

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

УДК: 616.12-008.1-08

№ госрегистрации: АААА-А17-117052310073-6

Уникальный номер научной темы: 0550-2017-0009



УТВЕРЖДАЮ  
Директор Томского НИМЦ,  
академик РАН  
Е.Л. Чойнзонов

«29» января 2018 г.

ОТЧЕТ  
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

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

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

  
С.В. Попов  
«22» декабря 2017 г.

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

  
Р.С. Карпов  
«22» декабря 2017 г.

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

  
И.Ю. Ефимова  
«22» декабря 2017 г.

Томск – 2018

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

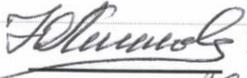
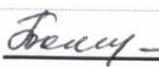
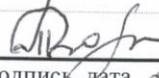
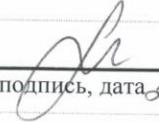
### Руководитель темы:

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

  
подпись, дата 20.12.17 Р.С. Карпов

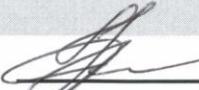
### НИИ кардиологии Томского НИМЦ

#### Ответственные исполнители по отделениям:

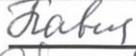
Научный руководитель НИИ кардиологии, д.м.н., проф., академик РАН	 подпись, дата 20.12.17 Р.С. Карпов
Руководитель научного направления НИИ кардиологии, д.м.н., проф., член-корр. РАН	 подпись, дата 20.12.17 Ю.Б. Лишманов
Заместитель директора по научной работе НИИ кардиологии, д.м.н.	 подпись, дата 20.12.17 А.А. Бощенко
Заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии, д.м.н.	 подпись, дата 20.12.17 В.В. Рябов
Заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, д.м.н., проф.	 подпись, дата 20.12.17 А.А. Гарганеева
Заведующий отделением реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, д.м.н., проф.	 подпись, дата 20.12.17 А.Н. Репин
Заведующий отделением функциональной и лабораторной диагностики, д.м.н., проф.	 подпись, дата 20.12.17 А.А. Соколов
Заведующий отделением сердечной недостаточности, д.м.н., проф.	 подпись, дата 20.12.17 А.Т. Тепляков
Заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики д.м.н., проф.	 подпись, дата 20.12.17 В.Ю. Усов
Заведующий отделением детской кардиологии д.м.н.	 подпись, дата 20.12.17 И.В. Плотникова

**Исполнители:****отделение атеросклероза и хронической ИБС**

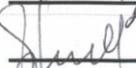
в.н.с., д.м.н., проф.

  
подпись, дата 20.12.17 О.А. Кошельская

в.н.с., д.м.н., проф.

  
подпись, дата 20.12.17 Е.Н. Павлюкова

с.н.с., д.м.н.

  
подпись, дата 20.12.17 О.Я. Васильцева

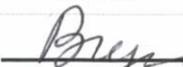
с.н.с., д.м.н.

  
подпись, дата 20.12.17 А.В. Врублевский

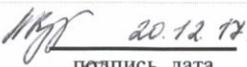
н.с., к.м.н.

  
подпись, дата 20.12.17 О.А. Журавлева

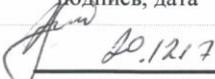
н.с.

  
подпись, дата 20.12.17 И.В. Винницкая

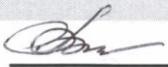
н.с.

  
подпись, дата 20.12.17 А.С. Сушкова

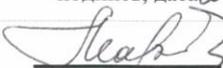
врач ультразвуковой диагностики, к.м.н.

  
подпись, дата 20.12.17 Н.Н. Гладких**отделение неотложной кардиологии**

в.н.с., д.м.н., проф.

  
подпись, дата 20.12.17 И.В. Максимов

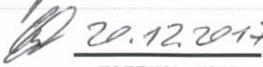
в.н.с., д.м.н., проф.

  
подпись, дата 20.12.17 В.А. Марков

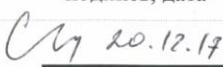
в.н.с., д.м.н.

  
подпись, дата 20.12.2017 Е.В. Вышлов

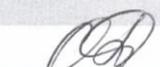
н.с., к.м.н.

  
подпись, дата 20.12.2017 С.В. Демьянов

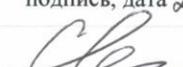
н.с., к.м.н.

  
подпись, дата 20.12.17 А.Г. Сыркина**отделение детской кардиологии**

н.с., к.м.н.

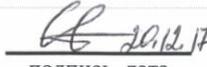
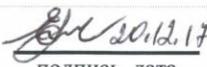
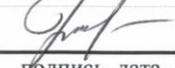
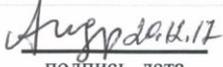
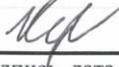
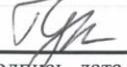
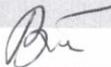
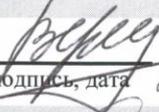
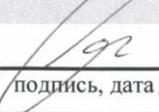
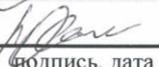
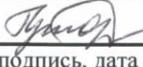
  
подпись, дата 20.12.17 О.Ю. Джаффарова

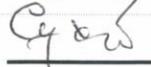
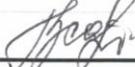
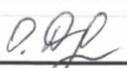
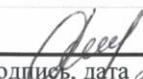
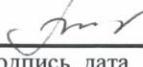
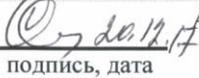
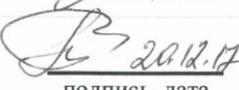
н.с., к.м.н.

  
подпись, дата 20.12.17 Л.И. Свинцова

лаборант-исследователь

  
подпись, дата 20.12.17 А.П. Игнашина**отделение сердечной недостаточности**

с.н.с., к.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	А.В. Кузнецова
н.с., к.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	Е.Ю. Пушникова
н.с., к.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	Ю.Ю. Торим
м.н.с. отделения сердечной недостаточности, к.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	А.В. Андриянова
отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения		
зав. отделением	 подпись, дата 20.12.17	А.Е. Баев
отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний		
с.н.с., д.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	С.А. Округин
м.н.с.	 подпись, дата 20.12.17	М.В. Шабанова
лаборант-исследователь, аспирант	 подпись, дата 20.12.17	Е.А. Кужелева
аспирант	 подпись, дата 20.12.17	О.В. Тукиш
отделение популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей		
с.н.с., к.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	В.Н. Серебрякова
с.н.с., к.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	В.С. Кавешников
отделение реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями		
с.н.с., к.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	Е.О. Вершинина
лаборатория радионуклидных методов исследования		
с.н.с., к.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	В.В. Саушкин
н.с., к.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	Ю.В. Саушкина
учебный ординатор, к.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	С.С. Гутор
отделение рентгеновских и томографических методов диагностики		

С.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 20.12.17	О.Ю. Бородин
Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 20.12.17	А.Е. Сухарева
М.Н.С.	 подпись, дата 20.12.17	Е.Э. Бобрикова
М.Н.С.	 подпись, дата 20.12.17	А.С. Максимова
<b>отделение функциональной и лабораторной диагностики</b>		
Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 20.12.17	И.В. Колодницкая
Н.С., к.фарм.Н.	 подпись, дата 20.12.17	А.М. Гусакова
М.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 20.12.17	О.Н. Дымбрылова
М.Н.С.	 подпись, дата 20.12.17	М.С. Ребенкова
С.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата	Т.Р. Рябова
Н.С.	 подпись, дата 20.12.17	А.В. Сморгон
зав.отделением, к.м.н.	 подпись, дата 20.12.17	Г.И. Марцинкевич
<b>патологоанатомическое отделение</b>		
зав.отделением, к.м.н.	 подпись, дата	Ю.В. Роговская
Нормоконтролёр	 подпись, дата 20.12.17	Л.В. Понгольская

## РЕФЕРАТ

Отчет 253 с., 26 рис., 24 табл., 221 источник, 1 приложение

Атеросклероз, МР-ангиография, перфузионной сцинтиграфия миокарда, конечно-диастолический кадр, ИБС, эхокардиография, коронарный резерв, глобальная деформация левого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, тромбоэмболия легочной артерии.

**Цель исследования:** Разработать и внедрить новые высокотехнологичные способы персонафицированной диагностики, первичной и вторичной профилактики, медикаментозной и малоинвазивной терапии социально значимой сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь, острых и хронических форм ИБС, факторов риска атеросклероза и ХСН ишемического и неишемического генеза у лиц разных возрастных групп.

**Объектом исследования** были пациенты с подозрением или верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца, в том числе острым инфарктом миокарда, коморбидными с нарушениями углеводного обмена, а так же больные с тромбоэмболией легочной артерии. Всем пациентам прошли полный спектр клинико-лабораторных исследований, включая ЭКГ-синхронизированную перфузионную сцинтиграфию миокарда, инвазивную и МСКТ коронарографию.

**Выполнены клинико-инструментальные и лабораторные исследования.** Разработан способ трансторакальной доплерографической оценки эффективности инвазивных коронарных вмешательств, технология неинвазивной диагностики 3- сосудистого поражения коронарных артерий. Предложен и внедрен в практику протокол интенсивной гипогликемической терапии больных острым инфарктом миокарда. Разработаны и прошли клиническую апробацию методы прогнозирования неблагоприятных событий у больных, перенесших инфаркт миокарда, а так же больных сердечной недостаточностью, разной этиологии. В выполненных пилотных клинико-инструментальных исследованиях получены данные обосновывающие, разработку способа двухэтапной коронарной реперфузии миокарда при тромботической окклюзии у больных инфарктом миокарда, а так же способа диагностики нарушений биомеханики сердца и диагностики воспаления у больных острым коронарным синдромом. Разработана методика проведения школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах.

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ	2
РЕФЕРАТ	6
СОДЕРЖАНИЕ	7
НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	10
ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ	11
ВВЕДЕНИЕ	14
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	22
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	22
РЕЗУЛЬТАТЫ	24
<b>1. Разработка ультразвуковых и томографических методик оценки структуры и функции артерий при атеросклерозе, включая исследование артериальной стенки, коронарного кровотока и коронарного резерва и миокардиального кровотока и миокардиального резерва</b>	24
1.1.Способ трансторакальной доплерографической оценки эффективности чрескожных коронарных вмешательств по уровню коронарного резерва	24
1.2.Технология неинвазивной оценки трехсосудистого поражения коронарных артерий	36
<b>2. Разработка и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения острого коронарного синдрома с использованием импорт-замещающих технологий</b>	46
2.1.Модифицированный протокол интенсивной гипогликемической терапии у больных с острым инфарктом миокарда	46
2.2.Метод прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода у пациентов трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда	55
2.3.Метод прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, с учетом приверженности лечению	61
2.4.Диагностика и оценка микропотенциалов сердца с использованием регистрации	66

высокоточной электрокардиографии для раннего выявления признаков угрожающей внезапной сердечной смерти	
2.5. Двухэтапная коронарная реперфузия при тромботической окклюзии инфарктсвязанной коронарной артерии у больных острым инфарктом миокарда	73
2.6. Диагностика нарушений биомеханики сердца у больных во время и после первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST	80
2.7. Дифференциальная диагностика воспаления миокарда больных острым коронарным синдромом при необструктивном поражении коронарных артерий	91
<b>3. Разработка персонализированного подхода к профилактике, ранней диагностике и терапии хронической сердечной недостаточности</b>	107
3.1. Комплекс диагностических мероприятий по предикции прогрессирования сердечной недостаточности у детей с неревматическими болезнями миокарда	107
3.2. Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца по содержанию в крови одного из провоспалительных цитокинов - растворимого FAS-лиганда	119
3.3. Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне хронической сердечной недостаточности	125
<b>4. Персонализированные подходы к проведению эндоваскулярных вмешательств с использованием стандартных и новых технологий</b>	134
4.1. Технология количественной оценки фильтрационной и эвакуаторной функции почек по данным динамической магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием	134
4.2. Технология оценки воздействия рентгеноконтрастных препаратов на функцию почек	139
4.3. Способ профилактики развития постперикардотомного синдрома у больных	148

ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию	
4.4.Способ оценки вероятности летального исхода у пациентов с тромбозом легочной артерии	156
4.5.Методика проведения школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники	162
4.6.Способ оценки инсулин-опосредованной регуляции функциональной активности Th17-лимфоцитов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сочетанием сахарного диабета 2 типа	174
4.7.Способ защиты миокарда при эндоваскулярных вмешательствах у больных ишемической болезнью сердца на фоне нарушений углеводного обмена путем применения медикаментозной цитопротекции триметазидином	185
4.8.Способ прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа после стентирования коронарных артерий в зависимости от уровня резистина	195
4.9.Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий	206
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	219
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	245
ПРИЛОЖЕНИЯ Приложение А	251

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем отчете о НИР использованы ссылки на следующие стандарты:

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

В настоящем руководстве реализованы требования Законов Российской Федерации:

- 1.1. От 27 декабря 2002 № 184-ФЗ «О техническом регулировании».
- 1.2. От 26 июня 2008 № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений».
- 1.3. От 30 марта 1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (с изменениями от 30 декабря 2001 № 196-ФЗ, от 10 января 2003 № 15-ФЗ; от 30 июня 2003 № 86-ФЗ, от 22 августа 2004 № 122-ФЗ; от 9 мая 2005 № 45-ФЗ; от 31 декабря 2005 № 199-ФЗ; от 18 декабря 2006 № 232-ФЗ; от 12 июня 2008 № 88-ФЗ; от 23 июля 2008 № 160-ФЗ; от 30 декабря 2008 № 309-ФЗ).
- 1.4. От 21 ноября 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации».

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ, СОКРАЩЕНИЯ

AT	ускорение кровотока
HbA1c	гликированный гемоглобин
Rot <sub>MV</sub> , <sup>0</sup>	ротация левого желудочка на уровне митрального клапана
Rot apex, <sup>0</sup>	ротация левого желудочка на уровне верхушки
Strain	деформация
Strain Rate	скорость деформации
Twist, <sup>0</sup>	скручивание левого желудочка
TE	time echo (время эхо)
TR	time repetition (время повторения);
V <sub>m</sub>	средняя скорость коронарного кровотока
V <sub>p</sub>	пиковая скорость коронарного кровотока
V <sub>pd</sub>	пиковая диастолическая скорость коронарного кровотока
VTI	интеграл скорости кровотока
абсКР	абсолютный коронарный резерв
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
апоА1	аполипопротеин А1
апоВ	аполипопротеин В
ВГА	внутренняя грудная артерия
ВТК	ветвь тупого края
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия
д/3	дистальная треть
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДЛП	дислипидемия
ЗМЖА	задняя межжелудочковая артерия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВД	импульсно-волновой доплер
ИНЛС	индекс нарушения локальной сократимости

ИУ	индекс усиления
КА	коронарные артерии
КАГ	коронарная ангиография
КР	коронарный резерв
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МЖП	межжелудочковая перегородка
МКА	магистральные коронарные артерии
МР	магнитно-резонансный
МРА	магнитного-резонансная ангиография
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография
НЛС	нарушения локальной сократимости
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОА	огибающая артерия
ОИМ	острый инфаркт миокарда
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
ПП	правое предсердие
ПНА	передняя нисходящая коронарная артерия
ППЦ	положительная предсказывающая ценность
ПСМ	перфузионная сцинтиграфия миокарда
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКИ	рандомизированное клиническое исследование
РФП	радиофармацевтический препарат
САД	систолическое артериальное давление
СД 2	сахарный диабет типа 2
СЖК	свободные жирные кислоты
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
ТТЭхоКГ	трансторакальная эхокардиография
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ЦДК	цветное доплеровское картирование
ХС ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография

## 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.

Хорошо известно, что ключевым патогенетическим звеном развития коронарной недостаточности при атеросклеротическом поражении коронарного русла является нарушение равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями миокарда. Это сопровождается локальным дефицитом коронарного кровотока, миокардиальным и перфузионным дефицитом в постстенотической зоне пораженной артерии и нарушением локальной сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) (Ueno Y. и соавт., 2002; Rigo F. и соавт., 2006, 2008; De Bruyne В. и соавт., 2012). Согласно классическому ишемическому каскаду, наиболее ранними критериями гемодинамически значимого стенозирования являются локальные нарушения перфузии миокарда, микроциркуляции и снижение коронарного резерва. 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 (Boden W.E. et al., 2007; Cortigiani L. et al., 2007, 2010; Sicari R. et al., 2008, 2009; Миронов В.М. и соавт., 2012).

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 (Braden G.A., 2006; Curtis J. и соавт., 2009). 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 (Youn H.J., 2004). 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 (Sandstede J.J.W. et al., 2002; Buchalter M.B. et al., 1990). Соответственно, локальные изменения деформационных свойств ЛЖ в покое и при нагрузке могут претендовать на роль маркеров ишемизированного и жизнеспособного миокарда, а изменения параметров глобальной деформации служить ранним признаком развития ХСН. 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 (Amundsen V.H. et al., 2006; Leitman M. et al., 2004) 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 (Amundsen V.H., 2004, Buchalter M.B et al., 1994; Kroeker C.A. et al., 1995; Moon M.R. et al., 1994; Hansen D.E. et al., 1991). 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 дилпиридамом 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 (Ahmad M. et al., 2001; Lang R. et al., 2012; Matsumura Y. et al., 2005; Pratali L. et al., 2010). 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). В последние годы у этой группы больных уже были достигнуты определенные достижения: разработаны маркеры ранней диагностики, отработана тактика ведения на догоспитальном, госпитальном этапах, способы тромболитической терапии и ранней реваскуляризации миокарда с помощью эндоваскулярных вмешательств. Однако существенным ограничивающим фактором эффективного внедрения этих технологий в практическое здравоохранение служит отсутствие отечественных тестов ранней диагностики, препаратов для тромболитической терапии и высокая стоимость закупаемых за рубежом компонентов. Это привело к наметившейся в последнее время новой тенденции в виде увеличения смертности от острого ИМ, преимущественно за счет лиц трудоспособного возраста. В связи с этим остро стоит вопрос разработки отечественных диагностических и лечебных препаратов и импортозамещения. Кроме того, требуется дальнейшая оптимизация подходов к лечению больных острым ИМ с факторами риска и заболеваниями, существенно ухудшающими прогноз, в частности сахарным диабетом (СД).

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 возрастно-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 (Тепляков А.Т. и соавт., 2011; Миронов В.М. и соавт., 2012). 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 (Packard R.R.S., Libby P., 2008; Палеев Ф.Н. и соавт., 2010; Барбараш О.Л. и соавт., 2014). 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 (Chui P.C., 2008; Furnkranz A., 2010; Синькеев М.С. и соавт., 2012; Кузнецова И.Э., Церители Н.В., 2013; Поляков Р.С. и соавт., 2014). 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 (Giulio G Stefanini, Bindu Kalesan, Patrick W Serruys, Dik Heg, Pawel Buszman., 2011). Мы полагаем, что это может благоприятно повлиять на вероятность развития атеротромботических событий, продолжительность двойной антиагрегантной 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 антиагрегантной 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 (Swenson J. R. et al., 2006; Whang W. et al., 2009; Honkola J. et al., 2012). Однако на сегодняшний день тревожно-депрессивные расстройства, которые характерны для 20-38% больных ИБС (Смулевич А.Б., Корнетов Н.А., Лебедева Е.В., 2003), 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 (Беленков Ю.Н., 2004; Фомин И.В. и соавт., 2010; Roger V.L., 2010; Rolande D.M. et al., 2012; Liu L., Eisen H.J., 2014). 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 (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; Hsu D.T., 2005). 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- $\alpha$ ,  $\beta$ -адренорецепторов, предсердного натрийуретического пептида, эндотелиальной NO-синтазы и ряд других (Моисеев В.С., 2000; Губаев К.И. и соавт., 2006; Кузнецова Т.Ю. и соавт., 2007; Kitsios G. et al., 2007; Pilbrow A.P. et al., 2007). Кроме того, в ряде крупных фармакогенетических исследований удалось выявить существенные различия в

эффективности терапии ХСН у больных с разным генотипом (Schelleman H. et al., 2007; Beitelshes A.L., Zineh I., 2010). Определение генетических маркеров может быть полезным фактором персонализации лечения, сокращая путь до выбора наиболее подходящего препарата или группы препаратов у конкретного больного (Shin J., Johnson J.A., 2010). 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  $\beta$ -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 (Gaggin HK, 2013; Kelly NP, 2013), показателей вегетативного дисбаланса (La Rovere M., 2012; Parati G., Esler M., 2012) и иммунного воспаления (Харченко Е.П., 2012; Березикова Е.Н., 2012). 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.

Современные методы лечения атеросклероза и факторов его риска, ХСН позволяют достаточно эффективно улучшать прогноз и качество жизни больных, но этих мер недостаточно для улучшения показателей здоровья населения в целом (Шальнова С.А. с соавт., 2006). Это вызвано, прежде всего, значительной распространенностью среди населения факторов риска этих заболеваний, обусловленных поведенческими привычками и нездоровым образом жизни, что определяет постоянный процесс формирования новых случаев патологии. Негативные тенденции, наблюдающиеся в состоянии здоровья населения за последний год, нельзя объяснить распространенностью и динамикой только конвенционных факторов риска. Большое значение имеют и психосоциальные факторы, которым уделяется существенно меньше внимания (Гафаров В.В. и соавт., 2011, 2015; Трубочева И.А. и соавт., 2012; Fong C.W. et al., 2007; Ruengorn C. et al.,

2012). Многофакторность развития и прогрессирования ССЗ многократно продемонстрированы в научных исследованиях и положены в основу концепции их профилактики (Оганов Р.Г., 2002). В сравнительных контролируемых исследованиях доказана эффективность и отдельных профилактических технологий, и программ профилактики (Калинина А.М., 2003; Михайлова Н.В. с соавт., 2004; Гайнулин Ш.М., 2006). В научных исследованиях последних лет получены убедительные доказательства клинической и социально-экономической эффективности обучающих программ для больных, в частности с АГ, проводимых как в амбулаторно-поликлинических условиях, так и в организованных коллективах, на рабочем месте (Шапиро И.А., 2002; Концевая А.В., 2005; Олейникова Н.В., 2006; Осипова И.В. с соавт., 2014). В тоже время в научной литературе представлено мало информации о формировании обучающих программ для проведения Школ здоровья с учетом приоритетов популяционного диагноза той или иной группы населения. Недостаточно освещен вопрос в отношении особенностей проведения Школ здоровья на госпитальном этапе и в трудовых коллективах непосредственно на рабочем месте; эффективности данной профилактической технологии в различных группах населения; «выживаемости» полученных знаний и потребности в повторном обучении отдельных контингентов населения с целью немедикаментозной коррекции широко распространенных факторов риска ССЗ.

Обобщая все вышеизложенное, и была сформирована 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 ИБС, факторов риска атеросклероза и ХСН ишемического и неишемического 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;
2. Разработка и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения острого коронарного синдрома с использованием импорт-замещающих технологий.

3. Разработка персонифицированного подхода к профилактике, ранней диагностике и терапии хронической сердечной недостаточности.
4. Персонифицированные подходы к проведению эндоваскулярных вмешательств с использованием стандартных и новых технологий.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Объект исследования:** здоровые, больным острым инфарктом миокарда, больные хронической ИБС, ХСН и ТЭЛА, а так же популяция неорганизованного населения.

