткость является следствием целого комплекса патофизиологических нарушений, в который вовлекаются эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, внеклеточный матрикс, и другие функциональные элементы сосудистой стенки. Как хорошо известно, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются независимыми факторами повышения артериальной жесткости. Предполагается, что повышенное содержание инсулина, глюкозы и триглицеридов в условиях инсулинорезистентности оказывает синергетическое негативное влияние на стенку сосудов, что играет важную роль в развитии макро- и микрососудистых поражений у лиц с сахарным диабетом 2-го типа [267].

Установлено, что развитие воспаления тесно взаимосвязано с развитием инсулинорезистентности: активация воспалительных сигнальных путей и продукция провоспалительных цитокинов ассоциируются со снижением чувствительности метаболически активных тканей (скелетной ткани, белой жировой ткани, печени) к инсулину [268].

В большинстве случаев резистентность к действию инсулина возникает на клеточном уровне после связывания инсулина с его рецептором. Дефекты могут возникать на различных этапах передачи сигнала инсулина и включают нарушения фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора, субстратов инсулинового рецептора, фосфатидилинозитол-3 киназы, аномалии функционирования белка-транспортера глюкозы GLUT 4 [269]. В то же время, известно, что инсулин обладает плеiotропными эффектами, и, помимо влияния на метаболизм углеводов, жиров и белков, оказывает регуляторное влияние на клеточную пролиферацию и иммунный ответ [269, 270]. Несмотря на то, что сахарный диабет 2-го типа сопровождается развитием инсулинорезистентности, которая проявляется в нарушении передачи сигнала через фосфатидилинозитол-3 киназу, другие важные внутриклеточные сигнальные пути, активируемые через инсулиновый рецептор, могут продолжать работать. К ним относится, например, Ras-Raf-MAPK сигнальный путь, функционирование которого

необходимо для реализации провоспалительных эффектов инсулина [271]. Добавление инсулина при стимуляции моноцитов липополисахаридом приводило к усилению секреции IL-6. Было также показано, что отсутствие инсулинового рецептора на моноцитах защищает от развития системной инсулинорезистентности [271]. Инсулин поддерживает активированное состояние Т-клеток и усиливает действие регуляторных, ростовых и дифференцировочных факторов. Было показано, что ответ стимулированных Т-лимфоцитов на инсулин может в некоторой степени отражать состояние углеводного обмена в организме хозяина [270].

Сахарный диабет 2-го типа характеризуется активацией Т-лимфоцитов-хелперов 17-го типа, что увеличивает риск развития осложнений в данной группе пациентов [272]. Стандартным подходом к изучению содержания и функциональной активности Th17-лимфоцитов является стимуляция моноклеарной фракции клеток крови фторбол 12-мирилат 13-ацетатом (ФМА) в сочетании с иономицином и оценка количества IL-17+ Th17-лимфоцитов [273]. При этом происходит активация классических (α , $\beta 1$, $\beta 2$, γ) и новых изоформ (δ , ϵ , η , θ) протеинкиназы С (PKC) [274]. Показано, что инсулин также приводит к активации PKC и при СД 2-го типа функционирование различных изоформ PKC изменяется [274, 275]. Известно, что эффекты, оказываемые инсулином на клетки иммунной системы, являются селективными. Так, у мышей при удалении рецептора к инсулину в клетках миелоидной линии (гранулоцитах и моноцитах/макрофагах) наблюдалось снижение секреции IL-6, в то время как секреция TNF- α и MCP-1 практически не изменялась [271]. Следовательно, данные о влиянии инсулина на функционирование Th17-лимфоцитов будут являться специфичными для данной клеточной линии, патогенетически значимой при развитии нарушений углеводного обмена и их осложнений.

В то же время, известно, что Т-лимфоциты вносят весомый вклад в модуляцию состояния сосудистой стенки. Имеются данные, что мыши, нокаутные по гену Rag-1, отвечающему за созревание Т-лимфоцитов, являются резистентными к развитию гипертонии, обусловленной введением ангиотензина-II или солей дезоксикортикостерон ацетата. При этом инфильтрация Т-лимфоцитов в стенку аорты, напротив, ассоциируется с увеличением ее жесткости [276].

Таким образом, учитывая, что иммунометаболические пути опосредуют потенциальную взаимосвязь между состоянием инсулинорезистентности и повышением

артериальной жесткости, исследование функциональной активности клеток иммунной системы при различных концентрациях инсулина представляется актуальным.

Целью настоящей работы явилась разработка персонифицированной оценки особенностей функционирования провоспалительных Th17-лимфоцитов у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Материалы и методы. Обследовано 25 пациентов: 14 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и СД 2-го типа (7 женщин и 7 мужчин в возрасте – 45–61 лет) и 11 лиц без диабета (9 женщин и 2 мужчины в возрасте 40–59 лет). Всем пациентам проводили комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование для верификации диагноза, исключения вторичных форм АГ, определения сочетания метаболических факторов риска и уточнения состояния органов-мишеней.

Диагноз АГ и стратификация риска больных устанавливались на основе действующих национальных рекомендаций по управлению АГ (2010) [276]. У всех пациентов, включенных в исследование, до назначения антигипертензивного лечения была диагностирована 1-2-ая степень артериальной гипертензии. Артериальную гипертензию 1-й степени определяли как повышение систолического артериального давления (САД) в пределах 140 – 159 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) – в пределах 90 – 99 мм рт. ст.; артериальную гипертензию 2-ой степени – как повышение САД в пределах 160 –179 мм рт.ст. и ДАД – в пределах 100 – 109 мм рт.ст. Степень АГ оценивали путем измерения офисных значений артериального давления по методу Н. С. Короткова, ориентируясь на данные многократных «случайных» измерений. 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.

Диагноз СД 2-го типа устанавливался в соответствии с отечественными методическими рекомендациями Федеральной программы «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (2013) [277]. Диагноз был подтвержден врачом-эндокринологом НИИ кардиологии. Качество контроля углеводного обмена оценивали

по содержанию гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и пре- и постпрандиальной (натощак и через 2 ч после приема пищи) концентрации глюкозы в плазме.

Все обследованные пациенты получали регулярную антигипертензивную терапию, включающую комбинацию блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или сартанов), индапамидом ретардом 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 больных с СД 2-го типа проводилась сахароснижающая терапия бигуанидами и производными сульфонилмочевины.

На момент обследования у пациентов и здоровых добровольцев отсутствовали клинические и лабораторные признаки острого воспаления.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Характер распределения параметров оценивался методом Шапиро-Уилкса. Для оценки достоверности различий независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки достоверности различий между зависимыми выборками использовали критерий Вилкоксона. Альтернативную гипотезу о различии выборок принимали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. При инкубации клеток в течение 24 ч в среде RPMI 1640 без инсулина мы обнаружили, что процент Т-клеток, внутриклеточно продуцирующих IL-17 после стимуляции ФМА с иономицином, был выше у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с пациентами без диабета (таблица 100).

Инсулин в концентрации 10^{-10} М *in vitro* приводил к увеличению содержания IL-17-продуцирующих Th17 как в группе пациентов без диабета, так и в группе пациентов с СД 2-го типа ($p=0,005$ и $p=0,002$, соответственно; таблица 100).

Инсулин в высокой концентрации (10^{-8} М) также вызывал увеличение процента активированных Th17 среди мононуклеаров, полученных от пациентов без диабета и от пациентов с СД 2-го типа по сравнению с условиями культивирования без инсулина ($p=0,003$ и $p=0,047$, соответственно; таблица 100).

В группе пациентов без диабета относительное содержание Th17, внутриклеточно продуцирующих IL-17, после стимуляции ФМА с иономицином было выше при

концентрации инсулина в среде 10^{-10} М и 10^{-8} М по сравнению со средой без инсулина ($p=0,001$ и $p=0,007$, соответственно; таблица 1).

У пациентов с СД 2-го типа количество активированных Th17 после 24 ч культивирования не зависело от концентрации инсулина в среде, если клетки стимулировали ФМА с иономицином (таблица 100).

Таблица 100 – Содержание IL-17+ Th17-лимфоцитов в культуре мононуклеарных лейкоцитов крови в зависимости от содержания инсулина в среде, Ме (Q_1 - Q_3)

Группа	Содержание IL-17+ Th17+ в интактной культуре, %			Содержание IL-17+ Th17+ в ФМА-стимулированной культуре, %		
	Среда без инсулина	Инсулин 10^{-10} М	Инсулин 10^{-8} М	Среда без инсулина	Инсулин 10^{-10} М	Инсулин 10^{-8} М
Пациенты без диабета (n=11)	0,35 (0,29-0,72)	0,74 (0,37-0,88) $p_2=0,005$	0,69 (0,40-0,75) $p_2=0,003$	0,66 (0,43-0,94)	0,90 (0,73-1,14) $p_2=0,001$	0,62 (1,47-1,26) $p_2=0,007$
Пациенты с СД 2-го типа (n=14)	0,65 (0,44-0,91) $p_1=0,156$	0,93 (0,70-1,20) $p_2=0,002$	0,75 (0,45-0,92) $p_2=0,047$	1,07 (0,83-1,39) $p_1=0,024$	1,00 (0,82-1,33) $p_2=0,575$	0,93 (0,74-1,31) $p_2=0,260$

Примечание - Ме-медиана, Q_1 – 25-ый процентиль, Q_3 – 75-ый процентиль; n – число обследованных.

По результатам данных ROC-анализа увеличение содержания IL-17+ Th17-лимфоцитов более 0,81% в интактной культуре клеток после стимуляции ФМА с иономицином характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью для пациентов с СД 2-го типа (таблица 101).

Таблица 101 – Анализ показателей функциональной активности Th17-лимфоцитов, обнаруживших связь с наличием СД 2-го типа у пациентов

Показатели	ПлПК	95% ДИ		p	Точка разделения, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
		0,583	0,987				
ФМА-стимулированные IL-17+ Th17-лимфоциты	0,785	0,583	0,987	0,031	0,81	80	70
Увеличение содержания IL-	0,938	0,855	1,020	<0,001	0,17	88%	83%

17+ Th17-лимфоцитов, 10 ⁻¹⁰ М инсулина, ФМА							
Увеличение содержания IL-17+ Th17-лимфоцитов, 10 ⁻⁸ М инсулина, ФМА	0,896	0,781	1,011	<0,001	0,12	88%	83%

Примечание - ПлПК - установленная площадь под ROC-кривой прогностической модели; ДИ – доверительный интервал.

Для пациентов с СД 2-го типа характерно отсутствие увеличения содержания IL-17+ Th17-лимфоцитов в прекондиционированных инсулином культурах мононуклеарных лейкоцитов, стимулированных ФМА в сочетании с иономицином по сравнению с условиями культивирования без инсулина (таблица 101).

Обсуждение результатов. Синдром инсулинорезистентности ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском, и зачастую это связано с увеличением жесткости сосудов [278]. Было показано, что иммунная и нейроэндокринная система взаимодействуют на нескольких уровнях. При этом Т-лимфоциты принимают непосредственное участие в регуляции метаболизма в тканях в норме и патологии. Субпопуляция Th17-лимфоцитов повышена у пациентов с СД 2-го типа; клетки пациентов с СД 2-го типа продуцируют больше IL-17, чем клетки здоровых добровольцев, и интенсивность продукции коррелирует с тяжестью заболевания [279].

Известно, что Т-лимфоциты при активации экспрессируют на своей поверхности рецептор к инсулину, идентичный инсулиновым рецепторам в других тканях, поэтому инсулин способен оказывать влияние на функции Т-лимфоцитов [280, 281]. Уже было показано, что число CD4+ Т-лимфоцитов у пациентов с ожирением положительно коррелирует с концентрацией инсулина [282].

Форболовый эфир ФМА относится к активаторам внутриклеточного фермента PKC. Активируются классические (α , $\beta 1$, $\beta 2$, γ) и новые изоформы PKC (δ , ϵ , η , θ) [274]. Показано, что инсулин также приводит к активации PKC. Но эффекты инсулина в отношении классических и новых изоформ PKC мало изучены. Предполагается, что они могут активироваться инсулином и, одновременно, оказывать ингибирующий эффект на инсулиновый сигналинг [274, 275].

Мы не встретили в литературе данных о том, какие конкретно изоформы PKC влияют на продукцию IL-17. Однако имеются сведения, что фосфорилирование STAT3, который приводит к активации ROR γ t, главного транскрипционного фактора Th17, зависит от PKC δ [283]. Показано, что активация PKC δ происходит непосредственно после

взаимодействия инсулина с инсулиновым рецептором, а впоследствии имеет место убиквитин-протеасомная деградация фермента [284]. Имеются также сведения, что результатом воздействия инсулина на РКСδ является фосфорилирование STAT3 [285]. Можно предположить, что именно данный сигнальный путь лежит в основе влияния инсулина на внутриклеточную продукцию IL-17 – эффект, выявленный в нашей работе.

Учитывая, что экспрессия РКСδ при СД 2-го типа повышена, мы полагаем, что культивирование клеток *in vitro*, сопровождающееся дополнительной стимуляцией ФМА, привело к достижению максимальной скорости реакции фосфорилирования субстратов РКС. Вероятно, именно этим можно объяснить отсутствие зависимости ФМА-стимулированной внутриклеточной продукции IL-17 от концентрации инсулина в среде *in vitro* у пациентов с СД 2-го типа. Следует также отметить, что на фоне ФМА-стимуляции в группе здоровых добровольцев максимальное количество IL-17⁺-лимфоцитов, выявленное после культивирования с 10^{-8} М инсулина, было сопоставимо со значениями, наблюдаемыми в группе пациентов с СД 2-го типа.

Таким образом, полученные результаты доказывают безопасность и эффективность применения способа оценки инсулин-опосредованной регуляции функциональной активности Th17-лимфоцитов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сочетанием сахарного диабета 2-го типа. Учитывая особенности, выявленные при изучении функциональной активности Th17-лимфоцитов в условиях повышенной концентрации инсулина у пациентов с СД 2-го типа, мы полагаем, что разработанная нами технология позволяет проводить персонифицированную оценку выраженности хронического субклинического воспаления на уровне клеток иммунной системы у пациентов с артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска. Поскольку именно хроническое субклиническое воспаление является одним из важнейших патологических факторов, способствующих развитию инсулинорезистентности, сосудистого ремоделирования и нарушений эластических свойств стенки магистральных артерий, в дальнейшем представляется целесообразным у этой категории пациентов исследовать потенциальную взаимосвязь между активацией иммуно-воспалительных реакций и ростом артериальной жесткости.

5.2 Прогнозирование уровня сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца и риска повышения артериальной жесткости у

пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающих терапию статинами

Как известно, рост артериальной жесткости у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском происходит вследствие многофакторных нарушений, включающих патологию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, экстрацеллюлярного матрикса, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, иммуно-воспалительных реакций и дисфункцию адипоцитов висцеральной жировой ткани, в том числе периваскулярного жирового депо [267-269]. Эти нарушения способствуют формированию кардиоваскулярной дисфункции, структурных сосудистых поражений, лежащих в основе развития артериальной гипертензии, коронарной болезни сердца и преждевременной смертности. По данным Фремингемского исследования (n=2232) артериальная жесткость представляет собой независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции, у гипертензивных пациентов, пожилых, у больных с конечной стадией хронической болезни почек [270]. Патологически повышенная жесткость артериальной стенки рассматривается также как ранний и информативный предиктор ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, особенно, у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом типа 2 (СД) [271]. Раннее обнаружение высокой степени артериальной жесткости и ассоциированных с ней факторов может помочь идентифицировать конкретные патологические процессы, приводящие к нарушению эластических свойств сосудистой стенки, и своевременно провести их медикаментозную коррекцию, тем самым в значительной степени понизить степень сердечно-сосудистого риска.

Неинвазивное измерение артериальной жесткости может проводиться с использованием нескольких протоколов: с помощью анализа времени прохождения импульса, волнового контура артериального пульса и прямого измерения артериальной геометрии и давления, что отражает оценку регионарной, системной и локальной жесткости, соответственно [272]. Измерение показателей центральной пульсовой волны (индекс аугментации, центральное пульсовое давление) дает возможность оценить жесткость аорты, определить её демпфирующую функцию и потенциальную степень сердечно-сосудистого риска. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI (cardio-ankle vascular index) позволяет оценить истинную жесткость сосудистой стенки вне зависимости от уровня артериального давления [273]. Показано, что данный показатель ассоциируется с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза и предполагается в

качестве его предиктора [274]. Показано, что прогностически неблагоприятной является величина САVI, составляющая более 9 ед. [275]. У пациентов с нарушением углеводного обмена, выявлена взаимосвязь САVI с возрастом, повышением артериального давления (АД), наличием висцерального ожирения, индексом массы тела (ИМТ), уровнями общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы натощак и после приема пищи, гликированного гемоглобина [276]. У больных ИБС продемонстрирована взаимосвязь САVI с возрастом и ИМТ [277], а у больных с артериальной гипертензией (АГ) – с возрастом и уровнем креатинина крови [278]. Установлена взаимосвязь САVI с АД, при этом у пациентов с СД эта корреляция имела место как для систолического, так и для диастолического АД, тогда как у больных с АГ без нарушений углеводного обмена, значения индекса САVI были ассоциированы только с систолическим АД [279]. Показано, что влияние разных классов антигипертензивных препаратов на уровень САVI является класс-ассоциированным свойством и не зависит от степени снижения АД на фоне терапии [280].

Одно из ведущих мест в стратегии первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений занимают статины. Помимо основного эффекта в виде снижения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и общего холестерина (ОХС) в крови, статины также обладают плеiotропными сосудистыми эффектами в виде улучшения функции эндотелия, торможения пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимуляции фибринолиза и, как следствие, могут положительно влиять на эластические свойства артериальной стенки [281]. Однако в клинических условиях этот потенциальный эффект статинов реализуется непостоянно, данные рандомизированных контролируемых исследований весьма противоречивы и свидетельствуют о разнонаправленном влиянии статинов на эластические свойства аорты, артерий среднего калибра и скорость распространения пульсовой волны, что требует дальнейшего изучения [282]. Установлено также, что терапия статинами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не оказывает положительного воздействия на эндотелиальную функцию, несмотря на интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП [283], что может быть, по крайней мере частично, связано с реализацией гипергликемического эффекта статинов, что доказано во многих исследованиях, включая и наши собственные. Так, мы показали, что на фоне длительной терапии аторвастатином имеет место ухудшение локальной артериальной жесткости, которое реализуется независимо от

диабетического статуса пациентов, однако максимально выражено именно при наличии латентных и манифестных нарушений углеводного метаболизма [284].

Назначение комбинации статинов с ингибитором кишечной абсорбции эзетимибом также является одним из рекомендованных подходов к снижению ХС ЛПНП до целевого уровня, позволяющим достигать интенсивного снижения уровня ХС ЛПНП при использовании начальных доз статинов [285-288]. В ряде исследований показано, что у пациентов с СД эзетимиб и его комбинация со статинами способны оказывать более выраженное, чем у недиабетических пациентов, снижение уровней ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП, что объясняется экспрессией белка Ниманна-Пика при гипергликемических состояниях. Вместе с тем, данные о влиянии эзетимиба и его сочетанного приема со статинами на эндотелиальную функцию и эластические свойства сосудистой стенки разнородны и противоречивы [289-292].

Хотя в мировой литературе проблема сохранения высокого остаточного сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с терапией статинами или их комбинацией с эзетимибом, обозначена и обсуждается, до настоящего времени имеются лишь единичные исследования, посвященные продолжающейся прогрессии атеросклероза и нарушений эластических свойств магистральных артерий на фоне липидснижающей терапии, тогда как изучение потенциальных факторов, способных прогнозировать дальнейшее развитие сосудистых нарушений, несмотря на проведение адекватных режимов липидснижающей терапии, отсутствуют. С учетом того, что патологически повышенная артериальная жесткость на фоне лечения статинами может отражать продолжающуюся активацию процессов атеросклероза, артериосклероза, инсулинорезистентности, хронического сосудистого воспаления и оксидативного стресса, неконтролируемые с помощью липидснижающей терапии, представляется важным поиск факторов, способных прогнозировать нарушение эластических свойств стенки магистральных артерий, несмотря на проведение липидснижающей терапии, с тем, чтобы в дальнейшем установить его механизмы и разработать методы профилактики этого состояния. Помимо определения воздействия классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на сосудистую жесткость, ведется поиск новых факторов, способных изменять эластические свойства артериальной стенки и прогнозировать риск сердечно-сосудистых осложнений. К таким потенциальным биомаркерам относятся секреторная фосфолипаза А₂ - sPLA₂, альдостерон, коллагеназы MMP-1,-8,-13, эластазы MMP-7, эндотелин-1 и ряд других [293-296].

Кроме того, в настоящее время в литературе активно обсуждается роль глюкагона в развитии гипергликемии, патогенезе СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Проглюкагон может преобразовываться в глюкагон или в ряд гормонов-инкретинов, одним из которых является глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1). Предполагается, что усиление экспрессии глюкагона α -клетками поджелудочной железы связано с развитием инсулинорезистентности и/или снижением функции β -клеток, а так же с дисбалансом инкретинов [297]. Среди сердечно-сосудистых и ренальных эффектов глюкагона описаны его положительное инотропное и хронотропное действие, способность усиливать гломерулярную фильтрацию и экскрецию электролитов. Терапия ингибиторами дипептидилпептидазы-4 опосредованно снижает концентрацию глюкагона в крови, за счет чего может улучшать сердечно-сосудистый прогноз [298]. Хотя, как известно, GLP-1 представляет собой одну из мишеней для проведения сахароснижающей терапии при СД 2 типа, изучение разнообразных кардиоваскулярных и метаболических эффектов этого инкретина продолжается до сих пор. Сведения о характере воздействия глюкагона и GLP-1 на артериальную жесткость у пациентов с сочетанием кардиоваскулярных факторов риска в доступной нам литературе отсутствуют. Все эти данные явились предпосылкой для проведения нашего собственного исследования.

Целью работы явился поиск факторов, ассоциированных с повышенными значениями индексов регионарной артериальной жесткости у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, и разработка способов, позволяющих выявлять наличие патологически повышенной регионарной артериальной жесткости, несмотря на проведение липидснижающей терапии, включающей статины, у этой категории пациентов, в том числе при наличии сахарного диабета типа 2.

Материалы и методы. После подписания информированного согласия в исследование включены 103 пациента (48/55 м/ж, возраст $61,3 \pm 6,6$ лет) с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 102. Все пациенты находились на регулярной кардиоактивной и сахароснижающей (при необходимости) терапии, в течение исследования схемы терапии не менялись. Уровень АД на фоне проводимого лечения составил в среднем по группе $126,1 \pm 15,9 / 80,0 \pm 8,5$ мм рт.ст. В исследование не включались больные с СД типа 1, с острым инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 мес, с заболеваниями печени в активной фазе, с уровнем трансаминаз и креатинфосфокиназы крови, более чем

в 2 раза превышающих верхнюю границу нормы, с гипертриглицеридемией более 4,5 ммоль/л, вторичной дислипидемией на фоне заболеваний почек, курильщики в случае употребления более 5 сигарет в сутки, при наличии беременности или в периоде лактации.

Таблица 102 – Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=103)

Показатель	
Пол (муж/жен)	48/55
Возраст, лет	61,3 ± 6,6
Доля пациентов с ИБС, %	93,2
· без нарушений углеводного обмена, %	8,3
· с наличием сахарного диабета, %	91,7
Доля пациентов с сахарным диабетом 2 типа, %	92,2
Длительность ИБС, годы	3,5 (1,4 – 8,0)
Длительность сахарного диабета, годы	12 (6,5 – 15,8)
Длительность артериальной гипертонии, годы	14,5 (9,5 – 19,5)
Систолическое АД, мм рт. ст.	126,1 ± 15,9
Диастолическое АД, мм рт.ст.	80,0 ± 8,5
R-SAVI, ед.	9,1 (7,9 – 9,7)
L-SAVI, ед.	8,9 (8,0 – 9,8)
HbA _{1c} (пациенты с сахарным диабетом), %	7,7 ± 2,3
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8 ± 4,71
Окружность талии, см	101,9 ± 11,9
Окружность талии/ окружность бедер	0,96 ± 0,07
Доля пациентов с каротидным атеросклерозом, %	77,8

Примечание - ИБС – ишемическая болезнь сердца, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела; SAVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index); HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

Для разработки способа прогнозирования повышения артериальной жесткости у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающих терапию статинами, из общей группы больных были выбраны 27 пациентов (гр. 1), в том числе 8 больных ИБС со стабильной стенокардией не выше II функционального класса (ФК) без нарушений углеводного обмена и 19 пациентов с СД типа 2, из которых у 12

пациентов (44,4%) была документирована ИБС со стабильной стенокардией I-II ФК. Клиническая характеристика больных группы 1 представлена в таблице 103.

Таблица 103 – Клиническая характеристика пациентов группы 1 (n=27)

Показатель	
Пол (муж/жен)	14/13
Возраст, лет	61,3 ± 6,57
Доля пациентов с ИБС	
· без нарушений углеводного обмена, %	29,6
· с наличием сахарного диабета, %	44,4
Доля пациентов с сахарным диабетом 2 типа, %	70,4
Длительность ИБС, годы	5 (1 – 8)
Длительность сахарного диабета, годы	12 (7 – 15)
Длительность артериальной гипертонии, годы	12,5 (7 – 16)
Систолическое АД, мм рт. ст.	119,1 ± 11,8
Диастолическое АД, мм рт.ст.	71,7 ± 7,5
R-SAVI, ед.	9,0 (7,9 – 9,6)
L-SAVI, ед.	8,5 (8,2 – 9,6)
HbA _{1c} (пациенты с сахарным диабетом), %	7,1 ± 1,56
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8 ± 4,71
Доля пациентов с ожирением (ИМТ >30, кг/м ²), %	44,4
Окружность талии, см	101,9 ± 11,9
Окружность талии/ окружность бедер	0,96 ± 0,07
Доля пациентов с каротидным атеросклерозом, %	77,8
Число больных, находящихся на медикаментозном лечении:	
Ингибиторы АПФ/ сартаны, %	85,2
β-адреноблокаторы, %	74,1
Антагонисты кальция, %	44,4
Тиазидные диуретики, %	29,6
β-адреноблокаторы и диуретики, %	14,8
Статины, %	100
Эзетимиб,%	55,6
Сахароснижающая терапия:	
Инсулинотерапия, %	15,8
Метформин, %	68,4
Препараты сульфонилмочевины, %	31,6

Примечание - ИБС – ишемическая болезнь сердца, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела; САVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index), АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Для разработки второго способа, позволяющего прогнозировать патологическое состояние артериальной жесткости, из общей группы больных были выбраны 76 пациентов с АГ, ИБС и СД 2 (группа 2), их клиническая характеристика представлена в таблице 104.

Таблица 104 – Клиническая характеристика пациентов группы 2 (n=76)

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

Примечание - ИБС – ишемическая болезнь сердца, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела; САVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index), HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

Оценка эластических свойств сосудистой стенки проводилась методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с оценкой сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI-R, CAVI-L, $\text{средCAVI}=(\text{CAVI-R}+ \text{CAVI-L})/2$) до начала липидснижающей терапии и через 6 мес. Методика проведения исследования: пациенту в положении лежа на спине на кушетке, в расслабленном состоянии, в тихом помещении при температуре комфорта на каждое плечо и голень накладываются манжеты, на правое и левое запястье устанавливаются электрокардиографические электроды, в область II межреберья слева от края грудины крепится микрофон фонокардиографа. Путем нажатия кнопки «СТАРТ» производится запуск процесса компрессии с целью регистрации показателей, далее следуют получение и распечатка автоматически получаемых результатов измерения. Из исследования исключались пациенты с низкими значениями лодыжечно-плечевого индекса, измеряемого автоматически во время процедуры объемной сфигмографии – менее 0,9 ед, поскольку данный показатель может давать ложно заниженные результаты CAVI.

В утренние часы натощак в положении пациента сидя на стуле осуществлялось взятие крови из кубитальной вены в объеме 10 мл в пробирку с коагулянтом для получения сыворотки крови. Полученный образец крови при комнатной температуре доставляли в клинично-диагностическую лабораторию. Путем центрифугирования получали сыворотку крови для приготовления биообразцов для дальнейшего анализа. В полученной сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли уровни следующих показателей:

1. секреторной фосфолипазы A2 - в соответствии с инструкцией (sPLA2 (human type II) EIA Kit, catalog № 585000, Cayman Chemical Company), концентрация sPLA2 была также определена у здоровых добровольцев – 8 человек, сопоставимого возраста и пола без сердечно-сосудистых заболеваний;
2. интерлейкинов-1 β , 6, 10, TNF- α , высокочувствительного с-реактивного белка (hsCRP) с использованием наборов фирмы “ВЕКТОР-БЕСТ” (Новосибирск, Россия);
3. эндотелина – с использованием наборов фирмы “Biomedica” (Австрия);
4. гомоцистеина – с помощью наборов фирмы “Axis-shield” (Великобритания);
5. лептина - с использованием специальных тест-систем («DBC», Канада; «BioVendor», Чехия);
6. TGF- β 1 – с помощью наборов фирмы “eBioscience” (США);
7. MMP-2, FGF β – с использованием наборов фирмы “R&D Systems” (США);

8.ММР-3 – с помощью наборов фирмы “AESKU” (Австралия);

9.глюкагона (пг/мл) – с помощью наборов “Glucagon (1-29) (human, porcine, rat) (For human serum and plasma samples)” EIA Kit, Cat. No. S-1349 (Peninsula Laboratories International, Inc.);

10.GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) – с помощью наборов “GLP-1 (7-36) amide (human, bovine, guinea pig, mouse, rat) (for human serum and plasma samples)” EIA Kit, Cat. No. S-1359 (Peninsula Laboratories International, Inc.).

Уровень глюкозы оценивали ферментным (глюкозооксидазным методом) с помощью анализатора «Konelab» фирмы “ThermoFisher SCIENTIFIC” (США). Забор крови осуществлялся утром натощак после 12-часового голодания и через 2 часа после завтрака. Гликированный гемоглобин определяли при проведении иммунотурбидиметрического теста с сенсibiliзацией частицами и непосредственным определением HbA1c с помощью специальных наборов «DiaSys Diagnostic Systems GmbH&Co» (Германия). Концентрацию инсулина и С-пептида оценивали иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы "Monobind" (США).

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

Индекс НОМА (НОмеostatic Model Assessment) рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА index} = [(\text{I}_0) \times (\text{G}_0)] / 22,5, \quad (1)$$

где I_0 – базальная гликемия (ммоль/л),

G_0 – базальная инсулинемия (мМЕд/мл).

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

$$\text{QUIKI} = 1 / [\log(\text{I}_0) + \log(\text{G}_0)], \quad (2)$$

где I_0 – базальная гликемия (ммоль/л),

G_0 – базальная инсулинемия (мМЕд/мл).

Содержание ОХС, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ХС-ЛПНП и триглицеридов крови (ТГ) определяли с использованием наборов фирмы «ДДС» (Россия). В качестве контрольного материала использовались сыворотки фирмы «DiaSys Diagnostic Systems» (Германия).

Пациентам измеряли офисное артериальное давление, рост и вес. Рассчитывали ИМТ, путем деления веса в килограммах на квадрат роста в метрах. После забора крови пациентам группы 1 назначалась липидснижающая терапия сроком на 6 мес: аторвастатин (Аторис “KRKA”, Словения) в дозе 10-20 мг/сутки в комбинации с эзетимибом 10 мг/сутки (Эзетрол «Schering-Plough Products», Бельгия) либо монотерапия розувастатином (Мертенил «Гедеон Рихтер», Венгрия) в дозе 10-20 мг/сут.

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

Результаты. Приверженность к лечению составила $>75\%$ у всех пациентов. Не зарегистрировано превышения печеночных трансаминаз выше трех верхних границ и креатинфосфокиназы выше 5 верхних границ.

Пациенты группы 1 были разделены на две группы – пациенты с положительной динамикой в виде снижения значений индекса САVI на липидснижающей терапии (16 человек, гр.1а) и пациенты с отрицательной динамикой в виде повышения величины индекса САVI (11 человек, гр.1б). Мы сравнили клинико-лабораторные данные пациентов групп 1а и 1б до начала лечения (таблица 105).

Таблица 105 – Сравнительная клиническая характеристика пациентов группы 1 в зависимости от динамики индекса САVI в ходе терапии

Показатели	Группа 1а (n=16)	Группа 1б (n=11)
Возраст, лет	60,3 ± 6,2	62,7 ± 7,1
Доля пациентов с ИБС		
· без нарушений углеводного обмена, %	31,3	27,3
· с наличием сахарного диабета, %	50	36,4
Доля пациентов с сахарным диабетом 2 типа, %	68,8	72,7
Длительность ИБС, годы	4 (3 – 8)	5,5 (0,5 – 8)
Длительность сахарного диабета, годы	12 (7 – 15)	15 (13 – 15)
Длительность артериальной гипертензии, годы	12,5 (6 – 17)	15 (8 – 18)
Систолическое АД, мм рт. ст.	119,1 ± 11,8	117,8 ± 11,2
Диастолическое АД, мм рт.ст.	71,7 ± 7,5	70,5 ± 7,2
HbA _{1c} (пациенты с сахарным диабетом), %	7,09 ± 1,56	7,09 ± 1,11
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8 ± 4,71	30,3 ± 5,01
Доля пациентов с ожирением (ИМТ >30, кг/м ²), %	43,8	45,5
Окружность талии, см	101,9 ± 11,9	103,2 ± 10,9
Число больных, находящихся на медикаментозном лечении		
Ингибиторы АПФ/ сартаны, %	87,5	81,8
β-адреноблокаторы, %	68,8	81,8
Антагонисты кальция, %	37,5	54,5
Тиазидные диуретики, %	25	36,4
β-адреноблокаторы и диуретики, %	12,5	18,2
Статины, %	100	100
Эзетимиб, %	56,3	54,6
Число пациентов, получающих сахароснижающую терапию:		
Инсулинотерапия, %	9,1	25
Метформин, %	72,7	62,5
Препараты сульфонилмочевины, %	36,4	25

Примечание - $p > 0,05$ во всех случаях; ИБС – ишемическая болезнь сердца, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела; САVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index), АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

В группе 1а на фоне терапии медианные значения R-CAVI снизились от 9,2 (8,3-9,8) до 8,7 (7,7-9,3) ед., L-CAVI от 9,1 (8,3-10,0) до 8,3 (7,7-9,3) ед. ($p < 0,05$ в обоих случаях). В группе 1б, напротив, на фоне проводимой терапии медиана R-CAVI увеличилась от 8,2 (6,9-9,1) до 9,0 (8,0-9,8) ед., L-CAVI от 8,4 (7,2-9,0) до 9,0 (8,2-9,7) ед. ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Больные не имели существенных отличий по основным клиническим данным – они были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболеваний, уровню АД, характеру получаемой базовой терапии. При сравнении исходных значений показателей углеводного и липидного обменов мы также не выявили статистически достоверной разницы (таблица 106). Медиана уровней ХС ЛПНП составила 4,71 (4,27–5,00) ммоль/л в подгруппе 1 и 4,2 (3,16–4,52) ммоль/л в подгруппе 2, что подтверждает обоснованность назначения длительной липидснижающей терапии у данных пациентов, имеющих высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск.

Таблица 106 – Показатели углеводного и липидного метаболизма пациентов группы 1 до начала терапии статинами (Ме (25-75%))

Показатели	Группа 1а (n=16)	Группа 1б (n=11)
Базальная гликемия, ммоль/л	6,15 (5,55 – 6,95)	6,2 (5,5 – 8,7)
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	7,55 (6,15 – 10,49)	8,55 (6,8 – 9)
HbA _{1c} , % (пациенты с СД)	6,73 (5,8 – 7,5) (n=8)	6,9 (6,2 – 8,03) (n=4)
Базальный С-пептид, нг/мл	2,2 (1,94 – 2,65)	2,1 (1,62 – 2,34)
Постприандиальный С-пептид, нг/мл	4,35 (3,0 – 6,21)	4,1 (3,3 – 5,08)
Базальная инсулинемия, мкМЕ/мл	9,14 (6,81 – 17,54)	6,91 (5,93 – 15,84)
Постприандиальная инсулинемия, мкМЕ/мл	22,52 (12,83 – 39,13)	14,65 (9,3 – 31,9)
Индекс QUICKI	0,33 (0,30 – 0,35)	0,34 (0,29 – 0,36)
Индекс НОМА	2,78 (1,89 – 4,84)	2,16 (1,45 – 6,13)

Продолжение таблицы 106		
ОХС, ммоль/л	6,96 (6,26 – 7,21)	5,88 (5,32 – 6,56)
ТГ, ммоль/л	2,25 (1,79 – 2,58)	1,89 (1,32 – 2,06)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 (0,86 – 1,29)	1,14 (0,89 – 1,27)
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,71 (4,27 – 5,00)	4,2 (3,16 – 4,52)
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП	4,1 (3,54 – 5,23)	3,52 (2,69 – 5,09)

Примечание - $p > 0,05$ во всех случаях; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, индекс QUIKI – Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, индекс НОМА – НОмеостatic Model Assessment, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Характер липидснижающей терапии в группах 1а и 1б был сопоставим. В группе 1а монотерапию розувастатином (средняя доза 12,9 мг/сут) получали 7 человек (43,8%), комбинированную терапию аторвастатином (средняя доза 14,4 мг/сут) и эзетимибом 10 мг/сут – 9 человек (56,2%). В группе 1б монотерапию розувастатином (средняя доза 13,0 мг/сут) получали 5 человек (45,5%), комбинированную терапию аторвастатином (средняя доза 13,3 мг/сут) и эзетимибом 10 мг/сут – 6 человек (54,5%).

Для определения потенциальных факторов, способных прогнозировать прогрессирование артериальной ригидности в ходе липидснижающей терапии, мы проанализировали исходные уровни исследованных маркеров воспаления, факторов роста, металлопротеиназ в выделенных двух группах с различной динамикой индекса САVI (таблица 107). В ходе этого анализа было установлено, что в качестве одного из таких факторов можно рассматривать повышенный уровень концентрации секреторной фосфолипазы А2. Так, в гр.1б медианные значения содержания в крови этого биомаркера до начала лечения составили 7,69 (6,18-10,06) нг/мл, что значимо выше, чем в группе контроля - 4,09 (2,25-6,16) нг/мл ($p=0,03$), тогда как в гр.1а уровень секреторной фосфолипазы А2 не имел существенных различий, в сравнении с группой здоровых лиц. Таким образом, в случае нормальных значений концентрации секреторной фосфолипазы А2 до начала лечения, когда медиана ее уровня в крови составляет 4,09 нг/мл, повышения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в ходе полугодовой липидснижающей терапии не происходит. В случае исходно повышенной концентрации секреторной фосфолипазы А2, а именно: при ее медианных значениях, превышающих 7,69 нг/мл, следует ожидать возрастания артериальной жесткости уже через 6 мес. после

начала липидснижающей терапии. Другие изученные параметры не продемонстрировали статистически значимых различий между двумя группами.

Таблица 107 – Содержание маркеров воспаления, факторов роста и металлопротеиназ в сыворотке крови пациентов группы 1 до начала терапии статинами (Me (25-75%))

Показатели	Группа 1а (n=16)	Группа 1б (n=11)
sPLA2, нг/мл	5,27 (3,27 – 7,08)	7,69 (6,18 – 10,06)*
IL-6, пг/мл	2,46 (1,65 – 3,49)	2,84 (1,18 – 3,42)
IL-1β, пг/мл	1,05 (0,81 – 1,26)	0,95 (0,77 – 1,17)
TNF-α, пг/мл	1,21 (0,69 – 1,80)	0,98 (0,56 – 1,69)
IL-10, пг/мл	1,47(1,17 – 2,02)	1,61(1,41 – 2,01)
hsCRP, мг/л	3,3 (2,18 – 6,53)	2,5 (1,48 – 8,16)
Эндотелин, фмоль/мл	0,41 (0,24 – 1,6)	0,52 (0,32 – 0,99)
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,4 (10,45 – 13,72)	10,89 (9,57 – 12,57)
Лептин, нг/мл	26,68 (13,24 – 35,65)	25,74 (8,56 – 48,83)
TGF-β1, нг/мл	25,46 (20,56-32,55)	25,11 (23,37-32,80)
FGFb, пг/мл	4,57 (3,58-5,36)	4,88 (3,48-6,27)
MMP-2, нг/мл	190,46 (172,12 – 218,33)	203,57 (160,42–221,77)
MMP-3, нг/мл	28,66 (20,99 – 35,58)	28,26 (21,75 – 50,21)

Примечание - * p<0,05 – при сравнении значений показателя в гр.1а и гр.1б.

Все пациенты, получавшие в ходе исследования липидснижающую терапию, закончили 6-месячный курс лечения, при этом нежелательных явлений и осложнений не отмечалось.

Пациенты группы 2 были разделены на две подгруппы: пациенты со значением средCAVI<9 (гр.2а, n=36); и пациенты со значением средCAVI≥9 (гр.2б, n=40). При

сравнении клинико-лабораторных данных пациентов групп 2а и 2б, установлено, что пациенты с уровнем средСАVI \geq 9 (гр.2а) были старше, и, хотя все включенные в исследование больные имели избыточную массу тела или страдали ожирением, пациенты гр.2а демонстрировали более высокие значения ИМТ - 33,4 (30,6-37,0) кг/м² в гр.2а vs 30,7 (28,7-32,2) кг/м² в гр.2б. Межгрупповых различий концентраций глюкозы и С-пептида выявлено не было, тогда как концентрации глюкагона и GLP-1 были статистически значимо выше у пациентов гр.2б, имеющих патологически высокие значения регионарной артериальной жесткости: 146,5 (105,5 -257,3) пг/мл и 3,2 (2,5-4,5) нг/мл vs 217,7 (121,9-388,2) пг/мл и 4,6 (3,0-6,5) нг/мл, соответственно (таблица 108).

Таблица 108 – Показатели углеводного и липидного метаболизма пациентов группы 2 в зависимости от значения индекса САVI (Ме (Q₂₅ - Q₇₅))

Показатели	Группа 2а средСАVI<9 (n=36)	Группа 2б средСАVI \geq 9 (n=40)	p
Базальная гликемия, ммоль/л	7,60 (6,74 – 9,90)	7,40 (6,30 – 8,90)	0,399
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11,18 (10,00 – 13,40)	10,60 (8,3 – 12,68)	0,319
Базальный С-пептид, нг/мл	2,50 (1,75 – 4,15)	2,57 (1,92 – 3,99)	0,771
Постпрандиальный С-пептид, нг/мл	4,92 (2,89 – 8,75)	5,22 (3,58 – 6,70)	0,899
Базальная инсулинемия, мкМЕ/мл (за исключением пациентов на инсулинотерапии)	17,03 (7,69 – 21,87)	10,03 (7,85– 18,36)	0,268
Постпрандиальная инсулинемия, мкМЕ/мл (за исключением пациентов на инсулинотерапии)	28,42 (22,15 – 36,67)	24,82 (15,3– 37,15)	0,376
Индекс QUIKI (за исключением пациентов на инсулинотерапии)	0,30 (0,28 – 0,32)	0,31 (0,30 – 0,33)	0,277
Индекс НОМА (за исключением пациентов на инсулинотерапии)	5,07 (3,33 – 9,14)	3,70 (2,75 – 5,77)	0,277
Глюкагон, пг/мл	146,55 (105,5–257,30)	217,75(121,9–388,2)	0,031
Глюкагоноподобный пептид 1, нг/мл	3,16 (2,54 – 4,53)	4,63 (3,03 – 6,50)	0,044

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

Для пациентов группы 2 выявлена положительная ассоциация уровня средСАVI с концентрацией глюкагона ($R=0,28$, $p=0,046$) и отрицательная взаимосвязь с ИМТ ($R=-0,34$, $p=0,002$). Сильная положительная корреляционная связь обнаружена между значениями глюкагона и GLP-1 ($R=0,80$, $p<0,001$).

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

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

Для определения потенциальных факторов, способных предсказывать патологически повышенные значения САVI у пациентов с сочетанием АГ, СД2 и ИБС, из группы 2 обследованных больных нами была выделена часть пациентов (группа 3, $n=38$). При разделении этих больных по величине индекса САVI на две подгруппы – пациенты с физиологическими значениями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (средСАVI <9 , 13 человек, группа 3а) и пациенты с патологическим его повышением (средСАVI ≥ 9 , 25 человек, группа 3б), обнаружено, что больных их данных подгрупп статистически значимо различаются по возрасту ($p<0,001$), концентрации глюкагона ($p=0,034$), ИМТ ($p=0,020$) и систолическому АД (САД) ($p=0,016$). Другие изученные параметры не продемонстрировали статистически значимых различий между группами 3а и 3б. Далее был проведен пошаговый многофакторный дискриминантный анализ, в котором в качестве зависимой переменной рассматривали физиологический или патологический уровень САVI, а в качестве признаков-предикторов – концентрацию глюкагона, ИМТ и САД. Возраст был исключен из анализа как статистически не значимый показатель. Была создана формула, обладающая статистической значимостью (Лямбда Вилкса=0,484, $p<0,001$). Значение канонической линейной дискриминантной функции рассчитывается по формуле:

$$z=a+bx_1+cx_2+dx_3, \quad (3)$$

где z значение канонической линейной дискриминантной функции,

a – константа,

x_1 - x_3 – значения переменных, соответствующих рассматриваемым показателям,

b , c , d – весовые коэффициенты соответствующих показателей:

$$a=-4,3825$$

x_1 – концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак,

$$b=-0,0025,$$

x_2 - систолическое артериальное давление,

$$c=-0,0398,$$

x_3 - индекс массы тела,

$$d=0,3212.$$

Путем подстановки в данное уравнение средних значений показателей по каждой группе получены значения центроидов: для группы 3а $CAVI < 9$ значение центроида равно 1,393, а для группы 3б $CAVI \geq 9$ значение центроида равно -0,724. Точка деления исследуемых групп (середина расстояния между центроидами) равна 0,344, то есть при значении $z \geq 0,334$ прогнозируют физиологическое значение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, а при значении $z < 0,334$ прогнозируют патологическое значение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Общий процент правильно классифицированных пациентов составил 84,2%, чувствительность – 92,0%, специфичность – 69,2%.

Обсуждение результатов. В настоящее время большое внимание уделяется поиску эффективных и современных методов оценки сердечно-сосудистых рисков у конкретного больного, позволяющих проводить индивидуализированную профилактику, так как сердечно-сосудистая патология продолжает занимать ведущее место в структуре общей смертности. Снижение эластичности артериальной стенки является одним из проявлений повреждения сосудистой стенки, нарушения ее функции и развития атеросклероза. Как известно, артериальная ригидность представляет собой независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [276,279].

Показано, что глюкоза участвует не только в поддержании гомеостаза глюкозы в организме, но и оказывает положительный инотропный и хронотропный эффекты на сердечно-сосудистую систему. Эффекты и механизмы действия гормона-инкретина GLP-

1 менее изучены, и вызывают активный интерес исследователей в последние годы. При этом данные о характере воздействия глюкагона и GLP-1 на артериальную жесткость у пациентов с сердечно-сосудистой патологией или ее факторами риска отсутствуют.

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

Можно предположить, что высокие уровни глюкагона совместно с повышением GLP-1 способствуют снижению массы тела. Так, в литературе встречаются данные об обратной взаимосвязи между ИМТ и САVI [299]. Не исключено, что относительно более высокая масса тела может играть протективную роль в отношении жесткости стенки магистральных артерий за счет больших метаболических резервов или сниженного ответа на стимулы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

С другой стороны, известно, что глюкагон способствует повышению уровня внутриклеточного кальция. Согласно «мембранной» теории развития гипертонической болезни, усиленное поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки резистивных сосудов, повышает тонус артериол и способствует росту АД [300].

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

Вместе с тем, в реальной клинической практике не всегда доступно определение уровня жесткости артериальной стенки у пациентов в силу отсутствия необходимого оборудования, нехватки медицинского персонала. Нами был разработан способ прогнозирования патологически высокого уровня САVI у больных с сочетанием АГ, СД2, ИБС на фоне проведения липидснижающей терапии. Для его использования необходимо определение содержания глюкагона в сыворотке крови натощак методом иммуноферментного анализа, измерение систолического артериального давления, расчет индекса массы тела, после чего высчитывается значение канонической линейной дискриминантной функции по вышеуказанной формуле, результат которой указывает на

уровень САVI у конкретного больного. Чувствительность метода составила – 92,0%, специфичность – 69,2%.

В литературе есть информация о ранее разработанном способе определения показателя жесткости сосудистой стенки у больных АГ с абдоминальным ожирением, в нем проводилось построение математической модели нейронной сети с последующим предсказанием повышенной жесткости сосудистой стенки с использованием биохимических параметров сыворотки крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, эндотелин-1, гомоцистеин, С-реактивный белок) [301]. Однако данный способ, в отличие от предложенного нами, является весьма дорогостоящим. Более близких прототипов нашей методики в проанализированной патентной и научно-медицинской литературе не обнаружено.

На сегодняшний день однозначного мнения о взаимоотношениях между артериальной жесткостью и атеросклеротическим поражением сосудистой стенки не существует. Структурно-функциональные показатели артериальной стенки в настоящее время используются как конечные суррогатные инструментальные точки в исследованиях эффективности липидснижающей и других видов терапии (ENHANCE, ARBITER 2,3 и др.) [302-304]. Гиполипидемическое, противовоспалительное действие и ряд других полезных плеiotропных эффектов статинов теоретически могут способствовать улучшению эластических свойств артериальной стенки, о чем сообщается в ряде исследований небольшой продолжительности [281, 305-309]. С другой стороны, показано, что терапия статинами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не способна оказать положительное воздействие на эндотелиальную функцию, несмотря на интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП [283]. В обзоре Rizos EC et al. (2010) сообщается о противоречивых результатах девяти рандомизированных клинических исследований в отношении влияния статинов на эластические свойства аорты и артерий среднего калибра и скорость распространения пульсовой волны, что требует дальнейшего изучения проблемы [282]. Добавление эзетимиба в стандартной дозе 10мг/сут к терапии статинами позволяет получить дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 25-30%. Рядом авторов сообщается о способности эзетимиба потенцировать противовоспалительный эффект статинов с улучшением эластических свойств артериальной стенки [289,310-313], в других исследованиях этот эффект эзетимиба не подтвердился [24,25]. Сообщается о том, что комбинированная терапия начальными дозами статинов и эзетимибом и монотерапия эзетимибом оказывает положительный эффект на

эндотелийзависимую дилатацию, но не влияет на локальную жесткость общей сонной артерии и скорость пульсовой волны [292]. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о разнонаправленной динамике артериальной ригидности на фоне липидснижающей терапии, что до некоторой степени может объяснять существование остаточного сердечно-сосудистого риска на терапии статинами, поэтому выявление потенциальных факторов, способных предсказать рост артериальной ригидности на фоне проведения адекватных режимов липидснижающей терапии, является важным для прогнозирования прогрессии атеросклероза и определения кардиоваскулярного прогноза пациента.

Известен способ прогнозирования повышения артериальной жесткости у больных с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезнью сердца на основе дискриминантного уравнения, где переменными являются исходные значения биомаркеров системного воспаления С-реактивного белка, фактора некроза опухоли-альфа и противовоспалительного интерлейкина 4. Однако данный способ разработан для определенной, достаточно узкой, категории пациентов и не учитывает влияние сопутствующей терапии и наличие метаболических расстройств, таких как сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром. Исследование PEACE показало, что определение активности sPLA₂ помогает установить прогноз по повторным сердечно-сосудистым событиям у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца на ближайшие пять лет, независимо от определенных факторов риска, в том числе С-реактивного белка, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А₂ (Lp-PLA₂), мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительного кардиоспецифического тропонина Т [295]. Показано, что sPLA₂ гидролизует фосфолипиды клеточной мембраны и липопротеины, продуцируя провоспалительные лизофосфолипиды и эйкозаноиды. Подобная активность sPLA₂ модифицирует структуру частиц ХС ЛПНП, повышая их связи с протеогликанами экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки, содействует формированию пенистых клеток и развитию атеросклероза [295, 296]. В исследовании Ivandic B. et al., проведенном на лабораторных животных с экспрессией трансгенной человеческой sPLA₂, показано формирование спонтанных атеросклеротических локализаций в аорте даже в отсутствии гиперхолестеринемии [30]. Эти данные легли в основу нашей гипотезы о том, что определение sPLA₂ может служить маркером, определяющим остаточный кардиоваскулярный риск при проведении последующей длительной липидснижающей

терапии, связанный с прогрессией атеросклероза и артериальной ригидности у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

В ходе проведенного нами анализа гипотеза была подтверждена - в случае нормальных значений концентрации секреторной фосфолипазы А2 до начала лечения, когда медиана ее уровня в крови составляет 4,09 нг/мл, повышения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в ходе полугодовой липидснижающей терапии не происходит; в случае исходно повышенной концентрации секреторной фосфолипазы А2, при ее медианных значениях, превышающих 7,69 нг/мл, следует ожидать возрастания артериальной жесткости уже через 6 месяцев после начала терапии. Полученные нами данные демонстрируют необходимость разработки методов профилактики и коррекции данного явления, что до настоящего времени реализовано не было. Использование прямого ингибирования секреторной фосфолипазы А2 в клинике не дало положительных результатов: разработанный и допущенный к клиническим испытаниям ингибитор секреторной фосфолипазы А2 Вареспладиб не показал значимых результатов по предупреждению сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом в сравнении с терапией плацебо на фоне стандартной протективной кардиоваскулярной терапии и в добавлении к аторвастатину. Напротив, клинические испытания были завершены досрочно ввиду значимого роста числа инфарктов миокарда на терапии вареспладибом [314]. В настоящее время продолжается активный поиск методов профилактики и лекарственной терапии, направленных на уменьшение остаточного кардиоваскулярного риска. Мы полагаем, что пациентам с индивидуальным повышенным риском роста артериальной жесткости в ходе липидснижающей терапии в качестве одной из профилактических мер рекомендуется назначение лекарственных препаратов, в отношении которых доказано положительное воздействие на эластические свойства артериальной стенки и величину сердечно-лодыжечного сосудистого индекса жесткости – блокаторов РААС и блокаторов кальциевых каналов, а также их комбинации [314-319].

Заключение

Показано, что для пациентов с артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, характерно повышенное содержание Th17-лимфоцитов, способных при активации продуцировать IL-17. При этом прекондиционирование Th17-лимфоцитов больных с помощью среды с различным содержанием инсулина ассоциируется с резистентностью клеток к последующей активации. Разработан способ

оценки инсулин-опосредованной регуляции функциональной активности Th17-лимфоцитов у больных артериальной гипертонией с сочетанием сахарного диабета 2-го типа.

Установлено, что патологически повышенные значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, ассоциированы с исходным уровнем глюкозагона, индексом массы тела, систолическим артериальным давлением и возрастом пациентов, получающих липидснижающую терапию. Предложена модель для прогнозирования повышенной регионарной артериальной жесткости, отражающей сохранение высокого остаточного сердечно-сосудистого риска в ходе медикаментозного снижения холестерина липопротеинов низкой плотности. Созданная модель предлагает использовать определение содержания в крови глюкозагона в сочетании с оценкой простых клинических показателей - индекса массы тела и систолического артериального давления.

Установлено, что более высокие уровни секреторной фосфолипазы A2 в сыворотке крови взаимосвязаны с ростом артериальной ригидности на фоне последующей липидснижающей терапии в течение 6 мес у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. При исходно более низких значениях секреторной фосфолипазы A2 прогнозируют отсутствие роста артериальной жесткости на фоне липидснижающей терапии. Найдены пороговые значения исходного уровня секреторной фосфолипазы A2 для предсказания той или иной динамики регионарной артериальной жесткости на фоне терапии статинами.

РАЗДЕЛ 6 Персонализированные подходы к проведению эндоваскулярных вмешательств с использованием стандартных и новых технологий

6.1 Ассоциация полиморфизмов генов ITGB3, P2RY12, CYP2C19 с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии

В настоящее время для лечения ИБС наряду с медикаментозной терапией активно применяется ЧКВ и коронарное шунтирование. Но, несмотря на высокую эффективность ЧКВ, сохраняется риск тромботических осложнений и развития рестенозов, результатом которых является рецидив клиники ИБС [320]. Внедрение в клиническую практик у 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% [321].

В то же время ЧКВ является тромбогенной процедурой, при проведении которой происходит локальное повреждение сосудистой стенки, что может инициировать процесс образования тромба [320]. Кроме того, при имплантации СЛП процесс их эндотелизации удлиняется, что способствует сохранению очага локального воспаления и повышению тромбогенного риска на срок более 12 мес. после процедуры [322].

В развитии атеротромботического процесса важнейшую роль играют тромбоциты. Их функция во многом обусловлена гликопротеиновым рецептором P_{IIb}/P_{IIIa} (GPIIb/IIIa), так как именно конформационным изменением данного комплекса заканчивается процесс агрегации тромбоцитов. Активация тромбоцитов также приводит к запуску арахидонового каскада, вследствие чего образуется тромбоксан 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 [323]. АДФ реализует свой эффект через пуриновые рецепторы тромбоцитов – G_q-связанный рецептор P_{2Y1} и G_i-связанный рецептор P_{2Y12}. В свою очередь, рецептор P_{2Y12} 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 GРIЬ/Ша, так и P2Y12. При носительстве этих полиморфных вариантов отмечена более высокая агрегационная активность тромбоцитов [324].

Именно поэтому всем пациентам, направляемым на плановую процедуру стентирования коронарных артерий, показана ДАТ для предотвращения тромботических осложнений, включающая АСК и клопидогрел [325]. Разные точки влияния АСК и клопидогрела на активность тромбоцитов обеспечивают аддитивность их действия. Однако несмотря на то, что при стентировании коронарных артерий ДАТ продемонстрировала высокую эффективность в снижении числа случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений, значимая часть больных слабо реагирует на терапию ангиагрегантами.

Как необратимый ингибитор аденозиндифосфатного рецептора P2Y12, клопидогрел играет важную роль в профилактике тромбоза стента у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ. Однако около 4–30% пациентов, получавших клопидогрел, не демонстрируют или не имеют тромбоцитарной реакции на его прием [326]. Это явление называется резистентностью к клопидогрелю или невосприимчивостью к клопидогрелю. Согласно предыдущим исследованиям [327], у этих пациентов может быть повышенный риск развития ишемических сердечно-сосудистых событий.

Механизмы этого явления до конца не выяснены. Известно, что клопидогрель является неактивным пролекарством, которое требует окисления системой цитохрома P450 (CYP) печени для выработки активного метаболита. В результате мутации в генах этих ферментов могут влиять на чувствительность к клопидогрелю. Среди этих генов CYP2C19 имеет наибольшее клиническое значение. Мутации этого гена, локализованного в положении 10q23.33, приводят к изменению рамки считывания мРНК и синтезу нефункционального белка или белка с низкой метаболической активностью. Примерами подобных мутаций являются замена гуанина (G) на аденин (A) в 681 (rs4244285) положении в экзоне 5 (*2) и замена G на A в 636 (rs4986893) положении в экзоне 4 (*3) [328]. Аллели этого гена с потерей функции ответственны за снижение активации клопидогрела и повышают риск рецидивов сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС [329].

Аллели потери функции CYP2C19 наследуются как аутосомные доминантные признаки, поскольку гетерозиготы обладают чувствительностью тромбоцитов к клопидогрелю, которая находится между гомозиготными дикого типа и аллельными

гомозиготами с потерей функции [330]. Поэтому на основании идентифицированных генотипов CYP2C19 индивидуумы обычно классифицируются как хорошие метаболизаторы, промежуточные метаболизаторы или слабые метаболизаторы. Частоты слабых метаболизаторов CYP2C19 составляют ~ 2–5% среди кавказцев и африканцев и ~ 15% у азиатов [331]. Существуют значимые доказательства связи генотипа CYP2C19 с клиническими исходами у пациентов с ОКС, получавших клопидогрел, особенно у тех, кто подвергается ЧКВ вероятно, в результате снижения образования активного метаболита клопидогрела [332].

Оптимальное индивидуальное антитромбоцитарное лечение должно максимизировать выгоду за счет снижения риска повторных сердечно-сосудистых событий при минимизации побочных эффектов, таких как кровотечение. Тикагрелор превосходит клопидогрель у пациентов с ОКС и ЧКВ по частоте сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта отношение шансов (ОШ)=0,84 (95% доверительный интервал (ДИ) = 0,77–0,92; $p < 0,001$), включая снижение тромбоза стента на 26% и снижение смертности от всех причин на 18% [333]. В генетическом исследовании, по сравнению с клопидогрелем, тикагрелор снижал первичную конечную точку на 23% среди пациентов с любым аллелем потери функции CYP2C19 (8,6 против 11,2%; ОШ = 0,77, 95% ДИ = 0,60–0,99; $p = 0,0380$) и на 14% среди пациентов без какого-либо аллеля потери функции CYP2C19 (8,8 против 10,0%; ОШ = 0,86, 95% ДИ = 0,74–1,01), хотя это снижение не достигло статистической значимости ($p = 0,0608$) [334]. Если при генотипировании пациент идентифицируется как промежуточный или плохой метаболизатор CYP2C19, то в современной литературе поддерживается использование альтернативного антиагреганта (например, прасугрела или тикагрелора), если для этого нет клинических противопоказаний [335].

Несмотря на все успехи отечественного и зарубежного здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются ведущей причиной смертности во многих странах мира и в их структуре немалая доля приходится на хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей. Они составляют почти 20% от всего числа сердечно-сосудистой патологии [336]. Большинство случаев заболеваний артерий ног представлены облитерирующим атеросклерозом артерий (ОААНК) – до 81,6% [337]. По данным эпидемиологических исследований, общая частота этого заболевания в популяции, рассчитанная [338, 339]. В крупном немецком популяционном перекрестном исследовании частота атеросклероза сосудов нижних конечностей, составила 19,8% у

мужчин и 16,8% у женщин. В этой работе атеросклероз сосудов нижних конечностей оказался независимым предиктором повышенной смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений в течение трех лет [340, 341].

Важно подчеркнуть, что у значительной части больных с ОААНК уже при первом обращении регистрируется ПБ (хирургическая) стадия заболевания по классификации А.В. Покровского. По современным представлениям эти пациенты являются кандидатами для проведения эндоваскулярного или оперативного лечения.

Прогрессирование окклюзионной болезни периферических артерий может приводить к развитию критической ишемии нижних конечностей, состоянию декомпенсации артериального кровотока, проявляющегося появлением боли в покое, язвенно-некротических изменений кожи вплоть до гангрены. В течение 6 месяцев после диагностирования этого состояния конечность удается сохранить лишь у 40% больных, так как 20% больных умрут, а остальным будет выполнена ампутация [342, 343].

Помимо основных клинических симптомов ОААНК, связанных с ишемией нижних конечностей, его воспринимают еще и как показатель распространенного атеросклероза. Так в ряде проспективных исследований была продемонстрирована высокая корреляция между поражением сосудов нижних конечностей и атеросклерозом другой локализации [344]. В зависимости от особенностей больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, участвующих в исследованиях, частота обнаружения сопутствующей ИБС достигала 90%, а ишемической болезни сердца головного мозга - около 50%. Интересно, что лишь у 5% ранее возникали какие либо симптомы сердечно-сосудистых заболеваний. [345].

Высокая распространенность и плохой прогноз атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей выдвигают это заболевание в ряд весьма актуальных. На стадии перемежающейся хромоты (ПХ) данная патология диагностируется от 6% до 23% в зависимости от возраста. Основным методом лечения больных с ПХ является эндоваскулярная или хирургическая реваскуляризация конечности. Однако около 40% больных могут рассчитывать лишь на медикаментозную терапию, которая остается единственной лечебной тактикой.

Необходимо отметить, что тяжесть клинического течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей в значительной мере обусловлена состоянием периферического кровотока и именно микроциркуляция является тем объектом, на который направлена консервативная терапия. Понимание патогенетического значения

терминального русла явилось причиной многочисленных исследований в данном направлении. В то же время несмотря на повышенный интерес к данному биологическому объекту, остается много нерешенных вопросов: выявление закономерных изменений микрососудистого кровотока их индивидуальных вариантов, связь отдельных проявлений микроциркуляционных сдвигов. Исходя из изложенного, целью исследования явилась оценка характерных сдвигов микроциркуляционного русла кожи у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с различной выраженностью ПХ по данным лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

В соответствии с парадигмой сердечно-сосудистого континуума, в рамках которой логично отражается цепь взаимосвязанных событий, инициированных множеством факторов риска, приводящих к развитию заболеваний сердца и сосудов, ремоделированию ЛЖ отводится ключевая роль в механизмах прогрессирования ХСН вплоть до терминальной стадии поражения сердца и смертельного исхода [346-350]. Так, в соответствии с консенсусом, принятым Международным Форумом по Ремоделированию Сердца, понятие «ремоделирование сердца» может быть определено как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются трансформацией размера, формы и функции сердца после его повреждения [351].

В основе манифестации и прогрессирования ремоделирования миокарда лежит несколько патофизиологических механизмов, которые возможно охарактеризовать посредством оценки ряда биомаркеров (биохимических, структурных, генетических). В последнее время наиболее активно ведется поиск новых биологических маркеров и/или их комбинаций, которые позволят наиболее точно стратифицировать риск развития заболевания, эффективно прогнозировать его течение и исходы и выявить новые мишени для персонализированной терапии [352]. ST2 – член семейства рецепторов интерлейкина-1 (IL-1), играющих важную роль в регуляции иммунного и противовоспалительного ответов [353]. В сердце ST2 играет биологическую роль во врожденном иммунном процессе, также он задействован в сердечном сигнальном пути, который в норме обеспечивает кардиозащитный эффект при повышении давления или растяжении миокарда [354, 355].

В настоящее время часто используемыми методами определения размеров, объемов и сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) являются двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография и радионуклидная

вентрикулография. Наиболее доступным и информативным методом является ЭхоКГ [356]. Вместе с тем, работ, посвященных комплексной оценке ремоделирования миокарда после реваскуляризации миокарда в научной литературе мало, и они посвящены роли ST2 в оценке ремоделирования при остром инфаркте миокарда (ОИМ), где определение уровня ST2 позволяет прогнозировать риск развития дезадаптивного ремоделирования с большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с NT-proBNP [357]. Изучение роли ST2 в качестве маркера для оценки ремоделирования миокарда у больных ХСН ишемического генеза после реваскуляризации представляется малоизученным и перспективным.

Таким образом, все вышеперечисленное и послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: у больных атеросклерозом (острыми, хроническими формами ИБС и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей) разработать персонализированные подходы к проведению эндоваскулярных вмешательств с использованием стандартных и новых технологий, а также способы реабилитации после них с учетом факторов риска, сочетанной патологии, психического статуса, маркеров воспалительного ответа, микроциркуляции и полиморфизма генов. На основании полученных результатов сформировать стратегию коррекции факторов риска осложнений и неблагоприятных исходов, направленных на улучшение качества жизни пациентов и прогноз.

Задачи исследования

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

2. Подобрать индивидуальную схему двойной антиагрегантной терапии на основе генетического тестирования полиморфизмов G681A гена CYP2C19 у пациентов с резистентностью к клопидогрелю и недостаточной реакцией на него, направленных на плановые чрескожные коронарные вмешательства.

3. Проанализировать частоту смертных случаев от общих причин у больных хронической ИБС при консервативной терапии в группах больных с коморбидными расстройствами настроения (с наличием и отсутствием суицидальных мыслей) и без них; время наступления смертных случаев от общих причин у больных хронической ИБС при

консервативной терапии в этих же группах больных; проанализировать взаимосвязь этих показателей с расстройствами настроения и антидепрессивной терапией.

4. Изучить гормональные и генетические признаки у пациентов с аффективными расстройствами и коморбидной ИБС и психически здоровых людей. Уточнить их возможные особенности.

5. Разработать и внедрить новые высокотехнологичные подходы в диагностике, персонифицированной профилактике и медикаментозной терапии социально значимой кардиологической патологии – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2 типа.

6. Изучить роль стимулирующего фактора роста (ST2) во взаимосвязи с эхокардиографическими маркерами ремоделирования ЛЖ в прогнозировании течения ХСН у больных с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда ЛЖ в течение 12 месяцев после эндоваскулярной или прямой реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

Для решения первой задачи была сформирована группа из 166 больных хронической ИБС мужского пола в возрасте 57 (52; 63) лет, жителей Западно-Сибирского региона, проходивших обследование в НИИ кардиологии (Томск) и направленных на стентирование коронарных артерий. Все респонденты дали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз заболевания устанавливали на основании общепринятых клинико-диагностических критериев. В рамках стандартной ДАТ пациенты получали препараты АСК и клопидогрел [358].

Функциональную активность тромбоцитов на фоне приема клопидогрела и АСК определяли с помощью теста индуцированной агрегации тромбоцитов методом оптической агрегометрии с использованием оригинальных реактивов на приборе AggRAM («Helena Laboratories», Великобритания). До проведения теста пациенты получали клопидогрел в суммарной дозе 300 мг и АСК в дозе 75—100 мг. В качестве индукторов агрегации использованы АДФ в концентрациях 2,5 и 5 мкМ и эпинефрин (адреналин) в концентрации 0,2 мкМ. За 0 агрегации принимали оптическую плотность обогащенной тромбоцитами плазмы, за 100% агрегации — бедной тромбоцитами плазмы. Степень агрегации, индуцированной АДФ, применяли для оценки эффективности клопидогрела в подавлении функциональной активности тромбоцитов, поскольку активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с рецепторами P2Y₁₂ тромбоцитов. Степень агрегации, индуцированной адреналином,

использовали для оценки эффективности препаратов АСК. Адреналин, активируя тромбоцитарные фосфолипазы, приводит к высвобождению арахидоновой кислоты и образованию тромбоксана А₂. Адреналин более специфичен для оценки индивидуальной чувствительности к препаратам АСК [359]. Степень агрегации тромбоцитов менее 45% на фоне ДАТ, как при стимуляции АДФ 5 мкМ, так и адреналином, принимали за норму, показывающую наличие эффекта антиагрегантных препаратов. В тех случаях, когда степень агрегации тромбоцитов как с АДФ 5 мкМ, так и с адреналином превышала 68%, диагностировали наличие ВОРТ, т.е. резистентность к клопидогрелу или препаратам АСК. В исследуемой выборке отмечены случаи сниженной реакции тромбоцитов на ДАТ, когда степень агрегации меньше 68%, но более 45%.

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

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

Для решения второй задачи в исследование было включено 242 человека (200 мужчин и 42 женщины), не состоящих в родстве и характеризующихся сходным социально-экономическим и этническим составом. Все пациенты наблюдались в отделении реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (руководитель – д.м.н., профессор Репин А. Н.) НИИ кардиологии (Томск), где им была назначена стандартная антиангинальная и двойная антиагрегантная терапия, включающая препараты ацетилсалициловой кислоты и клопидогрел, в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического сообщества от 2013 года [358]. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 109.

Таблица 109 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	200 (82,6)
Женщины, n (%)	42 (17,4)
Возраст (M ± SD лет)	58,1 ± 8,5
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	183 (75,6)
Частота ИМ, n (%): нет / 1 / 2 / 3 и более	59 (24,4) / 156 (64,5) / 20 (8,2) / 7 (2,9)
Возраст первичного ИМ (M ± SD лет)	52,5 ± 8,9
Стенокардия напряжения, n (%): I ФК / II ФК / III ФК	50 (22,4) / 100 (44,8) / 73 (32,8)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%): I ФК / II ФК / III ФК	63 (27,0) / 118 (50,7) / 52 (22,3)
Продолжение таблицы 1	
Фракция выброса ЛЖ (Me (Q1; Q3) %)	62 (55; 65)
Количество стентированных артерий, n (%): 1 / 2 / 3 / 4 и более	111 (45,9) / 68 (28,1) / 44 (18,2) / 19 (7,8)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	25 (10,3)
Общий холестерин (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	4,9 (4,3; 5,9)
Триглицериды (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	1,59 (1,24; 2,26)
ЛПНП (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	2,90 (2,26; 4,03)
ЛПВП (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	1,06 (0,91; 1,24)
Ожирение, n (%)	91 (37,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	213 (88,0)
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	60 (24,9)
Нарушение углеводного обмена, n (%): - сахарный диабет 2-го типа - нарушение толерантности к глюкозе - норма	46 (19,0) 33 (13,6) 163 (67,4)
Глюкоза (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	5,8 (5,4; 6,2)

Примечание - ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; ЛЖ – левый желудочек; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1, Q3 – квантили или 25-й и 75-й процентиля.

Для подбора индивидуальной схемы ДАТ, первоначально у пациентов выполнялось генетическое тестирование полиморфизмов G681A гена CYP2C19. Выделение ДНК из лейкоцитов проведено с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit («Promega», США). Генотипирование выполнено методом аллельспецифичной полимеразной цепной реакции («SNP-express», НПФ ЛИТЕХ, Россия) на амплификаторе T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США) с дальнейшей электрофоретической детекцией. При выявлении мутаций типа AA и GA пациенты относились к промежуточным или слабым метаболизаторам клопидогрела.

