

АННОТАЦИЯ ПЛАНИРУЕМОЙ ТЕМЫ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Научно-исследовательский институт кардиологии

Наименование темы: Разработка технологий персонализированной диагностики, стратификации риска и лечения острых и хронических форм ИБС и ее факторов риска.

Сроки выполнения: 2020-2022 гг.

Номер и дата гос. регистрации: АААА-А20-120041090007-8 от 10.04.2020

Номер в автоматизированной информационной системе Минобрнауки России: 0421-2020-0018

Шифр по институту: 008/п

Руководитель: д-р мед. наук, в.н.с. Вышлов Евгений Викторович

Ответственный исполнитель: д-р мед. наук, профессор, в.н.с. Кошельская Ольга Анатольевна

Основные исполнители:

Отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний:

Д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением Репин Алексей Николаевич.

Д-р мед. наук, с.н.с. Округин Сергей Анатольевич.

Канд. мед. наук, н.с. Налесник Елена Олеговна.

Канд. мед. наук, н.с. Нонка Татьяна Геннадьевна.

Канд. мед. наук, лаборант-исследователь ОюнарOVA Татьяна Николаевна.

Отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца:

Д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением Павлюкова Елена Николаевна.

Д-р мед. наук, профессор, в.н.с. Кошельская Ольга Анатольевна.

Д-р мед. наук, с.н.с. Врублевский Александр Васильевич.

Д-р мед. наук, с.н.с. Бощенко Алла Александровна.

Канд. мед. наук, н.с. Журавлева Ольга Александровна.

Отделение неотложной кардиологии:

Д-р мед. наук, заведующий отделением Рябов Вячеслав Валерьевич.

Д-р мед. наук, профессор, в.н.с. Максимов Иван Вадимович.

Д-р мед. наук, профессор, в.н.с. Марков Валентин Алексеевич.

Канд. мед. наук, врач кардиолог Демьянов Сергей Витальевич.

Канд. мед. наук, н.с. Сыркина Анна Геннадьевна.

Канд. мед. наук, врач кардиолог Керчева Мария Анатольевна.

М.н.с. Гомбожапова Александра Энхэевна.

М.н.с. Цой Екатерина Игоревна.

М.н.с. Федорова Саяна Баировна.

Лаборант-исследователь Алексеева Яна Валерьевна.

Лаборант-исследователь Соколова Яна Витальевна.

Отделение патологии миокарда:

Д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением Гарганеева Алла Анатольевна.

Д-р мед. наук, в.н.с. Гракова Елена Викторовна.

Д-р мед. наук, с.н.с. Сваровская Алла Владимировна.
Канд. мед. наук, м.н.с. Тукиш Ольга Викторовна.
Канд. мед. наук, н.с. Кужелева Елена Андреевна.
Канд. мед. наук, лаборант-исследователь Копьева Кристина Васильевна.
М.н.с. Федюнина Вера Александровна.
М.н.с. Александренко Виктория Анатольевна.

Отделение функциональной и лабораторной диагностики:

Д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением Соколов Александр Анатольевич.
Канд. мед. наук, в.н.с. Сулова Татьяна Евгеньевна.
Канд. фарм. наук, н.с. Гусакова Анна Михайловна.
Канд. мед. наук, н.с. Огуркова Оксана Николаевна.
Канд. мед. наук, н.с. Трубачева Оксана Александровна.
Канд. мед. наук, н.с. Солдатенко Михаил Владимирович.
М.н.с. Сморгон Андрей Владимирович.
Лаборант-исследователь Беляева Софья Николаевна.

Лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики:

Д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией Афанасьев Сергей Александрович.
Канд. биол. наук, н.с. Кондратьева Дина Степановна.
Канд. мед. наук, н.с. Муслимова Эльвира Фаритовна.
Канд. мед. наук, н.с. Реброва Татьяна Юрьевна.
М.н.с. (совместитель) Ребенкова Мария Сергеевна.

Отделение популяционной кардиологии:

Д-р мед. наук, заведующий отделением Трубачева Ирина Анатольевна.
Д-р мед. наук, в.н.с. Анфиногенова Нина Джоновна.
Канд. мед. наук, с.н.с. Кавешников Владимир Сергеевич.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Разработка технологий персонализированной диагностики, стратификации риска и лечения острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) с применением и апробацией в клинических условиях новых данных, полученных в биомедицинских исследованиях, является чрезвычайно актуальной задачей в современных условиях. Это обусловлено тем, что постоянно появляющиеся новые или усовершенствованные методы диагностики и лечения требуют срочного оперативного определения их места в тактике ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В эхокардиографии стандартные измерения линейных, объемных, фазовых показателей четко определены. Величины нормальных значений размеров камер, диаметров сосудов, объемов определены соответствующими рекомендациями [Campbell R.M., Douglas P.S., Eidem B.W. et al., 2014; Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al., 2015]. 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 [Lopez L., Colan S.D., Frommelt P.C., 2010].

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 [Chubb H., Simpson J.M., 2012]. 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 ростовыми показателями. В основном применяются номограммы, основанные на уравнениях регрессии между антропометрическими данными (чаще всего используется площадь поверхности тела) и диаметрами сосудов, поперечниками левого и правого желудочков [Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al., 2015].

Однако определение «наилучшей зависимости» зависит от нахождения наилучшего математического соответствия для данных, и можно считать доказанным факт, что соотношение между размером части тела (например, диаметром сердечного клапана) и суррогатным маркером общего размера тела (площадь поверхности тела), редко является простым линейным [Neilan T.G., Pradhan A.D., King M.E. et al., 2009; Sluysmans T., Colan S.D., 2005]. К тому же, метод зависимости не учитывает аллометрического характера онтогенеза, в результате которого развитие в определенные периоды происходит неравномерно и диспропорционально [Nevill A.M., Bate S., Holder R.L., 2005]. В связи с этим, по-прежнему остается актуальной проблема разработки расчета предсказанных величин эхокардиографических показателей.