**Используемое оборудование и расходные материалы:**

- двух-детекторная томографическая гамма-камера «Forte» (Philips, США);
- ангиографические комплексы «Coroscop» (Siemens; Германия), «Axiom.Artis» (Siemens; Германия), «Innova» (GE, США), «Diagnost ARC A», «Poly Diagnost C», «Integris Allura» - все Phillips, Голландия;
- ультразвуковая система экспертного класса Vivid E9, ЭхоПак (версия 112, 113) (GE, США);
- ультразвуковая система «ACUSON 128 XP/10» (США);
- ультразвуковая система HD15 (Philips, Нидерланды);
- ультразвуковые системы Imagepoint NX, Agilente Technologies (Phillips, США); Vivid 3, 4, 7 Systems (Vingmed-GE-Horten – Норвегия-США);
- портативный УЗ-сканер «MySono U6» (Самсунг Медиссон, Корея)
- велоэргометр «eBike PC» (GE Medical Systems, США);
- неинвазивная портативная система «SpaceLabs Medical 90207» (США) для мониторинга АД;
- электрокардиограф;
- комплекс для оперативной регистрации и анализа ЭКГ покоя на платформе PADSU для медицинских учреждений, Германия;
- инфузомат для введения добутамина;
- анализатор «Konelab» («ThermoFisher SCIENTIFIC», США);
- спироэргометр (SCHILLER, Германия);
- аппаратно-программный комплекс компьютерной РКГ КАП-РК-01-«Микор» высокого разрешения (ЗАО «Микор», г. Челябинск, Россия);
- гель-документирующие системы «Bio-Rad Gel Doc 2000» фирмы «Bio-Rad»;
- весы медицинские ВЭМ-150 - «Масса-К», Россия;
- ростомер РМ-1 «Диакос», Россия;
- тонометр автоматический «OMRON M3 Expert» (Япония);
- сфигмоманометр и сфигмометр «Vasera VS-1500N» (Fukuda, Япония);
- центрифуга лабораторная настольная рефрижераторная, Россия;

- автоматический биохимический анализатор открытого типа в комплекте с системой очистки воды. Производительность: до 400 тестов/час по фотометрии;
- прибор AggRAM Platelet Aggregometer , фирма Helena Laboratories;
- автоматизированный биохимический анализатор с компьютерным управлением Cobas Integra 400 Plus (Германия), аналитические наборы «Roche Diagnostics Gmb» (Германия);
- анализатор Stat Fax 4200 (США), аналитические наборы «Human sCD40 ELISA», «Human sCD40 L ELISA», «Human TIMP-1 ELISA», «Human MMP-9 ELISA», (Bender MedSystems and Bioscience Company, Австрия);
- иммунохемилюминисцентный анализатор IMMULITE 1000 (США), аналитические наборы «TNF- $\alpha$ », «IL-1 $\beta$ », «IL-6», «IL-8», «Homocystein» (все - Siemens, США);
- полуавтоматический анализатор открытого типа Clima MC-15 (Испания), аналитический набор «C-reactive protein hs» (BioSystem, Испания);
- полуавтоматический анализатор Dynatech MR 5000 (Германия), аналитический набор «Endotelin (1-21)» (Biomedica, Австрия);
- полуавтоматический анализатор Humalyzer 2000 Human (Германия), реактив Грисса для исследования уровня нитритов;
- спектрофотометр 2000 - фотометрический метод – для оценки показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты;
- анализатор Bio Rad D-10 (США), аналитический набор «Hemoglobin A1c» (Bio Rad, США);
- Расходный материал для генетических исследований: праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ СО РАН); конкурирующие TaqMan-зонды; реактивы (РФ): KCl, MgCl<sub>2</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl; ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Для генетических исследований использовали ДНК, выделенную из клеток периферической крови пациентов с применением коммерческого набора «Wizard Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Promega», США.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

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

#### **1.1 Способ трансторакальной доплерографической оценки эффективности чрескожных коронарных вмешательств по уровню коронарного резерва**

В последние годы значительно возросло число больных ИБС, подвергнутых различным видам интервенционных процедур, в первую очередь, баллонной ангиопластике (БАП) и стентированию коронарных артерий [1]. Так, количество чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), ежегодно выполняемых в России, увеличилось с 3895 в 2001 году до 62329 в 2011 году, при этом доля процедур, проведенных при стабильном течении заболевания, составила 60% [цитата из 2].

Больные, которым выполняется БАП или стентирование одной или нескольких магистральных коронарных артерий (МКА), в послеоперационном периоде требуют повторного, а чаще многократного динамического наблюдения, основной целью которого является непосредственная оценка эффективности ЧКВ и выявление рестенозирования артерии в ранние и отдаленные сроки. И если арсенал неинвазивных диагностических методов, позволяющих прямо или косвенно выявить рестенозирование артерии и оценить его гемодинамическую значимость, достаточно велик и включает томографические, перфузионные, стресс-ультразвуковые исследования [3-5], то изучение непосредственного эффекта рентгенэндоваскулярных процедур представляет большие трудности. Как правило, эффективность реваскуляризации определяют только на основании устранения внутрисосудистого стенозирования при контрольной коронарной ангиографии (КАГ). Внутрисосудистое исследование коронарного резерва (КР), предложенное как завершающий этап операции ЧКВ для оценки восстановления функции пораженной артерии, показало весьма спорные результаты, поскольку сниженный КР был обнаружен у 30% больных после успешной БАП и у 50% больных после эффективного стентирования МКА [6-9]. Причиной таких находок послужило несколько факторов [7-9]. Во-первых, эффект микроэмболизации вследствие разрыва покрышки бляшки,

приводящий к «оглушению» микроциркуляторного русла. Во-вторых, непредсказуемое воздействие интракоронарных доплеровских датчиков и флоуметров на сосудистый эндотелий и коронарную гемодинамику в течение первых суток после вмешательства вследствие неоднократной травматизации стенки артерии баллоном и стентом с высвобождением тромбосана и эндотелина, способствующих тромбофилии и вазоконстрикции. В-третьих, к снижению КР приводило многократное введение рентгенконтрастного агента и вазоактивных препаратов.

Недавно стандартная трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) с использованием технологии второй тканевой гармоники показала хорошие возможности при исследовании кровотока в дистальных отделах передней нисходящей (ПНА) и задней межжелудочковой (ЗМЖА) коронарных артериях и оценке КР в соответствующем сосуде [10-16]. Трансторакальное исследование КР, будучи быстрым, лишенным лучевой нагрузки и полностью неинвазивным методом, не оказывает прямого воздействия на эндотелий МКА, может быть проведено в любые сроки после ЧКВ и теоретически должно быть полезным инструментом контроля их эффективности. Вместе с тем, исследований в этом направлении практически не проводилось [12, 17]. В единственной работе Pizzuto F. и соавт. [12], касающейся изолированно ПНА, было показано, что успешная имплантация стента в сосуд приводит к восстановлению уровня КР ( $>2,0$ ), оцененного с помощью ТТЭхоКГ, у 91% больных. Сведения о полноценности восстановления КР в ПНА после ЧКВ в зависимости от выраженности исходного и остаточного стенозирования МКА отсутствуют. Неясно, целесообразно проводить серийное исследование КР (до операции и в послеоперационном периоде) либо послеоперационной оценки будет достаточно для принятия клинического решения. Работ, посвященных изучению роли показателя трансторакального КР для оценки эффективности рентгенэндоваскулярных вмешательств в бассейнах огибающей (ОА) и правой (ПКА) коронарных артерий, ранее выполнено не было. Все это и послужило поводом для проведения данного исследования, основной целью которого являлось:

- 1) изучение динамики коронарного кровотока и КР в ПНА и ЗМЖА с помощью ТТЭхоКГ после ЧКВ в ПНА и ПКА в зависимости от исходной степени стенозирования сосудов и остаточного стеноза;

2) определение роли трансторакального доплерографического исследования КР в оценке лечебного эффекта интракоронарных интервенционных вмешательств со сравнением двух различных стратегий исследования (серийной - до операции и в послеоперационном периоде, и однократной послеоперационной) с выбором оптимальной.

**Материал и методы.** *Клиническая характеристика лиц, включенных в исследование.* В исследование включено 14 больных (средний возраст  $55\pm 6$  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), планируемых для проведения ЧКВ. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Локальным Этическим комитетом. Все включенные в исследование лица дали добровольное информированное согласие на проведение ТТЭхоКГ с оценкой дипиридабол-индуцированного КР, коронарной ангиографии (КАГ) и ЧКВ (БАП + стентирование).

*Дополнительными критериями включения были:*

- возраст от 18 до 65 лет;
- регулярный синусовый ритм;
- нормальные размеры камер сердца и фракция выброса ЛЖ  $> 50\%$  по данным стандартной ТТЭхоКГ;

*Критерии исключения из исследования были следующими:*

- нарушения ритма и проводимости высоких градаций;
- клинические и инструментальные признаки недостаточности кровообращения  $> I$  функционального класса и I класса по классификации NYHA;
- клапанные поражения сердца со стенозом и/или регургитацией  $> I$  степени;
- любые кардиохирургические и аритмологические открытые и транскатетерные вмешательства на сердце и сосудах в анамнезе, включая стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование, протезирование клапанов или аорты, имплантацию кардиовертера-дефибриллятора и др.;

- острый инфаркт миокарда;
- нестабильная стенокардия;
- сахарный диабет;
- острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака;
- стеноз сонной артерии >70%;
  - хроническая обструктивная болезнь легких в фазе обострения и /или дыхательная недостаточность > I степени;
  - нервно-психические заболевания, затрудняющие контакт с врачом;
  - заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие пребыванию в положении на левом боку.

Основные антропометрические, анамнестические данные и результаты стандартной ТТЭхоКГ больных, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

***Трансторакальная эхокардиография с оценкой коронарного резерва в дистальных отделах ПНА и ЗМЖА.*** Трансторакальную эхокардиографию с оценкой КР проводили в течение 1-2 дней до и на 6-9 сутки (в среднем  $7,2 \pm 1,6$  дней) после ЧКВ на ультразвуковых диагностических системах Vivid 7 (GE Healthcare, США) и Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США). Исследование выполняли с помощью широкополосных секторных матричных датчиков M3S (1,7-3,4 МГц) и M4S (1,5-4,3 МГц), используя режим второй тканевой гармоники без эхоконтрастного усиления сигнала.

За 24 часа до ТТЭхоКГ больным были отменены все кофеин- и алкоголь-содержащие напитки, за 12 часов до исследования – курение. Исследование выполняли на фоне постоянной лекарственной терапии, которая в период между первым и вторым тестами оставалась неизменной. Последний плановый прием кардиоактивных лекарственных препаратов был выполнен больным вечером накануне исследования, не позднее 20:00.

Парентеральное введение гепарина, низкомолекулярного гепарина, нитратов и других препаратов, дополнительно используемых в перипроцедуральный период (во

время и после ЧКВ), было окончено не позднее, чем за сутки до повторного исследования.

ТТЭхоКГ с оценкой КР выполняли в утренние часы в интервале 8:00-10:00. Исследование проводили натошак, в положении больного на левом боку, не ранее чем через 10 минут после перехода в клиностатическое положение. Ход теста записывали на жесткий диск прибора. По окончании исследования данные перемещали на индивидуальный CD.

**Оценка коронарного кровотока и коронарного резерва.** Показатели коронарного кровотока и КР оценивали только в пораженной артерии: у больных со стенозированием ПНА – в дистальной трети артерии, у больных со стенозированием ПКА – в ЗМЖА. Поиск дистальных сегментов ПНА и ЗМЖА осуществляли из апикального доступа в модифицированной 2-, 3- или 5-тикамерной позиции в режиме цветного доплеровского картирования (рисунок 1). Предел Найквиста составлял 18-20 см/с. После получения устойчивого изображения фрагмента сосудов длиной на менее 1 см на протяжении всего кардиоцикла, регистрировали систолодиастолический спектр коронарного кровотока в ПНА или ЗМЖА в режиме импульсно-волнового доплеровского исследования. Угол между направлением ультразвукового луча и длинной осью артерии подбирали таким образом, чтобы он не превышал 30 градусов. Ширина контрольного объема составляла 1,5-2 мм.

Анализировали систолическую и диастолическую фазы коронарного кровотока. Определяли пиковую систолическую и диастолическую скорости ( $V_{p_s}$  и  $V_{p_d}$ , соответственно, см/с), среднюю систолическую и диастолическую скорости ( $V_{m_s}$  и  $V_{m_d}$ , соответственно, см/с), а также интеграл скорости ( $VTI_s$  и  $VTI_d$ , см) и время ускорения кровотока ( $AT_s$  и  $AT_d$ , с) для каждой фазы (рисунок 2). Расчет показателей проводили в трех последовательных кардиоциклах, после чего значения каждого из них усредняли.

После изучения параметров коронарного кровотока в покое выполняли оценку КР. В качестве стресс-агента применяли дипиридабол (Persantin, «Boehringer Ingelheim», Австрия), который вводили в виде внутривенной инфузии из расчета 0,84 мг/кг за 6 минут в два этапа. Коронарный резерв рассчитывали как отношение гиперемической  $V_{p_d}$  к

базальной (рисунок 3). КР считали сниженным, если его значение было менее 2,0 [10-13, 15].

Параллельно исследованию КР в исходном состоянии и на максимуме действия дипиридамола определяли систолическое (САД), диастолическое (ДАД) артериальное давление и ЧСС с помощью автоматической системы Bosotron 2 (фирма «Bosch + Sohn», Германия). При повторном исследовании КР, выполняемом у больного после ЧКВ, старались воспроизвести проекцию сердца, точку регистрации спектра кровотока в сосуде и значение угла между направлением ультразвукового луча и длинной осью артерии, использованные в первом тесте.

#### ***Рентгеноконтрастная селективная левая и правая коронарная ангиография.***

Коронарная ангиография была выполнена всем больным дважды – в пределах 1 недели до первой ТТЭхоКГ с оценкой КР и непосредственно после окончания ЧКВ. Многопроекционную правую, затем левую КАГ проводили из феморального доступа по стандартной методике Judkins M. (1967 г.) с помощью ангиографических комплексов Coroskop Plus (Siemens, Германия) и Cardoskop U (Siemens, Германия). Оценивали локализацию стенозов в ПНА и ПКА, максимальный процент стенозирования сосудов по диаметру. Стеноз, остаточный стеноз и рестеноз считали значимым, если он превышал 50%.

***Чрескожное коронарное вмешательство.*** Все больные были подвергнуты ЧКВ: 9 больным со стенозами ПНА были выполнены БАП и стентирование ПНА, 5 больным со стенозами ПКА – БАП и стентирование ПКА. Дилатацию МКА проводили с помощью баллонной катетерной системы путем постепенного повышения давления в баллоне, размер которого подбирался оператором индивидуально в соответствии с диаметром сосуда. Далее в зону стеноза был имплантирован 1 стент, длина и диаметр которого соответствовали просвету сосуда и протяженности стеноза. За 2-3 дня до и весь период после ЧКВ больные получали клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг в первые сутки и 75 мг далее ежедневно. Нефракционированный гепарин вводили болюсом 7500 ЕД в начале процедуры ЧКВ и в виде инфузии 700-1000 ЕД час под контролем АЧТВ в течение первых суток

после вмешательства. Параллельно больные по показаниям получали плановую антиангинальную, гипотензивную дезагрегантную, и гиполипидемическую терапию.

**Статистический анализ.** Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США). После проверки на выраженность дисперсии и выявления правильного типа распределения, данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение от среднего ( $M \pm SD$ ). Дихотомические и порядковые качественные данные выражены в виде частот (n) и долей (%). Для оценки динамики двух показателей использован парный критерий t Стьюдента. Для сравнения уровня одного и того же показателя до стентирования в состоянии покоя и на пике гиперемии и после стентирования в состоянии покоя и на пике гиперемии применяли дисперсионный анализ с введением поправки на множественность сравнения (Scheffe test). Расчет чувствительности и специфичности показателя КР в ПНА и ЗМЖА для оценки успешной ЧКВ по сравнению с ангиографией проводили с использованием стандартных формул [18].

**Результаты. 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%).

**Гемодинамика.** Уровни ЧСС, САД, ДАД и их изменение после инфузии дипиридамола до и после стентирования коронарных артерий не имели статистически значимых различий (таблица 2).

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

**Коронарный кровоток и коронарный резерв до чрескожного коронарного вмешательства.** 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. 2). Снижение уровня КР  $< 2,0$  в стенозированной

артерии на фоне приема регулярной кардиоактивной терапии выявлено у 12 из тех 13 (92%) больных, у которых КР был адекватно оценен (таблица 2).

**Коронарный кровоток и коронарный резерв после чрескожного коронарного вмешательства.** 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 2).

По данным индивидуального анализа (табл. 3), восстановление уровня КР  $\geq 2,0$  зафиксировано у 11 из 12 больных с исходно сниженным уровнем показателя. После успешного стентирования КР оставался сниженным ( $< 2,0$ ) только у 1 больной (таблица 3, №9). Восстановление ( $\geq 2,0$ ) исходно сниженного уровня КР в пораженном сосуде к 6-9 суткам после вмешательства служило 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.

На рисунке 4 представлена динамика коронарного кровотока и КР у больного после успешного ЧКВ в ПКА.

**Обсуждение результатов.** Современный уровень лечения ИБС предъявляет высокие требования к оценке функционального состояния коронарного русла как на этапе выявления больных, нуждающихся в проведении интервенционных вмешательств, так и на этапе контроля эффективности и проспективного наблюдения после баллонной дилатации, стентирования коронарных артерий и хирургической реваскуляризации миокарда. Неинвазивное доплерографическое исследование КР, в отличие от хорошо известных нагрузочных ультразвуковых и перфузионных методов исследования, косвенно оценивающих степень нарушения функции коронарных артерий, позволяет анализировать изменения коронарной гемодинамики непосредственно в пораженной артерии и, по сравнению с интракоронарными методиками, является доступной, относительно дешевой и не сопряженной с интервенцией процедурой.

В ранее выполненных исследованиях [11, 19, 20] КР, определенный с помощью ТТЭхоКГ, продемонстрировал очень высокий потенциал, в том числе в неселективной популяции, для выявления сниженной функции и диагностики рестенозирования ПНА после ЧКВ. Так, в работе Lethen Н. и соавт. через 6 месяцев после успешной ангиопластики ПНА были выявлены статистически значимые отличия по уровню КР в группах с рестенозированием и отсутствием рестенозов, а КР  $<2,0$  являлся предиктором рестенозов  $>70\%$  с чувствительностью 89% и специфичностью 90% [11]. Подобные исследования были проведены у лиц после стентирования ПНА, в которых КР с уровнем  $<2,0$  показал чувствительность 77-93% и специфичность 78-100% при диагностике рестенозов сосуда  $>50-70\%$  [4, 12, 19, 20]. В последние 3-4 года появились сведения о высокой эффективности исследования КР в ЗМЖА и ветви тупого края для выявления рестенозирования успешно стентированных ПКА и ОА, соответственно [21, 22]. В группе лиц после ЧКВ КР показал даже более высокую чувствительность при диагностике рестенозов, чем 320-спиральная МСКТ [22]. В тоже время, практически нет данных о динамике КР непосредственно после эндоваскулярных вмешательств. Непонятно, в какие сроки после реваскуляризации происходит восстановление функции артерий, как зависит полнота восстановления КР от исходной степени стенозирования и остаточного стеноза сосуда, и каким образом показатель КР может быть использован для оценки непосредственной эффективности ЧКВ.

В связи с этим мы провели серийную оценку КР в ПНА и ЗМЖА при однососудистом гемодинамически значимом поражении ПНА и ПКА  $>50\%$  до и через 6-9 дней после успешной ЧКВ (БАП+стентирование). Сроки повторного исследования КР (6-9 сутки, в среднем  $7,2\pm 1,6$  сутки) были выбраны неслучайно. Полная неинвазивность оценки КР при ТТЭхоКГ позволяла нам не ограничиваться первыми сутками после ЧКВ, как это происходит при интракоронарном контроле КР, а выбрать для повторного исследования любой день. Ранее было показано [12], что влияние фармакологических, метаболических, гуморальных и миогенных факторов, обусловленных ЧКВ и его дополнительной медикаментозной поддержкой и нарушающих ауторегуляцию коронарного кровотока [7-9], практически нивелируется к 5-7 суткам после вмешательства. Поэтому для оценки эффекта реваскуляризации на полноценность восстановления функции артерии вторая точка исследования была смещена на 6-9

послеоперационные сутки. Ранее Pizzuto F. и соавт. [12] при динамическом исследовании КР показали повышение уровня показателя через 1-7 суток после стентирования ПНА с  $1,45 \pm 0,5$  до  $2,58 \pm 0,7$ . Однако исследование проводилось с полной отменой всех кардиоактивных препаратов, в том числе у лиц, которым стентирование было выполнено в течение 1 суток до ТТЭхоКГ, что часто затруднительно и нежелательно. Chammas E. и соавт. (2007) [17], выполнив серийную оценку на фоне регулярной терапии, сообщили о менее успешном влиянии стентирования ПНА на уровень КР: прирост показателя составил с  $1,51 \pm 0,33$  до  $2,18 \pm 0,55$ . Данные нашего исследования хорошо согласуются с работой Pizzuto F. и соавт. [12], но впервые отражают изменения функции сосуда после успешной реваскуляризации не только ПНА, но и ПКА. Кроме того, мы не отменяли кардиоактивные препараты, принимаемые больным, а лишь стремились воспроизвести одинаковые условия для первого и второго тестов. КР в пораженной артерии (ПНА или ПКА) после БАП и стентирования возрастал почти в 2 раза (с  $1,28 \pm 0,52$  до  $2,53 \pm 0,37$ ). Интересно, что прирост КР после ЧКВ был обусловлен как снижением базальной скорости кровотока, так и более выраженным ускорением кровотока на пике гиперемии. В ранее выполненных работах было показано, что стенозирование  $>70\%$  сопровождается повышением скоростей кровотока в дистальных отделах МКА, которое обусловлено ускорением и турбулентностью потока после прохождения сужения, а также максимальной вазодилатации артериол, направленной на поддержание адекватного базального кровотока [15]. Поскольку стеноз пораженной артерии в нашем исследовании составил  $82 \pm 14\%$ , а 13 из 14 больных имели стенозирование  $>70\%$ , устранение локального препятствия в зоне атеросклеротической бляшки после ЧКВ закономерно приводило не только к восстановлению ламинарности кровотока и снижению базальных скоростей, но и оставляло резерв для артериолярной вазодилатации и прироста скорости при стресс-тесте.