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

Степень агрегации, индуцированной АДФ, применяли для оценки эффективности клопидогрела в подавлении функциональной активности тромбоцитов, поскольку активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с рецепторами P2Y₁₂ тромбоцитов. Степень агрегации, индуцированной адреналином, использовали для оценки эффективности препаратов АСК. Адреналин, активируя тромбоцитарные фосфолипазы, приводит к высвобождению арахидоновой кислоты и образованию тромбксана A₂. Адреналин более специфичен для оценки индивидуальной чувствительности к препаратам АСК [360]. Степень агрегации тромбоцитов менее 45% на фоне ДАТ, как при стимуляции АДФ 5 мкМ, так и адреналином, принимали за норму, показывающую наличие эффекта антиагрегантных препаратов. В тех случаях, когда степень агрегации тромбоцитов как с АДФ 5 мкМ, так и с адреналином превышала 68%, диагностировали наличие ВОРТ, т.е. резистентность к клопидогрелу или препаратам АСК. В исследуемой выборке отмечены случаи сниженной реакции тромбоцитов на ДАТ, когда степень агрегации меньше 68%, но более 45%. Пациентам с ВОРТ и сниженной реакцией

тромбоцитов на ДАТ, относящимся к хорошим метаболитам клопидогрела, назначалась нагрузочная доза клопидогрела 600 мг перед ЧКВ. Пациентам с ВОРТ и сниженной реакцией тромбоцитов на ДАТ, относящимся к слабым и промежуточным метаболитам клопидогрела, он был заменен на тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в день, назначенный через 24 часа после приема последней дозы клопидогрела. Тест индуцированной агрегации тромбоцитов повторяли перед ЧКВ. Для статистического анализа данных использовали пакет SPSS v. 13. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди—Вайнберга и частоту генотипов в разных группах проверяли с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного теста Фишера. Для сравнения степени агрегации использовали тест Крускала—Уоллиса и тест Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

При решении третьей задачи были обследованы пациенты ($n = 1\ 131$): у 290 из них (25,6%) выявлены аффективные расстройства (АР), среди них 72,1% мужчин ($n = 209$) и 27,9% женщин ($n = 81$). Средний возраст женщин 63,5 (9,4) лет, мужчин – 57,9 (7,2) лет ($p = 0,004$). Исследование проводилось с использованием шкалы депрессии Бека (BDI), шкалы тревоги ShARS и шкалы социальной адаптации по шкале SASS. Для изучения структуры АР использовались самоопросники и клинические шкалы до и после антидепрессивной терапии. Проведен также сравнительный анализ клинических показателей ИБС в зависимости от АР, наличия антидепрессивной терапии и ее эффективности.

При выполнении четвертой задачи соответствующее исследование было проведено в группе пациентов с текущим депрессивным эпизодом в рамках F31-F33, МКБ-10 (94 человека), больных, страдающих депрессивными и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями (81 пациент) и психически и соматически здоровых людей (134 человек), соответствующих по полу и возрасту обследуемым группам больных. Концентрацию кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы ЗАО «Алкор Био» (г. Санкт-Петербург) и автоматического микропланшетного спектрофотометра Epoch BioTek Instruments (США). Генотипирование по локусам Cys23Ser гена рецептора 2С серотонина HTR2C и Val66Met гена мозгового нейротрофического фактора BDNF, ген рецепторов тромбоцитов к клопидогрелю HPA1 проводили с применением наборов реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assay и Real-Time

ДНК амплификатора «StepOnePlus» фирмы Applied Biosystems (США). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS, версия 15,0.

При выполнении пятой задачи в исследовании приняли участие 43 больных мужского пола (средний возраст 61,0 [57,1; 67,0] лет) с ангиографически подтвержденным облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (стеноз магистральной артерии более 80% или её окклюзия: поражение подвздошно-бедренного сегмента у 24 пациентов, бедренно-подколенного сегмента у 19), с ПХ ИБ стадии (по А.В. Покровскому) и лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) $\leq 0,85$, без заболеваний крови, онкопатологии, бронхо-легочной патологии ≥ 2 ст., сложных нарушений ритма и сердечной недостаточностью не выше II функционального класса, ХПН > 2 ст по Лопаткину (СКФ $< 30-40$ мл/мин/1,73 м; креатинин $> 200-250$ ммоль/л), сложных нарушений ритма и сердечной недостаточностью не выше II функционального класса. В исследование были включены пациенты с классом поражения А и В по классификации TASK II. В контрольную группу вошли 17 практически здоровых мужчин (средний возраст 58,5 [51,8; 62,3] лет). Всем исследуемым проводились: ангиография артерий нижних конечностей с использованием рентгеновского ангиографического аппарата «ALLURA XPER SD-10. Исследование микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии на многофункциональном лазерном диагностическом комплексе «ЛАКК-М», определение ЛПИ на сфигмометре «Vassera-1000». Больным с сахарным диабетом определялся гликированный гемоглобин (HbA1c) методом жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) аналитическим набором «Hemoglobin A1c» (Bio Rad, США) на анализаторе Bio Rad D-10 (США). Все пациенты получали базовую терапию, включающую статины, аспирин, а при необходимости гипотензивные и сахарснижающие препараты. За 3 суток до исследования препараты с вазолитическим действием отменялись. В качестве критерия выраженности артериальной недостаточности использовали ЛПИ – объективный, хорошо воспроизводимый, показатель. Все пациенты получали базовую терапию, включавшую статины, аспирин, а при необходимости гипотензивные препараты. За 3 сут до исследования препараты с вазолитическим действием отменялись. При проведении эндоваскулярного вмешательства использовали контралатеральный бедренный доступ. В случае стенотического поражения, после проведения сосудистого проводника выполняли баллонную предилатацию. Реканализацию окклюзий проводили антеградным методом, с использованием поддерживающих катетеров. При неудовлетворительном результате после проведения

преддилатации (остаточный стеноз более 30%, наличие диссекции артерии) выполняли имплантацию стента с последующей постдилатацией. Во всех случаях был восстановлен магистральный кровоток. На исходном этапе, через 1 сут и спустя 1 месяц после баллонной ангиопластики с последующим стентированием пораженного сегмента артерии исследовали состояние МЦ кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии. В связи с тем, что повторные исследования через месяц после реваскуляризации конечности удалось провести не всем пациентам, из исследуемых были сформированы 2 группы: в 1 группу вошли лица повторное исследование которым осуществлялось через сутки после восстановления кровотока в конечности (n=43), 2 группу составили пациенты из их числа, которым проводили исследование также и через 1 месяц (n=27). Полученные результаты исследования обработаны с использованием IBM «SPSS Statistic 21» for Windows. Для анализа распределения переменных применяли критерий Колмогорова-Смирнова. Поскольку распределение почти всех изучаемых показателей было отличным от нормального, для оценки различий показателей в связанных группах использовали критерий знаковых рангов Вилкоксона для парных сравнений и U-критерий Манна-Уитни для независимых групп. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, 25-75 перцентили (Me [25; 75]). Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Представленная работа одобрена Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра и выполнена в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинской декларации. У всех исследуемых пациентов получено письменное информированное согласие.

В ходе выполнения задачи номер шесть обследовано 55 пациентов (42 мужчины и 13 женщин) ИБС с ХСН I–III ФК (NYHA) с сохраненной ФВ ЛЖ 63 [59; 65]%, в среднем возрасте 65 [58; 69] лет. Больные ХСН получали базисную терапию в соответствии с Рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [55]. Липидный спектр сыворотки крови с определением содержания общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП оценивали общепринятым колориметрическим методом на анализаторе FP-90 LabSystems (Финляндия). Статистически значимых различий по уровню ОХ, ЛПНП, ЛПВП, глюкозы, фибриногена, креатинина у больных в группах не установлено. Определение содержания растворимого ST2 в человеческой сыворотке в условиях *in vitro* проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA) до проведения реваскуляризации миокарда. Был

использован коммерческий набор фирмы Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay. В зависимости от уровня экспрессии sST2 [361] пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу включено 26 человек с повышенным уровнем экспрессии ST2 (>35 нг/мл), во 2-ю – 29 больных с уровнем экспрессии ST2 <35 нг/мл. Концентрация растворимой изоформы ST2 в сыворотке крови в 1-й группе составила 43,75 нг/мл, а во 2-й – 25,8 нг/мл (p=0,000).

Пациентам проводилась эхокардиографическая оценка состояния внутрисердечной гемодинамики с анализом систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [346], показателей миокардиального стресса и ЭХОКГ маркеров ремоделирования миокарда. При анализе ЭхоКГ - показателей ремоделирования миокарда ЛЖ оценивали линейные размеры сердца (измерения на базальном, среднем и верхушечном уровнях): толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в систолу и диастолу; толщина задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ) в систолу и диастолу; толщина передней стенки в систолу и диастолу; толщина боковой стенки в систолу и диастолу; передне - задний размер ЛЖ в систолу и диастолу; перегородочно - боковой размер ЛЖ в систолу и диастолу. Ряд показателей рассчитывали по формулам [356]: 1) конечный диастолический объем ЛЖ (КДО ЛЖ) = $(7 \cdot \text{КДД}^3) / (2,4 + \text{КДД})$; КДД – конечное диастолическое давление; 2) конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ) = $(7 \cdot \text{КСД}^3) / (2,4 + \text{КСД})$; КСД – конечное систолическое давление; 3) ударный объем ЛЖ (УО ЛЖ) = КДО ЛЖ – КСО ЛЖ; 4) ММ ЛЖ = $0,8 \times (1,04 \times [(\text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3]) + 0,6$ (формула ASE); 5) ФВ ЛЖ = $(\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100$ (%); 6) индекс сферичности (отношение диаметра круга с площадью, равной площади полости ЛЖ, измеренной в 4-камерной проекции, к длинной оси ЛЖ). Индекс сферичности (ИС) определяли как отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси: ИС в систолу = конечный систолический размер (КСР)/продольный размер ЛЖ в систолу, ИС в диастолу = конечный диастолический размер (КДР)/продольный размер ЛЖ в диастолу. 8) Миокардиальный стресс ЛЖ (МС ЛЖ) характеризует силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и является количественным отражением величины пред- и постнагрузки ЛЖ. МС в систолу = $\text{САД} \cdot \text{КСР} / \text{ТЗС ЛЖ в систолу} \cdot (1 + (\text{ТЗ ЛЖ в систолу} / \text{КСР}))$; МС в диастолу = $\text{ДАД} \cdot \text{КДР} / \text{ТЗС ЛЖ в диастолу} \cdot (1 + (\text{ТЗ ЛЖ в диастолу} / \text{КДР}))$ - в дин/см². 9) В качестве показателя, отражающего взаимосвязь систолической функции ЛЖ с особенностями его геометрии, предложен интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР), рассчитываемый как отношение ФВ к индексу сферичности (ИС) в диастолу

соответственно; интегральный диастолический индекс ремоделирования (ИДИР) = DeesT/ИС в диастолу, где DeesT - времена замедления E-потока раннего наполнения. 10) Эффективная артериальная жесткость (Ea) = КСД/УО ; 11) Конечная систолическая эластичность ЛЖ (Es) = КСД/КСО .

У большинства пациентов – 29 (52,7%) диагностировали стенозы трех и более коронарных артерий (КА). Всем больным выполнено стентирование КА ($n=43$, 78,2%) или хирургическая коронарная реваскуляризации посредством КШ ($n=12$, 21,8%).

Статистическая обработка результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп и критерий Вилкоксона - для двух зависимых переменных. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Анализ выживаемости в группах проводили с помощью метода Каплана-Мейера, для сравнения двух кривых использовали логранговый критерий. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом AUC (площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70. Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование, реваскуляризацию миокарда, использование результатов и длительное проспективное наблюдение. Пациентам объясняли цель и задачи проспективного наблюдения, потенциальную клиническую пользу от профилактического приема лекарств и возможные побочные эффекты, связанные с несоблюдением врачебных рекомендаций.

Результаты исследования

Ассоциация полиморфизмов генов ITGB3, P2RY12, CYP2C19 с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии

В нашей выборке генотипы GG, GA, AA полиморфизма G681A (rs4244285) гена CYP2C19 выявлены у 124 (74,7%), 39 (23,5%), 3 (1,8%) пациентов соответственно. Генотипы H1H1, H1H2, H2H2 полиморфизма H1/H2 гена P2RY12 обнаружены у 126

(75,9%), 38 (22,9%), 2 (1,2%) больных ИБС. Носителями генотипов ТТ, ТС, СС полиморфизма T1565C (rs5918) гена ITGB3 явились 103 (62%), 60 (36,2%), 3 (1,8%) обследованных. Распределение частот генотипов генов CYP2C19, P2RY12, ITGB3 не отклонялось от равновесия Харди—Вайнберга ($p=0,974$; $p=0,645$; $p=0,083$ соответственно).

В общей выборке больных ИБС степень агрегации с АДФ 2,5 ($n=132$) составила 33,7 (24,8; 42) %. Агрегация при стимуляции АДФ — 50 ($n=151$) была 47,3 (39,2; 55,6) %, а агрегация с адреналином ($n=115$) — 52,3 (41,3; 67,3) %. Случаи ВОРТ на фоне клопидогрела выявлены у 17 (10,2%) пациентов. Степень агрегации у них находилась в пределах 61,1 (57,0; 77,7) % при АДФ 2,5 и 79,5 (71,7; 81,9) % при АДФ 5,0. Сниженная реакция обнаружена у 45 (27,1%) больных ИБС, степень агрегации составила 43,5 (39,3; 46,8) % при АДФ 2,5 и 55,4 (52,5; 60,2) % при АДФ 5,0. ВОРТ на фоне приема препаратов АСК имела у 27 (22,1%) пациентов, а агрегация в ответ на адреналин — 77,3 (72,6; 83,3) %. Сниженная реакция на АСК отмечена у 34 (27,9%) лиц. Степень агрегации у них составила 60,7 (53,6; 65,9) %.

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

В группе пациентов, у которых выявлена ВОРТ на фоне клопидогрела, носителями генотипа GG гена CYP2C19 являлись 11 (64,7%), генотип GA отмечен у 6 (35,3%) больных ИБС. При этом среди лиц с резистентностью к клопидогрелу не было носителей генотипа AA. Частота аллеля 681A в данной группе составила 18%. В группе со сниженной реакцией на клопидогрел генотипы GG, GA, AA встречались соответственно с частотами 32 (71,1%), 12 (26,7%), 1 (2,2%). Частота аллеля 681A составила 16%. Распределение частот генотипов гена CYP2C19 в группах пациентов с ВОРТ, сниженной и нормальной реакцией на клопидогрел оказалось сопоставимым ($p=0,655$). Однако у носителей аллеля 681A гена CYP2C19 отмечен наибольший показатель агрегации при стимуляции АДФ в обеих концентрациях (таблица 110), что свидетельствует о меньшей степени подавления клопидогрелом активности тромбоцитов при носительстве данного аллеля.

Таблица 110 – Степень агрегации тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от индуктора и полиморфных вариантов гена CYP2C19, %

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

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

Проведен сравнительный анализ частоты разных аллельных вариантов гена CYP2C19 между группами пациентов с ВОРТ, сниженной и нормальной реакцией на препараты АСК. Результаты показали отсутствие различий (p=0,128). При этом частоты генотипов GG, GA, AA в группе с ВОРТ составили 16 (59,3%), 9 (33,3%), 2 (7,4%), а в группе со сниженной реакцией — 26 (76,5%), 7 (20,6%), 1 (2,9%) соответственно. Агрегация на эпинефрин у носителей разных генотипов гена CYP2C19 также была сопоставимой (таблица 109)

В группах больных ИБС с разной чувствительностью к антиагрегантам проведен анализ распространенности генотипов гена P2RY12. Частоты генотипов Н1Н1, Н1Н2, Н2Н2 в группе с ВОРТ на фоне клопидогрела составили 13 (76,5%), 3 (17,6%), 1 (5,9%). Сниженная реакция на клопидогрел обнаружена у 32 (71,1%) гомозигот Н1Н1 и 13 (28,9%) гетерозигот Н1Н2. Реакция на АСК отсутствовала у 23 (85,2%) гомозигот Н1Н1 и 4 (14,8%) гетерозигот, а сниженная реакция определена у 24 (70,6%) носителей Н1Н1 и у 10 (29,4%) носителей Н1Н2. Между рассматриваемыми группами отсутствовали достоверные различия по распределению генотипов (p=0,358 и p=0,414). Кроме того, носители разных полиморфных вариантов оказались сопоставимы по степени агрегации в ответ на АДФ и адреналин (таблица 111).

Таблица 111 – Степень агрегации тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от индуктора и полиморфных вариантов гена P2RY12, %

Индуктор агрегации тромбоцитов	Генотип		
	Н1Н1	Н1Н2+Н2Н2	p
АДФ 2,5 мкМ	34,3 (26,5; 42,7) (n=99)	30,1 (21,7; 41,3) (n=33)	0,494
АДФ 5 мкМ	47,6 (39,2; 55,4) (n=111)	47,1 (38,3; 56,7) (n=40)	0,993
Адреналин	52,3 (41,3; 67,1) (n=91)	52,7 (41,3; 67,3) (n=24)	0,901

Примечание - p—для различий между группами Н1Н1 и Н1Н2+Н2Н2 (тест Манна—Уитни).

Не выявлено статистически значимой ассоциации между реакцией на клопидогрел и АСК и полиморфизмом T1565C гена ITGB3 (p=0,974 и p=0,467). В группе с ВОРТ на фоне клопидогрела 11 (64,7%) и 6 (35,3%) пациентов являлись носителями генотипов ТТ и ТС, в группе со сниженной реакцией генотипы ТТ, ТС, СС встречались с частотами 29 (64,4%), 15 (33,3%), 1 (2,2%). Частоты вариантов ТТ, ТС, СС в выборке лиц, у которых отсутствовал ответ на АСК, составили 18 (66,7%), 8 (29,6%) и 1 (3,7%), а в выборке со сниженной эффективностью АСК — 20 (58,8%) и 14 (41,2%) (гомозиготы СС отсутствовали) и в выборке с нормальным ответом — 39 (63,9%) и 22 (36,1%) (гомозиготы СС отсутствовали). Степень агрегации при стимуляции АДФ и адреналином у носителей разных генотипов представлена в таблица 112.

Таблица 112 – Степень агрегации тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от индуктора и полиморфных вариантов гена ITGB3, %

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

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

Согласно данным литературы полиморфизм Н1/Н2 гена P2RY12 и полиморфизм T1565C гена ITGB3 связаны с более высокой агрегационной активностью тромбоцитов [360, 362-354], а носительство этих вариантов рассматривается как фактор риска сниженной эффективности антиагрегантов в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений.

Однако анализ результатов, полученных в нашей выборке, не выявил статистически значимых различий по степени агрегации на фоне приема клопидогрела и АСК у носителей разных генотипов как гена P2RY12, так и гена ITGB3. Более того, одинаковым оказалось и распределение частот генотипов в группах пациентов с разной реакцией на антиагреганты, что подтверждают полученные нами ранее данные [365]. Эти результаты хорошо согласуются с выводами других исследователей, показавших отсутствие статистически значимой ассоциации генов P2RY12 и ITGB3 с ответом на антиагреганты [265, 367]. Это позволяет сделать вывод, что полиморфизмы Н1/Н2 гена P2RY12 и T1565C гена ITGB3 не вносят вклад (или он незначительный) в формирование резистентности к клопидогрелу и АСК у больных ИБС, жителей Западно-Сибирского региона.

Известно, что в образование активного метаболита клопидогрела, ингибирующего связывание АДФ с рецепторами P2Y12 и тем самым угнетающего агрегацию тромбоцитов, вовлечен белок CYP2C19. Замена G681A в гене CYP2C19 определяет изменение рамки считывания мРНК и синтез белка с низкой метаболической активностью [30], что обуславливает риск ВОРТ на фоне клопидогрела и увеличение вероятности развития тромбозов стентов [368]. Известно, что в разных этнических группах частота аллельных вариантов гена CYP2C19 варьирует. В нашей выборке больных ИБС, проживающих на территории Западно-Сибирского региона, частота аллеля 681A составила 14%, что соответствует данным, полученным для других европейских популяций [369]. Среди пациентов с ВОРТ и сниженной реакцией на клопидогрел частота аллеля 681A составила 16%, что также соответствует результатам, полученным для пациентов с ИБС в других европейских выборках [368, 370]. В рассматриваемой выборке мы получили статистически значимую ассоциацию носительства аллеля 681A полиморфизма G681A гена CYP2C19 с повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ. Есть все основания полагать, что выявление полиморфизма G681A гена CYP2C19 перед плановым эндоваскулярным вмешательством в клинической

практике поможет прогнозировать эффективность антиагрегантной терапии и своевременно ее корректировать.

6.2 Коррекция резистентности к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах

Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) в исследуемой группе представлено в таблице 113. Большинство пациентов в исследуемой группе (79,3%) имели генотип GG, то есть относились к хорошим метаболизаторам клопидогрела, 45 пациентов (18,6%) имели генотип GA (промежуточные метаболизаторы) и 5 пациентов (2,1%) были плохими метаболизаторами, имея две мутантные аллели в генотипе AA.

Таблица 113 – Распределение частот генотипов (n (%)) и аллелей (%) гена *CYP2C19* в исследуемой группе

Пациенты (n = 242)	
Генотипы (n/%)	
GG	192 (79,3)
GA	45 (18,6)
AA	5 (2,1)
GA+AA	50 (20,7)
Аллели (%)	
G	88,6
A	11,4

При определении агрегации тромбоцитов на фоне ДАТ резистентность к клопидогрелу была выявлена у 22 (10,9%) пациентов, слабый эффект у 53 (26,2%) пациентов и хорошая реакция на ДАТ у 127 (62,9%) больных.

Степень агрегации тромбоцитов на фоне ДАТ, включающей аспирин и клопидогрел в рекомендованных дозах, у больных ИБС в зависимости от индуктора и полиморфных вариантов гена *CYP2C19*, представлена в таблице 1. Как уже было сказано выше, выявлена ассоциация между носительством аллеля 681A полиморфизма G681A гена *CYP2C19* и повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, на фоне терапии клопидогрелом и АСК, что является фактором риска развития тромботических осложнений после стентирования коронарных артерий.

На рисунке 71 показано распределение количество пациентов по реакции на клопидогрел (с резистентностью к клопидогрелу, хорошей и недостаточной реакцией на

него) в зависимости от полиморфных вариантов гена CYP2C19. Хорошая реакция на клопидогрел статистически значимо чаще выявлялась у носителей полиморфизма GG (76,9% по сравнению с 33,3% у промежуточных и плохих метаболизаторов с полиморфизмами GA и AA, $p=0,0000$). Соответственно, отсутствие реакции на клопидогрел и недостаточную реакцию на него продемонстрировали 23,1% носителей полиморфизма GG и 66,7% пациентов с полиморфизмами GA+AA.

Пациенты с хорошим метаболизмом клопидогрела, но отсутствием достаточной реакции тромбоцитов на него по данным агрегатограммы ($n=33$), получили нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг перед ЧКВ. Пациенты с генетическими предпосылками к нарушению метаболизма клопидогрела (плохие и промежуточные метаболизаторы), имеющие резистентность к нему или недостаточную реакцию на него по данным агрегатограммы ($n=30$), были переведены на прием тикагрелора 90 мг дважды в день. В последующем перед ЧКВ всем им повторно была исследована агрегация тромбоцитов. Динамика степени агрегации тромбоцитов в зависимости от изменения режима ДАТ представлена в таблице 114.

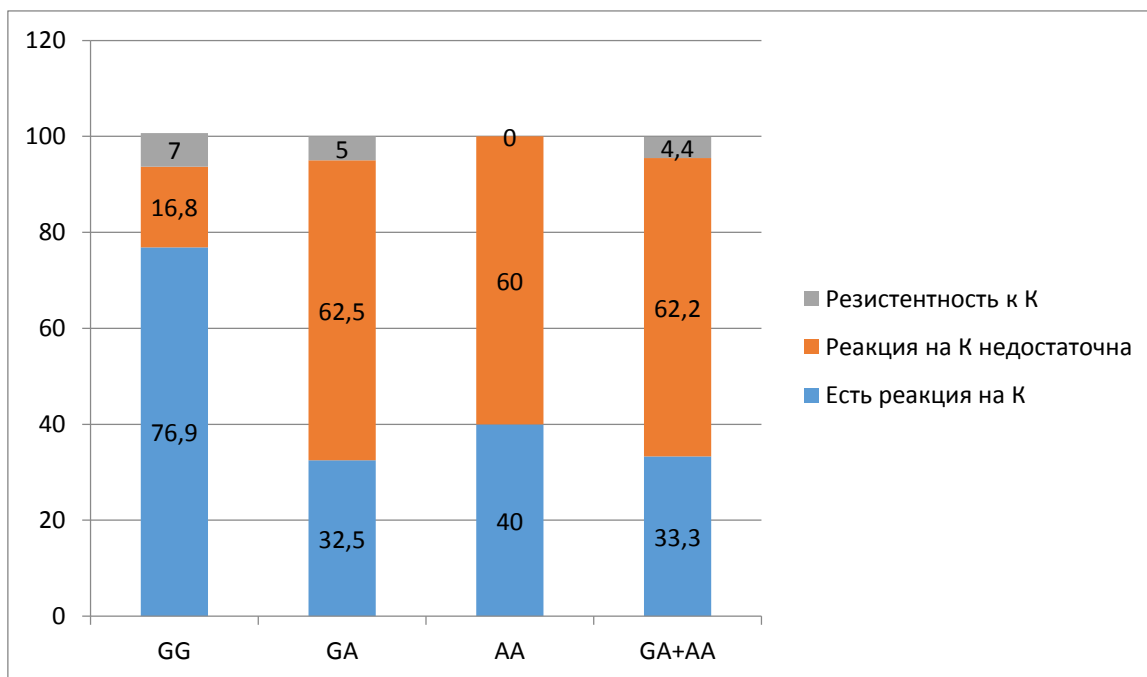


Рисунок 71 – Реакция на Клопидогрел в зависимости от полиморфных вариантов гена CYP2C19

Таблица 114 – Динамика степени агрегации тромбоцитов на фоне изменения режима ДАТ

	Максимальный % АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов исходно	Максимальный % АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после изменения ДАТ	p
Генотип GA+AA с отсутствием или недостаточной реакцией на клопидогрел (переведены на тикагрелор перед ЧКВ), Me (Q1; Q3), %	55,65 (51; 60,2) (n=30)	37,75 (27,7; 51,6) (n=30)	0,042
Генотип GG с отсутствием или недостаточной реакцией на клопидогрел (нагрузочная доза клопидогрела 600 мг перед ЧКВ), Me (Q1; Q3), %	58,5 (45,9; 71,3) (n=33)	48,9 (40,85; 52,3) (n=33)	0,047

6.3 Влияние расстройств настроения на выживание больных, получающих консервативную терапию хронической ИБС в кардиологическом стационаре

В группе пациентов с консервативной терапией ИБС частота достижения первичной конечной точки (случаи смерти от общих причин) за семь лет наблюдения значимо не отличались от соответствующего показателя в группе пациентов с наличием и отсутствием аффективных расстройств – 18,8% и 16,6% соответственно. Группы различались по функции мгновенных рисков: больные с аффективными расстройствами имели высокий риск смерти в течение первого года после выявления аффективной симптоматики, то есть в течение депрессивного эпизода, а в группе без аффективных расстройств он увеличивается со временем наблюдения к 6–7 году ($p=0,0000$). В группах пациентов с наличием и отсутствием аффективных расстройств частота суицидального поведения (по шкале депрессии Бека) статистически значимо отличается (19,0% и 8,0%; $p=0,0054$). Хронические расстройства настроения встречались в 45% (130/290), впервые возникшие депрессивные эпизоды (ДЭ) составили 24,5% (71/290), рекуррентные депрессивные расстройства (РДР) – 24% (70/290), биполярные аффективные расстройства (БАР) – 6,5% (19/290). Депрессивный синдром лишь в 8,3% случаев проявлялся чисто депрессивной симптоматикой, а у 91,7% (266/290) пациентов имел второй значимый компонент (чаще тревожный – 54,8% (159/290)). Особенностью клинической картины было преобладание жалоб на телесный дискомфорт и боль, анергию и ангедонию, а не на сниженное настроение. Умеренные психические нарушения составили 49,0% (142/290) по данным шкалы общего клинического впечатления (CGI-S). AP манифестировали в 48 (40–55) лет и предшествовали развитию хронической ИБС. Естественное течение AP наблюдали в 52,4% (152/290) случаев. Принимали антидепрессанты 47,6% (138/290)

пациентов, лишь в 42% (58/138) показано клинически значимое улучшение (более 50% по CGI-I).

6.4 Особенности гормональных и генетических признаков у пациентов с аффективными расстройствами и коморбидной ИБС и психически здоровых людей.

Исследование содержания стероидных гормонов выявило статистически значимый повышенный уровень концентрации кортизола у пациентов с аффективными расстройствами по сравнению с данным показателем в группе психически здоровых лиц ($545 \pm 22,02$ и $435 \pm 20,7$ нмоль/л, соответственно, $p=0,023$). В группе пациентов с депрессивными и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями концентрация кортизола составила $498 \pm 27,1$ нмоль/л, что незначительно выше контрольных значений. Рандомизирование выборок по половому признаку не выявило статистически значимых различий в содержании кортизола у женщин и мужчин исследуемых групп. Изучение содержания ДГЭАС показало статистически значимо сниженный уровень гормона у мужчин с коморбидными депрессивными и сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению со здоровыми мужчинами ($p=0,017$). Для мужчин с депрессивными расстройствами без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии характерна тенденция к снижению ДГЭАС. У женщин с депрессивными расстройствами уровень ДГЭАС также снижен по сравнению с контролем, в группе пациенток с депрессией и соматическими заболеваниями тенденция к снижению гормона усиливается. В проведенных нами ранее исследованиях показано, что невротическая депрессия протекает на фоне повышенного уровня кортизола и снижения содержания ДГЭАС. Оценка распределения частот аллелей гена HTR2C между исследуемыми выборками показала значимые различия в распределении частот аллелей C и G среди пациентов с депрессивными расстройствами по сравнению с данными частотами в группе здоровых людей ($\chi=4,5$; $p=0,034$) и пациентов с депрессивными и сердечно-сосудистыми заболеваниями ($\chi=4,9$; $p=0,027$). Генотипирование по локусу Val66Met гена BDNF не выявило статистических различий в частотах генотипов и аллелей между исследуемыми группами. Однако показано, что частота аллеля Val, по литературным данным связанным с тревогой и депрессией, выше в группе пациентов с депрессивными и сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем частота этого аллеля у больных депрессивными расстройствами и здоровых лиц (87%; 83,6% и 82,5%, соответственно).

При выявлении носительства мутантного аллеля DD чаще определялась резистентность к клопидогрелю у больных ИБС с ТДР (ген АПФ/ резистентность к клопидогрелю, $r=0,3$). При выявлении носительства мутантного аллеля CC чаще выявлялось повышение коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (ген рецепторов tr к клопидогрелю НРА1/коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов, $r = 0.41$). У курящих больных ИБС с аффективными расстройствами чаще обнаруживается носительство мутантного аллеля CC гена НРА1 ($r=0.89$). У пациентов с этими заболеваниями перед проведением ЧТКА повышенная активность тромбоцитов и резистентность к антиагрегантной терапии достигает 32% и связана с рестенозами и неблагоприятными исходами (рисунок 72).

ЧАСТОТА РЕЗИСТЕНТОСТИ К АНТИАГРЕГАНТАМ

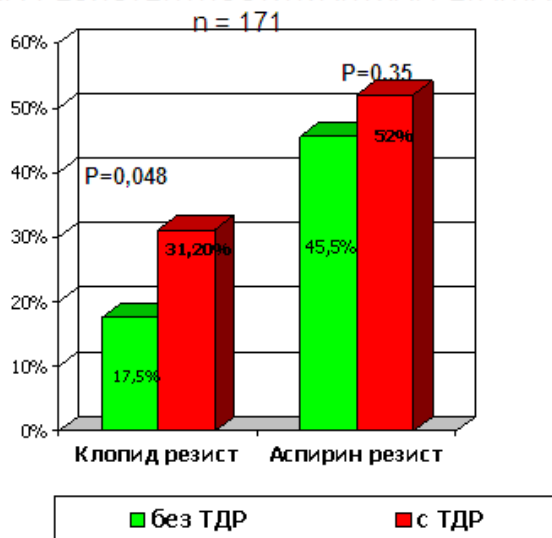


Рисунок 72 – Частота резистентности к антиагрегантам

Получены данные о высокой стресс-уязвимости при коморбидности аффективных расстройств и ИБС, коррелирующие с нарушением функционирования основных нейротрансмиттерных систем, BDNF, АПФ.

6.5. Общие закономерности функциональных изменений микрососудистого русла у больных сахарным диабетом 2 типа и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в ранние и отдаленные сроки после эндоваскулярной реваскуляризации

Известно, что микроциркуляторная картина при окклюзии приводящей артерии отличается рядом характерных особенностей, включающих сужение микрососудов на

фоне понижения внутрисосудистого давления, замедление линейной и объемной скорости нутритивного кровотока, уменьшение числа функционирующих капилляров вследствие ограничения перфузии их эритроцитами и увеличения числа т.н. плазматических капилляров. Аналогичную картину мы наблюдаем при анализе показателей ЛДФ кожи пораженной конечности. На исходном этапе исследования у больных ПХ выявляется значительное снижение показателя $M_{\text{нутр}}$, отражающего состояние капиллярного кровотока, составившего 3,7 [2,2; 5,8] ед. против 6,5 [3,1; 12,8] ед. у здоровых ($p=0,037$) (таблица 115).

Таблица 7 – Показатели ЛДФ кожи нижней конечности у здоровых и больных перемежающейся хромотой, Ме [25; 75]

ПМ, перф.ед	6,9 [4,0; 8,9]	7,1 [5,4; 10,4]	0,35
ПМ, перф.ед	6,9 [4,0; 8,9]	7,1 [5,4; 10,4]	0,35
НТ, ед	43,7 [23,7; 63,4]	23,2 [16,1; 37,7]	0,024
МТ, ед	30,1 [21,4; 64,9]	46,1 [30,0; 80,7]	0,046
Мнутр, ед	6,5 [3,1; 12,8]	3,7 [2,2; 5,8]	0,037
РКК,%	203,8 [153,8; 270,5]	148,6 [124,4; 189,7]	0,036
ПШ, ед	0,84 [0,53; 2,04]	2,07 [1,25; 3,18)	0,023
Аэ, перф.ед	0,21 [0,16; 0,43]	0,35 [0,21; 0,58]	0,063
Ан, перф.ед	0,29 [0,22; 0,45]	0,49 [0,20; 0,80]	0,05
Ам, перф.ед	0,42 [0,32; 0,69]	0,26 [0,13; 0,38]	0,025
Ад, перф.ед	0,08 [0,06; 0,10]	0,15 [0,09; 0,26]	0,026
Ас, перф.ед	0,17 [0,12; 0,38]	0,13 [0,09; 0,19]	0,023
Показатели	Здоровые	Больные ПХ	р
ПМ, перф.ед	6,9 [4,0; 8,9]	7,1 [5,4; 10,4]	0,35
НТ, ед	43,7 [23,7; 63,4]	23,2 [16,1; 37,7]	0,024
МТ, ед	30,1 [21,4; 64,9]	46,1 [30,0; 80,7]	0,046
Мнутр, ед	6,5 [3,1; 12,8]	3,7 [2,2; 5,8]	0,037
РКК,%	203,8 [153,8; 270,5]	148,6 [124,4; 189,7]	0,036
ПШ, ед	0,84 [0,53; 2,04]	2,07 [1,25; 3,18)	0,023
Аэ, перф.ед	0,21 [0,16; 0,43]	0,35 [0,21; 0,58]	0,063
Ан, перф.ед	0,29 [0,22; 0,45]	0,49 [0,20; 0,80]	0,05
Ам, перф.ед	0,42 [0,32; 0,69]	0,26 [0,13; 0,38]	0,025
Ад, перф.ед	0,08 [0,06; 0,10]	0,15 [0,09; 0,26]	0,026
Ас, перф.ед	0,17 [0,12; 0,38]	0,13 [0,09; 0,19]	0,023
Показатели	Здоровые	Больные ПХ	р
ПМ, перф.ед	6,9 [4,0; 8,9]	7,1 [5,4; 10,4]	0,35
НТ, ед	43,7 [23,7; 63,4]	23,2 [16,1; 37,7]	0,024
МТ, ед	30,1 [21,4; 64,9]	46,1 [30,0; 80,7]	0,046
Мнутр, ед	6,5 [3,1; 12,8]	3,7 [2,2; 5,8]	0,037

Продолжение таблицы 7			
РКК,%	203,8 [153,8; 270,5]	148,6 [124,4; 189,7]	0,036
ПШ, ед	0,84 [0,53; 2,04]	2,07 [1,25; 3,18]	0,023
Аэ, перф.ед	0,21 [0,16; 0,43]	0,35 [0,21; 0,58]	0,063
Ан, перф.ед	0,29 [0,22; 0,45]	0,49 [0,20; 0,80]	0,05
Ам, перф.ед	0,42 [0,32; 0,69]	0,26 [0,13; 0,38]	0,025
Ад, перф.ед	0,08 [0,06; 0,10]	0,15 [0,09; 0,26]	0,026
Ас, перф.ед	0,17 [0,12; 0,38]	0,13 [0,09; 0,19]	0,023

Статистически значимое снижение амплитуды флуксуций в миогенном частотном диапазоне (Ам) свидетельствует о повышении тонуса прекапиллярных микрососудов, что, вероятно, можно расценить как один из основных факторов, ограничивающих капиллярную перфузию. Высокий показатель МТ – 46,1 [30,0; 80,7] ед по сравнению с 30,1 [21,4; 64,9] ед ($p=0,046$) в группе здоровых является еще одним подтверждением сказанному. Нарушение капиллярно-тканевых процессов сопровождается развитием ишемии, и вызывает ряд негативных метаболических процессов, в частности возникновение ишемической нейропатии. Последняя, характеризуется формированием в периферических нервах сегментарных периаксональных изменений миелиновой оболочки с поражением нервных волокон и их концевых аппаратов. Вследствие частичной симпатической денервации происходит ограничение ее вазоконстрикторной активности. В этом случае создаются условия для возникновения дилатации микрососудов и развития т.н. нейропаралитической гиперемии. Подтверждением сказанному является увеличение у больных ПХ на исходном этапе исследования амплитуды осцилляций ЛДФ-сигнала в нейрогенном диапазоне частот (Ан), которое существенно превосходило этот показатель у здоровых лиц (таблица 109). Данный факт можно трактовать как увеличение притока крови в прекапиллярный сегмент микрососудистого (МС) русла в результате дилатации артериол, поскольку тонус последних контролируется преимущественно симпатическими вазомоторными нервными волокнами. Полученные данные согласуются с более низкими значениями нейрогенного тонуса (НТ) у пациентов, который составил 23,2 [16,1; 37,7] ед против 43,7 [23,7; 63,4] ед в группе контроля ($p=0,024$). Увеличение артериолярного притока крови в условиях констрикции прекапилляров способствует раскрытию артериоло-веноулярных шунтов, тонус которых также преимущественно контролируется симпатической нервной системой, отчасти утратившей адекватную констрикторную

регуляторную способность. Как продемонстрировано в таблице 1, ПШ у больных ПХ значительно превосходил таковой в группе сравнения.

Выявленные спастико-атонические микрососудистые сдвиги у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей сопровождаются венозным полнокровием, о чем свидетельствует рост амплитуды колебаний кровотока в респираторном частотном диапазоне (Ад) (0,15 [0,09; 0,26] перф.ед против 0,08 [0,06; 0,1] перф.ед в группе здоровых; $p=0,026$), еще большим нарушением гемореологии и ограничением резервного потенциала МЦ. Как показали исследования, РКК у больных ПХ составил 148,6 [124,4; 189,7]% против 203,8 [153,8; 270,5]% в группе контроля ($p=0,036$).

Эндоваскулярная реваскуляризация и восстановление магистрального кровотока в конечности закономерно сопровождалось увеличением в ней артериального давления и, как следствие, ростом ЛПИ. Через сутки ЛПИ увеличился с 0,65 [0,58; 0,73] ед до 0,94 [0,83; 1,02] ($p<0,001$). Однако основные изменения следует ожидать на уровне МЦ, которая в данном случае отражает компенсаторно-приспособительные механизмы, возникающие в процессе перестройки сложившихся ранее взаимоотношений между различными звеньями патогенеза и определяют т.н. реперфузионный синдром. В ряде случаев изменения, возникающие в ответ на восстановление кровотока в органе, могут сопровождаться негативными явлениями с развитием феномена no-reflow. Основной причиной последнего является повреждение МС русла как структурного, так и функционально характера. Как представлено в таблице 8, изменение ряда параметров ЛДФ в коже конечности через сутки после ее реваскуляризации имеют позитивное направление.

Таблица 116 – Показатели ЛДФ кожи нижней конечности у здоровых и больных перемежающейся хромотой на исходном этапе, через 1 сутки и 1 месяц после ТБА стенозированной артерии нижней конечности, Ме [25; 75]

Показатели	Исходно (n=43)	Через 1 сутки после ТБА	p	Исходно (n=27)	Через 1 месяц после ТБА	p
ЛПИ, ед	0,65 [0,58; 0,73]	0,94 [0,83; 1,02]	0,001	0,65 [0,55; 0,74]	1,05 [0,97; 1,08]	0,02
ПМ, перф.ед	6,9 [5,5; 9,8]	7,2 [5,7; 10,8]	0,16	7,1 [5,6; 10,5]	7,2 [5,6; 10,2]	0,59
НТ, ед	22,7 [15,0; 29,6]	26,3 [16,9; 40,1]	0,053	23,4 [16,2; 28,8]	34,5 [21,9; 46,3]	0,023

Продолжение таблицы 8						
МТ, ед	46,0 [28,7; 83,0]	42,2 [33,2; 63,1]	0,64	66,1 [48,5; 84,5]	38,6 [26,3; 55,9]	0,016
Мнутр, ед	3,1 [2,2; 4,9]	4,4 [3,1; 7,4]	0,047	3,2 [2,3; 4,6]	5,1 [3,1; 7,6]	0,05
РКК,%	140,7 [124,7; 195,6]	162,7 [129,4; 217,8]	0,13	139,4 [125,4; 193,2]	184,7 [139,9; 236,8]	0,039
ПШ, ед	2,15 [1,39; 3,17]	1,67 [1,28; 2,81]	0,76	2,34 [1, 5; 3,19)	1,44 [1,07; 2,72)	0,028
Аэ, перф.ед	0,37 [0,25; 0,55]	0,32 [0,25; 0,55]	0,9	0,46 [0,21; 0,66]	0,35 [0,26; 0,49]	0,15
Ан, перф.ед	0,48 [0,27; 0,64]	0,39 [0,25; 0,56]	0,1	0,48 [0,25; 0,60]	0,33 [0,21; 0,43]	0,031
Ам, перф.ед	0,22 [0,12; 0,38]	0,25 [0,13; 0,37]	0,9	0,16 [0,12; 0,38]	0,24 [0,12; 0,36]	0,72
Ад, перф.ед	0,15 [0,09; 0,23]	0,17 [0,10; 0,22]	0,32	0,17 [0,09; 0,29]	0,10 [0,07; 0,21]	0,039
Ас, перф.ед	0,13 [0,09; 0,19]	0,13 [0,10; 0,21]	0,59	0,12 [0,09; 0,16]	0,18 [0,11; 0,23]	0,019

Несмотря на то, что амплитуды колебаний кровотока, отражающие различные механизмы регуляции гемодинамики, не претерпели достоверных сдвигов, отмечается тенденция к снижению выраженности флуксуций в нейрогенном диапазоне (Ан), указывающая на усиление вазоконстрикторного контроля сосудистого тонуса симпатической нервной системы. Этот факт находит подтверждение в определенном росте НТ с 22,7 [15,0; 29,6] ед до 26,3 [16,9; 40,1] ед ($p=0,053$). Несмотря на весьма скромные функциональные преобразования МЦ русла уже на этом этапе исследования отмечается увеличение капиллярного кровотока (Мнутр) с 3,1 [2,2; 4,9] ед до 4,4 [3,1; 7,4] ед ($p=0,047$). Таким образом, на раннем этапе после восстановления кровотока в конечности (1 сутки) МЦ картина кожи не претерпевает существенных сдвигов; выявляется лишь определенная тенденция к нормализации некоторых параметров ЛДФ. Спустя 1 месяц после реваскуляризации конечности у больных ПХ отмечен прирост ЛПИ с 0,65 [0,55; 0,74] ед до 1,05 [0,97; 1,08] ед ($p=0,02$). Улучшение при этом клинической картины и рост переносимости физических нагрузок сопровождались существенными сдвигами показателей микрогемодинамики. Выявлено снижение МТ прекапилляров и метартериол с 66,1 [48,5; 84,5] до 38,6 [26,3; 55,9] ($p=0,016$), а также рост пульсового кровенаполнения микрососудистого русла, о чем свидетельствует увеличение амплитуды флуксуций в пульсовом частотном диапазоне (Ас) с 0,12 [0,09; 0,16] перф.ед до 0,18

[0,11; 0,23] перф.ед ($p=0,019$). Указанные сдвиги способствовали раскрытию капиллярного русла и увеличению нутритивного кровотока с 3,2 [2,3; 4,6] ед до 5,1 [3,1; 7,6] ед ($p=0,05$).

В показателях вейвлет-спектра следует отметить достоверное ($p=0,031$) снижение амплитуды A_n с 0,48 [0,25; 0,60] перф.ед на исходном этапе до 0,33 [0,21; 0,43] перф.ед. Этот факт следует трактовать как возрастание нейрогенного констрикторного влияния на тонус артериол и ограничение притока крови в прекапиллярный сегмент микрососудистого русла. Подтверждением сказанному может служить увеличение показателя HT с 23,4 [13,2; 28,8] ед до 34,5 [21,9; 46,3] ед ($p=0,023$). Это, а также то обстоятельство, что тонус артериоло-венулярных шунтов также находится под преимущественным контролем симпатических нервных волокон и при повышении их функциональной активности возрастает, привело к снижению шунтового кровотока с 2,34 [1,51; 3,19] ед до 1,44 [1,07; 2,72] ед ($p=0,028$). Ограничение непродуктивного в данном случае сброса крови в венозное русло закономерно приводило к уменьшению венозного полнокровия, что отражает снижение осцилляций ЛДФ-сигнала в респираторном частотном диапазоне (A_d) с 0,17 [0,09; 0,29] перф.ед до 0,10 [0,07; 0,21] ($p=0,039$). Подобные преобразования МЦ русла позитивно сказываются на реологических свойствах крови. Указанные сдвиги связанные, по-видимому, с устранением тканевой ишемии, ишемической нейропатии и восстановлением адекватного констрикторного контроля артериального тонуса, имеют важное значение в восстановлении МЦ картины. Ранее нами было показано, что из всех параметров ЛДФ, ЛПИ, как объективный показатель тяжести артериальной недостаточности нижних конечностей, статистически значимо коррелировал лишь с показателями нейрогенного фактора регуляции микрокровотока.

Поскольку показатель общей тканевой гемоперфузии (ПМ) до и после реваскуляризации конечности оставался стабильным (7,1 [5,6; 10,5] перф.ед и 7,2 [5,6; 10,2] перф.ед), то имеются все основания говорить, что в условиях снижения артериоло-венулярного сброса крови и увеличения нутритивного кровотока микрогемодинамика стала более продуктивной. Важно отметить, что через 1 месяц после реваскуляризации конечности наблюдался рост резервного потенциала МС русла, так РКК увеличился с 139,4 [125,4; 193,2]% до 184,7 [139,9; 236,8]% ($p=0,039$). Полученные данные хорошо иллюстрируют представленные на рисунке 73 амплитудно-частотные вейвлет-спектры осцилляций микрокровотока больного К., 63 г. с ПХ ИБ ст. до (А) и после (Б) успешной эндоваскулярной реваскуляризации стенозированной бедренной артерии. На исходном этапе доминирующая роль в обеспечении тканевой гемоперфузии принадлежит

нейрогенному фактору ($A_n = 1,67$ перф.ед). Отмечается сравнительно низкий показатель пульсового кровенаполнения ($A_c = 0,09$ перф.ед). При этом выявляется снижение продуктивности гемоциркуляции – сброс крови по артериоло-венулярным шунтам (ПШ – 3,8 ед) на фоне уменьшения НТ (12,6 ед) и повышенного МТ (47,8 ед). Полученные данные вполне логично обосновывают факт ограничения капиллярного кровотока ($M_{\text{нупр}} = 2,7$ ед). Через 1 мес. после восстановления магистрального кровотока в конечности МЦ претерпевает существенные изменения. Преобладающим становится амплитуда колебаний кровотока в миогенном диапазоне, указывающая на снижение тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров ($A_m = 0,56$ перф.ед). Это согласуется со снижением показателя МТ (36,8 ед) на 23% и ростом показателя $M_{\text{нупр}}$ (5,8 ед) на 114,8%, свидетельствующего об увеличении объемного капиллярного кровотока.. Повышение при этом НТ (55,6 ед) на 34,0% и ограничение артериолярного кровотока ($A_n = 0,32$ перф.ед) сопровождается уменьшением артериоло-венулярного шунтирования крови (ПШ – 0,69 ед) и венозного полнокровия (уменьшением A_d на 11,1%). Представленная модификация параметров ЛДФ указывает на оптимизацию микрогемоциркуляции и сопровождается существенным улучшением клинической картин, увеличением переносимости физической нагрузки и ростом значений ЛПИ с 0,49 до 0,97.

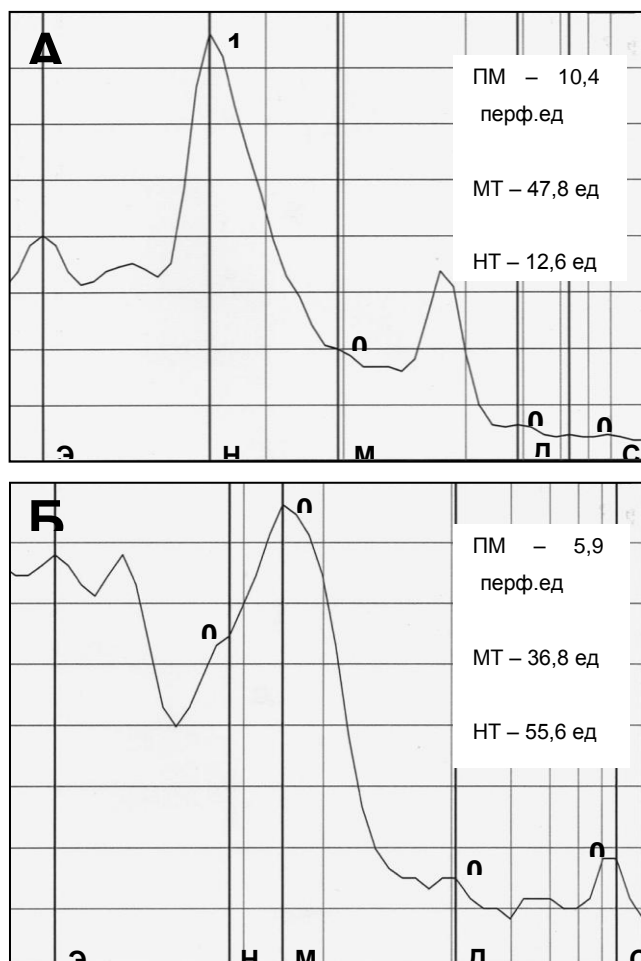
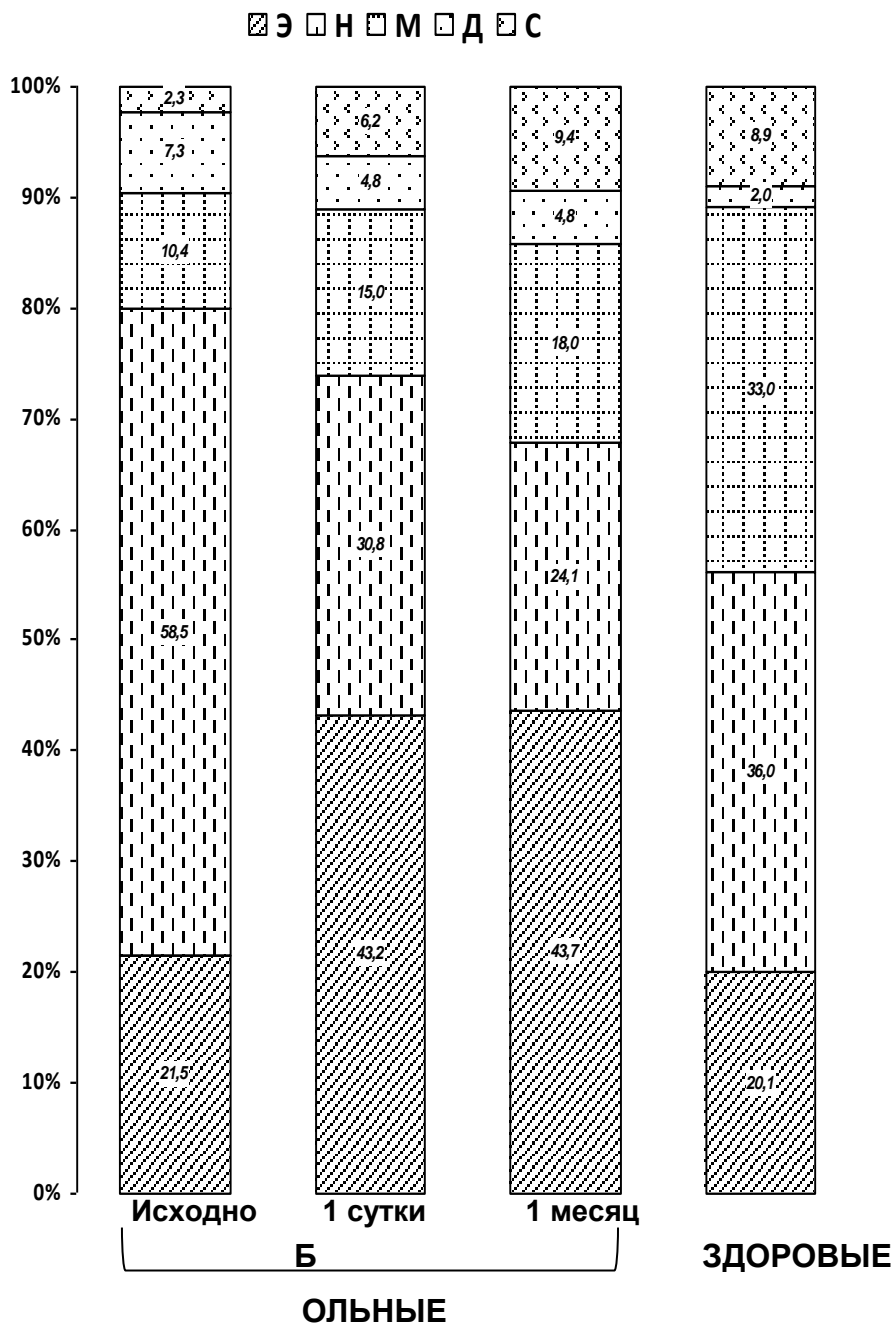


Рисунок 73 – Примеры ЛДФ-грамм больного облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей на исходном этапе исследования (А) и после баллонной ангиопластики бедренной артерии (Б) (вейвлет-преобразование)

Примечание - Показатели амплитуд колебаний кровотока в эндотелиальном (Э), нейрогенном (Н), миогенном (М), дыхательном (Д) и пульсовом (С) частотных диапазонах представлены в перф.ед.

Определенный интерес представляет анализ вклада отдельных ритмических составляющих в общую мощность спектра флуктуаций (рисунок 74). На исходном этапе исследования у больных ПХ вклад в спектр активных факторов регуляции микрососудистого тонуса представлен в основном ритмическими составляющими в нейрогенном частотном диапазоне (58,5%); среди пассивных механизмов контроля кровотока преобладали колебания в респираторном диапазоне (7,3%), что подтверждает факт артериолярной гиперемии и венозного полнокровия, доминирующих в МЦ картине.



Сокращения: Э – эндотелиальный, Н – нейрогенный, М – миогенный, Д – дыхательный, С – пульсовой факторы контроля микрокровотока.

Рисунок 74 – Вклад отдельных ритмических составляющих в общую мощность спектра флаксометрии у здоровых и больных ПХ до и после эндоваскулярной реваскуляризации нижних конечностей на различных этапах наблюдения

Уже через 1 сут после восстановления кровотока в конечности структура вклада различных факторов МЦ существенно изменилась. Доля флаксометрии в нейрогенном

частотном диапазоне уменьшилась до 30,8%, а доминирующий вклад приходился на эндотелиальный фактор микроциркуляции – 43,2%. В сегменте пассивных механизмов контроля микрокровотока преобладала доля пульсового кровенаполнения – 6,2%. Спустя 1 мес. после реваскуляризации конечности сохранялись те же тенденции в распределении основных факторов регуляции МЦ. Основной вклад в спектры активных факторов контроля МС тонуса также представлен флаксмоциями в эндотелиальном частотном диапазоне (43,7%). Отмечалось существенное увеличение участия миогенных механизмов микрогемодициркуляции (18,0% против 10,4% на исходном этапе) за счет еще большего ограничения вклада нейрогенных механизмов (24,1%). Пассивные факторы гемодициркуляции характеризовались ростом доли пульсового кровенаполнения (9,4% против 2,3%) и снижением участия дыхательных механизмов с 7,3% до 4,8%. Таким образом, после успешного восстановления магистрального кровотока в конечности у больных ПХ наблюдалось увеличение на уровне микрососудистого русла роли эндотелиальных и миогенных механизмов контроля МЦ, в значительной мере определяющих состояние нутритивного кровотока, капиллярно-тканевой перфузии и адекватность тканевого метаболизма.

У здоровых лиц, как показано на рисунке, спектр флаксмоций ритмических составляющих, отражающих активные тонусформирующие факторы МЦ, сбалансирован. Пассивные механизмы представлены в основном механизмами пульсового кровенаполнения микроциркуляторного русла.

6.6 Роль стимулирующего фактора роста (ST2) в оценке течения ХСН у больных с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда ЛЖ после эндоваскулярной или прямой реваскуляризации миокарда

На момент включения в исследование по основным клинико-демографическим показателями группы пациентов были сопоставимы, за исключением количества больных, перенесших трансмуральный ИМ, число которых среди пациентов с повышенным уровнем экспрессии sST2 было больше - 15 (57,69%) и 7 (24,13%) (соответственно, $p < 0,020$), при этом только в данной группе течение ИМ осложнялось развитием постинфарктной аневризмы ЛЖ - 6 (15,38%) ($p < 0,006$) (таблица 117).

Установлено, что в исходном периоде у пациентов 1-й группы ФВ ЛЖ составила 60,5% [49,0; 64,0] и на 5,8% ($p=0,017$) была меньше, чем во 2-й группе – 64% [62,0;65,0]. Масса миокарда у пациентов 1-й группы достигала 212,13 [198,1; 262,3] г. и на 6,4%

($p=0,007$) превышала таковую по сравнению со 2-й группой - 198,60 [179,8; 215,0] г. Как видно из представленных в таблице 9 данных, у больных с гиперэкспрессией ST2, по сравнению с пациентами с нормальным содержанием ST2, показатели ЭХОКГ отражали более выраженные нарушения систолической и диастолической функции сердца.

Корреляционный анализ позволил установить наличие взаимосвязи между рядом показателей структурно-функционального состояния ЛЖ по данным Эхо-КГ с экспрессией sST2 (таблица 118).

По результатам анализа по Каплану Майеру в группе с повышенным уровнем ST2, кумулятивная частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) составляла 67,59% и значительно превышала ($p=0,006$) таковую по сравнению с пациентами с «нормальным» уровнем экспрессии ST2 – 17,24% (рисунок 75).

С целью выявления возможности ассоциации sST2 с характером течения СН больные были разделены по итогам 12-месячного наблюдения на две группы: группа А – пациенты с благоприятным течением заболевания ($n=36$) и группа Б – пациенты с неблагоприятным течением патологии ($n=19$).

Таблица 117 – Результаты сравнительного анализа структурно-функционального состояния ЛЖ у участников на момент включения в исследование в зависимости от уровня экспрессии sST2, (Me [LQ; UQ])

Показатель	1-я группа, n=26 (ST2 >35 нг/мл)	2-я группа, n=29 (ST2 <35 нг/мл)	Δ , %	p Mann-Whitney U Test
ФВ ЛЖ, %	60,5 [49,0; 64,0]	64 [62,0; 65,0]	+5,8	0,017
КСР, мм	35,57 [33,0; 42,0]	33,0 [31,0; 34,0]	-7,2	0,003
КДР, мм	52,0 [50,0; 57,0]	50,6 [47,0; 52,0]	- 2,7	0,017
ММЛЖ, г	212,13 [198,1; 262,3]	198,60 [179,8; 215,0]	-6,4	0,007
КСО, мл	50,5 [43,0; 71,0]	40,0 [36,0; 44,0]	- 20,8	0,000
КДО, мл	123,5 [116,0; 159,0]	110,0 [99,0; 123,0]	-10,9	0,003
Es	2,30 [1,64; 3,0]	2,75 [2,55; 3,16]	+19,6	0,004
ССС	0,60 [0,55; 0,92]	0,56 [0,53; 0,61]	- 6,7	0,022
МС в диастолу, дин/см ²	156,49 [142,06; 164,70]	144,35 [133,31; 149,97]	-7,8	0,027
МС в систолу, дин/см ²	166,18 [157,11; 187,54]	152,48 [147,29; 162,50]	- 8,2	0,026
ИСИР	103,27 [87,5; 116,07]	110,52 [106,56; 114,28]	+7	0,034

Примечание - Es – конечная систолическая эластичность; ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; МС – миокардиальный стресс; ССС – сердечно-сосудистое сопротивление.

Таблица 118 – Корреляционная взаимосвязь экспрессии sST2 с показателями структурно-функционального состояния ЛЖ

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, *p <0,05
Фракция выброса левого желудочка, %	-0,301*
Масса миокарда левого желудочка, г	0,346*
Конечный диастолический размер, мм	0,288*
Конечный систолический размер, мм	0,373*
Конечный систолический объем, мл	0,453*
Конечный диастолический объем, мл	0,396*
Конечная систолическая эластичность	-0,346*
Сердечно-сосудистое сопротивление	0,286*

Примечание - ИДИР – интегральный диастолический индекс ремоделирования; ETe - интегральная скорость пика E трансмитрального кровотока.

При анализе показателей липидного спектра в зависимости от течения ХСН в исходном периоде не было выявлено статистически значимых различий показателей.

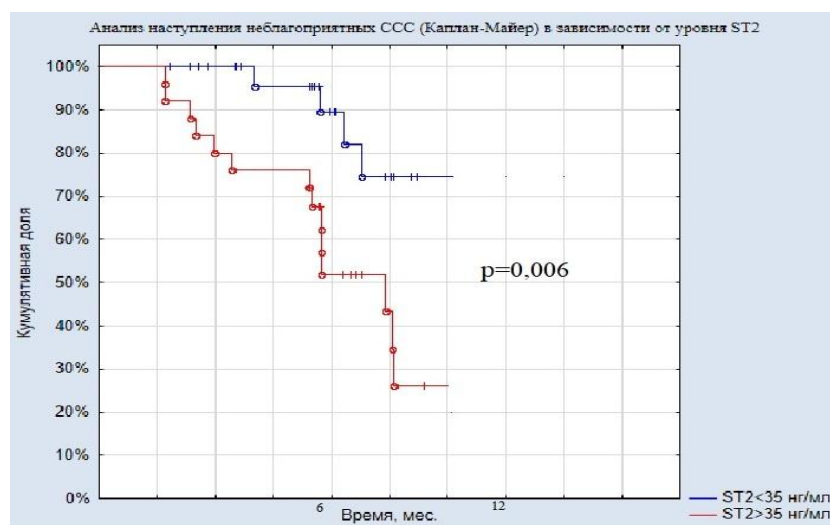


Рисунок 75 – Частота наступления НССС у пациентов с нормальным и повышенным уровнем экспрессии sST2 (анализ по Каплан-Майеру)

Анализ ассоциации уровня sST2 с характером течения ХСН показал, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) исходно уровень растворимой изоформы sST2 в сыворотке крови был выше на 35,4% (p=0,000) и составил 38,17 [34,63; 47,12] нг/мл, а в группе А с благоприятным течением ХСН - 28,19 [23,05; 43,75] (таблица 119). Исходно у пациентов группы Б выявлено существенно увеличение

объемов ЛЖ и ММ ЛЖ по сравнению с больными группы А. Через 12 мес. после реваскуляризации миокарда динамика показателей ЭХОКГ в группе Б свидетельствовала о развитии дезадаптивного ремоделирования, что проявлялась увеличением ($p < 0,05$) КДР на 2%, КСО на 7,6% и КДО на 18,7%, а также явным снижением ($p < 0,05$) ФВ ЛЖ - на 5,0%. Это свидетельствуют о том, что показатели систолической и диастолической функции ЛЖ при неблагоприятном течении ХСН в группе Б прогрессивно ухудшались, в отличие от таковых в группе А.

По данным ROC-анализа установлена высокая прогностическая значимость ST2 ($\geq 34,86$ нг/мл) в стратификации риска развития НССС (чувствительность – 91,7%, специфичность - 70,6%, AUC – 0,82, $p=0,000$).

Заключение

В выборке больных ИБС, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона, отсутствовала сопряженность полиморфизмов H1/H2 гена P2RY12 и T1565C гена ITGB3 со степенью индуцированной агрегации тромбоцитов и частотой ВОРТ на фоне приема клопидогрела и АСК. Однако выявлена ассоциация между носительством аллеля 681A полиморфизма G681A гена CYP2C19 и повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, на фоне терапии клопидогрелом и АСК, что является фактором риска развития тромботических осложнений после стентирования коронарных артерий.

Генетическое исследование метаболизма клопидогрела, а именно полиморфизмов G681A гена CYP2C19, и анализ реактивности тромбоцитов продемонстрировали эффективность для подбора индивидуальной антитромбоцитарной терапии. Нарушение метаболизма клопидогрела (плохие и промежуточные метаболитаторы с носительством генотипов GA и AA) было выявлено у 20,7% пациентов исследуемой группы. Резистентность к клопидогрелу и недостаточная реакция на него по данным агрегатограммы были выявлены у 37,1% пациентов, направленных на плановое ЧКВ. Нагрузочная доза клопидогрела (600 мг) у пациентов с генотипом GG и недостаточной реакцией на клопидогрел, а также перевод на тикагрелор 90 мг дважды в день пациентов с нарушенным метаболизмом клопидогрела по данным генетического тестирования (генотипы GA и AA) и недостаточной реакцией на него по данным агрегатограммы позволили снизить степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов со стабильной ИБС, направленных на плановое ЧКВ.

В ходе исследования была выявлена низкая опосредованная связь случаев смерти с уровнем суицидального поведения по соответствующему пункту в шкале депрессии Бека ($r_s=0,3$) через высокий общий балл по шкале депрессии Бека (BDI), который был связан подобной связью ($r_s=0,3$) с тревогой по шкале тревоги ShARS и низким уровнем социальной адаптации по шкале SASS в группе пациентов с аффективными расстройствами и хронической ИБС. Особенностью клинической картины у пациентов с депрессивным синдромом было преобладание жалоб на телесный дискомфорт и боль. Прием антидепрессантов показало клинически значимое улучшение в 42% случаев (более 50% по CGI-I). Отмечена сложность сохранения приверженности длительной терапии у больных АР и хронической ИБС. У респондеров статистически значимо увеличивалась толерантность к физической нагрузке по данным велоэргометрии.

Результаты исследования показывают, что для пациентов с аффективными расстройствами характерны изменения в нейрогуморальных системах, причем, у пациентов с депрессивными и коморбидной ИБС тенденция к нарушению баланса в данных системах усиливается, что подтверждает данные об утяжелении течения и ухудшении прогноза как психического, так и коморбидного соматического заболевания через усиление тромбоза и курения. Для осуществления комплексной реабилитации пациентов с хронической ИБС необходимо обращать внимание на психическое состояние больных для выявления и терапии коморбидных АР. Выявленные связи между ИБС и АР обосновывают проведение сплошного скрининга пациентов, страдающих ИБС, для своевременного выявления, терапии аффективных расстройств, разработки комплексного подхода к реабилитации и улучшения качества жизни данных пациентов. Используемая нами тактика коллаборативного ведения больных с коморбидными психическими и соматическими расстройствами является инновационной. Командой разрабатываются комплексные реабилитационные программы в рамках биопсихосоциальной модели. Работа междисциплинарной команды позволяет персонифицировать помощь конкретному пациенту, осуществлять совместное рассмотрение текущих вопросов обследования и терапии и дальнейшей реабилитации пациентов. При работе в команде признаются экспертные знания друг друга, постоянно продолжается процесс образования по смежным дисциплинам, специалисты овладевают особыми коммуникативными навыками, развивают эмпатию. В работе команды участвуют только желающие, и у членов команды возникает ощущение единства и поддержки. При всех приведенных особенностях работы имеется четкое распределение задач, открыто обсуждается лечение и тактика ведения

конкретного пациента с приведением аргументов в отношении рисков и выгоды того или иного варианта вмешательства, а также - обсуждение проблем в случае неудач.

Набор шкал и опросников может меняться в зависимости от цели и возможностей команды. Схема совместного динамического наблюдения больных рабочей группой кардиологов и психиатров в рамках биопсихосоциальной модели реабилитации является эффективной и применимой для широкого использования в кардиологии.

Таким образом, проведенное исследование МЦ с использованием метода ЛДФ еще раз подтвердило факт грубых нарушений тканевой гемодинамики в коже пораженной конечности у больных ПХ. В условиях хронической ишемии при артериальной недостаточности отчетливо прослеживаются спастико-атонические сдвиги микрососудистого русла, характеризующиеся ограничением нутритивного кровотока вследствие усиления тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров и уменьшением числа функционирующих капилляров; вместе с тем наблюдается увеличение притока крови в прекапиллярный сегмент, вероятно, в результате развития ишемической нейропатии, десимпатизации сосудистой стенки и утратой адекватного констрикторного контроля артериолярного тонуса. Указанные сдвиги сопровождаются интенсификацией артериоло-венулярного сброса крови, еще более снижая продуктивность микрогемодинамики, способствуя развитию венозного застоя и нарушению гемореологии.

Через 1 сут после восстановления магистрального кровотока в конечности, увеличения в ней АД и ЛПИ, обнаружены лишь определенные тенденции к нормализации некоторых параметров ЛДФ кожи. Прежде всего, это касалось показателей, отражающих механизмы нейрогенного влияния на процесс МЦ – снижение показателей Ан и НТ. Можно предполагать, что уже на ранних этапах после реваскуляризации конечности и уменьшения тканевой ишемии возникают условия для восстановления функциональной активности симпатических нервных волокон и нормализации нейрогенного контроля артериолярного тонуса. Каких либо признаков, свидетельствующих о проявлении реперфузионного синдрома на уровне МЦ кожи, нами не обнаружено. Однако в данном случае необходимо принимать во внимание, что кожа, как объект настоящего исследования, не участвует непосредственно в физических нагрузках и, хотя и отражает общий характер МЦ сдвигов, не дает исчерпывающего представления об особенностях изменения микрогемодинамики рабочих органов.

Через 1 мес. после восстановления кровотока в конечности наблюдалось достоверное и выраженное снижение миогенного констрикторного влияния на прекапилляры, увеличение нутритивного кровотока и резервного потенциала микрососудов, нормализации нейрогенного контроля сосудистого тонуса, ограничение артериоло-венулярного шунтирования крови, венозного полнокровия и увеличение продуктивности микрогемодиализации.

В ходе исследования было установлено, что частота неблагоприятных ССС у больных с уровнем sST2 ≥ 35 нг/мл в 4 раза была больше по сравнению с пациентами с нормальным содержанием такового. Эти результаты вполне согласуются с данными других исследований [371, 372]. Было также установлено, что у больных с гиперэкспрессией sST2 по сравнению с больными с нормальным уровнем ST2 в исходном периоде диагностировалась более низкая ФВ ЛЖ ($p=0,017$), более высокие КДО ($p=0,003$) и КСО ($p=0,000$), а через 12 мес. проспективного наблюдения после реваскуляризации миокарда выявлялось дальнейшее, статистически значимое прогрессирование дилатации полостей сердца и увеличение показателей миокардиального стресса (таблица 11). У больных с физиологическим содержанием ST2 наблюдалось обратное развитие ремоделирования (или адаптивное ремоделирование), проявлявшееся тенденцией к увеличению ФВ ЛЖ на 1,56% и уменьшению КДО на 4,5%. Для процесса дезадаптивного ремоделирования характерными особенностями явились прогрессирующая дилатация полости ЛЖ с переходом к гемодинамически невыгодной более сферической форме, истончение стенок ЛЖ, рост диастолического и систолического миокардиального стресса. Именно в данной группе диагностировали в 6 (15,38%) случаев постинфарктную аневризму ЛЖ небольших размеров, что не привело к значительному снижению ФВ ЛЖ, но повлекло увеличение экспрессии sST2 и, как следствие, более неблагоприятному течению ХСН ишемического генеза. Полученные результаты нашли также свое подтверждение в литературе [373].

Таблица 119 - Динамика показателей структурно-функционального состояния ЛЖ в процессе 12-месячного проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН, Me [LQ; UQ]

Показатель	Исходно			p Mann-Whitney U Test	Через 12 месяцев			p Mann-Whitney U Test	Δ, % 2-6	Δ, % 3-7
	Благоприятное течение (n=36)	Неблагоприятное течение (n=19)	Δ, % 2-3		Благоприятное течение (n=36)	Неблагоприятное течение (n=19)	Δ, % 6-7			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
sST2, нг/мл	28,19 [23,05; 43,75]	38,17 [34,63; 47,12]	+35,4	0,000	-	-	-	-	-	-
ФВ ЛЖ, %	63,0 [61,0; 65,0]	63,0 [54,0; 64,0]	0	0,258	64,0 [63,0; 65,0]	60,0 [51,5; 64,0]	-6,3	0,005	+1,56	-5*
КДР, см	5,0 [4,8; 5,2]	5,2 [5,1; 5,4]	+4	0,075	5,0 [4,8; 5,2]	5,3 [4,95; 5,7]	+6	0,004	0	+2*
ММ ЛЖ, г	195,14 [179,90; 214,99]	214,63 [205,02; 246,73]	+10	0,008	194,64 [179,54; 211,53]	214,71 [188,93; 271,41]	+10,3	0,007	-0,3	+0,04*
КСО, мл	40,5 [37,0; 45,0]	46,0 [43,0; 63,0]	+13,6	0,007	40,5 [36,0; 44,0]	49,5 [43,0; 70,0]	+22,2	0,009	0	+7,6
КДО, мл	115,0 [100,0; 123,0]	125,0 [118,0; 129,0]	+8,7	0,004	110,0 [101,0; 118,0]	148,39 [136,53; 155,87]	+35	0,008	-4,54	+18,7*

Примечание - КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; *- межгрупповые статистически значимые (p-value <0,005) различия в исходном периоде и при контрольном обследовании.