В последние годы в связи с широким внедрением в клиническую практику новых мультиплановых чреспищеводных датчиков матричного типа, поддерживающих трехмерное изображение, появилась уникальная возможность реального улучшения пространственной визуализации атеросклеротических бляшек в грудной аорте, изучения их геометрии в стереоструктуре, более точной, в сравнении с двухмерным режимом, топической и планиметрической оценки и, в конечном итоге, получения дополнительной информации об объеме и распространенности атеросклеротического процесса, наличии осложненных типов бляшек, что, безусловно, имеет важное значение в принятии клинического решения. Однако внедрение новых методических подходов в диагностике атеросклероза грудного отдела аорты с помощью трехмерной чреспищеводной эхокардиографии требует дополнительных клинических исследований, так как в тех немногих работах последних лет [Weissler-Snir A. и соавт., 2015; Nowak-Machen M. и соавт., 2016; Freeman R. V., 2017], посвященных данной проблеме, еще не разработан единый протокол и алгоритм применения этого метода для точной топической и пространственной локализации атеросклеротических бляшек.

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

С изучением роли новых биомаркеров в процессах развития хронического субклинического воспаления и атерогенеза связывается возможность дополнить современные представления относительно его молекулярных механизмов и биохимической природы формирования (Метельская В.А. с соавт., 2017). Как известно, эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является метаболически активным эктопическим депо висцерального и периваскулярного жира, не отделенного фасцией от миокарда и коронарных артерий, которая при избыточном накоплении

способна активировать локальную и паракринную секрецию различных медиаторов атерогенеза (Jacobellis G. et al., 2015), тем не менее, диагностическая ценность толщины и объема ЭЖТ в качестве инструмента для стратификации индивидуального риска пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) не установлена. Весьма противоречивы результаты исследований относительно роли триглицеридов (ТГ) и липопротеинов высокого плотности (ЛВП) как факторов риска развития атеросклероза (Lotta L.A. et al., 2018). До настоящего времени не разработаны неинвазивные способы оценки степени выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ИБС, базирующиеся на определении комплекса биохимических и визуальных биомаркеров.

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

Вне зависимости от успеха лечения в острый период инфаркта миокарда, возникающие вследствие ишемического некроза кардиомиоцитов активация регуляторных нейрогуморальных систем и неинфекционное воспаление в миокарде и венечных артериях запускают процесс постинфарктного ремоделирования сердца [Bolognese L., Neskovic A.N., Parodi G., 2002, Ishii H., Amano T., Matsubara T., Murohara T., 2008; Перуцкий, Д.Н., 2011; Бокерия Л.А., 2012]. Ранее учеными отделения неотложной кардиологии НИИ Кардиологии ТНМИЦ и другими исследователями показано, что даже в условиях полной реализации современных стратегий лечения ОИМ с подъемом сегмента ST, у 30% больных развивается прогрессирующее ремоделирование сердца, завершающееся развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Марков В.А., 2014, Galli A. et al, 2016, Johansson S. et al, 2017]. В связи с этим, распространенность ХСН не только не снижается, но неуклонно возрастает [Ponikowski P. et al, 2016, Clyde W. Yancy et al, 2016].

Хроническое асептическое воспаление, является не только универсальной биологической реакцией в ответ на некроз кардиомиоцитов, но клеточно-молекулярной основой постинфарктного ремоделирования сердца [Anzai T., 2014, Frangogiannis N.G., 2014]. Известно, что при равных условиях: размер инфаркта, локализация, время от начала клиники до начала лечения, стратегия лечения, фоновая патология, возраст – в одних случаях в раннем периоде развиваются смертельные осложнения либо хроническая аневризма левого желудочка, в других – диффузная дилатация его полости с развитием ХСН, в третьих – отмечается благоприятное течение заболевания, так называемый, адаптивный или физиологический вариант ремоделирования сердца [Рябов В.В. и соавт., 2016].

Как известно, воспаление при инфаркте миокарда развивается в ответ на повреждение кардиомиоцитов и служит универсальной биологической реакцией, которая сопровождается активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, завершающаяся этапом

рубцевания. Поврежденные кардиомиоциты посредством Toll – подобных рецепторов активируют клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, нейтрофилы), вызывая воспалительную реакцию в зоне некроза. Вместе с тем, при переходе от фазы воспаления к фазе репарации, множество иммунных клеток начинают принимать участие в подавлении и сдерживании воспалительной реакции путем секреции противовоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин -10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста – бета (TGF)- β [Chen B., Frangogiannis N.G., 2017]. С помощью клеточного воспалительного ответа происходит утилизация погибших клеток миокарда и деградация внеклеточного матрикса, что является обязательным условием для процесса репарации. При этом дисбаланс про- и противовоспалительных медиаторов может также оказывать отрицательное влияние на процессы заживления поврежденного миокарда и последующего ремоделирования сердца. [Fujiu K. et al., 2014, Frangogiannis N.G. et al., 2014; Mylonas K.J. et al., 2015]. Таким образом, изучение процессов воспаления в миокарде при инфаркте миокарда позволит найти новые терапевтические мишени для воздействия на постинфарктную репарацию/регенерацию, запуск неоангиогенеза, иммуновоспалительные процессы и, в целом, на постинфарктное ремоделирование сердца.

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

Известно, что симптомы расстройств депрессивного спектра выявляются у 10 - 65% пациентов, госпитализированных по поводу ИМ, при этом до 22% из них имеют выраженное депрессивное расстройство («большую» депрессию) [Guck T.P., 2001, Bush D.E., 2005]. Психологическая депрессия резко ухудшает прогноз заболевания, в том числе повышает риск летального исхода [Carney R.M., 2002, Попонина Т.М., 2015]. Кроме того, при развитии ИМ резко ухудшаются когнитивные функции вплоть до развития деменции [Jefferson A., 2009, Sundbøll J., 2018]. Своевременно начатая терапия ментальных расстройств позволяет улучшить клинические исходы [Ramya Shruthi D., 2018]. В качестве лекарственного средства для купирования расстройств психики может быть использован отечественный полипренолсодержащий препарат Ропрен (регистрационное удостоверение ЛСР-001521/07 от 12.07.2007) с содержанием суммы полипренолов 95%, который производится по оригинальной методике из хвои европейской ели. Данный препарат уже доказал свою эффективность в лечении пациентов с алкогольным психозом [Монахова И.А., 2012], энцефалопатии при алкогольном циррозе печени [Минушкин О.Н., 2011], а также ишемических повреждений головного мозга [Султанов В.С., 2010, Зарубина И.В., 2011]. Поэтому есть теоретические основания предполагать, что Ропрен может уменьшить нарушения психической сферы у больных с острым коронарным синдромом.