Важным следствием устранения внутрисосудистого стенозирования сосуда после БАП и стентирования явился не просто прирост, а нормализации уровня КР ( $\geq 2,0$ ) у подавляющего большинства больных – 12 из 13 (91,7%), свидетельствующая о восстановлении функции как эпикардального звена артерии, так и микроциркуляторного русла к 6-9 суткам. Это было справедливым, в том числе, и для лиц со стенозами ПНА и

ПКА >90%, которые до процедуры в 5 из 6 случаев демонстрировали резко сниженный уровень КР ( $\leq 1,0$ ), свидетельствующий, согласно интракоронарным работам, о синдроме коронарного обкрадывания [23, 24]. В этой подгруппе успешная реваскуляризация приводила к нормализации ответа на вазодилатирующие стимулы у 83% больных. Только у 1 больной с исходным стенозом ПНА 99% и остаточным стенозом после ЧКВ 15% КР после реваскуляризации составил 1,75. Пациентка имела, помимо дислипидемии и артериальной гипертензии, гиперурикемию и диффузный кальциноз стенок МКА, что могло повлиять на полноту восстановления функции пораженной артерии.

К моменту начала нашего исследования было неясно, при каком типе оценки показатель КР сможет быть использован в качестве критерия эффективности ЧКВ – серийном с двукратным определением (до и на 6-9 сутки после реваскуляризации) и изучением динамики показателя или однократном, выполненном только в послеоперационном периоде на 6-9 сутки. Было выявлено, что и нормализация после процедуры исходно сниженного уровня КР, и нормальный уровень КР ( $\geq 2,0$ ) на 6-9 день после ЧКВ без учета значения показателя до вмешательства имели одинаково высокую чувствительность (91,7% и 92,3%, соответственно) и специфичность (100% и 100%) для предсказания адекватного восстановления просвета артерии. Учитывая, что не у всех больных ввиду тяжести состояния, получаемой лекарственной терапии, временных ограничений и ряда других факторов оценка КР может быть выполнена до БАП и стентирования, однократное исследование показателя в послеоперационном периоде следует признать более предпочтительным маркером успешно выполненного вмешательства. Уровень КР, определенный на 6-9 -е сутки после ЧКВ, может также служить отправной точкой для последующего динамического наблюдения за больным и выявления рестенозирования в ранний и отдаленный период.

**Ограничение исследования.** Исследование имело несколько ограничений, основным из которых было небольшое количество включенных больных. Причиной этого явилось временное прекращение (по техническим причинам) поставок в Россию того типа дипиридамола (Persantin, «Boehringer Ingelheim», Австрия), который мы использовали на протяжении всего исследования. Чтобы не нарушать целостность работы и исключить возможные различия в биодоступности препарата, выпускаемого разными

фармацевтическими компаниями, а, следовательно, выраженности вазодилатации и времени достижения пика эффекта, мы пошли по пути ограничения объема выборки и ее высокой селективности. Так, в исследование были включены только больные с единичным стенозом в одной МКА, без клапанных поражений сердца, микрососудистой патологии, значимой артериальной гипертензии и т.д., то есть факторов, способных повлиять на значения КР. Поэтому несмотря на небольшой объем, тип распределения данных в группе оказался правильным, группа пригодна для использования методов параметрического анализа и репрезентативна для формирования выводов.

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

### **Разработка рекомендаций по использованию результатов исследования и сравнение с мировыми образцами**

По результатам работы мы предлагаем следующие практические рекомендации:

1. 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%.
2. Однократное исследование показателя коронарного резерва в послеоперационном периоде следует признать более предпочтительным маркером успешно выполненного чрескожного коронарного вмешательства.

## 1.2. Технология неинвазивной оценки трехсосудистого поражения коронарных артерий

Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной смерти трудоспособного населения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в период 2000-2012 гг. эта патология была причиной 7,4 млн. смертей [1,2]. К сожалению, в России актуальность данной проблемы еще более высока, так как в структуре причин общей смертности в нашей стране на долю ишемической болезни сердца приходится почти четверть всех случаев [2].

Несмотря на постоянное развитие программ и тактик лечения ишемической болезни сердца, регулярного обновления практических рекомендаций по диагностике и терапии данной патологии смертность от данного заболевания за последние годы по-прежнему растет [1,2]. Если в 2000 г. смертность от данной патологии составляла около 6 млн. случаев, то в 2012 эта цифра равна 7,4 млн [1].

Как известно, основным патогенетическим звеном ишемической болезни сердца является нарушение равновесия между метаболическими потребностями и кровоснабжением сердечной мышцы. Чаще всего это обусловлено развитием атеросклеротического поражения в коронарных артериях и сужением их просвета. Однако, несмотря на то, что от степени распространенности атеросклеротического процесса во многом зависит тактика ведения таких пациентов, согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда, данная процедура показана только при наличии документированной ишемии более 10% (по данным сцинтиграфического исследования) или значении фракционного коронарного резерва (ФКР)  $\leq 0,8$  [3]. 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.

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 сцинтиграфического изображения, которое основано на выявлении зон с максимальным и минимальным счетом 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 сцинтиграфия миокарда дает ложноотрицательный результат.

Возможным решением данной проблемы может быть внедрение гамма-камер, оснащенных полупроводниковыми (кадмий-цинк-теллуровыми) детекторами, которые обладают рядом преимуществ: сверхбыстрый сбор данных, лучшее пространственное и энергетическое разрешение, а главное - возможность оценки динамических процессов в томографическом режиме.

Внедрение разработанной новой медицинской технологии «Технология неинвазивной оценки трехсосудистого поражения коронарных артерий» позволит оптимизировать тактику ведения пациента с ишемической болезнью сердца.

#### **Материал и методы. Показания и противопоказания к использованию метода**

1.1 Показания: метод применяется у пациентов с ИБС и наличием пограничных стенозов в коронарных артериях.

1.2 Противопоказания:

1.2.1 Абсолютные противопоказания: нестабильная стенокардия, декомпенсированная сердечная недостаточность, неконтролируемые аритмии, острая ТЭЛА, воспалительные заболевания сердца в периоде обострения (миокардит,

перикардит), острый инфаркт миокарда (менее 4 дней), острый болевой синдром иной этиологии, аллергия на аденозин, бронхообструктивный синдром в фазе обострения.

1.2.2 Относительные противопоказания: выраженная синусовая брадикардия (ЧСС <40 уд/мин), нарушения атриовентрикулярной проводимости II степени, выраженный аортальный стеноз, эпилепсия, употреблении за 12 часов до исследования кофеин-содержащих веществ.

2.1 Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего оборудования и расходного материала:

2.1.1 Оборудование: гамма-камера с возможностью получения динамических томографических данных; инфузомат; ЭКГ-монитор.

2.1.2 Расходный материал: радиофармацевтический препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ ( $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрил); аденозинтрифосфат, внутривенный периферический катетер, трехходовой кран для инфузионных систем, инфузионный удлинитель.

2.1.3 Список используемых лекарственных препаратов: отсутствуют

**Последовательность осуществления медицинской технологии.** Способ определения гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий заключается в проведении динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца с  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ ( $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрил) в состоянии функционального покоя и на фоне нагрузочной фармакологической пробы [4-6].

Для правильного позиционирования пациента относительно детекторов гамма-камеры проводят низкодозную (80 кЭв; 10 мА/с) компьютерную томографию органов грудной клетки. Детекторы гамма-камеры позиционируют в соответствии с полученными результатами, на область центра левого желудочка.

Во время записи данных, пациент располагается на диагностическом столе гамма-камеры в горизонтальном положении лежа на спине, левую руку отводят за голову. Сцинтиграфическое исследование выполняют в два этапа (рисунок 1). На первом этапе проводят запись прохождения болюса радиофармпрепарата (РФП) в состоянии функционального покоя. Для этого через внутривенный периферический катетер болюсно вводят  $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ в объеме 1 мл и дозе 185 МБк, а затем 5 мл 0,9% NaCl. Запись

начинают за 5 сек до введения РФП. Регистрацию скintiграфических изображений проводят в динамическом томографическом режиме «List Mode» (который позволяет реконструировать серии динамических и статических томосцинтиграмм из массива нативных данных) в течение 360 сек. Данное время является достаточным для регистрации прохождения радиоактивного индикатора по камерам сердца и накопления его в миокарде левого желудочка. Непосредственно после окончания сбора данных начинают второй этап исследования - запись прохождения болюса РФП в условиях нагрузочной пробы.

Нагрузочную пробу проводят с аденозинтрифосфатом (АТФ), по стандартному протоколу [7]. На пике фармакологической нагрузки, в конце 2 минуты инфузии АТФ, пациенту через в/в катетер вводят РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрил в объеме 1 мл и дозе 740 МБк, а затем 5 мл 0,9% NaCl. Далее исследование продолжают по протоколу, аналогичному указанному выше. Четырехкратное увеличение дозы введения индикатора на втором этапе исследования необходимо для нивелирования радиоактивности кровяного пула после предыдущего исследования. Обработку полученных данных проводят с помощью специализированного программного обеспечения Corridor 4DM CFR (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA). На первом этапе весь массив данных разделяют на последовательности: 18 фреймов (временных интервалов) по 10 секунд и 4 фрейма по 45 секунд. Далее строят карты коррекции поглощения гамма-квантов, а для исследования на фоне нагрузочного стресс-теста дополнительно рассчитывали поправку на четырехкратно завышенную дозу. Следующим шагом является реконструкция полученных последовательностей по короткой оси сердца.

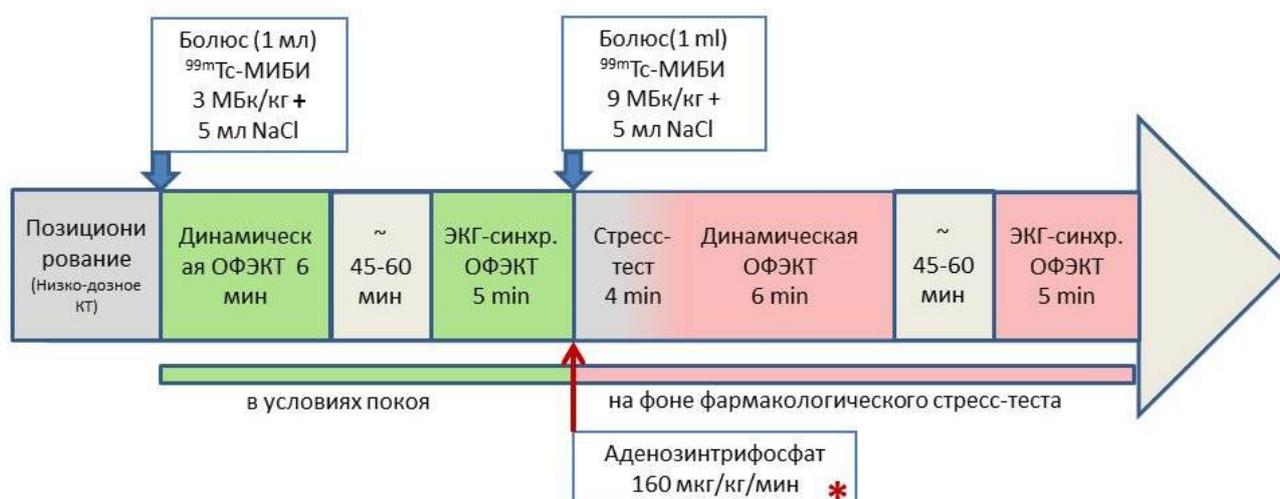


Рисунок 1 – Схема проведения динамической ОФЭКТ сердца для определения резерва миокардиального кровотока.

На итоговом этапе строят кривые «активность-время» для исследований в условиях покоя и на фоне фармакологического стресс-теста. Значения коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока вычисляют полуавтоматически на основе односоставной модели движения жидкости. Резерв миокардиального кровотока определяют для левого желудочка в целом – глобальный РМК, а также в отдельности для бассейна каждого магистрального сосуда сердца (передней нисходящей артерии (ПНА), огибающей артерии (ОА) и правой коронарной артерии (ПКА) – региональный РМК.

Для выполнения поставленной задачи на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск) были обследованы 42 больных ишемической болезнью сердца (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 скintiграфия миокарда. Все исследования были одобрены этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Пациенты были письменно проинформированы о цели, и возможных рисках исследования и дали согласие на его проведение.

В результате проведенного анализа установлено, что по данным перфузионной скintiграфии миокарда данные группы статистически значимо отличались только по значению общего преходящего дефекта перфузии. 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 2.) [8].

Таблица 1 – Значения глобального и регионального резерва миокардиального кровотока у пациентов с различной степенью выраженности атеросклероза коронарных артерий

<b>Показатель</b>	<i>Группа пациентов с многососудистым</i>	<i>Группа пациентов с одно- и</i>	<i>Уровень статистическо</i>
-------------------	---	-----------------------------------	------------------------------

		<i>поражением КА (n=30)</i>	<i>двухсосудистым поражением КА (n=12)</i>	<i>й значимости (p&lt;0,05)</i>
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

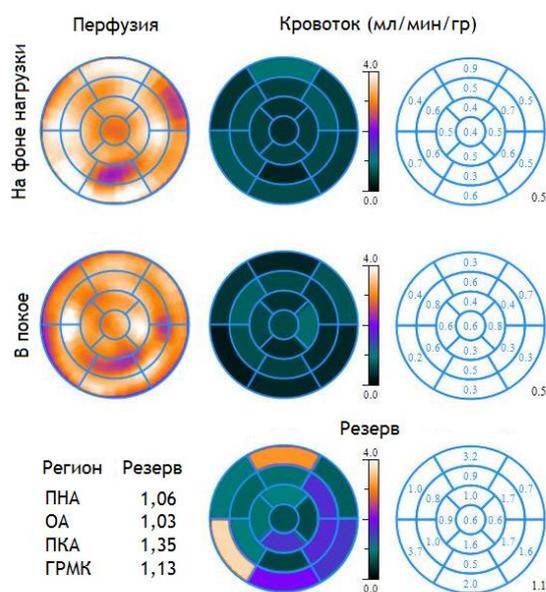
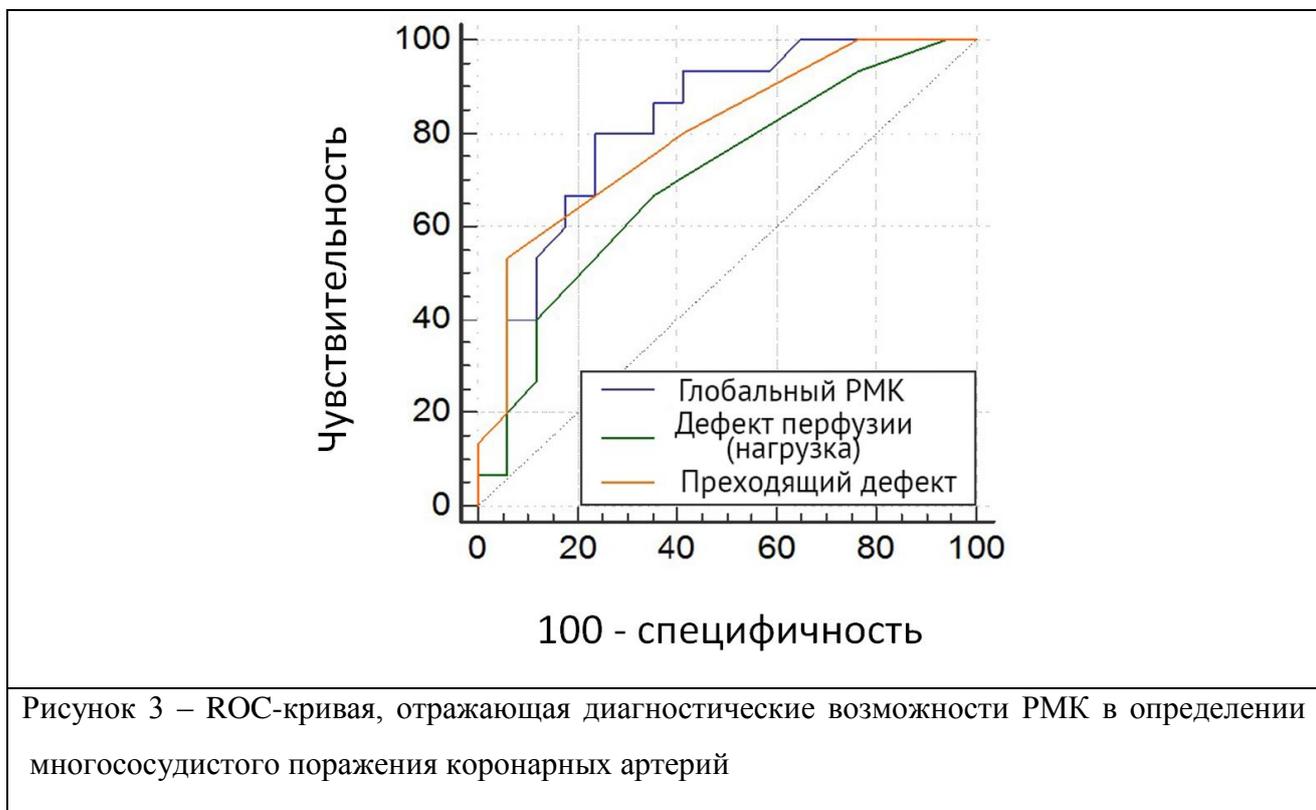


Рисунок 2 – Результаты перфузионной сцинтиграфии и динамической ОФЭКТ миокарда на фоне нагрузочной пробы и в условиях покоя пациента с трехсосудистым поражением коронарных артерий (по данным инвазивной КАГ: ПНА – 75%; ОА – 70%; ПКА – 75%). Сниженные значения как регионального резерва миокардиального 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  $^{82}\text{Rb}$  в качестве перфузионного агента [9].

Проведенный 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%, ( $\text{AUC} = 0,84$ ;  $p < 0,05$ ), тогда как для общепринятых показателей перфузионной сцинтиграфии миокарда данные значения составляют: 52% и 71,9% ( $\text{AUC} = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ) – при дефекте перфузии на фоне нагрузочной пробы более 4 баллов и 53,3% и 94,1% ( $\text{AUC} = 0,798$ ;

$p < 0,05$ ) для проходящего дефекта перфузии более 3 баллов (рисунок 3). Диагностическая точность динамической ОФЭКТ миокарда с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом составила 80%, что приближает ее по информативности к ПЭТ исследованию.



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 [10-12] или планарной сцинтиграфии [13], 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 [12], 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 значимо ниже и составил 1,11 (1,01-1,21), в сравнении с интактными участками миокарда - 1,3 (1,12-1,67). Эти результаты, согласуются с полученными нами данными, однако с некоторой недооценкой значений РМК. Похожее исследование было проведено группой исследователей из США [13], в котором использовался идентичный дизайн исследования и были получены сходные с нашими научные результаты.

В Российской Федерации проблемой оценки коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока занимаются несколько исследовательских коллективов. Так, в работах Д.В. Рыжковой и И.В. Шуруповой показано клиническое значение позитронной эмиссионной томографии в комплексной диагностике ишемической болезни сердца, в том числе и оценке РМК у пациентов с ишемической болезнью сердца с различной степенью поражения коронарных артерий [14-15].

**Заключение.** 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. Данный метод является перспективным для оценки показателя резерва миокардиального кровотока, как его региональных, так и глобальных значений.

## **РАЗДЕЛ 2. Разработка и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения острого коронарного синдрома с использованием импорт-замещающих технологий**

### **2.1 Модифицированный протокол интенсивной гипогликемической терапии у больных с острым инфарктом миокарда**

В настоящее время сахарный диабет (СД) рассматривается как фактор, повышающий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) 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. Доказано наличие прямой связи между уровнем гликемии при остром ИМ и смертностью.

Нарушения энергетического метаболизма, возникающие в сердечной мышце при СД2 типа, во многом напоминают таковые в миокарде при ишемии и заключаются в повышении концентрации свободных жирных кислот (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.

Основными патофизиологическими факторами, определяющими неблагоприятное действие гипергликемии в условиях острого ИМ, являются индукция процессов свободно-радикального окисления липидов и воспаления. Первопричиной активации ПОЛ при ИМ является гипоксия. Применение различных методов достижения реперфузии миокарда, как патогенетически обоснованного фактора лечения приводит к постреперфузионному притоку кислорода и служит субстратом для активации реакций ПОЛ. Интенсивный контроль гликемии с вовлечением глюкозы в процесс энергетического метаболизма у пациентов с ИМ подавляет описанные патофизиологические механизмы. Проведение адекватной гипогликемической терапии в острый период ИМ, позволяет поддерживать синтез макроэргических соединений, оказывает благоприятный эффект на выживаемость кардиомиоцитов в условиях острой

ишемии, снижает частоту клинических проявлений сердечной недостаточности, постинфарктных аневризм левого желудочка (ЛЖ) и других осложнений ИМ. Наиболее оптимальным методом коррекции гипергликемии в условиях острого ИМ является инфузионная инсулинотерапия. Выполненные исследования демонстрируют благоприятное влияние инсулинотерапии на прогноз ИМ, инсульта и АКШ у пациентов, страдающих СД2 типа. При инфузионном введении инсулина быстро снижается уровень циркулирующих СЖК. 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.

**Материал и методы.** При поступлении больного острым ИМ производится экстренный забор крови для выполнения диагностических тестов согласно принятым методическим рекомендациям оказания неотложной помощи больным острым коронарным синдромом, которые включают биохимический анализ крови с определением уровня гликемии. Определение уровня глюкозы капиллярной крови осуществляется в лаборатории учреждения, либо у постели больного с использованием глюкометра. При определении уровня гликемии более 10,0 ммоль/л у больного ИМ начинают выполнение протокола интенсивной гипогликемической терапии. Медицинский персонал палаты интенсивной терапии устанавливает в вену больного венозный катетер для повторных заборов крови с целью последующего контроля уровня гликемии и проведения внутривенной инфузии инсулина. Применяют простой инсулин, который можно вводить в виде болюса с определением дозы, так и в виде инфузии с определением скорости и дозы введения согласно приведенной таблице. Внутривенное введение инсулина проводится с помощью инфузомата. Инфузионный раствор готовился из расчета 50 ЕД инсулина простого в разведении на 50 мл физиологического раствора.

Таблица.

Модифицированный протокол инфузии инсулина для коррекции гипергликемии у  
больных ОИМ с СД2 типа

Первые сутки: целевые уровни гликемии – 8,3-10,0 ммоль/л.	
При гликемии выше 10 ммоль/л начать инфузию инсулина со скоростью:	
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
<b>Через час – контроль гликемии. Коррекция скорости инфузии по схеме:</b>	
Глюкоза крови	Протокол введения инсулина
< 4,0 ммоль/л	<p>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.</p> <p>4-4,5 ммоль/л – контроль через час; 7,2 и выше – продолжение инфузии в дозе, составляющей 50% от предыдущей</p>
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.

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
<p><b>Вторые сутки:</b></p> <p>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). Целевые уровни смягчаются с учетом индивидуальных привычных уровней гликемии у больных с длительным стажем СД 2 типа и риском гипогликемии. Более жесткие целевые уровни принимаются для стабильных пациентов с хорошим контролем гликемии в анамнезе и для больных с впервые выявленным СД 2 типа. Не рекомендуется снижать гликемию ниже 6,0-5,6 ммоль/л. (<i>Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД2, 2013-2015; рекомендации ADA, 2014 и IDF, 2013</i>). Не достигнуты целевые уровни гликемии, высокая лабильность уровней гликемии на 2-е сутки ОИМ требуют продолжения инфузионной инсулинотерапии. При скорости введения инсулина 1 ЕД/час и менее, с достижением целевой</p>	

гликемии- продолжения инфузионной инсулинотерапии не требуется.