По данным некоторых исследователей [357] установлено что уровень растворимой изоформы ST2 коррелирует с показателями систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у больных в период госпитального периода после перенесенного ИМ. Такие же закономерности мы выявили и в отношении пациентов с ишемического генеза в течение 12 мес. после реваскуляризации миокарда. В частности, получены данные, что уровень растворимой изоформы ST2 коррелирует с показателями систолической и диастолической дисфункции ЛЖ: ФВ ЛЖ ($r=-0,301$, $p < 0,05$), конечной систолической эластичностью ($r=-0,346$, $p < 0,05$), КСО ($r=0,453$, $p < 0,05$) и КДО ($r=0,396$, $p < 0,05$). Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка уровни растворимого ST2 коррелируют с показателями структурно-функционального состояния левого желудочка и взаимосвязаны с параметрами миокардиального стресса и ишемического ремоделирования миокарда.

РАЗДЕЛ 7 Разработка персонифицированного подхода к профилактике, ранней диагностике и терапии хронической сердечной недостаточности ишемического и неишемического генеза у больных разных возрастных групп

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) в настоящее время приобретает все большую актуальность не только для клинической медицины, но и для всей системы здравоохранения и общества в целом [374-376]. Бремя ХСН для современного российского общества обусловлено двумя основными составляющими: крайне неблагоприятным прогнозом для больных и их низкой выживаемостью. С другой стороны, увеличение ожидаемой продолжительности жизни и улучшение медицинской помощи пациентам, страдающим различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), приводят к увеличению числа пациентов с ХСН, которая определяет не только клинические исходы данной патологии, но и во многом влияет на финансовые и другие ресурсы системы здравоохранения за счет привлечения различных агрессивных и дорогостоящих методов и стратегий терапии [377, 378]. В частности, расходы на лечение ХСН во всем мире в 2012 г. достигли \$ 31 млрд, а к 2030 году ожидается их увеличение на 127% [379]. Поэтому ранняя диагностика ХСН и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), стратификация риска, прогнозирование ее течения и раннее начало лечения таких больных являются залогом успеха в профилактике смертности от ССЗ и, в частности, сердечной недостаточности (СН) [379-382].

Детальное знание всех возможных причин СН, включая редкие, в том числе генетические, метаболические, связанные с беременностью, инфекционные и инфильтративные заболевания, врожденные пороки сердца и др., позволяют как можно раньше сформулировать правильный диагноз и назначить специфическое, а иногда немедикаментозное лечение данного синдрома в зависимости от конкретной клинической ситуации [382].

Сердечная недостаточность у детей рассматривается как прогрессирующий клинический и патофизиологический синдром, вызываемый кардиоваскулярными и не кардиоваскулярными нарушениями, которые приводят к характерным признакам и симптомам, включая отёк, дыхательные расстройства, задержку роста, снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) и сопровождаемые циркуляторными, нейрогормональными и молекулярными нарушениями [383]. В последнее время наметились крайне негативные тенденции к росту числа детей, страдающих данной патологией. Причины ее развития в детской и взрослой популяциях значительно отличаются. Если для взрослых одними из основных причин являются ишемическая

болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) [384], то в детском возрасте прерогатива принадлежит врожденным порокам сердца (ВПС), первичным и вторичным кардиомиопатиям [383]. Примерно треть всех детей с ВПС, включая ВПС с функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС), имеют признаки СН [385, 386]. Проведение паллиативных операций у этой группы пациентов способствует лишь замедлению прогрессирования СН и только в редких случаях полностью нивелирует ее развитие [387].

Ведущим компонентом формирования и прогрессирования СН является ремоделирование сердца. В настоящее время внедряется большое количество новых показателей, позволяющих оценивать ремоделирование сердца, в частности, систолический и диастолический индексы сферичности, миокардиальный стресс, интегральные систолический и диастолический индексы ремоделирования, индекс напряжения миокарда, показатели диастолической функции [379, 388]. По данным ряда исследований [389-392] некоторые из этих показателей в большей степени, чем ФВ ЛЖ, коррелируют с выраженностью симптомов заболевания. Их роль в практической медицине ещё предстоит оценить.

Различные направления исследований миокарда, проведенные в последнее десятилетие, в том числе, данные геномики и протеомики, показали сложность и множество путей и молекулярных механизмов, ассоциирующихся с нарушением сократительной функции миокарда и СН [380, 393]. Эти механизмы изменяют как процессы жизнедеятельности и функционирования клеточных элементов самого миокарда, так и реакцию на них других органов и систем организма, формируя патогенетический континуум, обуславливающий прогрессирование СН. При этом установлено, что использование лишь генетических маркеров, например, имеет ограничения, поскольку большинство сердечно-сосудистых заболеваний имеют мультифакторную этиологию, складывающуюся из сочетания генетических факторов с факторами окружающей среды, поведенческими особенностями и возникающими эпигенетическими наслоениями [380, 394].

Сравнение профилей геномики, протеомики и метаболомики пациентов с ХСН между собой и со здоровыми субъектами позволяет «привязать» СН к определенным изменениям в этих профилях и выявить пациентов, отвечающих на терапию теми или иными лекарственными препаратами или не отвечающих на лечение [395].

Учитывая то, что ХСН развивается чаще всего в самом конце сердечно-сосудистого континуума, быстрая и точная разработка персонализированных стратегий лечения еще

при бессимптомной - обратимой, предшествующей симптоматической СН, дисфункции ЛЖ может базироваться на новых знаниях об этиологии, эпидемиологии и патофизиологии СН, включая систолическую и диастолическую дисфункцию, а также активном использовании не только инструментальных, но и протеиновых и геномных методов исследования, позволяющих оценить прогноз ХСН у конкретного пациента [378, 396-398].

Являясь маркерами континуума, по которому движется пациент с ССЗ, результаты высокотехнологичных методов обследования (эндомиокардиальная биопсия, определение обратимости легочной гипертензии, генетическое тестирование, нагрузочные тесты с определением потребления кислорода, эхокардиография и др.) связаны между собой, отражают этапы манифестации и прогрессирования синдрома ХСН, и их комплексное использование на этапах континуума должно обеспечить синергический эффект в плане улучшения прогноза, дальнейшего снижения смертности, персонализации фармако-генетического подхода к терапии, уменьшения экономических, кадровых и временных затрат, что значительно снизит бремя СН для современного российского здравоохранения.

Цель данного раздела исследования: опираясь на комплекс генетических, биохимических, функциональных и ультразвуковых исследований, разработать персонализированный подход к профилактике, ранней диагностике и терапии хронической сердечной недостаточности ишемического и неишемического генеза у больных разных возрастных групп, в том числе, подвергнутых реваскуляризации миокарда или гемодинамической коррекции врожденного порока сердца.

7.1 Разработка модели расчета эхокардиографических показателей у здоровых пациентов

Медицинская практика за столетия существования преодолела огромное расстояние в своем развитии и совершенствовании. И немаловажная роль в этом успехе принадлежит переходу от качественной характеристики состояния пациента через полуколичественную к количественной. На современном этапе практически любое состояние подлежит четкой и точной классификации благодаря наличию огромного количества показателей, характеризующих количественно патологические изменения и степень их удаленности от нормального состояния.

В эхокардиографии стандартные измерения линейных, объемных, фазовых показателей четко определены. Величины нормальных значений размеров камер, диаметров сосудов, объемов определены соответствующими рекомендациями [399, 400].

Вместе с тем, существуют определенные проблемы, связанные с отсутствием четких критериев "нормальности" величин рассчитываемых показателей, иначе говоря, четких границ патологических значений. Определение аномального измерения позволяет оценить влияние заболевания на величину структуры, определить, когда может потребоваться вмешательство, и контролировать эффект вмешательства [401].

В детской кардиологической практике количественные измерения являются важнейшей частью клинической оценки. Эхокардиографическое исследование является неотъемлемым и часто обобщающим у большинства обследуемых детей, а решения о проведении катетерных или хирургических вмешательств основаны практически исключительно на эхокардиографических находках [402].

Если у взрослых пациентов обычно говорят о выпадающих значениях ультразвуковых показателей из нормальных пределов, то у детей эта практика не работает, т.к. нормальные значения у детей различны в возрастные периоды и более всего определяются росто-весовыми показателями [402]. В основном применяются номограммы, основанные на уравнениях регрессии между антропометрическими данными (чаще всего используется ППТ) и диаметрами сосудов, поперечниками левого и правого желудочков [399]. Однако определение «наилучшей зависимости» зависит от нахождения наилучшего математического соответствия для данных, и можно считать доказанным факт, что соотношение между размером части тела (например, диаметром сердечного клапана) и суррогатным маркером общего размера тела (ППТ) редко является простым линейным [403, 404]. К тому же, метод зависимости не учитывает аллометрического характера онтогенеза, в результате которого развитие в определенные периоды происходит неравномерно и диспропорционально [404]. В связи с этим, по-прежнему остается актуальной проблема разработки расчета предсказанных величин эхокардиографических показателей.

Задача данного раздела исследования состояла в выявлении наиболее релевантной аллометрической модели, связывающей значения измерений с росто-весовыми показателями для предсказания нормальных эхокардиографических величин.

Обследовали 10604 практически здоровых лиц в возрасте от 1 дня до 65 лет.

Всем пациентам проводились физикальное исследование и регистрация ЭКГ. Основным методом исследования была эхокардиография в стандартных режимах, согласно рекомендациям американского общества эхокардиографии [401]. Эхокардиография выполнялась на ультразвуковых системах EnVisor C HD и iE-33 (Philips), использовались секторальные фазированные датчики с частотой 7-12, 3-8 Мгц и

2-4 Мгц. Протокол включал мультипозиционное исследование с положением пациента на левом боку или спине. Изображения оптимизировались для получения четких границ эндокарда. Результаты всех исследований обрабатывались в интерактивном режиме, а изображения архивировались в цифровой форме. Объемы и линейные размеры камер сердца оценивали с использованием двухмерной эхокардиографии, для вычисления объема применяли метод Симпсона (Simpson). Все исследования выполнены двумя специалистами с межисследовательской ошибкой менее 5%.

В исследование не включали пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с неоптимальной визуализацией в парастернальной и апикальной позициях.

Площадь поверхности тела рассчитывали по методу Наусок. Все цифровые данные обработаны с использованием стандартного пакета статистических программ.

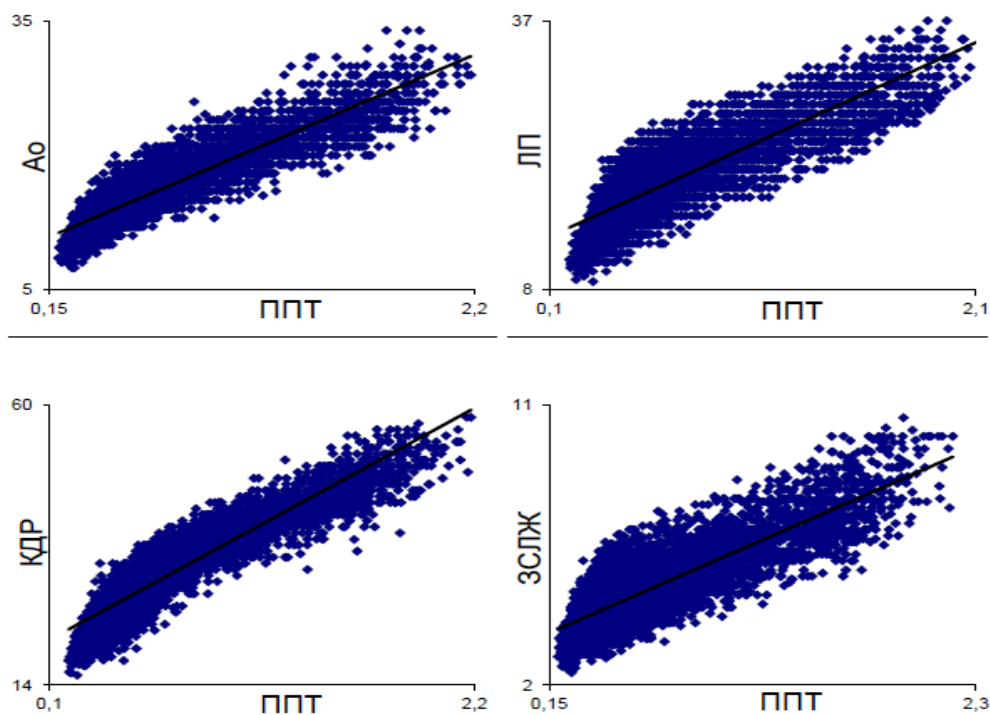
Связь между ЭхоКГ величинами, росто-весовыми показателями и возрастом проанализировали с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Для проверки нормальности остатков использовали тесты Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Также проводили графический анализ стандартизованных остатков. Кроме того, проводили расчет точности прогноза по формуле: $(1 - \text{среднеквадратическое отклонение ошибки прогнозной модели}) * 100\%$.

Основные ЭхоКГ показатели измеряли у 10604 пациентов (из них женщин - 54%), которые соответствовали критериям включения и имели оптимальные изображения для валидных измерений. Как и ожидалось, мы получили статистически значимую зависимость всех ЭХОКГ показателей от ППТ. Для дальнейшего анализа полученных данных - для создания однородных когорт - обследованных пациенты были разделены на 4 подгруппы.

Пациентов новорожденного возраста (до 28 дней) выделили в отдельную группу, т.к. организм новорожденных испытывает крупные изменения кровообращения в связи с переходом от плацентарного к легочному дыханию. Он включает азирование легких и заметное увеличение циркуляции легких, постепенное закрытие плацентарного кровообращения, вызванное сужением двух пупочных артерий [405]. Происходит закрытие артериального протока и овального окна. Удаление низкорезистивного плацентарного ложа из системного кровообращения при рождении увеличивает системное сосудистое сопротивление. В дальнейшем продолжают значимые структурные изменения, связанные с перестройкой системы кровообращения, происходит уменьшение конечно-систолического, конечно-диастолического и ударного объемов [406, 407].

Также в отдельную группу выделили пациентов старше 18 лет.

Затем, при анализе построенных графических зависимостей показателей ЭхоКГ от ППТ, обратили внимание, что величины измерений у детей с небольшими антропометрическими данными не соответствуют общему тренду зависимости в виде отклонения от графической кривой. При переходе в более крупные значения ППТ у всех показателей существует точка перелома, соответствующая значению $0,3 \text{ м}^2$. Зависимости представлены на рисунке 76.



Ао – диаметр восходящей аорты, мм; ЛП – передне-задний размер левого предсердия в парастернальной позиции, мм; КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, мм; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, мм.

Рисунок 76 – Графики взаимосвязей значений эхокардиографических показателей и ППТ (м^2)

Для создания более пригодных математических моделей зависимости мы разделили группу на две части по ППТ: $<0,3 \text{ м}^2$ и $>0,3 \text{ м}^2$. Таким образом получили четыре подгруппы пациентов, охватывающие всех возможных обследуемых: новорожденные, с ППТ $<0,3 \text{ м}^2$, ППТ $>0,3 \text{ м}^2$ и взрослые. Затем в подгруппах вычисляли уравнения регрессии для каждого эхокардиографического показателя. Подбирали наилучшую зависимость, моделируя корреляцию с ростом, весом, ППТ. В результате лучшую связь все переменные показали с ППТ.

Провели статистический анализ исходной совокупности и полученных разделением значения ППТ менее $0,3 \text{ м}^2$ и более $0,3 \text{ м}^2$, а также новорожденных и взрослых. По

результатам проведенного регрессионного анализа корреляции были достоверны в обоих случаях - общей группы и полученных разделением. При сравнении дисперсий остатков получили, что сумма дисперсий остатков четырех подгрупп меньше, чем дисперсия общей группы, что свидетельствовало о достижении лучшей зависимости в результате разделения на группы.

Таким образом, всех пациентов разделили на четыре разнородные группы: новорожденные, с ППТ $<0,3 \text{ м}^2$, ППТ $>0,3 \text{ м}^2$ и взрослые. Для каждой группы рассчитали соответствующие уравнения регрессии, которые позволяют вычислить прогнозируемые значения показателей. Уравнения регрессии представлены в таблице 120.

Для проверки точности прогнозирования разработанных моделей дополнительно обследовали 410 практически здоровых людей различного возраста. У всех исследуемых эхокардиографических величин повысилась точность прогноза, в среднем на 10,6%. Попытка дополнительного разделения по половому признаку не позволила получить более значимые зависимости.

Относительный рост сердечных структур по отношению к соматическому росту чрезвычайно важен, и эта связь известна как кардиоваскулярная аллометрия [404]. Наиболее часто встречающаяся связанная проблема – переоценка исследуемых показателей у индивидуумов с малыми росто-весовыми показателями, и, наоборот – недооценка у крупных пациентов. Идентификация корректной аллометрической связи и модели для измерений сердечно-сосудистой структуры имеет решающее значение для ее интерпретации и клинического применения.

Изменяемая дисперсия при различных размерах тела (гетероскедастичность) означает важность включения достаточного количества пациентов с экстремальными размерами тела. Поэтому, для получения статистической уверенности как в среднем, так и в его стандартном отклонении, мы намеренно использовали большой размер выборки, особенно при оценке пациентов по широкому диапазону размеров тела.

Значение точки перелома $0,3 \text{ м}^2$ обеспечило лучший компромисс для подгонки моделей. Выделив четыре группы из общей когорты пациентов, мы получили регрессионные модели, которые лучше согласовывались с данными, т.к. имели меньшие величины остатков, что выжалось в снижении их дисперсии.

Таблица 120 – Зависимость основных эхокардиографических величин (уравнения регрессии) в выделенных подгруппах

	новорожденные (n=1386)	ППТ < 0,3 м ² (n=331)	ППТ > 0,3 м ² (n=8477)	взрослые (n=410)
Ао	4,251 + 21,445 * ППТ; r=0,46	3,647 + 23,283 * ППТ; r=0,45	8,668 + 9,224 * ППТ; r=0,89	11,068 + 8,083 * ППТ; r=0,49
КДР	10,933 + 37,453 * ППТ; r=0,50	15,923 + 22,640 * ППТ; r=0,38	19,95+17,775*ППТ; r=0,92	28,505 + 11,229 * ППТ; r=0,56
КДО	-1,681 + 33,074 * ППТ; r=0,68	-0,879 + 35,032 * ППТ; r=0,68	-9,177+57,982*ППТ; r=0,97	-28,00 + 68,373 * ППТ; r=0,7
ЛП	6,326 + 28,126 * ППТ; r=0,50	10,106 + 15,576 * ППТ; r=0,33	13,081 + 10,005 * ППТ; r=0,84	8,759 + 12,365 * ППТ; r=0,60
ЛП объем	-0,788 + 17,326 * ППТ; r=0,47	0,079 + 12,573 * ППТ; r=0,33	-2,834 + 21,536 * ППТ; r=0,91	-29,88 + 39,237 * ППТ; r=0,65
ПП объем	-0,984 + 22,126 * ППТ; r=0,42	0,072 + 12,539 * ППТ; r=0,29	-3,530 + 22,662 * ППТ; r=0,89	-34,64 + 40,668 * ППТ; r=0,61
ПЖ	5,420 + 21,430 * ППТ; r=0,38	7,887 + 5,972 * ППТ; r=0,1	9,006 + 5,761 * ППТ; r=0,69	6,151 + 7,657 * ППТ; r=0,37
МЖП	2,128 + 9,152 * ППТ; r=0,42	3,7406 + 2,488 * ППТ; r=0,22	3,6626 + 2,816 * ППТ; r=0,82	2,967 + 3,280 * ППТ; 0,54
ЗСЛЖ	2,091 + 6,789 * ППТ; r=0,41	1,9127 + 6,787 * ППТ, r=0,19	3,2978 + 2,746 * ППТ; r=0,87	2,387 + 3,302* ППТ; r=0,58
ММЛЖ	-2,054 + 60,990 * ППТ; r=0,62	-0,119 + 60,083 * ППТ; r=0,58	-10,12 + 79,478 * ППТ; r=0,93	-81,87 + 125,74 * ППТ; r=0,74
ЛА	6,079 + 15,026 * ППТ; r=0,41	4,212 + 20,506 * ППТ; r=0,35	9,020 + 9,885 * ППТ; r=0,92	13,240 + 7,028 * ППТ; r=0,58

Примечание - r – коэффициент корреляции; Ао – диаметр восходящей аорты, мм; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, мм; КДО - конечно-диастолический объем левого желудочка, мл; КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка, мм; ЛА – диаметр легочной артерии, мм; ЛП – передне-задний размер левого предсердия в парастернальной позиции, мм; ЛП объем – объем левого предсердия, мл; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, мм; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, г; ПЖ – передне-задний размер правого желудочка в парастернальной позиции, мм; ПП объем – объем правого предсердия, мл. Во всех регрессионных уравнениях уровень значимости составил от 0,001 до 0,01.

Проверка точности прогноза подтвердила его увеличение в случае предлагаемого метода с выделением новорожденных, взрослых и шкалирования ППТ для поиска лучшей зависимости. Модель мы сочли наиболее оптимальной для описания изучаемых эхокардиографических переменных.

Таким образом, изучение взаимосвязи между эхокардиографическими показателями и ППТ позволило получить и проверить аллометрическую модель, которая может быть использована для разработки предсказательных значений величин ЭхоКГ.

7.2 Комплекс диагностических мероприятий по предикции прогрессирования сердечной недостаточности у детей с ревматическими болезнями миокарда

Согласно современным представлениям, основная роль в развитии СН у детей отводится симпатoadренальной, ренин-ангиотензин-альдостероновой системам и противостоящей им системе предсердного и мозгового натрийуретического факторов. Существует очень мало работ о значении нейрогормональных биомаркеров в ранней диагностике СН у детей [407-409].

С другой стороны хроническая СН представляет собой системный процесс, который обусловлен не только нарушением гемодинамики, но и расстройством нейрогуморальной регуляции периферических сосудов [410]. Несколько исследований показали, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является наиболее ранним маркером в клинической картине СН [411, 412]. Повышенная периферическая вазоконстрикция в ответ на физические упражнения и нарушенная вазодилатация после стимуляции агонистами являются ключевыми особенностями ЭД при застойной СН. Если у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) развитие ЭД является закономерным процессом, указывающим на прогрессирование СН [411], то у пациентов с ФЕЖС изучение ЭД представлено в единичных работах и в основном направлено на изучение вазодилатирующих свойств легочного русла [413, 414].

Вышеизложенное дает основание предположить, что оценку биомаркёров, характеризующих активность данных систем, вполне логично использовать в ранней диагностике СН у детей, в том числе и с ФЕЖС и ДКМП [407-409].

Основным показателем, характеризующим деятельность сердечно-сосудистой системы является толерантности к физической нагрузке (ТФН). В литературе мы не нашли данных по оценке ТФН у детей с ФЕЖС и ДКМП дошкольного возраста. Имеющееся описание тестов с физической нагрузкой не может быть использовано для

наших пациентов, учитывая их возраст и особенности гемодинамики. В связи с этим разработка способов и алгоритма оценки толерантности к физической нагрузке у данной категории пациентов является актуальной.

Правильная и своевременная диагностика СН у детей с неревматическими заболеваниями миокарда, а также определение ее стадии нередко является трудной клинической задачей, поскольку признаки и симптомы этого прогрессирующего синдрома не всегда очевидны и специфичны, особенно у детей младшего возраста, которые не могут рассказать о своих жалобах. В настоящее время существует мало способов для комплексной оценки развития СН в детском возрасте. Литературные данные в этом аспекте немногочисленны. Поиск ранних предикторов прогрессирования СН с помощью ультразвуковой оценки внутрисердечной гемодинамики в совокупности с определением биохимических маркеров СН и определением ТФН является весьма актуальным.

Задача данного фрагмента исследования: выявить ранние маркеры формирования и прогрессирования СН у детей с тяжелой сердечной патологией (ДКМП, врожденные пороки сердца с ФЕЖС) через год после завершения гемодинамической коррекции.

После подписания информированного согласия законным представителем пациента в исследование были включены 44 ребенка, из которых 29 детей в возрасте от 3 до 16 лет с ФЕЖС после тотального кавапульмонального соединения (ТКПС) с экстракардиальным кондуитом через год после окончания гемодинамической коррекции и 15 пациентов с ДКМП в возрасте от 5 до 17 лет. Средний возраст пациентов с ФЕЖС составил $7,7 \pm 3,6$ лет, с ДКМП - $9,0 \pm 4,4$ лет. Различий в возрастном аспекте выявлено не было. Учитывая жалобы и физикальное обследование, пациенты были разделены на 3 группы, учитывая функциональный класс (ФК) СН по (NYHA), адаптированной на детский возраст [383]. У пациентов с ФЕЖС было выявлено 2 ФК: ФК I у 16 детей (55,2%) - 1 группа, ФК II у 13 детей (44,8%) - 2 группа. У пациентов с ДКМП было выявлено два ФК: ФК II у 11 детей (73,3%) - 3 группа, ФК III у 4 детей (26,7%) - 4 группа. Среди пациентов с ФЕЖС морфологически левый желудочек присутствовал у 19 (65,5%), морфологически правый желудочек – у 10 (35,5%) детей.

Всем обследуемым проведены ЭКГ, ЭхоКГ, у пациентов с ФЕЖС были оценены результаты катетеризации полостей сердца с оценкой гемодинамики в легочной артерии до выполнения ТКПС.

У всех пациентов были определены биохимические маркеры СН: белок, связывающие жирные кислоты (БСЖК), предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP), концевой фрагмент мозгового

натрийуретического пептида (NT-proBNB), эндотелин –I (ЭТ-1), определение стабильных метаболитов оксида азота (NO) - нитрат- и нитрит-ионов (NO^{2-} и NO^{3-}). При определении биохимических маркеров использованы различные тест-системы.

Определение концентрации BNP – 32 выполнено методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «EIA for BNP-32 (human)» («Peninsula Laboratories, LLS»), определение концентрации NT – proBNP – методом твердофазного иммуноферментного анализа («Biomedica»).

Концентрация ANP определена методом конкурентного иммуноферментного анализа в микропланшетном формате, с использованием моноклональных антител, иммобилизованных в лунках микропланшета для захвата ANP (тест-система «RayBio®ANP Enzyme» («RayBiotech, Inc»).

Уровень БСЖК исследован с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Human H-FABP ELISA («Hycult® biotech»).

Диапазон нормальных значений находился в пределах: BNP - 45 пг/мл, для пациентов с ФЕЖС [415] и 100 пг/мл – для ДКМП, NT-proBNB мальчики – 62 пг/мл, девочки – 83 пг/мл, ANP – 20–77 пг/мл, БСЖК – 5–20 нг/мл.

Определение концентрации ЭТ-1 выполнено методом неконкурентного иммуноферментного анализа с использованием наборов Endothelin (1 - 21) («Biomedica»).

Определение концентрации стабильных метаболитов оксида азота (NO) - нитрат- и нитрит-ионов (NO^{2-} и NO^{3-}) - в плазме крови осуществлялось с помощью наборов фирмы-производителя «R&D System». Содержание стабильных метаболитов NO определяли по методу Грисса с колориметрическим обнаружением. Анализ общего содержания суммарных стабильных метаболитов NO осуществляли на основе ферментативного превращения нитратов в нитриты с помощью нитратредуктазы. Концентрацию нитрит-ионов определяли как после, так и до восстановления, что дало возможность анализировать содержание суммарных метаболитов NO - нитритов и нитратов (NO^{2-} и NO^{3-}). Результаты измерения выражали в мкмоль/л.

Лабораторные методы исследования выполняли на базе клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии. Забор крови осуществлялся натощак из локтевой вены в специальную стерильную вакуумную систему «BD Vacutainer®» двух типов: с активатором свертывания диоксидом кремния (для получения сыворотки) и антикоагулянтном этилендиаминуксусной кислоты (для получения плазмы). Для получения сыворотки кровь инкубировали при комнатной температуре в течение 30–45 мин до образования сгустка и в течение 15 мин центрифугировали при скорости 3000 об / мин.

при комнатной температуре. Для получения плазмы – сразу центрифугировали. Полученную сыворотку и плазму декантировали, аликвотировали и замораживали при – 40°С до определения изучаемых показателей.

Ориентиром для нормальных показателей служили данные здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группами наблюдения, которые были специально обследованы в рамках данного исследования. Диапазон нормальных значений находился в следующих пределах: ЭТ-1 - 6,9пг/мл, нитрит-ион (NO₂-) - 1,2 мкмоль/л, нитрат-ион (NO₃-) - 12,3 мкмоль/л.

Для определения ТФН у пациентов с ФЕЖС и ДКМП мы использовали модифицированный Гарвардский степ – тест (ИМГСТ) [416]. На протяжении трех мин обследуемый совершал восхождение на ступеньку со скоростью 30 восхождений и спусков в 1 мин. Высота ступеньки 20 см у всех возрастных групп. После завершения теста обследуемый садился на стул, после чего оценивалась частота сердечных сокращений (ЧСС) на 2-й, 3-й и 4-й мин в течение 30 с. Если обследуемый в процессе тестирования отставал от заданного темпа, то тест прекращался. Расчет ИМГСТ осуществляли по формуле: $ИМГСТ = t \times 100 / (f_1 + f_2 + f_3) \times 2$, где t — время восхождения в секундах, f₁, f₂, f₃ — ЧСС, измеренных на 2-й, 3-й и 4-й мин в течение 30 с восстановления соответственно. Мы использовали градацию показателя ИМГСТ в детском возрасте, взяв за основу систему оценки гарвардского степ-теста у взрослых. Показатель ИМГСТ ниже 38 расценивался как ниже среднего, от 39 до 54 - как средний уровень, от 55- до 69 - как хороший уровень и выше 70 - как отличный результат.

Нормативные показатели медианы ИМГСТ у здоровых детей составляют: мальчики - 74,3 (IQR 63,2 : 85,5) и девочки - 70,3 (IQR 62,2 : 82,5 [416]).

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

Параметры выполнения МГСТ у обследованных пациентов представлены в таблице 121.

Таблица 121 – Результаты МГСТ у пациентов с ФЕЖС и ДКМП

Параметры		Всего пациентов, n=40		p
		ФЕЖС n=29 (%)	ДКМП n=11(%)	
Время выполнения теста	менее 3 мин	16 (55,2)	11(100)	0,007
	3 мин	13 (44,8)	0	-
Изменение ЧСС	прирост 15-20%	14 (48,3)	9(90,9)	0,002
	снижение 5-10%	15 (51,7)	2(9,1)	0,0000
Причины прекращения теста	мышечная слабость, одышка	16 (55,2)	11(100)	0,007
	тест выполнен полностью	13 (44,8)	0	-
Функциональный класс	I	12 (41,4)	0	-
	II	17 (58,6)	11(100)	0,007

Примечание - n – количество обследованных пациентов; p – значимость различий.

Анализ данных показал, что МГСТ был выполнен по полному протоколу 44,8% пациентам с ФЕЖС и ни одному больному с ДКМП. Пациентам с ДКМП с ФК III тест с физической нагрузкой не проводился. У пациентов, не выполнивших тест по полному протоколу, причиной прекращения МГСТ раньше положенного времени были мышечная слабость и одышка. У четырех пациентов данные клинические симптомы можно трактовать как признак СН, который не присутствовал в покое. Данный признак позволил нам поставить ФК II 58,6% с ФЕЖС, тогда как в исходе только 44,8 % детей с ФЕЖС, предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке, на основании которой мы определяли ФК.

Результаты показателей медианы ИМГСТ в группах обследованных пациентов представлены в таблице 122.

Таблица 122 – Показатели ИМГСТ в группах обследованных пациентов [Me (IQR 25:75)]

ФЕЖС n=29		ДКМП n= 11
Группа 1 (ФК I) n=16	Группа 2 (ФК II) n=13	Группа 3 (ФК II) n=11
62,15 (57,1-88,2)	46,75 (35,2-55,7)	42,0 (24,4-48,0)
p=0,021		
		p=0,14

Примечание: n – количество обследованных пациентов, p – значимость различий.

У обследованных пациентов с ФЕЖС и ДКМП ИМГСТ колебался от 22,4 до 90, причем максимальные значения ИМГСТ отмечались у пациентов, время выполнения степ

-теста, которых составило 3 мин. Среди пациентов с ФЕЖС значения медианы ИМГСТ у больных со ФК II были меньше чем у детей с ФЕЖС ФК I, $p=0,021$ (таблица 3). Следует отметить, что между пациентами с ФЕЖС и ДКМП одного ФК (ФК II) медианы значений ИМГСТ не имели различий, $p=0,14$ (таблица 122).

Частота встречаемости различных показателей ИМГСТ у детей с ФЕЖС и ДКМП представлена на рисунке 77.

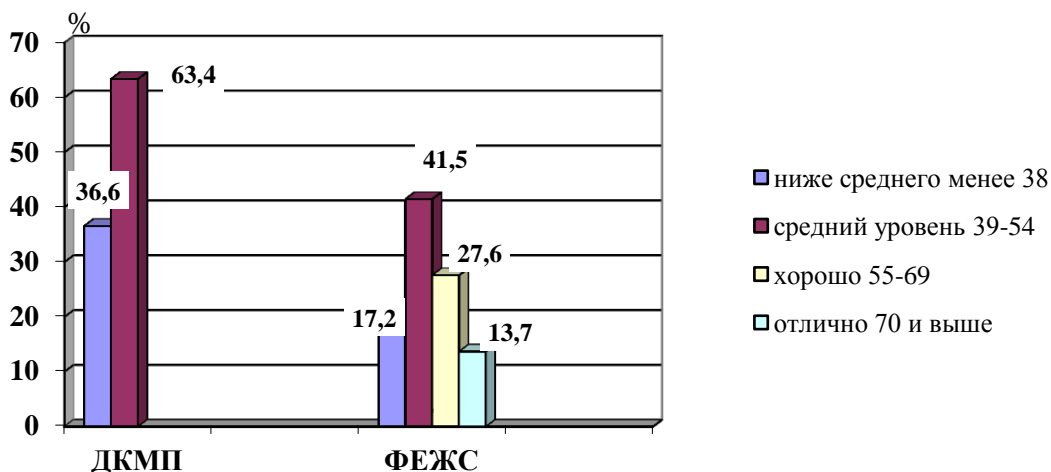


Рисунок 77 – Частота встречаемости показателей ИМГСТ у пациентов с ФЕЖС и ДКМП

Большинство пациентов с ФЕЖС и ДКМП имели показатели ИМГСТ в пределах среднего уровня (41,3 и 63,4% соответственно). Показатели ИМГСТ ниже среднего уровня имели 17,2% детей с ФЕЖС, что было значимо меньше, чем в группе детей с ДКМП (36,6%), $p<0,05$. Только в группе пациентов с ФЕЖС были дети результаты МГСТ, которых были оценены как хорошие и отличные. Данный факт можно объяснить более тяжелым течением СН у больных с ДКМП. Несмотря на то, что 13,7% детей с ФЕЖС имели отличные результаты МГСТ и 27,6%-хорошие, тем не менее медиана показателей ИМГСТ была гораздо ниже, чем у здоровых лиц ($p<0,001$). Аналогичные результаты были получены и в группе пациентов с ДКМП. Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов, которые показали, что пациенты с гемодинамикой Фонтена имели более низкую ТФН, чем здоровые лица. Снижение ТФН у данной категории пациентов авторы объясняют наличием диастолической дисфункции и повышением легочного сосудистого сопротивления на пике физической нагрузки [417].

Помимо оценки ТФН у всех обследованных пациентов определялись биохимические маркеры СН (BNP, NT-proBNP, ANP, ЭТ-1, NO^{2-} и NO^{3-}) и повреждения миокарда (БСЖК), которые наиболее полно отражают степень тяжести СН [407, 415].

Уровень биохимических маркеров СН и повреждения миокарда представлен в таблице 123. Показатели медианы BNP были повышены во всех группах пациентов независимо от ФК. Самые высокие показатели исследуемого маркера были зарегистрированы у пациентов с ДКМП ФК III по отношению ко всем пациентам с ФК I и II ($p=0,004$ и $p=0,003$ соответственно). Следует отметить, что медиана показателей BNP у пациентов с ДКМП ФК II значимо не отличалась от аналогичных показателей у детей с ФЕЖС как с ФК I, так и с ФК II.

Таблица 123 – Уровень биохимических маркеров СН и повреждения миокарда у пациентов с ФЕЖС и ДКМП [Me (IQR: 25-75)]

Показатель	ФЕЖС		ДКМП	
	Группа 1(ФК I) n=16	Группа 2(ФК II) n=13	Группа 3(ФК II) n= 11	Группа 4 (ФК III) n=4
BNP, пг/мл	204 (129-355)	211 (92-327)	343,5 (192-505)	2754*^# (1216-4293)
NT-proBNP, пг/мл	77,3 (43,5-92,5)	123,9** (93,9-170,5)	291,8 (84,1-741,7)	1977,5*^# (1201,7-2753,4)
ANP, пг/мл	8,84 (0,20-37,75)	9,83 (8,71-28,88),	12,83 (9,2-32,3)	9,70 (8,77-10,63)
ЭТ-1	44,4 (14-100,3)	51,2 (6,2-165,5)	57,7 (7,2-172,8)	58,8 (45,5-74,8)
NO ²⁻ (мкмоль/л)	13,1 (8,2-16,4)	14,8 (11,4-24,4)	14,1 (8,6-21,6)	28,3*^# (25,1-31,5)
NO ³⁻ (мкмоль/л)	22,5 (13,5-28,9)	27,9 (19,8-44,5)	25,2 (14,1-38,9)	52,8*^# (45,8-59,7)
БСЖК, нг/мл	0,71 (0,28–2,26)	0,65 (0,30–2,12)	0,95 (0,30-2,12)	0,28 (0,26-0,42)

Примечание - n- количество обследованных; ** - достоверность различий $p=0,048$ между группами 2 и 1; * - достоверность различий $p=0,003$ между группами 3 и 4; ^ - $p=0,003$ между группами 4 и 1; # - $p=0,004$ между группами 4 и 2.

Для определения ранних признаков СН многие авторы рекомендуют использовать показатели NT-proBNP, который является более чувствительным маркером для определения СН, и имеет больший период полувыведения в сравнении с BNP [415]. Среди наших пациентов с ФЕЖС значения медианы NT-proBNP были повышены у пациентов ФЕЖС с ФК II по отношению к пациентам с ФК I ($p=0,048$). При индивидуальном анализе повышенные цифры NT-proBNP были обнаружены у 24 (82,8%) детей, из которых у 11 пациентов отсутствовали клинические признаки СН (ФК I), а у 13 констатированы признаки СН (ФК II). Была получена положительная корреляционная взаимосвязь между показателями NT-proBNP и давлением в легочной артерии до выполнения ТКПС ($p=0,04$), что подтверждает тот факт, что одной из причин возникновения СН у пациентов с ФЕЖС является нарушение гемодинамики малого круга кровообращения. В группе пациентов с ДКМП медиана показателя NT-proBNP повышена во всех группах наблюдения вне зависимости от ФК, с более высокими цифрами у пациентов с ФК III. Полученные

результаты соответствуют литературным данным, в которых указывается на то, что вне зависимости от ФК и ФВ ЛЖ, уровень NT-proBNP всегда значительно выше нормы у пациентов с ДКМП [47]. Сравнительный анализ показал, что у пациентов с ДКМП ФК III показатели медианы NT-proBNP значительно выше, чем у пациентов с ФЕЖС независимо от ФК ($p=0,004$ (ФК I) и $p=0,003$ (ФК II) соответственно. При проведении корреляционного анализа была выявлена обратная взаимосвязь между показателями ИГСТ и уровнем NT-proBNP ($R=-0,41$, $p<0,05$), что является дополнительным подтверждением факта прогрессирования СН при снижении ТФН у детей с тяжелой патологией миокарда.

Показатели медианы уровня ANP у детей с ФЕЖС были в пределах нормальных значений независимо от ФК (таблица 123).

В группе пациентов с ФЕЖС медиана уровня БСЖК через год после выполнения ТКПС не превышала пороговых значений, что указывает на отсутствие признаков ишемии миокарда через год после оперативного вмешательства с использованием искусственного кровообращения. Аналогичные данные были получены и в группе пациентов с ДКМП.

Во всех обследованных группах показатели медианы ЭТ-1 превышали нормальные значения, при этом явных межгрупповых различий не было получено (таблица 123). У пациентов с ФЕЖС повышение уровня ЭТ-1 может быть обусловлено длительной гипоксией и может являться ранним маркером риска развития легочной гипертензии с низким давлением в отдаленном послеоперационном периоде [418]. У детей с ДКМП повышение ЭТ-1, вероятно, связано с патогенетическими механизмами, предшествующими развитию заболевания в виде воспалительного процесса в миокарде и повреждения эндотелия сосудов цитокинами [419].

Наряду с высокими показателями медианы значений ЭТ-1 у пациентов с ФЕЖС и с ДКМП было выявлено повышение медианы уровня стабильных метаболитов NO, при этом значимых различий анализируемых параметров между группами наблюдения не установлено (таблица 123). При индивидуальном анализе только у 3 пациентов (18,8%) с ФЕЖС и у 3 детей (27,2%) с ДКМП показатели уровня нитрит-ионов находились в пределах нормальных значений. Напротив, индивидуальный анализ показателей уровня нитрат-ионов показал, что все пациенты, независимо от патологии имели повышенные значения изучаемого маркера. Данный факт можно рассматривать двояко: с одной стороны повышение уровня стабильных метаболитов NO у пациентов может указывать на наличие компенсаторных механизмов, которые выполняют защитную функцию, вызывая генерализованную вазодилатацию и замедляя развитие легочной гипертензии. С другой

стороны, полученные результаты можно рассматривать, как повреждающий фактор и результат прогрессирующего воспаления [420].

Есть единичные сообщения о повышении концентрации стабильных метаболитов NO у пациентов с ВПС с признаками СН [421]. У пациентов с ДКМП большое значение в развитии ЭД имеет этиологический фактор, и большинство авторов считают таковым вирусный агент, который является определяющим лишь в острой стадии заболевания [422]. Дальнейшее развитие и прогрессирование миокардиального повреждения зависит от выраженности и направленности иммунных и особенно аутоиммунных реакций. Если у пациентов с ФЕЖС аспект ЭД в формировании СН в литературе практически не освещен, то у пациентов с ДКМП он изучен более подробно. Наши данные в рамках проводимого исследования согласуются с результатами ряда авторов [423].

Мы можем предположить, что в обеих группах обследуемых ЭД можно объяснить результатом хронического воспаления эндотелия, что приводит к более раннему старению сосудистой стенки и, соответственно, к снижению количества эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) [424]. Снижение количества ЭПК связывают как с подавлением продукции и функциональной активности ЭПК медиаторами воспаления, так и с чрезвычайно высокой в них потребностью, приводящей к быстрому истощению резервов. Имеются противоречивые данные относительно того, уменьшается ли при старении количество ЭПК или же страдает их функция [425]. В любом случае, при старении страдает неоангиогенез и репарация эндотелия, что соответственно усугубляет эндотелиальную дисфункцию.

7.3 Молекулярно-генетические механизмы развития и прогрессирования ХСН и фармакогенетические особенности терапии у больных ИБС, в том числе на фоне нарушений ритма сердца и коморбидной патологии

7.3.1 Ранние маркеры прогрессирования сердечной недостаточности и апоптоза: роль в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда

В настоящее время достаточно активно обсуждается гипотеза роли апоптоза в патогенезе развития СН [426]. Установлена активация апоптоза кардиомиоцитов (КМЦ) при сердечно-сосудистой патологии, сопровождающейся развитием ремоделирования ЛЖ, в частности, при ИБС, ДКМП, миокардитах, аритмогенной дисплазии правого желудочка и др. [427, 428]. Ключевым патогенетическим механизмом развития

запрограммированной гибели клеток признан Fas-опосредованный апоптоз [429]. На механизм развития апоптоза или ингибирование его развития и повышение жизнеспособности КМЦ влияют и ряд внеклеточных регуляторных факторов [430]. Установлено, что как предсердный натрийуретический пептид (BNP), так и ANP, являясь аутокринными и паракринными нейрогормональными факторами, тормозят развитие апоптоза и гипертрофии КМЦ, пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, подавляя тем самым процессы фиброза миокарда [431], а его уровень коррелирует с тяжестью ХСН [432], структурно-функциональными параметрами как систолической [433], так и диастолической [434] дисфункции сердца.

С другой стороны, апоптоз является исходом воспалительного ответа на повреждение, развивающееся при имплантации стентов в коронарные артерии (КА). Повреждение интимы и обнажение тромбогенного субэндотелия с последующим формированием пристеночного тромба и его организацией приводит к повышению выработки рецепторов адгезии, оксидативному стрессу и гиперплазии гладкомышечных волокон, индуцированию клеточной пролиферации, развивающихся под действием ростовых факторов (PDGF-AB, VEGF, FGF, трансформирующий ростовой фактор b - TGFb), индуцированных повреждением сосудистой стенки [435, 436]. В то же время в ряде пилотных исследований показано, что новым маркером внутрисосудистого воспаления может рассматриваться липопротеинассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2), которая в общей популяции больных ИБС после перенесенного ИМ, у больных СД 2-го типа, у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, и у лиц пожилого возраста является предиктором высокого риска неблагоприятных коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности [437, 438].

Учитывая отсутствие универсального маркера неблагоприятного прогноза при ХСН, большой интерес для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у этих больных представляет многомаркерная стратегия. Комбинированное использование нескольких параметров способно более точно отражать ключевые звенья патогенеза, а, следовательно, и течение заболевания у каждого конкретного пациента [439].

Задачей данного раздела исследования стал поиск новых диагностических биомаркеров и предикторов высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) и смертности у пациентов с СН ишемической этиологии.

Обследовано 154 пациентов, которые были включены в 2 когорты: прогностическая значимость ростовых факторов (VEGF, PDGF-AB, FGF basic) и маркеров апоптоза (sFas-L, гомоцистеин, эндотелин-1 и NT-proBNP) изучалась у 94 больных ХСН с

постинфарктной и/или ишемической дисфункцией ЛЖ, у других 60 пациентов с ИБС с СД 2-го типа, ассоциированной с ХСН II ФК, оценивалась предикторная значимость Лп-ФЛА2. Группу контроля составили 36 пациентов (17 мужчин и 15 женщин) сопоставимого возраста без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний внутренних органов. Все исследования были выполнены с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.). На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта.

Определение уровня sFas-L, гомоцистеина, эндотелина-1 и NT-proBNP (в начале исследования и через 12 мес. наблюдения), факторов роста в сыворотке крови, Лп-ФЛА2 (на момент включения в исследование) проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа «eBioscience» (USA). Для определения тканевой чувствительности к инсулину у пациентов с СД 2-го типа рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR: $\text{НОМА} - \text{IR} = \text{ИРИ} * \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$ (норма $< 2,27$).

Пациенты, включенные в I когорту (n=94), после стабилизации клинического состояния на фоне проводимой 2-х недельной терапии ХСН были разделены на группы в зависимости от ФК ХСН. В I группу вошли 35 пациентов с ФК II ХСН (23 мужчины и 12 женщин), во II группу – 31 пациент с ФК III ХСН (22 мужчины и 9 женщин), в III группу – 28 пациентов с ФК IV ХСН (15 мужчин и 13 женщин).

Для оценки прогностической значимости изучаемых маркеров обследованные были разделены по итогам 12-ти месячного наблюдения на две группы: группу с благоприятным течением заболевания (n=49) и с неблагоприятным течением ХСН (n=45). Клиническое течение заболевания оценивали как благоприятное (группа 1А), если в течение исследуемого периода на фоне адекватно проводимой терапии состояние здоровья пациента отвечало следующим критериям: стабильное состояние гемодинамики, отсутствие симптомов декомпенсации ХСН и/или снижения суммарного балла по ШОКС; отсутствие госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН; отсутствие снижения ФВ ЛЖ; сохранение прежнего ФК ХСН или его уменьшение; отсутствие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) в течение периода наблюдения (фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, мозговых инсультов, ТЭЛА и др.). Критерии неблагоприятного течения ХСН (группа 2А): рост суммарных баллов ШОКС; увеличение ФК ХСН по NYHA на 1 и более в течение периода проспективного наблюдения; госпитализация по поводу декомпенсации ХСН ≥ 1 раза на протяжении 12 мес. наблюдения; снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$; сердечно-сосудистая смерть.

Значимость Лп-ФЛА2 в качестве предиктора риска развития стенозирующего коронарного атеросклероза и НССС изучалась у 60 пациентов (78% мужчин и 22% женщин в возрасте 48-74 лет) с ИБС и СД 2-го типа, ассоциированной с ХСН II ФК, подвергшихся эндоваскулярному коронарному стентированию. В зависимости от особенностей и тяжести клинического течения ИБС пациентов распределили методом конвертов в 2 группы: 1В группа (n=30) с благоприятным течением, 2В группа (n=30) с неблагоприятным течением заболевания. Через 12 мес. проспективного наблюдения оценивали антиишемическую эффективность эндоваскулярного вмешательства, эффекты гиполипидемической терапии, эволюцию факторов риска.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0. Непрерывные переменные представляли в виде $M \pm m$ или медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ и UQ]). Для сравнительного анализа этих значений показателей был использован Н-критерий Краскела-Уоллеса с последующим post-hoc 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 сравнение проводилось двусторонним вариантом точного критерия Фишера (Fisher exact, two-tailed) с поправкой Бонферрони (Bonferroni-Korrektur). Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Ч. Спирмена (Ch. Spearman). Для оценки прогностического влияния факторов выполнили анализ соответствующих ROC-кривых (receiver operating characteristic). В зависимости от значения медианы количественных показателей строились кривые времени наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Каплана-Майера) с анализом Значимости различий при помощи теста log-rank.

Результаты динамики изменений выработки VEGF, PDGF-AB и FGF basic через 12 мес. проспективного наблюдения в зависимости от характера течения ХСН представлены в таблице 124.

Таблица 124 – Результаты сравнительного анализа уровня ростовых факторов в плазме крови в зависимости от характера течения ХСН ($M \pm m$)

Показатели	Пол	Благоприятное течение ХСН (n=37 муж./12 жен.)		Неблагоприятное течение ХСН (n=23 муж./22 жен.)		p Mann-Whitney U Test
		$M \pm m$	p (м/ж)	$M \pm m$	p (м/ж)	
VEGF, пг/мл	муж.	278,73±14,82	0,8707	212,51±17,83	0,9638	0,0076
	жен.	283,01±26,73		211,88±18,05		0,0335
PDGF-AB, пг/мл	муж.	86,65±4,33	0,6172	105,74±7,89	0,5102	0,0432
	жен.	96,17±9,52		119,97±10,33		0,1709

FGF basic, пг/мл	муж.	9,12±0,25	0,1278	7,65±0,41	0,5703	0,0065
	жен.	8,35±0,44		7,35±0,38		0,1128

У пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа 2А) в начале наблюдения уровень VEGF в сыворотке крови был явно снижен по сравнению с группой 1А с благоприятным течением ХСН у мужчин ($p=0,0076$) и ($p=0,0335$) у женщин. Через 12 мес. наблюдения у больных ХСН группы 2А отмечалось выраженное снижение VEGF (в 1,2 раза у мужчин и в 1,3 раза у женщин) по отношению к исходному уровню.

Уровни PDGF-AB исходно у пациентов групп 1А и 2А исходно значительно отличались только у мужчин ($p=0,0432$). В динамике наблюдения у мужчин с неблагоприятным течением заболевания отмечено значительное повышение (в 1,3 раза, $p=0,0332$) экспрессии PDGF-AB по сравнению с исходным уровнем.

Уровень FGF basic в начале периода наблюдения у мужчин с неблагоприятным течением заболевания был в 1,2 раза ниже ($p=0,0065$) по сравнению с благоприятным течением патологии и существенно снижался по сравнению с исходным показателем (на 25,4%, $p<0,042$).

У пациентов с благоприятным течением заболевания (группа 1Б) по сравнению с исходными показателями значимых изменений в экспрессии изучаемых факторов роста VEGF, PDGF-AB и FGF не отмечалось. По данным ROC-анализа выявлена преимущественная прогностическая значимость VEGF ($<213,5$ пг/мл; чувствительность – 58, специфичность – 80%) и FGF basic ($<8,6$ пг/мл, чувствительность – 69, специфичность – 65%) (рисунок 78). Площадь под кривой (ROC-Area±S.E.) для VEGF составила $0,71±0,05$ (95%ДИ= $0,61-0,82$, $p=0,0004$), для FGF basic ROC-Area±S.E= $0,71±0,05$ (95%ДИ= $0,61-0,82$, $p=0,0004$), для PDGF-AB ROC-Area±S.E= $0,66±0,06$ (95%ДИ= $0,55-0,77$, $p=0,0089$).

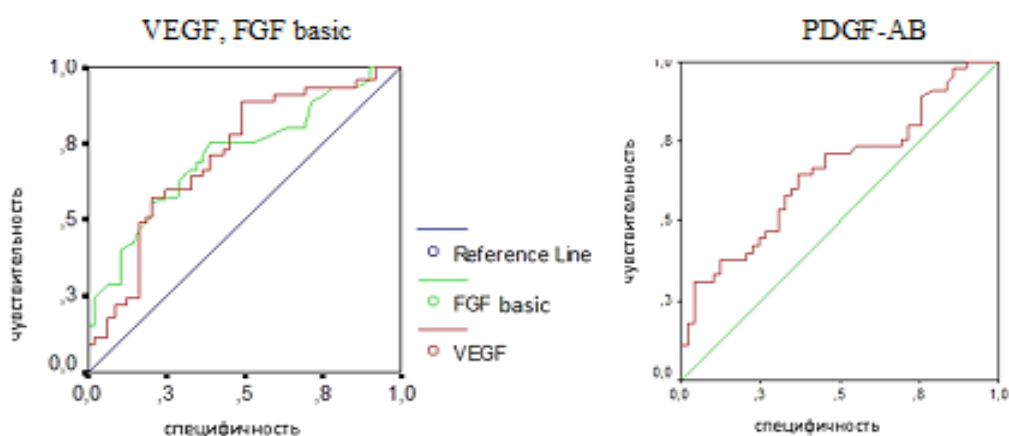


Рисунок 78 – Прогностическая значимость ростовых факторов в неблагоприятном прогнозе течения ХСН

Анализ вероятности развития НССС в течение года по методу Каплана-Майера по комбинированной конечной точке (прогрессирование ХСН, повторный ИМ, летальность) в зависимости от концентрации (медиана) VEGF и PDGF-AB не выявил значимых взаимосвязей уровней экспрессии данных ростовых факторов с развитием сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин.

При анализе вероятности развития НССС в зависимости от уровня экспрессии FGF basic существенные различия выявлены только у мужчин, которые в начале периода наблюдения были разделены на две группы: в I группу (n=28) вошли пациенты с уровнем цитокина в сыворотке крови $\leq 9,0$ пг/мл, во II группу (n=32) включены пациенты с уровнем FGF basic в сыворотке крови $>9,0$ пг/мл (рисунок 79).

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года развились в I группе у 15 (54%), а во II группе – у 8 (25%) больных. Следовательно, вероятность развития НССС в течение года при уровне экспрессии FGF basic $\leq 9,0$ пг/мл значимо ($p=0,0145$) выше, чем при уровне FGF basic $>9,0$ пг/мл.

Анализ взаимосвязи параметров ЭхоКГ с уровнем экспрессии ростовых факторов показал наличие отрицательной корреляционной связи конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) с концентрацией VEGF и FGF basic и, напротив, положительную взаимосвязь данных показателей с уровнем PDGF-AB как у мужчин, так и у женщин. Уровни экспрессии VEGF ($r=0,59$, $p<0,0001$ у мужчин и $r=0,54$, $p=0,0006$ у женщин) и FGF basic ($r=0,41$, $p=0,0016$ у мужчин и $r=0,70$, $p<0,0001$ у женщин) положительно коррелировали с ФВ ЛЖ, тогда концентрация PDGF-AB показала отрицательную взаимосвязь с данным ЭхоКГ показателем ($r=-0,51$; $p=0,0001$ у мужчин и $r=-0,65$; $p<0,0001$ у женщин), таблица 125.

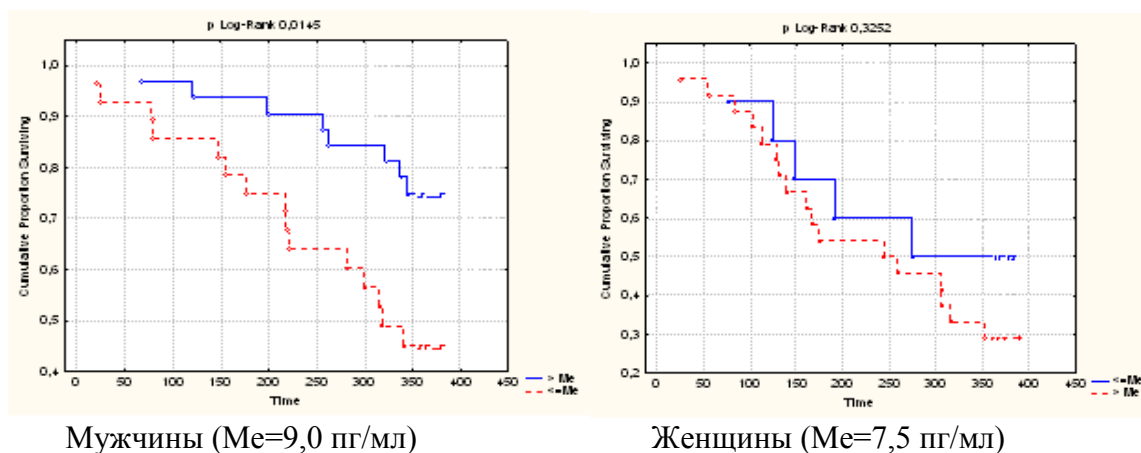


Рисунок 79 – Кривые Каплана-Мейера вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от уровня экспрессии FGF basic

Таким образом, в данном разделе исследования были получены новые данные, свидетельствующие о том, что фактор роста эндотелия сосудов, тромбоцитарный фактор роста и основной фактор роста фибробластов играют важную роль в патогенезе развития и прогрессирования ХСН у больных ИБС, определяя, в определенной мере, степень риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при данной патологии.

Таблица 125 – Корреляционная взаимосвязь экспрессии ростовых факторов с показателями структурно-функционального состояния ЛЖ

Показатели	VEGF				PDGF-AB				FGF basic			
	Мужчины (n=60)		Женщины (n=34)		Мужчины (n=60)		Женщины (n=34)		Мужчины (n=60)		Женщины (n=34)	
	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
КДР (мм)	-0,50	<0,0001	-0,38	0,0246	0,40	0,0013	0,49	0,0036	-0,39	0,0023	-0,63	0,0001
КСР (мм)	-0,57	<0,0001	-0,58	0,0003	0,45	0,0003	0,70	<0,0001	-0,37	0,0035	-0,77	<0,0001
ФВ (%)	0,59	<0,0001	0,54	0,0006	-0,51	0,0001	-0,65	<0,0001	0,41	0,0016	0,70	<0,0001
ЛП (мм)	-0,36	0,0053	-0,22	0,2113	0,29	0,0240	0,26	0,1391	-0,31	0,0156	-0,34	0,0507
МЖП (мм)	-0,60	<0,0001	-0,52	0,0014	0,52	<0,0001	0,54	0,0010	-0,33	0,0097	-0,28	0,1096
ЗСЛЖ (мм)	-0,51	<0,0001	-0,52	0,0016	0,41	0,0010	0,65	<0,0001	-0,28	0,0305	-0,39	0,0238

Маркеры апоптоза: В контрольной группе sFas-L в крови колебался в ограниченных пределах, составив в среднем $21,0 \pm 1,1$ пг/мл у мужчин и $17,1 \pm 0,8$ пг/мл у женщин. Количественный анализ содержания в крови sFas-L у больных ХСН показал, что в исходном состоянии уровень этого медиатора существенно (более чем в 3 ($p=0,0063$) и 7 раз ($<0,001$) соответственно) превышал таковые в контрольной группе.

Анализ ассоциации растворимого Fas-лиганда с характером течения ХСН показал, что у мужчин группы Б с неблагоприятным течением ХСН исходно ($107,33 \pm 5,13$ пг/мл) и в динамике проспективного наблюдения ($131,62 \pm 5,42$ пг/мл) уровень sFas-L значительно превышал по своим значениям таковой в группе с благоприятным течением ХСН (на 24,9%, $p=0,0015$ и 68,1%, $p<0,0001$ соответственно) (таблица 126). При этом в группе Б у пациентов с неблагоприятным характером течения ХСН в динамике 12 месячного наблюдения отмечалось статистически значимое повышение уровня sFas-L (в 1,2 раза) по отношению к исходному уровню ($p=0,0078$) (рисунок 80). У женщин существенных различий в уровне экспрессии sFas-L в зависимости от характера течения ХСН не выявлено.

Таблица 126 – Результаты сравнительного анализа уровня гомоцистеина, эндотелина-1, Fas-L и NT-proBNP в сыворотке крови зависимости от характера течения ХСН ($M \pm m$)

Показатель	Пол	Группа А Благоприятное течение ХСН	Группа Б Неблагоприятное течение ХСН	p (U-критерий Манна-Уитни)
Гомоцистеин, мкмоль/л	муж.	$17,59 \pm 0,14$	$21,70 \pm 1,04$	$<0,0001$
	жен.	$17,82 \pm 0,23$	$22,76 \pm 0,97$	0,0008
Эндотелин-1, фмоль/мл	муж.	$0,64 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,06$	0,0013
	жен.	$0,70 \pm 0,08$	$0,95 \pm 0,05$	0,0201
sFas-L, пг/мл	муж.	$85,94 \pm 4,14$	$107,33 \pm 5,13$	0,0015
	жен.	$92,68 \pm 8,93$	$107,36 \pm 5,70$	0,1766
NT-proBNP, фмоль/мл	муж.	$357,03 \pm 9,25$	$427,30 \pm 8,52$	$<0,0001$
	жен.	$354,25 \pm 18,58$	$425,86 \pm 9,86$	0,0031

При применении ROC-анализа установлена прогностическая значимость sFas-L в качестве маркера риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события (ROC-Area \pm S.E. составила $0,71 \pm 0,05$; 95%ДИ= $0,60-0,81$, $p=0,0005$). Установлено, что у больных ХСН превышение в крови уровня sFas-L более 99,9 пг/мл позволяет прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события (таблица 127).

Анализ уровня гомоцистеина в сыворотке крови в контрольной группе показал ограничение колебания такового, составив в среднем у мужчин $8,8 \pm 0,7$ и $7,4 \pm 0,3$ мкмоль/л у женщин. У больных с ХСН II-IV ФК ХСН уровень гомоцистеина в плазме крови

оказался в 2-3 раза выше по сравнению с контролем независимо от пола обследованных больных ХСН и здоровых лиц. Кроме того, в группе мужчин с ХСН IV ФК отмечалась наиболее выраженное увеличение концентрации гомоцистеина в крови по сравнению со II ФК заболевания ($21,5 \pm 1,3$ мкмоль/л против $17,6 \pm 0,3$ мкмоль/л, $p=0,0043$).

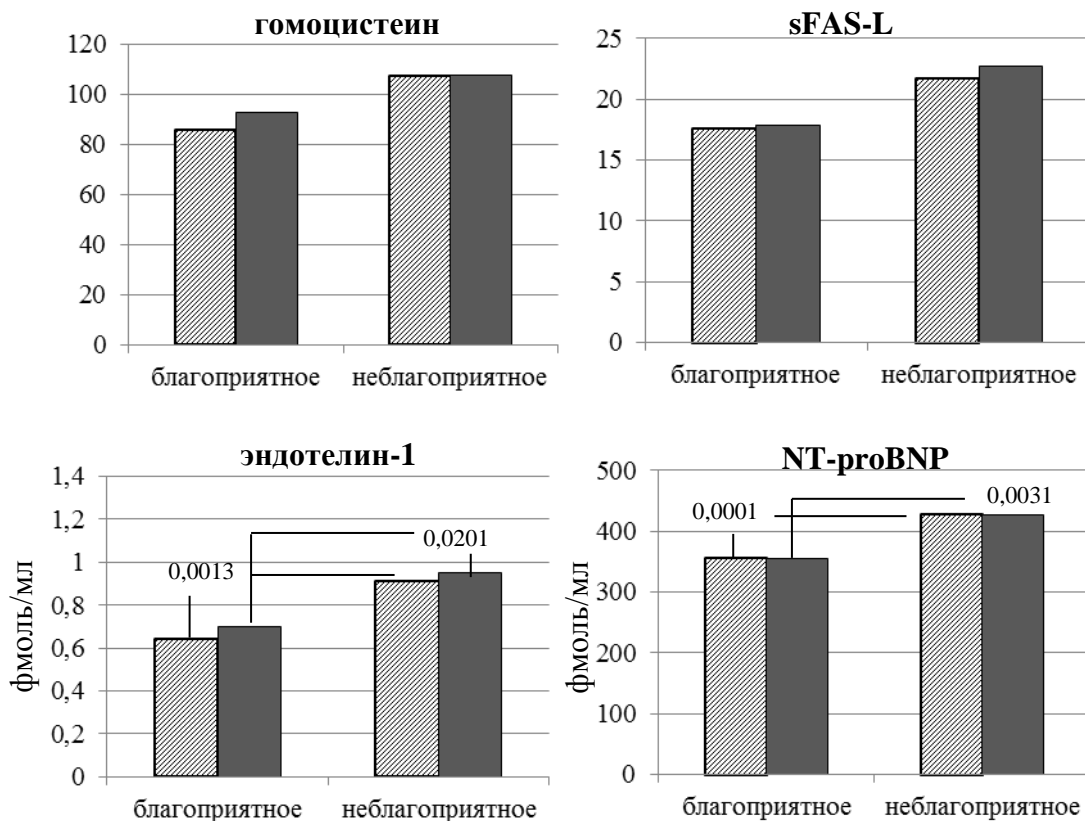


Рисунок 80 – Результаты сравнительного анализа биохимических маркеров в плазме крови зависимости от характера течения ХСН

Таблица 127 – Вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) в течение года в зависимости от уровня маркеров в крови

Маркер	Уровень в крови	Частота развития неблагоприятных ССС		Чувствительность	Специфичность
		мужчины	женщины		
Гомоцистеин, мкмоль/л	>18,7	59% (p=0,0026)	94% (p=0,0008)	71%	90%
	<18,7	21%	39%		
Эндотелин-1, фмоль/мл	>0,65	55% (p=0,0067)	н.д.	84%	65%
	<0,65	19%	н.д.		
NT-proBNP, фмоль/мл	>389,0	60% (p=0,0013)	82% (p=0,013)	76%	76%
	<389,0	17%	47%		
sFas-L, пг/мл	>99,9	57% (p=0,0041)	н.д.	69%	63%
	<99,9	20%	н.д.		

Анализ ассоциации уровня гомоцистеина в плазме крови с характером течения ХСН показал, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) в начале исследования таковой значительно превышал аналогичный показатель в группе А на 23,4% у мужчин ($p<0,0001$) и 27,7% ($p=0,0008$) у женщин (таблица 126).

Установлено, что уровень гомоцистеина $> 18,5$ мкмоль/л позволяет прогнозировать развитие НССС у больных ХСН (ROC-Area \pm S.E. $0,86\pm 0,04$ (95%ДИ= $0,79-0,94$, $p<0,0001$)) (таблица 8). При оценке вероятности развития НССС у больных, содержание в крови гомоцистеина у которых было $\leq 18,2$ мкмоль/л зарегистрировано, что таковые развились в 7 (21%) случаев. У больных, уровень данного маркера у которых превышал 18,2 мкмоль/л, НССС в течение года развились в 1,8 раз чаще ($p=0,0026$) – у 16 (59%) больных.

Оценка роли содержания в крови эндотелина-1 показала, что у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп его содержание в крови нарастало пропорционально тяжести ФК ХСН. При наиболее тяжелом течении ХСН (IV ФК) уровень эндотелина-1 достигал $1,1\pm 0,1$ фмоль/мл у мужчин и $1,0\pm 0,1$ фмоль/мл у женщин, более чем в три раза превышая ($p<0,0001$) таковой в контрольной группе. Существенные различия в концентрации эндотелина-1 в группах больных ХСН обнаружены только у мужчин II ФК и IV ФК ($p=0,0002$).

Установлено, что у пациентов в группе Б (неблагоприятное течение) исходный уровень эндотелина-1 в сыворотке крови на 42,2% у мужчин ($p=0,0013$) и 35,7% у женщин ($p=0,0201$) статистически значимо превышал таковой в группе А. Через 12 мес. наблюдения у больных в группе Б произошло значимое ($p<0,01$) повышение экспрессии эндотелина-1 (в 1,22 раза у мужчин и в 1,25 раза у женщин) по отношению к исходному уровню, в то время как у пациентов группы А (благоприятное течение ХСН) в динамике уровень активности данного пептида значимо не изменялся. При этом прогностическим, в отношении риска наступления НССС, являлось гиперэкспрессия эндотелина-1 $>0,65$ фмоль/мл (ROC-Area \pm S.E. составила $0,76\pm 0,05$ при 95%ДИ= $0,66-0,86$, $p<0,0001$).

У мужчин с повышенным уровнем эндотелина-1 НССС регистрировались в 3,5 раза реже ($p=0,0067$) по сравнению с пациентами, содержание маркера у которых не было повышенным. У женщин существенных различий вероятности развития НССС в течение года в зависимости от уровня экспрессии эндотелина-1 (Me= $0,9$ фмоль/мл) не обнаружено.

Уровень NT-proBNP в крови больных ИБС, отягощенной ХСН, существенно преобладал над таковыми в контрольной группе как у мужчин, так и у женщин, в частности, в 1-й группе (II ФК ХСН) – в 4,3 раза ($p=0,0002$) и 7,9 раз ($p=0,019$), во 2-й группе (III ФК ХСН) – в 4,7 раз ($p<0,0001$) и 9,7 раз ($p<0,0001$), в 3-й группе (IV ФК ХСН) – в 5,3 раза ($p<0,0001$) и 9,7 раз ($p<0,0001$) соответственно. Анализ ассоциации уровня NT-proBNP с характером течения ХСН показал, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) в начале наблюдения уровень значимо превышал таковой в группе А у мужчин ($427,30\pm 8,52$ фмоль/мл и $357,03\pm 9,25$ фмоль/мл соответственно, $p<0,0001$) и женщин ($425,86\pm 9,86$ фмоль/мл и $354,25\pm 18,58$ фмоль/мл соответственно, $p=0,0031$) (таблица 128). В динамике через 12 мес. наблюдения у больных группы Б отмечалось

умеренное увеличение экспрессии NT-proBNP по сравнению с исходным уровнем. При благоприятном течении ХСН (группа А) существенных изменений в уровне пептида в крови по отношению к исходному периоду наблюдения не произошло.

Сопоставление данных определения натрийуретического пептида и ЭхоКГ убедительно продемонстрировало явные преимущества биохимического определения NT-proBNP перед ультразвуковой диагностикой ХСН в отношении предсказательной ценности неблагоприятного прогноза заболевания (рисунок 81). Уровень NT-proBNP >395,5 фмоль/мл позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность – 76%, специфичность – 76%) прогнозировать наступление НССС у больных ХСН. При этом у мужчин с уровнем в крови NT-proBNP >389,0 фмоль/мл НССС наступали в 3,5 раза ($p=0,0013$) по сравнению с больными с более низким его содержанием в крови. У женщин вероятность развития НССС при уровне NT-proBNP >413,0 фмоль/мл оказалась существенно больше ($p=0,0413$), чем при концентрации $\leq 413,0$ фмоль/мл.

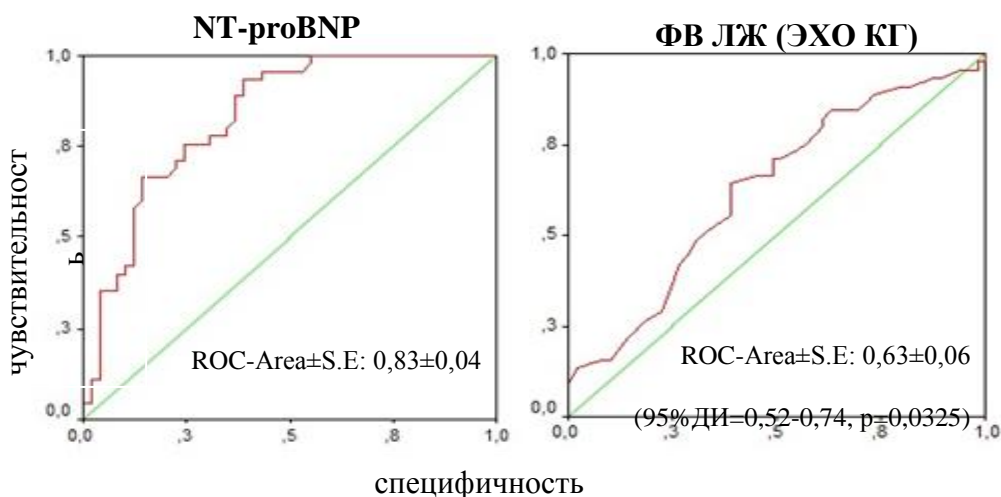


Рисунок 81 – Динамика уровня NT-proBNP и его прогностическая значимость в прогнозе течения ХСН

По данным анализа логистической регрессии были получены модели оценки вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12-месячного периода наблюдения для пациентов с ХСН ишемической этиологии (таблица 128). Наиболее значимыми параметрами в прогностической модели для мужчин оказались уровни гомоцистеина, PDGF-AB, размер ЛП и содержание триглицеридов ($\chi^2=40,871$; $p<0,0000001$), а для женщин – уровни гомоцистеина, ФНО- α , размер ЛП и содержание в крови креатинина ($\chi^2=25,155$; $p=0,000047$).