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

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

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

Все указанное выше обусловило актуальность проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Разработать новые методы расчета нормальных величин показателей ультразвукового исследования сердца у пациентов в различных возрастных и антропометрических группах (Соколов А.А.).
2. Разработать новую методику визуализации грудного отдела аорты, улучшающую диагностику, оценку геометрии, планиметрии и экоструктуры атеросклеротических бляшек с помощью трехмерной чреспищеводной эхокардиографии (Врублевский А.В.)
3. Определить совокупность молекулярно-генетических, биохимических и клинико-функциональных маркеров, определяющих:
 - Выраженность и распространенность коронарного атеросклероза у пациентов с хроническим коронарным синдромом (Кошельская О.А., Сулова Т.Е.).
 - Прогноз клинического течения и исходов хронической сердечной недостаточности ишемического генеза (Гарганеева А.А.).
4. Разработать технологию прогнозирования неблагоприятного ремоделирования левого желудочка при остром инфаркте миокарда:
 - Определить роль и прогностическое значение в этом отношении сывороточного уровня про- и противовоспалительных биомаркеров и ангиогенных факторов роста, а также SNP – полиморфизмы промоторных регионов их генов (Рябов В.В.).
 - Разработать клинико-лабораторные мультибиомаркерные алгоритмы для оценки риска этого осложнения в отдаленном постинфарктном периоде (Сулова Т.Е.).

5. Разработать технологии повышения эффективности терапии острой сердечной недостаточности и острых психических нарушений у больных инфарктом миокарда (Рябов В.В., Вышлов Е.В.).
6. На основании информационно-аналитической базы данных «Регистр острого инфаркта миокарда» выявить предикторы, способствующие возникновению рецидивирующего и повторного ИМ и разработать рекомендации по предупреждению их развития в течение года постинфарктного периода (Репин А.Н.).
7. Установить закономерности формирования риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в предстоящие годы жизни у мужчин 25-64 лет на основе результатов обследования по программе стандартизованного кардиологического скрининга. Предложить способ прогнозирования риска смерти от ССЗ среди мужчин трудоспособного возраста (Трубачева И.А.).

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ И КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Сформулированы отдельно для каждой задачи (см. дизайн исследования).

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

1. Воспалительные и инфекционные заболевания органов ЖКТ, цирроз печени класс С по Чайлд Пью; системные аутоиммунные заболевания, тяжелая сопутствующая патология (ХБП 4-5 стадии, злокачественные новообразования IV ст, пневмонии, тяжелая хроническая анемия, ХОБЛ группа D по GOLD, БА тяжелая персистирующая форма и др.).
2. Беременные или женщины детородного возраста, планирующие беременность на время проведения исследования.
3. Пациенты, имеющие некардиологические заболевания, которые не предполагают продолжительность жизни более 1 года.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клиническое обследование пациентов. Проспективное наблюдение по основным контрольным точкам.
2. Трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография.
3. Суточное мониторирование ЭКГ.
4. Оценка физической толерантности посредством тестов 6-минутной ходьбы и ВЭМ, стресс ЭхоКГ, перфузионной сцинтиграфии миокарда с нагрузкой.
5. Селективная коронарография, шунтография, МСКТ - коронарошунтография.
6. Ультразвуковой и МСКТ-методы оценки толщины и объема эпикардальной жировой ткани.
7. Биохимические методы исследования: определение липидного спектра, содержания апо-белков, HbA1c, глюкозы в крови.
8. Метод иммуноферментного анализа: определение содержания инсулина, адипонектина, лептина, грелина, резистина, С-реактивного белка высокочувствительным методом (вчСРБ), интерлейкина-6, фактора некроза опухолей- α .
9. Исследование содержания адипонектина, лептина, грелина, резистина, эндотелина, липидного спектра, сывороточного уровня растворимого ST2, ST2, матриксных металлопротеиназ-2, -9, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 и интерлейкина-10, SNP полиморфизма IL-1, TNF альфа, NT-proBNP, GDF 15/23 - фактора дифференцировки роста 15/23, FGF23 - фактора роста фибробластов 23, NGAL.
10. Анализ полиморфизмов генов, кодирующих белки-ферменты системы антиоксидантной защиты: GPX1 – глутатионпероксидаза, CAT – каталаза; PON1 – параоксоназа, POLG – ДНК полимеразы гамма и ангиотензинпревращающего фермента – ACE.
11. Уровень эндотоксина будет определяться с помощью ELISA Kit for Lipopolysaccharide (LPS), чувствительность: 5,15 нг/мл, диапазон определения: 12,35 – 1000 нг/мл или High Sensitive

ELISA Kit for Lipopolysaccharide (LPS), чувствительность: 0,17 нг/мл, диапазон определения: 0,47 – 30 нг/мл.

12. ЛПС-связывающий белок и высокочувствительный СРБ твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA).

ИСПОЛЬЗУЕМОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

1. Центрифуга Heraeus Labofuge 400 (Thermo ELECTRON CORPORATION, США) – для центрифугирования пробирок.
2. Термостатируемый шейкер StatFax 2200 (Awareness Technology, США) – для проведения иммуноферментного анализа.
3. Анализатор иммуноферментный микропланшетный автоматический INFINITE F50 (Tecan, Швейцария) – для регистрации результатов иммуноферментного анализа.
4. Биохимический анализатор MC-15 (Clima, Испания) – для биохимических исследований.
5. Морозильная камера Biomedical Freezer (SANYO, Япония) – для хранения биологических образцов.
6. Ультразвуковая диагностическая система экспертного класса iE33xMatrix (Philips, Нидерланды).
7. Мультиплановый матричный чреспищеводный датчик X7-2t (2-7 МГц) с поддержкой трехмерного (3D) изображения.
8. Компьютерная рабочая станция QLab 10.8 (Philips, Германия-США) для обработки изображения off-line.
9. 64-срезовый компьютерный томограф Discovery 570c (General Electric Healthcare, США)
10. Прибор для определения уровня профиля цитокинов, факторов роста FLEXMAP 3D Luminex Corporation и диагностические панели Human Angiogenesis/Crowth Factors Pannel 1 и Cytokine/Chemokine Pannel 1.
11. Мультиплексное генотипирование полиморфизмов генов будет проводится с помощью следующих методов: мультиплексной ПЦР, методом MALDI-TOF на масс-спектрометре «MassARRAY Analyzer 4, ПЦР в реальном времени.
12. Ультразвуковая диагностическая система экспертного класса Vivid 7 Dimension GE Vingmed Ultrasound, Norway.
13. Коронарная ангиография выполняется на аппарате Artis One (Siemens, Германия).
14. Портативный аппарат ЭКМО CARDIOHELP-i и HLS модуль Advanced 7.0.
15. Прибор для определения АСТ Hemocron RESPONSE.
16. Прикроватный монитор DREGER delta XL infinity.
17. Внутриаортальная баллонная контрпульсация (аппарат Maquet CS 300, Швеция).
18. Аппаратная искусственная вентиляция легких (аппарат Maquet Servo-s, Швеция).

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Задача 1. Разработать новые методы расчета нормальных величин показателей ультразвукового исследования сердца у пациентов в различных возрастных и антропометрических группах.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время при УЗИ сердца применяются номограммы, основанные на уравнениях регрессии между антропометрическими данными (площадь поверхности тела) и диаметрами сосудов, поперечниками левого и правого желудочков, предполагая, что это соотношение является просто линейным, и не учитывает аллометрического характера онтогенеза.

ГИПОТЕЗА

Разработка релевантной аллометрической модели, связывающей значения измерений с росто-весовыми значениями позволит предсказывать нормальные и патологические эхокардиографические параметры, что увеличит чувствительность и специфичность этого метода диагностики.

Поперечное исследование

Здоровые лица в возрасте от 1 дня до 65 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний и с оптимальной визуализацией в парастернальной и апикальной позициях (n=10000)



УЗИ сердца в стандартных режимах



новые методы расчета должных величин показателей УЗИ сердца

Задача 2. Разработать новую методику визуализации грудного отдела аорты, улучшающую диагностику, оценку геометрии, планиметрии и экоструктуры атеросклеротических бляшек с помощью трехмерной чреспищеводной эхокардиографии.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В связи с внедрением в клиническую практику новых мультиплановых чреспищеводных датчиков матричного типа, поддерживающих трехмерное изображение, появилась уникальная возможность реального улучшения пространственной визуализации атеросклеротических бляшек в грудной аорте, изучения их геометрии в стереоструктуре, более точной, в сравнении с двухмерным режимом, топической и планиметрической оценки.

ГИПОТЕЗА

Разработка алгоритма применения мультиплановой чреспищеводной эхокардиографии для точной топической и пространственной локализации атеросклеротических бляшек позволит получить дополнительную информацию об объеме и распространенности атеросклеротического процесса, наличии осложненных типов бляшек.

Поперечное исследование

Больные с болью в грудной клетке неясного генеза (n=180)



мультиплановая чреспищеводная эхокардиография



оценка топологии атеросклеротических бляшек в грудном отделе аорты, определение стадии атероматоза и выявление прогностически опасных типов бляшек

Задача 3. Разработка способов определения выраженности коронарного атеросклероза и прогноза течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с хроническим коронарным синдромом

Задача 3/1. Определить комплекс биохимических и визуальных биомаркеров, который отражает степень выраженности коронарного атеросклероза у пациентов с хроническим коронарным синдромом.