*Примечания:* При любом изменении скорости инфузии инсулина, изменении (ухудшении) клинического статуса, выполнении оперативного вмешательства (включая чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – контроль гликемии проводится через час. Контроль гликемии 1 раз/час проводится, пока в течение 3 измерений её значение не стабилизируется на уровне 7,8-10,0 ммоль/л. В последующем – контроль гликемии проводится 1 раз/2-3 часа.

На 2-3-е сутки рекомендуется консультация врача эндокринолога с определением возможности перевода больного на подкожное введение инсулина при достижении целевого уровня гликемии на 2-е сутки. В этом случае доза рассчитывается:

***(Количество ЕД инсулина за предыдущие 12 часов x 2) - 25%(от полученной дозы);***

Количество единиц инсулина распределяется на 4 инъекции в сутки: перед завтраком — 35 %, перед обедом — 25 %, перед ужином — 30 %, на ночь — 10 % (от суточной дозы).

Выполнение активной гипогликемической терапии у пациентов острым коронарным синдромом (ОКС) предъявляет повышенные требования к медицинскому персоналу. Необходимость частого контроля уровня глюкозы крови, страх развития гипогликемии, высокая занятость персонала — основные факторы, ограничивающие широкое применение инфузионной инсулино-терапии (ИИТ). Ошибками во время применения протоколов ИИТ являются пропуск очередного измерения уровня глюкозы в крови и определение неверной дозы введения инсулина. По мнению специалистов, с этим связаны наблюдаемые в исследованиях высокая частота возникновения гипогликемии.

Интенсивный мониторинг гликемии является неотъемлемым компонентом ведения больных острым коронарным синдромом с СД2 типа, особенно при выполнении ИИТ. В условиях динамического изменения чувствительности к инсулину при физиологическом стрессе безопасное дозирование инсулина требует частого и точного измерения гликемии. В остром периоде ИМ гипергликемией считали значение глюкозы крови выше 7,8 ммоль/л. Гипогликемией считали снижение уровня глюкозы крови ниже 3,9 ммоль/л. Необходимо иметь в виду также тот факт, что у небольшого количества больных СД 2 типа с длительным стажем диабета с потребностью в инсулине и без ожирения, возможно развитие клинических проявлений относительной гипогликемии при нормальном достигнутом уровне глюкозы в крови при проведении ИИТ (уровень глюкозы крови 8,0 ммоль/л, которые исчезали при уровне выше 10,0 ммоль/л).

Содержание глюкозы в сыворотке венозной крови определяли гексокиназным методом, в капиллярной крови – глюкозо-оксидазным методом при помощи электронного анализатора BIOSEN C-line Clinic. Во время пребывания пациента в палате интенсивной терапии индивидуальный контроль динамики гликемии осуществлялся также с помощью глюкометров «One Touch Select» и «One Touch Ultra» (Johnson & Johnson, США). Биохимические реактивы для определения концентрации глюкозы в сыворотке крови; Тест-полоски к глюкометрам; Системы для внутривенного введения растворов; Лабораторные наборы для выполнения забора крови.

**Осложнения и способы их устранения.** Наиболее частое осложнение – Гипогликемия. Тяжелая степень гипогликемии может привести к развитию гипогликемической комы. Важно своевременно диагностировать это осложнение.

По степени выраженности гипогликемическое состояние разделяют на лёгкое и тяжёлое. В первом случае человек находится в сознании и критично оценивает ситуацию, может самостоятельно поднять, стремительно падающий сахар крови. Во втором случае человек может быть в сознании, но он не понимает, где находится, не может критично оценить тяжесть своего состояния и естественно сам себе помочь. Это состояние называется сопором. Также к тяжелой гипогликемии относят гипогликемическую кому.

Симптомы гипогликемии проявляются тем ярче, чем быстрее происходит снижение уровня глюкозы в крови. Ранние симптомы гипогликемии: бледность кожи; потливость;

дрожь; сердцебиение; ощущения сильного голода; тошнота; беспокойство, невозможность сконцентрировать внимание; агрессивность. Симптомы гипогликемии прогрессируют, когда сахар в крови критически понижен, и гипогликемическая кома уже очень близка: появляются чувство страха; нарушение поведения; спутанность сознания; дрожь; судороги в конечностях.

Основным биохимическим критерием, позволяющим диагностировать гипогликемию и оценить её тяжесть, является низкий уровень глюкозы в крови: первые симптомы гипогликемии проявляются при его снижении до 3,33—2,77 ммоль/л; при уровне гликемии 2,77—1,66 ммоль/л отмечаются все типичные признаки гипогликемии. Потеря сознания обычно наступает при уровне глюкозы в крови 1,38—1,65 ммоль/л и ниже. Клиническая картина в сочетании с низкой гликемией дают возможность установить диагноз гипогликемической комы.

Неотложная помощь:

- При тяжелой гипогликемии струйно вводят в вену 40% раствор глюкозы (20—100 мл) до выхода пациента из комы.
- В тяжёлых случаях применяют адреналин (1 мл 0,1% раствора под кожу) или глюкокортикоиды внутривенно или внутримышечно
- Глюкагон применяют согласно прилагаемой инструкции (при гипогликемии назначают 1 миллиграмм глюкагона внутривенно или внутримышечно).

**Заключение.** В клинической практике лечения острого ИМ первоочередными задачами являются ограничение размеров первичного очага поражения миокарда, профилактика и лечение осложнений. Зачастую упускается столь важный момент в лечении острого ИМ, как необходимость адекватного контроля уровня глюкозы крови. Как показывает ретроспективный анализ проведенного нами исследования случаи низкоэффективного проведения гипогликемической терапии у больных острым ИМ в сочетании с СД2 не являются редкими. Частота применения инфузионной инсулинотерапии в остром периоде ИМ была низкой, как и её эффективность по результатам ретроспективного анализа. Это подтвердило необходимость внедрения в работу ОИТ надежного и доступного алгоритма инфузионной инсулинотерапии. Анализ ранее примененных в клинических

исследованиях протоколов интенсивного контроля гликемии выявил ряд существенных недостатков, увеличивающих риск развития угрожающей жизни гипогликемии. Пользуясь актуальными литературными данными, мы предложили оптимальный по своей эффективности, безопасности (в плане развития критических гипогликемий) и удобству применения протокол интенсивной гипогликемической терапии. С этой целью были уменьшены «болусные» дозы инсулина, оптимизирована (в большей степени формализована) частота контроля уровня гликемии, что позволило своевременно корректировать дозу инсулина. Оценка эффективности модифицированного нами протокола гипогликемической терапии в остром периоде ИМ показала увеличение частоты и сокращение времени достижения целевого уровня гликемии в остром периоде ИМ. Отмечено было и снижение частоты развития гипогликемических состояний в сравнении с пациентами, получавшими нерегламентированную гипогликемическую терапию. Если следовать логике известного в кардиологии тезиса «спасенное время – спасенный миокард»- преимущество оптимизированного протокола ИИТ становится очевидным.

При анализе клинических данных было обнаружено, что выполнение в остром периоде ИМ интенсивного контроля гликемии с использованием модифицированного протокола ИИТ способствовало улучшению клинического течения заболевания у пациентов с СД2 типа.

Таким образом, применение модифицированного протокола инфузионной инсулинотерапии у больных ОИМ с СД 2 типа позволит достигнуть целевого уровня гликемии в течение первых суток заболевания, предупредить развитие гипогликемических состояний, угрожающих жизни больного и снизить частоту осложнений инфаркта миокарда, уменьшить сроки пребывания больного на койке и его реабилитации.

Несмотря на описанные преимущества применяемого нами модифицированного протокола инфузионной инсулино-терапии, следует помнить, что применение «бумажных» протоколов неизбежно сопряжено с ошибками со стороны медицинского персонала. Такие ошибки могут привести к неэффективному контролю гликемии и развитию гипогликемий, ухудшающих прогноз у больных ИМ. Перспективно применение компьютеризированных протоколов и калькуляторов доз инсулина, позволяющих с

высокой точностью рассчитывать необходимую скорость введения препарата. Наиболее оптимальным является применение систем непрерывного мониторинга уровня гликемии, что позволяет контролировать эффективность снижения повышения глюкозы в крови и своевременно выявить и предупредить состояние гипогликемии. Появляются исследования, демонстрирующие высокую безопасность применения указанных методов даже в случае жесткого диапазона целевых значений гликемии. Внедрение этих новых технологий открывает возможности дальнейшего улучшения прогноза у пациентов ИМ в сочетании с СД2 типа.

## **2.2 Метод прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода у пациентов трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда**

Показатели заболеваемости и смертности от острого инфаркта миокарда позволяют оценить бремя ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции. Заболеваемость острыми формами ИБС среди молодого населения, как и случаи первичной заболеваемости, характеризуют эффективность превентивных мероприятий, проводимых среди населения. Само понятие «инфаркт миокарда» несет в себе не только патофизиологический смысл, но и может иметь психологический и юридический аспект, как для конкретного человека, так и для популяции в целом. С целью уменьшения возможности отягощенного течения постинфарктного периода (развитие повторных случаев инфаркта миокарда, эпизодов прогрессирования сердечной и коронарной недостаточности), необходимо использовать индивидуальные (персонифицированные) прогнозные шкалы и формулы [1]. Попытки прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода предпринимались многими авторами в различной интерпретации с различным набором предикторов и с различным сроком отдаленного наблюдения за пациентами. Причины этому весьма понятны. Ведь развитие повторных коронарных событий или усугубление симптомов сердечной недостаточности являются предвестниками неблагоприятного исхода и свидетельствуют о неудовлетворительном коронарном резерве. Недостатком созданных ранее расчетных моделей является то, что осуществлялись они на клиническом материале с четкими критериями включения, которые зачастую ограничивались территориально, по гендерному признаку, возрасту и т.д. Приоритетным направлением научных трудов последних десятилетий стала разработка возможностей предотвращения негативных проявлений социально опасных заболеваний. Касается этот прогнозный анализ не только характера неблагоприятных проявлений (от осложненного течения до развития летального исхода), но и сроков их развития. Большинство исследований ограничивались изучением ближайшего периода острого инфаркта миокарда, что дополнительно ограничивает возможность применения подобных предикторных формул для описания характера течения постинфарктного периода в долгосрочной перспективе. Прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда неоднозначен и зависит от множества факторов.

Систематизация этих факторов, основанная на длительном проспективном наблюдении однородного клинического материала позволит объективизировать данные и создать приближенную к реальности математическую формулу прогнозирования.

Таким образом, создание новых методологических подходов и технологий прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода у пациентов трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда, имеет своей целью осуществление оптимизации и персонализации медицинской помощи в данной когорте больных, и снижение финансовых затрат общества на лечение и реабилитацию пациентов с развитием повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

**Методы исследования и результаты.** 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 инфаркта миокарда ( $p < 0,001$ ) (да/нет);
2. госпитализация в остром периоде инфаркта миокарда 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 инфаркт миокарда ( $p = 0,004$ ) (да/нет).

**Последовательность осуществления медицинской технологии.** Вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода определяют по формуле:

$$p = 1 / (1 + \exp(-z))$$

где:

$p$  – вероятность неблагоприятного течения постинфарктного периода;

$z$  – дискриминантная функция,

а значение дискриминантной функции определяют по формуле:

$$z = -k + ax_1 + bx_2 + cx_3 + dx_4,$$

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

При значении  $p \geq 0,6$  прогнозируют неблагоприятное течение постинфарктного периода.

Неблагоприятное течение постинфарктного периода характеризуется прогрессированием коронарной и сердечной недостаточности, в том числе и случаями повторного острого инфаркта миокарда [2]. Принимая во внимание тот факт, что медицинская технология разработана с учетом клинико-anamнестических данных пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и не требует дополнительных инвазивных вмешательств, никаких возможных осложнений не предвидится.

Таблица 1 – Результаты логистической регрессии. Отношения шансов.

Показатели	Отношение шансов	95% доверительный интервал отношения шансов	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие бета-адреноблокаторов среди лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке из стационара и/или в течение года после инфаркта миокарда <i>да / нет</i>	0,433	0,296	0,634
Госпитализация в остром периоде инфаркта миокарда в специализированный стационар или технически оснащенный сосудистый центр с возможностью проведения интервенционного лечения <i>да / нет</i>	0,478	0,308	0,741
Нарушение углеводного обмена <i>да / нет</i>	1,624	1,124	2,346
Перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда <i>да / нет</i>	2,035	1,260	3,286

Новым в предлагаемом изобретении является выделение основных параметров, влияющих на течение отдаленного постинфарктного периода у социально активной категории населения. 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 -  $R^2$  Найджелкерка - 0,412.

**Заключение.** Таким образом, метод прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода у пациентов трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда, позволяет на основании анализа клинико-anamnestических данных, не прибегая к дополнительным методам исследования, определить группу пациентов высокого риска, требующих повышенного внимания со стороны медицинских работников.

Недостатком созданных ранее расчетных моделей является то, что осуществлялись они на клиническом материале с четкими критериями включения, которые зачастую ограничивались территориально, по тендерному признаку, возрасту и т.д. Так, например, в 1994 г. в Томске была создана формула для прогноза неблагоприятного течения постинфарктного периода с учетом генетического полиморфизма у женщин в течение 10-летнего наблюдения [3]. Другие авторы изучали биохимические критерии с позиции возможных предикторов, не учитывая при этом клинические характеристики. Отличием предлагаемого способа является то, что инициировался он на основе исследования эпидемиологического характера и включения больных, перенесших инфаркт миокарда, методом сплошной выборки. Единственным критерием включения был возрастной состав больных, поскольку исследование интерполировалось на пациентов трудоспособного возраста: мужчины не старше 60 лет, женщины - не старше 55 лет. Преимуществом выполненного популяционного исследования является сбор данных с использованием стандартизованных критериев, на основании которых верифицируется острый инфаркт миокарда. Таким образом, мы минимизировали возможность влияния на прогнозный расчет возраста больных и усилили приоритеты на особенностях развития, клинического

течения, стратегии ведения в остром и ближайшем периодах и особенностях медикаментозной поддержки, что впоследствии можно было бы использовать в качестве модифицируемых критериев изменения прогноза у каждого конкретного пациента. Разработанная математическая формула обладает высокой предсказательной способностью, что подтверждается высокими цифрами чувствительности и специфичности метода. Полученные в исследовании результаты доказывают безопасность и эффективность комплексного применения метода прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода у больных трудоспособного возраста.

### **2.3 Метод прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, с учетом приверженности лечению**

Инфаркт миокарда (ИМ), представляющий собой острую форму ишемической болезни сердца (ИБС), обуславливает до 50% общего уровня летальности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Благодаря прогрессивному развитию высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с острым инфарктом миокарда, наблюдается тенденция к снижению уровня госпитальной летальности от этой патологии. Такая динамика приводит к увеличению числа больных, выживших после перенесенного ИМ, медицинская помощь которым осуществляется в рамках амбулаторно-поликлинических учреждений. [1]. В настоящее время наиболее активным врачебным вмешательством у пациентов после перенесенного ИМ является медикаментозная терапия, базирующаяся на принципах доказательной медицины. Однако в фармакотерапии пациентов с хроническими заболеваниями существует колоссальная проблема в виде недостаточной приверженности пациентов назначенному лечению, что в конечном итоге приводит к неэффективности проводимых мероприятий вторичной профилактики ССЗ.

Вопросам приверженности лечению в настоящее время уделяется очень пристальное внимание отечественных и зарубежных ученых, поскольку известно, что низкая приверженность, характерная для большинства пациентов с ССЗ (до 70% пациентов «не привержены» лечению), является независимым предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако до настоящего времени проблема приверженности лечению остается нерешенной, что требует поиска новых подходов. Особенно актуально этот вопрос стоит у пациентов, перенесших ИМ, поскольку эта когорта больных имеет очень высокий уровень риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде, сопряженных, в том числе, и с увеличением финансовых затрат на оказание дорогостоящей медицинской помощи. Таким образом, исключительно актуальной на сегодняшний день является разработка способа прогнозирования вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом приверженности пациентов медикаментозному лечению, поскольку это позволит выделить группу пациентов высокого риска, требующих

повышенного внимания со стороны лечащего врача, интенсификации и персонализации медикаментозного лечения на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

**Методы исследования и результаты.** Разработка метода осуществлялась с использованием обратной пошаговой регрессии (последовательное исключения переменных, не оказывающих значимого влияния на качество математической модели). Статистическая значимость оценивалась с использованием критерия хи-квадрат. В результате анализа были определены переменные, вносящие достоверные различия в дифференциацию групп с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода. Проведен ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC) равной 0,764 (95%ДИ 0,67-0,859;  $p < 0,001$ ), найден оптимальный порог отсечения (0,6), при котором достигаются достаточно высокие цифры чувствительности и специфичности метода. Статистическая значимость способа высокая: хи-квадрат=45,4,  $p < 0,001$ . Качество подгонки хорошее (Критерий Хосмер-Лемешева: хи-квадрат=10,922,  $p = 0,206$ ). Доля совокупной дисперсии ближе к удовлетворительной -  $R^2$  Найджелкерка=0,489. Общий процент правильно классифицированных результатов (коэффициент конкордации) – 77%. Чувствительность модели - 84%, специфичность – 66%. Ложноположительных результатов - 34%, ложноотрицательных - 16%.

**Последовательность осуществления медицинской технологии.** 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 [2] на количество баллов по результатам теста Мориски-Грина, и вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде необходимо определить по формуле:

$$p = 1 / (1 + \exp(-z)),$$

где:  $p$  – вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий;

$z$  – значение дискриминантной функции,

а значение дискриминантной функции определяют по формуле:

$$z=A+bx_1+cx_2+dx_3+ex_4,$$

где  $x_1-x_4$  – 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

$$c=1,603$$

$x_3$  – уровень САД

$x_3=1$  – в случае превышения САД целевых показателей  $\geq 140$  мм рт ст

$x_3=0$  – при уровне САД  $< 140$  мм рт ст

$$d=2,267$$

$x_4$  - 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-адренергические блокаторы, 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  $x^4$  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 [3].

Принимая во внимание тот факт, что медицинская технология разработана с учетом клинико-anamnestических данных пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и не требует дополнительных инвазивных вмешательств, никаких возможных осложнений не предвидится.

**Заключение.** 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. Недостатком уже существующих способов является то, что они основаны на искусственных выборках с множеством критериев исключения (старческий возраст, тяжелая коморбидная патология); вместе с тем, с их помощью возможно определение вероятности развития какого-либо одного типа событий (например, только повторного ИМ) [4]. Универсальной модели прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторных ИМ, госпитализаций по поводу обострения ИБС, прогрессирования ХСН, нарушений ритма сердца) в проанализированной литературе не обнаружено.

Факторы, негативно влияющие на течение постинфарктного периода, многочисленны. Однако особый интерес представляет определение совокупности таких факторов, которые, с одной стороны, позволяли бы четко определить степень риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а с другой стороны, имели бы модифицируемые характеристики, изменение которых при персонифицированном подходе к ведению пациентов, перенесших ИМ, давало бы возможность значительно снижать уровень риска для конкретного больного.

Таким образом, создание способа, предназначенного для прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ, который учитывает приверженность пациентов лечению, а также включает в себя факторы, 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.

## **2.4 Диагностика и оценка микропотенциалов сердца с использованием регистрации высокоточной электрокардиографии для раннего выявления признаков угрожающей внезапной сердечной смерти**

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевания сердца и сосудов (ССЗ) являются основной причиной смерти в развитых странах [1]. Наиболее коварным видом смертельного исхода является феномен внезапной сердечной смерти (ВСС). Это внезапная остановка кровообращения, вызванная остановкой сердца. [1, 2] Феномен особенно опасен тем, что не обладает ярко выраженными специфическими симптомами, по которым его можно заранее определить и принять необходимые меры его предотвращения или оказать соответствующую помощь. Согласно статистическому анализу различных авторов частота возникновения ВСС варьирует от 0,36 до 1,28 на 1000 человек каждый год. В России предположительная частота составляет от 0,8 до 1,6 на 1000 человек в год. Средний показатель случаев ВСС для возрастной группы до 30 лет составляет 1,3 на 100000 человек, в то время как для возрастной группы от 60 лет частота значительно увеличивается до 8 случаев на 1000 человек в год [1]. Наиболее частой причиной смерти являются прогрессирование хронической сердечной недостаточности (около половины всех летальных исходов) и внезапная сердечная смерть (ВСС). Среди заболеваний сердца, угрожающих ВСС, первое место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), на долю которой приходится до 80% всех случаев [1, 2].

Различные методики исследования электрофизиологической функции сердца играют ведущую роль как в диагностике клинически манифестирующих заболеваний, так и нарушений, не имеющих определенной симптоматики, а, следовательно, не распознанных и нелеченых. Отсюда очевидна важность своевременной диагностики этих нарушений и применения системы профилактических мероприятий, снижающих риск развития ВСС [1, 3]. Одним из наиболее перспективных методов выявления высокого риска ВСС остается метод ЭКГ для оценки нарушений электрофизиологических параметров сердца, сопровождающих любую патологию миокарда. Отсюда очевидна важность своевременной диагностики этих нарушений и применения системы профилактических мероприятий, снижающих риск развития ВСС.

Одним из перспективных направлений развития метода электрокардиографической диагностики признаков, угрожающих развитием ВСС, является разработка инструментальных средств измерения низкоамплитудных составляющих электрокардиосигнала (ЭКС), так называемых микропотенциалов (МП) сердца [3, 4].

В ряде работ была установлена связь между появлением микропотенциалов с развитием жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Создание надежного инструмента регистрации и анализа низкоамплитудных компонентов ЭКС и градация их аритмогенного риска позволит сделать шаг вперед в решении актуальных задач клинической кардиологии, как то ранняя диагностика заболеваний сердца, оперативный контроль эффективности лечебных действий у постели больного и прогнозирование динамики развития заболевания.