Таким образом, были получены формулы для расчета индивидуальных значений интегрального показателя вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для мужчин и женщин:

Таблица 128 – Результаты ROC анализа в прогнозе развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН ишемической этиологии в зависимости от гендерной принадлежности

Показатели	ROC-Area±S.E	95% CL (-95% CL-; +95% CL)	P
мужчины			
MOD 3	0,91±0,04	0,83-0,99	0,0000
MOD 2	0,90±0,04	0,81-0,98	0,0000
MOD 1	0,88±0,05	0,79-0,97	0,0000
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,86±0,05	0,76-0,96	0,0000
PDGF-AB, пг/мл	0,66±0,07	0,51-0,80	0,0000
ЛП, мм	0,72±0,07	0,59-0,85	0,0041
ТГ, ммоль/л	0,51±0,08	0,36-0,66	0,0432
женщины			
MOD 3	0,93±0,04	0,85-1,01	0,0000
MOD 2	0,91±0,06	0,80-1,02	0,0001
MOD 1	0,89±0,06	0,78-1,01	0,0002
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,85±0,06	0,73-0,98	0,0008
ФНО-α, пг/мл	0,63±0,10	0,44-0,83	0,2072
ЛП, мм	0,47±0,10	0,27-0,67	0,7869
Креатинин, ммоль/л	0,38±0,10	0,19-0,57	0,2488

Примечание - MOD – модель, включающая в себя переменные для анализа; PDGF-AB – тромбоцитарный фактор роста AB; ЛП - левое предсердие; ТГ – триглицериды; ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

$Y(\text{муж.}) = - 43,35 + 2,34 * \text{Гомоцистеин (мкмоль/л)} - 0,06 * \text{PDGF-AB (пг/мл)} + 0,15 * \text{ЛП (мм)} - 1,15 * \text{ТГ (ммоль/л)}$.

$Y(\text{жен.}) = - 31,45 + 2,97 * \text{Гомоцистеин (мкмоль/л)} - 0,56 * \text{ФНО-}\alpha \text{ (пг/мл)} - 0,20 * \text{ЛП (мм)} - 0,11 * \text{креатинин (ммоль/л)}$.

Следующим этапом исследования была оценка прогностической значимости Лп-ФЛА2 в качестве маркера риска развития стенозирующего коронарного атеросклероза и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у 60 пациентов с ИБС и СД 2-го типа,

ассоциированной с ХСН II ФК, перенесших эндоваскулярное коронарное стентирование (таблица 129).

Таблица 129 – Метаболический профиль больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа

Показатели	Референсные значения	Группа 1В (n=30)	Группа 2В (n=30)	p
ИРИ, мЕг, мл	2,6-24,9	17,3±5,4 (11,2-29,1)	23,2±6,8 (10,8-39,7)	0,001
НОМА-IR, у.е.	<2,77	4,6±2,5 (1,6-12,2)	10,9±4,8 (3,6-25,4)	0,005
Базальная глюкоза, ммоль/л	≤6,1	5,7±1,4 (2,3-9,5)	6,4±2,1 (4,8-15,5)	0,06
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	≤7,8	9,7±2,6 (6,1-16,6)	10,45±2,7 (6,0-16,6)	0,03
НbA1c, %	<6,5	6,05±0,9 (5,0-8,0)	6,9±1,01 (5,0-8,9)	0,5
Лп ФЛА2, нг/мл	>210	656,6±151,2 (361,2-983,8)	1157,6±389,7 (254,5-2012,5)	0,01

Примечание - ИРИ, мЕг/мл – иммунореактивный инсулин; НbA1c, % - гликированный гемоглобин; НОМА-IR – homeostasis assessment of Insulin resistance index; Лп-ФЛА2, нг/мл – липопротеинассоциированная фосфолипаза А2.

В 1В группе базальная и постпрандиальная гликемия у 24 (80%) пациентов в среднем составляла 5,7 (5,3-9,5) и 9,7±2,6 ммоль/л соответственно, а гликозилированного гемоглобина (НbA1c) 6,05±0,9%. Иммунореактивный инсулин (ИРИ) только в 4 (13%) случаях превышал референсные значения (24,9 мЕг/мл). У остальных (87%) пациентов ИРИ колебался в пределах физиологических величин 17,3±5,4 мЕг/мл.

Во 2В группе неблагоприятному клиническому течению патологии соответствовало развитие гиперинсулинемии (>24,9 мЕг/мл) у 12 (40%) пациентов. Этому соответствовало повышение индекса тканевой инсулинорезистентности (НОМА-IR) до 10,5 у.е. и постпрандиальной гликемии до 10,45 ммоль/л. Повышенный уровень НbA1c диагностировался у 14 (47%) пациентов. Уровень Лп-ФЛА2 достигал 1157,6 нг/мл, почти в 6 раз превышая (p=0,005) референсные значения и в 2 раза концентрацию Лп-ФЛА2 в крови больных 1В группы.

Для пациентов 2В группы по результатам годичного наблюдения построена кривая сердечно-сосудистых событий по Каплану–Мейеру (рисунок 82). За комбинированную конечную точку принимали все случаи неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: кардиальная смерть, рецидивы стенокардии, рестенозы стентов, прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях.

За период 12-месячного проспективного наблюдения умер один больной из 2В группы; причиной летального исхода была внезапная сердечная смерть. Уровень концентрации в крови Лп-ФЛА2 у этого пациента достигал 435 нг/мл.

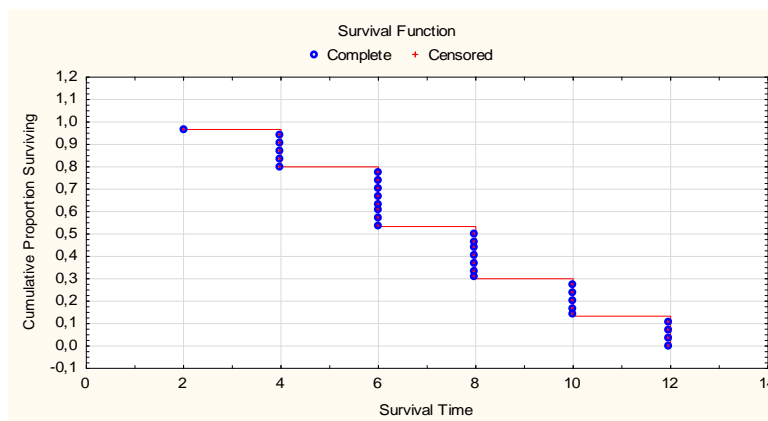


Рисунок 82 – Кривая Каплана-Мейера вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от уровня Лп-ФЛА2

Выполненный ROC-анализ показал (рисунок 83), что если принять за cut off плазменную концентрацию Лп-ФЛА2, равную 983 нг/мл, то это обеспечивало прогнозирование риска развития неблагоприятных клинических событий с чувствительностью данного критерия 80% при специфичности 100%.

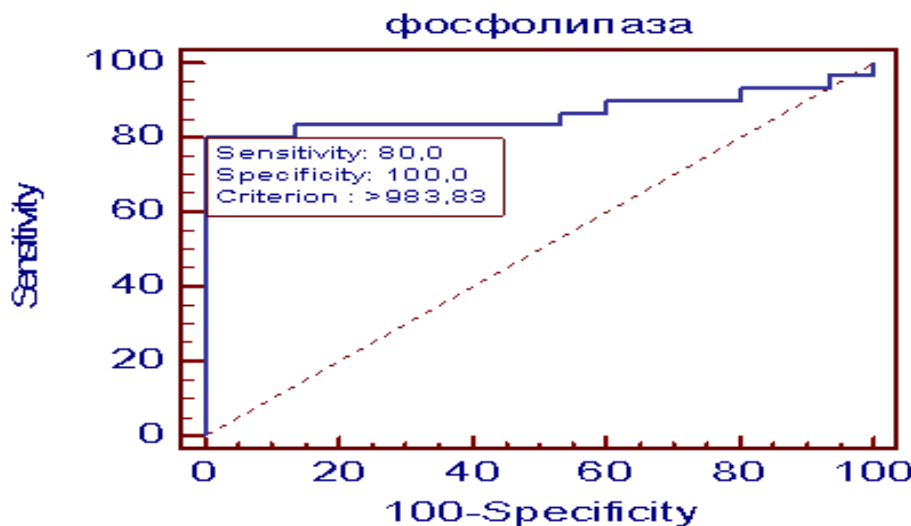


Рисунок 83 – Характерологическая кривая (ROC-кривая) чувствительности и специфичности содержания в крови Лп-ФЛА2 у пациентов с СД 2-го типа в неблагоприятном прогнозе течения ХСН

В обеих группах не выявлено тесной корреляционной взаимосвязи между уровнем Лп-ФЛА2 и показателями углеводного обмена (базальной гликемией, индексом

инсулинорезистентности НОМА-IR, HbA1c), но установлена сильная корреляционная взаимосвязь между содержанием в крови Лп-ФЛА2 и прогрессированием атеросклероза в нативных КА ($r=0,66$; $p=0,05$), а также рестенозом стентов после эндоваскулярной реваскуляризации ($r=0,36$; $p=0,05$).

Существующие представления о роли нарушений регуляции программированной гибели КМЦ в патогенезе ХСН весьма противоречивы. Имеются немногочисленные данные о динамике уровней сигнальных молекул апоптоза в сыворотке крови, отображающих степень системности «клеточной программированной смерти», по мере прогрессирования ХСН в особой популяции больных с ишемической кардиомиопатией.

В нашем исследовании установлены важные прогностические маркеры течения заболевания: уровень экспрессии VEGF был ниже в группе больных с неблагоприятным течением ХСН по сравнению с пациентами с благоприятным развитием заболевания. В частности, в динамике через 12 мес. наблюдения при неблагоприятном течении патологии выработка VEGF (на 16% у мужчин и на 20,1% у женщин) и FGF basic (на 21,1% у мужчин, у женщин – нд) снижалась, уровень же PDGF-AB в динамике возрастал на 25,5% у мужчин. При благоприятном течении ХСН экспрессия ростовых факторов через 12 мес. проспективного наблюдения существенно не изменялась. Уровни экспрессии ростовых факторов достаточно тесно коррелировали с величиной показателей ЭХОКГ, что доказывало наличие тесной взаимосвязи между содержанием в крови ростовых факторов и показателями структурно-функционального состояния ЛЖ.

В последние годы появились данные, указывающие на то, что гипергомоцистеинемия является одним из важных факторов патогенеза поражения органов-мишеней, включая эндотелиоциты и гладкомышечные клетки коронарных сосудов, часто приводящих к тяжелой дисфункции сердца и манифестации ХСН [440]. Ишемический генез развития ХСН диктует необходимость исследований гомоцистеинового профиля крови у больных ИБС, качество и своевременность проведения которых могут дать реальный шанс на диагностический, лечебный и профилактический успех в борьбе с этим грозным осложнением. Нами установлено, что уровень гомоцистеина в сыворотке крови пациентов ХСН существенно превышал таковой в контрольной группе и умеренно возрастал по мере прогрессирования тяжести ФК ХСН. При этом у больных с неблагоприятным течением ХСН исходный уровень этого биомаркера оказался наибольшим и продолжал увеличиваться к концу 12-месячного срока наблюдения ($p<0,01$) по сравнению с пациентами с благоприятным течением патологии, у которых через 12 мес. он имел тенденцию к снижению.

Повышение концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови при ХСН было обнаружено в ряде экспериментальных и клинических исследований. Показано, что при ХСН экспрессия эндотелина-1 в миокарде значительно превышала нормальный уровень, а его содержание в плазме крови является прогностическим фактором выживаемости для таких пациентов [441]. Анализ данных нашего исследования показал, что у больных ХСН выработка эндотелина-1 существенно повышается пропорционально тяжести ФК ХСН. Установлена важная прогностическая значимость этого маркера течения заболевания: у больных ХСН в группе Б (неблагоприятное течение ХСН) в начале периода проспективного наблюдения регистрировалось явное повышение уровня экспрессии эндотелина-1 по сравнению с пациентами группы А. В динамике 12 месячного проспективного наблюдения в группе больных с неблагоприятным характером течения ХСН выработка пептида значимо возрастала.

В немногочисленных исследованиях продемонстрирована значимость Лп-ФЛА2 как фактора высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности [437, 442 - 444]. Результаты нашего исследования показали, что у всех больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, подвергшихся стентированию КА, диагностируется повышенная концентрация в крови Лп-ФЛА2. Этот эффект повышенной экспрессии медиатора сосудистого воспаления Лп-ФЛА2 оказался существенно более выраженным во 2В группе больных СД с наиболее тяжелым стенозирующим коронарным атеросклерозом (поражение более 2 основных субэпикардальных КА) по сравнению с 1В группой с благоприятным течением коморбидной патологии на фоне атеросклеротического поражения 1 или 2 КА. Также установлено, что уровень Лп-ФЛА2 в сыворотке крови является биомаркером повышенного риска рестенозирования стентов, имплантированных в КА у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа. Следовательно, представляется очевидным, что наличие взаимосвязи между Лп-ФЛА2 и частотой развития НССС дает основание для использования этого биомаркера для стратификации риска и оценки прогноза ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа.

Таким образом, поиск новых диагностических биомаркеров и предикторов высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с социально значимой патологией актуален и обусловлен необходимостью дальнейшего изучения причин и тонких механизмов манифестации и прогрессирования ХСН. В то же время научно обоснованное определение целевых уровней биомаркеров апоптоза, играющего важную роль в ишемическом и постинфарктном ремоделировании сердца при ХСН и тесно коррелирующего с клиническим состоянием пациентов, может позволить надежно контролировать эффективность избранной стратегии патогенетической терапии.

7.3.2 Оценка роли полиморфизмов генов метилентетрагидрофолатредуктазы и матриксной металлопротеиназы-3 в развитии сердечной недостаточности

На смену детерминированным связям между причиной и следствием клинической медицине приходят оценки рисков, исходящие из неполных или иногда противоречивых данных, которые основаны на допущении, что молекулярный профиль человека не может быть полностью расшифрован, а возможно исследовать только его сравнительно небольшую часть [445]. При этом динамика появления скрининговых биомаркеров, официально одобренных для клинического применения, с 2000 г. неуклонно снижается, что закономерно побуждает к поиску новых индикаторов состояния человеческого организма [446].

Персонализированные подходы к первичной и вторичной профилактике с учетом генетического полиморфизма особенно важны и эффективны для предупреждения болезней с наследственной предрасположенностью, к которым относится коронарная и сердечная недостаточность. Исключение или уменьшение влияния факторов, способствующих развитию патологического процесса, является прямым путем к профилактике таких болезней.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) - семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков экстрацеллюлярного матрикса, играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых расстройств (атеросклероз, рестеноз, кардиомиопатия, ИМ, ХСН и др.), ремоделировании сердца и сосудов, в ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток; участвуют в расщеплении мембранных рецепторов, а также модулируют активность хемокинов и цитокинов.

Известно, что однонуклеотидные замены в смысловых частях гена часто влияют на такие характеристики как изменение третичной структуры белка, стабильность его связывания с субстратом и промежуточными метаболитами, посттрансляционную модификацию, аллостерическое регулирование и температурный оптимум активности. При этом функциональный спектр активности таких белков может сильно меняться от практически нейтрального эффекта генетического полиморфизма до полного нарушения функции соответствующего белкового продукта, т.е. в определенных условиях некоторые генетические полиморфизмы могут предрасполагать, либо наоборот, препятствовать проявлению различных заболеваний. Учитывая современные достижения в изучении

патогенеза ХСН, можно предположить влияние полиморфизмов ряда генов на развитие и прогрессирование ХСН.

Задачей данного фрагмента исследования явилась оценка взаимосвязи полиморфизмов гена матричной металлопротеиназы-3 (-1171 5A/6A) и гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) (С677Т) с риском развития и тяжестью течения ХСН у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС).

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.

Обследовано 277 пациентов с ИБС, осложненной ХСН 2-4 ФК по NYHA (182 мужчин и 95 женщин) в среднем возрасте $59,2 \pm 7,7$ лет, распределенных в зависимости от ФК ХСН на 3 группы: 1-ю (n=112) с ФК II, 2-ю – (n=101) с ФК III и 3-ю группы (n=64) с ФК IV. Группу контроля составили 136 человек (средний возраст $53,6 \pm 4,8$ лет) без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний.

У всех пациентов забирался генетический материал (буккальный эпителий) с последующим типированием аллелей гена металлопротеиназы-3 - полиморфный маркер - 1171 5A/6A и гена МТГФР - полиморфный маркер - С677Т. Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции.

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

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0. Оценку значимости межгрупповых различий и соответствие частот встречаемости генотипов в наблюдаемой выборке закону Харди-Вайнберга проводили при помощи критерия Хи-квадрат. Силу ассоциаций генотипических характеристик изученных генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR) и его 95% доверительного интервала (95%С.I.). Величина $OR=1$ указывала на отсутствие ассоциаций, при $OR>1$ имела место положительная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («фактор риска»), при $OR<1$ – отрицательная ассоциация аллеля или генотипа с заболеванием («протективный фактор»).

Ген матричной металлопротеиназы-3. Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса -1171 5A/6A гена ММП-3 в группе больных и в

контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (таблица 130). На основании анализа по распределению частот встречаемости генотипов полиморфного локуса -1171 5A/6A гена ММП-3 у больных ХСН установлены различия по сравнению с группой здоровых. Действительно, аллель 5A (45,8% против 37,9%) и генотип 5A/5A (22,4% против 12,5%) у пациентов с ХСН преобладали над частотой встречаемости в группе контроля. Следовательно, варибельность аллеля 5A (OR=1,39, 95%С.І.=1,033-1,869, p=0,03) и генотипа 5A/5A (OR=2,15, 95%С.І.=1,131-4,070, p=0,02) ассоциировалась с повышенным риском развития ХСН.

Таблица 130 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса -1171 5A/6A гена ММП-3 в группе больных ХСН и в группе контроля (n, %)

Выборка	Аллели				Генотипы					
	5A		6A		5A/5A		5A/6A		6A/6A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа контроля n=136	103	37,9	169	62,1	17	12,5	69	50,7	50	36,8
Группа больных n=277	254	45,8	300	54,2	62	22,4	130	46,9	85	30,7

Установлены значимые различия по частоте встречаемости аллелей и генотипов гена ММП-3 в зависимости от тяжести ФК ХСН (таблица 131). Так, частота встречаемости генотипа 5A/5A преобладала в 3-й группе по сравнению с 1-й (32,8% против 15,2%, p=0,039). Аллель 5A в 3-й группе с 4 ФК ХСН по NYHA и со сниженной ФВ ЛЖ по своей частоте преобладал над таковой в 1-й группе. Аллель 6A по своей частоте преобладал у пациентов с 2 ФК по сравнению с больными с 4 ФК (p=0,019), генотип 6A/6A также чаще регистрировался у пациентов с 2 ФК, чем у пациентов с 4 ФК ХСН (p=0,044).

Таблица 131 – Встречаемость генотипов и аллелей полиморфного локуса -1171 5A/6A гена ММП-3 в зависимости от ФК ХСН (n, %)

Генотипы и аллели	ФК 2, n=112	ФК 3, n=101	ФК 4, n=64	p	p	p
	1	2	3			
5A/5A	17 (15,2%)	24 (23,8%)	21 (32,8%)	0,134	0,418	0,039
5A/6A	54 (48,2%)	47 (46,5%)	29 (45,3%)	0,914	0,994	0,831
6A/6A	41 (36,6%)	30 (29,7%)	14 (21,9%)	0,357	0,418	0,044
5A	88 (39,3%)	95 (47,0%)	71 (55,5%)	0,112	0,076	0,019
6A	136 (60,7%)	107 (53,0%)	57 (44,5%)	0,112	0,076	0,019

Следовательно, носительство аллеля 5А и генотипа 5А/5А полиморфного локуса 1171 5А/6А гена ММП-3 является фактором риска тяжелого течения ХСН; аллель 6А и генотип 6А/6А, напротив, проявили себя как протективные факторы.

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Результаты исследования уровня гомоцистеина в группе контроля в зависимости от генотипа полиморфного локуса С677Т гена МТГФР продемонстрировали, что у здоровых доноров популяции Западной Сибири, имевших генотип Т/Т, его 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 ($6,4 \pm 0,6$ мкмоль/л) явно не отличался от носителей генотипов С/С и Т/Т. Следовательно, 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, аллель Т (43,3% против 28,7%) и генотип Т/Т (20,2% против 8,1%) у пациентов с ХСН преобладали над частотой встречаемости в контроле (таблица 132). Следовательно, носительство аллеля Т ($OR=1,9$, $95\%CI=1,392-2,597$, $p=0,00005$) и генотипа Т/Т ($OR=3,78$, $95\%CI=1,843-7,740$, $p=0,0002$) ассоциируется с повышенным риском развития ХСН.

Таблица 132 – 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 133).

Таблица 133 – Встречаемость генотипов и аллелей полиморфного локуса С677Т гена МТНFR в зависимости от ФК ХСН (n, %)

Генотипы и аллели	ФК 2 (n=112)	ФК 3 (n=101)	ФК 4 (n=64)	р	р	р
	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, напротив, чаще регистрировались у пациентов с 2 ФК ХСН, по сравнению с пациентами с тяжелым течением ХСН - с 3 ФК и 4 ФК ХСН. Следовательно, носительство аллеля Т и генотипа Т/Т полиморфного локуса С677Т гена МТГФР ассоциировалось с более тяжелыми клиническими проявлениями ХСН. Тогда как аллель С в гомозиготном состоянии проявил себя как протективный фактор.

Заключение

Относительный рост сердечных структур по отношению к соматическому росту чрезвычайно важен, и эта связь известна как кардиоваскулярная аллометрия [404]. Благодаря наличию огромного количества показателей, характеризующих количественно патологические изменения и степень их удаленности от нормального состояния актуальной представляется, с одной стороны, проблема переоценки исследуемых показателей у лиц с малыми росто-весовыми показателями и с другой – ее недооценка у крупных пациентов. Идентификация корректной аллометрической связи и модели для измерений сердечно-сосудистой структуры имеет решающее значение для ее интерпретации и клинического применения. В этой связи необходимо отметить, что для учета влияния размера и возраста тела в кардиологии все более актуальным подходом становится использование Z-индекса [447-451]. Основным преимуществом использования Z-индекса является отсутствие какой-либо зависимости от predetermined взаимосвязи между размером структуры и ППТ. Для использования Z-индекса через расчет среднего значения и стандартного отклонения измерения, соответствующих наименее дискретно большому количеству значений ППТ, чтобы иметь статистическую уверенность, необходима большая база данных исследований, особенно по широкому диапазону размеров тела. Предлагаемый нами метод не требует сбора значительного количества случаев для расчета Z-индекса, т.к. уже основан на внушительном объеме исходных

данных, для вычисления достаточно использовать разработанные модели регрессии, и создает перспективы прогнозирования других эхокардиографических показателей.

Эхокардиография является ведущим методом диагностики сердечно-сосудистой патологии и может выполняться пациентам любой возрастной категории, в том числе, у детей с ВПС. Сложная анатомия порока, многообразие анатомических вариантов, с доминированием правой или левой части сердца, особенности движения единственного желудочка сердца усложняют определение эхокардиографических критериев для оценки функции желудочка у детей с ФЕЖС [452]. Как правило, для оценки системной и легочной гемодинамики у этих пациентов используют магнитно-резонансную томографию, мультиспиральную компьютерную томографию и инвазивные методы исследования [453]. Однако увеличивающееся количество пациентов, перенесших гемодинамическую коррекцию, требует широкого амбулаторного наблюдения и, соответственно, использования недорогих и неинвазивных методов контроля состояния кардиогемодинамики, в том числе, с использованием молекулярных биомаркеров. В результате нашего исследования было показано, что у большинства пациентов (93,1%) с ФЕЖС через год после завершения гемодинамической коррекции и у всех детей с ДКМП были выявлены повышенные уровни мозговых натрийуретических пептидов (BNP и NT-Pro BNP), которые являются признанными биохимическими маркерами СН. Мы можем предположить, что повышенные уровни мозговых натрийуретических пептидов (BNP и NT-Pro BNP) у большинства пациентов с ФЕЖС связаны с продолжающейся адаптацией гемодинамики после закрытия фенестрации. У пациентов с ФЕЖС и ДКМП по мере увеличения степени ФК СН отмечалось повышение уровня мозговых натрийуретических пептидов, наиболее выраженное у пациентов с ДКМП ($p=0,048$ и $p=0,003$ соответственно). Кроме повышения уровней мозговых натрийуретических пептидов у всех исследуемых групп пациентов были выявлены повышенные уровни ЭТ-1, что свидетельствует о наличии ЭД вне зависимости от этиопатогенеза ее возникновения. Повышение уровня стабильных метаболитов NO выявленное в обеих группах обследованных, скорее всего, свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса, по всей вероятности, аутоиммунного характера. Учитывая небольшой стаж заболевания наших пациентов, мы не можем исключить компенсаторное повышение стабильных метаболитов NO в ответ на повреждение сосудистой стенки свободными радикалами при формировании СН. Данный факт требует дальнейшего проспективного наблюдения.

У большинства пациентов (58,7%) с ФЕЖС и у всех с ДКМП по данным МГСТ было выявлено снижение ТФН. У пациентов с ФЕЖС при увеличении степени ФК СН было отмечено снижение показателей ИМГСТ ($p=0,021$). При этом между пациентами с

ФЕЖС и ДКМП одного ФК (ФК II) медианы значений ИМГСТ не имели различий. У четырех пациентов с ФЕЖС, у которых не было клинических признаков СН (ФК I), при использовании МГСТ были выявлены низкие показатели ИМГСТ. Используемый метод определения ТФН позволяет выявлять скрытые признаки СН. Полученные результаты функционального состояния детей с ФЕЖС и ДКМП доказывают безопасность и эффективность комплексного применения МГСТ в этой группе пациентов.

Результаты проведенного анализа у детей с тяжелыми заболеваниями миокарда (ДКМП, ВПС с функционально единственным желудочком сердца после завершения гемодинамической коррекции) позволили выявить предикторы формирования и прогрессирования СН. К таким маркерам относятся индекс модифицированного Гарвардского степ-теста и концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида. Выявление этих маркеров будет способствовать своевременной коррекции наблюдения и лечения этой группы пациентов.

В крови человека присутствуют около 100 молекулярных маркеров, применяемых для идентификации функционального статуса сердечно-сосудистой системы и стратификации риска развития неблагоприятных исходов [445]. Небольшое количество тестов, нашедших практическое применение, резко контрастирует с десятками тысяч обнаруженных за несколько последних десятилетий потенциальных биомаркеров [445]. Наиболее представительными и быстро растущими трендами в современной кардиологии являются научно обоснованные рекомендации по лечению и исследованиям результатов и прогнозов, при этом воспаление, биомаркеры, метаболический синдром, ожирение и липиды являются «горячими темами» с растущими числом публикаций [376]. В этой связи мы изучили прогностические возможности ряда молекулярных и генетических биомаркеров в качестве предикторов высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии и показали, что таковыми у мужчин с ИБС и ХСН являются повышенная экспрессия гомоцистеина, NT-proBNP, sFas-лиганда и эндотелина-1, у женщин – гипергомоцистеинемия, повышенное содержание в сыворотке крови NT-proBNP и эндотелина-1. Однако, многочисленные исследования, показали, что использование комплекса биомаркеров позволяет предсказывать прогноз намного лучше, чем применять одного индикатора [439, 445, 446, 454]. По данным многофакторного анализа нами разработаны многомаркерные прогностические модели для стратификации риска неблагоприятного течения ХСН в зависимости от гендерной принадлежности, в которую для мужчин вошли гомоцистеин, PDGF-AB, ТГ и размер ЛП, а для женщин – гомоцистеина, ФНО- α , креатинин и размер ЛП.

Частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа в 2-3 раза выше, чем в среднем в популяции, а прогноз жизни у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа хуже по сравнению с прогнозом у пациентов без такового. Негативное влияние СД 2 типа на отдаленный клинический успех и результаты коронарного стентирования обусловлено более частым (на 25-30%) возникновением рестеноза и более быстрым прогрессированием атеросклероза при этом заболевании. Поскольку определение традиционных факторов риска развития НССС у этих пациентов недостаточно для предсказания возникновения сердечно-сосудистых осложнений, большой интерес вызывает изучение новых воспалительных протеинов, занимающих важное место в патогенезе возникновения нестабильности атеросклеротической бляшки. Результаты нашего исследования убедительно продемонстрировали, что повышенный риск НССС у больных СД 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий сопровождается повышенным (более 983 нг/мл) уровнем растворимой липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и имеет прогностическое значение, что дает основание выделить этих пациентов в особые когорты для более интенсивного наблюдения и осуществления более агрессивной стратегии патогенетической терапии.

Персонализированные подходы к первичной и вторичной профилактике с учетом генетического полиморфизма особенно важны и эффективны для предупреждения болезней с наследственной предрасположенностью, к которым относятся ССЗ. Исключение или уменьшение влияния факторов, способствующих развитию патологического процесса, является прямым путем к профилактике таких болезней. Матриксные металлопротеиназы - семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков экстрацеллюлярного матрикса, играют важную роль в патогенезе ССЗ. На основании анализа по распределению частот встречаемости генотипов полиморфного локуса -1171 5А/6А гена ММП-3 у больных ХСН нами установлены различия по сравнению с группой здоровых. Эти и другие обнаруженные нами различия, касающиеся частоты встречаемости генотипа 5А/6А полиморфного локуса -1171 5А/6А гена ММП-3 у пациентов ХСН и группы контроля, а также в зависимости от ФК заболевания позволяют прогнозировать как риск развития, так и тяжесть течения ХСН ишемического генеза. Повышенный риск развития ХСН у носителей генотипа 5А/5А, вероятно, связан с повышенной транскрипцией ММП-3, что является дополнительным фактором, активирующим процесс апоптоза и усиливающим деградацию экстрацеллюлярного матрикса, способствующим ремоделированию миокарда.

В экспериментальных исследованиях показано, что в культуре фибробластов и эндотелиоцитов 5А аллель гена ММП-3 имеет более высокую функциональную

активность, чем аллель 6А. Гомозиготный по 6 аллелю вариант вследствие сниженной транскрипции ассоциируется с более низкой активностью ММП-3 в стенке артерий [455, 456]. Другие независимые исследования установили, что носительство гомозиготного генотипа 6А/6А гена ММП-3 является предиктором повышенного риска развития стеноза внутренней сонной артерии [455, 456]. Носительство генотипа 5А/5А ассоциируется с повышенным риском развития инфаркта миокарда [86], острого коронарного синдрома [457].

Следовательно, носители генотипа 5А/5А полиморфного локуса -1171 5А/6А гена матриксной металлопротеиназы-3 представляют особую популяцию высокого генетического риска развития ХСН, поэтому именно эти пациенты с ИБС составляют, прежде всего, приоритетную группу диспансерного наблюдения с организацией целевых профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов и предотвращение у них исключительно высокой преждевременной смертности. Данный подход в большой степени актуален для амбулаторного звена и может быть успешно использован в поликлинической работе.

Гомоцистеин также является независимым модифицируемым фактором риска ССЗ и одним из звеньев патогенеза поражения органов-мишеней, включая сосудистую систему сердца, часто приводящей к глобальной дисфункции эндотелия и развитию ХСН [458-460]. Проведенное исследование полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), контролирующей экспрессию гомоцистеина, открывает новые перспективы для понимания неизвестных ранее молекулярно-генетических механизмов инициации, становления, прогрессирования проявлений СН. Нами установлено, что 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. Наши результаты подтверждаются результатами ряда других работ, посвященных анализу взаимосвязей полиморфизма С667Т 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 [461, 462]. Также есть данные, что носительство аллеля Т повышает риск развития ожирения, гипертриглицеридемии и снижение уровня липопротеидов высокой плотности [463]. Результаты мета-анализа, включившего 13 исследований, установили влияние полиморфизма МТНFR на риск развития ИБС [462].

Изучение связи между мутацией С667Т и ССЗ показало, что носительство генотипа Т/Т встречается гораздо чаще у пациентов с ССЗ, чем у здоровых доноров [464, 465]. Все вышесказанное ставит вопрос оценки ассоциации данного полиморфизма с инициацией и прогрессированием ХСН в ранг важнейших и актуальных проблем расшифровки механизмов заболевания.

Хотя мультифакториальные заболевания, к каковым относится и ХСН, вызываются взаимодействием нескольких факторов среды и полигенных комплексов, при своевременной правильной работе врача, основывающейся на молекулярно-генетическом анализе, возможно добиться предупреждения либо заметного замедления развития и прогрессирования заболевания, снижения ее клинических проявлений за счет исключения или ограничения влияния факторов риска. Выявленные характеристики метаболомного и генетического профиля пациентов могут выступать не только как средство диагностики, но и как инструмент оценки рисков развития ССЗ на этапах сердечно-сосудистого континуума и, в частности, манифестации и прогрессирования ХСН

Выраженные различия по частоте встречаемости изученных нами комбинированных генетических признаков предрасположенности к развитию ХСН ишемического генеза, а также уровню молекулярных и величине инструментальных маркеров позволяют рекомендовать более широкое использование в кардиологической практике установленных критериев ранней диагностики и параметров стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Выводы

В ходе проведения эхокардиографического исследования у пациентов с различными росто-весовыми характеристиками, в том числе, в детской кардиологической практике, наиболее точным предсказательным эффектом для расчета «нормальности» полученного значения обладает модель регрессии в зависимости от величины площади поверхности тела, что повышает точность прогноза на 10,6%. Метод хорошо подходит для расчета Z-индекса основных эхокардиографических показателей.

У детей с неревматическими заболеваниями миокарда (ДКМП и ФЕЖС после окончания гемодинамической коррекции) предикторами формирования и прогрессирования сердечной недостаточности являются индекс модифицированного Гарвардского степ-теста и концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида. Выявление предикторов сердечной недостаточности будет способствовать своевременной коррекции наблюдения и лечения этой группы пациентов.

Установлена взаимосвязь гипергомоцистеинемии, повышенного уровня экспрессии факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGF basic, TIMP-1, Лп-ФЛА2, эндотелина-1, Fas-L и NT-proBNP в сыворотке крови с тяжестью и характером течения ХСН у больных ИБС.

Использование многомаркерных прогностических моделей, включающих для мужчин гомотеин, PDGF-AB, ТГ и размер ЛП, а для женщин - гомотеин, ФНО- α , креатинин и размер ЛП позволяет стратифицировать риск неблагоприятного течения ХСН в зависимости от гендерной принадлежности.

Носительство аллеля 5А и генотипа 5А/5А полиморфного локуса 1171 5А/6А гена ММП-3 и аллеля Т и генотипа Т/Т полиморфного локуса С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктаза стратифицирует высокий риск развития тяжелого течения ХСН.

РАЗДЕЛ 8 Разработка методов оценки индивидуального риска летального исхода, вероятности развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного острого инфаркта миокарда

Бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) оказывает влияние на все ведущие медико-демографические показатели, как в России, так и во всем мире. Данные мировой статистики указывают на то, что ССЗ до настоящего времени являются одной из основных причин смерти во всем мире, унося ежегодно более 10 миллионов человеческих жизней и составляя более 30% всех случаев смерти в мире. По оценкам ВОЗ, в 2015 году от ССЗ умерло 17,7 миллиона человек. При этом у 7,4 миллиона человек из этого числа причиной смерти явилась ишемическая болезнь сердца (ИБС) [466-469]. Несмотря на то, что во многих европейских странах смертность от ССЗ значительно снизилась за последние десятилетия, они все еще остаются основной причиной преждевременной смерти в Европе, составляя 42% всех смертей у женщин и 38% всех случаев смерти у мужчин в возрасте до 75 лет [470].

Что касается России, то, согласно данным Росстата, в последнее десятилетие отмечается стойкая тенденция снижения смертности от патологии сердечно-сосудистой системы, и за период 2010-2017 гг. ее уровень сократился с 905,4 до 584,7 на 100 тысяч населения [471]. Однако нельзя не отметить, что российские показатели смертности от ССЗ значительно превышают таковые в европейских странах, и составляют почти половину (47%) всех летальных исходов. По данным литературы за период с 2006 по 2015 годы стандартизованный показатель смертности от ИМ в Российской Федерации (РФ) в целом снизился на 13,9%, причем от острого ИМ — на 14,3%, от повторного — на 12,8%. При этом основной вклад в снижение показателя смертности в динамике за указанный отрезок времени внесли пациенты мужского пола с первичным ИМ [472, 473]. Кроме того, отмечается, что показатель смертности снизился в большей степени за счет лиц трудоспособного возраста [474], в то время как в пожилом возрасте наблюдается рост смертности, вероятно, связанный с увеличением продолжительности жизни, вследствие совершенствования подходов к профилактике и лечению ИМ, произошедших в последнее десятилетие. Так, пики смертности от ИМ и в 2006 г., и в 2015 г. как у мужчин, так и у женщин приходились на возрастные группы 70-79 лет, 80-89 лет, 90 лет и старше. Этот факт отчасти объясняется ростом заболеваемости и смертности от повторных ИМ, частота возникновения которых увеличивается с возрастом, и, учитывая тенденцию к постарению населения, ожидается дальнейший рост данного показателя [475-477]. Как известно, ИБС и острый ИМ являются ведущей причиной смерти пожилых мужчин и женщин: 81% взрослых, которые умирают от ИБС, являются лицами в возрасте 65 лет и старше [478].

Следует отметить, что ИБС, по-прежнему, остается главной причиной не только смертности, но и инвалидности у людей старших возрастных групп в большинстве развитых стран мира. Так, по оценкам ВОЗ глобального бремени болезней около 46% людей в возрасте 60 лет и старше имеют инвалидность [479].

Несомненно, благодаря высоким достижениям в области современной фармакологической терапии и все более широкому внедрению высокотехнологических методов диагностики и лечения, в частности, эффективной ранней реваскуляризации миокарда, в последние годы наблюдается тенденция к улучшению клинических исходов, что приводит к прогрессивному увеличению числа больных, выживших после перенесенного ИМ. Пациенты, перенесшие ИМ, характеризуются очень высоким уровнем риска основных сердечно-сосудистых осложнений, таких как нестабильная стенокардия и повторный инфаркт. Наличие морфологического поражения сердечной мышцы на макро- и микроуровне приводит к развитию и прогрессированию ХСН, нарушениям ритма и проводимости сердца. В связи с чем, в дальнейшем данная категория пациентов нуждается в активной диспансеризации и проведении мероприятий вторичной профилактики с целью предотвращения развития повторных сердечно-сосудистых событий [475, 480]. Не смотря на это, частота повторного ИМ достигает 30%, десять из которых приходятся на первый год постинфарктного периода [475]. Более того, согласно данным европейских исследователей, от 5 до 15% пациентов умирает в течение 1 года после перенесенного ИМ [481, 482]. При этом данные показатели чрезвычайно высоки среди лиц пожилого и старческого возраста. Так, удельный вес пациентов старших возрастных групп в структуре больных острым ИМ составляет более 60% [482, 483]. При этом наличие и, в большинстве случаев, сочетание нескольких факторов риска (ФР) и коморбидной патологии, у лиц старших возрастных групп оказывает неблагоприятное воздействие на течение не только острого периода заболевания, но и повышают риск развития повторных нефатальных сердечно-сосудистых событий, как в ближайшем, так и в отдаленном постинфарктном периоде [481, 482].

Однако при оптимальном персонифицированном подходе к мероприятиям вторичной профилактики у больных после перенесенного ИМ, развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий можно минимизировать, обеспечив тем самым нормальную жизнедеятельность пациентов. Решение данной задачи представляется возможным только в условиях оптимизации мероприятий вторичной профилактики, а именно, борьбы с факторами риска, проведением физической реабилитации, а также применением научно-обоснованной медикаментозной терапии [475, 483]. При этом необходимо обеспечить не только соответствие врачебных назначений существующим рекомендациям, но и высокую

степень приверженности пациентов назначенному лечению, поскольку только такой подход позволит использовать весь потенциал лекарственной терапии для улучшения течения и прогноза ИБС у пациентов, перенесших ИМ. Приверженность лечению представляет собой степень соответствия поведения больного в отношении соблюдения приема медикаментозных препаратов, диеты и мер по изменению образа жизни рекомендациям, полученным от врача [484]. Однако в настоящее время проблема приверженности пациентов назначенному лечению остается одной из самых актуальных в вопросах, касающихся ССЗ [485-488].

С целью уменьшить возможность отягощенного течения постинфарктного периода (развитие повторных случаев ИМ, эпизодов прогрессирования сердечной и коронарной недостаточности), необходимо использовать индивидуальные (персонифицированные) прогнозные шкалы и формулы.

При этом использование данных эпидемиологических регистров считается наиболее объективным способом получения информации о конкретном заболевании в рамках настоящего времени с учетом всех возможных прогнозных факторов. Главной и преимущественной особенностью функционирования «Регистра острого инфаркта миокарда», осуществляющего унифицированную и организованную работу по централизованному сбору данных стандартного характера, является то, что аналитическая информация обрабатывается из всех лечебных учреждений города.

Цель данного раздела исследования

Разработка эффективных методов прогнозирования индивидуального риска развития летального исхода, повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного острого инфаркта миокарда с учетом возраста пациентов, клинико-анамнестических, параклинических данных, степени приверженности лечению.

8.1 Разработка модели индивидуального риска развития летального исхода у пациентов трудоспособного возраста

В свете последних эпидемиологических исследований четко обозначилось понимание проблемы ССЗ как неинфекционной пандемии, поражающей миллионы людей во всем мире. Заболевания сердечно-сосудистой системы - глобальная проблема современной медицины. При этом ИБС является самой распространенной и самой тяжелой медицинской проблемой современного общества. Настораживает тот факт, что ИБС, проявления которой крайне разнообразны, нередко приводит к полной или частичной потере работоспособности и является ведущей причиной инвалидизации и ранней смертности, показатели которых остаются стабильно высокими. Значительная

часть больных погибает в остром периоде ИМ, однако риск развития сердечно-сосудистых событий в более поздние сроки также остается высоким [475]. Исследования последних лет показали, что увеличение смертности происходит преимущественно за счет лиц трудоспособного возраста, обременяя экономический аспект государственности. При этом ученые опровергли предположение о том, что ИМ поражает преимущественно пациентов молодого и среднего возраста. Однако срыв социально-экономической мощности этого общественного слоя влечет за собой глобальные финансовые потери для государства в целом. Это ставит проблему острых форм ИБС, и прежде всего острого ИМ, в разряд приоритетных задач для здравоохранения, требуя скорейшего проведения мероприятий по снижению смертности от острых сердечно-сосудистых катастроф.

Госпитальные регистры (GRACE, EuroHeartSurvey ACS-II, EuroHeartSurvey ACS), созданные в прошлые годы и успешно применяемые для внутрибольничной стратификации риска, обеспечивают прогнозирование летальности на стационарном этапе и в ближайшие полгода после свершившегося коронарного события. Результаты исследований, полученные по итогам проведения регистров, носят преимущественно эпидемиологически-описательный характер с акцентом на особенности контингента больных и сведения об оказании помощи на данном этапе. Попытки прогнозирования исходов острого инфаркта миокарда в отдаленном периоде наблюдения предпринимались неоднократно и многими исследователями [489]. Однако результаты проведенных исследований зачастую существенно расходятся. Объясняется это весьма объективными причинами. Во-первых, группы пациентов отличались селективностью ввиду того, что были искусственно сформированы. Во-вторых, существенное влияние на итоги исследовательских работ оказывали различия в распространенности факторов риска, а также в подходах и качестве диагностики и лечения этой группы пациентов в регионах, где они проводились. Прогноз пациентов с острым ИМ неоднозначен и зависит от множества факторов. Выявление наиболее весомых предикторов неблагоприятных исходов является приоритетной задачей кардиологии и здравоохранения в целом. При этом не вызывает сомнений, что особенно значимой является возможность оценить последующий риск развития летальных исходов у больных ИМ на начальном этапе заболевания, поскольку это способствует дифференцированному подходу к терапии, повышению эффективности лечения и качества жизни пациентов, что имеет немаловажное социально-экономическое значение.

Прогноз ИМ в отдаленном периоде осуществляется построением моделей, основанных на длительном, в течение нескольких лет, наблюдении за больными и верификации исходов болезни.

С целью определения прогноза, нами была исследована группа пациентов трудоспособного возраста, выживших после перенесенного острого ИМ. Наблюдение осуществлялось в течение 5 лет. За 5-летний период наблюдения погибли 135 человек. Уровень годичной летальности составил 5,2% (n=26). Спустя 3 года умерли 12,1% больных (n=61), через 5 лет летальность составила 26,7% (n=135). За 5-летний период наблюдения от ССЗ умерло 17,1% (n=86). Не удалось выяснить причину смерти у 0,8% пациентов (n=4), несердечные причины смерти установлены у 8,9% больных (n=45). Кривая выживаемости представлена на рисунке 84.

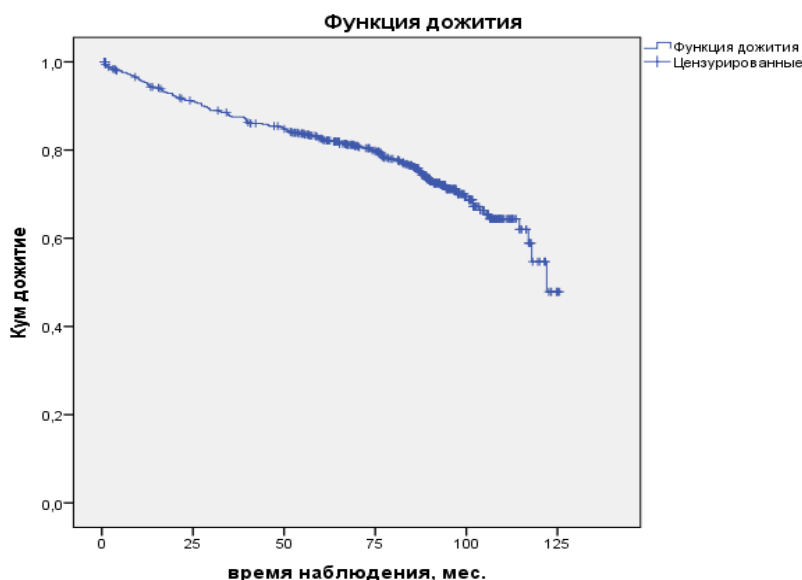


Рисунок 84 – Кривая выживаемости пациентов трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда

Средний возраст умерших пациентов составил $55,5 \pm 5,8$ г. (от 33 до 67 лет): женщин - $52,1 \pm 5,4$ г., мужчин – $55,9 \pm 5,7$ г. Умершие женщины были достоверно моложе умерших мужчин ($p=0,01$).

Нами исследован вклад известных факторов в вероятность развития летального исхода после перенесенного острого ИМ. Установлено, что патология углеводного обмена, как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ИБС, не оказывала существенного влияния на летальность трудоспособных пациентов, перенесших острый ИМ. Уровень летальности среди больных СД 2 типа составил 25% (за время наблюдения погибли 29 человек). Сопоставимым был показатель летальности и среди больных без патологии углеводного метаболизма, составив 27,3% (погибли 106 человек).

Анализ выживаемости Каплана-Майера не выявил существенных различий: наличие патологии углеводного обмена не влияло на выживаемость пациентов, перенесших острый ИМ (рисунок 85).

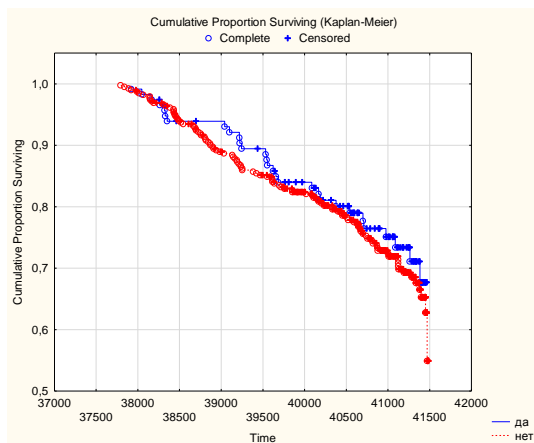


Рисунок 85 – Выживаемость пациентов, перенесших острый ИМ, в зависимости от наличия фоновой патологии углеводного обмена

Однако при сравнении выживаемости среди пациентов с нарушениями углеводного обмена в зависимости от сроков верифицирования СД 2 типа установлено, что выживаемость пациентов, перенесших острый ИМ, связана со временем развития патологии обмена веществ ($p=0,001$). Худшие показатели выживаемости демонстрировали пациенты, у которых острая коронарная патология развивалась на фоне более длительно протекающей патологии метаболизма углеводов (рисунок 86).

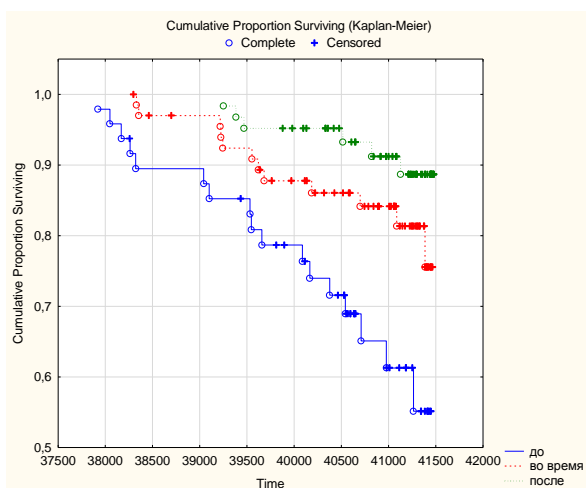


Рисунок 86 – Выживаемость больных, перенесших острый ИМ, в зависимости от длительности сахарного диабета

У пациентов, перенесших отек легких в остром периоде ИМ, показатели выживаемости были значительно хуже, согласно анализу Каплана-Майера (рисунок 87). Развитие прочих осложнений не ассоциировалось с влиянием на прогноз выживаемости пациентов, перенесших ИМ.

	Всего	Исходов	Хи-квadrat	p
отек.легких=1	13	7		
отек.легких=2	491	128		
			8,2	0,00414

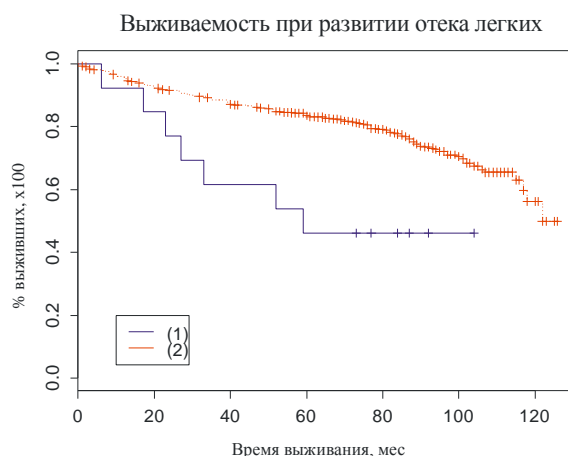


Рисунок 87 – Выживаемость больных при развитии отека легких в остром периоде инфаркта миокарда

Развитие повторного ИМ наблюдалось в 15,3% (n=77) случаев. Данный факт оказывал влияние на прогноз больных, ухудшая выживаемость, согласно анализу Каплана-Майера (рисунок 88).

	Всего	Исходов	Хи-квadrat	p
повторный.ИМ=1	77	20		
повторный.ИМ=2	327	42		
			11,1	0,000875

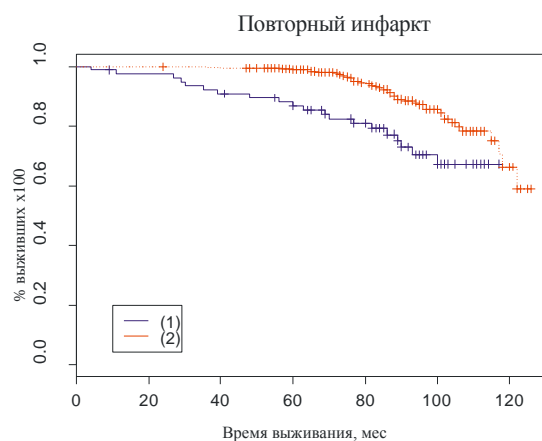


Рисунок 88 – Выживаемость больных при развитии повторного инфаркта миокарда

Проведение тромболитика оказывало влияние на показатель выживаемости пациентов: лучшие результаты были получены среди больных, подвергнутых фармакологической реваскуляризации (рисунок 89).

	Всего	Исходов	Хи-квадрат	р
ТЛТ=0	68	59		
ТЛТ=1	116	18		
ТЛТ=2	320	58		
			212	0

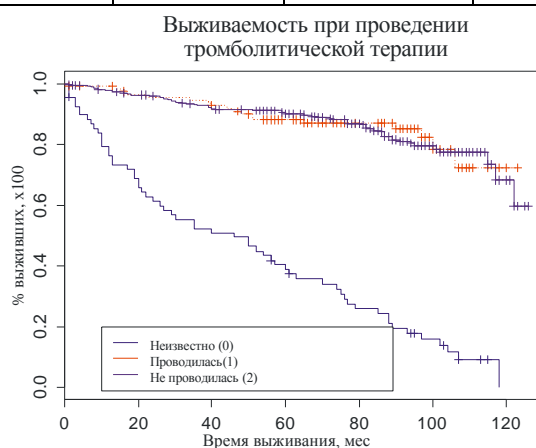


Рисунок 89 – Выживаемость больных при проведении тромболитической терапии

Развитие коронарной катастрофы на фоне перенесенного ранее ИМ ухудшало выживаемость таких пациентов, в сравнении с теми, у кого индексное событие происходило первично (рисунок 90).

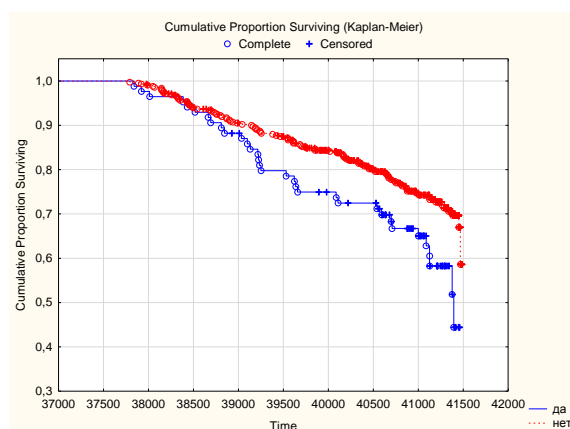


Рисунок 90 – Выживаемость пациентов в зависимости от факта перенесенного ранее инфаркта миокарда

На основании результатов длительного наблюдения за пациентами трудоспособного возраста, перенесшими острый ИМ, были определены факторы, обеспечивающие возможные исходы заболевания.

Для создания прогностической модели в анализ были включены следующие признаки:

- Пол (мужской, женский);
- Перенесенный в прошлом ИМ (да, нет);
- Наличие патологии углеводного обмена (да, нет);
- Наличие дислипидемии (да, нет);
- Атипичный дебют заболевания (да, нет);
- Локализация индексного ИМ (боковой, передний, задний, нижний, циркулярный);
- Наличие осложнений острого периода ИМ (да, нет);
- Характер осложнений острого периода ИМ (постинфарктная стенокардия, аневризматическая деформация ЛЖ, рецидивирующее течение, жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма, шок различного генеза, отек легких);
- Фармакологическая реваскуляризация в остром периоде (да, нет);
- Внутрисосудистая реваскуляризация миокарда за период 5-летнего наблюдения (да, нет);
- Уровень ФВ ЛЖ ($\leq 50\%$, $>50\%$);
- Постинфарктное ремоделирование ЛЖ с увеличением его размеров (да, нет);
- Мощность нагрузки, выполненной при выписке, по уровню ТФН (≤ 75 Вт, >75 Вт);

- Оклюзия шунтов (да, нет);
- Рестеноз имплантированных ранее стентов (да, нет);
- Сочетание фармакологической реваскуляризации в остром периоде и выполнение стентирования в ближайший год после перенесенного ИМ (да, нет);
- Несоответствие медикаментозной терапии существующим рекомендациям (да, нет).

Построение прогностической модели происходило пошаговым методом условного включения переменных в модель. Были определены переменные, статистически значимо связанные с исходом и вносящие достоверные различия в дискриминацию групп, с благоприятным и неблагоприятным исходом, рассчитаны отношения шансов и построена прогностическая функция (таблица 134). В результате пошаговой процедуры отбора значимых факторов в модель вошли следующие показатели:

1. фармакоинвазивная стратегия восстановления кровотока в остром периоде заболевания или сочетание тромболитической и внутрисосудистой реваскуляризации, выполненной в ближайший год после свершившегося острого ИМ ($p < 0,001$) (да/нет);
2. проведение ГЛТ в остром периоде ИМ ($p < 0,001$) (да/нет);
3. отек легких как осложнение острого периода ($p = 0,022$) (да/нет);
4. перенесенный ранее ИМ ($p = 0,005$) (да/нет).

Таблица 134 – Результаты логистической регрессии. Отношения шансов.

Показатели	Отношение шансов	95% доверительный интервал отношения шансов	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Сочетание тромболитической и коронарного стентирования (да/нет)	0.136	0.075	0.246
Тромболитическая терапия (да/нет)	0.192	0.131	0.280
Отек легких (да/нет)	4.19	1.23	14.3
Инфаркт миокарда в анамнезе (да/нет)	2.31	1.29	4.14

По данным анализа установлено, что развитие ОЛЖН в остром периоде заболевания в виде отека легких увеличивает вероятность неблагоприятного исхода в 4 раза. Наличие в анамнезе перенесенного ранее ИМ увеличивает вероятность летального исхода в 2 раза.

С использованием логистического регрессионного анализа, составлено уравнение прогнозной модели:

$$\text{Вероятность неблагоприятного исхода} = 1/(1 + \exp(-z)) \quad (1)$$

где $z = -1,993 \times \text{комбинированное лечение (1-да, 0-нет)} - 1,653 \times \text{тромболитическая терапия (1-да, 0-нет)} + 1,433 \times \text{отек легких (1-да, 0-нет)} + 0,839 \times \text{ИМ ранее (1-да, 0-нет)} + 1,784$

Границы, в которых изменяется вероятность неблагоприятного исхода, установлены в пределах от 0 до 1. Если вероятность меньше 0,5, то предсказывается исход 0 (благоприятный). Если вероятность больше или равна 0,5, то предсказывается исход 1 (неблагоприятный, летальный).

Новым в предлагаемой математической модели является прогнозирование исходов острого ИМ. С помощью формулы стало возможным выделение основных параметров, влияющих на отдаленный исход заболевания и определяющих долгосрочный прогноз перенесенного ИМ среди социально активной категории населения.

Общий процент правильно классифицированных исходов (коэффициент конкордации) - 83,1. Чувствительность модели - 43,7%, специфичность - 97,6%. Процент ложноположительных результатов классификации - 2,4%, процент ложноотрицательных результатов - 56,3%.

Полученная модель статистически значима (объединенный тест коэффициентов модели, хи-квадрат=154,8, $p < 0,001$). Качество подгонки модели удовлетворительное (критерий Хосмера-Лемешова, хи-квадрат=4,1, $p = 0,385$). Согласованность модели с данными недостаточная - R^2 Найджелкерка - 0,389.

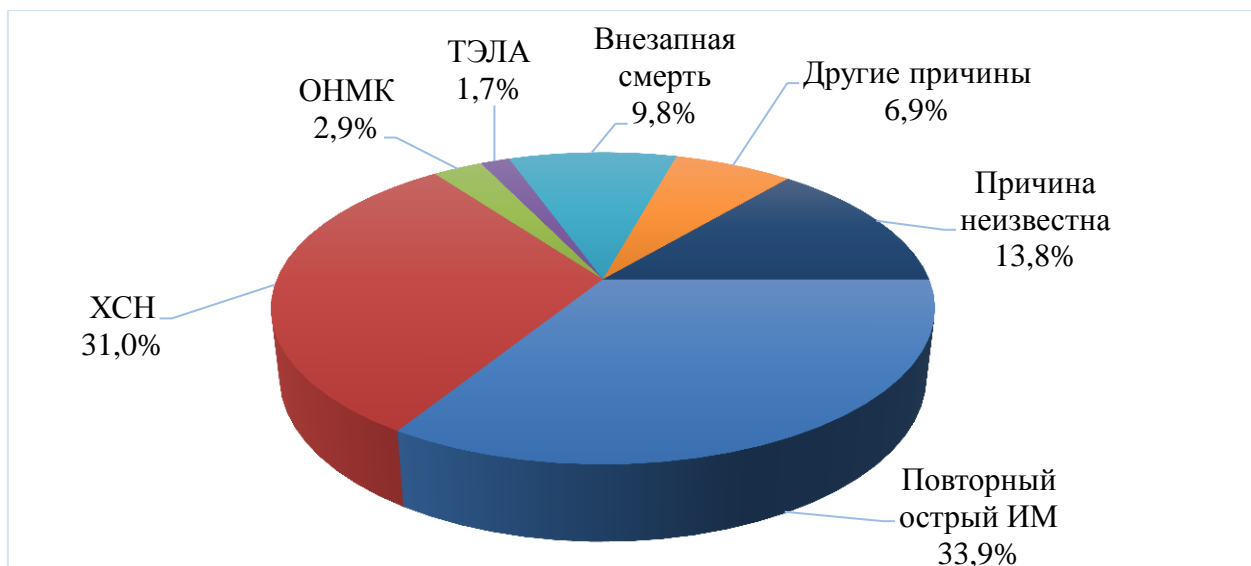
Модель позволила выявить совокупность факторов, значимо связанных с исходом и определить, какие факторы увеличивают, а какие из них снижают вероятность неблагоприятного исхода. Таким образом, негативно влияют на прогноз пациентов, перенесших острый ИМ, особенности анамнестического фона (перенесенный ранее ИМ) и острого периода индексного события (развитие отека легких). Благоприятно влияют на исход заболевания выполнение реваскуляризирующих процедур: тромболизис в остром периоде и сочетание тромболизиса в остром периоде и коронарного стентирования в остром периоде или в течение года после перенесенного ИМ.

8.2 Разработка модели индивидуального риска развития летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста

Как известно, с увеличением возраста происходит накопление факторов риска и коморбидной патологии, при этом лица старших возрастных групп оказываются наиболее уязвимыми в отношении развития атипичных форм острого ИМ и его осложненного течения, что в свою очередь повышает риск летального исхода как в ближайшем, так и в отдаленном периоде [471]. Согласно данным европейских исследователей, от 5 до 15% пациентов умирает в течение 1 года после перенесенного ИМ, последующая ежегодная летальность составляет 2-5% [490]. Наряду с этим, по данным «РОИМ», летальность в группе пациентов 20 лет и старше в г. Томске составила 35% в течение пяти лет наблюдения [491]. Однако у пациентов старших возрастных групп в силу сочетания факторов риска и сопутствующих патологий, можно ожидать более высоких уровней летальности.

Для оценки исходов острого ИМ в качестве первичной конечной точки были рассмотрены все случаи смерти от ССЗ и прочих причин. В целях выявления предикторов развития летального исхода в ближайшие пять лет после перенесенного острого ИМ, все включенные в исследование пациенты ($n = 410$) были разделены на 2 группы в зависимости от исхода заболевания: группу 1 составили больные, выжившие в течение 5 лет наблюдения ($n = 236$), группу 2 – умершие в процессе пятилетнего наблюдения ($n = 174$). Соотношение лиц мужского и женского пола было практически одинаковым в обеих группах (54% мужчин против 46% женщин в 1-й группе и 48% мужчин против 52% женщин во 2-й группе, $p = 0,233$).

В общей структуре причин смертности пациентов исследуемой группы преобладали случаи острого повторного ИМ – у 59 пациентов (33,9%). Хроническая сердечная недостаточность явилась причиной смерти в 54 случаях (31%), у 5 пациентов (2,9%) диагностировалось фатальное ОНМК, ТЭЛА стала причиной 3 летальных исходов (1,7%), у 17 пациентов (9,8%) констатирована внезапная сердечная смерть. Причины, не связанные с патологией сердечно-сосудистой системы, привели к летальным исходам у 12 пациентов (6,9%). У 24 человек (13,8%) узнать причину смерти не удалось (рисунок 91).



ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ИМ – инфаркт миокарда.

Рисунок 91 – Причины летальных исходов пациентов старших возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда, при пятилетнем наблюдении

Пациенты, умершие в процессе пятилетнего наблюдения, были, в среднем, на 6 лет старше, чем больные 1-й группы (медиана возраста составила 69 (63; 74) лет для 1-й группы, и 75 (69; 80) лет – для 2-й группы, $p < 0,001$). В результате проведенного анализа выживаемости с помощью метода Каплана-Мейера выявлено, что прогноз заболевания у пациентов, перенесших ИМ, ухудшался пропорционально увеличению возраста (рисунок 92).

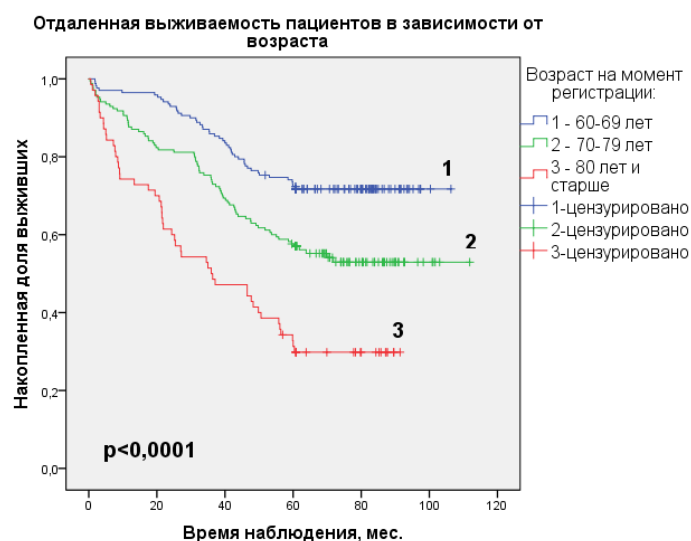


Рисунок 92 – График функции выживания Каплана-Мейера за пятилетний период в зависимости возраста пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Среди умерших пациентов в анамнезе чаще имела место стенокардия напряжения (у 52,5% пациентов 1-й группы и 69,5% - во 2-й группе; $p = 0,001$), а также перенесенный ранее ИМ (25,4% - в 1-й группе, 42,5% - во 2-й группе; ОШ 2,2; 95%-й ДИ 1,43-3,3; $p < 0,001$; рисунок 93).

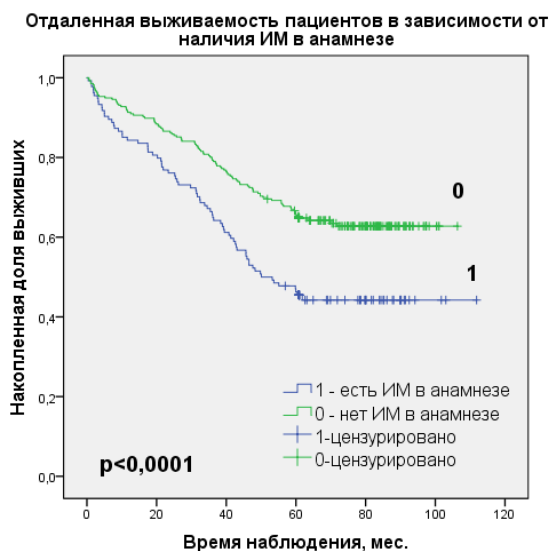


Рисунок 93 – График функции выживания Каплана-Мейера пациентов старших возрастных групп за пятилетний период в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда

Артериальная гипертензия (87,1%) одинаково часто встречалась среди пациентов обеих групп. Однако ИСАГ чаще регистрировалась во 2-й группе (64,1% против 51,7%, ОШ 1,7; 95%-й ДИ 1,09-2,56; $p = 0,016$). Сахарный диабет 2-го типа встречался также чаще во 2-й группе больных (22% и 33,9% соответственно 1-й и 2-й группам; ОШ 1,82; 95%-й ДИ 1,17-2,82; $p = 0,002$; рисунок 94).

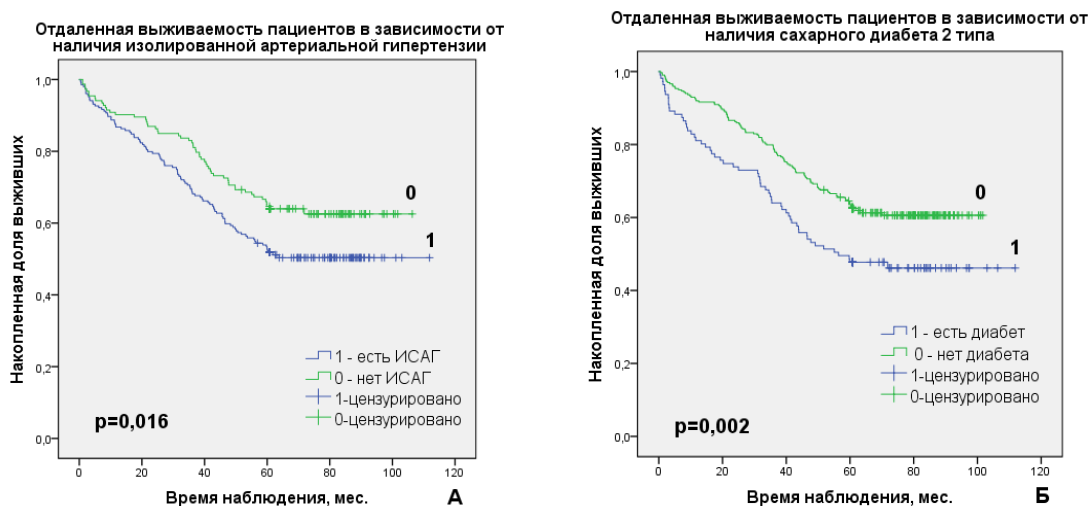


Рисунок 94 – Графики функции выживания пациентов старших возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда в зависимости от наличия изолированной систолической артериальной гипертензии (А) и сахарного диабета 2-го типа (Б)

Развитие индексного ИМ на фоне имеющейся ХСН несколько чаще происходило у пациентов с летальным исходом заболевания (у 72,4% больных), тогда как в группе с благоприятным исходом доля таких больных составила 64,4%, однако различия не достигали статистической значимости ($p < 0,086$). Инсульт в анамнезе чаще встречался у пациентов 2 группы (20% и 7,6% соответственно; $p < 0,001$). Установлено, что наличие этого события статистически значимо влияло на прогноз (ОШ 3,05; 95%-й ДИ 1,66-5,59; $p < 0,001$; рисунок 95).

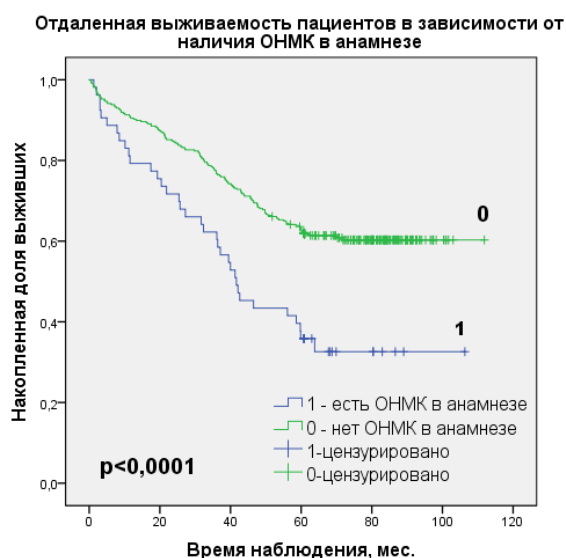


Рисунок 95 – График функции выживания Каплана-Мейера пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших инфаркт миокарда в зависимости от наличия в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения

Выраженное снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м² наблюдалось у 29,3% (n = 46) пациентов 2-й группы против 9,3% (n = 21) у пациентов 1-й группы (p < 0,001). Однако нельзя не отметить, что на прогноз заболевания негативно влияло не только выраженное нарушение почечной функции, но даже незначительное ее снижение (СКФ = 60-89 мл/мин/1,73м²), которое чаще встречалось у пациентов 2-й группы (64,3% против 57,3% у пациентов 1-й группы, ОШ 5,9; 95%-й ДИ 2,9-11,9, p < 0,001). Данный фактор явился независимым предиктором летального исхода. Основываясь на этих данных, был проведен анализ выживаемости в зависимости от степени снижения СКФ и выявлено, что прогноз заболевания ухудшался пропорционально снижению функции почек (Рисунок 96).