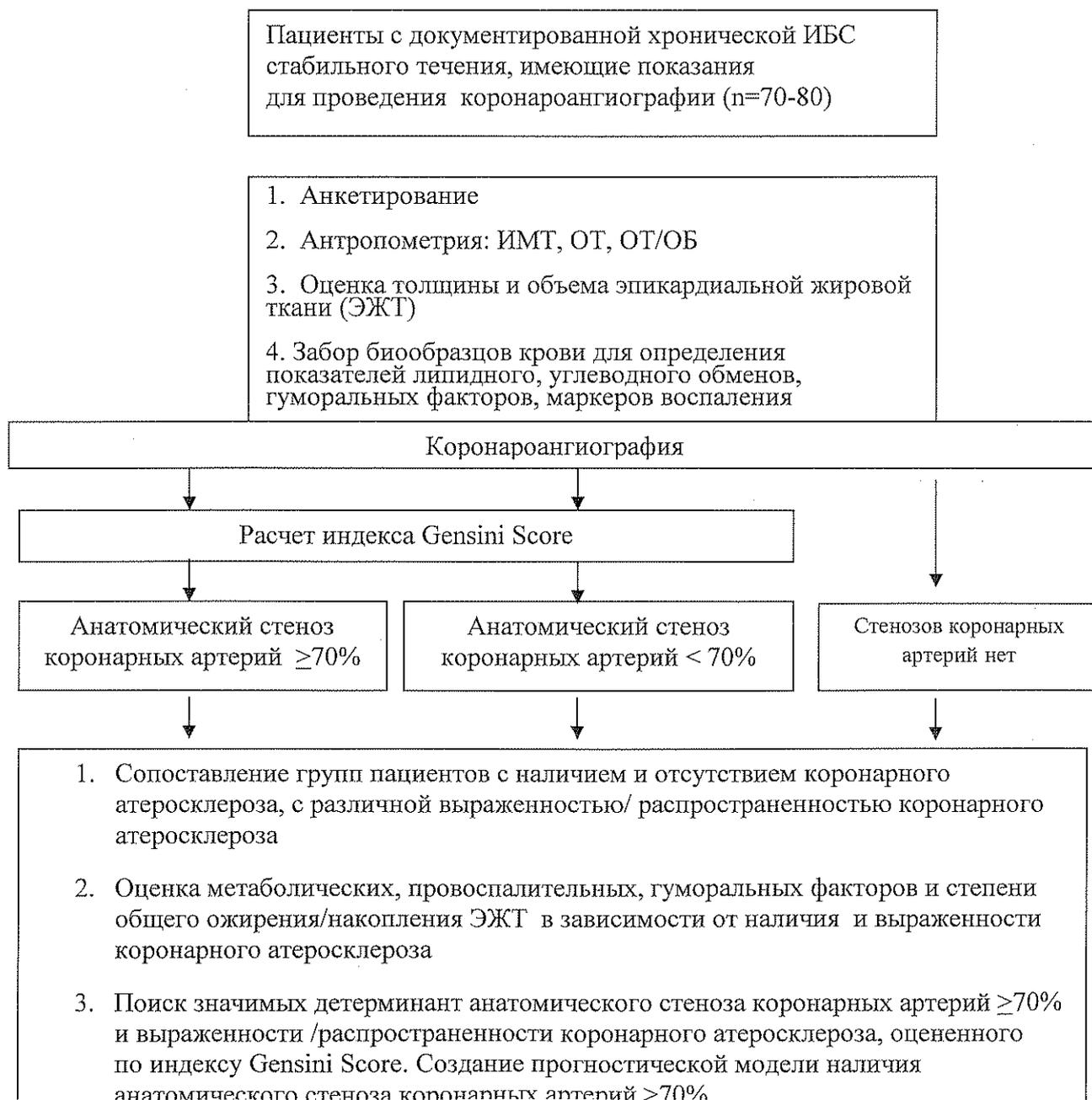
АКТУАЛЬНОСТЬ

До настоящего времени не разработаны неинвазивные способы оценки степени выраженности коронарного атеросклероза, базирующиеся на определении комплекса биохимических и визуальных биомаркеров.

ГИПОТЕЗА

У пациентов с хроническим коронарным синдромом вклад метаболических, воспалительных и визуальных биомаркеров в формирование коронарного атеросклероза существенно различается в зависимости от его выраженности и распространенности. Это позволяет разработать неинвазивный способ оценки выраженности коронарного атеросклероза в скринирующем режиме и оптимизировать стратификацию этих пациентов.

Поперечное исследование



Задача 3/2. Определить совокупность молекулярно-генетических и клинико-

функциональных маркеров, определяющих прогноз клинического течения и исходы хронической сердечной недостаточности ишемического генеза

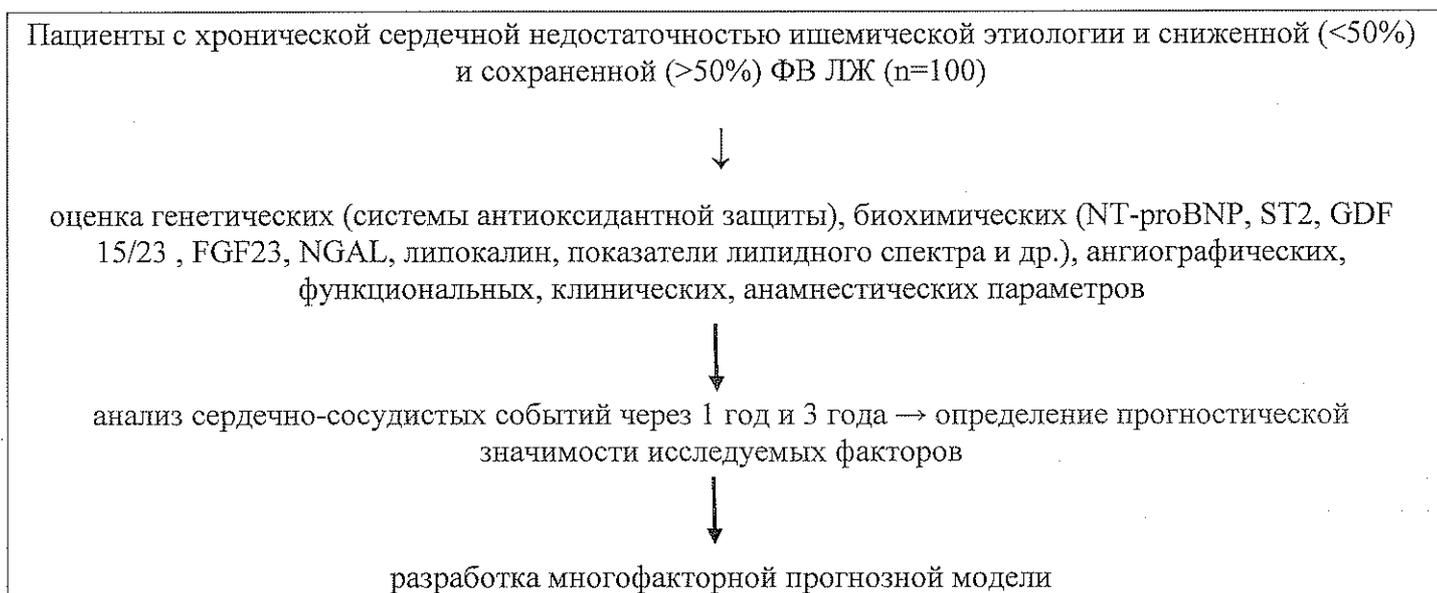
АКТУАЛЬНОСТЬ

Хроническая сердечная недостаточность, являясь закономерным исходом всех сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой серьезнейшую медицинскую и социальную проблему.

ГИПОТЕЗА

Многофакторная оценка клинико-anamnestических, генетических, биохимических, функциональных и ангиографических показателей позволит создать современный алгоритм прогноза течения хронической сердечной недостаточности, что может быть использовано для персонализации терапии этих пациентов.

Проспективное когортное исследование



Задача 4. Разработать клинико-лабораторные мультибиомаркерные алгоритмы для оценки риска развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда.