Наиболее изучены в аритмологии ВСС так называемые «поздние потенциалы желудочков» (ППЖ) сердца, которые проявляются как низкоамплитудные высокочастотные колебания, возникающие непосредственно после окончания QRS-комплекса: в интервале сегмента ST и в начале зубца T. Появление таких ЭКГ признаков может явиться маркером предрасположенности к развитию опасных для жизни осложнений, в частности, у больных с ишемией миокарда или перенесших инфаркт миокарда. Наибольшую сложность в выявлении этих электрофизиологических маркеров ВСС представляет практическое выявление и клиническая интерпретация микропотенциалов ЭКС у конкретного больного [4,5]. Разработка медицинской технологии раннего обнаружения жизнеугрожающих состояний сердца человека, основанной на регистрации и оценке микропотенциалов с использованием ЭКГ высокого разрешения является актуальной задачей. Задача регистрации и использования микропотенциалов сердца для диагностики патологических состояний не решена как на техническом так и медицинском уровне. Национальным исследовательским Томским политехническим Университетом был разработан и апробирован аппаратно-программный комплекс на наносенсорах для высокоточной регистрации сигналов электрокардиограммы от  $\pm 0,3$  мкВ до  $\pm 10$  мВ в диапазоне частот от 0 до 10000 Гц в реальном времени без усреднения и фильтрации с использованием разрабатываемых в рамках проекта высокочувствительных, малошумящих, высокостабильных,

неполяризуемых, помехоустойчивых наносенсоров (основанием для проведения НИР, выполняемой в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы», являлось «Соглашение о субсидии № 14.578.21.0032.»[4, 5]. Применение наноразмерных частиц серебра в конструкции электрода позволило достичь многократного повышения метрологических характеристик. В совокупности с разработкой малощумящих регистрирующих приборов удалось достичь повышения разрешения сигнала до сотен нановольт (при общепринятых десятках и сотнях микровольт). Совместно с НИИ кардиологии Томского НИМЦ начато исследование, направленное на поиск новых ЭКГ признаков, обладающих высокой точностью прогноза развития внезапной смерти у больных перенесших острый инфаркт миокарда, а также разработано алгоритмическое и программное обеспечение для поиска этих признаков в режиме реального времени и своевременной постановки диагноза. Для обработки микропотенциалов, зарегистрированных АПК высокого разрешения в реальном времени без фильтров, разработаны программы обработки оцифрованных сигналов электрокардиограмм, программы «ЭКС анализатор» и «Метод Симсона». Дизайн исследования предполагает современную объективизацию факторов риска развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма у больных острым инфарктом миокарда, которые являются непосредственной причиной развития ВСС (внезапной сердечной смерти). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании и у всех пациентов основной диагноз заболевания был выставлен на основании выполненного обследования согласно Национальным рекомендациям по «Диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ».

**Научная новизна.** Впервые применение нового электрокардиографа с принципиально новыми сенсорными нано-электродами позволит осуществлять регистрацию высокоточной ЭКГ на уровне микропотенциалов от ... до .... мкВ в режиме «on-line». Будут разработаны новые критерии оценки параметров микропотенциалов, новые критерии оценки риска развития нарушения сердечного ритма и ВСС. Применение нового электрокардиографа позволит выявлять ППЖ в режиме «on-line». Разработка новых критериев риска развития нарушения сердечного ритма и ВСС позволит оценивать

эффективность проводимой противоаритмической терапии, терапии направленной на устранение ишемии миокарда.

#### **Методика проведения ВТ регистрации ЭКГ микропотенциалов:**

Регистрацию высокоточной ЭКГ с использованием АПК выполняли в кабинете функциональной диагностики в положении лежа после 5-ти минутного отдыха пациента. Регистрация выполнялась в «палате интенсивного наблюдения и лечения» при тяжелом состоянии пациента, требующем непрерывного наблюдения и осуществления лечебных мероприятий. Включенные в программу пациенты в последующем после выписки из клиник будут приглашаться в дальнейшем для повторной оценки их жизненного статуса и регистрации высокоточной ЭКГ.

За основу методики регистрации высокоточной ЭКГ была выбрана 3-х канальная запись сигнала при стандартном расположения электродов на грудной клетке в соответствии с методом суточной регистрации ЭКГ по методике Холтера. Запись сигнала производилась в течении 50-80 секунд после оценки качества съема сигнала на экране монитора АПК. Наносенсоры смачивались электролитом, применяемым в серийных электродах.

Полученная в ходе выполнения предварительного клинического исследования информация заносилась в базу данных, адаптированную под эту программу.

#### **Последовательность осуществления медицинской технологии:**

- Пациент приглашается в лабораторию (кабинет) ЭКГ обследования, где осуществляется регистрация стандартных идентификационных данных;
- Пациент укладывается на кушетку и ему накладывают электроды на грудную клетку и конечности.
- После стабилизации дыхания производят регистрацию ЭКГ в трех ортогональных отведениях в течение 60-90 сек.
- В полуавтоматическом режиме оператор обрабатывает зарегистрированный электрокардиосигнал и распечатывает результаты его анализа.

**Результаты предварительных медицинских исследований** на добровольце показали соответствие разработанного АПК 32 техническому заданию в части достижения цели проекта: «Разработать экспериментальный образец аппаратно-

программного комплекса для регистрации микропотенциалов сердца от 0, 3 мкВ в частотном диапазоне (0-10000) Гц в реальном времени без усреднения и фильтрации с использованием разрабатываемых в рамках проекта высокочувствительных, малощумящих, высокостабильных, неполяризуемых, помехоустойчивых медицинских наносенсоров с целью раннего выявления признаков внезапной сердечной смерти».

Пациенты были распределены на 5 групп в соответствии с поставленными перед исследованием задачами:

- Изучить характеристики микропотенциалов у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в острый (1-е сутки); подострый (2-3 сутки и 7-10 сутки) и период восстановления (3- 6-й месяц).
- Оценить динамику характеристик микропотенциалов до и после эффективного восстановления коронарного кровообращения у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.
- Разработать новые диагностические критерии оценки риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца (ВСС) у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

В исследование были включены пациенты, у которых велика вероятность появления микропотенциалов и группа сравнения а именно:

- 1 группа – пациенты, перенесшие инфаркт с элевацией ST-комплекса с НРС (нарушение ритма сердца);
- 2 группа – пациенты, перенесшие инфаркт с элевацией ST-комплекса без НРС (нарушение ритма сердца)
- 3 группа – пациенты, перенесшие инфаркт с элевацией ST- комплекса с реваскуляризацией миокарда;
- 4 группа – пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) без инфаркта
- 5 группа – «здоровые добровольцы (без клинических симптомов ИБС).

В процессе исследований выполнено следующее:

1. Зарегистрированы высокоточные ЭКГ (доступна обработка микропотенциалов) у 63 больных острым ИМ,

2. Обсчитаны параметры микропотенциалов у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в острый (1 сутки) и подострый (2-3 сутки и 7-10 сутки) периоды.
3. Получена динамика параметров микропотенциалов до и после эффективного восстановления коронарного кровообращения у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.
4. Получены параметры микропотенциалов для здоровых добровольцев (без ИБС) у 15 человек.

Нами впервые установлены и описаны комплекс параметров и характеристик микропотенциалов сердца для раннего обнаружения признаков развития электромеханической диссоциации миокарда с последующим наступлением остановки кровообращения у человека:

- амплитуда и длительность микропотенциалов,
- спектр электрокардиосигнала и амплитуда боковых спектральных составляющих,
- гистограммы по амплитудным, средним значениям микропотенциалов и их длительности.
- снижение вариабельности частоты сердечных сокращений

**Заключение.** Результаты предварительных медицинских исследований на добровольцах показали соответствие разработанного АПК 32 техническому заданию по разработке экспериментального образца аппаратно-программного комплекса для регистрации микропотенциалов сердца от 0,3 мкВ в частотном диапазоне (0-10000) Гц в реальном времени без усреднения и фильтрации с использованием разрабатываемых в рамках проекта высоко-чувствительных, малошумящих, высокостабильных, неполяризуемых, помехоустойчивых медицинских наносенсоров с целью раннего выявления признаков внезапной сердечной смерти и возможностью применения АПК 32 для регистрации микропотенциалов сердца у человека.

Общее количество обследованных больных с использованием метода регистрации микропотенциалов сердца на АПК 32 составило **63** пациента инфарктом миокарда.

Согласно дизайну исследования были определены группы больных инфарктом миокарда, имевших наибольшую вероятность тяжелого нарушения сердечного ритма угрожающего жизни больного. Регистрация микропотенциалов сердца и анализ их параметров в этой группе больных в динамике и в сравнение с группой неосложненного течения инфаркта миокарда выявило существенное обеднение спектра частот сердечного ритма у умерших больных. Набран материал (**30 больных**) для анализа влияния на параметры микропотенциалов сердца эффективной реваскуляризации миокарда (выполнение операции коронарного шунтирования). Важным аспектом для решения поставленных задач является поиск информативных критериев для оценки опасности и тяжести микропотенциалов, оценки локальности патологического процесса или наоборот его диффузного характера.

## **2.5. Двухэтапная коронарная реперфузия при тромботической окклюзии инфарктсвязанной коронарной артерии у больных острым инфарктом миокарда**

Согласно современным клиническим рекомендациям всем больным острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ) показано проведение экстренного чрескожного вмешательства (ЧКВ): или первичного, или после выполнения тромболитической терапии в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии [1]. При этом выполнение ЧКВ рекомендуется независимо от характера обнаруженного тромба. Как осложнение первичного ЧКВ часто возникает феномен no-reflow. Это резкое замедление скорости антеградного кровотока или его отсутствие при устранении очевидного препятствия кровотоку в инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), т.е. блокада микроциркуляторного русла и соответственно нарушение перфузии миокарда [2]. Феномен no-reflow описан в конце прошлого века сначала в условиях эксперимента. Для клиник он приобрел большое значение в связи с широким внедрением первичного ЧКВ. Феномен no-reflow – это актуальная и нерешенная проблема современной неотложной кардиологии. Согласно данным литературы, в зависимости от метода диагностики этого феномена, его частота может достигать 50% при выполнении первичного ЧКВ [3]. Развитие феномена no-reflow резко усугубляет течение инфаркта миокарда и значительно ухудшает прогноз для жизни пациента [4]. Возможности профилактики этого осложнения очень ограничены. При первичном ЧКВ с этой целью тестировались многие препараты, но единичные положительные результаты на миокардиальную перфузию получены только при назначении блокаторов П<sub>2</sub>/П<sub>3</sub> рецепторов тромбоцитов, особенно при внутрикоронарном введении абциксимаба, а также при использовании устройств для аспирации тромба [5,6,7]. При этом положительное влияние этих процедур на клинические исходы заболевания не доказано. Эффективных способов лечения уже развившегося феномена no-reflow вообще не существует.

Один из основных механизмов развития этого феномена – это микроэмболизация дистального русла при механическом разрушении тромба в коронарной артерии [8]. Прямое стентирование, без предварительной баллонной дилатации, показало противоречивые результаты [9], возможно из-за того, что происходит протрузия мягких тромботических масс в просвет стента. Кроме этого, прямое стентирование в данной ситуации сопряжено с техническими трудностями.

В литературе описаны попытки предварительного консервативного лечения больных с массивным тромбозом коронарных артерий в сочетании с удовлетворительным кровотоком и выполнением ЧКВ только через несколько суток от начала этой терапии. По данным китайских авторов у больных с тромбом TTG  $\geq 3$  по шкале TIMI thrombus grade score [10] и кровотоком TIMI 3-3 задержка стентирования как минимум на 7 дней обеспечила улучшение перфузии миокарда, более высокую фракцию выброса левого желудочка и уменьшение частоты событий MACE в течение 1 года наблюдения [11].

Отечественные авторы также обсуждают отсроченное стентирование у больных ОИМ с массивным коронарным тромбозом TTG $>3$ . После первоначального достижения кровотока TIMI 2-3 и продолжения противотромботической терапии, стентирование остаточного стеноза откладывалось в одной работе на 9 суток [12], в другой – на 2-5 дней [13]. В обеих работах такая тактика была признана безопасной, рецидивов заболевания не наблюдалось, во всех случаях отмечено уменьшение тромбоза, а феномена no-reflow во время стентирования не было. При этом на контрольной ангиографии обнаружено, что у 61% больных остаточный стеноз был  $<75\%$ , что позволило вообще не проводить этим больным стентирования [13].

Мы предположили, что задержка ЧКВ более, чем на одни сутки не рациональна, т.к. во-первых, теоретически повышает риск реокклюзии остаточного стеноза, во-вторых, приводит к задержке реабилитационных мероприятий, и, соответственно, удлинению госпитализации, и в-третьих, современной интенсивной противотромботической терапии в течение одних суток может быть достаточно для регрессии тромба и более безопасного стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА).

**Целью работы** была оценка безопасности и ангиографической эффективности двухэтапной реваскуляризации с отсроченным на одни сутки стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии при ее массивном тромбозе у больных с острым инфарктом миокарда.

**Материал и методы.** В исследование включались пациенты с острым инфарктом миокарда, у которых на экстренной инвазивной коронарной ангиографии (иКАГ) был обнаружен массивный тромбоз инфаркт-связанной коронарной артерии длиной  $>3$ -х

диаметров артерии при наличии кровотока TIMI 2-3. Диагноз инфаркта миокарда был верифицирован согласно современным рекомендациям [14]. Все больные получали нефракционированный гепарин, двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрел/тикагрелор), статин,  $\beta$ -блокатор. Критерий исключения – кардиогенный шок. При соответствии этим условиям, экстренное стентирование не выполнялось, больного возвращали в палату интенсивной терапии, продолжали противотромботическое лечение и только через сутки больному повторно выполняли иКАГ и решали вопрос о стентировании ИСКА. Статистическая обработка результатов. Полученные в результате исследования фактические материалы в виде качественных и количественных клинических и инструментальных признаков составили компьютерную базу данных. Статистический биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 10.0. В таблицах и тексте качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли в процентах от общего количества больных в группе (n(%)). Проверка нормальности распределения производилась двумя методами: Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилки. В связи с ненормальным распределением средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде Me (Q1:Q4), где Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q4 – верхний квартиль.

**Результаты.** Согласно критериям включения/исключения в 2014-2017 гг в исследование было включено 12 больных. Клинико-anamнестические характеристики пациентов на момент выполнения первой иКАГ представлены в табл.1. У 3 больных на догоспитальном этапе была выполнена тромболитическая терапия с косвенными признаками коронарной реперфузии. У двух больных на экстренной иКАГ была обнаружена окклюзия коронарной артерии (TIMI 0-1). После механической реканализации проводником с нераскрытым баллоном был достигнут кровоток TIMI 2 и выявлен массивный тромбоз КА. У всех остальных больных уже на первой иКАГ был обнаружен массивный тромбоз КА с кровотоком TIMI 2-3. Всем больным продолжена противотромботическая терапия: нефракционированный гепарин под контролем АЧТВ, аспирин, клопидогрел или тикагрелор.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика группы

<b>Количественные показатели, Me (Q1:Q4)</b>	
Возраст, лет	57 (53:61)
Время от начала ОИМ до 1-ой иКАГ, мин	185 (162,5:300)
Время от 1-ой иКАГ до 2-ой иКАГ, часы	23,5 (18:25,5)
<b>Качественные показатели, n (%)</b>	
Пол м/ж n(%)	8/4 (66/34)
Артериальная гипертензия n(%)	10 (83,3)
Ожирение n(%)	7 (58,3)
Сахарный диабет n(%)	4 (33,3)
Локализация ИМ передний/нижний n(%)	5/7 (42/58)
Острая сердечная недостаточность по Killip I/II/III (n)	5/5/2
ИСКА: ПНА/ ПКА/ ОА (n)	5/5/2
Кровоток по TIMI (n)	
TIMI 0	1
TIMI 1	1
TIMI 2	7
TIMI 3	3

ПНА – передняя нисходящая артерия

ПКА – правая коронарная артерия

ОА – огибающая артерия

Двум больным дополнительно вводился ингибитор рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa (интегрилин и монофрам), еще одному вместо гепарина был назначен бивалирудин. Повторная иКАГ была выполнена в среднем через 23,5 часа. Как представлено в таб. 2., при этом обнаружена регрессия тромба у всех пациентов: у 7 пациентов – гемодинамически значимый стеноз  $\geq 75\%$  без визуальных признаков тромбоза, у 4 – гемодинамически значимый стеноз с остатками тромба, у одного больного – гемодинамически незначимый стеноз ( $< 50\%$ ) без тромбоза. Всем больных с гемодинамически значимыми инфаркт-связанными стенозами (11 больных) выполнено стентирование этих артерий стентами с лекарственным покрытием. При этом не наблюдалось ни одного случая феномена no-reflow. Летальных исходов, рецидивов заболевания не было. Среднее время госпитализации составило 11,9 дней.

Проведено только одно относительно большое рандомизированное исследование по отсроченному стентированию у больных ОИМ - DANAMI 3-DEFER [15], в котором 1215 больных были рандомизированы в соотношении 1:1. Независимо от наличия/отсутствия тромба в ИСКА, в основной группе при обнаружении кровотока TIMI 2-3 или достижении его «минимальным» вмешательством проводником и/или тромбаспирацией во время первичного ЧКВ выполнение стентирования задерживалось на 48 часов. В контрольной группе стентирование проводилось сразу, без задержки. Срок наблюдения за пациентами составил 42 месяца. Обнаружено увеличение частоты внепланового стентирования, но при этом - увеличение фракции выброса левого желудочка в группе с отсроченным стентированием. Различий по частоте летальности, рецидивов инфаркта миокарда и сердечной недостаточности не обнаружено. Авторы делают вывод, что необходимы дальнейшие исследования такой тактики лечения, в частности определение критериев для нее. Мы предполагаем, что эффект двухэтапной реваскуляризации мог быть «размыт» включением пациентов с отсутствием тромбов, или наличием тромбов небольших размеров, а также большим временем задержки стентирования.

Метаанализ, включающий 5 нерандомизированных и одно небольшое рандомизированное исследование с общим количеством в 590 пациентов показал, что отсроченное стентирование у больных инфарктом миокарда обеспечивает уменьшение частоты осложнений этой процедуры. Авторы также делают вывод, что нужны дополнительные исследования для уточнения показаний для такой тактики реваскуляризации [16].

Отличие нашей работы от выше цитируемых состоит в том, что мы, во-первых, включали больных только с массивным тромбозом ИСКА, а во-вторых - откладывали повторную иКАГ и стентирование только на сутки после первоначального достижения кровотока ТІМІ 2-3. Согласно нашим результатам этих суток активной противотромботической терапии достаточно для лизиса интракоронарного тромба, что обеспечивает профилактику феномена no-reflow во время стентирования. Более раннее по сравнению с выше цитируемыми работами стентирование позволяет ускорить реабилитацию и уменьшить срок госпитализации.

Раннее рутинное ЧКВ в течение 24 часов после успешного тромболитика показало преимущество по сравнению с выборочным/отсроченным ЧКВ в виде уменьшения частоты реинфарктов миокарда и рецидивов ишемии [17, 18], что и нашло свое отражение в клинических рекомендациях [1]. Но у больных с массивным тромбозом ИСКА при достижении кровотока ТІМІ 2-3 риск ретромбоза на фоне адекватной противотромботической терапии получается меньше, чем риск феномена no-reflow во время экстренного стентирования. Поэтому тактика лечения с задержкой ЧКВ на одни сутки у этих больных, не предусмотренная современными рекомендациями, представляется более безопасной, чем экстренное ЧКВ согласно рекомендациям.

Недостатком настоящего исследования следует считать отсутствие контрольной группы, но это пилотное исследование, и результат в виде 100% профилактики феномена no-reflow у больных с наиболее высоким риском его развития дает основание предполагать о действительной безопасности такой тактики реваскуляризации и планировать более масштабное исследование.

**Заключение.** У больных с массивным тромбозом коронарной артерии при наличии кровотока ТІМІ 2-3 в инфаркт-связанной коронарной артерии продолжение консервативной противотромботической терапии в течение суток с последующей

повторной инвазивной коронарной ангиографией является безопасной тактикой лечения, которая может уменьшать риск развития феномена no-reflow.

## 2.6. Диагностика нарушений биомеханики сердца у больных во время и после первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

2D speckle tracking эхокардиография – новая ультразвуковая технология, разработанная для изучения биомеханики сердца. Она позволяет оценить смещение уникальной картины совокупности пятен серой шкалы от кадра к кадру, происходящее вслед за движением миокарда. Кроме изучения деформации в трех пространственных направлениях: продольном, радиальном и циркулярном, становится возможной оценка ротации, её скорости, а так же скручивания и раскручивания левого желудочка (ЛЖ). Преимуществом является возможность количественной оценки систолической и диастолической функции в полуавтоматическом режиме [1]. Высокая межоператорская воспроизводимость новой технологии, простота использования, способствовали её скорейшему внедрению в клиническую практику [2, 3].

Ранее было выявлено, что улучшение глобальной продольной деформации (2D global longitudinal strain - GLS) к 30-му дню, 3-му, 6-му месяцу после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST) обладало большей прогностической ценностью в отношении восстановления функций ЛЖ, чем фракция выброса (ФВ) ЛЖ и индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) [3, 4]. В экспериментальных исследованиях показано, что снижение апикальной ротации (**Rotapex**) и систолического скручивания после ИМ может быть маркером систолической дисфункции ЛЖ, выявлена взаимосвязь с ФВ ЛЖ после ИМ [5].

На данном этапе развития 2D speckle tracking эхокардиографии, к применению в рутинной клинической практике рекомендован только показатель 2D GLS. Остальные показатели используют в качестве исследовательского инструмента для изучения биомеханики сердца. [6, 7]. Актуальны вопросы относительно референсных показателей, их изменений при различной патологии сердца, в том числе в ранние сроки после ИМ [8].

**Материалы и методы.** В исследование включено 35 пациентов с острым первичным передним Q-ИМспST, поступивших в палату интенсивной терапии в течение первых 24 часов от начала заболевания с марта 2014 года по май 2015. Среди них было 8 женщин и 27 мужчин в возрасте 32 - 73 года (средний возраст -  $58,46 \pm 10,2$ ). Исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov, идентификационный номер - NCT02562651.

В исследование не включали больных старше 75 лет, с неудовлетворительной визуализацией сердца, острой недостаточностью ЛЖ III-IV функциональный класс (ФК) по T.Killip, синусовой брадикардией, с постоянной формой фибрилляции предсердий, с клапанными пороками сердца, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) (III-IV ФК по NYHA), тяжелой сопутствующей патологией. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Основные клиничко-anamнестические данные представлены в таблице 1. Экстренная реперфузионная терапия проведена у всех пациентов, в 72 % случаев в течение первых 6 часов. Реперфузию инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА) достигли у 97 % пациентов. Среди ранних осложнений выявляли - нарушения ритма сердца (НРС) – 42 % случаев, острая сердечная недостаточность (ОСН) и постинфарктная стенокардия у 20 %, перикардит у 9 %, аневризма у 6 % больных. Из поздних осложнений наиболее часто встречались ХСН ФК I (91 %) и НРС (40 %).

Эхокардиографию, включая 2D speckle tracking режим, проводили на 3-и (T1), 7-е (T2) и 14-е сутки (T3) острого ИМ («Vivid E9», GE Healthcare). Использовали матричный датчик с частотой 1,7–4,6 МГц (M5S) в парастернальном доступе по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана (МК) и верхушки, а также в апикальном доступе (5-, 4-х и 2-х камерной позиций). Данные обрабатывали в off-line режиме на станции - EchoPac 113.

Количественную оценку проводили согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографии. Конечный диастолический (КДО) и систолический объемы (КСО), ФВ ЛЖ были определены по методу Симпсона [7]. Под ранним неблагоприятным ремоделированием ЛЖ понимали увеличение КДО и/или КСО на 20 % и более в течение первых 14 дней после ИМ [4, 8]. Пациентов разделили на 2 группы, с наличием неблагоприятного ремоделирования ЛЖ (ЛЖР+) к 14-м суткам и без него (ЛЖР-). Ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ) и масса миокарда (ММ) ЛЖ, а также объем левого предсердия (ЛП) индексировали относительно площади поверхности тела. Для количественной оценки изменения геометрической формы ЛЖ вычисляли индекс сферичности (ИС) и индекс эксцентриситета (ИЭ) [8].