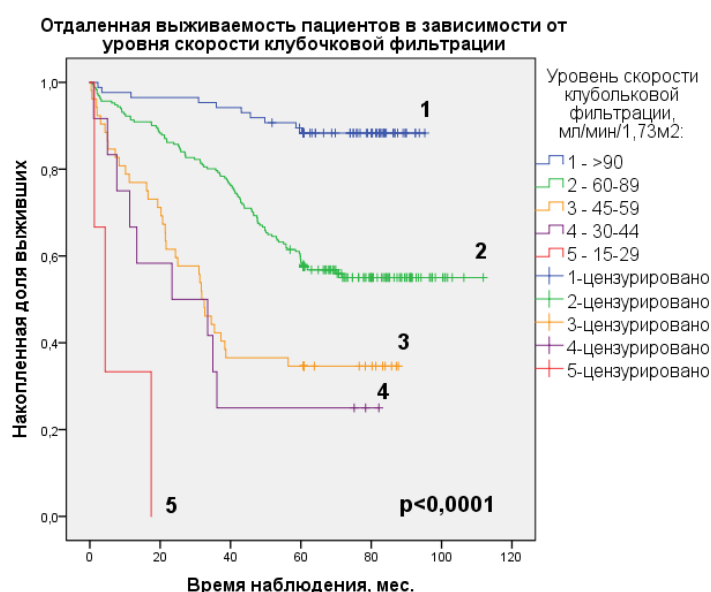


Рисунок 96 – График функции выживания Каплана-Мейера пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших инфаркт миокарда в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

Ожирение (28,5%), курение (28,8%), ХОБЛ (14,6%) нарушения липидного состава крови (84,1%) были одинаково широко распространены среди пациентов обеих групп (таблица 135).

Таблица 135 – Клинико-anamнестическая характеристика выживших и умерших в течение пятилетнего периода наблюдения пациентов старших возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда

Показатель	Группа 1 (n=236)	Группа 2 (n=174)	Критерий	p
Мужчины, n (%)	128 (54,2)	84 (48,3)	$\chi^2=1,425$	0,233
Женщины, n (%)	108 (45,8)	90 (51,7)	$\chi^2=1,425$	0,233
Возраст, Ме (Q25;Q75), годы	69 (63; 74)	75 (69; 80)	U=13203	< 0,001

Продолжение таблицы 135				
ИМ в анамнезе, n (%)	60 (25,4)	74 (42,5)	$\chi^2=13,319$	< 0,001
Стенокардия напряжения, n (%)	124 (52,5)	121 (69,5)	$\chi^2=12,033$	0,001
АГ, n (%)	201 (85,2)	156 (89,7)	$\chi^2=1,790$	0,181
ИСАГ, n (%)	104 (44,1)	100 (57,5)	$\chi^2=7,198$	0,007
ОНМК, n (%)	18 (7,6)	35 (20,1)	$\chi^2=13,876$	< 0,001
ХСН, n (%)	15 (6,4)	126 (72,4)	$\chi^2=2,941$	0,086
СД 2-го типа, n (%)	52 (22)	59 (33,9)	$\chi^2=7,152$	0,007
СКФ, Ме (Q25;Q75), мл/мин/1,73м ²	86 (73; 90)	65 (58; 81,5)	U=8871	< 0,001
ХОБЛ, n (%)	29 (12,3)	31 (17,8)	$\chi^2=2,450$	0,118
Курение, n (%)	72 (30,5)	46 (26,4)	$\chi^2=0,810$	0,368
Ожирение, n (%)	68 (30,9)	49 (30,2)	$\chi^2=0,019$	0,890
Дислипидемия, n (%)	202 (86,7)	143 (84,6)	$\chi^2=0,348$	0,555

Примечание - ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь сердца, Ме (Q25;Q75) – медиана значения и интерквартильный размах, χ^2 - критерий Хи-квадрат, U – критерий Манна-Уитни, р-достигнутый уровень значимости различий.

Осложнения в остром периоде ИМ развивались у 58,9% пациентов 1-й группы и 69,5% пациентов 2-й группы ($p = 0,019$), причем данные различия были обусловлены, преимущественно, более частым развитием во второй группе ОЛЖН, по сравнению с пациентами первой группы (20,1% и 8,1% соответственно; $p < 0,001$). По результатам анализа выживаемости и расчета ОШ летального исхода у пациентов с наличием/отсутствием ОЛЖН, данный фактор выделен как независимый предиктор летального исхода ИМ (ОШ 2,5; 95%-й ДИ 1,2-5,1; $p < 0,016$; рисунок 97). Прочие осложнения острого периода одинаково часто встречались среди пациентов обеих групп.

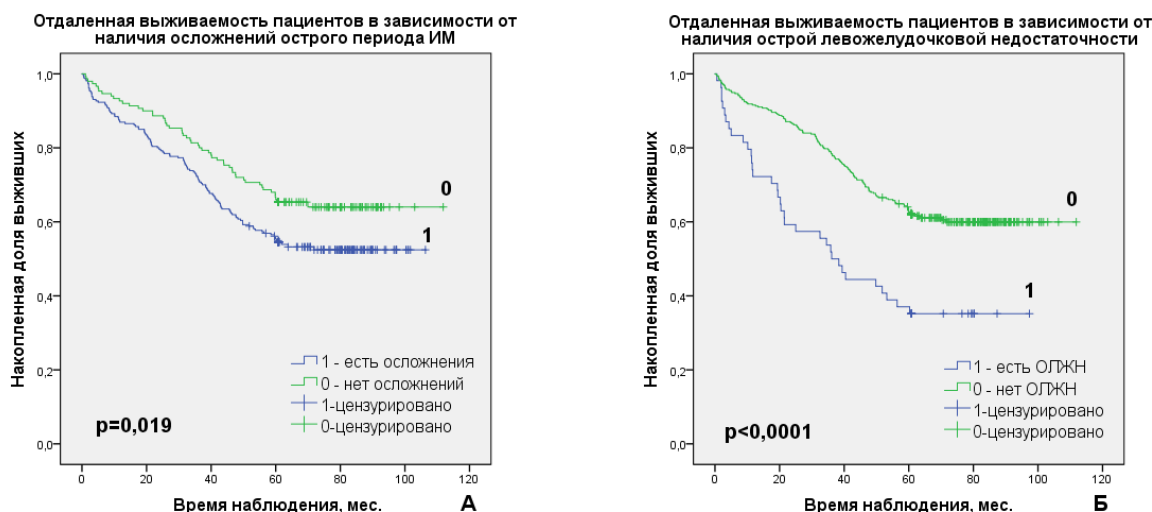


Рисунок 97 – Графики функции выживания Каплана-Мейера пациентов старших возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда в зависимости от наличия осложнений острого периода ИМ (А), острой левожелудочковой недостаточности (Б)

При анализе медикаментозной терапии, назначаемой пациентам во время госпитализации и при выписке из стационара, выявлено, что назначение статинов ($p = 0,018$), иАПФ ($p < 0,001$) и двойной антиагрегантной терапии ($p < 0,001$) оказывало положительное влияние на отдаленный прогноз заболевания (рисунок 98).

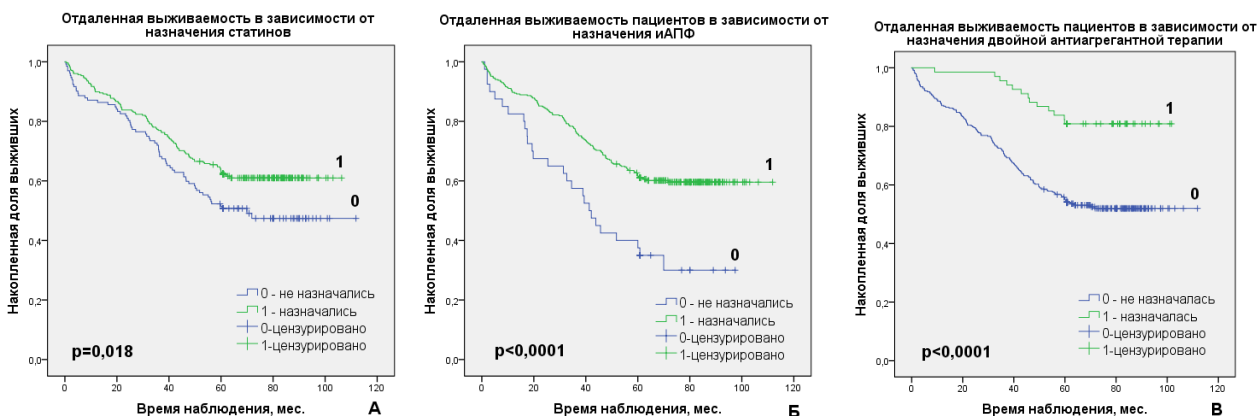


Рисунок 98 – Графики функции выживания Каплана-Мейера пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших инфаркт миокарда в зависимости от назначения статинов (А), иАПФ (Б) и двойной антиагрегантной терапии (В)

Бета-блокаторы несколько чаще назначались пациентам из группы благоприятного исхода, однако различия не достигали статистической значимости ($p = 0,063$).

С целью разработки способа прогнозирования летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста в течение пяти лет после перенесенного ИМ был проведен сложный статистический анализ, полученных в ходе исследования данных и построена прогностическая модель с использованием метода обратной пошаговой регрессии (последовательное исключение переменных, не оказывающих значимого влияния на качество математической модели). В анализ было включено более 40 факторов, которые потенциально могли оказать влияние на исход заболевания, включающие демографические показатели, анамнестические данные, результаты клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования, особенности течения острого периода ИМ и проводимого лечения, в том числе стратегия восстановления коронарного кровотока.

В результате анализа в модель вошли следующие показатели:

1. Возраст на момент индексного ИМ (1 - менее 75 лет, 2 - 75 лет и более) ($p < 0,001$) (да/нет);
2. Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² ($p = 0,005$) (да/нет);
3. Повторный ИМ в течение 1-го года после коронарной катастрофы ($p = 0,014$) (да/нет);

4. Перенесенный в прошлом ИМ (p=0,013) (да/нет);
5. Назначение двойной антиагрегантной терапии в остром периоде и при выписке из стационара (p=0,014) (да/нет);
6. Назначение статинов в остром периоде и при выписке из стационара (p=0,028) (да/нет);
7. Назначение иАПФ в остром периоде и при выписке из стационара (p=0,011) (да/нет);
8. ОНМК в анамнезе (p=0,039) (да/нет);
9. Острая левожелудочковая недостаточность (отек легких и кардиогенный шок) как осложнение острого периода ИМ (p=0,016) (да/нет) (таблица 136).

Таблица 136 – Результаты логистической регрессии: отношение шансов

Фактор	Отношение шансов	95%-й доверительный интервал		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст (1 - менее 75 лет, 2 - 75 лет и более)	2,528	1,537	4,158	<0,001
СКФ<60 мл/мин/1,73м ² (да/нет)	2,521	1,323	4,803	0,005
Повторный ИМ в течение 1-го года (да/нет)	2,758	1,227	6,202	0,014
ИМ в анамнезе (да/нет)	1,887	1,141	3,119	0,013
Назначение двойной антиагрегантной терапии (да/нет)	0,405	0,197	0,831	0,014
Назначение статинов (да/нет)	0,508	0,278	0,930	0,028
Назначение иАПФ (да/нет)	0,326	0,137	0,776	0,011
ОНМК в анамнезе (да/нет)	2,183	1,039	4,588	0,039
ОЛЖН (да/нет)	2,466	1,187	5,122	0,016
Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИМ – инфаркт миокарда, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность, p – достигнутый уровень значимости различий.				

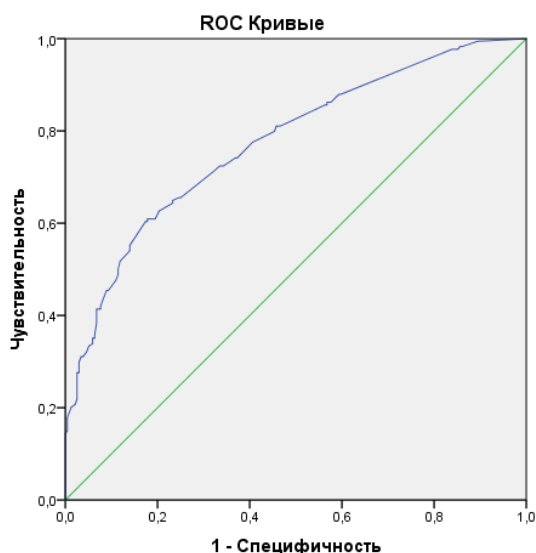
Показано, что снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м², повторный ИМ в течение 1 года наблюдения, а также развитие отека легких и КШ в остром периоде ИМ в 2,5 раза увеличивали вероятность неблагоприятного исхода заболевания. В свою очередь отягощенный анамнез по ССЗ в виде ИМ и ОНМК, увеличивал вероятность неблагоприятного исхода в 2 раза, также вероятность наступления летального исхода увеличилась с возрастом пациентов. Напротив, назначение иАПФ, гиполипидемической терапии, двойной антиагрегантной терапии по результатам анализа, приводило к улучшению прогноза заболевания.

Таким образом, вероятность летального исхода у пациентов, перенесших ИМ, можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Вероятность летального исхода} = 1 / (1 + \text{EXP}(-z)), \quad (2)$$

где $z = -0,630 + 0,927 * \text{возраст} (1 - \text{менее } 75 \text{ лет}, 2 - 75 \text{ лет и более}) + 0,925 * \text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2 (1 - \text{да}, 0 - \text{нет}) + 1,015 * \text{повторный ИМ в течение 1-го года} (1 - \text{да}, 0 - \text{нет}) + 0,635 * \text{ИМ в анамнезе} (1 - \text{да}, 0 - \text{нет}) - 0,905 * \text{назначение двойной антиагрегантной терапии} (1 - \text{да}, 0 - \text{нет}) - 0,677 * \text{назначение статинов} (1 - \text{да}, 0 - \text{нет}) - 1,122 * \text{назначение иАПФ} (1 - \text{да}, 0 - \text{нет}) + 0,781 * \text{ОНМК в анамнезе} (1 - \text{да}, 0 - \text{нет}) + 0,902 * \text{ОЛЖН} (1 - \text{да}, 0 - \text{нет})$

Полученное значение варьирует в пределах от 0 до 1. В результате проведенного ROC – анализа был определен оптимальный порог отсечения (0,4), который является условной границей, разделяющей больных на 2 группы (с благоприятным и летальным прогнозируемым исходом). Площадь под кривой составила 0,774, что характеризует качество модели как хорошее (рисунок 99).



Площадь под кривой (AUC)	p	Асимптотический 5%-й доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,774	<0,001	0,728	0,820

Рисунок 99 – ROC – кривая математической модели прогнозирования летального исхода у пациентов старших возрастных групп, перенесших инфаркт миокарда

Таким образом, вероятность развития летального исхода, рассчитывается по данной формуле. В случае если полученное значение меньше 0,4 - предсказывается исход 0 (благоприятный), если значение равно или больше 0,4 - предсказывается исход 1 (неблагоприятный, летальный).

Коэффициент конкордации (общий процент правильно классифицированных исходов) – 71,5. Чувствительность модели – 64,4%, специфичность – 76,7%. Ложноположительных результатов – 23,3%, ложноотрицательных – 35,6%.

Статистическая значимость полученной модели составила: $\chi^2=102,406$, $p<0,001$. Качество подгонки модели оценивается как хорошее (критерий Хосмера-Лемешева: $\chi^2=1,248$ $p=0,990$). Доля совокупной дисперсии, описываемая построенной моделью, недостаточная - R^2 Найджелкерка=0,316.

Полученная модель позволила определить совокупность факторов, оказывающих значимое влияние на исход заболевания. В модель вошло большое количество переменных, однако именно такая совокупность факторов, полученная путем сложной пошаговой статистической обработки, оказывает значимое влияние на исход заболевания у данной категории пациентов. Положительное действие на отдаленный исход заболевания оказывает назначение статинов, иАПФ и двойной ангиагрегантной терапии во время госпитализации и при выписке из стационара. Негативное влияние на прогноз заболевания оказывает возраст пациента 75 лет и старше, снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м², перенесенный в прошлом ИМ и ОНМК, повторный ИМ в течение 1-го года, осложненное течение острого периода ИМ (отек легких, КШ).

8.3 Разработка модели индивидуального риска развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов трудоспособного возраста

Для выявления предикторов неблагоприятного течения постинфарктного периода выделена группа больных, из числа выживших пациентов с фиксированными вторичными конечными точками (госпитализация по поводу обострения ИБС, прогрессирования ХСН, реваскуляризация миокарда - ЧТКА, КШ). Эти пациенты составили 1 группу (n=202). Пациенты, у которых в течение всего периода наблюдения обозначенные события не регистрировались, составили 2 группу (n=167).

Обе группы были представлены преимущественно мужчинами, численность которых составила более 80%. Пациенты 1 группы, постинфарктный период у которых протекал неблагоприятно, были моложе, чем пациенты 2 группы (50,5±5,8 против 51,8±5,3 г., соответственно; p=0,04). При этом средний возраст женщин в группах был сопоставим, составив по своим средним значениям 50,2±4,9 г. для пациенток 1 группы и 50,3±4,3 г. для пациенток 2 группы. Мужчины 1 группы с неблагоприятным течением постинфарктного периода были моложе, чем мужчины 2 группы (50,5±5,9 против 51,8±5,5 г.; p=0,05). Группа пациентов, в которой фиксировались вторичные конечные точки в большинстве своем состояла из работников квалифицированного труда (40% против 30%; p=0,04). В большинстве своем пациенты обеих групп госпитализировались в специализированный кардиологический стационар. Однако в 1 группе, где в процессе 5-летнего наблюдения фиксировались вторичные конечные точки, доля таких больных была существенно больше (86,1% против 72,5%; p=0,001), что и определяло высокую вероятность оказания этим больным высокотехнологичной медицинской помощи для восстановления кровотока. В 1 группе индексный ИМ в 2,5 раза чаще развивался на фоне уже перенесенной ранее коронарной катастрофы (19,3% против 7,8%; p=0,001). У сопоставимого числа больных в обеих группах ИМ предшествовала стенокардия напряжения различных функциональных классов. Среди пациентов обеих групп распространенность ФР ИБС была одинаково высока, характерных особенностей не выявлено. Не выявлено также различий по частоте встречаемости нетипичной манифестации ИМ, а также по локализации и глубине поражения сердечной мышцы. Осложненное течение острого периода заболевания чаще регистрировалось среди пациентов 1 группы (41% против 23%; p<0,001). Детальный анализ характера осложнений не выявил существенных особенностей.

Пациентам обеих групп при выписке одинаково часто рекомендовались основные группы жизненно необходимых лекарственных препаратов в сопоставимых суточных

дозировках. Однако интересным оказался тот факт, что пациенты с неблагоприятным клиническим течением постинфарктного периода демонстрировали лучшую приверженность лечению. Более половины пациентов этой группы продолжали регулярно принимать препараты в точке 5-летнего контроля, в отличие от пациентов с удовлетворительным течением постинфарктного периода: β -блокаторы (54,1% против 28,6%; $p=0,01$), антиагреганты (54% против 24,2%; $p=0,01$) и статины (62,2% против 27,1%; $p=0,02$). Кроме того, этим же пациентам в процессе динамического наблюдения чаще впервые назначались ингибиторы АПФ (34,9% против 17,1%; $p=0,01$), антиагреганты (28,7% против 10,3%; $p=0,004$) и статины (36,7% против 16%; $p<0,001$), если они не были рекомендованы при выписке из стационара. Мы объясняем полученные данные тем, что пациенты с более тяжелым клиническим течением постинфарктного периода, находились под пристальным наблюдением не только врачей амбулаторного звена, но и осуществлялась их периодическая госпитализация в специализированный стационар.

Таким образом, неблагоприятное клиническое течение постинфарктного периода у пациентов трудоспособного возраста, выживших при длительном наблюдении, определялось многососудистым поражением коронарного русла, характером ежедневно выполняемого труда, отягощенным анамнезом (перенесенный ранее ИМ) и осложненным течением острого периода ИМ.

Нами определены факторы, обладающие весомой прогностической значимостью. Кроме того, предложена многофакторная регрессионная модель, позволяющая рассчитать вероятность развития летального исхода в течение последующих лет жизни у пациентов трудоспособного возраста после перенесенного ИМ.

В анализ были включены следующие факторы:

- Пол (мужской, женский);
- Перенесенный в анамнезе ИМ (да, нет);
- Наличие патологии углеводного обмена (да, нет);
- Наличие дислипидемии (да, нет);
- Локализация индексного ИМ (боковой, передний, задний, нижний, циркулярный);
- Наличие осложнений острого периода ИМ (да, нет);
- Характер осложнений острого периода ИМ (постинфарктная стенокардия, аневризматическая деформация левого желудочка, рецидивирующее течение, нарушения ритма и проводимости, шок различного генеза, отек легких);
- Фармакологическая реваскуляризация в остром периоде (да, нет);

- Внутрисосудистая реваскуляризация миокарда за период 5-летнего наблюдения (да, нет);
- Мощность нагрузки, выполненной при выписке, по уровню ТФН (≤ 75 Вт, >75 Вт);
- Оклюзия шунтов (да, нет);
- Рестеноз имплантированных ранее стентов (да, нет);
- Сочетание фармакологической реваскуляризации в остром периоде и выполнение стентирования в ближайший год после перенесенного ИМ (да, нет).
- Уровень фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографического исследования, выполненного во время госпитализации по поводу индексного ИМ ($>45\%$, $\leq 45\%$; $\leq 35\%$, 36-49%, $>50\%$);
- Наличие статинов среди лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке из стационара (да, нет);
- Наличие бета-адреноблокаторов среди лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке из стационара и/или в течение года после ИМ (да, нет);
- Наличие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента среди лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке из стационара и/или в течение года после ИМ (да, нет);
- Госпитализация в первые 3 часа от начала заболевания (да, нет);
- Госпитализация в специализированный стационар или технически оснащенный сосудистый центр с возможностью проведения интервенционного лечения (да, нет).

Необходимо было выяснить, наличие каких из перечисленных факторов является наиболее неблагоприятным в плане развития летального исхода и степень влияния каждого из них.

Для проведения статистического анализа фактического материала использовали статистический пакет STATISTICA 10.0. Построение модели происходило пошаговым методом условного включения переменных в модель. Были определены переменные, статистически значимые с исходом и вносящие достоверные различия в дискриминацию групп, с благоприятным и неблагоприятным исходом, рассчитаны отношения шансов и построена прогностическая функция. В результате пошаговой процедуры отбора значимых факторов в модель вошли следующие показатели:

1. наличие бета-адреноблокаторов среди лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке из стационара и/или в течение года после ИМ ($p < 0,001$) (да/нет);

2. госпитализация в остром периоде ИМ в специализированный стационар или технически оснащенный сосудистый центр с возможностью проведения интервенционного лечения (p=0,001) (да/нет);
3. нарушение углеводного обмена (p=0,01) (да/нет);
4. перенесенный в анамнезе ИМ (p=0,004) (да/нет) (таблица 137).

Таблица 137 – Результаты логистической регрессии: отношение шансов

Фактор	Отношение шансов	95%-й доверительный интервал		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
наличие бета-адреноблокаторов среди лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке из стационара и/или в течение года после ИМ (да/нет);	0,433	0,296	0,634	<0,001
госпитализация в остром периоде ИМ в специализированный стационар или технически оснащенный сосудистый центр с возможностью проведения интервенционного лечения (да/нет);	0,478	0,308	0,741	0,005
нарушение углеводного обмена (да/нет);	1,624	1,124	2,346	0,014
перенесенный в анамнезе ИМ (да/нет).	2,035	1,260	3,286	0,013
Примечание – ИМ – инфаркт миокарда, p – достигнутый уровень значимости различий.				

Показано, что наличие у пациента верифицированного нарушения углеводного обмена увеличивает вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода в 1,6 раза, перенесенного в анамнезе ИМ - в 2 раза. Вместе с тем, такие факторы как назначение бета-блокаторов при выписке из стационара и/или в течение года после индексного ИМ, а также госпитализация в остром периоде ИМ в специализированный стационар или технически оснащенный сосудистый центр с возможностью проведения интервенционного лечения снижают вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода.

Таким образом, вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода определяют по формуле:

$$p=1/1+\exp(-z) \quad (3)$$

где p – вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода;

z – дискриминантная функция, а значение дискриминантной функции определяют по формуле:

$$z=-k+ax_1+bx_2+cx_3+dx_4 \quad (4)$$

где k – константа, определяемая при составлении уравнения мультипредикторной модели, x_1 - x_4 – значения переменных, соответствующих рассматриваемым показателям, коэффициенты a, b, c, d – весовые коэффициенты соответствующих показателей.

$k=0,642$

x_1 – наличие бета-адреноблокаторов среди лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке из стационара и/или в течение года после инфаркта миокарда

$a=-0,836$ – есть бета-адреноблокаторы среди лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке из стационара и/или в течение года после инфаркта миокарда

$a=0$ – при отсутствии бета-адреноблокаторов среди лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке из стационара и/или в течение года после инфаркта миокарда

x_2 – госпитализация в остром периоде инфаркта миокарда в специализированный стационар или технически оснащенный сосудистый центр с возможностью проведения интервенционного лечения

$b=-0,738$ – госпитализация в остром периоде инфаркта миокарда в специализированный стационар или технически оснащенный сосудистый центр с возможностью проведения интервенционного лечения

$b=0$ – при отсутствии госпитализации в остром периоде инфаркта миокарда в специализированный стационар или технически оснащенный сосудистый центр с возможностью проведения интервенционного лечения

x_3 – нарушение углеводного обмена

$c=0,485$ – нарушение углеводного обмена

$c=0$ – при отсутствии нарушения углеводного обмена

x_4 – перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда

$d=0,817$ – перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда

$d=0$ – при отсутствии перенесенного в анамнезе инфаркта миокарда.

В случае, если полученное значение меньше 0,6 - предсказывается исход 0 (благоприятный), если значение равно или больше 0,6 - предсказывается исход 1 (неблагоприятный).

Общий процент правильно классифицированных исходов (коэффициент конкордации) - 57,1. Чувствительность модели - 70,5%, специфичность - 86,7%. Процент ложноположительных результатов классификации - 13,3%, процент ложноотрицательных результатов - 29,5%. Полученная модель статистически значима (объединенный тест коэффициентов модели, хи-квадрат = 178,3, $p < 0,001$). Качество подгонки модели

удовлетворительное (критерий Хосмера-Лемешова, хи-квадрат = 3,1, $p=0,361$).
Согласованность модели с данными недостаточная - R2 Найджелкерка - 0,412.

Таким образом, полученная модель позволила определить совокупность факторов, оказывающих значимое влияние на течение постинфарктного периода.

8.4 Разработка модели индивидуального риска развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов пожилого и старческого возраста

С целью выявления предикторов неблагоприятного течения постинфарктного периода пациенты, выжившие в течение пяти лет наблюдения ($n=236$), были разделены на две группы в зависимости от наличия вторичных конечных точек, которые были представлены случаями госпитализации по поводу обострения ИБС (в том числе повторного ИМ), прогрессирования ХСН, нарушения ритма сердца, реваскуляризации миокарда (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, шунтирование коронарных артерий). Группу 1 составили пациенты с благоприятным течением постинфарктного периода при пятилетнем наблюдении ($n=110$). Группа 2 ($n=126$) включала пациентов с фиксированными конечными точками в течение пятилетнего периода наблюдения. Обе группы были представлены одинаковым количеством мужчин и женщин (50,9% мужчин и 49,1% женщин - в 1 группе, 57,1% мужчин и 42,9% женщин - во 2-й группе). Возраст пациентов был также сопоставим, и медиана возраста составила 74 (68; 78,3) года.

Среди пациентов обеих групп распространенность таких ФР ИБС, как курение (30,5%) и ожирение (28,8%) была одинаково высока ($p>0,05$), в то время как артериальная гипертензия чаще диагностировалась во 2-й группе пациентов (80% в 1-й группе против 89,7% - во 2-й группе, $p=0,037$). Во 2-й группе также была выше частота встречаемости стенокардии напряжения ($p=0,042$) и ХБП ($p<0,001$). Хроническая обструктивная болезнь легких несколько чаще диагностировалась у пациентов 2-й группы (15,9% против 8,2%), однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,073$). Перенесенный ИМ в анамнезе, СД 2-го типа на момент свершения индексного ИМ одинаково часто встречались в обеих группах пациентов ($p>0,05$). Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе чаще имела место у пациентов 2-й группы наблюдения ($p=0,042$; таблица 138).

Таблица 138 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов старших возрастных групп, выживших в течение 5-летнего периода наблюдения

Показатель	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=126)	Критерий	p
Мужчины, n (%)	56 (50,9)	72 (57,1)	$\chi^2=0,919$	0,338
Женщины, n (%)	54 (49,1)	54 (42,9)	$\chi^2=0,919$	0,338
Возраст, Me (Q25;Q75), годы	69 (63; 73)	69 (63; 74)	U=6894,5	0,946
Показатель	Группа 1 (n=110)	Группа 2 (n=126)	Критерий	p
ИМ в анамнезе, n (%)	27 (24,5)	33 (26,2)	$\chi^2=0,084$	0,772
Стенокардия напряжения, n (%)	50 (45,5)	74 (58,7)	$\chi^2=4,151$	0,042
АГ, n (%)	88 (80)	113 (89,7)	$\chi^2=4,359$	0,037
ИСАГ, n (%)	48 (43,6)	56 (44,4)	$\chi^2=0,016$	0,901
ОНМК, n (%)	9 (8,2)	9 (7,1)	$\chi^2=0,090$	0,764
ХСН, n (%)	64 (58,2)	88 (69,8)	$\chi^2=3,483$	0,042
СД 2-го типа, n (%)	25 (22,7)	27 (21,4)	$\chi^2=0,058$	0,810
ХБП, n (%)	2 (1,8)	33 (26,2)	$\chi^2=27,619$	<0,001
Продолжение таблицы 5				
СКФ, Me (Q25;Q75), мл/мин/1,73м ²	86,5 (75,3; 90)	85 (67; 91)	U=85997	0,418
ХОБЛ, n (%)	9 (8,2)	20 (15,9)	$\chi^2=3,223$	0,073
Курение, n (%)	78 (70,9)	86 (68,3)	$\chi^2=0,195$	0,659
Ожирение, n (%)	66 (69,5)	86 (68,3)	$\chi^2=0,011$	0,915
Дислипидемия, n (%)	95 (87,2)	109 (86,5)	$\chi^2=0,021$	0,884
Примечание - ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь сердца, Me (Q25;Q75) – медиана значения и интерквартильный размах, χ^2 - критерий Хи-квадрат, U – критерий Манна-Уитни, p - достигнутый уровень значимости различий.				

Не было выявлено также различий по частоте встречаемости нетипичной манифестации ИМ, а также по локализации и глубине поражения сердечной мышцы.

Диагностическая КАГ в остром периоде ИМ выполнялась несколько чаще пациентам 2-й группы, однако статистической значимости различия не достигали (52,7% в группе 1 и 65,1% в группе 2, p=0,054). При анализе объема поражения коронарного русла выявлено, что гемодинамически значимые стенозы имели место у всех пациентов,

подвергшихся КАГ. Одно-, двухсосудистое стенозирующее поражение, а также поражение ствола левой коронарной артерии встречалось одинаково часто в обеих группах, в то время как трехсосудистый стенозирующий коронароангиосклероз чаще выявлялся в группе 2 (41% против 19%, $p=0,005$). Пациенты, имеющие трехсосудистое поражение коронарного русла, были несколько старше (70 (62,5;73,5) лет по сравнению с 67 (61;71) годами у пациентов без трехсосудистого поражения, $p=0,049$). Установлено, что данный фактор оказывал неблагоприятное влияние на течение постинфарктного периода, увеличивая шанс повторных госпитализаций по поводу обострения ИБС и ХСН в 2 раза (ОШ 2,05 95%-й ДИ 0,99-4,21, $p=0,049$ и ОШ 2,35 95%-й ДИ 1,01-5,07, $p=0,027$ соответственно) (рисунок 100).



Рисунок 100 – Соотношение пациентов в группах благоприятного и неблагоприятного течения постинфарктного периода (А) и объем поражения коронарного русла у пациентов данных групп (Б)

Доля пациентов, перенесших ИМпСТ, в обеих группах была сопоставима, составив в среднем 73%. Попытка медикаментозного восстановления коронарного кровотока предпринималась одинаково часто в обеих группах ($p=0,607$) и составляла в среднем 41%. Фармакоинвазивная стратегия реперфузии была избрана в отношении 23% пациентов в обеих группах. Прямая реваскуляризация проведена 2% пациентов, перенесших ИМпСТ.

Осложненное течение острого периода заболевания чаще регистрировалось среди пациентов 2-й группы (68,3% против 48,2%, $p=0,002$). Кроме того, выявлено более частое развитие ХСН у пациентов группы неблагоприятного течения постинфарктного периода (30,2% против 16,4%, $p=0,013$).

Нельзя не отметить, что 80% пациентов из группы благоприятного течения постинфарктного периода регулярно посещали поликлинику, в то время как во 2-й группе данный показатель составлял 48,4% ($p < 0,001$). Выявлено, что в группе пациентов, не наблюдавшихся / наблюдавшихся реже 1 раза в год после индексного события частота госпитализаций по поводу обострения ИБС, ХСН значительно выше как в течение первого года (32,2% против 18,1%, $p = 0,014$) так и в течение 5 лет постинфарктного периода (60,9% против 24,2%, $p < 0,0001$).

В группе неблагоприятного течения постинфарктного периода на первый год наблюдения приходится максимальное число случаев госпитализации (55%), в том числе по поводу обострения ИБС (44%), ХСН (24%), нарушений ритма сердца (9,5%). Повторный ИМ развился у 12 (9,5%) пациентов, при этом все случаи возникли в течение 1-го года наблюдения. При более детальном анализе выявлено, что чаще повторный ИМ развивался у пациентов, для которых была выбрана инвазивная стратегия лечения в виде стентирования коронарных артерий ($p = 0,025$) и, которые не посещали врача лечебно-профилактического учреждения после выписки из стационара.

Таким образом, неблагоприятное клиническое течение постинфарктного периода у пациентов пожилого и старческого возраста, выживших при длительном наблюдении, определялось многососудистым поражением коронарного русла, отягощенным анамнезом, осложненным течением острого периода ИМ, а также нерегулярным посещением (или непосещением) пациентом врача на поликлиническом этапе реабилитации после перенесенной коронарной катастрофы.

На основании полученных данных был разработан способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов пожилого и старческого возраста в течение пяти лет после перенесенного ИМ. Построение прогностической модели осуществлялось путем многофакторного регрессионного анализа с применением метода обратной пошаговой регрессии. В анализ было включено более 40 факторов, которые потенциально могли оказать влияние на течение постинфарктного периода. В результате анализа в модель вошли следующие показатели (таблица 139).

Таблица 139 – Результаты логистической регрессии: отношение шансов

Фактор	Отношение шансов	95%-й доверительный интервал		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
СКФ < 60 мл/мин/1,73м ² (да/нет)	3,853	1,176	12,622	0,026

Продолжение таблицы 139				
Наличие ХСН в анамнезе II А стадии и выше (да/нет)	9,279	1,912	45,023	0,006
Наличие осложнений острого периода ИМ (да/нет)	2,541	1,323	4,883	0,005
Нерегулярное посещение (реже 1 раза в год) пациентом врача на поликлиническом этапе реабилитации (посещал регулярно / посещал реже 1 раза в год)	5,523	2,796	10,908	<0,001
Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, р – достигнутый уровень значимости различий.				

В исследовании было показано, что снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м² увеличивало шанс развития неблагоприятного течения постинфарктного периода в 4 раза, наличие в анамнезе ХСН II А стадии и выше – в 9 раз, наличие осложнений в остром периоде ИМ - в 2,5 раза. Непосещение пациентом поликлиники, и соответственно отсутствие наблюдения квалифицированных специалистов за состоянием здоровья пациентов и своевременной коррекции терапии, что, вероятно, приводило к дестабилизации состояния больных, в 5,5 раз повышало риск неблагоприятного течения постинфарктного периода.

Таким образом, вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, можно рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода} = 1/(1+\text{EXP}(-z)), \quad (5)$$

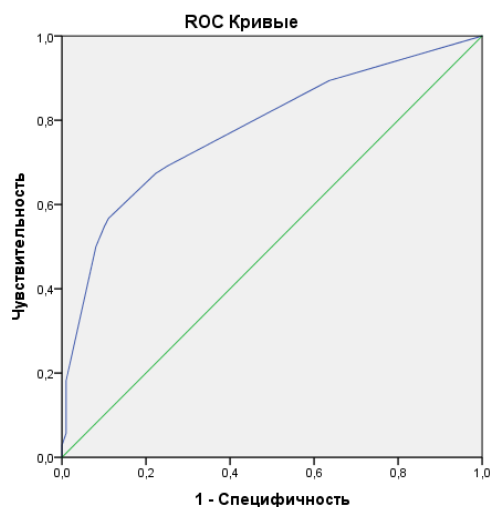
где $z = -1,397 + 1,349 * \text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2 \text{ (1 – да, 0 – нет)} + 2,228 * \text{наличие ХСН в анамнезе II-III стадии (1 – да, 0 – нет)} + 0,933 * \text{наличие осложнений острого периода ИМ (1 – да, 0 – нет)} + 1,709 * \text{нерегулярное посещение (реже 1 раза в год) пациентом врача на поликлиническом этапе реабилитации (0 - посещал регулярно / 1 - посещал реже 1 раза в год)}$

Полученное значение варьирует в пределах от 0 до 1. Для определения оптимального порога отсечения, который является условной границей, разделяющей больных на 2 группы (с благоприятным и неблагоприятным прогнозируемым исходом), была построена ROC – кривая. Площадь под кривой составила 0,779, что характеризует качество модели как хорошее, найден оптимальный порог отсечения (0,5), при котором достигаются достаточно высокие цифры как чувствительности, так и специфичности (рисунок 101).

Таким образом, если вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода, рассчитанная по данной формуле, меньше 0,5 - предсказывается исход 0 (благоприятное течение), в случае, если полученное значение равно или больше 0,5, предсказывается исход 1 (неблагоприятное течение).

Коэффициент конкордации (общий процент правильно классифицированных исходов) – 72,4. Чувствительность модели – 67,3%, специфичность – 77,8%. Ложноположительных результатов – 22,2%, ложноотрицательных – 32,7%.

Рисунок 101 – ROC – кривая математической модели прогнозирования неблагоприятного



Площадь под кривой (AUC)	p	Асимптотический 95%-й доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
0,779	<0,001	0,715	0,843

течения постинфарктного периода

Статистическая значимость полученной модели составила: $\chi^2=55,210$, $p<0,001$. Качество подгонки модели оценивается как хорошее (критерий Хосмера-Лемешева: $\chi^2=1,920$ $p=0,750$). Доля совокупной дисперсии, описываемая построенной моделью, недостаточная - R^2 Найджелкерка=0,318.

Полученная модель позволила выявить совокупность факторов, влияющих на течение постинфарктного периода. Негативное действие на течение постинфарктного периода оказывает снижение СКФ<60 мл/мин/1,73м², наличие в анамнезе ХСН II А стадий и выше, осложненное течение острого периода ИМ. Положительно влияет на течение

постинфарктного периода регулярное посещение пациентом врача на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения и реабилитации, позволяя снизить риск обострения ИБС, ХСН, своевременно выявить НРС. Следует отметить, что наличие такого фактора, как трехсосудистый стенозирующий коронароангиосклероз, при построении модели логистической регрессии оказывало менее выраженное отрицательное влияние на течение постинфарктного периода и не явилось независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет постинфарктного периода у пациентов пожилого и старческого возраста.

8.5 Приверженность лечению как важнейший аспект эффективности вторичной профилактики инфаркта миокарда

В настоящее время проблема приверженности пациентов назначенному лечению остается одной из самых актуальных в вопросах, касающихся сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам многочисленных исследований медикаментозной терапии, назначаемой пациентам, перенесшим ИМ, выявлена низкая приверженность лечению препаратами, влияющими на прогноз заболевания (бета-адреноблокаторами, антиагрегантами, статинами, ингибиторами АПФ). Вместе с тем, отсутствие приверженности лекарственной терапии в рандомизированных клинических исследованиях было связано с повышением смертности независимо от назначенного лечения [491, 492].

Для оценки приверженности лечению пациентам, перенесшим ИМ, было предложено заполнить анкету, содержащую в себе тест Мориски-Грина, а также другие вопросы, касающиеся причин плохой приверженности и методов ее улучшения.

Количество пациентов, включенных в данный фрагмент исследования, составило 115 человек, у которых удалось оценить 5-летнюю приверженность лечению. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени приверженности назначенной медикаментозной терапии: 1 группу (n=65) составили пациенты с плохой приверженностью лечению (0-2 балла по результатам теста Мориски-Грина), 2 группу (n=50) – «приверженные» больные (3-4 балла по результатам теста Мориски-Грина).

Исследуемые группы были сопоставимы по основным возрастно-половым характеристикам, в обеих группах преобладали лица мужского пола, составив до 60% от общего числа включенных в исследование пациентов. Средний возраст пациентов составил 62±10 лет. Женщины были старше мужчин приблизительно на 10 лет (p=0,001). Клинико-anamnestические характеристики пациентов не различались для представителей двух групп. Лабораторные показатели липидного обмена, гликемии, скорости

клубочковой фильтрации, а также эхокардиографические данные были сопоставимы для «приверженных» и «не приверженных» пациентов.

Лечение пациентов через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда, в основном, соответствовало рекомендациям, однако отмечалась тенденция к уменьшению частоты назначения основных групп лекарственных препаратов, преимущественно статинов (с 77% до 65% для пациентов 1 группы, $p=0,1$; с 76% до 66% для пациентов 2 группы, $p=0,2$), а также ингибиторов АПФ (с 87% до 74% для пациентов 1 группы, $p=0,06$). Бета-адреноблокаторы назначались 85% и 88% пациентов 1 и 2 групп ($p=0,6$); антиагреганты - 98% и 92% больных ($p=0,2$), соответственно. Двойную антиагрегантную терапию получали 1,5% пациентов в 1 группе и 8% пациентов - во второй ($p=0,09$); препараты, блокирующие РААС, назначались 74% пациентов 1 группы и 80% - второй ($p=0,4$).

В течение первого года наблюдения у 9 «не приверженных» (14%) и 2 «приверженных» (4%) пациентов произошел повторный инфаркт миокарда ($p=0,07$). Частота развития нарушений ритма сердечной деятельности также была выше в группе «не приверженных» лечению пациентов: 31% (у 20 человек) и 10% (у 5 человек), соответственно 1 и 2 группам ($p=0,007$). Больные 1 группы чаще госпитализировались в связи с прогрессированием ХСН – 8% (5 случаев), тогда как во 2 группе только у одного пациента зафиксировано утяжеление симптомов ХСН (2%; $p=0,1$). По количеству госпитализаций по поводу обострения ИБС в течение первого года наблюдения исследуемые группы были сопоставимы (23% и 24%, $p=0,4$).

Через пять лет наблюдения группа пациентов с плохой приверженностью назначенному лечению значительно превосходила противоположную группу по количеству случаев повторных ИМ (25% в 1 группе и 10% во 2; $p=0,04$). Выявлено, что у пациентов, «не приверженных» лечению, риск развития повторного ИМ повышается в 3 раза по сравнению с «приверженными» больными (ОШ 2,9; 95%ДИ 1,109-8,977; $p=0,04$). В свою очередь развитие повторного не фатального ИМ повышало риск летального исхода в постинфарктном периоде в 4,5 раза (ОШ 4,5; 95%ДИ 2,2-8,99; $p<0,001$). У пациентов «не приверженных» лечению в 2 раза чаще регистрировались различные виды нарушений ритма сердечной деятельности, чем у больных, регулярно принимающих рекомендованные препараты (45% и 22%, соответственно; $p=0,01$). Таким образом, плохая приверженность лечению значительно увеличивала вероятность развития аритмий в постинфарктном периоде (ОШ 3,3; 95%ДИ 1,4-7,65; $p=0,005$). Прогрессирование ХСН (30% и 22%; $p=0,3$), а также число госпитализаций в связи с обострением ИБС за указанный промежуток времени (52% и 42%; $p=0,2$) несколько чаще наблюдались у

пациентов 1 группы, однако, из-за небольшого объема выборки, необходимый уровень статистической значимости не был достигнут. Общая частота регистрации комбинированной вторичной конечной точки (развитие любого из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий отдельно или в сочетании между собой) у «не приверженных» пациентов (72%) была значительно выше, чем у «приверженных» (42%; $p=0,001$).

Средние уровни систолического и диастолического АД через 5 лет после перенесенного ИМ еще более значительно, чем при годовом наблюдении, различались у представителей двух групп. Причем, значение систолического АД в группе пациентов, «не приверженных» лечению, не только было выше, чем среди «приверженных» пациентов, но и превышало целевые показатели, составив в среднем 143 ± 18 мм рт ст, тогда как в 1 группе аналогичный показатель был равен 132 ± 15 мм рт ст, $p=0,04$. Уровень диастолического АД составил 88 ± 8 мм рт ст и 83 ± 7 мм рт ст соответственно 1 и 2 группам, $p=0,03$. Целевые значения АД не были достигнуты в 62% случаев в 1 группе и в 18% случаев - во 2 группе, $p<0,001$. Частота сердечных сокращений в обеих группах превышала рекомендуемые цифры, составив 82 ± 10 уд/мин и 73 ± 8 уд/мин для пациентов 1 и 2 групп ($p<0,001$).

Уровень общего холестерина, так же как атерогенных фракций липопротеидов, был выше в 1 группе пациентов, тогда как в отношении ЛПВП наблюдалась обратная зависимость (таблица 140).

Таблица 140 – Клинико-лабораторные данные пациентов через пять лет после перенесенного инфаркта миокарда

Показатель	Группа 1 (n=65)	Группа 2 (n=50)	Критерий	p
Общий холестерин, ($\mu\pm\sigma$) ммоль/л	$5,24\pm 0,9$	$4,9\pm 0,9$	$t=2,05$	0,047
Триглицериды, ($\mu\pm\sigma$) ммоль/л	$1,6\pm 0,5$	$1,6\pm 0,5$	$t=-0,19$	0,9
Липопротеиды низкой плотности, ($\mu\pm\sigma$) ммоль/л	$4,55\pm 1,4$	$3,13\pm 1,1$	$t=5,12$	<0,001
Липопротеиды высокой плотности, ($\mu\pm\sigma$) ммоль/л	$0,9\pm 0,2$	$1,13\pm 0,2$	$t=-4,25$	<0,001
Среднее САД ($\mu\pm\sigma$), мм рт ст	143 ± 18	132 ± 15	$t=2,03$	0,04
Среднее ДАД ($\mu\pm\sigma$), мм рт ст	88 ± 8	83 ± 7	$t=1,92$	0,03
Уровень САД больше 140 мм рт ст, n (%)	40 (62)	9 (18)	$\chi^2=22$	<0,001
ЧСС ($\mu\pm\sigma$), уд/мин	82 ± 10	73 ± 8	$t=5,2$	<0,001
Примечание - САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, $\mu\pm\sigma$ – среднее значение и среднеквадратичное отклонение, t-критерий Стьюдента, χ^2 - критерий Хи-квадрат, p – достигнутый уровень значимости.				

На этапе 5 лет наблюдения только 60% пациентов 1 группы принимали бета-адреноблокаторы, тогда как во 2 группе число таких больных составило 78% ($p=0,04$). Меньше половины пациентов 1 группы (48%) и три четверти пациентов 2 группы (74%) принимали блокаторы РААС ($p=0,01$). Статины получали 51% и 60%, соответственно двум группам ($p=0,3$). Девять из десяти пациентов в каждой группе получали антиагрегантную терапию препаратом ацетилсалициловой кислоты (92% и 90%, $p=0,7$), каждому десятому пациенту назначалась двойная терапия, направленная на подавление агрегации тромбоцитов (11% и 10%, $p=0,6$).

Таким образом, за пять лет наблюдения частота применения жизненно-необходимых препаратов значительно уменьшилась в 1 группе пациентов: для бета-адреноблокаторов - с 88% до 60% ($p<0,001$); антиагрегантов - со 100% до 92% ($p=0,02$); ингибиторов АПФ - с 87% до 48% ($p<0,001$); статинов - с 77% до 51% ($p=0,002$). В группе пациентов, приверженных назначенному лечению, снижение частоты применения перечисленных групп препаратов также имело место, однако, статистической значимости не достигало.

С целью более полного сравнения медикаментозной терапии двух исследуемых групп, был проведен VEN-анализ, который выявил, что пациентам 1 группы изначально лекарственная терапия значительно чаще назначалась в соответствии с существующими рекомендациями, индекс V составил более 80%, тогда как во 2 группе – только 72% ($p=0,02$). Однако, уже через год наблюдения из-за сокращения приема жизненно-важных препаратов, а также более частого развития осложнений у больных, «не приверженных» лечению, значения индекса V были сопоставимы в обеих группах ($p=0,4$), а через пять лет наблюдения отрицательная динамика индекса V стала еще более выраженной у пациентов первой группы ($p=0,003$), тогда как во второй группе наблюдалась обратная зависимость (увеличение показателя с 72 до 76%, $p=0,3$). Полученная динамика индекса V объясняется более благоприятным течением постинфарктного периода у пациентов, приверженных лечению, в связи с чем потребность в назначении некоторых лекарственных препаратов уменьшалась, вместе с тем, у «не приверженных» больных, напротив, требовалось более частое применение дополнительных групп препаратов с целью контроля развивающихся неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Таблица).

Таблица 141 – VEN-анализ медикаментозного лечения «приверженных» и «не приверженных» пациентов

Лекарственное средство	Исходные данные		1 год наблюдения		5 лет наблюдения		Индекс ЖН
	1	2	1	2	1	2	
Группа	1	2	1	2	1	2	
Бета-адреноблокаторы, n	57	42	55	44	39	39	V
Антиагреганты, n	65	49	64	46	60	45	V
Лекарственное средство	Исходные данные		1 год наблюдения		5 лет наблюдения		Индекс ЖН
Продолжение таблицы 7							
иАПФ, n	56	38	48	38	26	33	V
БРА, n	0	1	0	2	5	4	V
Статины, n	50	38	42	33	33	30	V
Нитраты n, n	7	10	11	9	6	9	N
Антикоагулянты, n	4	8	3	5	6	3	N
Диуретики, n	20	26	16	18	19	15	N
Блокаторы кальциевых каналов, n	17	11	19	11	22	11	N
Антиаритмики, n	2	0	0	2	4	2	N
Миокардиальные цитопротекторы, n	4	11	13	12	14	7	N
Всего, n	282	234	271	220	234	198	
V, n (%)	228 (81)	168 (72)	209 (77)	163 (74)	163 (70)	151 (76)	
N, n (%)	54 (19)	66 (28)	62 (23)	57 (26)	71 (30)	47 (24)	
Статист. значимость различий между группами	$\chi^2=5,88$; p=0,02		$\chi^2=0,61$; p=0,4		$\chi^2=2,36$; p=0,1		
Примечание – индекс ЖН – индекс жизненной необходимости, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, V – доля жизненно-необходимых препаратов в общей структуре назначений, χ^2 - критерий Хи-квадрат, p – достигнутый уровень значимости.							

Установлено, что только 28% пациентов (23% «не приверженных» и 34% «приверженных») получали адекватную медикаментозную терапию через 5 лет после перенесенного ИМ (т.е. этим больным были назначены препараты всех 4 жизненно-необходимых групп – ABCD - терапия). Учитывая этот факт, каждая из исследуемых групп пациентов была разделена на 2 подгруппы в зависимости от соответствия назначаемой медикаментозной терапии существующим рекомендациям. Подгруппу 1а

составили пациенты, «не приверженные» лечению, и получающие медикаментозную терапию согласно современным рекомендациям (ABCD - терапия) (n=24); подгруппа 1b представлена больными, имеющими низкую степень приверженности, у которых медикаментозная терапия не соответствовала рекомендациям (применение менее четырех групп жизненно-важных препаратов) (n=29); в подгруппу 2a вошли пациенты с высокой степенью приверженности и соответствующей стандартам терапией, 2b подгруппа включала больных, получающих терапию, не соответствующую стандартам, но при этом строго соблюдавших режим приема препаратов (приверженные лечению) (n=33); Анализ проводился методом Каплана-Майера с оценкой времени до регистрации вторичной конечной точки для всех четырех подгрупп. После общего сравнения, осуществлялось попарное сравнение полученных графиков, результат интерпретировался с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений (рисунок 102).

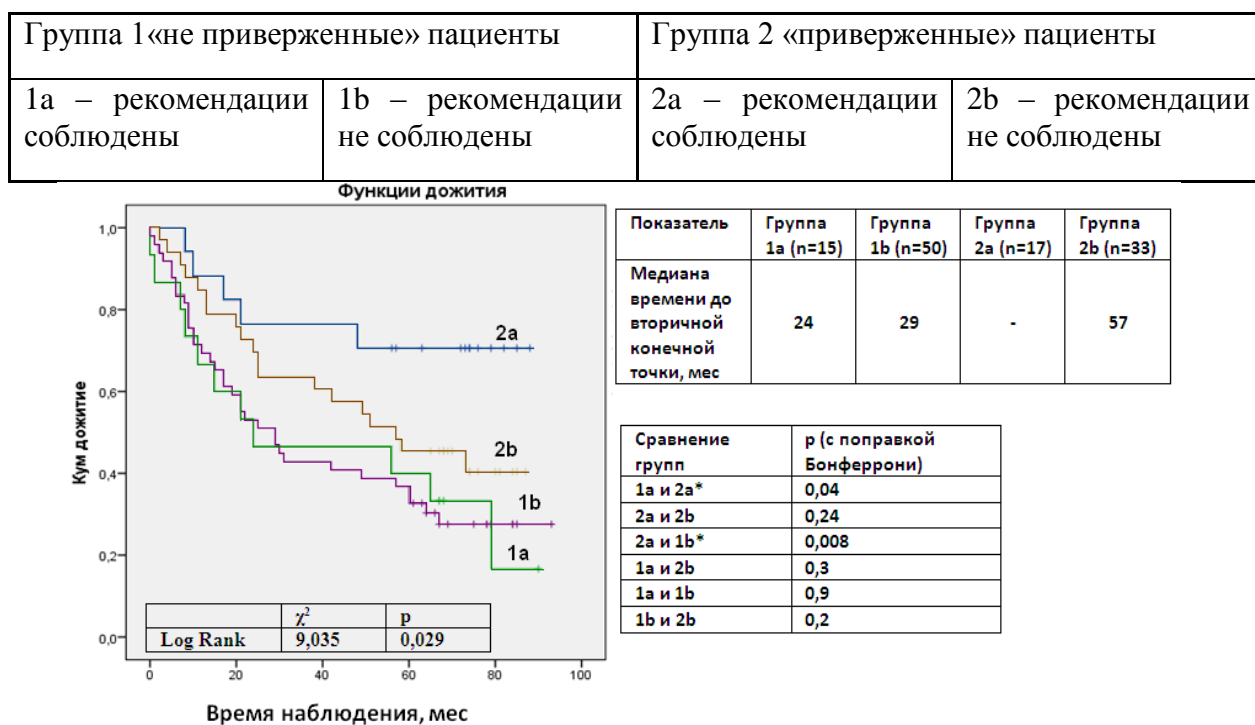


Рисунок 102 – Зависимость характера клинического течения постинфарктного периода от приверженности лечению

Таким образом, пациенты, приверженные лечению, демонстрировали сопоставимые значения медиан времени до развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде не зависимо от соответствия назначаемой медикаментозной терапии существующим рекомендациям; вместе с тем, у больных, лечение которых включало в себя назначение всех необходимых групп лекарственных

препаратов (ABCD – терапия), выявлены значительные различия по характеру клинического течения постинфарктного периода в зависимости от приверженности лечению. То есть, приверженность лечению оказывала даже большее влияние на течение постинфарктного периода, чем соответствие назначаемой терапии существующим рекомендациям.

Таким образом, высокая степень приверженности лечению пациентов, перенесших инфаркт миокарда, является необходимым условием эффективности медикаментозной терапии в рамках вторичной профилактики ССЗ. При разработке способов улучшения приверженности необходимо применение персонализированного подхода с учетом мнения пациентов, а также их индивидуальных особенностей.

Для осуществления прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение пяти лет после перенесенного инфаркта миокарда с учетом приверженности лечению необходимо определить основные параметры: возраст пациента, наличие ХСН, достижение целевых уровней САД, а также рассчитать показатель равный произведению удельного веса жизненно важных препаратов в общей структуре назначений индекс V на количество баллов по результатам теста Мориски-Грина, и вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде необходимо определить по формуле:

$$p=1/1+\exp(-z), \quad (6)$$

где p – вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий;

z – значение дискриминантной функции,

а значение дискриминантной функции определяют по формуле:

$$z=A+bx_1+cx_2+dx_3+ex_4,$$

x_1-x_4 – значения переменных, соответствующих рассматриваемым показателям, A – константа, коэффициенты b,c,d,e – весовые коэффициенты соответствующих показателей:

$$A= 0,241$$

x_1 – возраст пациента на момент свершения индексного инфаркта миокарда

$x_1=1$ – для пациентов 75 лет и старше

$x_1=0$ – для пациентов моложе 75 лет

$$b=1,002$$

x_2 – ХСН в анамнезе и/или в течение первого года после ИМ

$x_2=1$ - при наличии ХСН в анамнезе и/или в течение первого года наблюдения после ИМ

$x_2=0$ - при отсутствии ХСН у пациента

$$c=1,603$$

x3 – уровень САД

x3=1 – в случае превышения САД целевых показателей ≥ 140 мм рт ст

x3=0 – при уровне САД < 140 мм рт ст

d=2,267

x4 - произведение степени приверженности лечению в баллах по результатам теста Мориски-Грина на индекс V при выписке из стационара после индексного инфаркта миокарда, при этом индекс V рассчитывают по формуле

$$\text{Индекс V} = \frac{n(\text{ББ}) + n(\text{иАПФ}) + n(\text{ДА}) + n(\text{СТ})}{n(\text{ББ}) + n(\text{иАПФ}) + n(\text{ДА}) + n(\text{СТ}) + n(\text{Н}) + n(\text{АК}) + n(\text{БКК}) + n(\text{Д}) + n(\text{АА}) + n(\text{МЦ})}$$

где ББ – бета-адреноблокаторы, иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДА – дезагрегантная терапия, СТ – препараты группы статинов, Н – нитраты, АК – антикоагулянты, БКК – блокаторы кальциевых каналов, Д – диуретики, АА – антиаритмики, МЦ – миокардиальные цитопротекторы; n=1 в случае применения препарата данной фармакологической группы, n=0 – при отсутствии применения препарата данной фармакологической группы, при этом расчетная величина x4 варьирует в диапазоне значений от 0 до 4, $e = -0,934$, и при значении $p \geq 0,6$ прогнозируют развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение пяти лет после перенесенного ИМ.

Таким образом, применение способа прогнозирования вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом приверженности пациентов медикаментозному лечению, позволяет выделить группу пациентов высокого риска, требующих повышенного внимания со стороны лечащего врача и интенсификации медикаментозного лечения на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

8.6 Госпитальный регистр тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): частота новых случаев патологии, маркеры неблагоприятного исхода, факторы риска развития постэмболической лёгочной гипертензии

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является потенциально опасным для жизни патологическим состоянием, приводящим к широкому спектру клинических исходов. Несмотря на достигнутые успехи в стратегии диагностики ТЭЛА, эпидемиологические данные в отношении распространенности тромбоэмболических осложнений являются крайне трудной задачей, поскольку действующие стандарты диагностики не позволяют их диагностировать при жизни более, чем в 50% случаев.

Развитие тромбоэмболии легочной артерии в большинстве клинических ситуаций характеризуется утяжелением прогноза и нередко летальным исходом. Среди сердечно-сосудистых заболеваний тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является третьей по частоте причиной летального исхода после инфаркта и инсульта, и третьей по частоте причиной внезапной смерти. Её наиболее тяжёлое осложнение – развитие хронической посттромбоэмболической лёгочной гипертензии (ХТЭЛГ). В настоящее время в нашей стране и за рубежом эпидемиология ТЭЛА, как и эпидемиология легочной гипертензии не известна. Ясно лишь, что это достаточно редко встречающиеся заболевания, в большинстве случаев, формирующие прогноз у конкретного пациента и определяющие инвалидность и вероятность летального исхода.

Эмболические осложнения часто развиваются внезапно, значительно утяжеляют состояние пациента и негативно влияют на прогноз, представляя непосредственную угрозу жизни. Одним из перспективных подходов к прогнозированию характера течения патологического процесса связанного с ТЭЛА является комплексный анализ предрасполагающих факторов, имеющих различную природу и формирование четких представлений об определении степени риска у предрасположенных лиц. В процессе работы изучалось влияние метаболических факторов (нарушения липидного и углеводного обменов) и эндокринной патологии (ожирение, СД 2 типа) на развитие тромбоэмболий легочных артерий, а также прогноз жизни у пациентов с указанной патологией.

В рамках работы проведен сбор данных о новых случаях тромбоэмболии легочной артерии по материалам историй болезни и протоколов патологоанатомических вскрытий в стационарах г. Томска за 4 года (n=425): Во всех случаях тромбоэмболия легочной артерии была верифицирована согласно стандартам диагностики патологии. Ежегодно регистрировалось 102 ± 15 случаев, при этом существенной динамики частоты новых случаев ТЭЛА за исследуемый период не выявлено. В группе ТЭЛА с летальным исходом средний возраст больных с ТЭЛА и летальным исходом был $69,27 \pm 14,3$ лет, преобладали женщины – 58,0%, мужчин было 42,0% ($p < 0,001$). В группе пациентов с ТЭЛА и нелетальным исходом средний возраст пациентов составил $62,6 \pm 15,35$ лет (28-96 лет), при этом женщин было 55,2%, мужчин – 44,8%. СД 2 типа диагностировали у 17,2% пациентов, при этом у 27,7% не были достигнуты целевые значения уровня гликемии. Ожирение зафиксировали у 44,1% пациентов. Лица с ожирением в этой группе встречались чаще, чем лица с нормальной массой тела (44,1% против 23,8%, $p < 0,001$). При этом ожирение было ассоциировано с более чем 2-кратным повышением шансов развития ТЭЛА (ОШ 2,5; 95% ДИ: [1,80- 3,55]). Кроме того, ожирение ассоциировалось с 3-

кратным повышением шансов сочетанного тромбоза артерий и вен, по сравнению с лицами с нормальной массой тела (ОШ 3,3; 95% ДИ: [1,72-6,50]).

СД 2 типа диагностировали у 25,9% пациентов, при этом у подавляющего большинства из них (78,3%) не были достигнуты целевые значения гликемии. Среди пациентов с ТЭЛА и ожирением неалкогольную жировую болезнь печени закономерно выявляли чаще, чем у лиц с нормальной массой тела (25,5% против 9,2%, $p=0,004$). Кроме того, её наличие ассоциировалось с повышением шансов развития ТЭЛА у лиц с ожирением (ОШ 3,38, 95% ДИ: [1,12-8,02]) У лиц с ТЭЛА СД 2 типа закономерно чаще выявлялся при наличии ожирения, чем при нормальной массе тела (36,2% против 14,5%, $p<0,001$). Его наличие ассоциировалось с повышением шансов развития ТЭЛА в 3 раза (ОШ 3,3; 95% ДИ: [1,62-6,91]). Среди лиц с СД женщины преобладали (69,0% женщин против 31,0% мужчин, $p<0,001$). При этом у женщин, страдающих СД, шансы на развитие ТЭЛА с летальным исходом оказались значительно выше, по сравнению с мужчинами, страдающими СД (ОШ 4,8; 95% ДИ: [2,49-9,26]). Среди лиц с ТЭЛА случаи недостижения целевых значений гликемии чаще наблюдались в группе с летальным исходом (78,3% против 22,2%, $p<0,001$). При этом, стойкое превышение допустимых уровней гликемии было ассоциировано с повышением шансов смерти у пациентов с ТЭЛА (ОШ 3,7; 95% ДИ: [2,57-5,32]).

В течение 4-летнего периода постэмболическая легочная гипертензия зафиксирована у 9 человек. Во всех случаях её развитие имело место у лиц с множественной тяжелой коморбидной патологией (бронхиальная астма 2-3 степени тяжести, гематогенная тромбофилия на фоне анемии 1-2 степени, сахарный диабет 2 типа, заболевания печени). Следует подчеркнуть, что у пациентов с постэмболической легочной гипертензией имели место как случаи рецидивирующего течения, так и случаи впервые развившейся тромбоэмболии, при этом отсутствовала корреляционная связь между характером течения ТЭЛА (первичная, повторная), наличием и уровнем легочной гипертензии. Специфическая терапия легочной гипертензии назначена всем пациентам. Однако на фоне её прогрессирующего течения летальный исход имел место в 3 случаях.

На основании сформированной базы данных Регистра ТЭЛА проведён отбор показателей, которые можно определить при жизни пациента в общетерапевтическом, общехирургическом стационарах. Всего анализировалось 137 показателей, далее в результате пошаговой логистической регрессии были отобраны наиболее значимые характеристики, определены коэффициенты, и построена прогностическая модель для оценки вероятности развития ТЭЛА из ушка правого предсердия, в которой вероятность ТЭЛА из ушка правого предсердия определяют следующим образом.

$$P = \frac{e^z}{1 + e^z} \quad (7)$$

где P – вероятность принадлежности к группе с наличием тромбов в ушке правого предсердия;

Z – расчётная регрессионная функция;

e – основание натурального логарифма ($e=2,7183$).

Формула для оценки вероятности развития ТЭЛА из ушка правого предсердия выглядит следующим образом:

$$Z = a + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4 + \beta_5 X_5, \quad (8)$$

где a – свободный член уравнения, константа.

$a = (-7,654)$;

X_1 – наличие/отсутствие хронической сердечной недостаточности:

1 – есть; 2 – нет;

X_2 – наличие/отсутствие фибрилляции предсердий:

1 – есть; 2 – нет;

X_3 – наличие/отсутствие асцита:

1 – есть; 2 – нет;

X_4 – наличие/отсутствие лечение других заболеваний антикоагулянтами:

1 – есть; 2 – нет;

X_5 – наличие/отсутствие постинфарктного кардиосклероза или инфаркта миокарда в течение настоящей госпитализации:

1 – есть; 2 – нет;

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5$ – коэффициенты переменных X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 , имеющие значения:

$\beta_1 = 1,340$;

$\beta_2 = 1,333$;

$\beta_3 = 1,480$;

$\beta_4 = 0,543$;

$\beta_5 = 0,657$;

При значении $P \geq 0,67$ у пациента имеется низкая вероятность развития ТЭЛА из ушка правого предсердия, а при значении $P < 0,67$ у пациента имеется высокая вероятность развития ТЭЛА из ушка правого предсердия. Рассчитанные коэффициенты формулы представлены в таблице 142.

Таблица 142 – Коэффициенты прогностической математической модели

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	χ^2 Вальда	Достигнутый уровень значимости
Свободный член уравнения	- 7,654	0,892	73,601	<0,001
ХСН	1,340	0,496	7,300	0,007
ФП	1,333	0,200	44,270	<0,001
Асцит	1,480	0,257	33,083	<0,001
Лечение других заболеваний антикоагулянтами	0,543	0,250	4,727	0,030
ПИКС или наличие ИМ в течение настоящей госпитализации	0,657	0,198	10,998	0,001

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФП – фибрилляция предсердий; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ИМ – инфаркт миокарда левого желудочка. Процент правильной классификации (Percent Concordant) – 73,2; Значение теста согласия Хосмера-Лемешова – $\chi^2=6,7$, $df=5$, $p=0,244$.

Для оценки качества формулы, построенной с помощью логистической регрессии, был использован ROC-анализ. Значение показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) составило 77,8. Для определения оптимального порога отсечения был выбран критерий «максимальной суммарной чувствительности и специфичности». В результате чувствительность составила 73,7%, специфичность – 72,2% при пороге отсечения $P=0,67$ (рис. 103).

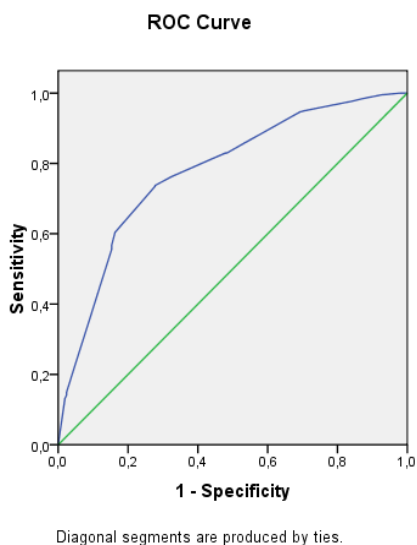


Рисунок 103 – ROC-анализ

Таким образом, при значении $P \geq 0,67$ вероятность развития ТЭЛА из ушка правого предсердия следует оценивать как низкую, а при значении $P < 0,67$ вероятность развития тромбоэмболии легочной артерии из ушка правого предсердия следует оценивать как высокую. Формула не предназначена для оценки вероятности пристеночного тромбоза правых камер сердца (предсердия и желудочка) и является способом оценки вероятности развития ТЭЛА только из ушка правого предсердия.

Получен патент на изобретение № 2677013 «Способ оценки вероятности тромбоэмболии легочной артерии из ушка правого предсердия».

За отчетный период на основании моделей «Способ оценки тромбоэмболии легочной артерии из ушка правого предсердия» (патент № 2677013 от 14.01.2019 г.), «Способ оценки вероятности летального исхода у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, находящихся в стационаре» (патент № 2565093 от 15.09.2014 г.) и «Способ оценки вероятности пристеночного тромбоза правых камер сердца — правого предсердия и правого желудочка» (патент № 2488347 от 27.07.2013 г.) предложен вариант оптимизации определения тактики ведения пациента с ТЭЛА в стационаре с учетом оценки факторов неблагоприятного прогноза; созданы 2 новых медтехнологии: «Способ оценки вероятности тромбоэмболии легочной артерии из правых камер сердца, включая ушко правого предсердия у пациентов, находящихся в стационаре» и «Способ оценки вероятности летального исхода у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии».

С помощью новой медтехнологии «Способ оценки вероятности летального исхода у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии» появилась возможность выделять среди госпитализированных группу лиц, имеющих высокий риск летального

исхода от всех причин при развитии ТЭЛА. Принадлежность пациента к группе высокого риска летального исхода является основанием для интенсивной многоуровневой профилактики тромбоэмболических осложнений с целью их предотвращения, а также применения в случае развития ТЭЛА тромболитической терапии при отсутствии противопоказаний.

С помощью новой медтехнологии «Способ оценки вероятности тромбоэмболии легочной артерии из правых камер сердца, включая ушко правого предсердия у пациентов, находящихся в стационаре» появилась возможность выделять группу лиц с высоким риском вероятности развития ТЭЛА из правых камер сердца, включая ушко ПП, среди госпитализированных в стационар по поводу разных причин. Принадлежность к группе высокого риска является основанием для дополнительного обследования (ЭхоКГ, чреспищеводное ЭхоКГ, МРТ) с целью выявления тромботических масс в правых отделах сердца для оптимизации дальнейшего ведения пациентов (применения всех известных способов профилактики для предотвращения развития лёгочной эмболии и её рецидива, а также определения показаний к эмболэктомии).

На основании анализа сформированной базы данных Регистра ТЭЛА предложена схема оптимальной маршрутизации пациентов с предполагаемой ТЭЛА.

Заключение

Таким образом, популяционный масштаб «РОИМ», а также унифицированный подход к сбору и аналитической обработке данных позволяет эффективно использовать массив накопленной информации с целью разработки методов прогнозирования персонального риска развития летального исхода, повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного острого инфаркта миокарда с учетом разнообразных индивидуальных факторов, таких как возраст, анамнез, клинические и параклинические данные, объем оказываемой медицинской помощи в остром периоде заболевания и в отдаленном постинфарктном периоде, степень приверженности пациентов назначаемой медикаментозной терапии.

Факторы, негативно влияющие на течение постинфарктного периода, многочисленны. Однако особую практическую значимость представляет определение совокупности таких факторов, которые, с одной стороны, позволяют четко определить степень риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а с другой стороны, имеют модифицируемые характеристики, изменение которых при персонифицированном подходе к ведению пациентов, перенесших ИМ, обеспечивает возможность значительного снижения уровня риска для конкретного больного.

Вместе с тем, создание способов, предназначенных для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, которые включают в себя предикторы, доступные для исследования на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, является важной научно-медицинской задачей. Решение этой задачи в рамках эпидемиологической программы Всемирной организации здравоохранения «Регистр острого инфаркта миокарда» позволяет обеспечить наибольшую объективность и достоверность полученных результатов.

Выводы

1. Вероятность развития летального исхода у пациентов трудоспособного возраста, перенесших острый ИМ, зависит от наличия фармакоинвазивной реперфузии в остром периоде индексного инфаркта или сочетания тромболиза в остром периоде и стентирования в течение ближайшего года после ИМ, наличия тромболитической терапии в остром периоде ИМ, развития отека легких как осложнения острого периода индексного ИМ, наличия перенесенного ИМ в анамнезе, и может быть определена по математической формуле с чувствительностью - 43,7% и специфичностью - 97,6%.
2. Степень индивидуального риска развития летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста определяется следующей совокупностью факторов: снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73м², наличием повторного ИМ в течение 1 года наблюдения, а также развитием отека легких и КШ в остром периоде ИМ, в 2,5 раза увеличивающих вероятность неблагоприятного исхода заболевания. В свою очередь, отягощенный анамнез по ССЗ в виде ИМ и ОНМК, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода в 2 раза, также вероятность наступления летального исхода увеличивается с возрастом пациентов. Напротив, назначение иАПФ, гиполипидемической терапии, двойной антиагрегантной терапии по результатам анализа, приводит к улучшению прогноза заболевания. Для определения степени индивидуального риска развития летального исхода у пациентов пожилого и старческого возраста предложена прогностическая модель с чувствительностью – 64,4% и специфичностью – 76,7%.
3. Вероятность развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов трудоспособного возраста определяется наличием у пациента верифицированного нарушения углеводного обмена, перенесенного в анамнезе ИМ. Вместе с тем, назначение бета-блокаторов при выписке из стационара и/или в течение года после индексного ИМ, а также госпитализация в остром периоде ИМ в специализированный сосудистый центр с возможностью проведения интервенционного лечения снижают вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода. Для определения степени индивидуального риска развития повторных неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий у пациентов трудоспособного возраста предложена прогностическая модель, характеризующаяся чувствительностью - 70,5% и специфичностью - 86,7%.