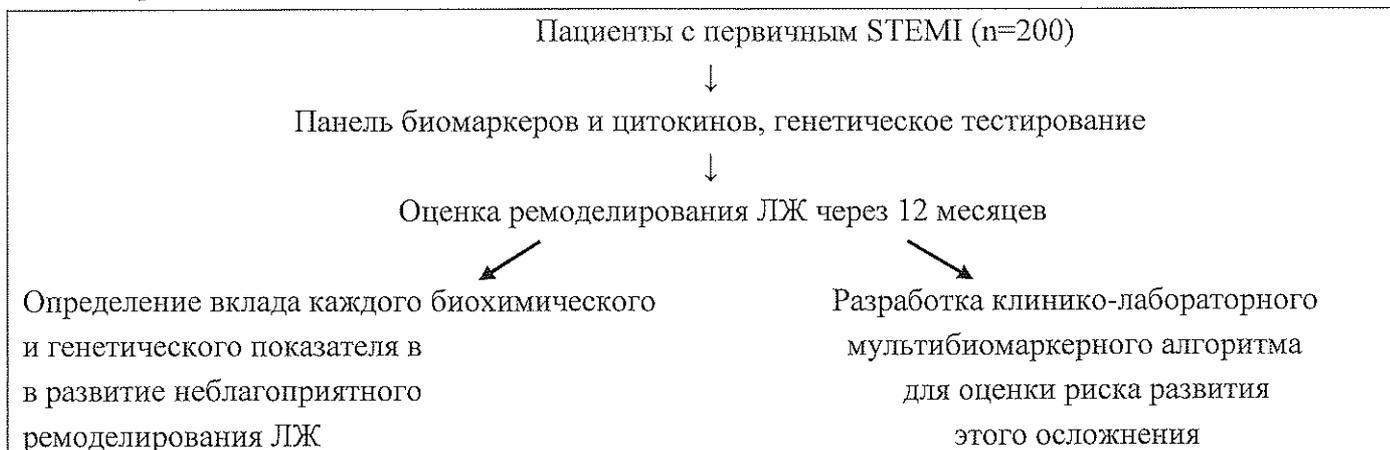
АКТУАЛЬНОСТЬ

Даже при полной реализации современных стратегий лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, у 30% больных развивается прогрессирующее ремоделирование сердца, завершающееся развитием хронической сердечной недостаточности.

ГИПОТЕЗА

Изучение процессов воспаления в миокарде при инфаркте миокарда позволит найти новые терапевтические мишени для воздействия на постинфарктную репарацию/регенерацию, запуск неоангиогенеза, иммуновоспалительные процессы и, в целом, на постинфарктное ремоделирование сердца.

Проспективное когортное исследование (регистрация на ClinicalTrials.gov № NCT04296253)



Задача 5. Разработать технологии повышения эффективности терапии острой сердечной недостаточности и острых психических нарушений у больных инфарктом миокарда.

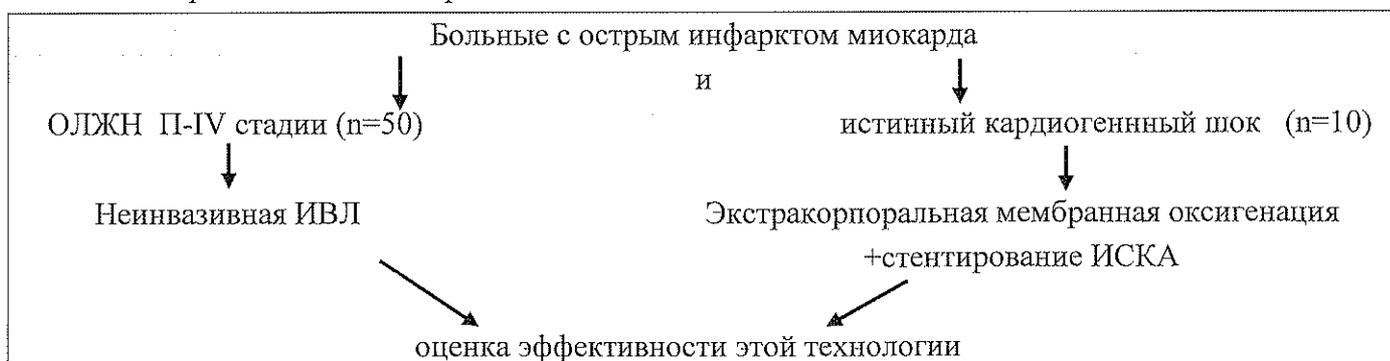
АКТУАЛЬНОСТЬ

Сохраняется высокая летальность при кардиогенном шоке у больных с инфарктом миокарда, а также высокая частота развития соматогенного делирия и других нарушений психики.

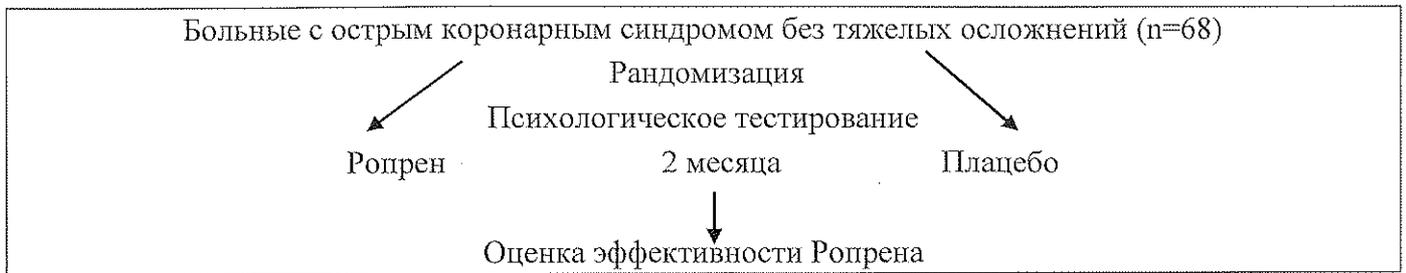
ГИПОТЕЗА

Использование новых технологий – неинвазивной ИВЛ и экстракорпоральной мембранной оксигенации в сочетании с экстренным ЧКВ позволит уменьшить частоту развития делирия и летальность при кардиогенном шоке, а терапия отечественным полипренолсодержащим препаратом Ропрен позволит уменьшить частоту развития депрессии и тревоги и улучшить когнитивные функции у пациентов с острым коронарным синдромом.