Диастолическую функцию оценивали, измеряя максимальную скорость быстрого (E) и позднего (A) наполнения ЛЖ, полученных в режиме импульсно-волновой доплер-эхокардиографии, вычисляли их соотношение - E/A. Также определяли скорость движения боковой части фиброзного кольца МК в раннюю диастолу (e') и соотношение E/e' методом тканевой доплерографии [7].

2D speckle tracking эхокардиографию проводили при частоте кадров более 60 в секунду. Величину GLS определяли после мануальной коррекции границ эндокарда в конце систолы в 5, 4, 2-камерных апикальных позициях. После чего программное обеспечение анализировало данные в полуавтоматическом режиме, разделяя зону интереса на 6 сегментов [4, 6]. После анализа всех позиций, программное обеспечение создавало 16-сегментарную топографическую картину – «бычий глаз» [6]. Ротацию изучали из парастернального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне МК и верхушки. Базальная ротация (RotMV) имеет отрицательные значения и направлена по часовой стрелке, Rotapex направлена против часовой стрелки и имеет положительные значения. Скручивание ЛЖ (Twist) - абсолютная разница между RotMV и Rotapex. Нормальные значения показателей 2D speckle tracking эхокардиографии, за исключением величины 2D GLS [6, 7], в настоящий момент не определены, поэтому полученные нами данные анализировали относительно опубликованных референсных значений [10].

Анализ данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA 10. Результаты представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения -  $M \pm SD$ . Критический уровень значимости  $p < 0,05$ . Для анализа данных в случае нормального распределения использовали t-тест Стьюдента с поправкой Бонферрони, при ненормальном распределении – U-критерий Манна-Уитни [11].

**Результаты.** Основные показатели стандартной эхокардиографии представлены в таблице 2. Значимой динамики большинства показателей стандартной эхокардиографии (КДО, КСО, ФВ, ИНЛС ЛЖ) в ранний постинфарктный период выявлено не было. Однако показатели насосной функции ЛЖ, сниженные на момент поступления, значительно выросли уже к точке T2. Величина ударного индекса (УИ) в точке T3 соответствовала нижней границе нормы, сердечный индекс (СИ) оставался сниженным, несмотря на положительную динамику относительно T2.

Выявлено значимое улучшение деформации по группе к Т3 - снижение GLS определялось уже к Т2 ( $p=0,048$ ) (табл. 3). В среднем по группе абсолютные значения показателей **Rotapex** и **RotMV** были без динамики в течение всего периода наблюдения. Однако в точке Т3 количество пациентов со сниженным и нормальным значением **RotMV** было значимо больше, чем в Т1. Повышенная базальная ротация в точке Т1 наблюдалась у 43% пациентов. На ряду с этим отмечалось значимое увеличение количества пациентов со сниженной **RotRMV** к Т3 (30 %). Количество пациентов с нормальной апикальной ротацией увеличилось к Т2 ( $p=0,05$ ), а к Т3 повысилось и число пациентов с величиной показателя превышающей норму. Кроме того, наблюдали увеличение скорости апикальной ротации (**RotRapex**) в систолу с Т1 к Т3 на 26 % ( $p=0,004$ ). Нормальная величина твиста ЛЖ в Т2 выявлялась у 75 %, несмотря на отсутствие значимой динамики самого показателя по группе. Отмечалось увеличение систолической скорости твиста (**RotRtwist**) к Т3 ( $p=0,035$ ) (табл. 3). Показатели стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии в зависимости от наличия неблагоприятного ремоделирования ЛЖ представлены в таблице 4. В группе ЛЖР+ увеличение КДО к Т3 в среднем на 26%, сопровождалось улучшением ИНЛС и деформации в виде снижения показателей ИНЛС и GLS к Т3. Скоростные показатели в этой группе, а именно **RotRapex** (°/s) и **RotRtwist** (°/s) повысились к Т3, что, однако на ряду с **RotRMV** (°/s) значительно меньше, чем в группе ЛЖР-. По клинко-anamнестическим данным группы отличались только по времени реперфузии:  $5,48 \pm 3,58$  ч. против  $3,89 \pm 2,25$  ч. ( $p < 0,05$ ) (табл. 5).

**Обсуждение.** Первая информация о технологии 2D speckle tracking эхокардиографии появилась в 2004 г., но только в 2015 году она была включена в рекомендации по количественной оценке камер сердца [6, 7]. Кроме оценки деформации миокарда, технология предлагает инструменты для изучения сложной биомеханики сердца и оценки восстановления нарушенных в результате ИМ функций сердца. Ранее нами и коллегами показана высокая внутри- и межоператорская воспроизводимость показателей 2D speckle tracking эхокардиографии, в том числе и GLS [12, 13]. Установлено, что деформация у обследованных больных улучшалась уже к 7-м суткам, и эта динамика сохранялась к моменту выписки больного из стационара. Это соответствовало ранее описанным изменениям сократимости ЛЖ у больных ИМ и объяснялось восстановлением функции оглушенного миокарда [15].

## Клинико-anamнестические данные

Показатели	M±SD, n (%)
Возраст (лет)	58,46±10,2
Мужской пол	27 (77)
Курение	22 (64)
Ожирение	15 (53)
Артериальная гипертензия	25 (71)
Дислипидемия	24 (70)
Сахарный диабет, 2 тип	10 (33)
Предынфарктная стенокардия	19 (54)
ИСКА (ПНА, I ДА)	34 (97)/1(3)
1, 2, 3 – сосудистое поражение КА	23 (65)/9 (25)/3 (10)
Тромболизис +ЧКВ/ первичное ЧКВ/ отсроченное ЧКВ	17 (49)/12 (34)/6 (17)
Время реперфузии, часы	4,84±3,06
Время реперфузии – первые 3 / 3-6 />6	11 (32) / 14 (40) /10 (28)
Полная реваскуляризация	18 (51)
ОСН при поступлении (ФК по Т.Killip - I, II, III)	19 (83)/ 1(4) / 2(9)
<b>Лечение на госпитальном этапе</b>	
аспирин+клопидогрель	25 (71)
апирин+тикагрелол	10 (29)
и-АПФ	25 (71)
β-адреноблокаторы	32 (91)

Статины	26 (74)
---------	---------

ОСН - острая сердечная недостаточность, ПНА – передняя нисходящая артерия, ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство I ДА - I диагональная артерия.

**Таблица 2.**

**Динамика объемов ЛЖ и ЛП, ФВ ЛЖ и ИНЛС**

Показатели	T1	T2	T3	ХТ1-T2, %	ХТ2-T3, %
КДО, мл	106,04±25, 08	111,35±22, 44	115,37±27, 34	3,4±18,19	5,2±9,83
КСО, мл	49,44±14,0 5	53,21±14,8 1	51,2±14,68	4,85±24,74	-2,1±17,7
ФВ ЛЖ, %	53,0±8,93	52,28±10,0 5	55,51±8,19	-0,05±13,23	5,19±14,89
ЧСС, уд/мин	74,28±16,9 6	71,0±12,11	68,85±10,8 2	-4,5±15,03	-0,7±9,6
УИ (мл/м <sup>2</sup> )	27,17±7,54	27,67±6,43 *	30,18±6,63 *	-0,04±19,9	14,94±24,5
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	1,98±0,61	1,95±0,53 *	2,05±0,51 *	-5,0±22,23	15,14±30,42
ИС	0,53±0,06	0,53±0,06	0,55±0,05	1,27±16,19	1,06±9,05
ИЭ	1,08±0,05	1,07±0,05	1,08±0,05	-0,32±6,17	0,65±8,97
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	104,62±27, 01	107,12±29, 84	108,18±23, 95	0,08±18,37	3,32±15,23
Е/А	1,06±0,48	1,23±0,4	1,12±0,46	30,02±42,89	-5,7±39,53
Е/е´	9,86±3,81	9,2±4,2	8,7±2,6	-4,03±30,75	-2,5±41,87
V ЛП, (мл/м <sup>2</sup> )	27,19±8,52 *	29,7±7,95 *	29,58±7,95	11,94±17,59	-2,49±22,72

ИНЛС	1,53±0,33	1,56±0,29	1,43±0,27	1,62±11,95	-3,23±11,11
------	-----------	-----------	-----------	------------	-------------

\*-p<0,05, V ЛП – объем левого предсердия, индексированный к площади поверхности тела.

Важным представляется тот факт, что изменения деформации отображали восстановление функции сердца, тогда как стандартные показатели (КДО, КСО, ФВ ЛЖ) динамику не показали. Выявленное улучшение показателей насосной функции уже к 7-м суткам, вероятно было связано с перераспределением нагрузки на оставшийся жизнеспособный миокард [8].

Увеличение времени до восстановления кровотока являлось ключевым фактором в развитии неблагоприятного ремоделирования ЛЖ. У больных этой группы наряду со значимым увеличением КДО с 3-х к 14-м суткам, отмечалось улучшение 2D GLS и ИНЛС, RotR<sub>apex</sub> уже к 7-му дню, а также RotR<sub>twist</sub> к 14-м суткам. Однако показатели базальной и апикальной ротации, а также твист к 14-м суткам в этой группе были значительно ниже, чем у пациентов без развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ, что вероятно обусловлено как величиной повреждения миокарда, так и изменением архитектоники ЛЖ у этой группы пациентов [6]. Взаимосвязь между развитием неблагоприятного ремоделирования и изменением GLS описана ранее [1, 3, 16].

**Таблица 3.**

**Динамика показателей 2D speckle-tracking эхокардиографии**

Показатель	T1	T2	T3	ΔT1-T2, %	ΔT2-T3, %
GLS (%)	-10,8±3,15	-11,3±3,04 *	-11,89±3,12 #γ	7,3±17,25	0,81±14,41
>N / N / <N	0 / 5 / 22	0 / 4 / 28	0 / 4 / 29		
Basal Rot (°)	-7,15±3,29	-6,44±3,99	-6,52±4,72	8,52±66,21	-1,94±7,15
>N / N / <N	10 / 11 / 2	8 / 16 / 5	5 / 7 / 7 γ		
RotR S Sax	-	-	-59,42±28,7	-0,49±39,16	10,86±54,2

MV(°/s)	60,23±18, 42	58,57±25, 31			
>N / N /<N	4 / 17 / 4	4 / 20 / 8	6 / 11 / 12 $\gamma$		
Apical Rot (°)	6,8±4,1	7,4±3,3	8,05±3,2	45,47±173,8 5	25,67±94,4 4
>N / N /<N	1 / 18 / 6	0 / 28 / 4 *	3 / 24 / 2 $\gamma$ #		
RotR S Sax Apex (°/s)	53,09±26, 2	59,7±20,4	71,3±29,2 $\gamma$	10,88±56,43	37,28±92,1 9
>N / N /<N	0 $\gamma$ / 20 / 5	0 / 30 / 2 *	5 / 21 / 3 # $\gamma$		
Twist (°)	15,6±14,8 8	12,46±5,5 2	13,4±5,8	-2,48±45,45	2,48±45,44
>N / N /<N	3 / 19 / 3	2 / 26 / 7 *	4 / 21 / 4		
RotR S Twist (°/s)	81,25±29, 6	83,75±28, 02	101,76±36, 89 #	6,85±37,85	32,09±75,8 3

\*- $p < 0,05$  - достоверность различий между T1 и T2, #- $p < 0,05$  - между T2 и T3,  $\gamma$ - $p < 0,05$  - между T1 и T3; MV – mitral valve (митральный клапан), s – second (секунд), RotR S Sax MV – систолическая скорость базальной ротации.

Обнаружено, что значимое уменьшение КДО ЛЖ к 14-м суткам наблюдалось при ранней реперфузии миокарда (3 часа), при этом динамики остальных показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии выявлено не было. Кроме ранней реперфузии миокарда и ее инфаркт-ограничивающим эффектом, эти данные могли быть обусловлены применением современной нейрогуморальной терапии ИМ.

Изменения ротационных свойств соответствовали закономерностям, выявленных ранее, изменений функции сердца [5, 8]. Апикальная ротация, сниженная на 3-и сутки ИМ, к 14-м суткам приближалась к нормальным значениям. Улучшение происходило за

счет повышения систолической скорости апикальной ротации, более того отмечено, что к моменту выписки количество пациентов с повышенным значением показателя значительно выросло.

Таблица 4.

**Динамика объемов ЛЖ и ЛП, ФВ ЛЖ и ИНЛС и показателей 2D speckle-tracking эхокардиографии в группах ЛЖР+/ЛЖР-**

Показатели	Т1		Т2		Т3	
	ЛЖР +	ЛЖР-	ЛЖР+	ЛЖР-	ЛЖР+	ЛЖР-
КДО, мл	94,30±27,03	112,87±16,8	108,5±25,24	106,21±16,0	119,93±31,64 γ	104,57±15,58
КСО, мл	46,3±16,58	49,43±12,31	51,94±14,94	46,14±10,0	52,6±17,76	44,57±10,91
ФВ ЛЖ, %	51,0±10,18	56,12±7,87	52,33±10,05	56,35±9,0	56,26±9,68	57,51±7,84
ИНЛС	1,62±0,35	1,41±0,3	1,54±0,3 *	1,47±0,3	1,43±0,31 γ	1,37±0,24
GLS (%)	-10,84±3,46	-11,85±3,35	-11,39±3,04	-12,65±3,32	-11,87±3,16 γ	-12,96±4,11
Bas Rot (°)	-7,55±3,53	-6,35±3,01	-5,85±4,59	-6,06±3,82	-5,66±5,27	-7,27±3,74

RotR S	-	-	-54,31±26,5	-	-	-
Sax	68,11±1	56,49±23,		61,36±23,	48,63±22,	70,24±29,
MV(°/s)	4,47	52		2	87 δ	2 δ
Ap Rot	8,32±3,8	6,64±5,38	7,29±3,75	7,21±3,65	8,07±4,41	9,87±3,57
(°)	9					
RotR S	60,11±25	53,68±30,	59,55±21,9	59,84±17,	63,03±31,	94,36±31,
Sax	,42	4	3	9	61 #δ	02 δ
Apex						
(°/s)						
Twist (°)	19,6±17,	11,98±7,5	11,8±5,78	11,77±5,4	12,63±7,0	16,0±4,75
	26			2	8	
RotR S	96,67±17	73,15±35,	81,77±25,7	84,87±31,	92,93±34,	121,2±36,
Twist	,34 δ	74 δ	7	16	27 γδ	34 δ
(°/s)						

\*-p<0,05 - достоверность различий между T1 и T2 в 1,2-ой группе, #-p<0,05 - между T2 и T3 в 1,2-ой группе, γ-p<0,05 - между T1 и T3 в 1, 2-ой группе; δ- достоверность различий между группами.

Вместе с тем полного восстановления ротации верхушки не происходило, что подтверждало данные опубликованных патофизиологических исследований, указывающих, что при острой трансмуральной ишемии в первую очередь страдает апикальное вращение, сопровождающееся систолической дисфункцией [5].

Для поддержания насосной функции сердца происходит компенсаторное повышение базальной ротации, что подтверждено нашим клиническим моделированием к 14-м суткам отмечалась тенденция к ее нормализации. Однако у пациентов без развития неблагоприятного ремоделирования ЛЖ этот показатель был повышен в течение всего периода наблюдения, что обусловлено большей систолической скоростью базальной ротации.

Таблица 5.

## Основные клинические данные у пациентов ЛЖР+/ЛЖР-

	ЛЖР + n=18	ЛЖР - n=16
Показатели	M±SD, n (%)	
Возраст (лет)	57,41±9,13	58,53±10,73
Предынфарктная стенокардия	10 (59)	9 (64)
1, 2, 3 – сосудистое поражение КА	11(65)/5(29)/1(6)	9(56)/6(37)/1(7)
Тромболизис +ЧКВ/ первичное ЧКВ/ отсроченное ЧКВ	10 (56) / 7 (39) /1(6)	12 (75)/3 (18)/1 (7)
Время реперфузии, часы.	5,48±3,58	3,8±2,25 *
Время реперфузии – первые 3/3-6/>6 часов	4 (24)/ 6 (35) /7 (41)	6 (37) /2 (12) / 8 (51)
Полная реваскуляризация	10 (56)	6 (37)

\*-p<0,05 – различия достоверны.

Улучшение систолической скорости твиста и тенденция к нормализации самого показателя к 14-м суткам так же подтверждали восстановление нарушенных характеристик ротации.

**Заключение.** Изменения биомеханики сердца по данным 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с применением современной и своевременной фармакоинвазивной стратегии в ранний постинфарктный период отображали восстановление функции сердца, тогда как стандартные показатели (КДО, КСО, ФВ ЛЖ) динамику не показали.

Улучшение глобальной продольной деформации происходило уже на 7-е сутки острого первичного переднего ИМ. Среди показателей, отражающих ротационные характеристики ЛЖ, повышалась скорость апикальной ротации в систолу к 14-м суткам. Базальная и апикальная ротация в среднем по группе были без динамики в течение первых 14 дней ИМ. Увеличилось количество пациентов с нормальной и повышенной апикальной ротацией, а также количество пациентов со сниженной и нормальной базальной ротацией к 14 суткам.

У больных с неблагоприятным ремоделированием сердца реперфузия миокарда достигалась значимо позже, увеличение КДО ЛЖ к 14-м суткам, сопровождалось улучшением глобальной продольной деформации и индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ, а также скоростных показателей апикальной ротации, твиста.

## **2.7. Дифференциальная диагностика воспаления миокарда больных острым коронарным синдромом при необструктивном поражении коронарных артерий**

Ранняя инвазивная стратегия лечения пациентов с ОКС актуализировала проблему ~~увеличения числа больных с~~ НОКА, его частота встречаемости по результатам последнего мета - анализа 28 публикаций составляет 6% [1-3]. Согласно консенсусу ~~Эксперты~~ европейского общества кардиологов ~~предложили ввести~~ диагноз Myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerosis (MINOCA) ~~в качестве~~ следует рассматривать в качестве «рабочего», аналогично сердечной недостаточности и ОКС [1-3]. ~~Данный~~ Диагноз устанавливают ~~на основании~~ по критериям третьего универсального определения ОИМ [4], а также выявлении невыраженного коронарного атеросклероза (интактные артерии / стеноз  $\leq 50\%$ ) ~~;~~ по данным ~~на~~ ИКАГ) [1-3]. Высокочувствительный Тропонин I является маркером ~~свидетельствует о~~ повреждении кардиомиоцитов, однако он не определяет механизмы повреждения миокарда. Острая боль в грудной клетке может быть проявлением как ~~кардиальных~~ сердечно - сосудистой, так и ~~некардиальных~~ некардиальной ~~заболеваний~~ патологии [1-5]. Поэтому ~~уточнение~~ дифференциальный диагноза у этой группы пациентов имеет решающее значение для определения оптимальной стратегии лечения, особенно для изменения прогноза болезни - [1-5].

Высокая разрешающая способность МРТ сердца с контрастированием ~~и~~ с возможностью оценки функционального и структурного состояния миокарда позволяет ~~раценнивать~~ рассматривать данный метод исследования как виртуальную биопсию миокарда с возможностью выявления таких патофизиологических процессов в миокарде как ~~определяющих основные причины его повреждения, как~~ отек, гиперемия и фиброз [6].

**Цель исследования:** изучить нозологическую структуру острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом (НОКА) до и после магнитно - резонансной томографии (МРТ) сердца. ~~изучить характер изменения нозологической структуры диагнозов острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом (НОКА) после проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.~~

**Материалы и методы.** Проведенное исследование - нерандомизированное, открытое, контролируемое, NCT02655718. В исследование включены пациенты старше 18 лет, госпитализированные ~~е~~ по поводу ОКС [7] и НОКА (интактные коронарные артерии / стеноз  $\leq 50\%$ ) ~~(интактные коронарные артерии / атеросклеротические бляшки  $< 50\%$ ),~~ подтвержденным ИКАГ. Пациенты, ранее подвергавшиеся реваскуляризации коронарных артерий, ~~были~~ в исследование не включались ~~исключены~~. - Двум больным МРТ сердца не выполнено.

~~Всеим пациентам проводилось МРТ сердца.~~

Определены первичные конечные точки: госпитальная летальность, ОИМ [4]; НС [7], синдром Такоцубо [8] и миокардит [9]. Смерть, рецидив инфаркта, инсульты, развитие сердечной недостаточности и повторные госпитализации в течение 6 месяцев после выписки из стационара определялись, как вторичные конечные точки.

Всеим пациентам проводилась ИКАГ. ~~Одному больному ИКАГ была проведена за 20 дней до госпитализации в связи с предыдущей госпитализацией, связанной с клиникой нестабильной стенокардии.~~ ~~Определялся~~ — Определялись сывороточные уровни (количественный/ качественный) тропонина I, ~~креатинфосфокиназа~~ креатинфосфокиназы, ~~креатинфосфокиназа~~ креатинфосфокиназы —

МВ при поступлении, через 3-4 ч., 6-8 ч., 12-24 ч., 2-4 дня и перед выпиской из стационара с целью оценки закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов.

Исследования сердца выполнены на магнитно - резонансном томографе Vantage Titan (Toshiba) 1,5 Тл с ЭКГ - синхронизацией и получением изображений миокарда по короткой и длинной осям до и после введения контрастного препарата «Гадовист». Срезы выполнялись от верхушки до основания сердца толщиной 8 мм. Протокол МРТ исследования включал использование T1, T2 взвешенных последовательностей и последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани для визуальной оценки состояния миокарда (наличие области отека, жировой перестройки и т.д.), динамических SSFP последовательностей с задержкой дыхания для функционального исследования сердца, оценки его региональной и общей сократимости. Для определения характера контрастирования миокарда использовалась градиентная последовательность инверсия – восстановление с получением изображений сердца в 2-, 4-камерных проекциях через 8–20 мин после внутривенного введения контрастного препарата.

На МРТ сердца отек, визуализируется как усиление интенсивности сигнала в T2 - взвешенных изображениях (ВИ); гиперемия миокарда соответствует увеличению отношения интенсивности раннего T1 - сигнала от миокарда к сигналу от скелетных мышц; фиброз - повышение накопления контрастного вещества на отсроченных T1 - ВИ. За МРТ критерии инфаркта миокарда принимали: локальное усиление T2 – сигнала и субэндокардиальное/ трансмуральное накопление контрастного вещества при позднем контрастировании [6]. Диагноз миокардита выставлялся при выявлении двух из трех критериев Lake –Louise критериев: локальное/–диффузное усиление интенсивности T2 - сигнала, увеличение отношения интенсивности раннего T1 - сигнала от миокарда к сигналу от скелетных мышц, повышенное накопление контрастного вещества на отсроченных T1 - ВИ [9]. ~~Эндомиокардиальная~~–Эндомиокардиальную ~~биопсию~~–биопсию (ЭМБ) миокарда ~~выполнялась~~–выполняли через правую бедренную вену, забор материала ~~осуществлялся~~–осуществляли из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка. ~~Проводилась~~–Проводили ~~световая~~–световую и ~~поляризационная~~–поляризационную ~~микроскопия~~–микроскопию биоптатов, а также иммуногистохимическое исследование фрагментов миокарда с помощью набора антител

к вирусу герпеса 1, 2, 6 типа, аденовируса, парвовируса В 19, энтеровируса, вируса Эпштейн – Барр и цитомегаловируса. Миокардит верифицировался при обнаружении лейкоцитов  $\geq 14$  в  $1 \text{ мм}^2$  биоптата, включая до 4 моноцитов в  $1 \text{ мм}^2$  с наличием CD 3+ Т-лимфоцитов  $\geq 7$  в  $1 \text{ мм}^2$  [9]. Осложнений в ходе процедуры ЭМБ не было ни в одном случае.