4. Предикторами неблагоприятного клинического течения постинфарктного периода у пациентов пожилого и старческого возраста при 5-летнем наблюдении являются: снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м², наличие в анамнезе ХСН II А стадии и выше, наличие осложнений в остром периоде ИМ. Непосещение пациентом поликлиники, и соответственно отсутствие наблюдения квалифицированных специалистов за состоянием здоровья пациентов и своевременной коррекции терапии, в 5,5 раз повышает риск неблагоприятного течения постинфарктного периода. Данные предикторы составили прогностическую модель, позволяющую определять вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде у пациентов пожилого и старческого возраста с чувствительностью – 67,3% и специфичностью – 77,8%.

5. Вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом приверженности пациентов медикаментозному лечению определяется возрастом пациента, наличием ХСН, достижением целевых уровней систолического артериального давления, а также расчетным показателем равным произведению удельного веса жизненно важных препаратов в общей структуре назначений (индекса V) на количество баллов по результатам теста Мориски-Грина. Полученный способ характеризуется уровнем чувствительности - 84% и специфичности – 66%.

РАЗДЕЛ 9 Основные конвенционные и психоэмоциональные факторы риска атеросклероза, обучающие технологии (Школы Здоровья), подходы к первичной и вторичной профилактике ИБС

Решение 9-й задачи направлено на изучение популяционных закономерностей сердечно-сосудистых заболеваний (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. Современное понимание проблемы ССЗ как хронического эпидемического процесса в виде сердечно-сосудистого континуума обосновывает необходимость их изучения в контексте конкретных популяций, подвергающихся определённому риску.

Научная новизна. Впервые в организованной популяции лиц умственного труда (педагогов средних общеобразовательных школ - СОШ) в условиях Западной Сибири (на модели г. Томска) определена частота встречаемости кардиометаболических ФР ИБС, которые являются и компонентами метаболического синдрома (МС). Показано, что обследованная группа населения характеризуется высокой распространенностью отдельных компонентов МС (абдоминальное ожирение, гипергликемия, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия). Определены взаимосвязи распространенности МС и его компонентов с возрастом, уровнем образования, стажем работы, семейным положением и уровнем дохода у педагогов. Новыми являются данные о взаимосвязи МС и его кластеров, выявленные с использованием различных критериев диагностики с уровнем физической активности в обследованной популяции. Изучена потребность в обучении по программе «Школа здоровья» на рабочем месте (8 занятий по коррекции модифицированных ФР). Готовность принять участие в обучении демонстрировали 30% обследованных педагогов. Позитивные изменения кардиоваскулярных ФР через 6 и 12 мес. отмечены у 16% обученных педагогов.

Исследование по протоколу ЭССЕ-РФ в неорганизованной томской популяции позволило оценить распространенность поведенческих ФР на региональном уровне, провести сравнительный анализ «популяционного диагноза» со среднероссийскими показателями и с населением соседних сибирских городов, выделить целевые группы и

приоритетные показатели для формирования программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Предложена новая медицинская технология «Методика проведения школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники», которая позволяет повышать уровень знаний о заболевании, вторичной профилактике и реабилитации, а также способствует их практическому применению, что способствует коррекции кардиоваскулярных факторов риска, позитивной динамике психологического статуса. Снижение уровня тревожности повышает приверженность пациентов к назначенному лечению и готовность к реабилитации на амбулаторном этапе.

Практическая значимость. Полученные данные позволили установить популяционные закономерности в отношении распространенности ФР ИБС, включая компоненты МС, в организованной популяции лиц умственного труда, а также поведенческие факторы риска в открытой городской популяции по протоколу ЭССЕ-РФ на модели г. Томска. Полученные данные важны для разработки и внедрения мер профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в обследованных группах населения. Выявленные закономерности в отношении взаимосвязи параметров социального градиента и распространенности компонентов МС послужат основанием для разработки адресных профилактических рекомендаций. Результаты выполненного исследования могут быть использованы для сопоставления с аналогичными данными, полученными в других регионах страны; последующего проведения мониторинговых и когортных научных исследований. Новая медицинская технология «Методика проведения школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники» может быть внедрена и успешно реализована в соответствующих лечебно-профилактических учреждениях.

Актуальность. Целесообразность выполнения исследований в рамках направления «популяционная кардиология» обусловлена необходимостью изучения закономерностей распространения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их факторов риска (ФР) у населения сибирского региона в зависимости от различных климатогеографических, производственных и социальных факторов; принятия дополнительных мер по стабилизации основных показателей «кардиологического» общественного здоровья на востоке страны. К настоящему времени многие проблемы «популяционного диагноза»

остаются не решенными и требуют соответствующих мер по его установлению и управлению.

В частности актуальной междисциплинарной проблемой современной теоретической и практической медицины остается метаболический синдром (МС), поскольку он непосредственно связан с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и другой терапевтической патологией [493]. Согласно российским и зарубежным данным, пациенты с МС относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [494]. Среди пациентов с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2,9–4,2 раза выше, смертность от ИБС в 2,6–3,2 раза и смертность от всех причин в 1,9–2,1 раза выше по сравнению с лицами без МС [495]. Риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа у лиц с МС в среднем в 5–9 раз выше, чем при его отсутствии. В свою очередь, при манифестации СД 2 типа вероятность развития сердечно-сосудистой патологии возрастает в 3–4 раза [495].

Крупные зарубежные и отечественные эпидемиологические исследования показали, что распространенность МС в общей популяции варьирует от 10,0 до 50,0% [495]. Согласно данным, представленным в немногочисленных российских исследованиях, распространенность МС в зависимости от использования различных критериев диагностики варьирует от 16,2% до 53,0%, и по мнению ряда авторов превышает распространенность МС среди населения Северной Америке [496]. Также в отличие от европейских данных, согласно которым распространенность МС у женщин в целом была несколько ниже, чем у мужчин, закономерности, выявленные в российских популяциях, демонстрируют обратную тенденцию, более характерную для азиатского региона [496, 497]. Наряду с самим МС, актуальный научный интерес представляет распространенность отдельных компонентов МС. Отдельные компоненты МС и их влияние на здоровье человека изучаются относительно давно, большинство из них признаны «классическими» факторами риска (ФР) ССЗ [498]. В частности, систолическое артериальное давление и общий холестерин входят в несколько известных предиктивных моделей для оценки относительного сердечно-сосудистого риска. Наличие абдоминального ожирения (АО) связано с повышением риска ССЗ и смертностью [499]. Гипергликемия натощак независимо повышает риск ИБС и тесно ассоциируется с СД 1 и 2 типа, повышающими, в свою очередь, сердечно-сосудистый риск [494]. Роль триглицеридов в развитии ССЗ остается дискуссионным вопросом, однако появляется все

больше данных, свидетельствующих о существенном вкладе данного фактора в риск развития ССЗ [1].

В России имеются единичные работы по изучению распространенности компонентов МС в организованных и неорганизованных популяциях [495, 497, 498, 500-503]. В Томске также ранее были выполнены исследования по изучению региональных особенностей ФР развития ССЗ [502, 504, 505], но в то же время отсутствуют целенаправленные работы по изучению компонентов МС в рамках эпидемиологического подхода.

Установлено существенное варьирование показателей распространенности МС и его отдельных компонентов в зависимости от климатогеографических, этнических, региональных, социально-экономических и других характеристик населения [495, 497]. Последние годы активно обсуждается роль профессиональных факторов, уровня образования и дохода, семейного положения, а так же особенностей современного образа жизни в формировании эпидемиологической ситуации по МС. Среди профессиональных групп населения особый интерес представляют лица умственного труда в связи с тем, что они, с одной стороны, характеризуются высоким образовательным уровнем, а, с другой стороны, такой характер труда сопровождается, как правило, малоподвижным образом жизни и высоким психоэмоциональным стрессом. При этом особая роль отводится такой фокусной группе в популяции как педагоги, которые по своей профессиональной и социальной роли, положению в обществе являются не только носителями информации, но образцом поведения и отношения к своему здоровью, которое может транслироваться не только на учеников, но и на их родителей [506-508]. Ряд исследований, проведенных в коллективах педагогов, выявил недостаточный уровень культуры здоровья, часто несвоевременное обращение к врачу в случае болезни, нерегулярный прием антигипертензивных препаратов, отсутствие эффективного контроля АД, слабую приверженность к здоровому образу жизни, а также крайне низкую медицинскую активность, несмотря на высокий образовательный уровень [500, 501, 507]. В этой профессиональной группе остается мало изученной и проблема МС.

Нерешенные проблемы здоровья трудоспособной части населения обусловили разработку и принятие Федеральной программы «Здоровье работающего населения России, 2004–2015 годы», которая направлена на раннее выявление и профилактику социально значимых заболеваний, включая ССЗ [509]. В связи с чем сегодня важное значение приобретает изучение ФР ССЗ в коллективах на рабочем месте (РМ).

Организованный коллектив – это оптимальная организационная модель для реализации превентивных мер и программ на РМ, так как обеспечивает доступ к большому количеству людей, представляющих собой относительно стабильную популяцию лиц трудоспособного возраста [500, 501, 507].

Другим до конца не решенным аспектом проблемы МС, несмотря на достаточно длительный период её изучения, по-прежнему остаются критерии его диагностики [493, 494, 503, 510]. При этом наиболее дискуссионным вопросом являются референсные значения окружности талии (ОТ) для оценки абдоминального ожирения. Известно, что этот показатель существенно варьирует в зависимости от региональных и этнических особенностей проживания популяции, и остается мало изученным в различных группах населения РФ [502]. Недостаточно исследований, посвященных сравнительному анализу отдельных классификаций МС для оценки распространенности синдрома и его отдельных компонентов в одной и той же группе населения, что важно для формирования оптимальных групп риска для профилактического воздействия, в том числе на рабочем месте. Лишь единичные работы посвящены взаимосвязи факторов социального градиента с распространенностью МС и его компонентов у лиц умственного труда [510, 511].

Другой недостаточно разработанной проблемой на популяционном уровне является высокая распространенность поведенческих ФР ССЗ, их высокая вариабельность даже на близ лежащих территориях и низкий их контроль среди населения. Известно, что риск развития ССЗ тесно связан с образом жизни человека и прежде всего с поведенческими ФР, из которых определяющий вклад в преждевременную смертность населения России вносят курение (17,1%), недостаточное потребление овощей и фруктов (12,9%), избыточное потребление алкоголя (11,9%) и низкая физическая активность (НФА) (9%) [512]. Коррекция поведенческих ФР — это самостоятельное направление популяционной профилактики, требующее скоординированных усилий не только системы здравоохранения, но и различных форм межсекторального сотрудничества. Эффективная коррекция поведенческих ФР в масштабах популяции явилась одним из значимых методов существенного снижения смертности, наблюдавшегося в XX—XXI в. в западных странах [513]. Планирование профилактических программ на популяционном уровне и организация эффективной профилактической деятельности первичного звена здравоохранения требует детальной и достоверной информации по распространенности ФР ССЗ. До недавнего времени эта информация практически не отражалась в официальной статистике, однако с 2013 г. данные по частоте ФР собираются в отчетных

формах по диспансеризации [514]. Вместе с тем доказано, что достоверную информацию по распространенности ФР можно получить только в эпидемиологических исследованиях. В частности, таким исследованием является проект «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ЭССЕ-РФ)», проводимый в 12 регионах России, отличающихся по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам [515]. Впервые на модели взрослого неорганизованного населения г. Томска выполнено исследование поведенческих ФР ССЗ по протоколу ЭССЕ-РФ-2012, оценена эпидемиологическая ситуация в отношении этой группы ФР, проведен сравнительный анализ с данными, полученными в других популяциях.

Остается актуальной проблемой и совершенствование вторичной профилактики в кардиологии. Показано, что высокие показатели летальности от ССЗ во многом обусловлены низким уровнем вторичной профилактики и реабилитации. В ряде крупных исследований (EUROASPIRE I, II, III; ATP-Angina Treatment Patterns; РЕЛИФ) убедительно показана недостаточная эффективность вторичной профилактики в отношении коррекции факторов риска (ФР) у пациентов с ИБС. Среди рациональных путей решения сложившейся ситуации в отношении повышения качества оказываемой медицинской помощи пациентам с ИБС наиболее доступным способом может стать расширение возможностей информационных технологий в реальной клинической практике, начиная со стационарного этапа.

В научных исследованиях последних лет получены убедительные доказательства клинической и социально-экономической эффективности обучающих программ для пациентов, в частности, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и коронарных артериях, на стационарном этапе оказания медицинской помощи. С учетом негативного влияния на прогноз ИБС тревожной и депрессивной симптоматики (INTERHEART, 2004; КООРДИНАТА, 2007), целесообразно изучение влияния на психологический статус мероприятий по кардиологической реабилитации, включающих психологическую поддержку и образовательный компонент [513].

Системы обучения пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией стали внедряться в здравоохранение нашей страны достаточно давно и традиционно назывались «Школы здоровья». Школа здоровья для пациентов является комплексной медицинской услугой и представляет собой технологию группового профилактического консультирования как элемент биопсихосоциальной реабилитационной программы [516]. Опыт внедренных обучающих программ показал, что информированность пациента о

своем заболевании в значительной мере повышает эффективность лечебных мероприятий, уменьшает число осложнений, улучшает качество жизни, социальную адаптацию и, как следствие, ведет к снижению затрат на лечение [517, 518]. Разрабатываемая нами проблематика соответствует современным трендам по достижению научных результатов мирового уровня, так как обучающий компонент является неотъемлемой частью всех Европейских рекомендаций по оказанию медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями [519]. По данным литературы мероприятия по вторичной профилактике ИБС не только способствуют повышению приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций по коррекции ФР и лечению, а также являются экономически обоснованными [520].

В тоже время, в научной литературе представлено недостаточно информации о формировании обучающих программ для проведения Школ здоровья для пациентов с учетом их потребностей, базового уровня знаний об имеющейся у них сердечно-сосудистой патологии и проведенном виде и объеме хирургического вмешательства. Недостаточно освещен вопрос в отношении особенностей проведения Школ здоровья на госпитальном этапе в условиях кардиохирургической клиники; «выживаемости» полученных знаний и потребности в повторном обучении у данных пациентов. Слабо проработаны подходы к проектированию базовых программ и планов занятий с учетом социальных, возрастных, гендерных, личностных особенностей обучающихся пациентов.

Совершенствование методики проведения школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники является актуальным направлением вторичной профилактики ССЗ. Применение подобных технологий способно значительно повысить эффективность реабилитационных мероприятий на госпитальном этапе и подготовить пациентов к грамотной самопомощи, что позволит сформировать основу для дальнейшей медико-социальной реабилитации на амбулаторном этапе лечения.

Все обозначенное выше явилось основанием для реализации данного фрагмента НИР.

Материал и методы. Для реализации научной задачи № 9 объектом исследования явились ниже следующие группы населения.

I. Популяция педагогов средних общеобразовательных школ (СОШ) г. Томска, n=483 чел., таблица 143.

Таблица 143 – Социально-демографическая характеристика обследованных женщин педагогов СОШ г. Томска

Критерии	Возрастные группы, лет								СП (%)
	35-44		45-55		56-64		35-64		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Возрастная структура									
Численность группы	168	34,6	182	37,9	133	27,5	483	100	
Уровень образования									
Высшее	157	93,4	171	94,0	120	90,2	448	92,7	92,6
Незаконченно е высшее	2	1,3	2	1,1	2	1,5	6	1,3	1,3
Среднее– специальное	9	5,3	9	4,9	11	8,3	29	6,0	6,1
Всего	168	100	182	100	133	100	483	100	
Семейное положение									
Не замужем	16	9,5	20	11,0	15	11,3	51	10,5	10,6
Замужем	122	72,6	121	66,5	81	60,9	324	67,1	66,9
Разведена	25	14,9	28	15,4	16	12,0	69	14,3	14,2
Вдова	5	3,0	13	7,1	21	15,8	39	8,1	8,4
Всего	168	100	182	100	133	100	483	100	
Стаж работы									
<15 лет	28	16,7	1	0,6	1	0,8	30	6,2	6,2
15 – 29 лет	140	83,3	118	64,9	10	7,5	268	55,5	53,5
≥30 лет	0	0,0	63	34,5	122	91,7	185	38,3	40,2
Всего	168	100	182	100	133	100	483	100	
Уровень дохода									
<1 ПМ	13	7,7	2	1,1	6	4,5	21	4,3	4,4
~1 ПМ	28	16,7	29	15,9	25	18,8	82	17,0	17,1
>1 ПМ	32	19,0	49	26,9	34	25,6	115	23,8	23,8
≥2 ПМ	23	13,7	32	17,6	18	13,5	73	15,1	15,0
Нет ответа	72	42,9	70	38,5	50	37,6	192	39,8	39,7
Всего	168	100	182	100	133	100	483	100	

II. Случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25–64 лет (n=1600 чел.) среднеурбанизированного города Западной Сибири (Томск), входящего в состав Сибирского федерального округа. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с октября по декабрь 2012 г. Половозрастная структура обследованного населения представлена в таблице 144.

Таблица 144 – Структура обследованной популяционной выборки из неорганизованного населения г. Томска

Пол обследованных	Возрастные группы, лет									
	25-34		35-44		45-54		55-64		25-64	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	175	48,7	134	43,6	157	36,9	193	38,0	659	41,2
Женщины	184	51,3	173	56,4	269	63,1	315	62,0	941	58,8
Всего	359	100	307	100	426	100	508	100	1600	100

III. Пациенты с ИБС, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет, перенесшие хирургическое вмешательство (АКШ или МКШ) на базе клиники НИИ кардиологии Томского НИМЦ и прошедшие полный цикл обучения в Школе здоровья на стационарном этапе, а также группа сравнения, n=200 чел. (таблица 145).

Таблица 145 – Клинико-демографическая характеристика пациентов в исследуемых группах

Показатели	Школа АКШ, n=103	Группа сравнения, n=84	p
Мужчины/женщины, %	75,7/24,3	75,0/25,0	0,9
Возраст, годы	58,2±4,6	57,6±6,0	0,45
Образование, %			
- высшее	31,1	34,5	0,6
- средне-специальное	45,6	38,1	0,3
- среднее	23,3	27,4	0,5
Семейное положение, %			
- женат/замужем	65	71,4	0,3
- холост (ая)	25,2	16,7	0,2
- вдовец/вдова	9,7	11,9	0,6
ФК стенокардии, %			
I	2,9	4,7	0,8
II	41,8	44,0	0,7
III	55,3	51,3	0,6
ИМ в анамнезе, %	53,4	57,1	0,6

I. Распространенность факторов риска (ФР) ИБС, включая компоненты метаболического синдрома (МС), изучали на модели организованной популяции женщин - лиц умственного труда. Из 43 среднеобразовательных школ (СОШ) г. Томска случайным образом были выбраны 9 общеобразовательных учреждений из каждой категории (СОШ, гимназия, лицей). Исследование прошло экспертизу локального биоэтического комитета

ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, ныне НИИ кардиологии (№110 протокола, от 27.08.2013).

Критерии включения в исследование:

- подписание информированного согласия;
- постоянная работа в коллективе педагогов выбранных СОШ г. Томска;
- присутствие на рабочем месте в момент проведения исследования;
- возраст 35-64 лет.

Критерии исключения:

- отсутствие на рабочем месте в момент проведения исследования (декретный отпуск; учеба, связанная с повышением профессионального мастерства; временная нетрудоспособность педагога в связи с заболеванием или иными причинами);
- мужской пол; наличие ИБС и АКС (ассоциированные клинические состояния) в анамнезе; отказ от участия в исследовании.

Комплексное обследование педагогов по выявлению основных компонентов МС выполнено сплошным методом на основании поименного списка сотрудников, представленного администрацией СОШ, непосредственно на рабочем месте.

Все используемые методы исследования были стандартизованы и проводились в соответствии с рекомендациями, принятыми для научных исследований в популяционной кардиологии.

Обследование педагогов проводили в утренние часы на рабочем месте по предварительному согласованию с администрацией школ. Перед началом исследования педагогам разъяснялась информация о целях и задачах исследования. Все респонденты, участвовавшие в обследовании, дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Программа обследования на выявление компонентов МС среди педагогов СОШ состояла из двух этапов:

I этап - кардиологический скрининг с применением эпидемиологических методов, для выявления компонентов МС и других ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в исследуемой популяции;

II этап - дополнительное лабораторное обследование лиц, направленное на верификацию нарушений углеводного обмена.

Первый этап обследования включал:

1). Самозаполнение анкеты на выявление ФР ССЗ и факторов, связанных с профессиональной деятельностью респондентов. Низкая физическая активность (НФА) фиксировалась в случае, если респондент затрачивал на ходьбу в свободное от работы время <30 минут в день, реже, чем 5 раз в неделю (CINDI/WNO, 1996)

2). Стандартизованное измерение артериального давления (АД) ртутным сфигмоманометром на правой руке, в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалом 2 минуты между измерениями. Регистрировали первую фазу тонов Короткова как систолическое (САД), пятую фазу как диастолическое (ДАД), в анализ включали среднее значение двух измерений.

3). Антропометрическое исследование. Рост измеряли с помощью медицинского ростомера РЭП (Тулиновский приборостроительный завод) в положении стоя, без обуви и верхней одежды. Результат оценивали с точностью до 0,5 см. Для измерения массы тела использовали медицинские весы ВМЭН-150-50/100 (Тулиновский приборостроительный завод), прошедшие метрологический контроль. Масса тела измерялась однократно, в нижнем белье, с точностью до 0,1 кг. В последующем проводился расчёт показателя индекса Кетле или индекса массы тела (ИМТ), который определяли по общепринятой методике. Измерение окружности талии (ОТ) проводилось с использованием гибкой сантиметровой измерительной ленты, изготовленной из материала, не поддающегося растяжению. Сантиметровая лента накладывалась горизонтально по середине между 12-м ребром и краем гребня подвздошной кости. Измерение ОТ проводилось путем плотного приложения измерительной ленты и регистрировалось с точностью до 0,1 см.

4). Забор крови для определения биохимических показателей крови - глюкозы плазмы (ГП), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в утренние часы натощак, после 12-часового голодания, путем венепункции вакутейнерами. Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста (GOD – PAP) (Biocon ®Diagnostik, Германия), основанного на реакции Триндера. Перерасчёт глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы осуществлялся по формуле, предложенной экспертами Европейской ассоциации по изучению диабета в 2007 г.: концентрация глюкозы плазмы в крови (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ концентрация глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л). Исследование ОХС, ТГ, ХС ЛПВП проводили с использованием биохимического полуавтоматического анализатора Clima MC-15 (Испания), с применением реактивов

фирмы «Diasys» (Германия) в условиях постоянного внешнего и внутреннего контроля качества с использованием реактивов аналогичной фирмы. Расчет ХС ЛПНП проводили по стандартной формуле W.T. Friedwald (1982): $\text{ХС ЛПНП (моль/л)} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЛПВП})$.

Второй этап профилактического обследования включал определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и количественное определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови. В дальнейшем с помощью математической модели проводили оценку индекса НОМА-IR, позволяющего судить об инсулинорезистентности (ИР), косвенно отражающей степень чувствительности тканей к инсулину. На второй этап скрининга были приглашены лица (61 человек), у которых при скрининговом обследовании выявлено сочетание повышения уровня глюкозы натощак и АО по критериям NCEP АТР III, 2001.

Для анализа использовали следующие критерии метаболического синдрома:

NCEP АТР III, 2001 – три и более из нижеперечисленных компонентов: ОТ>88 см для женщин, содержание ТГ>1,7 ммоль/л, содержание ХС ЛПВП<1,29 ммоль/л для женщин, АД>130/85 мм рт. ст., глюкоза плазмы натощак >6,1 ммоль/л.

IDF, 2005 – абдоминальное ожирение (АО): ОТ>80 см для женщин плюс 2 из следующих критериев: содержание ТГ>1,7 ммоль/л или гиполипидемическая терапия, содержание ХС ЛПВП<1,29 ммоль/л или гиполипидемическая терапия, АД>130/85 мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия, гликемия >5,6 ммоль/л или наличие СД 2-го типа.

IIS, 2009 – три и более из нижеперечисленных компонентов ОТ>80 см для женщин, ТГ>1,7 ммоль/л или гиполипидемическая терапия, содержание ХС ЛПВП<1,29 ммоль/л или гиполипидемическая терапия, АД>130/85 мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия, гликемия >5,6 ммоль/л или наличие СД 2-го типа.

На основании собранного материала была создана информационно-аналитическая электронная база данных, выполнен статистический анализ, выявлены основные закономерности.

II. Согласно протоколу исследования, популяционная выборка формировалась в 3 этапа, которые включали последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений (МЛПУ), врачебных участков и домовладений. На первом этапе формирования выборки случайным образом были отобраны 4 МЛПУ (поликлиники) Томска, которые представляли собой первичные выборочные единицы. Каждая из

отобранных поликлиник представляла один из районов города: Кировский (поликлиническое отделение ГБ №3), Советский (поликлиника №6), Ленинский (поликлиника №3) и Октябрьский (поликлиника №4).

Вторичной выборочной единицей являлся терапевтический участок. В каждой поликлинике случайным образом были отобраны по 4 участка, таким образом, всего в исследование было включено приписное население 16 терапевтических участков. Третичной выборочной единицей выступало домохозяйство. На каждом терапевтическом участке случайным образом, были отобраны 125 домохозяйств (квартир), всего в итоге в исследование было включено 2 тыс. домохозяйств. Из каждого домохозяйства на исследование приглашался 1 взрослый человек в соответствии с критериями протокола исследования. В конечном виде объем выборки составил 2 тыс. человек (мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет).

Обследование представителей популяционной выборки по программе кардиологического скрининга проводилось в утренние часы на базе отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, ныне НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Приглашение на обследование осуществляли участковые врачи-терапевты. К обследованию удалось привлечь 1600 человек из запланированных 2 тыс., отклик составил 80%.

От каждого участника было получено письменное информированное согласие на его прохождение. Все измерения проводил персонал, владеющий эпидемиологическими методами исследования в кардиологии.

Все обследуемые были опрошены по состоящему из 12 модулей стандартному вопроснику, разработанному на основе адаптированных международных методик. Анализировали следующие поведенческие факторы риска: курение, злоупотребление алкоголем; НФА, а также такие пищевые привычки, как недостаточное потребление овощей и фруктов, рыбы и избыточное потребление соли. Для оценки поведенческих факторов использовали следующие инструменты и критерии. Курение оценивали с помощью стандартных вопросов, заимствованных из исследований Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения (Russian Longitudinal Monitoring Survey — RLMS).

К курящим относили лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или бросивших курить менее 1 года назад. Потребление алкоголя оценивали при помощи вопросника, предложенного в RLMS и широко используемого в нашей стране, по

следующим критериям: не употреблявшие алкоголь в течение последнего года, употребляющие редко, мало, умеренно (≤ 168 г этанола в неделю) и употребляющие много (≥ 168 г этанола в неделю); для женщин: употребляющие мало и умеренно (менее 84 г этанола в неделю), употребляющие много (более 84 г этанола в неделю). Уровень физической активности считался низким, если он находился ниже рекомендуемого минимального уровня, составляющего для взрослых 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной аэробной физической нагрузки в неделю (ходьба в среднем или высоком темпе или же эквивалентный по интенсивности другой вариант нагрузок).

Вопросник о питании включал вопросы по частоте питания, потреблению пищевой соли, овощей и фруктов, рыбы. За избыточное потребление соли принималось досаливание готовой пищи и/или ежедневный прием соленых продуктов. Недостаточным считалось потребление овощей и фруктов менее 1 раза в день, рыбы менее 2 раз в неделю.

Ожирение определяли по величине ИМТ ≥ 30 кг/м²); абдоминальное ожирение: окружность талии — ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин.

Уровень образования оценивали по категориям: ниже среднего, среднее и выше среднего; уровень благосостояния - по специальной шкале: очень высокий, высокий, средний и низкий. Определение уровня благосостояния проводили на основании ответов на вопросы, косвенно отражающие уровень доходов (например, доля средств, затрачиваемых на еду и др.).

III. Исследование по оценке методики проведения Школ здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, выполнено в условиях специализированной клиники на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ по решению Ученого Совета в соответствии с национальными и международными нормами и правилами, регулирующими клинические испытания новых методов лечения: ХЕЛЬСИНКСКОЙ ДЕКЛАРАЦИЕЙ ВСЕМИРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АССОЦИАЦИИ в действующей редакции 2004 г., Национальным Стандартом Российской Федерации «Надлежащая Клиническая Практика» (GCP) ГОСТ Р 52379-2005 и ФЕДЕРАЛЬНЫМ ЗАКОНОМ ОБ ОСНОВАХ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (N 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.). Проведение исследования одобрено и контролировалось комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет, перенесшие хирургическое вмешательство (АКШ, МКШ) на базе клиники НИИ

кардиологии Томского НИМЦ и прошедшие полный цикл обучения в Школе здоровья на стационарном этапе. Все лица, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие о своем добровольном участии.

Критерии исключения из исследования:

- пациенты, перенесшие острые нарушения мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до обучения в ШЗ;

- тяжелые осложнения и сопутствующая патология (жизнеугрожающие аритмии, сердечная недостаточность IV ФК, почечная и печеночная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелая бронхиальная астма);

- психическими заболеваниями; алкогольная и наркотическая зависимость.

Для решения поставленных задач пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: группа вмешательства и группа сравнения, по 100 пациентов в каждой. Пациенты группы вмешательства прошли обучение в Школе здоровья для лиц, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах (Школа АКШ). Методика обучения в Школе АКШ является комплексной медицинской услугой и представляет собой технологию группового профилактического консультирования в рамках биопсихосоциальной реабилитационной структурированной программы, состоящей из 8 информационно-мотивационных занятий, каждое из которых посвящено обсуждению 1—2 ФР ССЗ. Продолжительность каждого занятия составляла в среднем 60 мин. Занятия проводились ежедневно в течение недели. Пациенты, как группы вмешательства, так и группы сравнения, находились под наблюдением в течение 12 мес. Согласно протоколу исследования, все пациенты в течение исследования приглашались на 4 визита: 1-й визит – подписание информированного согласия, рандомизация, оценка информированности о заболевании и ФР ССЗ, сбор анамнестических данных, физикальное обследование, определение липидного состава и глюкозы крови, психологическое обследование; 2-й, 3-й и 4-й визиты — через 3, 6 и 12 мес. после включения в исследование (физикальное обследование, определение липидного состава и глюкозы крови, психологическое обследование). В обеих группах на всех визитах оценивалась информированность о заболевании и ФР ССЗ.

Физикальное обследование включало измерение уровня артериального давления (АД) по методу Н.С. Короткова, роста, веса, расчета ИМТ по формуле Кетле, измерение окружности талии (ОТ) с целью выявления наличия абдоминального ожирения (АО). Оценка биохимических параметров предусматривала изучение липидного состава крови

(ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) и уровня глюкозы крови натощак. Исследование психологического статуса включало оценку уровня тревоги и выраженности депрессии с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale). При интерпретации учитывали суммарный показатель по каждой из подшкал (тревоги — HADS-A и депрессии HADS-D), при этом суммарная оценка 6—9 баллов свидетельствовала о субклинической тревоге/депрессии, оценка 10 баллов и более — о клинически выраженной тревоге/депрессии. Уровень информированности пациентов о заболевании, факторах риска развития ИБС и методах их коррекции, оказании первой доврачебной помощи при ангинозных приступах, лекарственных средствах, применяемых для лечения ИБС, определяли с помощью специально разработанного опросника. Проводили количественную интерпретацию уровня информированности пациентов по 21 пункту, каждый из которых оценивали по 3-балльной шкале. Затем количество баллов суммировали. При оценке 0-21 баллов уровень информированности считался низким, при 22-41 баллах — средним, при 42-63 баллах — высоким. Уровень информированности больных в обеих группах определяли исходно, через 3, 6 и 12 мес. после включения в исследование.

К моменту анализа 12-месячный период наблюдения полностью завершили 187 (93,5%) пациентов, из них мужчины - 141 (75,8%) человек.

Заключение об эффективности методики делали на основе контроля приобретенных знаний и навыков после обучения, по краткосрочной (3, 6 мес.) и долгосрочной (12 мес.) выживаемости знаний, а также динамике указанных биологических и психосоциальных параметров в указанные сроки.

Всем пациентам было рекомендовано продолжать назначенную фармакотерапию.

Математическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ статистической обработки медицинской информации SPSS, версия 12, и электронных таблиц «Microsoft Excel» в соответствии с правилами вариационной статистики. Вначале оценивали характер распределения непрерывных показателей методом визуальной оценки гистограмм распределения. В случаях трудности однозначного суждения о характере распределения по гистограмме использовали тест Колмогорова-Смирнова. Непрерывные данные представлены значением медианы и квартилей (25-75%). Для сравнительного анализа непрерывных переменных использовали тесты Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни. Для анализа частотного распределения использовался метод «хи-квадрат» (χ^2) Пирсона, если $\leq 20\%$ частот имели ожидаемое

значение <5 и отсутствовали ожидаемые частоты <1 . При несоблюдении данных критериев использовался точный тест Фишера. Сравнение связанных частот проводили методом Макнемара. Корреляционный анализ выполнялся с использованием коэффициента Пирсона или Спирмана в зависимости от типа распределения данных. Для стратифицированного анализа частот использовали статистику Мантела-Хензеля. Вероятность ошибки (p) $<0,05$ считали статистически значимой. Для категориальных переменных результаты представлены как доля (в процентах) в трех анализируемых десятилетиях жизни женщин: 35-44, 45-54 и 55-64 лет. Стандартизация изученных факторов по возрасту проводилась прямым методом с использованием European Standard Population 2013 в возрастном диапазоне 35-64 лет, с указанием стандартизованного показателя (СП).

9.1 Распространенность кардиометаболических факторов риска ИБС, их взаимосвязь с социальным градиентом в организованной популяции лиц умственного труда

Средний возраст женщин педагогов, включенных в исследование, составил $49,3 \pm 7,8$ лет. Подавляющее большинство (94%) обследованных специалистов имели высшее или незаконченное высшее образование. Доля лиц со средне специальным образованием составляла всего 6,0%. Характеризуя семейное положение обследованных, следует отметить, что независимо от возраста каждая 10-я женщина была не замужем ($p > 0,05$). Встречаемость семейного статуса «разведена» в целом для возраста 35-64 лет составляла 14,3%. Варьирование показателя в отдельных возрастных группах было не значимым - 12,0-15,4 ($p > 0,05$). Подавляющее большинство женщин имели семейный статус «замужем», он встречался в 67,1% случаев. Аналогичная закономерность отмечена во всех возрастных группах ($p > 0,05$). Доля вдовых женщин в популяции составила 8,1%. Их число с возрастом закономерно увеличивалось, в старшей возрастной группе такой семейный статус имела почти каждая 6-я женщина – 15,8%. Учитывая, что стаж работы является возрастзависимой величиной, его структура в анализируемых декадах жизни существенно различалась ($p < 0,05$). В целом подавляющее большинство (94%) обследованных учителей имели стаж работы более 15 лет. Изучение уровня дохода показало, что низкий уровень дохода (≥ 1 ПМ) имели 21,6% опрошенных. Большинство респондентов указали на то, что их уровень дохода превышает 1 ПМ – 23,8%. Только 15,0% учителей по данным опроса имели высокий (≥ 2 ПМ) уровень дохода. В то же время, стоит отметить, что 40,0% педагогов не указали свой уровень дохода. Обращает на

себя внимание тот факт, что уровень доходов мало зависит от возраста обследованных, а соответственно и от стажа работы ($p > 0,05$). Обобщая социально-демографический «портрет» «средне статистического» педагога СОШ г. Томска, отметим, что это женщина в возрасте 49,3 лет, имеющая высшее образование, в подавляющем большинстве замужем, имеет стаж работы 15 и более лет и уровень дохода ниже среднего.

Распространенность АО по критериям IDF, 2005; JIS, 2009 и NCEP АТР III, 2001 представлена на рисунке 104. Встречаемость АО по критериям IDF, 2005/JIS, 2009 среди педагогов Томска составила 64% (95%ДИ, 59,5-68,2). Данный показатель линейно увеличивался с возрастом: с 48,8% (35-44 лет) до 81,2% (55-64 лет), то есть в 1,7 раза ($\chi^2=31,5$; $df=1$; $p < 0,001$). В нашем исследовании величина обсуждаемого показателя была ниже таковых в репрезентативных выборках общей популяции 4 городов РФ – 71-85% [5]. В возрастном диапазоне 45-64 лет АО по обсуждаемым критериям выявлялось в 72% случаев у педагогов Томска (95%ДИ, 66,7-76,9), что превышало аналогичный показатель в общей популяции 45-69 лет г. Новосибирска - 60% [502], но совпадало с данными С.А. Бутровой и соавт. (2009), согласно которым АО у женщин 45-65 лет, занятых умственным трудом, встречалось в 74% случаев [521].

Частота встречаемости АО по критериям NCEP АТР III, 2001 у педагогов Томска составила 41,4% (95% ДИ, 37-46). В данном случае возрастная динамика АО в целом повторяла таковую по критериям IDF, 2005/JIS, 2009), увеличиваясь с 26,8% в возрастной группе 35-44 лет до 60,2% в группе 55-64 лет ($\chi^2=34,0$; $df=1$; $p < 0,001$), т.е. прирост значений составил 2,3 раза. Встречаемость обсуждаемого показателя среди педагогов Томска была ниже соответствующих показателей в 4 городах РФ – 52,0-61,0% [497]. В то же время, полученные нами результаты совпадают с данными исследования среди педагогов г. Москвы, в котором АО у женщин среднего возраста, занятых умственным трудом, составило 45,3% [504]. Напротив, в коллективах ВУЗов и НИИ встречаемость АО по обсуждаемым критериям среди женщин близкого к томской популяции возраста была существенно выше, составляя 59,5 и 73,4%, соответственно [507].

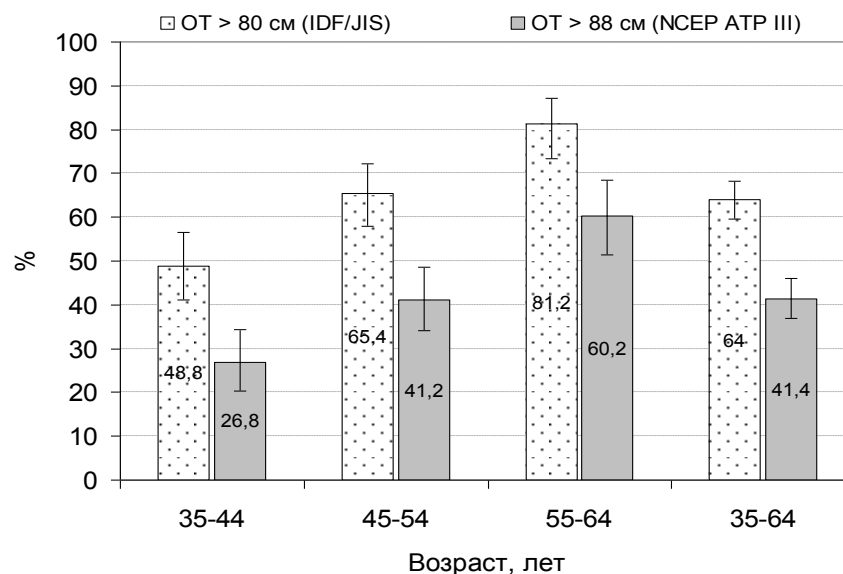


Рисунок 104 – Частота встречаемости АО по различным критериям у женщин педагогов СОШ г. Томска

Таким образом, изучение распространенности АО среди педагогов показало, что обсуждаемый показатель был в 1,6 раза выше ($p < 0,001$) при использовании критериев IDF, 2005/JIS, 2009 по сравнению с критериями NCEP ATP III, 2001 для диагностики МС. В обследуемой популяции доля лиц с АО за три анализируемых десятилетия увеличилась в 1,7 ($p < 0,001$) и 2,3 ($p < 0,001$) раза по критериям IDF (2005)/JIS (2009) и NCEP ATP III (2001) соответственно.

Распространенность АГ по критериям МС в различных возрастных группах у женщин педагогов СОШ г. Томска представлена на рисунке 105. В обследованной популяции АГ, соответствующая критериям диагностики МС, была выявлена в 46,9% случаев (95%ДИ, 42,5-51,6; СП 47,8%). Показатель формировал последовательный непрерывный возрастной тренд на протяжении всего анализируемого периода ($p < 0,001$). За три анализируемых десятилетия доля лиц с АГ увеличивалась в 2,5 раза ($p < 0,001$). Следует отметить, что темп прироста показателя был относительно равномерным и составил 1,6 и 1,5 раза ($p < 0,001$). В репрезентативной выборке аналогичного возрастного диапазона неорганизованной женской популяции Томска данный показатель составил 57,2% [506]. Распространенность АГ у педагогов была сравнима с соответствующим показателем в общей популяции г. Вологды - 43% [522] и несколько ниже по сравнению с показателями, полученными в исследовании 4 городов – 52,0-65,0% [5].

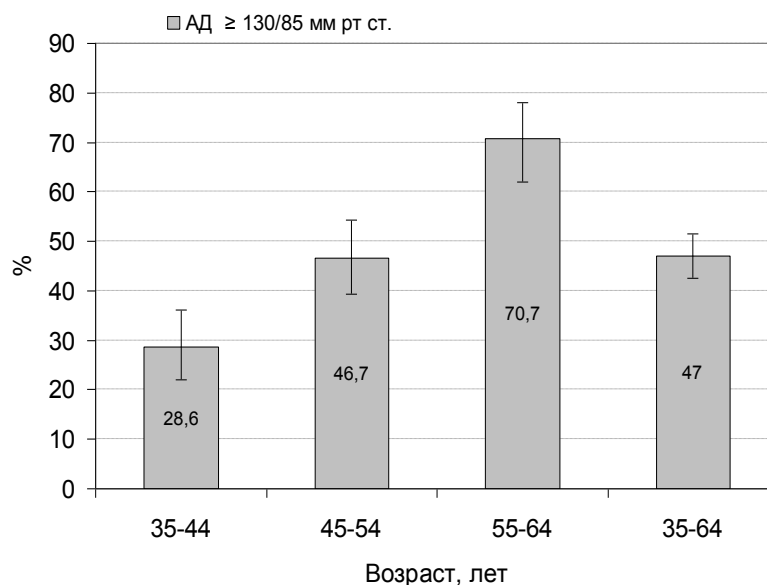


Рисунок 105 – Частота встречаемости артериальной гипертензии по критериям метаболического синдрома в различных возрастных группах у женщин педагогов СОШ г. Томска

В возрастной группе 45-64 лет АД по критериям МС выявлена у 56,8% педагогов (95%ДИ, 51,2-62,3), что было ниже, чем аналогичный показатель в общей популяции г. Новосибирска – 64,0% [502] и в организованной популяции женщин умственного труда 45-65 лет – 66,0% [521]. Таким образом, обследованная популяция характеризуется высокой частотой встречаемости АД по критериям, принятым для диагностики МС – 46,9% (СП 47,8%). В то же время важно отметить тот факт, что встречаемость АД по критериям МС среди педагогов была ниже соответствующего общепопуляционного показателя.

Распространенность гипергликемии в соответствии с различными критериями МС представлена на рисунке 106. Частота встречаемости ГГЛ по критериям IDF, 2005/IS, 2009 в целом для возраста 35-64 лет у педагогов СОШ составила 37,7% (95%ДИ; 33,4-42,2; СП 38,2%). В зависимости от возраста обсуждаемый показатель был значительно выше в старшей возрастной группе, чем в средней ($\chi^2=7,5$; $df=1$; $p=0,006$) и младшей возрастной группах ($\chi^2=15,1$; $df=1$; $p<0,001$). В целом прирост обсуждаемого показателя за анализируемый возрастной период составил 1,8 раза ($p<0,001$). Величина данного показателя была сравнима с результатами исследования 4 городов РФ – 26,0-43,0%. В возрастной группе 45-64 лет 42,2% женщин педагогов имели гипергликемию, что было вдвое выше по сравнению с соответствующим показателем в организованной популяции женщин умственного труда 45-65 лет – 20,1% [521].

В обследованной популяции частота встречаемости ГГЛ в соответствии с критериями МС по NCEP ATR III, 2001 (ГП \geq 6,1 ммоль/л) была ниже, чем по критериям IDF, 2005/JIS, 2009, составляя 23,6% (СП 23,9%). Как и в предыдущем случае, величина показателя зависела от возраста ($\chi^2=18,5$; $df=1$; $p<0,001$). Однако особенностью ситуации в данном случае явился факт существенного прироста распространенности ГГЛ между возрастными группами 35-44 и 45-54 лет ($\chi^2=8,9$; $df=1$; $p=0,003$), тогда как далее показатель существенно не менялся ($\chi^2=2,4$; $df=1$; $p=0,123$).

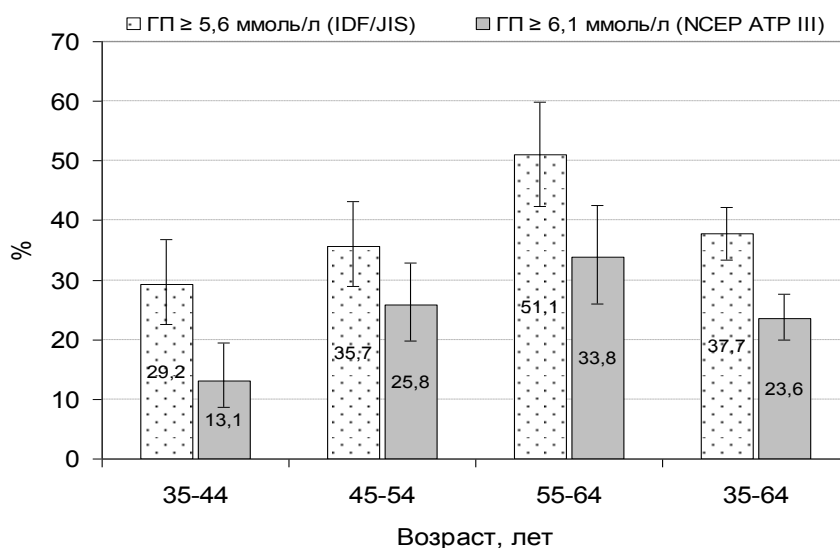


Рисунок 106 – Частота встречаемости гипергликемии по критериям NCEP ATR III, 2001 и IDF, 2005/JIS, 2009 в зависимости от возраста среди педагогов

В целом, распространенность ГГЛ регистрировалась в 1,6 раза чаще по критериям IDF, 2005/JIS, 2009, чем по критериям NCEP ATR III, 2001. Иными словами, на основании данного критерия диагностики ГГЛ в популяции формируется существенно большая группа риска по этому компоненту МС. Обращает на себя внимание тот факт, что частота встречаемости ГГЛ по критериям IDF, 2005/JIS, 2009 в старшей возрастной группе (55-64 лет) составляет более 50% (51,1%). Вместе с тем, по критериям NCEP ATR III, 2001 наибольший прирост ГГЛ происходит преимущественно на границе младшей и средней возрастных групп.

В представленной работе в качестве диагностического критерия СД использовалась глюкоза плазмы натощак >7 ммоль/л, подтверждаемая $HbA_{1C}>6,5\%$ [493]. В нашем исследовании, согласно указанным выше критериям, СД выявлен в 1,2% случаев (95%ДИ, 0,5-2,8). По данным [498], у женщин 20-65 лет, занятых в сфере умственного труда, встречаемость СД составляла 2,6%, впервые выявленного – 2,0%. В исследовании С.А. Бутровой и соавт.

(2009) соответствующий показатель среди женщин 45-65 лет составил 2,4% [521]. В работе С.А. Шальной и соавт. (2013) СД 2 типа по обоим критериям (гипергликемия + $HbA_{1c} \geq 6,5\%$) выявлен у 2,5% мужчин и женщин в возрасте старше 55 лет [523]. Таким образом, полученные нами показатели, в целом, согласуются с данными других исследований.

В нашем исследовании была также показана высокая распространенность ИР среди педагогов с АО и гипергликемией натощак. Так, свыше 70% обследованных женщин педагогов, имеющих два обсуждаемых компонента МС, имели показатели индекса НОМА-IR, соответствующие уровню ИР. При этом важно отметить, что высокая встречаемость ИР зафиксирована уже в возрастной группе 35-44 лет (67%), в то время как в следующей возрастной группе 45-54 лет данный показатель достигал максимума - 87%. Также обращает на себя внимание тот факт, что встречаемость ИР в возрастной группе 55-64 лет (56,5%) была сопоставима с таковой в возрасте 35-44 лет ($p=0,53$). Таким образом, сочетание АО и гипергликемии у женщин педагогов 35-54 лет с большой долей вероятности указывало на наличие клинически-значимых метаболических нарушений, в частности ИР, что может быть использовано для скрининга и последующей коррекции обсуждаемой патологии.

Частота встречаемости ГТГ и гипо-ХС ЛПВП в обследованной популяции представлена на рисунке 107.

Встречаемость гипо-ХС ЛПВП и ГТГ среди женщин педагогов составила 28,6% (95%ДИ, 24,6-32,9) и 24,8% (95%ДИ, 21,1-29), соответственно. Полученные данные были сравнимы с популяционными показателями 4 городов, в которых обсуждаемые параметры варьировали в пределах 26-65% и 16-26%, соответственно. В возрасте 45-64 лет гипо-ХС ЛПВП имели 32,1%, а ГТГ 30,8% педагогов. В репрезентативной выборке общей популяции Новосибирска (45-69 лет) пониженный уровень ЛПВП встречался реже (20,8%), а ГТГ так же часто (31%), по сравнению с исследуемой организованной популяцией [502].

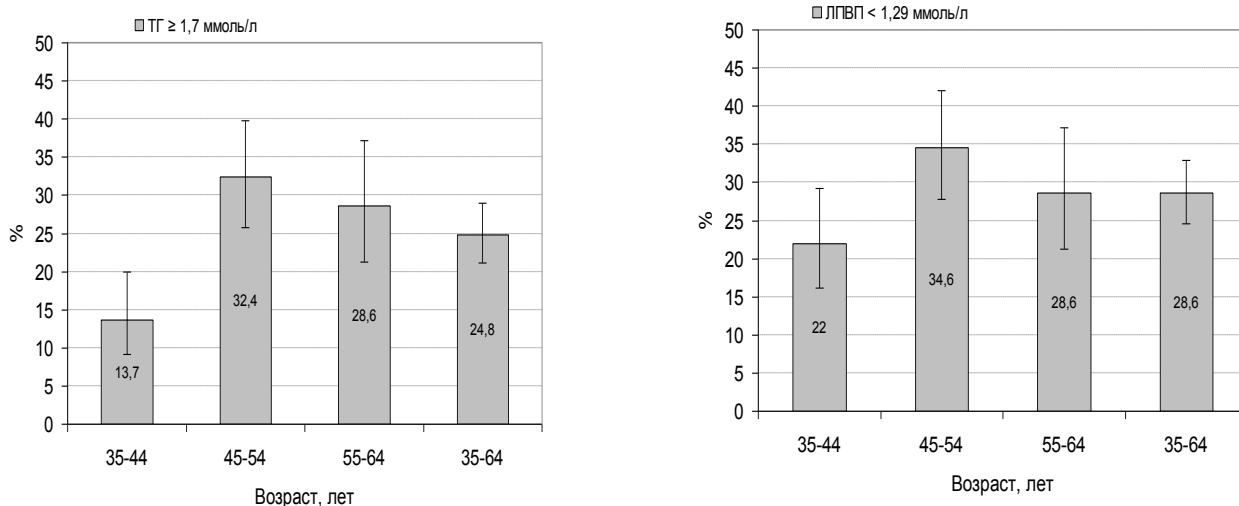


Рисунок 107 – Частота встречаемости ГТГ и гипо ХС ЛПВП у педагогов г. Томска

Распространенность МС в зависимости от возраста и различных критериев диагностики представлена на рисунке 108.

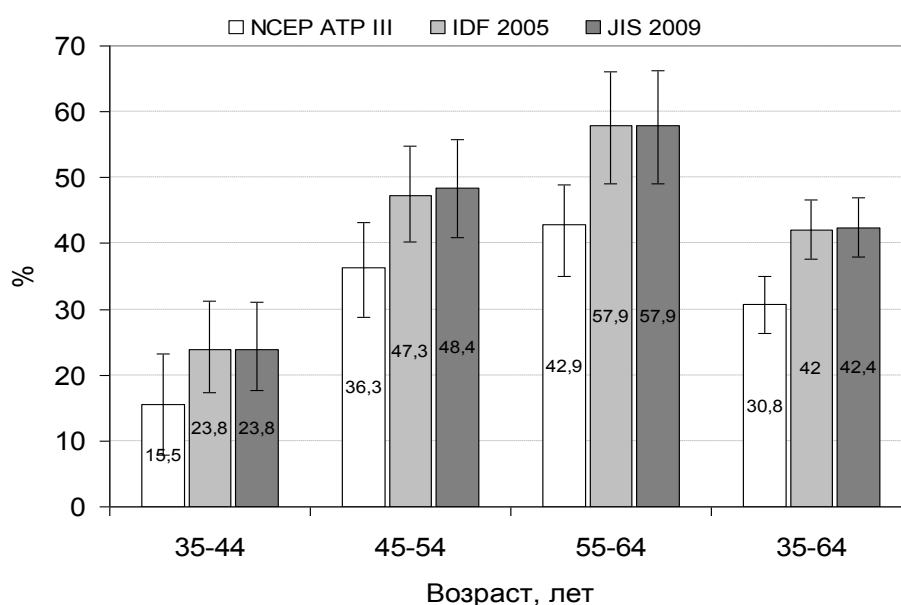


Рисунок 108 – Распространенность метаболического синдрома в зависимости от возраста и различных критериев диагностики

По данным нашего исследования МС, по критериям NCEP ATP III, 2001 выявлен у 30,8% педагогов (95%ДИ, 26,8-35,2), что было близким к показателям, полученным в общей популяции женщин 45-69 лет Новосибирска – 32,0% [502] и выше по сравнению с соответствующими показателями в общей популяции женщин 30-69 лет г. Чебоксары - 23,8% [523]. Популяция г. Новосибирска была старше, в связи с чем целесообразно было

ожидать относительно более низкую распространенность МС у педагогов г. Томска. Распространенность МС по критериям IDF, 2005 у педагогов г. Томска (42,0%) была сравнимой с соответствующими показателями в общей популяции 25-74 лет 4 городов РФ 40,3-50,5% [497]. В то же время, величина данного показателя была существенно выше по сравнению с таковым в организованных женских популяциях умственного труда, в которых распространенность МС составила 17,9 и 18,1% [498, 521].

Распространенность МС по критериям JIS, 2009 в нашем исследовании составила 42,4%, что было несколько ниже аналогичного показателя в исследовании [497], в котором он варьировал от 48 до 53% в 4 городах РФ.

Таким образом, использование в обследованной популяции критериев IDF, 2005 или JIS, 2009 более чем на треть (37%) повышало частоту выявления МС по сравнению с критериями NCEP АТР III, 2001. Встречаемость МС среди педагогов Томска превышала соответствующий показатель в общей популяции Новосибирска и Чебоксар, в то же время была явно ниже обсуждаемого показателя в репрезентативных выборках общей популяции Санкт-Петербурга, Оренбурга, Калининграда, Курска, в частности в возрастном диапазоне 35-54 лет [497, 502, 523]. Частота встречаемости МС по критериям IDF, 2005/JIS, 2009 среди педагогов Томска была сопоставима с соответствующими общепопуляционными показателями в исследовании популяций 4 городов. В контексте организованных популяций распространенность МС среди женщин педагогов Томска как по критериям NCEP АТР III, 2001, так и по критериям IDF, 2005/JIS, 2009 была выше, чем во всех анализируемых коллективах женщин, занятых в сфере умственного труда. При этом наблюдаемые различия не могли полностью объясняться возрастными различиями обследованных популяций.

По мнению ряда авторов, выделение пациентов с различными вариантами/кластерами МС крайне важно, т.к. в зависимости от комбинации компонентов МС в дальнейшем будет зависеть тактика ведения таких пациентов [496].

Анализ встречаемости различных кластеров МС показал, что наиболее частыми комбинациями трех компонентов МС независимо от используемых критериев в популяции педагогов г. Томска были сочетания АО, АГ и гипергликемии (10,4 и 19,3%, рисунок 109). Исследование показало, что встречаемость JIS- и IDF-кластеров МС почти полностью объяснялась вариацией их компонентов (96 и 85%, соответственно), в то время как встречаемость АТР-кластеров существенно, но в меньшей степени (53%) зависела от вариации составляющих компонентов.

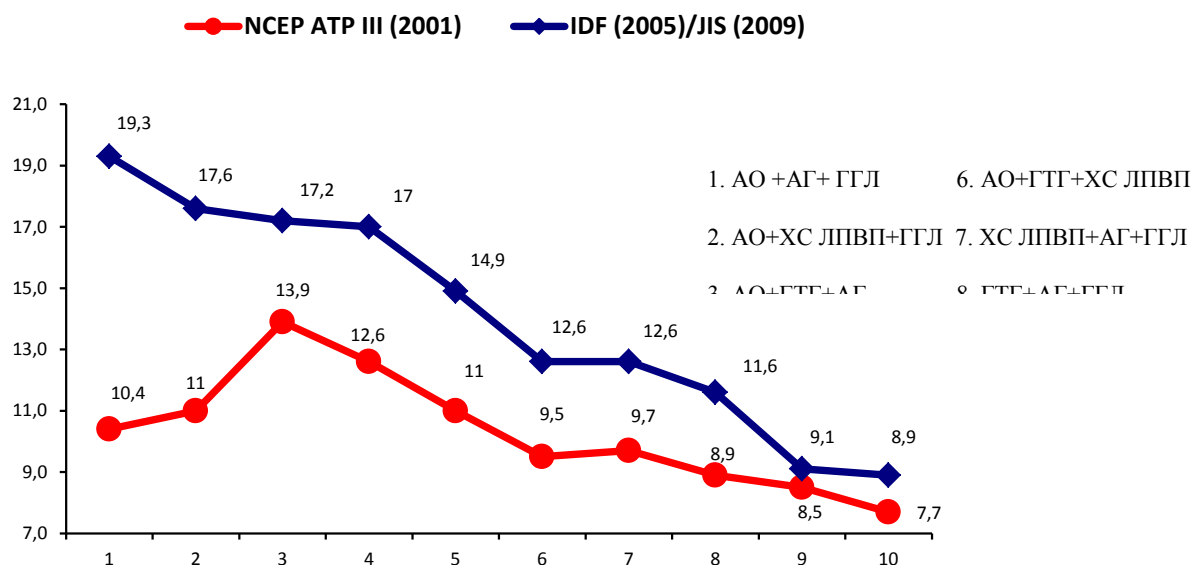


Рисунок 109 – Распространенность сочетаний компонентов МС по различным критериям

Оценка шансов встречаемости различных кластеров МС в зависимости от социального градиента и физической активности представлена в таблице 143. Анализ показал, что семейное положение «разведена» отрицательно ассоциировано с большинством кластеров МС независимо от используемых критериев. Со статусом «замужем/гражданский брак» был положительно связан единственный кластер МС независимо от используемых критериев: АО-ГГЛ-ХС ЛПВП. Аналогичная закономерность выявлена в отношении еще одного кластера МС: - АО- АГ-ХС ЛПВП, который положительно взаимосвязан с семейным положением «вдова» независимо от используемых критериев МС. В результате исследования взаимосвязи между кластерами МС и уровнем доходов установлено, что средний уровень дохода (>1<2 ПМ на одного члена семьи) был ассоциирован с большинством ГТГ-содержащих кластеров МС. Стоит отметить тот факт, что шансы ГТГ были существенно выше при уровне дохода менее 1 ПМ по сравнению с доходом 2 и более ПМ, при этом данная взаимосвязь была сильнее среди женщин педагогов, состоящих в браке. Большинство анализируемых кластеров МС были негативно ассоциированы с физической активностью. При этом важно подчеркнуть, что сам МС не был связан с физической активностью ни по одному из критериев. В исследовании О.П. Ротарь и соавт. был выявлен обратный градиент встречаемости МС в зависимости от физической активности, однако для измерения последней в обсуждаемой работе использовались другие критерии [498]. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что МС и его отдельные кластеры не идентичны и могут быть по-разному связаны

как с поведенческими, так и с социальными факторами. Обращает на себя внимание то, что в отношении физической активности одни и те же кластеры показали схожие тенденции независимо от применяемых критериев МС. Так, наиболее сильную негативную ассоциацию с физической активностью показала комбинация АО-гипо-ХС ЛПВП-АГ, в то время как со стороны кластеров АО-ГТГ-АГ и АО-АГ-ГГЛ связи с физической активностью не выявлено. Таким образом, данные о взаимосвязи комбинации АО-гипо-ХС ЛПВП-АГ и уровня физической активности позволяют предполагать, что создание условий для занятий физической культурой на рабочем месте и популяризация активного образа жизни в свободное от работы время может оказывать протективный эффект в отношении распространенности компонентов МС.

Изучение ассоциации компонентов МС и социального градиента показало, что наиболее сильным предиктором встречаемости компонентов МС был возраст и стаж профессиональной деятельности, который, в свою очередь, объяснялся возрастом более чем в 90% случаев.

Незаконченное высшее образование повышало шансы встречаемости гипергликемии по критериям IDF, 2005/JIS, 2009, а семейный статус «вдова», в свою очередь, понижал шансы гипергликемии по данным критериям. У женщин педагогов, имеющих семейное положение «разведена», гипо-ХС ЛПВП встречалась реже, чем при других категориях семейного положения, что было обусловлено более высокой физической активностью. Также исследование показало, что при семейном положении «замужем» реже встречалась ГТГ, а семейное положение «вдова» ассоциировалось с более высокой встречаемостью АО по критериям NCEP АТР III, 2001. Однако две данные ассоциации были обусловлены влиянием возраста и не выявлялись после соответствующей коррекции.

Таким образом, изучение распространенности отдельных компонентов и комбинаций МС, ассоциаций его кластеров с социальным градиентом и физической активностью позволит своевременно оценивать риск развития ССЗ в обследованной группе населения, проводить и контролировать эффективность лечебных и профилактических мероприятий.

Оценка потребностей в первичной профилактике ФР на рабочем месте (хотели бы получить помощь в отношении ФР) показала, что в первую очередь педагоги хотели бы получить профилактическую помощь в отношении массы тела (49,5%), каждый третий (31,0%) – стресса, 15% - физической активности и 6% - в отношении курения.

Были определены приоритетные моменты для разработки и реализации профилактического вмешательства на рабочем месте в данном коллективе – эффективный контроль АГ, коррекция алиментарно-зависимых ФР и формирование адресных превентивных подходов для педагогов, относящихся к группе лиц высокого суммарного сердечно-сосудистого риска.

Была также изучена потребность в обучении по программе «Школа здоровья» на рабочем месте (8 занятий по коррекции модифицированных ФР). Готовность принять участие в обучении выразили 30% обследованных педагогов. Позитивные изменения кардиоваскулярных ФР через 6 и 12 мес отмечены у 16% обученных педагогов.

В целом данные профилактического обследования педагогов СОШ г. Томска демонстрируют необходимость дальнейшего проведения диагностических и информационно-профилактических мероприятий в этой группе населения по активному выявлению кардиометаболических ФР и их направленной коррекции.

9.2 Распространенность у взрослого городского населения г. Томска поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Оценка потребности в их профилактике

На II этапе была изучена истинная распространенность поведенческих факторов риска ССЗ у взрослого городского населения сибирского региона на модели г. Томска. Курение продолжает ассоциироваться со значительным социально-экономическим ущербом, связанным с преждевременной смертностью и повышенными затратами системы здравоохранения. Именно поэтому изучение данного фактора риска продолжает оставаться в зоне пристального внимания исследователей. Важным аргументом остается тот факт, что программы общественного здравоохранения позволяют эффективно контролировать этот фактор риска и снижать бремя болезней, им обусловленных, что показано в ряде экономически развитых стран.

По результатам проведенного исследования установлено, что распространенность курения в целом составила 32,1%, у мужчин – 47,6%, у женщин – 21,1%. С возрастом распространенность курения снижалась ($p < 0,05$). У женщин был более выражен возрастной градиент, чем у мужчин ($p < 0,05$). Подтверждена повсеместно встречающаяся и хорошо изученная закономерность в отношении ассоциации распространенности курения и образования. У лиц обоего пола повышение уровня образования ассоциировалось с меньшей распространенностью курения ($p < 0,05$). На рисунке 110 представлены данные о

распространенности курения у взрослого населения г. Томска в сравнительном аспекте относительно среднего показателя в целом по 11 регионам РФ, а также с двумя среднеурбанизированными городами региона (г. Кемерово и г. Тюмень).

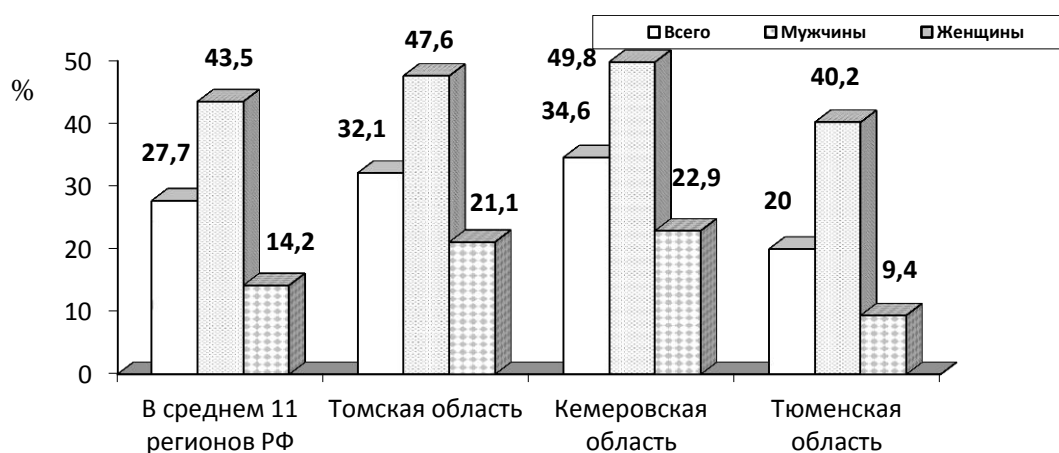


Рисунок 110 – Распространенность курения у взрослого населения г. Томска в сравнительном аспекте (ЭССЕ-РФ)

Эпидемиологические данные о распространенности курения важны для мониторинга эффективности мер, применяемых для снижения этого фактора риска. В настоящее время на примерах многих стран показано, что борьба с курением дает положительные результаты — его распространенность снижается. Эпидемиологический мониторинг курения особенно важен в свете активной реализации мер в РФ закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий курения табака» и оценки их эффективности.

Низкая физическая активность (НФА) по данным ВОЗ является значимым ФР ССЗ, особенно в развитых странах. Она обуславливает до 3,18 млн случаев смерти ежегодно [524]. Уровни НФА высоки практически во всех странах.

На рисунке 111 представлена распространенность НФА в обследованной нами группе населения в сравнительном аспекте.

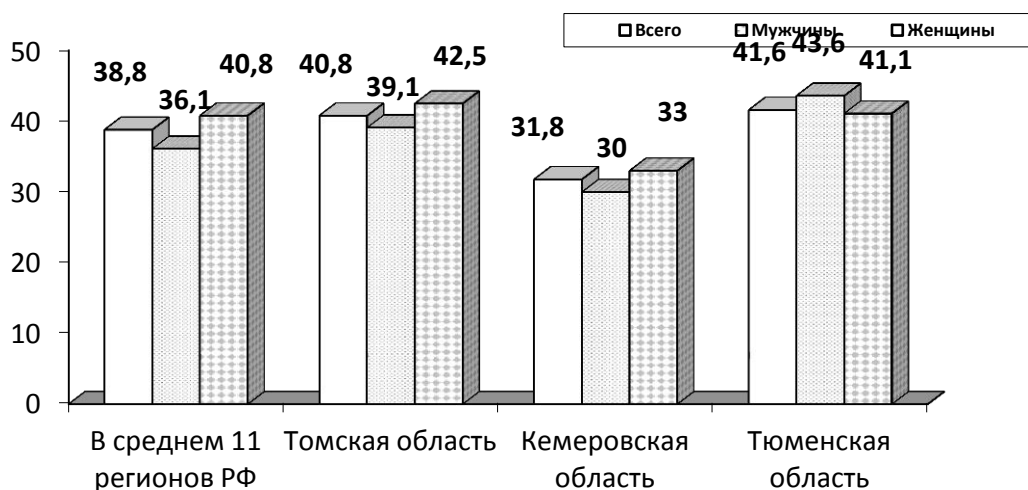


Рисунок 111 – Распространенность низкой физической активности у взрослого населения г. Томска в сравнительном аспекте (ЭССЕ-РФ)

Установленные нами закономерности были близки к показателям в среднем по 11 регионам РФ и к популяции Тюмени, тогда как жители Кемеровской области демонстрировали лучшие показатели в отношении ситуации по НФА.

В целом по данным исследования ЭССЕ распространенность НФА в российской популяции составила в среднем 38,8% (рисунок 111), что выше средней распространенности НФА в мире, которая в 2011 г. по данным ВОЗ составила 31% [525]. Среди женщин распространенность НФА оказалась выше, чем среди мужчин (40,8 и 36,1% соответственно) и это соотношение наблюдалось практически по всем регионам, включая Томскую область, что соответствует мировым тенденциям по распространенности этого ФР [526]. Малоподвижный образ жизни городских жителей, особенно мегаполисов, также один из значимых трендов, наблюдающихся во всем мире. Гендерный тренд распространенности НФА в обследованной нами популяции мы не выявили.

Исследовали отдельные параметры питания. Доказано, что питание — мощный фактор воздействия на организм человека на протяжении всей жизни, который может стать как ФР развития хронических заболеваний, так и значимой протективной мерой. Хорошо известна протективная роль средиземноморской диеты [527].

Далее представлены характеристики популяционной диагностики у взрослого населения г. Томска в отношении отдельных параметров неправильного питания, которые рассматриваются современной эпидемиологией в качестве самостоятельных поведенческих ФР.

На рисунке 112 представлена распространенность в сравнительном аспекте недостаточного потребления свежих овощей и фруктов в обследованной популяции.

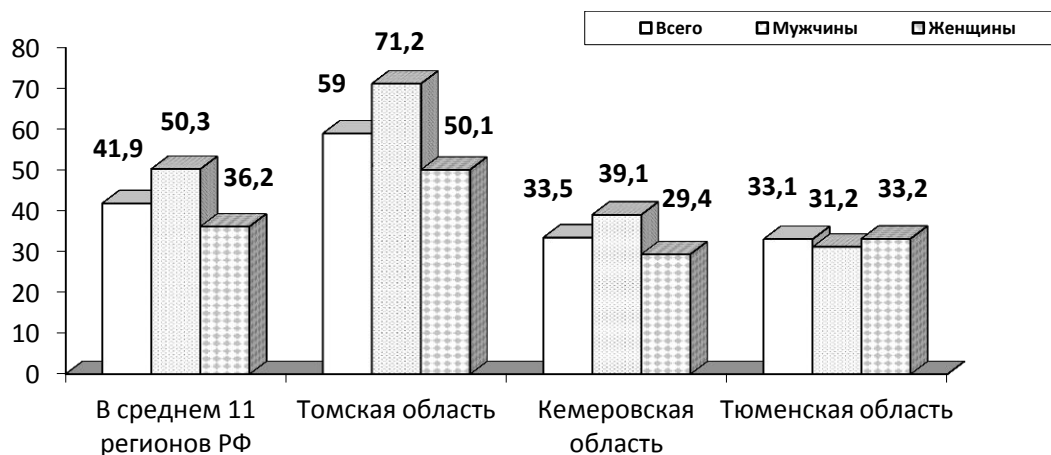


Рисунок 112 – Распространенность недостаточного потребления свежих овощей и фруктов у взрослого населения г. Томска в сравнительном аспекте (ЭССЕ-РФ)

Обследованная нами популяция характеризовалась неблагоприятным профилем в отношении данного фактора риска. И мужчины, и женщины демонстрировали высокие показатели распространенности недостаточного потребления свежих овощей и фруктов. Этот показатель был выше относительно такового по 11 регионам страны, а также в сравнении с городами, близкими по климато-географическому положению. Этот факт стал несколько неожиданным, так как обследованная популяция характеризуется в среднем довольно высоким образовательным цензом. Ей соответственно более доступны источники информации о принципах здорового питания как протективного фактора в отношении развития ССЗ. В нашем исследовании более высокой распространенностью недостаточного потребления свежих овощей и фруктов характеризовались лица молодого и среднего возраста, и лица с низким уровнем образования. Выявленные закономерности по данному ФР ССЗ свидетельствуют о том, что соответствующему риску подвергается большая часть обследованного населения. По оценкам ВОЗ, около 1/3 всех ССЗ возникают из-за неправильного питания, которое обычно характеризуется избыточным потреблением животных жиров на фоне недостаточного потребления фруктов и овощей. Многочисленные исследования [528] подтверждают роль употребления овощей и фруктов в снижении риска развития ССЗ и онкологических заболеваний. Регулярное потребление овощей и фруктов в рекомендованных объемах ассоциируется со снижением риска смерти на 42% [529].