5/1 Проспективное когортное исследование



5/2 Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (регистрация на ClinicalTrials.gov № NCT03122340)



Задача 6. Выявить предикторы, способствующие возникновению рецидивирующего и повторного инфаркта миокарда.

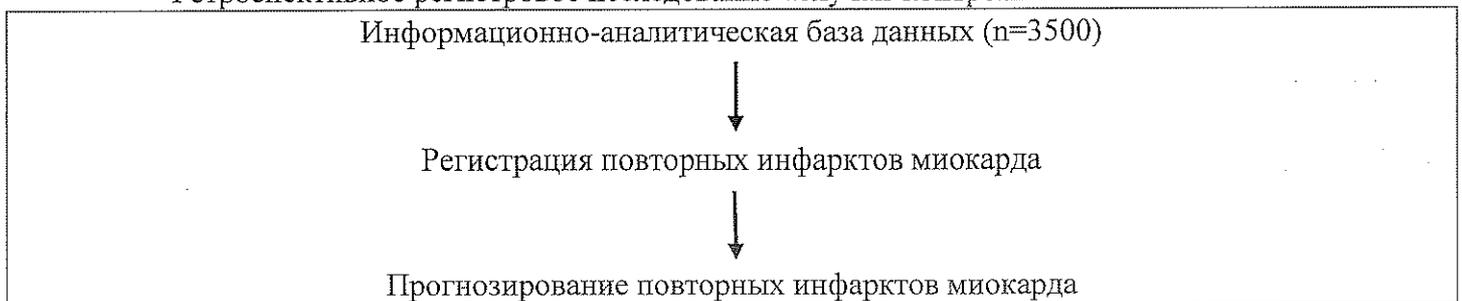
АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфаркт миокарда остается одним из наиболее социально значимых заболеваний, вносящим большой вклад в смертность населения. При развитии рецидива и при повторном инфаркте миокарда летальность повышается почти в 2 раза.

ГИПОТЕЗА

Выявление причин развития рецидива и повторного инфаркта миокарда на фоне широкого использования инвазивных вмешательств и современной консервативной терапии позволит создать прогнозную модель такого течения заболевания и проводить более персонализированную терапию.

Ретроспективное регистровое исследование «случай-контроль»



Задача 7. Установить закономерности формирования риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в предстоящие годы жизни у мужчин 25-64 лет на основе результатов обследования по программе стандартизованного кардиологического скрининга.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Высокая смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) - одна из главных составляющих российского кризиса смертности, негативно сказывающаяся на процессе депопуляции в стране. Наиболее неблагоприятная ситуация складывается у мужчин в трудоспособном возрасте.

ГИПОТЕЗА

На основе выявленных закономерностей появится возможность прогнозирования риска смерти от ССЗ среди мужчин трудоспособного возраста.

Кардиологический скрининг → мужчины 25-64 лет (n=2000)



«рискометр» СС-смерти

ОСНОВНАЯ НАУЧНАЯ ГИПОТЕЗА

Предлагаемые способы прогнозирования, диагностики и лечения наиболее социально значимого заболевания – ИБС – позволят повысить эффективность профилактики, лечения и уменьшить летальность от этой патологии.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Будут разработаны новые методы расчета нормальных величин показателей ультразвукового исследования сердца с учетом аллометрии у пациентов в различных возрастных и антропометрических группах.

Будет разработан новый методический подход в определении стадии атероматоза грудного отдела аорты, оценке геометрии, планиметрии атеросклеротических бляшек и диагностике прогностически опасных разновидностей бляшек с помощью трехмерного чреспищеводного ультразвукового исследования.

Планируется получить новые данные о взаимосвязи накопления эпикардиальной жировой ткани с состоянием липидного и углеводного метаболизма, маркерами хронического воспаления и степенью выраженности коронарного атеросклероза, которые позволят разрешить ряд существующих противоречий о вкладе депо эпикардиальной жировой ткани в развитие сердечно-сосудистой патологии. Будет предложен новый неинвазивный способ стратификации пациентов с хронической стабильной ИБС по степени выраженности коронарного атеросклероза. Впервые будут предложены молекулярно-генетические и клинико-функциональные факторы, которые в совокупности позволят наиболее точно прогнозировать клиническое течение и исходы ХСН ишемического генеза.

Впервые будет изучена роль маркеров ангиогенеза и воспаления в постинфарктном ремоделировании сердца на протеомном (количественная характеристика белков, характеризующих ангиогенез и воспаление, в нескольких временных точках) и ассоциативном (анализ eQTL SNPs в промоторных регионах тех же генов) уровне. Определение сывороточного профиля биомаркеров в наиболее информативные сроки инфаркта миокарда, SNP полиморфизма IL-1, TNF альфа позволит диагностировать наличие и степень тяжести хронического асептического воспаления у больных с постинфарктным ремоделированием сердца.

Впервые будут разработаны технологии сочетания экстракорпоральной мембранной оксигенации и неинвазивной вентиляции легких с чрескожным коронарным вмешательством для лечения осложнений острого инфаркта миокарда - острой левожелудочковой недостаточности и кардиогенного шока.

Впервые будет апробирован отечественный полипренолсодержащий препарат Ропрен у больных острым коронарным синдромом.

Впервые, по результатам работы эпидемиологической программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» будут представлены данные об истинной частоте возникновения повторного инфаркта миокарда, а также случаев рецидивирующего инфаркта миокарда среди населения города Западной Сибири в широком возрастном диапазоне (старше 20 лет). Впервые будет проведен комплексный анализ данных состояний и выявлены предикторы, способствующие развитию как повторного, так и рецидивирующего ИМ.