Замедление коронарного кровотока определяли по данным ИКАГ, как медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном русле при отсутствии стеноза или спазма эпикардальной коронарной артерии, определяемое по шкале кровотока TIMI, равное 2, или количество кадров TIMI > 27 [10].

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы Statistica 10.0. Полученные данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M - среднее значение,  $\sigma$  - стандартное отклонение. Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью точного критерия Фишера и непараметрического критерия Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости различий качественных дихотомических признаков в связанных выборках применялся критерий МакНимара. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В 2015 - 2016 гг. в ОНК госпитализировано 913 человек с ОКС. В 44 (4,8 %) случаях выявлен НОКА, подтвержденный ИКАГ, средний возраст больных был  $54 \pm 10$  лет, из них 14 (32 %) женщин. По основным клинико – анамнестическим характеристикам пациенты с ОКСПИСТ и ОКСБПИСТ сопоставимы (Табл. 1). В течение 6 часов от начала заболевания госпитализировано 21 (47 %) ~~человек~~больной. Повышение ~~кардиоспецифических ферментов~~ маркеров некроза миокарда при поступлении отмечено у 23 (52 %) больных, и ~~преобладает~~ преобладало в группе с ОКСПИСТ - 15(65%) (Табл. 2). У большинства пациентов был ~~низкий~~ риск сердечно - сосудистых событий и смерти по шкале GRACE – 29 (66 %). В группе с ОКСПИСТ выше число больных с высоким (64%) и средним (100%) риском.

Все больные получали стандартную терапию ОКС согласно национальным рекомендациям: двойную дезагрегантную терапию (100 %), бета - адреноблокаторы (93 %), статины (91 %), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (68 %) или сартаны (20 %), нефракционированный гепарин (84 %), с последующим переводом на

низкомолекулярные гепарины (81 %). Необходимость в инотропной поддержке дофамином была в 2 (5 %) случаях, внутриаортальной баллонной контрпульсации - в 1 (2 %). Терапия корректировалась согласно результатам клинико - инструментального исследования. При отсутствии стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, выявлении миокардита пациентам отменялась двойная дезагрегантная терапия, статины, назначался шестимесячный курс противовирусной терапии интерфероном альфа - 2b.

Пациентам с ОКСПСТ в 11 (25 %) случаях ИКАГ проводилась в течение 24ч. от момента госпитализации. Срочная инвазивная стратегия лечения ОКСПСТ осуществлялась у 1 (20%) пациента, ранняя инвазивная стратегия - у 12 (63 %), поздняя – у 2 (40 %). В четверти случаев проводилась плановая ИКАГ в связи с поздним поступлением пациентов в стационар. Фармако - инвазивная стратегия проводилась при ОКСПСТ в 6 (14 %) случаях, эффективная в 83%. В группе ОКСПСТ проведена 1 (33 %) эффективная ТЛТ при массивной ТЭЛА в первые сутки пребывания в стационаре.

По результатам ИКАГ «интактные» коронарные артерии выявлены у 25 (57 %), замедление коронарного кровотока - у 28 (64 %), выраженный спазм коронарной артерии с уменьшением просвета сосуда на 75 % - у 1 (2 %). При сравнительном анализе данных статистически значимой разницы между группами ОКСПСТ и ОКСПСТ нет (Табл. 2).

По итогам клинико - инструментального исследования до проведения МРТ сердца у 34 (77 %) больных предполагался ОИМ, НС – у 6 (14 %), острое расслоение аорты – у 1 (2 %), ВПС - у 1 (2 %), посттравматический кардиосклероз - у 1 (2 %), подозрение на миокардит у - 1 (2 %) пациента.

МРТ сердца проводилось через  $11 \pm 8$  дней (от 2 до 43 дней) от начала развития заболевания. Двум пациентам исследование не выполнено из - за тяжести состояния и панической атаки.

По результатам МРТ исследования сердца усиление интенсивности T2 - сигнала, свидетельствующее об отеке миокарда, выявлено у 18 (41 %) человек; накопление контраста в раннюю фазу контрастирования, соответствующее гиперемии, у 13 (30 %), накопление в позднюю фазу контрастирования, характеризующее фиброз - у 40 (91 %) (График 1). Локализация отека, гиперемии и фиброза миокарда отражена на графиках 2, 3, 4 соответственно. У пациента с WPW-синдромом МР - изменений не выявлено.

У 13 (30 %) больных ОИМ при интактных коронарных артериях по МРТ сердца визуализированы ишемические изменения в миокарде, что позволило им диагностировать ОИМ 2 типа. Среди причин развития ОКС были: пароксизм тахисистолии, гипертрофия левого желудочка, эритроцитоз в периферической крови. У умершего пациента на аутопсии выявлен рак легких с метастазами в печень.

Результаты клинико - инструментальных исследований и МРТ критерии Lake -Louise у 12 (27 %) пациентов соответствовали миокардиту. У девяти пациентов получено согласие на проведение эндомиокардиальной биопсии миокарда, по результатам которой у 7 (78 %) подтвердился вирусный миокардит. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов миокарда выявлена экспрессия ВПГ - 6, цитомегаловируса, энтеровируса и вируса Эпштейн-Барр. У 2 (17 %) миокардит не подтвердился.

По результатам МРТ сердца выявлено статистически значимое снижение доли диагностированного ОИМ и увеличение случаев миокардита на 20% (График 5). Из сорока четырех пациентов один умер. У 24 (55 %) диагностирован ОИМ, у 6 (14 %) – НС, у 10 (23 %) - псевдокоронарный вариант течения миокардита, у 1 (2 %) - WPW – синдром, у 1 (2 %) - острое расслоение аорты (Табл. 4).

В ранние сроки после ОКС тяжелые осложнения развивались преимущественно в группе больных с ишемической причиной развития ОКС: кардиогенный шок – 2 (5 %), тяжелая митральная недостаточность – 1 (100 %), застойные явления в легких – 15 (65 %), желудочковая тахикардия – 1 (100 %), острая аневризма левого желудочка – 2 (100 %), гидроторакс -2 (67 %). (Табл. 3). Статистически значимых различий между группами с ишемической и воспалительной причинами развития ОКС не выявлено. По основным клинико - анамнестическим характеристикам: полу, возрасту, основным факторам риска сердечно - сосудистых событий, группы не различались.

**Обсуждение.** Среди госпитализированных в 2015 - 2016 гг. больных встречаемость НОКА составила 4,8 %, что соответствует данным литературы [1-3]. Пациенты с НОКА моложе пациентов с ОКА [1-5], средний возраст больных 54±10 лет, доля женщин 32 %, что согласовывается с результатами последних мета - анализов [1-3].

Частота встречаемости основных факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний: гипертонической болезни (73%), дислипидемии (72%), сахарного диабета (20%), курения (57%), периферического атеросклероза (72%), отягощенного семейного

анамнеза (45%) сопоставима с данными при ОКА и соответствует литературным данным [1-3]. Известно, что у 12 (27 %) больных онкологические заболевания в анамнезе: мочевого пузыря – 1 (2 %), легких - 1(2 %), сигмовидной кишки - 1(2 %), доброкачественная гиперплазия предстательной железы – 2(5 %), полип сигмовидной кишки - 1(2 %), доброкачественное объемное образование нижней челюсти у 1(2 %), миома матки у 4(9 %), рак шейки матки у 1(2 %), пролеченные оперативно. Поэтому пациенты с онкологическими заболеваниями требуют настороженности в плане развития ОКС.

У большинства исследованных пациентов (66%) низкий риск сердечно – сосудистых событий и смерти по шкале GRACE, что соответствует данным литературы [1-3].

У 10 (23%) пациентов с диагностированным миокардитом отмечалось повышение кардиоспецифических ферментов при поступлении, элевация сегмента ST на электрокардиограмме у 5 (50 %), низкий риск по шкале GRACE определялся в 3 (30 %) случаях, средний - в 3 (30 %), и высокий риск - в 4 (40 %). ТЛТ на ДГЭ проводилась 3 (30 %) больным. В 4 (40 %) случаях выбрана экстренная инвазивная стратегия. Диагноз миокардита выставлен на основании критериев Lake - Louise и эндомиокардиальной биопсии. Таким образом, в проведенном исследовании пациенты с миокардитом среди ОКС при НОКА составляют 23%, что не превышает данных литературы [1-3]. Помимо МРТ изменений миокарда, соответствующих миокардиту, выявлялись ишемические повреждения, что, вероятнее всего, связано с присоединением коронарита, развитием вазоспазма и сопутствующей ишемией.

По данным литературы [15] при миокардите диагностическая чувствительность отека составила 56%, специфичность - 65% и точность- 59%. Накопление КВ в раннюю фазу контрастирования, оцениваемое для диагностики гиперемии миокарда, продемонстрировало чувствительность 74%, более низкую специфичность и точность 60%. При позднем контрастировании 69%, 46% и 61% соответственно [15]. При инфарктоподобном варианте течения миокардита отек выявлялся в 28% случаев, феномен раннего контрастирования - в 67%, позднее накопление КВ - в 57%; при кардиомиопатическом течении миокардита отек выявлялся в 28% случаев, феномен раннего контрастирования - в 67% случаев, позднего контрастирования - в 57% [13]; при аритмическом течении отек визуализирован в 27% случаев, раннее контрастирование - в

40%, позднее контрастирование в 47% случаев [13] В зависимости от клинических проявлений миокардита диагностическая точность МРТ сердца существенно отличается, и считается самой высокой при инфарктоподобном миокардите [13]. Согласно полученным результатам при миокардите отек выявлен в 6 (60%) случаях, гиперемия – в 5 (50%), фиброз - в 10 (100%), что несколько превышает литературные данные [15].

Наличие отека в раннюю фазу контрастирования позволяет дифференцировать острый инфаркт от ранее перенесенного и соответствует «зоне риска». Эта область может быть спасена при выраженном коронарном атеросклерозе после реваскуляризации коронарных артерий. Накопление КВ в позднюю фазу контрастирования, локализованную субэндокардиально/ трансмурально, позволяет визуализировать объем рубца [6]. В проведенном исследовании у больных острым инфарктом миокарда в 6 (25%) случаях выявлено усиление интенсивности сигнала в T2 – ВИ, рубец - в 22 (92%), что соответствует данным литературы [15].

Высокая разрешающая способность МРТ сердца [1, 6], позволила изменить нозологическую структуру ОКС при НОКА, уменьшив долю ОИМ и увеличив случаи диагностированного миокардита [14]. (График 1).

МРТ сердца у больных с гистологически верифицированным миокардитом продемонстрировало, в целом, высокие диагностические показатели: чувствительность составила 81 %, тогда как специфичность 71 %, и соответственно диагностическая точность - 79 % [15]. В проводимом исследовании среди девяти пациентов у семи диагнозов миокардита нашел свое гистологическое подтверждение. Таким образом, это верифицирует представление о высокой эффективности, 78%, МРТ исследования сердца как метода дифференциальной диагностики ОКС у пациентов с НОКА.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

~~,- которая составляет 78%.~~

	Всего	ОКСП ST	ОКСБП ST	ОИМ+Н С	Миокарди т	Другие
Количество больных, n(%)	44(100 )	23(52)	21(48)	30(68)	10(23)	4(9)

Мужчины, n(%)	30(68)	14(61)	16(76)	20(67)	7(70)	3(75)
Средний возраст, M±σ	54± 10,4	52,9±10 ,1	55,8±10,8	55±10	56±10	44±11
Гипертоническая болезнь, n(%)	32(73)	16(69)	16(76)	24(80)	7(70)	1(25)
Дислипидемия, n(%)	32(72)	15(65)	17(81)	25(83)	6(60)	1(25)
Ожирение, n(%)	13(30)	5(22)	8(38)	10(33)	3(30)	0
Наследственность, n(%)	20(45)	12(52)	8(38)	13(43)	4(40)	3(75)
Курение, n(%)	25(57)	12(52)	13(61)	18(60)	5(50)	2(50)
Сахарный диабет, 2 тип, n(%)	9(20)	5(22)	4(19)	7(23)	2(20)	0
ХБП*, n(%)	1(2)	1(4)	0	1(3)	0	0
СКФ**, M±σ (мл /мин /1,73 м <sup>2</sup> )	72± 16,2	72,8± 17,6	72±15,1	73±17	71±16	73,5±9,5
Периферический атеросклероз, n(%)	32(72)	16(70)	16(77)	23(79)	7(70)	2(50%)
Стенокардия в анамнезе, n(%)	20(45)	10(43)	10(48)	16(53)	4(40)	0
Инсульт в анамнезе, n(%)	2(5)	0	2(10)	0	1(10)	1(25)

Перенесенный инфаркт миокарда, n(%)	4(9)	1(4)	3(14)	3(27)	1(10)	0
ВПС, n(%)	3(7)	1(4)	2(10)	2(7)	0	1(25)

\*-хроническая болезнь почек, \*\*- скорость клубочковой фильтрации

Таблица 2. Характеристика острого коронарного синдрома

	Ишемическая	Воспалительная	Другие
Всего, n(%)	30(68)	10(23)	4(9)
ОКСПСТ/ОКСБПСТ, n(%)	16(53)/14(46)	5(50)/5(50)	2(50)/2(50)
С /без повышения маркеров при поступлении, n(%)	14(47)/16(53)	7(70)/3(30)	2(50)/2(50)
Повышение ферментов в динамике, n(%)	11(37)	3(30)	1(25)
КФК – МВ при поступлении:			
Максимум, ед/л	1930		
Минимум, ед/л	8		
Высококчувствительный Тропонин I в течение первых суток:			
Максимум, нг/мл.	15,13		

Минимум, нг/мл	0,01		
Риск GRACE			
Низкий, n(%)	22(73)	3(30)	4(100)
Средний, n(%)	1(3)	3(30)	0
Высокий, n(%)	7(23)	4(40)	0
Время госпитализации в стационар от начала развития заболевания			
В течение 6ч., n(%)	13(43)	6(60)	3(75)
В течение 6-24ч., n(%)	8(27)	3(30)	1(25)
Более 24ч, n(%)	9(30)	1(10)	0
Инвазивная стратегия			
ИКАГ в течение 2ч., n(%)	3(10)	4(40)	0
ИКАГ в течение 24ч., n(%)	13(43)	3(30)	3(75)
ИКАГ в течение 72ч., n(%)	4(13)	0	1(25)
ИКАГ плановая, n(%)	10(33)	2(20)	0
ТЛТ в стационаре, n(%)	1(3)	2(20)	0
ТЛТ на ДГЭ, n(%)	5(17)	1(10)	0
ТЛТ эффективная, n(%)	5(17)	3(30)	0
Мышечный мостик, n(%)	0	0	0
Результаты ИКАГ			
Интактные коронарные артерии, n(%)	16(53)	6(60)	3(75)
Стеноз <30 %, n(%)	9(30)	3(30)	0
Стеноз <50 %, n(%)	5(17)	1(10)	1(25)
Интрамуральный ход артерии, n(%)	1(3)	0	0
Вазоспазм, n(%)	0	1(10)	0
Замедление коронарного кровотока, n(%)	22(73)	4(40)	2(50)

Таблица 2. Характеристика ОКС

	Всего, n(%)	ОКСПСТ , n(%)	ОКСБПСТ , n(%)	Группа		
				1, n(%)	2, n(%)	3, n(%)
Кардиогенный шок	2(5)	1(50)	1(50)	2(100)	0	0
Отек легких	2(5)	2(100)	0	1(50)	1(50)	0
Митральная недостаточность	1(2)	0	1(100)	1(100)	0	0
ТЭЛА	2(5)	0	2(100)	1(100)	1(100)	0
Застойные явления в легких	23(52)	13(57)	10(43)	15(65)	5(22)	3(13)
Желудочковая тахикардия	1(2)	0	1(100)	1(100)	0	0
Фибрилляция предсердий	14(32)	4(29)	10(71)	7(50)	5(36)	2(14)
Острая аневризма левого желудочка	2(5)	2(100)	0	2(100)	0	0
Гемоперикард	1(2)	1	0	0	0	1(100)
Гидроторакс	3(7)	2	0	2(67)	0	1(33)

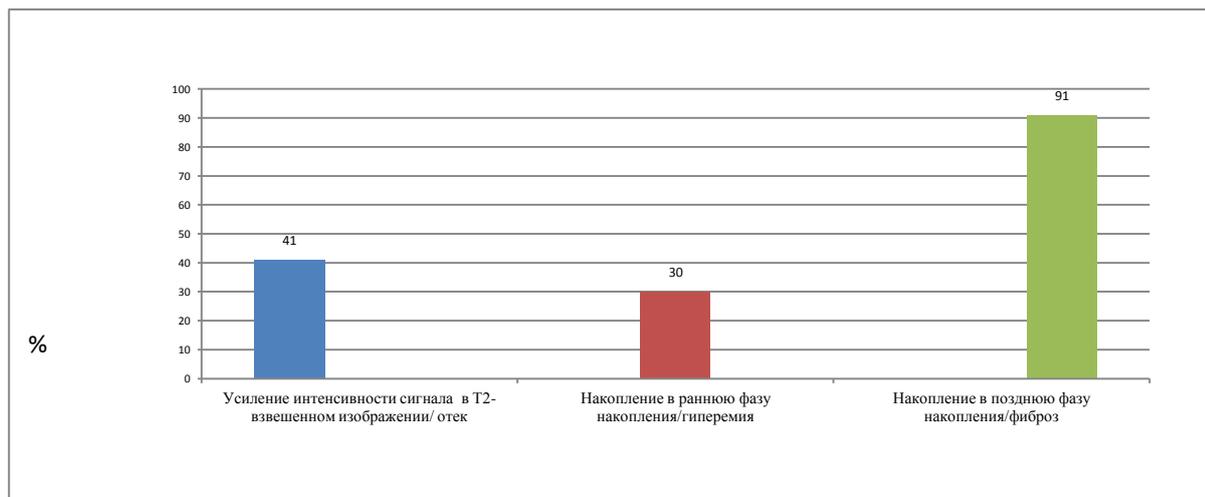


Рисунок 1. Характеристика МРТ

Таблица 3. Ранние осложнения после ОКС (период пребывания в блоке интенсивной терапии)

Пациенты	Всего, n(%)	ОКСП ST, n(%)	ОКС БПСТ, n(%)	p
	44(100)	23(52)	21(48)	
1. ОИМ	24(55)	14(58)	10(42)	
ОИМ + ТЭЛА	1(2)	0	1(100)	
ОИМ + ВПС	2(5)	1(50)	1(50)	
Смерть	1(2)	1(100)	0	
2. НС	6(14)	2(33)	4(67)	
3. Миокардит	10(23)	5(50)	5(50)	

Миокардит + ТЭЛА	1(2)	0	1(100)	
4. ВПС	1(2)	0	1(100)	
5. Манифестация синдрома WPW	1(2)	1(100)	0	
6. Острое расслоение аорты	1(2)	1(100)	0	
7. Посттравматический кардиосклероз	1(2)	0	1(100)	