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость присутствия в рационе человека рыбы и морепродуктов. В метаанализах показано, что регулярное потребление рыбы не реже 2 раз в неделю ассоциировано со снижением риска смерти от ишемической болезни сердца и инсульта на 23-38 и 18-31% соответственно [530].

На рисунке 113 представлена распространенность недостаточного потребления рыбы и морепродуктов в обследованной популяции в сравнительном аспекте.

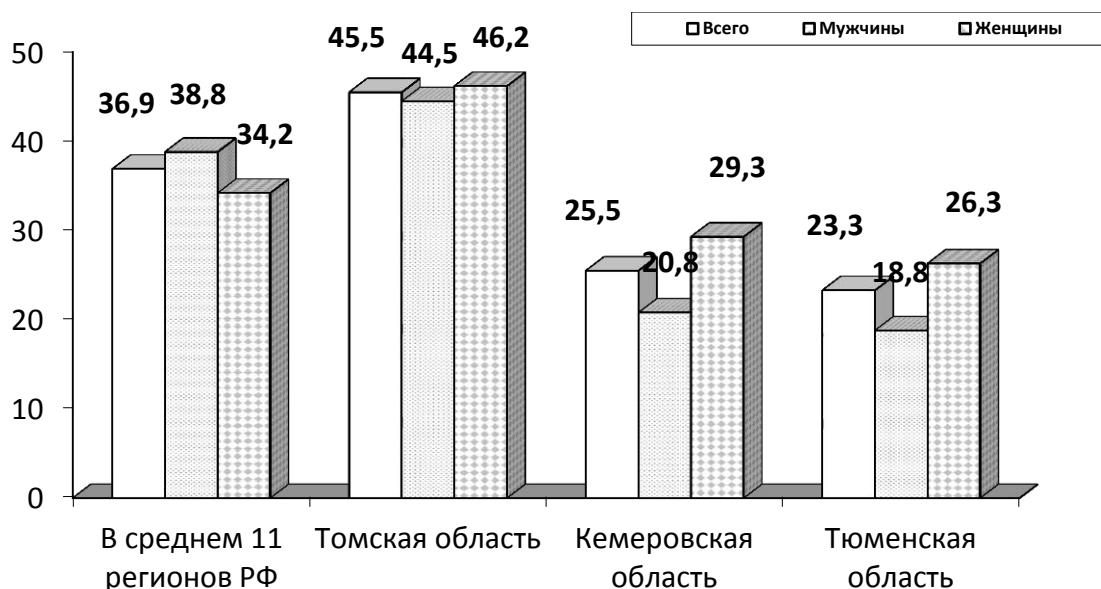


Рисунок 113 – Распространенность недостаточного потребления рыбы и морепродуктов у взрослого населения г. Томска в сравнительном аспекте (ЭССЕ-РФ)

В регионах—участниках исследования ЭССЕ недостаточное потребление рыбы выявлено у 36,9% россиян, у мужчин несколько чаще, чем у женщин (38,8 и 34,2% соответственно, $p < 0,005$). Проведенное нами исследование у взрослого населения г. Томска показало, что почти половина мужчин и женщин (44,5 и 46,2% соответственно) употребляют морепродукты и рыбу реже 2 раз в неделю. И эти показатели хуже, чем в среднем по всем центрам ЭССЕ-РФ и также у населения двух соседних административных территорий - Кемеровской и Тюменской областей. При анализе возрастных градиентов распространенности недостаточного потребления рыбы также оказалось, что наибольшая частота этого фактора встречается в молодом и среднем возрасте ($p < 0,05$). Отмечена обратная связь с уровнем образования – чем он выше, тем меньше доля лиц, потребляющих в пищу мало рыбы ($p < 0,05$), однако этот градиент был в основном обусловлен различиями частоты недостаточного потребления рыбы в

зависимости от уровня образования женщин. Таким образом, недостаточное потребление рыбы также оказалось распространенным фактором риска ССЗ в томской популяции.

Следующий ФР, который подлежал изучению, – это избыточное потребление соли. Существуют убедительные доказательства ассоциации между избыточным употреблением соли (>5 г/сут) и риском развития ССЗ. Заболевания, связанные с избыточным употреблением соли, обуславливают в мире до 3,1 млн случаев смерти в год [531]. Ряд эпидемиологических исследований [531] показал, что снижение потребления соли вызывает снижение артериального давления на популяционном уровне.

На рисунке 114 представлена распространенность избыточного потребления соли в обследованной популяции в сравнительном аспекте.

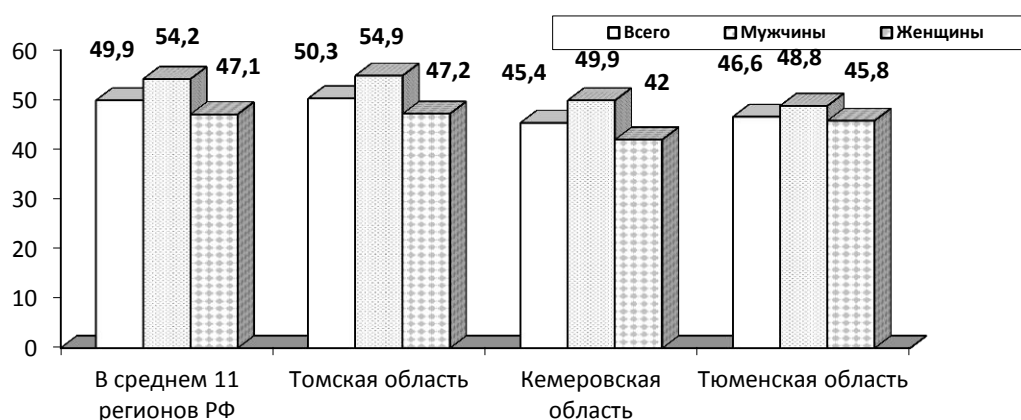


Рисунок 114 – Распространенность избыточного потребления соли у взрослого населения г. Томска в сравнительном аспекте (ЭССЕ-РФ)

Половина (49,9%) обследованных лиц по программе ЭССЕ потребляют избыточное количество соли, причем у мужчин избыточное потребление соли встречается чаще, чем у женщин (54,2 и 47,1% соответственно). Результаты, полученные у населения г. Томска были практически идентичны таковым в среднем по 11 регионам РФ, и в тоже время выше, чем у населения соседних регионов. Возрастные градиенты избыточного потребления соли оказались невыраженными, в то время как образовательные — достаточно четкими, наименьшая распространенность избыточного потребления соли выявлена у лиц с высшим образованием ($p < 0,05$).

На рисунке 115 представлена ситуация в сравнительном аспекте в отношении потребления алкоголя представителями обследованной популяции. Согласно полученным данным, обследованное население преимущественно потребляет алкоголь в умеренных количествах (85,8% женщин и 72,1% мужчин), распространенность избыточного

потребления алкоголя составила всего 3,3% у женщин и 11,3% у мужчин. При сравнительном анализе обращает на себя внимание тот факт, что избыточное потребление алкоголя у мужчин в нашем случае было выше, чем в среднем среди участников исследования из 11 регионов ($p < 0,05$). При оценке этого показателя в разных возрастных группах показано, что наибольшая доля избыточно потребляющих алкоголь среди мужчин и женщин приходится на молодой и средний возраст ($p < 0,05$). Среди мужчин чаще избыточно потребляют алкоголь лица 35-44 лет, среди женщин — 25-44 лет. Доля лиц, употребляющих алкоголь в малых количествах, снижается при повышении уровня образования, а употребляющих умеренно — возрастает, однако четкого градиента характеристик потребления алкоголя в зависимости от уровня образования не выявлено.

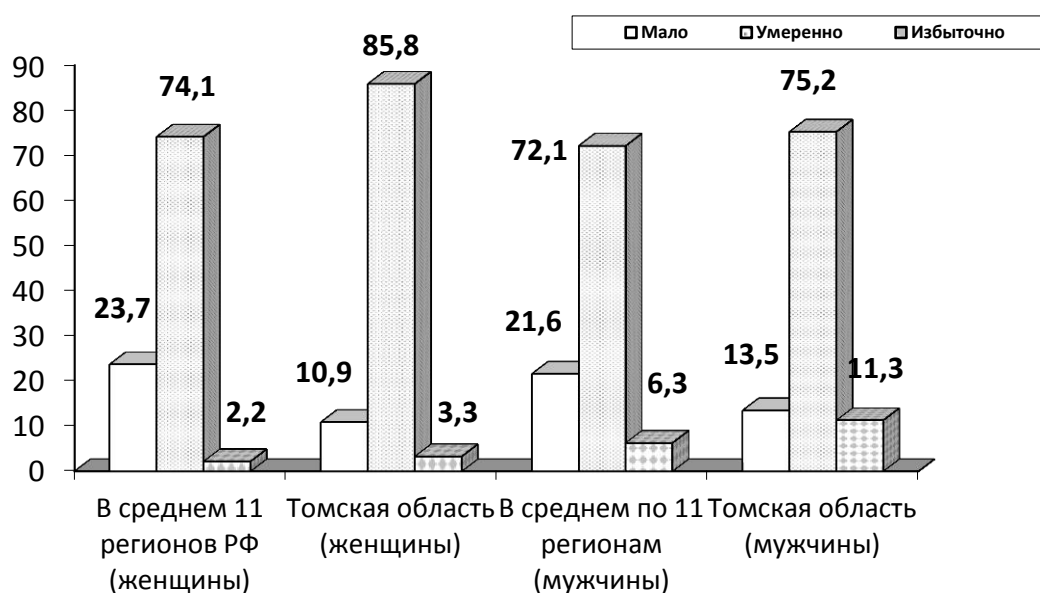


Рисунок 115 – Уровень потребления алкоголя у взрослого населения г. Томска в сравнительном аспекте

Известно, что из всех случаев смерти, связанных с потреблением алкоголя, на болезни сердечно-сосудистой системы приходится 14% [532], а избыточное потребление алкоголя сопряжено со значительным повышением риска смерти в российской популяции [533].

Результаты недавно опубликованного проспективного исследования D. Zaridze и соавт. [533] показали, что, несмотря на флюктуации частоты и объемов потребления алкоголя, получаемые при опросах, избыточное потребление алкоголя, выявляемое этим методом в российской популяции, является прогностически неблагоприятным, что поддерживает целесообразность его изучения в рамках эпидемиологических исследований.

Таким образом, выполненное нами исследование поведенческих факторов риска ССЗ на популяционном уровне у взрослого населения г. Томска в рамках Национального кооперативного исследования «ЭССЕ-РФ» позволило поставить «популяционный диагноз» в отношении изученных параметров, провести сравнительный анализ с другими территориями и прийти к заключению о том, что выявленная нами эпидемиологическая ситуация является неблагоприятной практически по всем исследованным показателям. Несколько неожиданным стал тот факт, что эта ситуация выявлена в популяции, которая характеризуется относительно большой долей лиц с высоким уровнем образования – до 40% по данным предыдущих популяционных исследований имеют высшее образование. Выявленные закономерности требуют принятия специальных мер в отношении динамического мониторинга исследованных показателей, разработки и внедрения соответствующих информационно-образовательных технологий как на популяционном уровне, так и в группах высокого риска. Кроме того, необходимы меры по формированию научной политики профилактики поведенческих ФР ССЗ у населения г. Томска. Последнее необходимо, чтобы облегчить населению делать ежедневный выбор в пользу здорового образа жизни и эффективно предупреждать и контролировать поведенческие ФР, а также иметь доступ к соответствующим технологиям профилактического консультирования.

9.3 Методика проведения школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники

Выше были представлены характеристики «популяционного диагноза» в отношении ФР ССЗ у взрослого населения г. Томска. Пациенты с ССЗ, которые поступают в клинику НИИ кардиологии Томского НИМЦ, по сути являются в той или иной мере носителями выявленных популяционных закономерностей. Поэтому так важна профилактическая работа и на госпитальном этапе. Важна в целом ее непрерывность, в современных условиях необходим единый непрерывный технологический процесс (научно обоснованный технологический континуум от профилактики до реабилитации), который должен «следовать» за пациентом и эффективно контролировать сердечно-сосудистый континуум развития патологии от факторов риска до тяжёлых осложнений как у отдельного пациента, так и в популяции в целом.

Внедрение новой системы кардиореабилитации в России является одним из наиболее актуальных и перспективных направлений совершенствования кардиологической помощи населению на современном этапе. Важной составляющей этой системы считается направление, ориентированное на активное внедрение информационно-образовательных технологий. Показано, что повышение информированности больных об имеющемся у них заболевании, знание пациентами основ самоконтроля и управления риском приводит к уменьшению осложнений и является экономически выгодным.

Технология «Школа здоровья (ШЗ) для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями» направлена на повышение приверженности пациентов выполнению врачебных рекомендаций по коррекции факторов риска (ФР), лечению и реабилитации. В последние годы активно накапливались данные о положительном влиянии образовательных методик при остром инфаркте миокарда. В то же время имеются ограниченные сведения о проведении ШЗ у пациентов после операций АКШ (МКШ), особенно в раннем послеоперационном периоде. Этому вопросу и был посвящен данный фрагмент работы.

Ранее, в таблице 145, были представлены группы обследованных пациентов. Они были сопоставимы по большинству показателей, при этом важно отметить, что в подавляющем большинстве участники исследования были представлены мужчинами (75,0%) трудоспособного возраста, состоящие в браке (68,0%), треть из них была с высоким образовательным цензом, более половины имели в анамнезе ИМ.

По результатам исходного исследования до обучения в ШЗ выявлена высокая распространенность кардиоваскулярных факторов риска у обследованных пациентов с АКШ, МКШ (таблица 146). Так, АГ зафиксирована более чем у 80% пациентов, дислипидемия (ОХС $>$ 4,5 ммоль/л; ХС ЛНП $>$ 2,5 ммоль/л, ХС ЛВП $<$ 1,1 ммоль/л, ТГ $>$ 1,7ммоль/л) — более чем у 90%, ожирение — более чем у 45,0% обследованных в обеих группах. Сахарным диабетом страдали 68,0% и 61,0%, курили 46,0 и 43,0% пациентов, как в группе вмешательства, так и в группе сравнения. Клинически значимая тревога была выявлена в 28,0% и 25,0% случаев, выраженная депрессия — в 18,4 % и 15,4 случаев среди пациентов групп вмешательства (*Школа АКШ*) и сравнения соответственно.

Таблица 146 – Кардиоваскулярные факторы риска у пациентов на момент включения в исследование

Показатели	Школа АКШ n=103	Группа сравнения n=84	p
АГ, %	85,4	82,1	0,54
САД мм рт. ст.	121,3±6,9	120,5±6,7	0,4
ДАД мм рт. ст.	77,2±4,2	76,7±4,3	0,4
Сахарный диабет, %	67,9	60,7	0,3
ИМТ, кг/м ²	29,7±4,7	30,3±4,9	0,4
Ожирение (ИМТ ≥30кг/м ²), %	48,5	46,4	0,8
Липидный спектр			
ОХС, ммоль/л	4,84±1,15	5,05±1,21	0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,22±0,87	3,35±0,94	0,3
ЛПВП, ммоль/л	1,01±0,2	0,97±0,23	0,2
ТГ, ммоль/л	1,74±0,76	1,85±0,77	0,3
Окружность талии, см	102,3±2,0	102,61±2,1	0,3
Гликемия натощак, ммоль/л	6,34±1,57	6,07±1,49	0,2
Курение, %	45,6	42,8	0,7
Тревога (HADS-A) ≥11 баллов, %	28,1	25,0	0,7
Депрессия (HADS-D) ≥11 баллов, %	18,4	15,4	0,6

Примечание - АГ - артериальная гипертензия; САД - систолическое артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление; ИМТ - индекс массы тела; ОХС – общий холестерин крови; ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛПВП - холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Динамика уровня знаний у пациентов за период наблюдения представлена в таблице 147. Исходный уровень информированности пациентов в обеих группах был практически одинаков.

Таблица 147 – Динамика уровня информированности пациентов об имеющемся заболевании и ФР ССЗ

Группа	Уровень информированности, в баллах (M±m)				
	1 визит Исходно	Сразу после обучения	2 визит (3 месяца)	3 визит (6 месяцев)	4 визит (12 месяцев)
Школа АКШ	29,2±5,0	42,3±6,2**	38,0±5,9**	36,1±5,8**	34,6±5,4**
Группа сравнения	28,6±5,4	-	28,1±5,5 [#]	27,9±5,5 [#]	27,1±5,3 [#]

Примечание - ** - p<0,01 - по сравнению с исходным уровнем, [#] - p<0,05 для межгрупповых различий

В результате предложенной методики обучения уровень информированности повысился в группе вмешательства (Школа АКШ) на 45% ($p<0,01$) с 29,2 до 42,3 балла, но через 3 мес. наблюдения наметилась тенденция к снижению этого показателя, а через 12 мес. отмечалось статистически значимое снижение на 14% ($p<0,01$) по сравнению с уровнем информированности зафиксированным сразу после обучения ($p<0,05$). Несмотря на имеющееся снижение уровня информированности в группе вмешательства через 12 мес., он тем не менее был выше исходного ($p<0,05$) в группе вмешательства и статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p<0,05$). В группе сравнения уровень информированности статистически значимо не изменился на протяжении всего периода наблюдения.

В отношении навыков самопомощи в случае возникновения приступов стенокардитического характера исходно знали, что вызывать бригаду скорой помощи необходимо, если приступ болей в груди не купируется >20 мин, лишь 16,0% пациентов – 9,0% (Школа АКШ) и 15,4% (группа сравнения), соответственно. После реализации технологии обучения пациентов в Школе АКШ давали правильный ответ 95,1% представителей группы вмешательства, через 12 мес. 89,3% (92 человека, $p<0,05$). В группе сравнения через год наблюдения этот показатель не превысил 18%.

Предложенная технология обучения в Школе АКШ сопровождалась лучшим контролем АД, липидного спектра крови за весь период наблюдения (таблица 148).

Таблица 148 – Динамика кардиоваскулярных факторов риска ($M\pm m$)

Показатели	Школа АКШ (n = 103)				Группа сравнения (n = 84)			
	1 визит исходно	2 визит 3 мес	3 визит 6 мес	4 визит 12 мес	1 визит исходно	2 визит 3 мес	3 визит 6 мес	4 визит 12 мес
Целевое АД, %	77,6	75,7	74,8	68,9*	72,6	58,3	50,0**	46,4 ₇ * *
ОХС, ммоль/л	4,84±1,15	4,52±1,06	4,61±1,07	4,7±1,1 2	5,05±1,21	5,2±1,15	5,2±1,13	5,23±1 ,17
ХС ЛНП, ммоль/л	3,22±0,87	2,9±0,83	2,99±0,85	3,1±0,8 8	3,35±0,94	3,4±0,91	3,47±0,97	3,4±0, 94
ХС ЛВП, ммоль/л	1,01±0,2	0,99±0,2	1,04±0,2	1,05±0, 2	0,97±0,23	0,96±0,21	0,99±0,2	0,99±0 ,2
ТГ, ммоль/л	1,74±0,76	1,59±0,7	1,59±0,7	1,64±0, 75	1,85±0,77	1,77±0,76	1,84±0,77	1,89±0 ,8
Курение, %	45,6	35,9**	38,8**	39,8*	42,8	40,4	41,4	42,8 ₇
ИМТ, кг/м ²	29,7±4,7	27,0±4,5	29,6±4,6	29,8±4, 7	30,3±4,7	30,8±4,9	30,2±4,8	30,1±4 ,5
ОТ, см	102,3±2,0	97,3±2,1 ₇	98,1±2,0	99,8±2, 1	102,3±2,0	102,9±2,0	102,4±2,0	103,3± 2,1

Примечание - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, по сравнению с исходным уровнем; † $p < 0,05$ для межгрупповых различий

После обучения в Школе АКШ тенденция к снижению пациентов с целевым уровнем АД ($<140/90$ мм рт. ст. и $<140/85$ мм рт. ст. для больных с СД) достигла статистической значимости только к 12 месяцам наблюдения (через 6 мес. — 74,8%, через 12 мес. — 68,9%, $p < 0,05$). В группе сравнения уже через 6 месяцев наблюдения число больных АГ, достигших целевых уровней АД, снизилось до 50,0% ($p < 0,01$), а через 12 мес. вообще уменьшилось до 46,4% ($p < 0,01$), что статистически значимо различалось с группой вмешательства. Также в группе вмешательства отмечалась более выраженная положительная динамика показателей липидного спектра крови, ОТ, отказа от курения. Различия между группами сохранялись статистически значимыми в течение всего периода наблюдения.

Оценка приверженности пациентов к медикаментозной терапии, назначенной врачом, показала, что до поступления в кардиохирургический стационар только 70,8% больных в Школе АКШ и 69% ($p > 0,05$) в группе сравнения, соответственно, постоянно принимали лекарственные препараты. Через 3 мес. после выписки на амбулаторный этап лечения пациенты, прошедшие обучение в Школе АКШ, следовали рекомендациям врача, принимая в полном объеме назначенную терапию в 97,1% случаев ($p < 0,001$). В течение 12 мес. наблюдения число таких пациентов несколько уменьшилось, тем не менее к концу периода наблюдения 82,2% больных группы вмешательства принимали назначенную терапию ($p < 0,01$). В группе сравнения статистически значимой динамики обсуждаемого показателя выявлено не было.

Динамика показателей психологического статуса пациентов в исследуемых группах за весь период исследования отражена на рисунках 116 и 117.

Исходно частота тревожной и депрессивной симптоматики была сопоставима в обеих группах (таблица 146.).

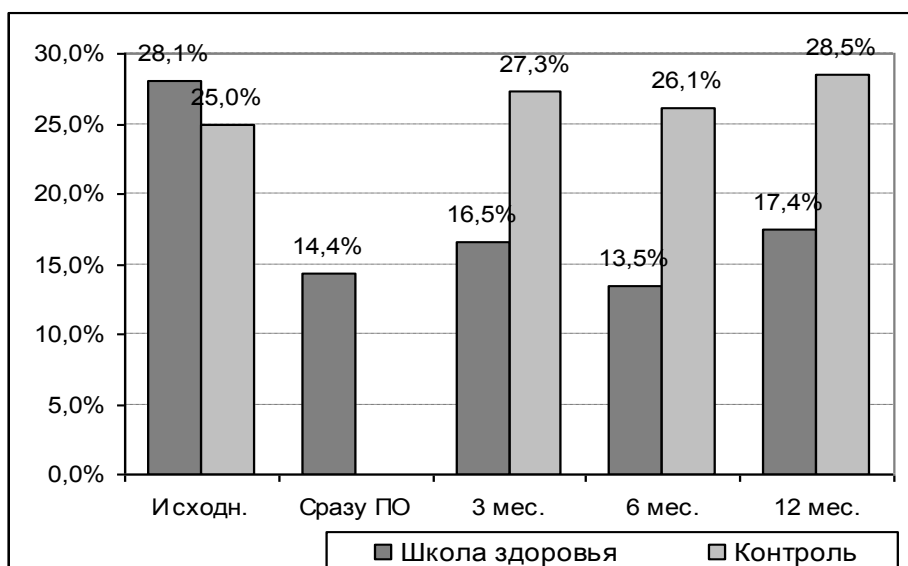


Рисунок 116 –« Динамика уровня тревоги за 12 месячный период наблюдения в Школе АКШ и группе сравнения



Рисунок 117 – Динамика депрессии за 12 месячный период наблюдения в Школе АКШ и группе сравнения

В основной группе суммарная оценка по шкале тревоги HADS-A через 6 мес. снизилась с $9,35 \pm 0,38$ до $7,07 \pm 0,39$ балла ($p < 0,05$), по шкале депрессии — с $7,36 \pm 0,50$ до $6,13 \pm 0,46$ балла ($p < 0,02$), к концу исследования отмечалось некоторое, статистически не значимое, увеличение показателей по обеим шкалам. Тем не менее, в группе вмешательства уменьшилось число пациентов с клинически значимой тревожной и депрессивной симптоматикой. Число пациентов с клинически выраженной тревогой уменьшилось в 1,6 раза: с 28,1% до 17,4%. Это уменьшение сохранялось на всем

протяжении периода наблюдения. Несмотря на то что в группе Школы АКШ исходно оказалось больше пациентов с клинически значимой депрессивной симптоматикой, через 3 мес. после обучения число таких пациентов сократилось с 18,4% до 8,7%, а к концу года наблюдения - до 10,6%. В группе сравнения напротив наметилась тенденция к повышению данного показателя, которая сохранялась на протяжении всего период наблюдения и чрез 12 мес. превысила исходный показатель на 15,0%. С учетом негативного влияния на прогноз ИБС тревожной и депрессивной симптоматики описанная выше динамика психологического статуса пациентов, прошедших обучение в Школе АКШ, представляется заслуживающей особого внимания.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что предложенная технология обучения в Школе здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах (школа АКШ), в условиях специализированной клиники, повышает уровень знаний о заболевании, вторичной профилактике и реабилитации, а также их спешное применение пациентом в повседневной жизни, что способствует коррекции кардиоваскулярных факторов риска, позитивной динамике психологического статуса, повышает приверженность к лечению на амбулаторном этапе.

Заключение

Таким образом, выполненный цикл работ на популяционном уровне (организованная и неорганизованная популяции) и в группе высокого риска (пациенты после операций АКШ/МКШ) позволил поставить своеобразный «популяционный диагноз». В целом выявлен неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска во всех группах обследованного населения. Показана роль социального градиента в формировании популяционных закономерностей распространения ФР ССЗ. Оценена потребность в профилактике ССЗ и их ФР и необходимость внедрения профилактических технологий на популяционном уровне и в группах высокого риска. Предложена новая медицинская технология «Методика проведения школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники». Ее применение в клинической практике является инструментом для обеспечения позитивной динамики целого ряда клинических и психологических показателей, повышения уровня информированности пациентов в отношении знаний о своем заболевании и его осложнениях, навыков самоконтроля и

коррекции кардиоваскулярных ФР, что в свою очередь повышает приверженность к лечению и реабилитации в том числе и на амбулаторном этапе.

Организованная популяция лиц умственного труда характеризуется высокой частотой встречаемости отдельных компонентов метаболического синдрома (абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гипергликемии, гипертриглицеридемии) с формированием негативного возрастного тренда. Более высокая распространенность отдельных компонентов и кластеров метаболического синдрома в обследованной группе населения ассоциируется с такими параметрами социального градиента как семейное положение «замужем/гражданский брак» (абдоминальное ожирение – гипохолестеринемия липопротеидов высокой плотности – гипергликемия); умеренный уровень дохода (большинство гипертриглицеридсодержащих кластеров МС). В обследованной популяции установлена отрицательная корреляция кластеров метаболического синдрома с физической активностью. Выявленные закономерности демонстрируют необходимость разработки технологий по управлению сердечно-сосудистых риском с учетом популяционных закономерностей. У педагогов СОШ апробирована профилактическая технология в формате Школы здоровья на рабочем месте, получены предварительные позитивные результаты. В целом данные профилактического обследования педагогов СОШ г. Томска демонстрируют необходимость дальнейшего проведения диагностических и информационно-профилактических мероприятий в этой группе населения по активному выявлению поведенческих и кардиометаболических факторов риска и их направленной коррекции.

Обследование сибирской неорганизованной взрослой городской популяции (на модели г. Томска) в рамках кооперативного исследования «ЭССЕ-РФ» позволило оценить истинную распространенность поведенческих ФР ССЗ. Получен большой объем ценной информации, которая может быть использована для решения различных задач как внутри системы здравоохранения, так и за ее пределами. Поведенческие ФР — это межсекторальная проблема, их эффективная коррекция требует скоординированных усилий разных участников: государственных структур и работодателей, общественных и религиозных организаций, а органы здравоохранения должны выступать инициатором в организации профилактики в стране. Поведенческие ФР - это значимый ресурс снижения смертности в российской популяции, поскольку их распространенность высока. Сравнительный анализ полученных данных у населения г. Томска в сравнительном аспекте с другими участниками проекта ЭССЕ-РФ показал, что у томичей по ряду

показателей эпидемиологическая ситуация была хуже. Остается достаточно высокой частота курения, особенно у мужчин, а также в молодых возрастных группах обеих гендерных групп. Необходим дальнейший мониторинг этого показателя на популяционном уровне и внедрение как популяционных мер профилактики, так и технологий профилактического консультирования в группах высокого риска. В отношении нерационального питания и низкой физической активности (НФА) ситуация также неблагоприятна, распространенность этих ФР нарастает в популяции по сравнению с ранее выполненными исследованиями, о чем свидетельствуют данные научной литературы. Настораживает тот факт, что наибольшая частота нерационального питания и НФА выявлена среди лиц молодого и среднего возраста, что в будущем при отсутствии эффективной коррекции трансформируется в увеличение сердечно-сосудистого риска, а также риска развития других хронических неинфекционных заболеваний. Выявленные закономерности демонстрируют необходимость системного подхода к коррекции поведенческих ФР, который должен включать как популяционные меры, так и меры в первичном звене здравоохранения. Выраженная географическая вариабельность поведенческих ФР обуславливает необходимость разработки региональных профилактических программ, а результаты исследования ЭССЕ-РФ могут быть использованы при определении приоритетов профилактики и планирования программ конкретных регионов [534].

Разработанная нами методика проведения Школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники способна повысить эффективность реабилитационных мероприятий на госпитальном этапе, а также подготовить пациентов к грамотной самопомощи. Все указанное позволяет сформировать основу для дальнейшей успешной медико-социальной реабилитации на амбулаторном этапе лечения. Полученные результаты демонстрируют целесообразность включения образовательной методики «Школа здоровья» в программу реабилитации на стационарном этапе с целью повышения ее эффективности у пациентов, перенесших высокотехнологические вмешательства на коронарных артериях. Использование предложенной методики в клинической практике служит инструментом для обеспечения позитивной динамики целого ряда клинических и психологических показателей, повышения уровня информированности пациентов в отношении знаний о своем заболевании и его осложнениях, навыков самоконтроля и коррекции сердечно-сосудистых ФР, что в свою очередь позволит повысить

приверженность к лечению и обеспечит в дальнейшем благоприятное течение послеоперационного периода у пациентов с АКШ, МКШ на амбулаторном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для достижения поставленной цели выполнены клинико-лабораторные, инструментальные исследования и эпидемиологические исследования. Некоторые исследования зарегистрированы на сайте ClinicalTrials.gov, с присвоением идентификационного номера. Полученные новые знания, позволили формировать новые гипотезы для новых медицинских технологий, которые прошли клиническую апробацию в современной высокотехнологичной кардиологической клинике. В конечном итоге разработана 31 новая медицинская технология.

Представлены результаты разработок и апробации методик определения показателей резерва миокардиального кровотока, с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ, а так же критерии оценки резерва коронарного кровотока при трансторакальной доплерографии. Изложены новые данные о биомеханике сердца у разновозрастной категории здоровых и больных. Определены аналитические показатели использования добутаминового теста в диагностике коронарных стенозов, в оценке раннего прогноза после кардиохирургических вмешательств. Апробирована новая методика тромболитической терапии отечественным тромболитиком фортелизином. Предложен оригинальный протокол инфузии инсулина для коррекции гипергликемии при инфаркте миокарда. Установлено, что особенностью патогенеза острой декомпенсации ХСН является сочетание ишемии миокарда и воспаления в ткани сердца. Выявлена высокая диагностическая точность МРТ сердца с контрастированием в дифференциальной диагностике миокардита у этой категории больных. По данным МР-томографии с парамагнитным контрастным усилением артериальной стенки определены маркеры, позволяющие разрабатывать подходы к прогнозированию осложнений патологии нисходящей аорты. Выявлено, что носительство аллеля 681А полиморфизма G681А гена CYP2C19 связано с повышенной степенью агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, на фоне терапии клопидогрелом и АСК. Предложена модель для прогнозирования повышенной регионарной артериальной жесткости, отражающей сохранение высокого остаточного сердечно-сосудистого риска в ходе медикаментозного снижения холестерина липопротеинов низкой плотности.

Установлено, что у большинства пациентов с ФЕЖС через год после ТКПС и у детей с ДКМП, имевших ФК II СН по NYHA, выявляются повышенные уровни ЭТ-1, что свидетельствует о наличии ЭД вне зависимости от этиопатогенеза ее возникновения.

Предложена методика коррекции сниженной вариабельности ритма сердца у больных с хронической ИБС (перенесших острый инфаркт миокарда) в сочетании с депрессией.

Получены новые данные о закономерностях развития хронического субклинического воспаления. Разработан способ оценки инсулин-опосредованной регуляции функциональной активности Th17-лимфоцитов.

Разработаны многофакторные прогностические модели риска развития летального исхода, повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторных ИМ, госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН и/или обострения ИБС, НРС), в том числе с учетом приверженности лечению, у пациентов разных возрастных групп.

Выполнены одномоментные эпидемиологические исследования в организованной и неорганизованных популяциях взрослого городского населения на модели г. Томска. Определен «популяционный диагноз», выделены приоритеты профилактики на уровне популяции и в группах высокого риска. Оценена возможность проведения профилактической технологии «Школа Здоровья» на рабочем месте у лиц умственного труда. Усовершенствована методика проведения Школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники.

Результаты исследований представлены в 57 статьях, 6 патентах, 7 методических рекомендаций, 1 монография.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Ueno Y., Nakamura Y., Takashima H., Kinoshita M., Soma A. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the right coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography: Comparison with intracoronary doppler guidewire // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2002. – V. 15, No. 10. – P. 1074-1079.
2. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2005. – V. 3. – P. 8. doi:10.1186/1476-7120-3-8.
3. Rigo F., Cortigiani L., Pasanisi E., et al. The additional prognostic value of coronary flow reserve on left anterior descending artery in patients with negative stress echo by wall motion criteria. A Transthoracic Vasodilator Stress Echocardiography Study // *Am. Heart J.* – 2006. – V. 151, No. 1. – P. 124-130.
4. Rigo F., Sicari R., Gherardi S., Djordjevic-Dikic A., Cortigiani L., Picano E. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo // *Eur. Heart J.* – 2008. – V. 29, No. 1. – P. 79–88.
5. Meimoun P., Sayah S., Luyckx-Bore A. et al. Comparison between non-invasive coronary flow reserve and fractional flow reserve to assess the functional significance of left anterior descending artery stenosis of intermediate severity // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24. – P. 374-381.
6. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, No. 11. – P. 991-1001.
7. Ruscazio M., Montisci R., Colonna P. et al. Detection of coronary restenosis after coronary angioplasty by contrast-enhanced transthoracic echocardiographic Doppler assessment of coronary flow velocity reserve // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – V. 40, No. 5. – P. 896–903.
8. Pizzuto F., Voci P., Mariano E., Puddu P.E., Chiavari P.A., Romeo F. Noninvasive coronary flow reserve assessed by transthoracic coronary. Doppler ultrasound in patients with left anterior descending coronary artery stents // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – V. 91, No. 5. –P. 522-526.
9. Baumgart D., Haude M., Liu F., et al. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization // *Am. Heart J.* – 1998. – V. 136, No. 1. – P. 136-149.

10. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S., et al. Prognostic effect of coronary flow reserve in women versus men with chest pain syndrome and normal dipyridamole stress echocardiography // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106. – P. 1703-1708.
11. Cortigiani L., Rigo F., Sicari R., Gherardi S., Bovenzi F., Picano E. Prognostic correlates of combined coronary flow reserve assessment on left anterior descending and right coronary artery in patients with negative stress echocardiography by wall motion criteria // *Heart.* – 2009. – V. 95, No. 17. – P. 1423-1428.
12. Picano E., Molinaro S., Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echo: a meta-analysis [Electronic resource] // *Cardiovasc. Ultrasound.* – 2008. – Vol. 6. – URL: <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/6/1/30>.
13. Picano E., Sicari R., Vagra A. Dipyridamole stress echocardiography // *Cardiol. Clin.* 1999. Vol. 17(3). – P. 481-499.
14. Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Оценка фракционного резерва коронарного кровотока// *Кардиология.* – 2012. – №. 8. – С. 66-71.
15. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D., Voigt J.U., Zamorano J.L.; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 9, No. 4. – P. 415-37.
16. Courtis J., Rodés-Cabau J., Larose E., Potvin J.M., Déry J.P., Larochellière R.D., Côté M., Cousterousse O., Nguyen C.M., Proulx G., Rinfret S., Bertrand O.F. Usefulness of coronary fractional flow reserve measurements in guiding clinical decisions in intermediate or equivocal left main coronary stenoses // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103, No. 7. – P. 943-9.
17. Saraste M., Koskenvuo J.W., Knuuti J., et al. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography // *Clin. Physiol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 114-122.
18. Youn H.J., Foster E. Demonstration of coronary artery flow using transthoracic Doppler echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17, No. 2. – P. 178-85.
19. Врублевский А.В., Бощенко А.А., Карпов Р.С. Чреспищеводное и трансторакальное ультразвуковое исследование коронарных артерий в диагностике атеросклероза и оценке коронарного резерва // *Кардиология.* – 2005.– № 11. – С. 83–93.
20. Врублевский А.В., Бощенко А.А., Ицкович И.Э., Рыжкова Д.В., Карпов Р.С., Трофимова Т.Н., Тютин Л.А. Современные методы неинвазивной визуализации

коронарных артерий в диагностике коронарного атеросклероза // Кардиология. – 2007. – № 7. – С. 83–93.

21. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Высокочастотная трансторакальная эхокардиография в диагностике хронических окклюзий магистральных коронарных артерий // Кардиология. – 2008. – № 6. – С. 11–18.

22. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий: методические аспекты, возможности, ограничения, ламинарный и турбулентный коронарный кровоток // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 60–75.

23. Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Karpov R.S. Transthoracic echocardiography in the detection of chronic total coronary artery occlusion // Eur. J. of Echocardiography. – 2009. – Vol. 1, No. 10. – P. 62–68.

24. Карпов Р.С., Бощенко А.А., Врублевский А.В. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий // Доктор. Ру. – 2013. – № 2 (80). – С. 16-25.

25. Caiati C., Montaldo C., Zedda N., et al. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler // Circulation. – 1999. – Vol. 99, No. 6. – P. 771–778.

26. Joutsiniemi E., Saraste A., Pietilä M., et al. Resting coronary flow velocity in the functional evaluation of coronary artery stenosis: study on sequential use of computed tomography angiography and transthoracic Doppler echocardiography // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol. 13, No. 1. – P. 79-85.

27. Vegsundvåg J., Holte E., Wiseth R., Hegbom K., Hole T. Coronary flow velocity reserve in the three main coronary arteries assessed with transthoracic Doppler: a comparative study with quantitative coronary angiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24, No. 7. – P. 758-767.

28. Voci P., Pizzuto F. Coronary flow: the holy grail of echocardiography? // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 107, No. 9. – P. 1329-1332.

29. Takeuchi M., Ogawa K., Wake R., et al. Measurement of coronary flow velocity reserve in the posterior descending coronary artery by contrast-enhanced transthoracic Doppler echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004. – V. 17, No. 1. – P. 21-27.

30. Auriti A., Pristipino Ch., Cianfrocca C., et al. Distal left circumflex coronary artery flow reserve recorded by transthoracic Doppler echocardiography: a comparison with Doppler-wire // *Cardiovasc. Ultrasound* – 2007. – Vol. 5. – P. 22. doi:10.1186/1476-7120-5-22.
31. Ширинская, О.Г. Поражение коронарных артерий у детей с синдромом Кавасаки в остром периоде и при динамическом наблюдении : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Г. Ширинская. – М., 2011. – 26 с.
32. Krzanowski M., Bodzon W., Brzostek T., et al. Value of transthoracic echocardiography for the detection of high-grade coronary artery stenosis: prospective evaluation in 50 consecutive patients scheduled for coronary angiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2000. – Vol. 13. – P. 1091-1099.
33. Anjaneyulu A., Raghu K., Chandramukhi S. et al. Evaluation of left main coronary artery stenosis by transthoracic echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21, No. 7. – P. 855-860.
34. Johnson E.L., Yock P.G., Hargrave V.K., et al. Assessment of severity of coronary stenoses using a Doppler catheter. Validation of a method based on the continuity equation // *Circulation.* – 1989. – Vol. 80. – P. 625-635.
35. Hirata K., Watanabe H., Hozumi T., et al. Simple detection of occluded coronary artery using retrograde flow in septal branch and left anterior descending coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography at rest // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17, No. 2. – P. 108-113
36. Saraste M., Vesalainen R.K., Ylitalo A., et al. Transthoracic Doppler echocardiography as a noninvasive tool to assess coronary artery stenoses – a comparison with quantitative coronary angiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18, No. 6. – P. 679-685.
37. Tokai K., Watanabe H., Hirata K., et al. Noninvasive assessment of myocardial ischemia in the left ventricular inferior regions by coronary flow reserve measurement using transthoracic doppler echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2003. – Vol. 16. No. 12. – P. 1252-1257.
38. Kakuta K., Dohi K., Yamada T., et al. Comparison of coronary flow velocity reserve measurement by transthoracic doppler echocardiography with 320-row multidetector computed tomographic coronary angiography in the detection of in-stent restenosis in the three major coronary arteries // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110. – P. 13–20.

39. Fukuda S., Shimada K., Maeda K., et al. Circadian variation in coronary flow velocity reserve and its relation to α 1-sympathetic activity in humans // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 157, No. 2. – P. 216-220.
40. Matsumura Y., Hozumi T., Watanabe H., et al. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1389-1393.
41. Lowenstein J., Tiano C., Marquez G., Presti C., Quiroz C. Simultaneous analysis of wall motion and coronary flow reserve of the left anterior descending coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography during dipyridamole stress echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2003. – Vol. 16, No. 6. – P. 607-613.
42. Nohtomi Y., Takeuchi M., Nagasawa K., et al. Simultaneous assessment of wall motion and coronary flow velocity in the left anterior descending coronary artery during dipyridamole stress echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2003. – Vol. 16, No. 5. – P. 457-463.
43. Chammas E., Dib C., Rahhal M., et al. Noninvasive assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery by transthoracic echocardiography before and after stenting // *Echocardiography.* – 2007. – Vol. 24, No. 8. – P. 789-794.
44. Citro R., Voci P., Pizzuto F. et al. Clinical value of echocardiographic assessment of coronary flow reserve after left anterior descending coronary artery stenting in an unselected population // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2008. – Vol. 9, No. 12. – P. 1254-1259.
45. Hirata K., Watanabe H., Otsuka R., et al. Noninvasive diagnosis of restenosis by transthoracic Doppler echocardiography after percutaneous coronary intervention: comparison with exercise TI-SPECT // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 19, No. 2. – P. 165-171.
46. Hyodo E., Hirata K., Hirose M., et al. Detection of restenosis after percutaneous coronary intervention in three major coronary arteries by transthoracic doppler echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23. – P. 553-559.
47. Kern M.J., Puri S., Bach R.G. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary stenting in patients: role of relative coronary reserve to assess potential mechanisms // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 2491-2498.
48. Lethen H., Tries H. P., Brechtken J., Kersting S., Lambertz H. Comparison of transthoracic Doppler echocardiography to intracoronary Doppler guidewire measurements for assessment of coronary flow reserve in the left anterior descending artery for detection of restenosis after coronary angioplasty // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91, No. 4. – P. 412-417.

49. Pavlovic S., Sobic-Saranovic D., Djordjevic-Dikic A., et al. Comparative utility of gated myocardial perfusion imaging and transthoracic coronary flow reserve for the assessment of coronary artery disease in patients with left bundle branch block // Nucl. Med. Commun. – 2010. – Vol. 31, No. 4. – P. 334-340.
50. Усов В.Ю., Максимова А.С., Плотников М.П., Козлов Б.Н., Квач И.С., Свербеева М.Г., Трубачева И.А., Алифирова В.М. Прогностическое значение МРТ аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением в отношении осложнений атеросклероза аорты // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № S4. – С. 41-42.
51. Рыбакова М.К., Митьков В.В. Трехмерная и четырехмерная эхокардиография. клинические возможности метода // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 80-84.
52. Тимина И.Е., Калинин Д.В., Чехоева О.А., Кармазановский Г.Г. Ультразвуковое исследование атеросклеротической бляшки в сонных артериях с использованием контрастного препарата // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 5S. – С. 170а.
53. Терновой С.К., Шабанова М.С., Гаман С.А., Меркулова И.Н., Шария М.А. Роль компьютерной томографии в выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных артерий: сопоставление результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 68-79.
54. Ворожцова И.Н., Астанина И.А., Астанин В.В., Шарова И.М., Дудко В.А. Частота и особенности атеросклеротического поражения сонных и бедренных артерий у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2006. – Т. 21, № 3. – С. 15-18.
55. Чамокова Б.Б., Сеницын В.Е. КТ-ангиография в диагностике аномалий коронарных артерий // Лучевая диагностика и терапия. – 2013. – Т. 4, № 2. – С. 10-25.
56. Каюмова М.М., Гафаров В.В. Возможности предупреждения и лечения болезней сердца у мужчин 25-64 лет // Российский Кардиологический журнал. – 2013. – №4 S2(102). – С.65.
57. Никитин Ю.П., Симонова Г.И., Хорева М.А., Воробьев Р.И., Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Осипова И.В., Куперман И.Б. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза // Атеросклероз. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 60-69.

58. Негрей В.Ф. Аневризмы брюшной аорты. Иркутский государственный институт усовершенствования врачей. Иркутск, 2009.
59. Сибгатуллина Ю.С., Киселева О.Ю., Драпкина О.М., Мусина Н.П., Корнеева О.Н. Комаров Р.Н., Ивашкин В.Т. Безболевая форма расслаивающей аневризмы аорты // Российские медицинские вести. – 2014. – Т.19, №4. – С. 69-74.
60. Бобрикова Е.Э. Контрастирование коронарных атеросклеротических поражений при МРТ-исследовании сердца // Медицинская визуализация. – 2013. – №3. – С. 21-27.
61. Усов В.Ю., Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В., Белянин М.Л., Плотников М.П., Кузнецов М.С. Неинвазивная оценка микроваскуляризации каротидных бляшек по данным МРТ сонных артерий с парамагнитным контрастным усилением // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – Т. 31, №3. – С. 39-43.
62. Максимова А.С., Бабокин В.Е., Буховец И.Л., Бобрикова Е.Э., Роговская Ю.В., Лукьяненко П.И., Усов В.Ю. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением как метод визуализации атеросклеротического поражения стенки аорты // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – № 3. – С. 103-107.
63. Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Лукьяненко П.И., Аптекарь В.Д., Плотников М.П., Гусакова А.М., Усов В.Ю. Возможности магнитно-резонансной томографии с парамагнитным усилением в проспективной оценке атеросклеротического процесса в динамике терапии аторвастатином на примере сонных артерий // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 96-101.
64. Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Томск.: СТТ, 2002.
65. Чазов Е.И. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции // Тер.архив. – 1998. – №9. – С.9-16.
66. Gargiulo P., D'Amore C.D., Dellegrottaglie S., et al. Dal miocardio alla placca aterosclerotica: le nuove prospettive dell'imaging in cardiologia. Monaldi // Arch. Chest Dis. – 2011. – Vol. 76, No. 2. – P. 60-65.
67. Magnoni M., Ammirati E., Camici P.G. Non-invasive molecular imaging of vulnerable atherosclerotic plaques // J. Cardiol. – 2015. – Vol. 65, No. 4. – P. 261-269.
68. Лукьяненко П.И., Архангельский В.А., Бабокин В.Е. и др. Возможности визуализации проксимальных отделов коронарного русла при парамагнитном контрастировании на низкопольных томографах // Терапевт. – 2014. – №2. – С. 61-67.

69. Синицын В.Е., Мершина Е.А., Ларина О.М. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кардиомиопатий // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2014. – №1. – С. 54-63.
70. Mavrogeni S., Markousis-Mavrogenis G., Kolovou G. Contribution of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of coronary arteries // World J. Cardiol. – 2014. – Vol. 26? No. 6. – P. 1060-1066.
71. Марков В.А., Вышлов Е.В. Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда. Томск.: STT, 2011. - 230 С.
72. Petraco R., Sen S., Nijjer S., Echavarría-Pinto M., Escaned J., Francis D.P. et al., Fractional flow reserve guided revascularization: practical implications of a diagnostic Gray zone and measurement variability on clinical decisions // J. Am. Coll. Cardiol. Interv. – 2013. – Vol. 6. – P. 222–225.
73. Pijls N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G., Boersma E., Bech J.W., van't Veer M., et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 2105–2111.
74. Tonino P.A., De Bruyne B., Pijls N.H., Siebert U., Ikeno F., van't Veer M., et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention // New England J. of Medicine. – 2009. – Vol. 360. – P. 213–224.
75. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K., 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. 539–42.
76. Leppo J.A., Meerdink D.J. Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium // Circ. Res. – 1989. – Vol. 65. – P. 632–9.
77. Yoshida K., Mullani N., Gould K.L. Coronary flow and flow reserve by PET simplified for clinical applications using rubidium-82 or nitrogen-13-ammonia // J. Nucl. Med. – 1996. – Vol. 37. – P. 1701–12.
78. Hutchins G.D., Caraher J.M., Raylman R.R. A region of interest strategy for minimizing resolution distortions in quantitative myocardial PET studies // J. Nucl. Med. – 1992. – Vol. 33, No. 6. – P. 1243-50.

79. Renaud J.M., DaSilva J.N., Beanlands R.S.B., DeKemp R.A. Characterizing the normal range of myocardial blood flow with ⁸²rubidium and ¹³N-ammonia PET imaging // *J. Nucl. Cardiol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 578–91.
80. Tsuchida T., Yonekura Y., Takahashi N., Nakano A., Lee J.D., Sadato N., et al. A trial for the quantification of regional myocardial blood flow with continuous infusion of Tc-99m MIBI and dynamic SPECT // *Ann. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 13. – P. 61–4.
81. Camici P.G., Rimoldi O.E. The clinical value of myocardial blood flow measurement // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1076–87.
82. Ziadi M.C. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2017. – No. 7. – P. 206–18.
83. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
84. Рагино Ю.И., Стахнёва Е.М., Садовский Е.В., Щербакова Л.В., Малютина С.К. Связь окислительных показателей липопротеинов низкой плотности с возрастом в мужской популяции Новосибирска // *Российский кардиологический журнал.* – 2016. – Т. 21, № 6. – С. 41-44.
85. Максимова А.С., Бабокин В.Е., Буховец И.Л., Бобрикова Е.Э., Роговская Ю.В., Лукьяненко П.И., Усов В.Ю. МР-томографическая картина атеросклеротического поражения аортальной стенки при парамагнитном контрастировании // *Атеросклероз.* – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 13-19.
86. Беличенко О.И. Клиническое применение магнитно-резонансной томографии в диагностике и оценке состояния органов-мишеней у больных артериальной гипертензией: Дис. докт.мед.наук. – М., 1990. – 392 С.
87. Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза // *Тер. архив.* – 2004. – №1. – С.78-82
88. Климов А.Н. Атеросклероз. В кн.: Косицкий Г.И. (ред.) Превентивная кардиология. М.: Медицина, 1987. с. 239–316.
89. Kennedy J.A., Brodov Y., Weinstein A.L., Israel O., Frenkel A. The effect of CT-based attenuation correction on the automatic perfusion score of myocardial perfusion imaging using a dedicated cardiac solid-state CZT SPECT/CT // *J. Nucl. Cardiol.* – 2017. – P. 1–10.
90. Tanabe Y., Kido T., Uetani T., Kurata A., Kono T. Ogimoto A., et al. Differentiation of myocardial ischemia and infarction assessed by dynamic computed tomography perfusion

imaging and comparison with cardiac magnetic resonance and single-photon emission computed tomography // *Eur. Radiol.* – 2016. – Vol. 26, No. 11. – P. 3790–3801.

91. Storto G., Sorrentino A.R., Pellegrino T., Liuzz R., Petretta M., Cuocolo A. Assessment of coronary flow reserve by sestamibi imaging in patients with typical chest pain and normal coronary arteries // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2007. – Vol. 35, No. 9. – P. 1156–1161.

92. Ben-Haim S., Murthy V.L., Breault C., Allie R., Sitek A., Roth N., et al. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT imaging in humans: a feasibility study // *The J. of Nuclear Medicine.* – 2013. – Vol. 54, No. 5. – P. 873–879.

93. Miyagawa M., Nishiyama Y., Uetani T., Ogimoto A., Ikeda S., Ishimura H., et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 244. – P. 347–353.

94. Uren N.G., Melin J.A., De Bruyne B., Wijns W., Baudhuin T., Camici P.G. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330, No. 25. – P. 1782–8.

95. Ben Bouallègue F., Roubille F., Lattuca B., Cung T.T., Macia J.C., Gervasoni R., et al. SPECT Myocardial Perfusion Reserve in Patients with Multivessel Coronary Disease: Correlation with Angiographic Findings and Invasive Fractional Flow Reserve Measurements // *J. Nucl. Med.* – 2015. – Vol. 56, No. 11. – P. 1712-7. doi: 10.2967/jnumed.114.143164.

96. Agostini D., Roule V., Nganoa C., Roth N., Baavour R., Parienti J.-J., et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic ^{99m}Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with ¹⁵O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2018. Vol. 45. – P. 1079–90.

97. Parkash R., deKemp R.A., Ruddy T.D., Kitsikis A., Hart R., Beauchesne L., et al. Potential utility of Rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease // *J. Nucl. Cardiol.* – 2004. – No.11. – P. 440-449.

98. Hsu B., Chen F.C., Wu T.C., Huang W.S., Hou P.N., Chen C.C., et al. Quantitation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve with ^{99m}Tc-sestamibi dynamic SPECT/CT to enhance detection of coronary artery disease // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2014. – Vol. 41, No. 12. – P. 2294–2306.

1. Исаева Л. А., Баженова Л. К., Карташова В. И. и др. *Детские болезни.* – М., 1986. – 592 с.

99. Национальные рекомендации рекомендации 2018
100. Kim H.K., Sohn D.W., Lee S.E. et al. Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional speckle tracking echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 20. – P. 45-53.
101. Singh G.K., Cupps B.P., Pasque M.K., Woodard P.K., Holland M.R., Ludomirsky A. Accuracy and reproducibility of strain by speckle tracking in pediatric subjects with normal heart and single ventricular physiology: a two-dimensional speckle-tracking echocardiography and magnetic resonance imaging correlative study // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, Iss. 11. – P. 1143–1152.
102. Goudar S.P., Baker G.H., Chowdhury S.M., Reid K.J., Shirali G., Mark A., Scheurer M.A. Interpreting measurements of cardiac function using vendor- independent speckle tracking echocardiography in children: a prospective, blinded comparison with catheter- derived measurements // *Echocardiography.* – 2016. – Vol. 33, Iss. 12. – P. 1903–1910
103. James A.T., Corcoran J.D., Jain A., McNamara P.J., Mertens L., Franklin O., El-Khuffash A.F.. Assessment of myocardial performance in preterm infants less than 29 weeks gestation during the transitional period // *Early Hum. Dev.* – 2014. – Vol. 90, Iss. 12. – P. 829–835.
104. Kaku K., Takeuchi M., Tsang W., Yasukochi S., Patel A.R., Mor-Avi V., Lang R.M., Otsuji Y. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27, No. 1. – P. 55–64.
105. Nestaas E., Støylen A., Brunvand L., Fugelseth D. Longitudinal strain and strain rate by tissue Doppler are more sensitive indices than fractional shortening for assessing the reduced myocardial function in asphyxiated neonates // *Cardiol. Young.* – 2011. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 1–7.
106. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H., Houli H., Baumann R. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16, Iss. 1. – P. 1–11.
107. Henson R.E., Song S.K., Sastorek J.S., Ackerman J.J.H., Lorenz C.H. left ventricular torsion is equal in mice and human // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. H1117-1123.

108. Opdahl A., Helle-Valle T., Remme E.W., Vartdal T., Pettersen E., Lunde K., Edvardsen T., Smiseth O.A. Apical Rotation by Speckle Tracking Echocardiography: A Simplified Bedside Index of Left Ventricular Twist // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. – P. 1121-28.
109. Torrent-Guasp F., Buckberg G.D., Clemente C., Cox J.L., Coghlan H.C., Gharib M. The Structure and Function of the helical heart and Its Buttress Wrapping. I. The Normal Macroscopic structure of the Heart // *Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2001. – Vol. 13, No. 4. – P. 301-319.
110. Sengupta P.P., Tajik A.J., Chandrasekaran K., Khandheria B.K. Twist mechanics of the left ventricle: Principles and application // *J. Am. Coll. Cardiol. Imaging.* – 2008. – No. 1. – P. 366–376.
111. Hong S.J., Shim C.Y., Kim D., Cho I.J., Hong G.R., Moon S.H., Lee H.J., Lee J.K., Choi D., Jang Y., Ha J.W. Dynamic change in left ventricular apical back rotation: a marker of diastolic suction with exercise // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* –2018. – Vol. 19, No. 1. – P. 12-19.
112. Phillips A.A., Cote A.T., Bredin S.S., Warburton D.E. Heart disease and left ventricular rotation - a systematic review and quantitative summary // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2012. – Vol. 12. – P. 46.
113. Toumanidis S.T., Kaladaridou A., Bramos D., Skaltsiotes E., Agrios J.N., Vasiladiotis N., Pamboucas C., Kottis G., Moulopoulos S.D. Apical rotation as an early indicator of left ventricular systolic dysfunction in acute anterior myocardial infarction: experimental study // *Hellenic J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 54, No. 4. – P. 264-72.
114. Shaw S.M., Fox D.J., Williams S.G. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 130. – P. 319–325.
115. Kim W.J., Lee B.H., Kim Y.J., Kang J.H., Jung Y.J., Song J.M., Kang D.H., Song J.K. Apical rotation assessed by speckle-tracking echocardiography as an index of global left ventricular contractility // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2009. – Vol. 2, No. 2. – P. 123-31.
116. Meimoun P., Abouth S., Martis S., Zemir H., Elmkies F., Boulanger J., Ahmad G., Clerc J. Apical rotation, a simplified index of left ventricular twist is independently linked to recovery after acute anterior myocardial infarction // *Ann. Cardiol. Angeiol (Paris).* – 2016. – Vol. 65, No. 5. – P. 381
117. Stöhr E.J., Shave R.E., Baggish A.L., Weiner R.B.. Left ventricular twist mechanics in the context of normal physiology and cardiovascular disease: a review of studies using speckle

tracking echocardiography // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2016. – Vol. 311, No. 3. – P. H633-44

118. Burns A.T., La Gerche A., Prior D.L., Macisaac A.I. Left ventricular untwisting is an important determinant of early diastolic function // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2009. – No. 2. – P. 709–716.

119. Dong S.J., Hees P.S., Huang W.M., Buffer S.A., Weiss J.L., Shapiro E.P. Independent effects of preload, afterload, and contractility on left ventricular torsion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1999. – Vol. 277. – P. H1053–H1060.

120. Dong S.J., Hees P.S., Siu C.O., Weiss J.L., Shapiro E.P. MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. H2002–H2009.

121. Doucende G., Schuster I., Rupp T., Startun A., Dautzat M., Obert P., Nottin S. Kinetics of left ventricular strains and torsion during incremental exercise in healthy subjects: the key role of torsional mechanics for systolic-diastolic coupling // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – No. 3. – P. 586–594.

122. Popescu B.A., Beladan C.C., Calin A., Muraru D., Deleanu D., Rosca M., Ghingina C. Left ventricular remodelling and torsional dynamics in dilated cardiomyopathy: reversed apical rotation as a marker of disease severity // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11, No. 10. – P. 945-51.

123. van Dalen B.M., Kauer F., Vletter W.B., Soliman O.I., van der Zwaan H.B., Ten Cate F.J., Geleijnse M.L. Influence of cardiac shape on left ventricular twist // *J. Appl. Physiol.* – 2010. – Vol. 108, No. 1. – P. 146-51.

124. Марцинкевич Г.И., Соколов А.А. Эхокардиография у детей: антропометрические и возрастные нормы // *Российский педиатрический журнал.* – 2012. – № 2. – С. 17–21.

125. Al-Naami G.H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents // *Europ. J. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 11, Iss. 10. – P. 853–862.

126. Kim C.S., Park S., Eun L.Y. Myocardial rotation and torsion in child growth // *J. Cardiovasc. Ultrasound.* – 2016. – Vol. 24, No. 3. – P. 223–228.

127. Wulfsohn D., Nyengaard J.R., Tang Y. Postnatal growth of cardiomyocytes in the left ventricle of the rat // *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* – 2004. – Vol. 277, Iss. 1. – P. 236–247.

128. Anderson P.A. The heart and development // *Semin. Perinatol.* – 1996. – Vol. 20, Iss. 6. – P. 482–509.

129. Anderson P.A. Maturation and cardiac contractility // *Cardiol Clin.* – 1989. – Vol. 7, Iss. 2. – P. 209–225.
130. Rog-Zielinska E.A., Craig M.A., Manning J.R., Richardson R.V., Gowans G.J., Dunbar D.R., Gharbi K., Kenyon C.J., Holmes M.C., Hardie D.G., Smith G.L., Chapman K.E. Glucocorticoids promote structural and functional maturation of fetal cardiomyocytes: a role for PGC-1 α // *Cell. Death. Differ.* – 2015. – Vol. 22, Iss. 7. – P. 1106–1116.
131. Horn M.A. Cardiac physiology of aging: Extracellular considerations // *Compr. Physiol.* – 2015. – Vol. 5, Iss. 3. – P. 1069–1121.
132. Brower G.L., Gardner J.D., Forman M.F., Murray D.B., Voloshenyuk T., Levick S.P., Janicki J.S. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 30, Iss. 4. – P. 604–610.
133. Di Maria M.V., Caracciolo G., Prashker S., Sengupta P.P., Banerjee A. Left ventricular rotational mechanics before and after exercise in children // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27. – P. 1336–1343.
134. Zhang L., Gao J., Xie M., Yin P., Liu W., Li Y., Klas B., Sun J., Balluz R., Ge S. Left ventricular three-dimensional global systolic strain by real-time three-dimensional speckle-tracking in children: feasibility, reproducibility, maturational changes, and normal ranges // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2013. – Vol. 26, Iss. 8. – P. 853–859.
135. Notomi Y., Martin-Miklovic M.G., Oryszak S.J., Shiota T., Deserranno D., Popovic Z.B., Garcia M.J., Greenberg N.L., Thomas J.D. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, No. 21. – P. 2524–33.
136. Takahashi K., Al Naami G., Thompson R., Inage A., Mackie A.S., Smallhorn J.F. Normal rotational, torsion and untwisting data in children, adolescents and young adults // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23. – P. 286–93.
137. Zhang L., Zhang J., Han W., Gao J., He L., Yang Y., Yin P., Xie M., Ge S. Three dimensional relation, twist and torsion analyses using real-time 3D speckle tracking imaging: feasibility, reproducibility, and normal ranges in pediatric population // *PLOS ONE.* – 2016. Режим доступа: // <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158679>.
138. Sandstede J.J., Johnson T., Harre K., Beer M., Hofmann S., Pabst T., Kenn W., Voelker W., Neubauer S., Hahn D. Cardiac systolic rotation and contraction before and after valve replacement for aortic stenosis: a myocardial tagging study using MR Imaging // *Am. J. Roentgenol.* – 2002. – Vol. 178, Iss. 4. – P. 953–958.

139. Buchalter M.B., Weiss J.L., Rogers W.J., Zerhouni E.A., Weisfeldt M.L., Beyar R., Shapiro E.P. Noninvasive quantification of left ventricular rotation deformation in normal human using magnetic resonance imaging myocardial tagging // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81, Iss. 4. – P. 1236–1244.
140. Amundsen B.H., Helle-Valle T., Edvardsen T., Torp H., Crosby J., Lyseggen E., Støylen A., Ihlen H., Lima J.A., Smiseth O.A., Slørdahl S.A. Noninvasive myocardial strain measurement by Speckle Tracking echocardiography. Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, Iss. 4. – P. 789–793.
141. Leitman M., Lysaynsky P., Sidenko S., Shir V., Benenbaum M., Kaluski E., Krakover K., Vered Z. Two-dimension strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17, Iss. 10. – P. 1021–1029.
142. Sengupta P.P., Khandheria B.K., Korinek J., Wang J., Jahangir A., Seward J.B., Belohlavek M. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, Iss. 1. – P. 163–172.
143. Arts T., Reneman R.S., Veenstra P.C. A model of the mechanics of the left ventricle // *Ann. Biomed. Eng.* – 1979. – Vol.7, Iss. 3–4. – P. 299–318.
144. Jin S.M., Chung Il Noh C., Bae E.J., Choi J.Y., and Yun Y.S. Decreased left ventricular torsion and untwisting in children with dilated cardiomyopathy // *J. Korean Med. Sci.* – 2007. – Vol. 22, Iss. 4. – P. 633–640.
145. Laser K.T., Hauffe P., Haas N.A., Korperich H., Peters B., Fischer M., Kececioglu D. Percentiles for left ventricular rotation: comparison of reference values to paediatric patients with pacemaker-induced dyssynchrony // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – Vol. 15, Iss. 10. – P. 1101–1107.
146. van Dalen B.M., Soliman O.I., Vletter W.B., ten Cate F.J., Geleijnse M.L. Age-related changes in the biomechanics of left ventricular twist measured by speckle tracking echocardiography // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295, Iss. 4. – HP. 1705–1711.
147. James A., Corcoran J.D., Mertens L., Franklin O., El-Khuffash A. Left ventricular rotational mechanics in preterm infants less than 29 weeks' gestation over the first week after birth // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, No. 7. – P. 808–817.

148. Sutherland G.R., Hatle, L. Claus P. et al. Doppler myocardial imaging. – BSWK-Hassel, 2006. – 349 p.
149. Geyer H., Caracciolo G., Abe H., Wilansky S., Carerj S., Gentile F., Nesser H.J., Khandheria B., Narula J., Sengupta P.P. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – V. 23, Is.4. – P. 351–369.
150. Sutherland G.R., Hatle, L. Claus P. et al. Doppler myocardial imaging. – BSWK-Hassel, 2006. – 349 p.
151. Voigt J.U., Arnold M.F., Karlsson M., Hübbert L., Kukulski T., Hatle L., Sutherland G.R. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2000. – Vol.13. – P. 588–598.
152. D'hooge J., Bijnens B., Thoen J., Van de Werf F., Sutherland G.R., Suetens P. Echocardiographic strain and strain-rate imaging: a new tool to study regional myocardial function // *IEEE Trans Med. Imaging.* – 2002. – Vol. 21, Is. 9. – P. 1022-1030.
153. Dandel M., Lehmkuhl H., Knosalla C., Suramelashvili N., Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography – basic concepts and clinical applicability // *Current Cardiology Reviews.* – 2009. – Vol. 5, Is. 2. – P. 133-148.
154. 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// *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2008. – Т. 23, № 4-2. — С. 7-10.
155. Weidemann F., Jamal F., Sutherland G.R., Claus P., Kowalski M., Hatle L., De Scheerder I., Bijnens B., Rademakers F.E. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. H792–799.
156. Amundsen B.H., Helle-Valle T., Edvardsen T., Torp H., Crosby J., Lyseggen E., Støylen A., Ihlen H., Lima J.A., Smiseth O.A., Slørdahl S.A. Noninvasive myocardial strain measurement by Speckle Tracking Echocardiography. Validation against Sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging // *JACC.* – 2006. – Vol. 47, Is. 4. – P. 789-793.
157. Lang R.M., Badano L.P., Tsang W. et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25, Is.1. – P. 3-46.

158. Buccheri S., Monte I., Mangiafico, S. et al. Feasibility, reproducibility, and agreement between different Speckle Tracking Echocardiographic techniques for the assessment of longitudinal deformation // Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. – 2013. – P. 1-9.
159. Bouma W., Horst I.C.C., Hamer I.J.W. et al. Chronic ischemic mitral regurgitation. Current treatment results and new mechanism-based surgical approaches // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2010. – Vol. 37, No. 1. – P. 170–185.
160. Dudzinski D.M., Hang J. Echocardiographic assessment of ischemic mitral regurgitation // Cardiovascular Ultrasound. – 2014. – Vol. 12. – P. 46.
161. Castillo J.G, Solis J., Gonzalez-Pinto A. Surgical Echocardiography of the Mitral Valve // Rev. Esp. Cardiol. – 2011. –Vol. 64, No.12. –P. 1169–1181.
162. Loperfido F., Biasucci L.M., Pennestri F. et al. Pulsed Doppler echocardiographic analysis of mitral regurgitation after myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 1986. – Vol.58. – P. 692.
163. Ma H.H., Honma H., Munakata K. et al. Mitral insufficiency as a complication of acute myocardial infarction and left ventricular remodeling // Jpn. Circ. J. – 1997. – Vol. 61. – P. 912-920.
164. Fattouch K., Lancellotti P., Angelini G.D. Secondary mitral valve regurgitation. – London: Springer-Verlag, 2015.– 206p.
165. Fazlinezhad A., Dorri A.M., Azari A. et al. Frequency of ischemic mitral regurgitation after first-time acute myocardial infarction and its relation to infarct location and in-hospital mortality // J. Tehran. Heart Cent. – 2014. – Vol. 9, No. 4. – P. 160–165.
166. Faletra F.F., Castro S., Pandian N.G., Kronzon I., Nesser H.J., Ho S.Y. Atlas of real time 3D transesophageal echocardiography. – London Limited: Springer-Verlag, 2010.– 184 p.
167. Кадрабулатова С.С., Павлюкова Е.Н., Карпов Р.С., Тарасов Д.Г., Ткачев И.В. Трехмерная реконструкция интактного митрального клапана с количественным анализом // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 3. – С. 54-63.
168. Ibrahim M. et al. Modern management of systolic anterior motion of the mitral valve // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2012. – Vol.41. – P. 1260-1270.
169. 72П. Kaple R.K. et al. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 85, No. 5. – P. 1527-36.

170. Приказ Министерства здравоохранения России от 30.12.2003 № 621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей».
171. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Сборник материалов/ А. А. Баранов, В. Р. Кучма, Н. А. Скоблина. – М., 2013. – Т.6. – С. 192.
172. Спирина Г. А. Морфология сердца и лёгких плодов человека в исследованиях на кафедре анатомии человека // Фундам. исслед. – 2007. – № 12. – С. 173–174.
173. Спирина Г. А. Некоторые особенности морфологии сердца плодов человека // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 7. – С. 63–65.
174. Notomi Y. et al. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood // Circulation. – 2006. – Vol. 113, Iss. 21. – P. 2534–2541.
175. Lang R.M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiog. – 2015. – Vol. 28, Iss. 1. – P. 1–39.
176. Davis K.L. et al. Variation in tau, the time constant for isovolumic relaxation, along the left ventricular base-to-apex axis // Basic Res. Cardiol. – 1999. – Vol. 94, Iss. 1. – P. 41–48.
177. Windecker S., Kolh Ph., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 2541–2619.
178. Cimino S., Agati L., Lucisano L. et al. 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 // Echocardiography. – 2014. – Vol.31, Is. 7. – P. 842-847.
179. Higuchi Y., Iwakura K., Okamura A. et al. Effect of embolic particles during coronary interventional procedures on regional wall motion in patients with stable angina pectoris // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 109. – P. 1142–1147.
180. Joyce E., Hoogslag G., Leong D. et al. Association between global left ventricular longitudinal strain and left ventricular remodeling after STEMI // JACC. – 2013. –Vol. 61, No. 10. – P. E855-E855.

181. Ersbøll M., Valeur N., Mogensen U.M. et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction // *JACC*. – 2013. – Vol. 61, Is. 23. – P. 2365-2373.
182. 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. H2708-2714.
183. Wang , Khoury D.S., YueY., et al. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 2580-2586.
184. 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.
185. 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.
186. 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. – P.1077-1084.
187. Buchalter M.B., Rademakers F.E. 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, Iss. 5. – P. 629 - 35.
188. Takeuchi M., Nishikage T., Nakai H. et al. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 20, Iss. 1. – P. 36–44.
189. Toumanidis S.T., 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. of Cardiology*. – 2013. – Vol. 54. – P. 264-272.
190. Nakatani S. Left ventricular rotation and twist: why should we learn? // *J. Cardiovasc. Ultrasound*. – 2011. – Vol. 19, Iss. 1. – P. 1–6.
191. Wu V. C.-C., Takeuchi M., Otani K. et al. Effect of through-plane and twisting motion on left ventricular strain calculation: direct comparison between two-dimensional and three-dimensional Speckle-Tracking Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2013. – Vol. 26. – P. 1274-1281.
192. Urbano-Moral J.A., Patel A.R., Maron M.S. et al. Three-dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: methodological aspects and clinical potential // *Echocardiography*. – 2012. – Vol. 29. – P. 997-1010.

193. Бузиашвили Ю.И. Кокшенова И.В., Асымбекова Э.У. и др. Ишемическая митральная регургитация: механизмы развития и прогрессирования. Актуальные вопросы лечебной тактики. – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. – 2014. - 196 с.
194. Алёхин М. Н. Клиническое значение стресс-эхокардиографии (пробы с физической нагрузкой и добутамином) у больных ишемической болезнью сердца : дис. докт. мед. наук – М, 2003. – 242 с.
195. Мацкеплишвили С. Т. Стресс-эхокардиография в диагностике ишемической болезни сердца, определении прогноза и оценке результатов хирургического и эндоваскулярного лечения : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2002. – 48 с.
196. 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 // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2008. – Т. 23, № 4-2. — С. 7-10.
197. Smart S. C., Bhatia A., Hellman R. et al. Dobutamine-atropine stress echocardiography and dipyridamole sestamibi scintigraphy for the detection of coronary artery disease: limitations and concordance // JACC. – 2000. – Vol. 36, Iss. 4. – P. 1265–1273.
198. Marwick T. H. Stress echocardiography // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 113–118.
199. Severi S., Underwood R., Mohiaddin R. H. et al. Dobutamine stress: effects on regional myocardial blood wall motion // JACC. – 1995. – Vol. 26, No. 5. – P. 1187-1195.
200. Hoffmann R., Lethen H., Marwick T. et al. Analysis of inter-institutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27, Iss. 2. – P. 330-336.
201. Weidemann F., Jamal F., Sutherland G. R. et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2002. – Vol. 283. – P. H792–799.
202. Hashimoto I., Li X., Hejmadi Bhat A. et al. Myocardial strain rate is a superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging // JACC. – 2003. – Vol. 42, Iss. 9. – P. 1574-1583.
203. Kowalski M., Herregods M. C., Herbots L. et al. The feasibility of ultrasonic regional strain and strain rate imaging in quantifying dobutamine stress echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. – 2003. – Vol. 4. – P. 81-91.