По результатам стандартизованного кардиологического скрининга в ходе однофакторного и многофакторного математического моделирования будут определены прогнозные оценки исследуемых факторов риска в формировании риска смерти на предстоящие годы жизни от

сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин в широком возрастном диапазоне (25-64 лет), проживающих в условиях средне урбанизированного города Западной Сибири. Будет предложен «рискометр» для выявления лиц с высоким риском смерти на предстоящие годы жизни для активного их вовлечения в индивидуальные профилактические программы.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

На основе клинического исследования будут разработаны и предложены более эффективные научно обоснованные рекомендации для врачей клинической практики по прогнозированию развития и течения заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также по новым способам лечения больных ИБС в остром и хроническом периодах заболевания, что позволит улучшить исходы этого заболевания. В конечном итоге, это позволит снизить затраты государства на лечение и профилактику социально-значимой патологии.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Внедрение в практическое здравоохранение новых методов расчета должных величин ультразвукового исследования сердца и новых диагностических технологий выявления патологических линейных, объемных и гемодинамических показателей у пациентов различных возрастных и антропометрических групп значительно повысит эффективность и значимость диагностики в выявлении сердечно-сосудистой патологии за счет увеличения чувствительности и специфичности этих методов.

Предполагается, что трехмерная чреспищеводная эхокардиография в сравнении с двухмерным режимом позволит более точно и правильно оценивать топику и планиметрию атеросклеротических бляшек в грудном отделе аорты, определять стадию атероматоза и выявлять прогностически опасные типы бляшек, в том числе и при динамическом наблюдении.

Будет обоснован новый способ неинвазивной оценки выраженности коронарного атеросклероза у пациентов со стабильной ИБС и сочетанием метаболических факторов риска.

Созданный на основе многофакторной оценки клинико-анамнестических, генетических, биохимических, функциональных и ангиографических показателей современный алгоритм прогноза течения хронической сердечной недостаточности позволит персонализировать терапию этих пациентов.

Выделение пациентов с повышенным уровнем асептического воспаления в постинфарктном периоде может стать основой для терапевтического воздействия на этот патогенетический механизм патологического ремоделирования левого желудочка.

Генотипирование по генам интерлейкинов у больных с острым инфарктом миокарда позволит выявить индивидуальную предрасположенность к тяжелому течению постинфарктного периода, что может стать основой для создания комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение неблагоприятного исхода заболевания.

Использование неинвазивной ИВЛ, а также экстракорпоральной мембранной оксигенации в сочетании с чрескожным коронарным вмешательством позволит уменьшить летальность у больных с острым инфарктом миокарда, осложненным истинным кардиогенным шоком.

Применение отечественного полипrenoлсодержащего препарата в комплексной терапии острого коронарного синдрома позволит улучшить отдаленные исходы этого заболевания в виде уменьшения уровня тревоги и депрессии и улучшения когнитивных функций, что, в свою очередь, снизит нагрузку на медицинскую и патронажную службу страны.

Новый метод прогноза рецидива и повторного инфаркта миокарда позволит выделить наиболее угрожающую по этим событиям группу больных для более целенаправленных профилактических мероприятий.

Новый метод прогнозирования риска смерти от ишемической болезни сердца у мужчин трудоспособного возраста по данным кардиологического скрининга, который является простой, финансово доступной технологией для широкой медицинской сети в рамках существующей

системы здравоохранения, позволит более адресно проводить профилактические мероприятия и снижать смертность от этого заболевания.

Будут разработаны следующие технологии:

№	Название технологии	Основные исполнители
1	Способ прогнозирования риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин трудоспособного возраста.	Трубачева И.А.
2	Методика расчета нормальных величин эхокардиографических показателей	Соколов А.А.
3	Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии	Гарганеева А.А.
4	Комплекс биохимических и визуальных биомаркеров в оценке выраженности коронарного атеросклероза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца	Сулова Т.Е. Кошельская О.А.
5	Диагностика атеросклероза грудного отдела аорты с помощью трехмерной чреспищеводной эхокардиографии	Врублевский А.В.
6	Мультибиомаркерная стратегия для оценки риска развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка в отдаленном постинфарктном периоде	Рябов В.В. Сулова Т.Е.
7	Способ лечения кардиогенного шока у больных инфарктом миокарда с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации и чрескожного коронарного вмешательства	Рябов В.В.
8	Технология неинвазивного метода респираторной поддержки в комплексной терапии острой дыхательной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда	Рябов В.В.

Годовые этапы исследования:

2020 г. – обсуждение и утверждение темы НИР. Обследование 2000 здоровых лиц и 100-200 тематических пациентов. Анализ литературы. Подготовка к печати 7-8 публикаций, в т.ч. 2- Scopus/WoS, 3 устных доклада, 2 патента на изобретение.

2021 г. – продолжение набора клинического материала: обследование 3000 здоровых лиц и 300-400 тематических больных. Подготовка 8-10 публикаций, в т.ч. 3 - Scopus/WoS и 1 – в журнале Q 1-2, 5 устных докладов на научных конференциях по результатам полученных данных, 2 патента на изобретение. Анализ литературных данных. Статистический анализ предварительных результатов исследования. Завершение набора клинического материала.

2022 г. - Подготовить и представить в центральную печать 10-12 публикаций, в т.ч. 4 - Scopus/WoS и 1 – в журнале Q 1-2, 7 устных докладов на научных конференциях, 2 патента на изобретение. Окончательная статистическая обработка полученных научных данных. Оформление отчета.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Форма внедрения: научные публикации, научные доклады и сообщения, патенты РФ.

Уровень внедрения: в рамках Российской Федерации результаты настоящего исследования планируется внедрить в клиническую практику кардиологических и терапевтических отделений клиник, диспансеров, профильных НИИ в регионе Сибири и Дальнего Востока.

Руководитель темы, д-р мед. наук



Е.В. Вышлов

Рецензенты:

1. Д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии СибГМУ Попонина Татьяна Михайловна.
2. Д-р мед. наук, профессор, в.н.с. отделения артериальных гипертензий Мордовин Виктор Федорович.
3. Д-р мед. наук, профессор в.н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики Ворожцова Ирина Николаевна.