204. Amundsen B. H., Helle-Valle T., Edvardsen T. et al. Noninvasive myocardial strain measurement by Speckle Tracking Echocardiography. Validation against Sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging // *JACC.* – 2006. – Vol. 47, Iss. 4. – P. 789-793.
205. Reant P., Labrousse L., Lafitte S. et al. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions // *JACC.* – 2008. – Vol. 51, Iss. 2. – P. 149-157.
206. Reant P., Labrousse L., Lafitte S. et al. Quantitative analysis of function and perfusion during dobutamine stress in the detection of coronary stenoses: two-dimensional strain and contrast echocardiography investigations // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, Iss. 1. – P. 95-103.
207. Yamada A., Sathianathan D., Luis S. et al. Longitudinal strain is superior to circumferential strain in the detection of myocardial ischaemia by speckle tracking during dobutamine stress echocardiography // *Heart, Lung and Circulation.* – 2013. – Vol. 22. – P. S126–S266.
208. Kodali V., Saha S. K., Parcham-Azad K. et al. Additive value of 2D speckle tracking strain to dobutamine stress echocardiography for improving sensitivity of detecting coronary artery disease // *JACC.* – 2011. – Vol. 57, Iss. 14. – E. 767.
209. Stanton T., Bjork C., Harel J. et al. Peak systolic strain rate during stress echocardiography is a predictor of mortality independent of left ventricular hypertrophy and myocardial ischaemia // *Heart, Lung and Circulation.* – 2008. – Abstracts S33. - 17S. – P. S1–S209.
210. Buchalter M. B., Rademakers F. E. 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, Iss. 5. – P. 629 - 35.
211. Bansal M., Leano R. L., Marwick T. 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.
212. Lang R. M., Badano L. P., Tsang W. et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography // *J/ Am/ Soc/ Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25, Iss. 1. – P. 3-46.
213. Seo Y., Ishizu T., Enomoto Y. et al. Validation of 3-Dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2009. – Vol. 2. – P. 451-459.

214. Sahn D., Mathur P., Chuan H. et al. Using 4D echocardiography imaging to evaluate the effect of stroke volume on myocardial strain // JACC. – 2015. – Vol. 65, Iss. 10S. – A1237.
215. Seo Y., Ishizu T., Enomoto Y. et al. Endocardial surface area tracking for assessment of regional LV wall deformation with 3D Speckle Tracking Imaging // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2011. – Vol. 4, Iss. 4. – P. 358-365.
216. Sahn D. J., Han A., Tam L. et al. Evaluation of circumferential and longitudinal strain in a rabbit fetal heart model using 4D echocardiography // JACC. – 2014. – Vol.63, Iss. 12. – A1192.
217. Satriano A., Heydari B., Narous M. et al. 4-Dimensional left ventricular strain analysis by cardiovascular magnetic resonance imaging: validation versus 4D Speckle Tracking Echocardiography // Canadian. J. of Cardiology. – 2015. – Vol. 31 – S.70-71.
218. Kleijn S. A., Aly M. F. A., Terwee C. B. et al. Three-dimensional speckle tracking echocardiography for automatic assessment of global and regional left ventricular function based on area strain // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24. – P. 314-321.
219. Zhang M. Value of three-dimensional speckle-tracking area strain for predicting improvement of left ventricular function after acute myocardial infarction // JACC. – 2015. – Vol. 66, Iss. 16 – SUPPL S. – P. 249.
220. Teo S.-K., Vos F. J. A., Tan R.-S. et al. Regional ejection fraction and regional area strain for left ventricular function assessment in male patients after first-time myocardial infarction [Electronic resource] // J. R. Soc. Interface 12: 20150006. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2015.0006>.
221. Huttin O., Zhang L., Lemarie J. et al. Global and regional myocardial deformation mechanics of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: a three dimensional speckle-tracking imaging study // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol. 31. – P.1337–1346.
222. Sawada S., Bapat A., Vaz D. et al. Incremental value of myocardial viability for prediction of long-term prognosis in surgically revascularized patients with left ventricular dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 2099-2105.
223. Cortigiani L.1., Sicari R., Desideri A. et al. Dobutamine stress echocardiography and the effect of revascularization on outcome in diabetic and non-diabetic patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction // Eur. J. Heart Fail. – 2007. – Vol. 9, No. 10. – P. 1038-1043.

224. Bonow R.O., Maurer G., Lee K.L. et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction // *New Engl. J. Med* – 2011. – Vol. 364. – P. 1617-1625.
225. Shah B.N., Senior R. Role of viability imaging in the post-STICH era // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 29, No. 2. – P. 145-151.
226. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J* – 2019. – Vol. 40. – P. 87-165.
227. Dini F.L. Assessment of cardiac dynamics during stress echocardiography by the peak power output-to-left ventricular mass ratio // *Future Cardiol.* – 2011. – Vol. 7, No. 3. – P. 347–356.
228. Cortigiani L., Sorbo S., Miccoli M. et al. Prognostic value of cardiac power output to left ventricular mass in patients with left ventricular dysfunction and dobutamine stress echo negative by wall motion criteria // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2017. – Vol. 18, No. 2. – P. 153-158.
229. Lancellotti P., Pellikka P.A., Werner Budts W. et al. The clinical use of stress echocardiography in nonischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // *Eur. Heart J. Cardiovascular Imaging* – 2016. – Vol. 17. – P. 1191–1229.
230. Muraru D., Cucchini U., Mihăilă S. et al. Left ventricular myocardial strain by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in healthy subjects: reference values and analysis of their physiologic and technical determinants // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27, Iss. 8. – P. 858-871.
231. Xia J.Z., Xia J.Y., Li G. et al. Left ventricular strain examination of different aged adults with 3D Speckle Tracking Echocardiography // *Echocardiography.* – 2014. – Vol. 31, Iss. 3. – P. 335-339.
232. Kaku K., Takeuchi M., Tsang W. et al. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol.27. – P. 55-64.
233. Doucende G., Schuster I., Rupp Th. et al. Kinetics of left ventricular strains and torsion during incremental exercise in healthy subjects. The key role of torsional mechanics for systolic-diastolic coupling // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2010. – Vol. 3. – P. 586-594.
234. Zhong J., Yu X. Strain and torsion quantification in mouse hearts under dobutamine stimulation using 2D multiphase MR DENSE // *Magnetic Resonance in Medicine.* – 2010. – Vol. 64. – P. 1315–1322.

235. Oh J.K., Kane G.C., Seward J.B., Tajik A.J. The Echo Manual. Fourth Edition. Copyright 2019 by Wolters Kluwer.
236. Pellikka P.A., Nagueh Sh.F., Elhendy A.A. et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2007. – Vol. 20, No. 9. – P. 1021-1041.
237. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. Stress echocardiography expert consensus statement. European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // Eur. J. of Echocardiography. – 2008. – Vol. 9, No. 4. – P. 415-437.
238. Picano E. Stress Echocardiography. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009. – 612 p.
239. Picano E., Bombardini T., Kovačević Preradović T. et al. Left ventricular contractile reserve in stress echocardiography: the bright side of the force // Kardiol. Pol. – 2019. – Vol. 77, No. 2. – P. 164-172.
240. Windecker S., Kolh Ph., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 2541–2619.
241. Reant P., Labrousse L., Lafitte S. et al. Quantitative analysis of function and perfusion during dobutamine stress in the detection of coronary stenoses: two-dimensional strain and contrast echocardiography investigations // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2010. – Vol. 23, Iss. 1. – P. 95-103.
242. Iwai-Takano M., Watanabe T. 3D adenosine stress echocardiography is a potential diagnostic tool for ischemic heart disease: assessment of risk area by 3D wall motion tracking method // JACC. – 2013. – Vol. 61, Iss. 10. – E. 1019.
243. Derumeaux G., Ovize M., Loufoua J. et al. Doppler Tissue Imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1970-1977
244. Marmor A., Schneeweiss A. Prognostic value of noninvasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 422–438.
245. Сулимов В.А. Тромболизис или первичное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом ST-сегмента? Исследование STREAM // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 6, № 9. – С. 640–649.

246. Sinnaeve P.R., Armstrong P.W., Gershlick A.H., et al. ST-Segment elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 1139–1145.
247. Liu F., Guo Q., Xie G., et al. Percutaneous Coronary Intervention after Fibrinolysis for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. – 2015. – Vol 12, No. 10. – P. e0146207.
248. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и др. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных острым инфарктом миокарда // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2012. – № 1. – С. 27–32.
249. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimský P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2017, Aug 26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
250. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедов, М. В. Шестакова // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18 (1S). – С. 1-112. doi: 10.14341/DM20151S1-112
251. Thygesen K., Alpert J., White H., et al. 2018 ESC/ACC/AHA/WHF. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, Issue 3. – P. 237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
252. Chan D., Ng L.L. Biomarkers in acute myocardial infarction // *BMC Med.* – 2010. – No. 8. – P. 34.
253. Glatz J.F., Kleine A.H., van Nieuwenhoven F.A., et al. Fatty-acid-binding protein as a plasmamarker for the estimation of myocardial infarct size in humans // *Br. Heart J.* – 1994. – Vol. 71, No. 2. – P. 135–40.
254. Ryabov V.V., Suslova T.Ye., Markov V.A. Determination of free fatty-acid carrier protein by enzyme immunoassay and non-instrumental method in acute coronary syndrome // *Clinical laboratory diagnostics*. – 2010. – No. 12. – P. 8–11.
255. Каштанова Е. В., Воевода М. И., Куимов А. Д. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, при остром коронарном синдроме // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – Т. 1, № 93. – С. 31–4.

256. Мартынов А. И., Воевода М. И., Арутюнов Г. П. и др. Клиническая эффективность ранней диагностики остроого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 3, № 95. – С. 7–11.
257. Gulin D.A., Mukhametova L.I., Markin S.S., et al. New thrombolytic agent Fortelysin: kinetics of plasminogen activation and fibrinolysis // VI Moscow International Congress “Biotechnology: State of the Art and Prospects of Development”. – 2011. – P. 28.
258. Vanderschueren S., Stockx L., Wilms G., et al. Thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusion with recombinant staphylokinase // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, No. 8. – P. 2050–2057.
259. Malmberg K., Ryden L., Wedel H., Birkeland K., et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 650-661.
260. Hafidh S.A., Reuter M.D., Chassels L.J., et al. Effect of intravenous insulin therapy on clinical outcomes in critically ill patients // *Am. MedSci*. – 2007. – Vol. 333, No. 6. – P. 354-61
261. N. Wah Cheung, PHD, Vincent W. Wong, PHD and Mark McLean, PHD. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion In Infarction (HI-5) Study. A randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 765 - 770.
262. B. Wiener R.S., Wiener D.C., Larson R.J. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300. – P. 933–44.
263. Zarich S., Nesto R. Implications and Treatment of Acute Hyperglycemia in the Setting of Acute Myocardial Infarction // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 436-439.
264. De Luca G., Cassetti E., Marino P. Percutaneous coronary intervention-related time delay, patient’s risk profile, and survival benefits of primary angioplasty vs lytic therapy in ST-segment elevation myocardial infarction // *Am. J. Emerg. Med.* – 2009. – Vol. 27, No. 6. – P.
265. Chen L., Guo X., Yang F. Role of heart-type fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction in comparison with cTnI, CK-MB and myoglobin // *J. Huazhong Univ Sci Technolog Med. Sci.* – 2004. – Vol. 24, No. 5. – P. 449–451, 459.
266. McCann C.J., Glover B.M., Menown I.B., et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, No. 23. – P. 2827–8.

267. Jia G., Aroor A.R., DeMarco V.G., et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity [Электронный ресурс] // *Front Physiol.* – 2015. – Vol. 6. – Режим доступа к журналу: doi:10.3389/fphys.2015.00231.
268. Chen L., Chen R., Wang H., Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance [Электронный ресурс] // *International Journal of Endocrinology.* – 2015. – Режим доступа к журналу: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/508409>.
269. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance // *Clin Biochem Rev.* – 2005. – Vol. 26, No. 2. – P.19–39.
270. 4. Stentz F.B., Kitabchi A.E. Activated T lymphocytes in Type 2 diabetes: implications from in vitro studies // *Curr. Drug Targets.* – 2003. – Vol. 4, No. 6. – P.493-503.
271. Bunn R.C., Cockrell G.E., Yang O., et al. Palmitate and insulin synergetically induce IL-6 expression in human monocytes [Электронный ресурс] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2010. – Vol. 9. – Режим доступа к журналу: doi: 10.1186/1475-2840-9-73.
272. Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M.E., Shin H., et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186. – P.1162-1172.
273. Karlsson F., Hassan-Zahraee M. Quantification of Th1 and Th17 Cells with Intracellular Staining Following PMA/Ionomycin Stimulation [Электронный ресурс] // *Curr Protoc Cytom.* – 2015. – Vol. 71. – Режим доступа к журналу: doi:10.1002/0471142956.cy0635s71;
274. Sajjan M.P., Farese R.V. Insulin signalling in hepatocytes of humans with type 2 diabetes: excessive production and activity of protein kinase C- α (PKC- α) and dependent processes and reversal by PKC- α inhibitors // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55, No. 5. – P.1446-1457.
275. Kim Y.B., Kotani K., Ciaraldi T.P., et al. Insulin-stimulated protein kinase C lambda/zeta activity is reduced in skeletal muscle of humans with obesity and type 2 diabetes: reversal with weight reduction // *Diabetes.* – 2003 – Vol. 52, No. 8. – P.1935-1942.
276. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A., et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 2449–2460.
277. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – 6-й выпуск. – М., 2013. – 118 с.
278. Brillante D.G., O'Sullivan A.J., Howes L.G. Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5, No. 1. – P. 73–78.

279. Andreone L., Gimeno M.L., Perone M.J. Interactions Between the Neuroendocrine System and T Lymphocytes in Diabetes [Электронный ресурс] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – Режим доступа к журналу: doi:10.3389/fendo.2018.00229.
280. MacIver N.J., Jacobs S.R., Wieman H.L., et al. Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 84. – P. 949-957.
281. Smith T.R., Kumar V. Revival of CD8+ Treg-mediated suppression // *Trends Immunol.* – 2008. – Vol. 29, No. 7. – P. 337-342.
282. Van der Weerd K., Dik W.A., Schrijver B., et al. Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4+ T cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, No. 2. – P. 401-408.
283. Lacreusette A., Barbieux I., Nguyen J.M., et al. Defective activations of STAT3 Ser727 and PKC isoforms lead to oncostatin M resistance in metastatic melanoma cells // *J. Pathol.* – 2009. – Vol. 217, No. 5. – P. 665-676.
284. Braiman L., Alt A., Kuroki T., et al. Insulin induces specific interaction between insulin receptor and protein kinase C delta in primary cultured skeletal muscle // *Mol. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 15, No. 4. – P. 565-574.
285. Gartsbein M., Alt A., Hashimoto K., et al. The role of protein kinase C δ activation and STAT3 Ser727 phosphorylation in insulin-induced keratinocyte proliferation // *J. of Cell Science*. – 2006. – Vol. 119. – P. 470-481.
286. Brillante D.G., O'Sullivan A.I., Howes I.G. Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5. – P. 73-78. Doi: 10.2147/VHRM.S3784.
287. Jia G., Aror A.R., Martinez-Lemus I.A., Sowers J.R. Overnutrition, mTOR signaling, and cardiovascular diseases // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2014a. – Vol. 307. – R1198-R1206. Doi: 10.1152/ajpregu.00262.2014.
288. Villacorta I., Chang I. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm // *Horm Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2015. – Vol. 21. – P. 137-147. Doi: 10.1515/hmbci-2014-0048.
289. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S., et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121 – P. 505-511. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.

290. Jia G., Aror A.R., Sowers J.R. Arterial stiffness: a nexus between cardiac and renal disease // *Cardiorenal. Med.* – 2014. – Vol. 4 – P. 60-71. Doi: 101159/000360867.
291. Ray S., Miglio C., Eden T., Del Rio D. Assessment of vascular and endothelial dysfunction in nutritional studies // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 24 – P. 940-946. Doi: 10.1016/j.numecd.2014.03.011.
292. Shirai K., Utino J., Otsuka K., Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2006. – Vol. 13, No. 2. – P. 101-107.
293. Nakamura K., Tomaru T., Yamamura S., Miyashita Y., Shirai K., Noike H. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72, No. 4. – P. 598-604.
294. CAVI как индекс жесткости артерий. URL: <http://vasera.ru/index/cavi-i-zhestkost-art.html>.
295. Saiki A., Sato Y., Watanabe R., et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2016. – Vol. 23 – P. 155-168.
296. Сумин А.Н., Карпович А.В., Безденежных Н.А., Барбараш О.Л. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных ишемической болезнью сердца: влияние периферического атеросклероза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 34-39.
297. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В., Артамонова Г.В. Сердечно-лодыжечный индекс у больных артериальной гипертензией // *Доктор.Ру.* – 2016. – Т. 11, № 128. – С. 28-32.
298. Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodriguez J.I., Patino-Alonso M.C., et al. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report // *Cardiovascular Diabetology.* – 2015. – Vol. 14 – P. 7.
299. Shirai K., Song M., Suzuki J., et al. Contradictory effects of β 1- and α 1-aderenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) -the independency of CAVI from blood pressure // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2011. – Vol. 18 – P. 49-55.
300. Ichihara A., Hayashi M., Koura Y., Tada Y., Kaneshiro Y., Saruta T. Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives // *J. Hum. Hypertens.* – 2005. – Vol. 19, No. 2. – P. 103-109.

301. Rizos E.C., Agouridis A.P., Elisaf M.S. The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review // *Current Vascular Pharmacology*. – 2010. – Vol. 8, No. 5. – P. 638–644.
302. Economides P.A., Caselli A., Tiani E., Khaodhiar L., Horton E.S., Veves A. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, No. 2. – P. 740-747.
303. Кошельская О.А., Сушкова А.С., Суслова Т.Е. и др. Длительная терапия аторвастатином у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом: влияние на гликемию и локальную сосудистую жёсткость // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. – 2013. – Т. 72, № 4 – С. 223-229.
304. Catalano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, No. 39. – P. 2999-3058.
305. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – Т.96, № 4 (приложение 1) – С. 22–32.
306. Ballantyne C.M., Hourii J., Notarbartolo A., et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 – P. 2409–2415.
307. Moutzouri E., Liberopoulos E., Mikhailidis D.P., et al. Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance // *Int. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 65, No. 11. – P. 1141-1148.
308. Kater A.L., Batista M.C., Ferreira S.R., et al. Synergistic effect of simvastatin and ezetimibe on lipid and pro-inflammatory profiles in pre-diabetic subjects // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2010. – Vol. 2, No. 1. – P. 34.
309. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Масенко В.П. Рандомизированное исследование с эзетимибом, начальными дозами оригинальных статинов и их комбинации у больных ИБС с ГЛП. Часть 2. Влияние терапии на уровни СРБ и провоспалительных цитокинов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. – Т. 10, № 6 – С. 81-88.
310. Gupta M., Szmitko P.E., Tsigoulis M., et al. Effects of Ezetimibe Add-On to Statin Therapy on Adipokine Production in Patients with Metabolic Syndrome and Stable Vascular Disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 56, issue 3. – P. 241-245.
311. Сусеков А.В. Оптимальные подходы к лечению атерогенных дислипидемий. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 2007.

312. Koenig W., Khuseyinova N. Lipoprotein-associated and secretory phospholipase A2 in cardiovascular disease: the epidemiological evidence // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* – 2009. – Vol. 23, No. 1 – P. 85-92.
313. Rosenson R.S., Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, No. 23. – P. 2899-2909.
314. O'Donoghue M.L., Mallat Z., Morrow D.A., et al. The Prognostic Utility of Secretory Phospholipase A2 in Patients With Stable Coronary Artery Disease // *Clin. Chem.* – 2011 – Vol. 57, No. 9. – P. 1311–1317.
315. Ivandic B., Castellani L.W., Wang X.P., et al. Role of group II secretory phospholipase A2 in atherosclerosis: 1. Increased atherogenesis and altered lipoproteins in transgenic mice expressing group IIa phospholipase A2 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19, No. 5. – P. 1284-1290.
316. Godoy-Matos A.F. The role of glucagon on type 2 diabetes at a glance // *Diabetology & Metabolic. Syndrome.* – 2014. – Vol. 6 – P. 91.
317. Ceriello A., Genovese S., Mannucci E., et al. Glucagon and heart in type 2 diabetes: new perspectives // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2016. – Vol. 15 – P. 123.
318. Nagayama D., Imamura H., Sato Y., et al. Inverse relationship of cardioankle vascular index with BMI in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study // *Vasc. Health. Risk. Manag.* – 2016. – Vol. 13 – P. 1-9.
319. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия, как патология клеточных мембран. – М.: Медицина, 1987. – 223с.
320. Ганюкова, В.И., Протопопова А.В. Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства, – Новосибирск: Изд-во «АРЕАЛ», 2014. – 252 с.
321. Бокерия, Л.А. Алекян 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.
322. 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, No. 1. – P 193–202.
323. Воронина Е.Н., Филипенко М.Л., Сергеевичев Д.С., Пикалов И.В. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // *Вестник ВОГиС.* – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 553–564.

324. Galasso G., Santulli G., Piscione F. et al. The GPIIIA PIA2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2010. – Vol. 10. – P. 41.
325. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3003.
326. Lev E.I., Patel R.T., Maresh K.J. et al. Aspirin and clopidogrel drugresponse in patients undergoing percutaneous coronary inter-vention: the role of dual drug resistance // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – No. 47. – P. 27—33.
327. Sofi F., Marcucci R., Gori A.M. et al. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis // *Thromb. Haemost.* – 2010. Vol. 103. – P. 841—8.
328. CYP2C19, MIM ID 124020 [Электронный ресурс]. – Johns Hopkins University, OMIM, 1966 – 2015. – Режим доступа: <http://omim.org/entry/124020> (дата обращения: 24.07.2015).
329. Yamamoto K., Hokimoto S., Chitose T. et al. Impact of CYP2C19 polymorphism on residual platelet reactivity in patients with coronary heart disease during anti-platelet therapy // *J. Cardiol.* – 2011. – No. 57. – P. 194—201.
330. Mega, J.L. et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 354–362.
331. Shuldiner A.R. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302. – P. 849–857.
332. Cayla G. et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306. – P. 1765–1774.
333. Wallentin L., et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1045–1057.
334. Hulot J.S., Collet J.P., Montalescot G. Genetic substudy of the PLATO trial // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – author reply 637–638.
335. Scott S.A.; Sangkuhl K.; Stein C.M.; Hulot J.S.; Mega J.L.; Roden D.M.; Klein T.E.; Sabatine M.S. Johnson J.A.; Shuldiner A.R. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2013. – No. 94. P. 317–323.

336. Козлов Д.В. Особенности диагностики и лечения хронических облитерирующих заболеваний периферических артерий. *Consilium-Medicum // Хирургия.* – 2012. – № 1. – С. 14-17.
337. Кошкин В.М. Сергеева Н.А., Кузнецов М.Р. и др. Консервативная терапия у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Современные представления // *Медицинский совет.* – 2015. – № 8. – С. 6-9.
338. Greenhalgh R.M. Vascular and endovascular consensus update. 2008. London. Biva Publishing. Management of peripheral arterial disease TransAtlantic inter-Society Consensus (TASC)/EUR // *J.Vasc. Endovasc. Surg.* – 2000. – No. 19. – P.1-250.
339. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 33, Suppl 1. – P. 5-67.
340. Diehm C., Schuster A., Allenberg J.R. et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol. 172. – P. 95–105.
341. Diehm C., Lange S., Darius H. et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care // *Eur. Heart J.* – 2006. – No. 27. – P. 1743–1749.
342. Калинин Р.Е., Мжаванадзе Н.Д., Деев Р.В. Перемежающаяся хромота: Лечебная тактика практикующего врача // *Лечащий врач.* – 2013. – № 7. – С. 1-6.
343. Оболенский В.Н., Яншин Д.В., Исаев Г.А. и др. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей – диагностика и тактика лечения // *Русский медицинский журнал.* – 2010. – № 10. – С. 1049-1054.
344. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 33, Suppl 1. – P. 5-67.
345. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, No. 4. – P. e25–e146.
346. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J., Popma J.J., Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 2850–2870.

347. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Журнал сердечная недостаточность. – 2002. – № 1. – С. 7–11.
348. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца // Журнал сердечная недостаточность. – 2002. – №. 4. – С. 190–195.
349. Burchfield J.S., Xie M., Hill J.A. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2 // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – P. 388–400.
350. Тепляков А.Т., Калужин В.В. Ремоделирование сердца: связь с развитием систолической и диастолической дисфункцией / Коронарная и сердечная недостаточность: коллективная монография / под общей редакцией Р.С. Карпова. – Томск: STT, 2005. – С. 229–232.
351. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. On behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35, No. 3. – P. 569–582.
352. Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю. и др. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2017. – No. 9. – С. 20-33.
353. Broch K., Ueland T., Nymo S.H., Kjekshus J., Hulthe J., Muntendam P. et al. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischemic etiology // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – No. 14. – P. 268–77.
354. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J., Schreiter E.R., McKenzie A.N., Lee R.T. et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction // Circulation. – 2002. – No. 3. – P. 2961–6.
355. Weir R.A., Miller A.M., Murphy G.E., Clements S., Steedman T., Connell J.M. et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 243–50.
356. Нечесова Т.А, Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7-13.
357. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Значение стимулирующего фактора роста st2 и NT-проBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца. // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 12. – С.63-71.

358. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. Ссылка активна на 10.05.2016. Доступно по: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf>.
359. Волков В.И., Рябуха В.В., Запровальная О.Е., Ладный А.И. Диагностика резистентности к аспирину у больных с ишемической болезнью сердца // Украинський кардіологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 36-40.
360. Fontana P., Dupont A., Gandrille S., Bachelot-Loza Ch., Reny J-L., Aiach M., Gaussem P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 989-995. doi:10.1161/01.CIR.0000085073.69189.88.
361. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on practice guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. e147–239
362. Павлова Т.В., Поляков В.П., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Кириллов В.И., Шавкунов С.А. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. – 2009. – № 4. – С. 9-13.
363. Galasso G., Santulli G., Piscione F., De Rosa R., Trimarco V., Piccolo R., Cassese S., Iaccarino G., Trimarco B., Chiariello M. The GPIIA P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events // *BMC Cardiovascular Disorders*. –2010. –No. 10. P. 41. doi:10.1186/1471-2261-10-41.
364. Сироткина О.В., Заботина А.М., Беркович О.А., Баженова Е.А., Вавилова Т.В., Шварцман А.Л. Генетические варианты АДФ-рецептора тромбоцитов P2Y12, ассоциированные с изменением функциональной активности тромбоцитов и развитием сердечно-сосудистых заболеваний // *Генетика*. – 2009. – Т. 45, № 2. – С. 247-253.
365. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н. Резистентность к клопидогрелу и полиморфизмы генов P2RY12 и GPIIA у больных хронической ишемической болезнью сердца // *Клиническая медицина*. – 2013. – Т. 91, № 8. – С. 29-31.
366. Lev E., Patel R., Guthikonda S., Lopez D., Bray P., Kleiman N. Genetic polymorphisms of the platelet receptors P2Y(12), P2Y(1) and GP IIIA and response to aspirin and clopidogrel // *Thromb. Res.* – 2007. – Vol. 119, No. 3. – P. 355-360. doi:10.1016/j.thromres.2006.02.006.

367. Bonello L., Bonello-Palot N., Armero S., Bonello C., Mokhtar O., Arques S., Dignat-George F., Camoin-Jau L., Paganelli F. Impact of P2Y12-ADP receptor polymorphism on the efficacy of clopidogrel dose-adjustment according to platelet reactivity monitoring in coronary artery disease patients // *Thromb. Res.* – 2010. – Vol. 125, No. 4. – P. e167-170. doi:10.1016/j.thromres.2009.10.014.
368. Rothenbacher D., Hoffmann M., Breitling L., Rajman I., Koenig W., Brenner H. Cytochrome P450 2C19*2 polymorphism in patients with stable coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular disease events: results of a long-term follow-up study in routine clinical care // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2013. – No. 13. – P. 61. doi:10.1186/1471-2261-13-61.
369. CYP2C19, rs4244285. WTSI / EBI, Ensembl Project, release 86. 2016. Accessed November 22, 2016. Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=10:94781359-94782359;v=rs4244285;vdb=variation;vf=2593607#population_freq_SAS.
370. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Meneveau N., Steg P.G., Ferrieres J., Danchin N., Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 363-375. doi:10.1056/NEJMoa0808227.
371. Kohli P., Bonaca M.P., Kakkar R. et al. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58, No. 1. – P. 257-66. doi: 10.1373/clinchem.2011.173369. Epub 2011 Nov 17.
372. Socrates T., deFilippi C., Reichlin T. et al. Interleukin family member ST2 and mortality in acute dyspnea // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 268, No. 5. – P. 493-500. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02263.
373. Галявич А.С., Хайрутдинова Г.М. Диагностические критерии ремоделирования левого желудочка у больных после перенесенного инфаркта миокарда с зубцом Q // *Практическая медицина.* – 2011. – Т. 52, № 4. – С. 75-79.
374. Терещенко С.Н., Жиров И.В. Хроническая сердечная недостаточность: новые вызовы и новые перспективы // *Терапевтический архив.* – 2017. – Т. 9. – С. 4-9.
375. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Specialist Heart Failure Curriculum European // *J. of Heart Failure.* – 2014 – Vol. 16. – P. 151-162. <https://doi.org/10.1002/ejhf.41>

376. Gal D., Thijs B., Glänzel W., Sipido K.R. Hot topics and trends in cardiovascular research // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40, Issue 28. – P. 2363–74. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz282>.
377. Современные проблемы медицинского обеспечения больных с кардиологическими заболеваниями (по результатам проекта «Получение статистической информации о качестве и доступности медицинской помощи больным кардиологического профиля»). Аналитическая записка, Федеральная служба государственной статистики, 2017. Ссылка активна на 16.07.2019 http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/
378. Chen J., Normand S.L., Wang Y., Krumholz H.M. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998—2008 // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306(15). – P. 1669-78. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1474>.
379. Казаковцева Т.А., Шостак Т.А. Есть ли альтернатива фракции выброса в инструментальной оценке тяжести хронической сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом? // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 329-332.
380. Харченко Е.П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры // *Кардиология.* – 2012. – № 3. – С. 53-64.
381. Mant J., Doust J., Roalfe A., Barton P., Cowie M.R., Glasziou P., Mant D., McManus R.J., Holder R., Deeks J., Fletcher K., Qume M., Sohanpal S., Sanders S., Hobbs F.D.R. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care // *Health Technol. Assess.* – 2009. – Vol. 13. – P. 1-207. <https://doi.org/10.3310/hta13320>.
382. Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R.S. Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1169–77.
383. Hsu D.T., Pearson G.D Heart failure in children. Part I: History, etiology, and pathophysiology // *Circulation: Heart Failure.* – 2009. – Vol. 2. – P. 63-70.
384. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, No.14. – P. 1787-1847.

385. Kay J.D., Colan S.D., Jr. Graham T.P. Congestive heart failure in pediatric patients // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 142, No.5. – P. 923-928.
386. Ковалев И.А., Овруцкий С., Плотникова И.В., Тупикина А.А. Нарушения гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца: механизмы развития, возможности лечения // *Кардиология.* – 2017. – № 2. – С. 68-75.
387. Verheugt C.L., Uiterwaal C.S., Groobee D.E., Mulder B.J. Long-term prognosis of congenital heart defects: a systematic review // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 131. – P. 25-32.
388. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка – насосная несостоятельность сердца? // *Кардиология.* – 2018. – № 58(6). – С. 79–84.
389. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // *Журнал Сердечная недостаточность.* – 2002. – № 1(1). – С. 7-11.
390. 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. doi: 10.17116/terarkh201688910-16.
391. Zhang Z., Ni H., Lu B., Xu X. Changes in brain natriuretic peptide are correlated with changes in global end-diastolic volume index // *J. Thorac. Dis.* – 2013. – Vol. 5(2). – P. 156–160.
392. Gimelli A., Lancellotti P., Badano L.P., Lombardi M., Gerber B., Plein S., Neglia D., Edvardsen T., Kitsiou A., Scholte A.J., Schröder S., Cosyns B., Gargiulo P., Zamorano J.L., Perrone-Filardi P. Non-invasive cardiac imaging evaluation of patients with chronic systolic heart failure: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35(48). – P. 3417-25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu433.
393. Ускач Т.М., Терещенко С.Н., Павленко Т.В., Жиров И.В., Сапельников О.В., Акчурин Р.С. Модуляция сердечной сократимости как возможность терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий // *Кардиология.* – 2019. – № 59(2S). – С. 4-14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2616>.
394. Margulies K.B., Bednarik D.P., Dries L. Genomics, Transcriptional Profiling, and Heart Failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 1752 -1759.
395. McLeod H.L. Using patient DNA to optimize therapy in heart failure patients: a move toward perfection // *Heart Fail. Rev.* – 2010. – Vol. 15. – P. 183 - 185.

396. Bedi M., McNamara D., London B., Schwartzman D. Genetic susceptibility to atrial fibrillation in patients with congestive heart failure // *Heart Rhythm*. – 2006. – Vol. 3(7). – P. 808–812.
397. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., Мареев Ю.В., Затейщиков Д.А., Осмоловская Ю.Ф., Овчинников А.Г., Самко А.Н., Насонова С.Н., Стукалова О.В., Саидова М.А., Скворцов А.А., Шария М.А., Явелов И.С. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности // *Кардиологический вестник*. – 2016. – № 2. – С. 3-33.
398. Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Петрухина А.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью // *Кардиология*. – 2019. – № 59(1S). – С. 53-64. <https://doi.org/10.18087/cardio.2637>.
399. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. of the Am. Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28. – P. 1-39.
400. Campbell R.M., Douglas P.S., Eidem B.W. et al. ACC / AAP / AHA / ASE / HRS / SCAI / SCCT / SCMR / SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64(19). – P. 2039-60.
401. Lopez L., Colan S.D., Frommelt P.C. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council // *J. of the Am. Society of Echocardiography*. – 2010. – Vol. 23. – P. 465-95.
402. Chubb H., Simpson J.M. The use of Z-scores in pediatric cardiology // *Annals of Pediatric Cardiology*. – 2012. – Vol. 5. – P. 179-84.

403. Neilan T.G., Pradhan A.D., King M.E. et al. Derivation of a size-independent variable for scaling of cardiac dimensions in a normal pediatric population // *Eur. J. of Echocardiography*. – 2009. – Vol. 10. – P. 50-55.
404. Sluysmans T., Colan S.D. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children // *J. Applied Physiology*. – 2005. – Vol. 99. – P. 445-57.
405. Hutchon D.J.R. The normal range of heart rate at birth in a healthy term neonate: a critical review of the evidence // *Current Pediatric Research*. – 2016. – Vol. 20(1&2). – P. 7-10.
406. Nagasawa H. Evaluation of left ventricular volumes in the early neonatal period using three-dimensional echocardiography // *Cardiology in the Young*. – 2014. – Vol. 24(4). – P. 685 – 93.
407. Koch A., Zink S., Singer H., Dittrich S. B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after total cavopulmonary connection // *Eur. J. Heart Fail.* - 2008. – Vol. 10. – P. 60–62.
408. Kantor P.F., Rusconi P. Biomarkers in pediatric heart failure: their role in diagnosis and evaluating disease progression // *Progress in Pediatric Cardiology*. – 2011. – Vol. 31. – P. 53-57.
409. Pincott E.S., Burch M. New biomarkers in heart failure // *Progress in Pediatric Cardiology*. – 2011. – Vol. 31. – P. 49-52.
410. Heitzer T. Systemic Endothelial Dysfunction as an Early Predictor of Adverse Outcome in Heart Failure // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol. 25, No.6. – P. 1174-1179.
411. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. , Spiekermann S., Engberding N. ,Hornig B. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, No.1. –P. 65 -69.
412. Tavares A.C., Bocchi E.A., Guimarães G.V. Endothelial function in pre-pubertal children at risk of developing cardiomyopathy: a new frontier // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2012. – Vol. 67, No.3. – P. 273-278.
413. Henaine R., Vergnat M., Bacha E.A. et al. Effects of lack of pulsatility on pulmonary endothelial function in the Fontan circulation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 146, No.3. – P. 522-529.
414. Latus H., Lederle A., Khalil M. et al. Evaluation of pulmonary endothelial function in Fontan patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2019. – P. 1-9. pii: S0022-5223(18)33434-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.11.144.

415. Lowenthal A., Camacho B.V., Lowenthal S. Usefulness of B-type natriuretic peptide and N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide as biomarkers for heart failure in young children with single ventricle congenital heart disease // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, No.6. – P. 866–872.
416. Тупикина А.А., Плотникова И.В., Ковалев И.А. и др. Определение толерантности к физической нагрузке у здоровых детей с использованием модифицированного Гарвардского степ-теста // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2015. – Т. 30, № 4. – С. 36-39.
417. Goldstein B.H., Connor C.E., Gooding L., Rocchini A.P. Relation of systemic venous return, pulmonary vascular resistance, and diastolic dysfunction to exercise capacity in patients with single ventricle receiving fontan palliation // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105, No.8. – P. 1169-1175.
418. Chester A.H., Yacoub M.H. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension // *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* – 2014. – No.2. – P. 62-78.
419. Kowalczyk A., Kleniewska P., Kolodziejczyk M. et al. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis // *Arch. Immunol Ther Exp. (Warsz)*. – 2015. – Vol. 63, No.1. – P. 41-52.
420. Метельская В. А., Туманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // *Лабораторная медицина*. – 2005. – № 7. – С. 19-24.
421. Бердовская А. Н., Максимович Н.А. Исследование механизмов формирования дисфункции эндотелия у детей с врождёнными пороками сердца на фоне сердечной недостаточности // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 50-56.
422. Liu P.P., Mason J.W. Advances in the understanding of myocarditis // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, No.9. – P. 1076-1082.
423. Бершова Т. В., Баканов М. И., Басаргина Е.Н. и др. Динамика биохимических маркеров ремоделирования миокарда у детей с дилатационной кардиомиопатией на фоне комплексной терапии // *Российский медицинский журнал*. – 2014. – № 5. – С. 25-29.
424. Стражеско И. Д., Акашева Д.У, Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 93-100.

425. Shimada T., Takeshita Y., Murohara T. et al. Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, No.9. – P. 1148-1155.
426. Eltyeb A., Graham S. Apoptosis in chronic heart failure // *Cardiology*. – 2007. – Vol. 114(3). – P. 375–379. doi:10.1016/j.ijcard.2005.11.073.
427. Xiao J., She Q., Wang Y. et al. Effect of allopurinol on cardiomyocyte apoptosis in rats after myocardial infarction // *Eur. J. of Heart Failure*. – 2009. – Vol. 11, No.1. – P. 20–27. doi.org/10.1093/eurjhf/hfn003.
428. Lockshin R.A., Zakeri Z. Caspase-independent cell deaths // *Curr. Opin. Cell. Biol.* - 2002. – Vol. 14. – P. 727-733. doi.org/10.1016/s0955-0674(02)00383-6.
429. Stephanou A., Scarabelli T.M., Brar B.K. et al. Induction of apoptosis and Fas receptor/Fas ligand expression by ischemia/reperfusion in cardiac myocytes requires serine 727 of the STAT-1 transcription factor but not tyrosine 701 // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 28340-28347. doi.org/10.1074/jbc.m101177200.
430. Okubo S., Tanabe Y., Takeda K. et al. Ischemic preconditioning and morphine attenuate myocardial apoptosis and infarction after ischemiareperfusion in rabbits: role of delta-opioid receptor // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. H1786–H1791. doi.org/10.1152/ajpheart.01143.2003.
431. Kasama S., Furuya M., Toyama T. et al. Effect of atrial natriuretic peptide on left ventricular remodelling in patients with acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29(12). – P. 1485-1494. doi.org/10.1093/eurheartj/ehn206.
432. Denus S., Pharand C., Williamson D. Brain Natriuretic Peptide in the Management of Heart Failure // *Chest*. – 2004. – Vol. 125. – P. 652–668. doi.org/10.1378/chest.125.2.652.
433. Bay M., Kirk V., Parner J. et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 150–154. doi.org/10.1136/heart.89.2.150.
434. O'Donoghue M., Chen A., Baggish A.L. et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol.1, 1(Suppl. 5). – P. 9-14. doi.org/10.1016/j.cardfail.2005.04.011.
435. Rodriguez-Vita J., Ruiz-Ortega M., Ruperez M. et al. Endothelin-1, via ETA Receptor and independently of transforming growth factor-beta, increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 23. – P. 14-19.

436. Christian F., Ansel P., Behzad O. FGF23 induces left ventricular hypertrophy // *J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol. 121(11). – P. 4393–4408.
437. Миклищанская С.В., Власик Т.Н., Хеймец Г.Н. и др. Влияние интенсивной гиполипидемической терапии на концентрацию липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 в крови больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* – 2013. – № 9. – С. 4-11.
438. Gierber Y., Dunlay S.M., Jaffe A.S. et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in heart failure: association with mortality in the community // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 203. – P. 593-598.
439. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Роль маркеров органного повреждения у больных хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология.* – 2014. – Т. 55, № 1. – С. 33-37.
440. Schnabel R., Lackner K.J., Tupprecht H.J. et al. Glutathione Peroxidase-1 and homocysteine for cardiovascular risk prediction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1631–7163. doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.053.
441. Boffa G.M., Zaninotto M., Bacchiega E. et al. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients // *Ital. Heart J.* – 2005. – Vol. 6. – P. 125-132. doi.org/10.1016/s1567-4215(07)60400-7.
442. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Отт А.В. и др. Прогнозирование риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* – 2013. – № 5(73). – С. 305-310.
443. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Казаренко А.А. Факторы риска рестенозов после реваскуляризации миокарда у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа // *Сердце: журнал для практикующих врачей.* – 2010. – 1(51). – С. 14-18.
444. Danesh J., Thompson A., Orfeil, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease stroke and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 1536-1544.
445. Лисица А.В., Пономаренко Е.А., Лохов П.Г., Арчаков А.И. Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам // *Вестник РАМН.* – 2016. – №71(3). – С. 255–260. doi: 10.15690/vramn647.
446. Veenstra T.D. Where are all the biomarkers? // *Expert Rev Proteomics.* – 2011. – Vol.8(6). – P. 681–683. doi: 10.1586/epr.11.60.

447. Pettersen M.D., Du W., Skeens M.E. et al. Regression equations for calculation of Z-scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study // *J. of the Am. Society of Echocardiography*. – 2008. – Vol. 21. – P. 922-34.
448. Warren A.E., Boyd M.L., O'Connell C. et al. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P. 1496-500.
449. McCrindle B.W., Li J.S., Minich L.L. et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 174-9.
450. Foster B.J., Mackie A.S., Mitsnefes M. et al. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 2769-75.
451. Olivieri L., Arling B., Friberg M. et al. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography // *J. of the Am. Society of Echocardiography*. – 2009. – Vol. 22. – P. 159-64.
452. Кавардакова Е.С., Соколов А.А., Янулевич О.С., Кривошеков Е.В. Состояние внутрисердечной гемодинамики у детей с единственным желудочком сердца через шесть месяцев после операции тотального кавопульмонального соединения // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. – 2015. – Т. 30, № 4. – С. 45-48.
453. Chamaidi A., Gatzoulis M.A. Heart disease and pregnancy Hellenic // *J. Cardiol*. – 2006. – Vol. 47. – P. 275–291.
454. Nadar S.K., Shaikh M.M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care // *Card. Fail. Rev*. – 2019. – Vol. 5(1). – P. 50–56. doi: 10.15420/cfr.2018.27.2.
455. Ye S., Watts G.F., Mandalia S., et al. Preliminary report: genetic variation in the human stromelysin promoter is associated with progression of coronary atherosclerosis // *Brit. Heart J*. – 1995. – Vol. 73(3). – P. 209-215.
456. Humphries S.E., Martin S., Cooper J., Miller G. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men // *Ann. Hum. Genet*. – 2002. – Vol. 66(5-6). – P. 343-352.
457. Xu X., Wang L., Xu C. et al. Variations in matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 genes and the risk of acute coronary syndrome and coronary artery disease in the Chinese Han population // *Coron. Artery Dis*. – 2013. – Vol. 24, No. 4. – P. 259-265.

458. Ma S., Zhang H., Sun W., et al. Hyperhomocysteinemia induces cardiac injury by up-regulation of p53-dependent Noxa and Bax expression through the p53 DNA methylation in ApoE(-/-) mice // *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*. – 2013. – Vol. 45(5). – P. 391-400. doi: 10.1093/abbs/gmt030.
459. McCully K.S. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2015. – Vol. 8(2). – P. 11-219. doi: 10.1586/17512433.2015.1010516.
460. Lai W.K., Kan M.Y. Homocysteine-induced endothelial dysfunction // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2015. – Vol. 67(1). – P. 1-12. doi: 10.1159/000437098.
461. Patti G., Fossati C., Nusca A. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genetic polymorphism and late infarct-related coronary artery patency after thrombolysis // *J. of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2009. – Vol. 27(4). – P. 413-420. doi: 10.1007/s11239-008-0235-9.
462. Nie Y., Gu H., Gong J. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and congenital heart disease: a meta-analysis // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2011. – Vol. 49(12). – P. 2101-2108. doi: 10.1515/CCLM.2011.673.
463. Лунегова О.С., Керимкулова А.С., Турдакматов Н.Б., Совхозова Н.А., Набиев М.П., Исакова Ж.Т., Юсупова Э.У., Молдокеева Ч.Б., Готфрид И.Ю., Миррахимов А.Э., Алдашева Н.М., Хейер Е., Алдашев А.А., Миррахимов Э.М. Ассоциация полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы с инсулинорезистентностью у этнических киргизов // *Кардиология*. – 2011. – № 3. – С. 58-62.
464. 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. doi: 10.1016/j.acmx.2013.12.006.
465. Wayne T.F. Jr. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects // *Angiology*. – 2015. – Vol. 66(5). – P. 401-404. doi: 10.1177/0003319714548871.
466. ВОЗ. Информационный бюллетень «10 ведущих причин смерти в мире», январь 2017. [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>. (Дата обращения: 29.11.2018).
467. Димов А.С., Максимов Н.И. К обоснованию системного подхода в превенциивнезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы). Часть I. Кардиоваскулярные аспекты

- сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 98-104.
468. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 5-10.
469. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. - Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
470. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4 (96). – Приложение 2.
471. Аганбегян А.Г. Преодоление депопуляции в России: впервые за последние 20 лет рождаемость сравнялась со смертностью // Экономические стратегии. – 2013. – Т. 110, № 2. – С. 32-39.
472. Демографический ежегодник России. 2015 : статистический сборник. – М. : Росстат, 2015. – 263 с.
473. Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Старинская М.А. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №11. – С. 22-26.
474. Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 5-10.
475. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 117, № 1. – С. 6-52.
476. Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012 гг.) [Электронный ресурс] // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – № 6 (40). – Режим доступа : <http://vestnik.mednet.ru/content/view/624/30/lang,ru/>. (Дата обращения: 07.11.2017).
477. Хорошее здоровье прибавляет жизни к годам: Глобальное резюме для всемирного дня здоровья 2012 г. [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения : [сайт]. – Режим доступа :

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70853/2/WHO_DCO_WHD_2012.2_rus.pdf?ua=1.

(Дата обращения: 07.11.2017).

478. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4 (96). – Приложение 2.

479. Основные факторы риска, приводящие к инвалидности в престарелом возрасте, и меры ее профилактики? [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения [сайт].

Режим

доступа

:

http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/74709/E82970R.pdf?ua=1.

(Дата

обращения: 07.11.2017).

480. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 6, №10. – Приложение 2.

481. Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Попов С.В. Инфаркт миокарда у лиц старших возрастных групп: особенности диагностики, лечения, отдаленных исходов : монография – Томск : НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2018. – 196 с.

482. Основные факторы риска, приводящие к инвалидности в престарелом возрасте, и меры ее профилактики. [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения [сайт].

Режим

доступа

:

http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/74709/E82970R.pdf?ua=1.

(Дата

обращения: 07.11.2017).

483. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122., 3.

484. Haynes R.B., Taylor D.W., Sackett D.L., et al. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Compliance in health care. Johns Hopkins University Press 1979: 49-62.

485. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 519-524. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-4-519-524.

486. Седых Д.Ю., Петров Г.П., Кашталап В.В. Различия приверженности к терапии у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда // Комплексные проблемы

- сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 15-25. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-15-25.
487. Zullig L.L., Ramos K., Bosworth H.B. Improving Medication Adherence in Coronary Heart Disease // *Current Cardiology Reports*. – 2017. – Vol. 19, No. 11. – P. 113.
488. Náfrádi L., Nakamoto K., Schulz P.J. Is patient empowerment the key to promote adherence? A systematic review of the relationship between self-efficacy, health locus of control and medication adherence // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, No. 10). – P. e0186458. doi: 10.1371/journal.pone.0186458.
489. Yeh R., Sidney S., Chandra M. et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 2155-2165.
490. Аксаментов Г.Б. Клинические и функциональные особенности пациентов гериатрического стационара // *Здравоохранение*. – 2002. – № 2. – С. 51-54.
491. Granger B.B., Swedberg K., Ekman I. et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme double-blind, randomized, controlled clinical trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 2005-2011.
492. Irvine J. Poor adherence to placebo or amiodarone therapy predicts mortality: results from the CAMIAT study // *Psychosomatic Medicine*. – 1999. – Vol. 61. – P. 566-575.
493. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (второй пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – Т. 8, № 6. – Приложение 2. – 32 с.
494. Алексеева О.П., Востокова А.А., Курышева М.А. Метаболический синдром: современные понятия, факторы риска и некоторые ассоциированные заболевания. – Нижний Новгород: НИЖ МА, 2009. – 111 с.
495. Мамедов, М.Н. Метаболический синдром в России: распространенность, клинические особенности и лечение. – М.: ФГПУ, Издательство «Известия» правления делами Президента РФ, 2011. – 160 с.
496. Шляхто Е.В., Конради А.О., Ротарь О.П. и др. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Значение выбора критерия для оценки распространенности // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 409-412.
497. Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – Т. 2, № 94. – С. 55-62.

498. Ротарь О.П., Киталаева К.А., Авдеева М.В. и др. Компоненты метаболического синдрома у женщин, занимающихся преимущественно умственным трудом // Проблемы женского здоровья. – 2009. – Т. 2, № 4. – С. 17-26.
499. Беляева О.Д. Метаболический синдром у больных абдоминальным ожирением: клинические и молекулярно-генетические аспекты: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / О.Д. Беляева. – СПб., 2011. – 35 с.
500. Карамнова Н.С., Калинина А.М., Олейникова Н.В. и др. Изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в коллективе педагогов общеобразовательных школ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 8-13.
501. Концевая А.В., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. и др. Клиническая и экономическая целесообразность оценки сердечно-сосудистого риска на рабочем месте // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 3. – С. 36-41.
502. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. и др. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Том. 31, № 5. – С. 100-106.
503. Никитин Ю.П., Макаренкова К.В., Малютин С.К. Многолетние тренды основных липидных параметров крови в Сибирской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 32-35.
504. Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского Федерального Округа // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10, № 4. – С.30-37.
505. Багнетова Е.А., Шарифуллина Е.Р. Профессиональные риски педагогической среды // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 1. – Часть 1. – С. 27-31.
506. Калинина А.М., Концевая А.В., Кукушкин С.К. и др. Здоровье работников умственного труда с позиции профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты стандартизованного профилактического обследования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 7. – С. 10-16.
507. Измеров Н.Ф. Концепция, структура и механизм реализации федеральной программы «Здоровье работающего населения России на 2004-2015 годы». Профессия и здоровье // Аналитический вестник Совета Федерации Федерального Собрания РФ. – 2003. – № 24 (217). – С 14-21.

508. Котова М.Б., Розанов В.Б., Александров А.А. Образ жизни, отношение к здоровью и поведенческие привычки в условиях психосоциального стресса сотрудников общеобразовательных школ Москвы // Профилактическая медицина. – 2013. – № 5. – С. 20-29.
509. Шляхто Е.В., Конради А.О. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах. Зависимость от используемых критериев и прогностическое значение // Артериальн. гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 95-112.
510. Alberti, K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition // Lancet. – 2005. – No. 366. – P. 1059-1062.
511. Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – Т. 27, № 2. – С. 22-29.
512. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира // Профилактическая медицина. – 2013. – № 5. – С. 9-19.
513. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Индивидуальная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4-7.
514. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ // Профилактическая медицина. – 2014. – № 5. – С. 42-52.
515. Концевая А. В., Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гатагонова Т. М., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. В. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 59-67.
516. Погосова Г.В., Калинина А.М., Аронов Д.М., Еганян Р.А., Поздняков Ю.М.; под ред. Оганова Р.Г. Школа здоровья для больных ишемической болезнью сердца, перенесших острые коронарные синдромы или хирургические вмешательства на коронарных артериях: Информационно-методические материалы для врачей. – М.: Академический Проект, 2004. – 80 с.

517. Погосова Г.В., Калинина А.М., Спивак Е.Ю., Назаркина В.А. Эффективность образовательной профилактической технологии у больных стабильной стенокардией в амбулаторных условиях // Кардиология. – 2008. – № 7. – С. 4–9.
518. Куимов А.Д., Филиппова О.А., Петрова Т.В., Ложкина Н.Г. Эффективность обучения в школе для больных, перенесших инфаркт миокарда, на стационарном этапе реабилитации // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т.26, № 1, Выпуск 1. – С.98-102.
519. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37(29). – P.2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106/.
520. Спивак Е.Ю. Эффективность школы для больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией в первичном звене здравоохранения : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2008. – 25 с.
521. Бутрова С.А., Берковская М.А., Дзгоева Ф.Х. и др. Распространенность ожирения, кардиометаболических факторов риска, метаболического синдрома и сахарного диабета среди женщин различных возрастных групп // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С. 28-32.
522. Попугаев А.И., Банщиков Г.Т., Колинко А.А., Касимов Р.А., Рыбаков Д.А., Калинина А.М. Оценка качества контроля артериальной гипертензии среди населения Вологодской области //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 5. – С. 6-10.
523. Шальнова С.А., Смирнов Д.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Капустина А.В., Киселева Н.В., Школьников М.А. Выявление сахарного диабета в популяции пожилого населения крупного российского города // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 36-40.
524. Токарева З.Н., Мамедов М.Н., Деев А.Д., Евдокимова А.А., Оганов Р.Г. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2010. – Т. 1, № 9. – С. 10-14.
525. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990—2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 2224-2260.

526. WHO. Global health observatory data repository. – 2011. - [http:// apps.who.int/ghodata/](http://apps.who.int/ghodata/) (accessed March 23, 2012).
527. Hallal P.C., Andersen L.B., Bull F.C. et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380, Iss. 9838. – P. 247-257.
528. Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 1279-1290.
529. Boeing H., Bechthold A., Bub A. et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases // *Eur. J. Nutr.* – 2012. – Vol. 51. – P. 637-663.
530. Oyebode O., Gordon-Dseagu V., Walker A. Fruit and vegetable consumption and all-cause, cancer and CVD mortality: analysis of Health Survey for England data // *J. Epidemiol. Comm. Health*. – 2014. – Vol. 68, No 5. – P. 856-862.
531. He K., Song Y., Daviglius M.L. et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a metaanalysis of cohort studies // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, No. 22. – P. 2705-2711.
532. O'Donnell M.J., Mentz A., Smyth A., Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1034-1040.
533. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Алкоголь и риск развития неинфекционных заболеваний: стратегии контроля в Российской Федерации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 4-9.
534. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ // *Профилактическая медицина*. – 2014. – № 5. – С. 42-52.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Список опубликованных работ

1. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калюжин В.В., Тарасов Н.И., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Кузнецова А.В., Аптекарь В.Д., Пушкинова Е.Ю., Андриянова А.В., 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 и липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 50-60.
2. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Попова А.А., Андриянова А.В. Патогенетическая и прогностическая значимость ростовых факторов в развитии хронической сердечной недостаточности // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 10. – С. 20-28.
3. 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. – № 3. – С. 10-16.
4. 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 // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 37-46.
5. 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.
6. 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. – № 5. – С. 8-12.
7. Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Андриянова А.В., Сулова Т.Е., Насанова О.Н., Калюжин В.В. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 в стратификации сердечно-сосудистого риска после коронарного стентирования у

- пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: какой порог решающего правила выбрать? // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 47-54.
8. Тепляков А.Т., Сваровская А.В., Сулова Т.Е., Гусакова А.М., Лавров А.Г., Насрашвили Н.В. Взаимосвязь уровня липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 с риском развития сердечно-сосудистых событий, оценка эффективности профилактической терапии статинами // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 4. – С. 13-20.
9. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н. Резистентность к клопидогрелу и полиморфизмы генов P2RY12 и GPIIIA у больных хронической ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 8. – С. 29-31.
10. Репин А.Н., Сергиенко Т.Н., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. Влияние полиморфизма G681A гена CYP2C1 на эффективность клопидогреля при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 10. – С. 81-85.
11. Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Репин А.Н. Молекулярно-генетические предикторы развития осложнений стентирования коронарных артерий. Томск, 2017. С.257.
12. Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н. Ассоциация полиморфизмов генов itgb3, p2ry12, cyp2c19 с функциональной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии // Тер. архив. – 2017. – Т. 89, № 5. – С. 74-78.
13. Лебедева Е.В., Нонка Т.Г., Репин А.Н., Шишневая Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Левчук Л.А. Современная психокардиология. – Томск: ООО Интегральный переплет, 2019. – 160 с.
14. Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Репин А.Н., Нонка Т.Г. Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 85-93.
15. Павлюкова Е.Н. Технологии постобработки ультразвуковых изображений сердца. Глава в нац. руководстве. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой. – М.:Гэотар-Медиа, 2019. – С. 272-278.

16. Gladkih N., Evtushenko A., Evtushenko V., Pavlyukova E. Assessment of Left ventricular mechanics in patients with ischemic heart Disease // Сб.: MATEC Web of Conferencrs. – 2016. – Vol. 79. – P. 01027 (IME&T 2016): doi: 10.1051/mateconf/20167901027.
17. Gladkikh N.N., Pavlyukova E.N., Baev A.E., Kulagina I.V., Karpov R.S. Left ventricular 4D Strain during dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery stenosis in patients with intermediate pretest probability of coronary artery disease // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 38, Issue suppl_1, ehx501. P. 556.
18. Павлюкова Е.Н., Гладких Н.Н., Карпов Р.С. Оценка деформации левого желудочка в 4D-режиме в продольном направлении при стресс-эхокардиографии с добутамином в выявлении коронарного атеросклероза // Ультразвуковая и функциональная диагностика: Тезисы VII Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири. – Барнаул, 2016. – № 2. – С. 48.
19. Павлюкова Е.Н., Гладких Н.Н., Баев А.Е., Карпов Р.С. Механика левого желудочка после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – №.4. – С. 12-19.
20. Павлюкова Е.Н., Гладких Н.Н., Баев А.Е., Карпов Р.С. Глобальная деформация левого желудочка в продольном направлении после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 37-42.
21. Павлюкова Е.Н., Гладких Н.Н., Баев А.Е., Карпов Р.С. Динамика параметров механики левого желудочка после стентирования коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Том 31, № 2. – С. 25-30.
22. Павлюкова Е.Н., Каретина Т.Ю., Ганкин М.И., Евтушенко А.В., Сакович В.Л. Деформация папиллярных мышц при ишемической митральной регургитации // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 6. – С. 52-62.
23. Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Карпов Р.С. Ротация и скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 1. – С. 39-53.
24. Pavlyukova E.N., Gladkih N.N., Klein I.R., Karpov R.S. Two-dimensional left ventricular global longitudinal strain dynamics after percutaneous coronary intervention in stable

single-vessel coronary artery disease patients// EUROECHO IMAGING. – 2016. – Abstract 90516.

25. Pavlyukova E., Gladkikh N., Karpov R. Association between left ventricular global longitudinal strain and blood flow velocity in distal segment of left anterior descending coronary artery after percutaneous coronary intervention // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 38, Issue suppl_1, ehx493. P. 5242. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx493.P5242>.

26. Павлюкова Е.Н., Гладких Н.Н., Баев А.Е., Карпов Р.С. Оценка деформации левого желудочка в режиме 4DStrain у больных стабильной ишемической болезнью сердца после стентирования коронарных артерий // Ультразвуковая и функциональная диагностика: Тезисы VII Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири. – Барнаул, 2016. – № 2. – С. 20.

27. Павлюкова Е.Н., Каретина Т.Ю., Ганкин М.И., Сакович В.А., Дробот Д.Б. Деформация папиллярных мышц, геометрия митрального клапана у больных ишемической митральной регургитацией // Ультразвуковая и функциональная диагностика: Тезисы VII Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Сибири. – Барнаул, 2016. – 2016. – № 2. – С. 98.

28. Гладких Н.Н. Деформация, ротация, скручивание, раскручивание, поворот по оси левого желудочка после стентирования коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца // Сб. матер. Всероссийской конф. «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-го Международного форума молодых кардиологов РКО». – Рязань, 2016. – С. 159-160.

29. Павлюкова Е.Н., Гладких Н.Н., Сусллова Т.Е., Кулагина И.В., Баев А.Е., Карпов Р.С. Динамика глобальной деформации левого желудочка и уровня тропонина I после стентирования коронарных артерий // Сб. тезисов VI Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Трансляционная кардиология – путь к прогрессу» (июнь 2015 г.). – Томск. – С. 32.

30. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н., Бощенко А.А., Врублевский А.В., Терешенкова Е.К. Новые ультразвуковые технологии в клинической практике // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – № 2. – С. 15-21.

31. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Коронарный резерв в передней нисходящей и задней межжелудочковой коронарных артериях как дополнение к стандартной стресс-эхокардиографии с дипиридамолом // Кардиология. – 2016. – № 4. – С. 54-63.

32. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Динамическое трансторакальное ультразвуковое исследование резерва коронарного кровотока при оценке эффективности чрескожных вмешательств в передней нисходящей и правой коронарных артерий // Кардиология. – 2016. – № 6. – С. 18-25.
33. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Диагностика стенозов ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей коронарной артерии с помощью трансторакальной эхокардиографии // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – № 2. – С. 20-29.
34. Гладких Н.Н., Связов Е.А., Завадовский К.В., Баев А.Е., Горлова А.А., Васильцева О.Я., Бощенко А.А. Отхождение передней нисходящей артерии от легочного ствола у пожилой женщины. Возможности визуализации // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – Т. 112, № 4. – С. 102-106. doi: 10.20333/2500136-2018-4-102-106.
35. Васильцева О.Я., Бощенко А.А., Горлова А.А., Гладких Н.Н., Завадовский К.В., Винтизенко С.И., Козлов Б.Н. Синдром ALCAPA у взрослых // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 107-114.
36. Ciampi Q., Picano E., De Nes M., Paterni M., Carpeggiani C., Villari B., Citro R., Colonna P., Costantino M.F., Cortigiani L., Andrea A.D., Severino S., Dodi C., Gaibazzi N., Galderisi M., Barbieri A., Monte I., Mori F., Reisenhofer B., Re F. et al. Quality control of B-lines analysis in stress Echo 2020 // Cardiovascular Ultrasound. – 2018. – Vol. 16, No. 1. – P. 20. <https://doi.org/10.1186/s12947-018-0138-7>.
37. Scali M.C., Zagatina A., Ciampi Q., Cortigiani L., D'Andrea A., Djordjevic-Dikic A., Merlo P.M., Lattanzi F., Simova I., Monte I., Dodi C., Kasprzak J.D., Galderisi M., Boshchenko A., Rigo F., Varga A., Dekleva M., Re F., de Castro e Silva Pretto J.L., Zhuravaskaya N. et al. The Functional Meaning of B-profile During Stress Lung Ultrasound // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2019. – Vol. 12, No. 5. – P. 928-930. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.10.017>.
38. Zavadovsky K.V., Mochula A.V., Boshchenko A.A., Vrublevsky A.V., Baev A.E., Krylov A.L., Gulya M.O., Nesterov E.A., Liga R., Gimelli A. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: correlation and accuracy // J. of Nuclear Cardiol. – 2019. doi: 10.1007/s12350-019-01678-z.
39. Мочула А.В., Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 160, № 12. – С. 845-848.

40. Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев Л.С., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т.97, № 5. – С. 289-295.
41. Усов В.Ю., Ярошевский С.П., Тлюняева А.М., Максимова А.С., Алексеева Л.Н., Сухарева А.Е. Сочетанное применение количественной обработки t2-взвешенных изображений и МРТ-кортикометрии у пациентов с атеросклерозом сонных артерий для прогнозирования церебральных осложнений инвазивных и хирургических вмешательств // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 48-56.
42. Максимова А.С., Лишманов Ю.Б., Усов В.Ю. Роль магнитно-резонансной томографии в исследовании атеросклеротического поражения аорты // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 184-193.
43. Максимова А.С., Буховец И.Л., Гусакова А.М., Бобрикова Е.Э., Плотников М.П., Вусик Е.А., Усов В.Ю. МРТ с контрастным усилением в оценке взаимосвязи атеросклеротического поражения сонных артерий и аортальной стенки. – Атеросклероз. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 11-16.
44. Максимова А.С., Бобрикова Е.Э., Буховец И.Л. Структура атеросклеротической бляшки как определяющий фактор цереброваскулярной реактивности при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2016. – № 2. – С. 38.
45. Максимова А.С., Бобрикова Е.Э., Буховец И.Л., Плотников М.П., Усов В.Ю. Структура атеросклеротической бляшки как определяющий фактор цереброваскулярной реактивности при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий. – Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 38-43.
46. Усов В.Ю., Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В., Белянин М.Л., Плотников М.П., Кузнецов М.С. Неинвазивная оценка микроваскуляризации каротидных бляшек по данным МРТ сонных артерий с парамагнитным контрастным усилением // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 3. – С. 39-43.
47. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Шимановский Н.Л., Бородин О.Ю., Соколова Т.В., Плотников М.П., Шипулин В.М. Комплексная МР-ангиографическая и МР-томографическая диагностика атеросклеротических поражений

сонных артерий с парамагнитным контрастированием у больных с распространенным атеросклерозом // Медицинская визуализация. – 2015. – № 6. – С. 16-24.

48. Maximova A.S., Babokin V.E., Bukhovets I.L., Bobrikova Y.E., Rogovskaya Y.V., Lukyanenok P.I., Ussov W.Y. Contrast-enhanced MRI of aortal atherosclerosis: syndrome types and prediction of dissection // J. of Cardiovascular Magn. Reson. – 2015. – Vol. 17, Suppl. 1. – P. 1-2.

49. Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Плотников М.П., Кузнецов М.С., Ребенкова М.С., Шелупанов А.А., Трубачева И.А., Свербеева М.Г., Усов В.Ю. Комплексное магнитно-резонансное томографическое исследование сонных артерий и головного мозга в скрининге каротидных стенозов высокого риска // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 4. – С. 49-56.

50. Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Лукьяненко П.И., Аптекарь В.Д., Плотников М.П., Гусакова А.М., Усов В.Ю. Возможности магнитно-резонансной томографии с парамагнитным усилением в проспективной оценке атеросклеротического процесса в динамике терапии аторвастатином на примере сонных артерий // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 96-101.

51. Усов В.Ю., Плотников М.П., Дель О.А., Мордовин В.Ф., Беличенко О.И., Замощина Т.А. МР-томография аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке эффективности длительного применения мексидола при атеросклерозе аорты // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 125-132.

52. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Усов В.Ю., Марков В.А. Феномены микрососудистого повреждения при остром инфаркте миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2018. – Т. 33, № 4. – С. 19-26.

53. Усов В.Ю., Ярошевский С.П., Бахметьева М.И., Мочула О.В., Баев А.Е., Алексеева Я.В., Лукьяненко П.И., Гомбоева С.Б., Рябов В.В., Беличенко О.И., Марков В.А. МРТ с парамагнитным контрастным усилением в визуализации атеросклеротического поражения стенки коронарных артерий и коронарных атеросклеротических бляшек у пациентов с хронической ИБС и острым инфарктом миокарда // В кн.: Кардиоторакальная радиология. VI Международный конгресс и школа для врачей – Санкт-Петербург, 2019. – С. 167-169.

54. Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Усов В.Ю., Мочула О.В., Рябов В.В. Микроваскулярная обструкция и геморрагическое пропитывания миокарда при остром инфаркте миокарда // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S2. – С. 205.

55. Усов В.Ю., Ярошевский С.П., Вышлов Е.В., Мочула О.В., Алексеева Я.В., Каредва С.А., Баев А.Е., Бахметьева Т.А., Рябов В.В., Беличенко О.И. МР-томография сердца с парамагнитным контрастным усилением в количественной оценке повреждения миокарда при остром инфаркте, эффективности реваскуляризации, в индивидуальном прогнозировании постинфарктной динамики // Сб. тезисов Конгресса российского общества рентгенологов и радиологов. – М., 2018. – С. 164-165.
56. Усов В.Ю., Вышлов Е.В., Беличенко О.И., Мочула О.В., Алексеева Я.В., Ярошевский С.П., Рябов В.В., Лукьяненко П.И., Марков В.А. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастным усилением в раннем контроле состояния миокарда пациентов с острым инфарктом после тромболитической терапии и стентирования // Терапевт. – 2018. – № 1-2. – С. 54-66.
57. Усов В.Ю., Скурихин И.М., Лукьяненко П.И., Вечерский Ю.Ю., Бахметьева Т.А., Шелковникова Т.А., Усов Ю.П., Шелупанов А.А., Беличенко О.И. Магнитно-резонансная панангиография аорты, коронарных и внутренних грудных артерий в вычислительном анатомическом планировании оптимального малоинвазивного маммарокоронарного шунтирования // Медицинская визуализация. – 2016. – № 6. – С. 93-99.

Методические рекомендации

1. Павлюкова Е.Н, Евтушенко А.В., Смышляев К.С. Методические рекомендации по новой медицинской технологии «Улучшение диагностики причин формирования обструкции в выходном тракте левого желудочка и митральной регургитации у больных гипертрофической кардиомиопатией» // Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации. – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2018. – С. 53-58.
2. Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Смышляев К.С., Павлюкова Е.Н. Методические рекомендации по новой медицинской технологии «Способ профилактики переднесистолического движения створки митрального клапана у пациентов с динамической обструкцией выводного отдела левого желудочка» // Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации. – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2018. – С. 305-312.

3. Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И. Методические рекомендации по новой медицинской технологии «Улучшение диагностики контрактильности левого желудочка у здоровых доношенных детей в процессе онтогенеза» // Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации. – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2018. – С. 59-64.
4. Карпов Р.С., Бощенко А.А., Врублевский А.В. Способ диагностики гемодинамически значимых коронарных стенозов путем модификации стандартного протокола стресс-эхокардиографического исследования с дипиридамолом // Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации. – Томск: НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 2018. – С. 34-42.
5. Карпов Р.С., Бощенко А.А., Врублевский А.В. Методика неинвазивного дифференцирования вклада макрососудистого и микрососудистого звеньев коронарного русла в развитие коронарной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации. Томск: НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 2018. – С. 25-33.
6. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Способ трансторакальной доплерографической оценки эффективности чрескожных коронарных вмешательств по уровню коронарного резерва // Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации. Томск: НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 2018. – С. 79-87.
7. Усов В.Ю., Бобрикова Е.Э., Лукьяненко П.И., Максимова А.С., Козлов Б.Н. Медицинская технология контрастированного магнитно-резонансного томографического исследования стенок аорты и крупных сосудов при различных стадиях атеросклеротического процесса // Новые медицинские технологии в профилактике, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Методические рекомендации. Томск: НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 2018. – С. 79-87.

Патенты

1. Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных ССС у больных ИБС с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне ХСН [Текст]: пат. 2568577 Рос. Федерация: МПК G01N 33/48/ 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.
2. 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 G01N 33/48/ 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.
3. Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца [Текст]: пат. 2545899 Рос. Федерация: МПК G01N 33/68/ Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Шилов С.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.
4. Способ прогнозирования однолетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом без инсулинорезистентности [Текст]: пат. 2663496 Рос. Федерация: МПК A61B 5/00/ Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Сваровская А.В., Сулова Т.Е., Лавров А.Г.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" (Томский НИМЦ). – № 2017132222; заявл. 14.09.2017; опубл. 06.08.2018, Бюл. № 22. – 15 с. ил. 1.
5. Способ прогнозирования риска снижения эффективности антиагрегантной терапии [Текст]: пат. 2623051 Рос. Федерация: МПК G01N 33/50/ 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." – № 2016112983; заявл. 05.04.2016; опубл. 21.06.2017, Бюл. № 18. – 8 с.

6. Способ неинвазивной оценки резерва миокардиального кровотока [Текст]: пат. 2578179 Рос. Федерация: МПК. А61В 6/03/ Мочула А.В., Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии". – № 2015108267; заявл. 10.03.2015; опубл. 20.03.2016, Бюл. № 8. – 19 с. ил. 8.

Монографии

1. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий. – Томск: STT. – 2015. – 240 с.