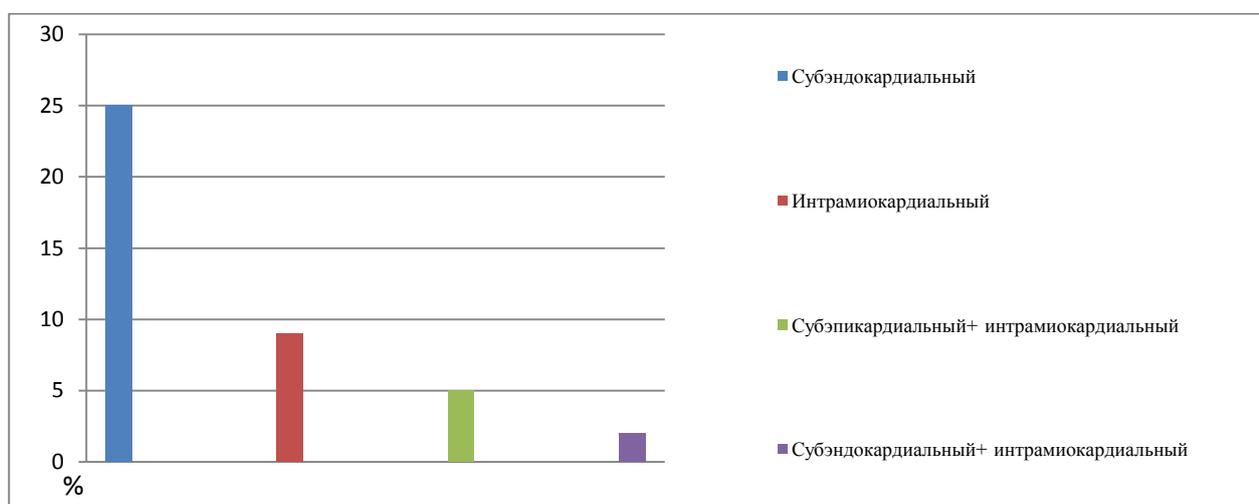


Рисунок 2. Локализация отека миокарда

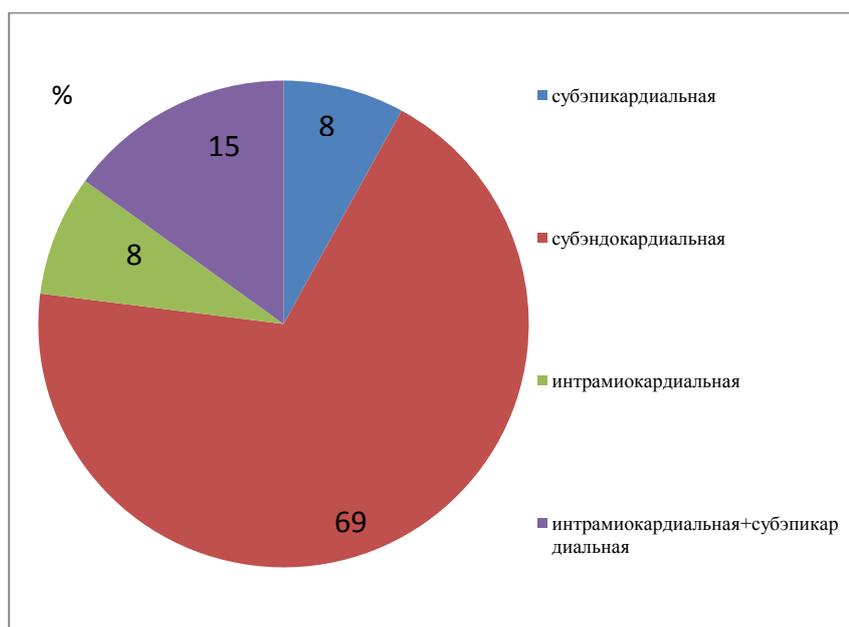


Рисунок 3. Локализация гиперемии миокарда

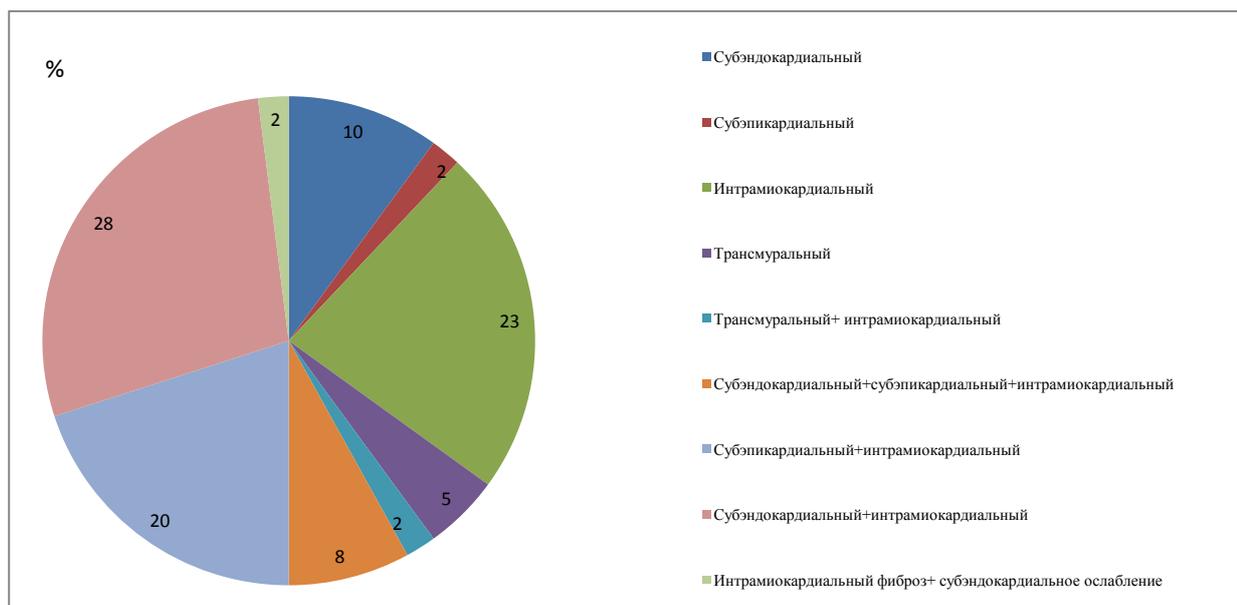


Рисунок 4. Локализация фиброза миокарда

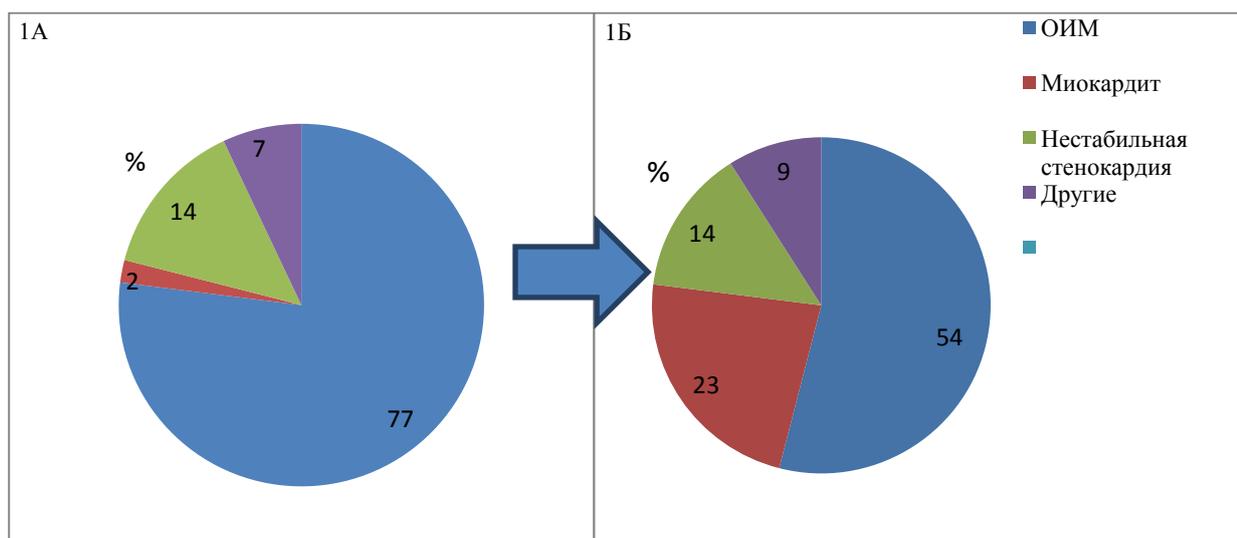


Рисунок 5. Исходы ОКС при НОКА: 1А- до проведения МРТ сердца. 1Б- после проведения МРТ сердца

**Заключение.** Частота встречаемости ОКС при НОКА составила 4,8%, что соответствует литературным данным. ~~Нозологическая структура диагнозов~~ Больные -ОКС при НОКА ~~представляет~~ представляют ~~гетерогенные~~ гетерогенную группу больных ~~заболевания:~~ ОИМ, НС, миокардитом, ~~острое~~ острым расслоением аорты, ~~посттравматический~~ посттравматическим кардиосклерозом, ВПС и синдромом WPW.

Госпитальная ~~смертность~~—летальность составила 2 %. При сопоставлении структуры диагнозов ~~ОКС~~—до и после проведения МРТ сердца с контрастированием выявлено статистически значимое увеличение доли больных ~~миокардита~~—миокардитом. ~~и уменьшение ОИМ. Результаты исследования свидетельствуют о~~Выявлена ~~высокой~~—ая ~~эффективности~~—эффективность МРТ сердца с контрастированием ~~в~~—в дифференциальной диагностике ОКС ~~у пациентов~~—спри НОКА и составила 78%.

### **РАЗДЕЛ 3. Разработка персонифицированного подхода к профилактике, ранней диагностике и терапии хронической сердечной недостаточности**

#### **3.1 Комплекс диагностических мероприятий по предикции прогрессирования сердечной недостаточности у детей с неревматическими болезнями миокарда**

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 [1]. По данным J.D. Wilkinson с соавт. в детской популяции СН встречается гораздо реже, чем у взрослых, с ежегодной заболеваемостью ~ 1,1 на 100 000 детей в возрасте до 18 лет [2]. 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 и артериальная гипертония [3], то в детском возрасте прерогатива принадлежит ВПС, первичным и вторичным кардиомиопатиям [1]. Примерно треть всех детей с ВПС, включая ВПС с ФЕЖС, имеют признаки сердечной недостаточности [4]. Проведение паллиативных операций у этой группы пациентов способствует лишь замедлению прогрессирования СН и только в редких случаях полностью нивелирует ее развитие. Несмотря на проводимые паллиативные вмешательства, последствия физиологии единственного желудочка, особенно в случаях, когда правый желудочек находится в системной позиции, становятся очевидными на третьей декаде жизни пациентов [5].

Согласно современным представлениям, основная роль в развитии СН отводится симпатoadреналовой, 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 [6,7,8].

Оценку биомаркёров, характеризующих активность данных систем, вполне логично использовать в ранней диагностике СН у детей, в том числе и с ФЕЖС и ДКМП [6,7,8,9].

Каждый этап гемодинамической коррекции ВПС с ФЕЖС повышает насыщение кислорода в крови, что при нормальной сократительной функции системного желудочка улучшает клиническое состояние пациентов и качество жизни в целом, одним из критериев качества жизни является переносимость физической нагрузки. Основным показателем, характеризующим деятельность сердечно-сосудистой системы является ТФН. В литературе мы не нашли данных по оценке толерантности к физической нагрузке 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. Вопросы ранней диагностики и эффективности проводимой терапии СН являются актуальной проблемой в детской кардиологии.

В настоящее время существует мало способов для комплексной оценки развития СН в детском возрасте с помощью высокотехнологичных методов исследования. 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 толерантности к физической нагрузке является весьма актуальным. Таким образом, все вышеперечисленное и послужило поводом для разработки данной медицинской технологии.

**Цель работы:** выявить ранние маркеры формирования и прогрессирования сердечной недостаточности у детей с тяжелой сердечной патологией (дилатационная

кардиомиопатия, врожденные пороки сердца с функционально единственным желудочком сердца через год после завершения гемодинамической коррекции).

**Методы исследования и результаты.** После подписания информированного согласия законным представителем пациента в исследование были включены 29 детей в возрасте от 3-х до 16 лет с ФЕЖС после ТКПС с экстракардиальным кондуитом через год после выполнения операции. В качестве группы сравнения обследовано 15 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) в возрасте от 5 до 17 лет. ДКМП рассматривалась как модель развития СН. Средний возраст пациентов с ФЕЖС составил  $7,7 \pm 3,6$  лет, у детей 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 ФК СН согласно Нью-Йоркской классификации (NYHA), адаптированной на детский возраст [1]. У пациентов с ФЕЖС было выявлено 2 функциональных класса (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%) детей, морфологически правый желудочек – у 10(35,5%) пациентов.

Для решения поставленной цели на первом этапе проведен поиск биохимических маркеров сердечной недостаточности у обследованных пациентов и дана сравнительная характеристика анализируемых параметров с учетом системной гемодинамики. У всех обследованных детей проведена оценка функционального состояния по данным модифицированного Гарвардского степ-теста. Всем обследуемым проведены ЭКГ, эхокардиография, оценены результаты катетеризации полостей сердца с оценкой гемодинамики в легочной артерии до выполнения тотального кавапультмонального соединения. 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-proBNP). При определении биохимических маркеров использованы различные тест-системы.

Лабораторные методы исследования выполняли на базе клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии. Забор крови осуществлялся натошак из локтевой вены в специальную стерильную вакуумную систему «BD Vacutainer®» двух типов: с активатором свертывания диоксидом кремния (для получения сыворотки) и антикоагулянтом этилендиаминуксусной кислоты (для получения плазмы). Для получения сыворотки кровь инкубировали при комнатной температуре в течение 30–45 минут до образования сгустка и в течение 15 минут 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.

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, NT-proBNP: мальчики – 62 пг / мл, девочки – 83 пг / мл, ANP – 20–77 пг / мл, БСЖК – 5–20 нг / мл. Для определения ТФН у пациентов с ФЕЖС и ДКМП мы использовали модифицированный Гарвардский степ – тест [10].

На протяжении трех минут 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 ЧСС на 2-й, 3-й и 4-й минутах в течение 30 секунд. Если обследуемый в процессе тестирования отставал от заданного темпа, то тест прекращался. Индекс модифицированного Гарвардского степ-теста (ИМГСТ) рассчитывался по формуле:  $ИМГСТ = t \times 100 / (f_1 + f_2 + f_3) \times 2$ , где  $t$  — время восхождения в секундах,  $f_1$ ,  $f_2$ ,  $f_3$  — ЧСС,

измеренных на 2-й, 3-й и 4-й минутах в течение 30 секунд восстановления соответственно. Мы использовали градацию показателя ИМГСТ в детском возрасте, взяв за основу систему оценки ГСТ у взрослых. Индекс модифицированного Гарвардского степ - теста 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 : у мальчиков 74,3 (IQR 63,2:85,5) и у девочек 70,3 (IQR 62,2: 82,5) [10].

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 наиболее значимых показателей, по которым наблюдались межгрупповые различия, проводили пошаговый дискриминантный анализ. Достоверность результата оценивалась при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Параметры выполнения МГСТ у обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – 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 минут	16 (55,2%)	11(100%)	0,007
	3 минуты	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	13 (44,8%)	0	-
	II	16 (55,2%)	11(100%)	0,007

Примечание: n – Количество обследованных пациентов; p – достоверность различий

Анализ данных из таб.1 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 трех пациентов данные клинические симптомы можно трактовать как признак СН, который не присутствовал в покое. Данный признак позволил нам поставить ФК II 55,2% 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 2

Таблица 2 – Показатели ИМГСТ в группах обследованных пациентов (Me (IQR 25:75))

ФЕЖС n=29		ДКМП n= 15	
Группа 1 (ФК I) n=16	Группа 2 (ФК II) n=13	Группа 3 (ФК II) n= 11	Группа 4 (ФК III) n=4
62,15 (57,1-88,2)	46,75 (35,2-55,7)	42,0 (24,4-48,0)	30,4 ( 30,7-34,1)
p-0,021		p-0,27	
	p-0,14		

Примечание: n – количество обследованных пациентов, p – достоверность 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 минуты. Среди пациентов с ФЕЖС значения медианы ИМГСТ у больных со ФК II были меньше чем у детей с ФЕЖС ФК I, p-0,021 (таб.2). Напротив, у пациентов с ДКМП значения медианы ИМГСТ между ФК II и III не имели достоверных различий (p-0,27). Следует отметить, что между пациентами с ФЕЖС и ДКМП одного ФК (ФК II) медианы значений ИМГСТ не имели различий, p=0,14 (таб.2). Частота встречаемости различных показателей ИМГСТ у детей с ФЕЖС и ДКМП представлена на рисунке 1. 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 меньше, чем в группе детей с ДКМП (36,6%), p<0,05. Только в группе пациентов с ФЕЖС были дети результаты ИМГСТ, которых были оценены как хорошие и отличные (рис 1). Данный факт можно объяснить более тяжелым течением СН у больных с ДКМП. Следует отметить, что

все пациенты с ДКМП получали терапию СН (ИАПФ, мочегонные,  $\beta$ -блокаторы) и только на этом фоне мы добились стабилизации гемодинамики и улучшения ФК при ранних госпитализациях. На момент обследования у всех пациентов с ДКМП, которым был выполнен МГСТ, был определен ФК II.

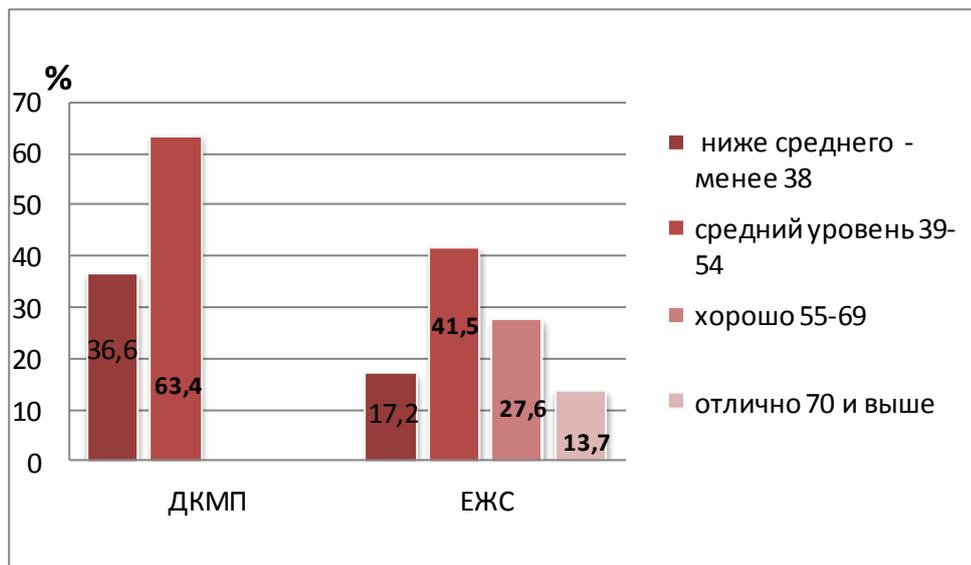


Рисунок 1 – Частота встречаемости показателей ИМГСТ у пациентов с ФЕЖС и ДКМП.

Если говорить о пациентах с ФЕЖС только два пациента получали силденафил в связи с высокой легочной гипертензией, один пациент – дигоксин и один дигоксин в сочетании с капотеном и мочегонными в связи со снижением сократительной функции ЕЖС. Несмотря на тот факт, что 13,7% детей с ФЕЖС имели отличные результаты МГСТ и 27,6%-хорошие, медиана показателей ИМГСТ была 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 [11].

Таким образом, полученные результаты показали, что у 58,7% пациентов с ФЕЖС по данным МГСТ снижена толерантность к физической нагрузке. У оставшихся 41,3%

детей ТФН была выше среднего, что свидетельствует о хорошей адаптации гемодинамики у пациентов с ФЕЖС через год после выполнения ТКПС и через 6 мес. после закрытия фенестрации. У трех пациентов с ФЕЖС, у которых не было признаков СН (ФК I), при использовании МГСТ были выявлены низкие показатели ИМГСТ. Можно предположить, что полученные данные являются предикторами развития СН. Данный факт требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях. Полученные результаты функционального состояния пациентов с ФЕЖС и ДКМП доказывают безопасность и эффективность комплексного применения МГСТ. Модифицированный Гарвардский степ-тест можно использовать у детей всех возрастов, включая дошкольный и младший школьный возраст для выявления ранних признаков СН и оценки ФК.

Помимо оценки ТФН у всех обследованных пациентов определялись биохимические маркеры СН (BNP и NT-proBNP, ANP), которые наиболее полно отражают степень тяжести СН [6,12].

Среди наших пациентов с ФЕЖС повышенный уровень BNP был выявлен у 27 (93,1%) детей через год после операции Фонтена. Следует отметить, что у двух пациентов продолжала функционировать фенестрация, которую не смогли закрыть через 6 месяцев после ТКПС по причине высокого давления в легочной артерии. Уровень биохимических маркеров СН и повреждения миокарда представлен в таблице 3.

Таблица 3 – 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 пг/мл (43,5-762,5)	123,9 пг/мл (IQR: 52,9-370,5)	291,8 пг/мл (44,1-741,7)	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)
БСЖК, нг / мл	0,71 (0,28–2,26)	0,65 ( 0,30–2,12)	0,95 ( 0,30-2,12)	0,28 (0,26-0,31)

Примечание \* - Достоверность различий  $p < 0,01$  между группами 3 и 4; ^ -  $p < 0,01$  между группами 3 и 1 ; # -  $p < 0,01$  между группами 3 и 2

Показатели медианы BNP были повышены у пациентов с ФЕЖС независимо от ФК. (таб 3) Различий между группами получено не было. В группе сравнения повышенный уровень BNP был выявлен у всех пациентов с ДКМП, при этом показатели медианы BNP были статистически значимо повышены у пациентов с ФК III по отношению к пациентами с ФКII (таб 3,  $p = 0,006$ ). При сравнении медиан уровня BNP между пациентами с ФЕЖС и ДКМП были получены статистически значимые различия между пациентами с ДКМП ФК III и детьми с ФЕЖС с ФК I,  $p = 0,003$  и с ФК II, (таб 3,  $p = 0,004$ ). Медиана показателей BNP у пациентов с ДКМП ФК II не отличалась от аналогичных показателей у детей с ФЕЖС как с ФК I, так и с ФК II.

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 [12]. Среди наших пациентов с ФЕЖС значения медианы NT-proBNP были повышены у пациентов ФЕЖС с ФК II, однако достоверных различий с показателями пациентов с ФК I получено не было, таб. 3,  $p = 0,37$  соответственно. При индивидуальном анализе повышенные цифры NT-proBNP были обнаружены у 24 (82,8%) детей, из которых у 11-ти 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 МКК. В группе пациентов с ДКМП медианы NT-proBNP повышены во всех группах наблюдения вне зависимости от ФК, с более высокими цифрами у пациентов с ФК III (таб 3,  $p=0,003$ ). Полученные результаты соответствуют литературным данным, в которых указывается на то, что вне зависимости от ФК и фракции выброса ЛЖ, уровень NT-proBNP всегда значительно выше нормы у пациентов с ДКМП [13]. Сравнительный анализ показал, что у пациентов с ДКМП ФК III показатели медианы NT-proBNP значительно выше, чем у пациентов с ФЕЖС независимо от ФК ( $p=0,003$  (ФК I) и  $p=0,004$  (ФК II) соответственно, таб.3.) Показатели медианы уровня ANP у детей с ФЕЖС были в пределах нормальных значений независимо от ФК (таб.3). При индивидуальном анализе только у одного пациента с ФЕЖС с ФК II было выявлено повышение уровня ANP.

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 ИК. При индивидуальном анализе повышенные цифры БСЖК были выявлены у 3 пациентов этой группы, у двух из которых имелись признаки СН ФК II, и у одного – СН ФК I. Аналогичные данные были получены в группе пациентов с ДКМП (таб. 3). Индивидуальный анализ показал, что только у 1 пациента с ДКМП ФК II был повышен уровень анализируемого маркера.

**Заключение.** Данный этап исследования имел целью выявить ранние биохимические маркеры формирования и прогрессирования сердечной недостаточности у детей с тяжелой сердечной патологией (дилатационная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца с функционально единственным желудочком сердца после завершения гемодинамической коррекции). В результате исследования показано, что у большинства пациентов (93,1%) с ФЕЖС через год после операции Фонтена и у всех детей с ДКМП были выявлены повышенные уровни мозговых натрийуретических пептидов (BNP и NT-Pro BNP), которые являются маркерами СН. 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. 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. Было показано, что уровень маркеров СН не отличается у пациентов с одножелудочковой и двухжелудочковой гемодинамикой в пределах одного функционального класса СН.

У большинства пациентов (58,7%) с ФЕЖС и у всех с ДКМП по данным МГСТ снижена толерантность к физической нагрузке. У оставшихся 41,3% детей с ФЕЖС ТФН была выше среднего, что свидетельствует о хорошей адаптации гемодинамики у пациентов с ФЕЖС через год после выполнения ТКПС. У трех пациентов с ФЕЖС, у которых не было признаков СН (ФКІ), при использовании МГСТ были выявлены низкие показатели ИМГСТ. Используемый метод определения ТФН позволяет выявлять скрытые признаки СН. Данный факт требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях. Полученные результаты функционального состояния пациентов с ФЕЖС и ДКМП доказывают безопасность и эффективность комплексного применения МГСТ.

### **3.2 Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца по содержанию в крови одного из провоспалительных цитокинов - растворимого FAS-лиганда**

Ишемическая болезнь сердца представляет собой наибольшую социально значимую проблему среди всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ассоциируется с манифестацией и неуклонным прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Феномен ишемического ремоделирования миокарда рассматривается как сложный многоступенчатый процесс изменения структурно-геометрических характеристик левого желудочка (ЛЖ), проявляющийся в виде гипертрофии и дилатации камер сердца, приводящий к развитию систолической и диастолической дисфункции, ухудшающий качество жизни и выживаемость пациентов [6]. Различными группами ученых сформулированы предпосылки к созданию гипотезы развития ХСН, в основе которой лежит апоптоз кардиомиоцитов. Процесс ремоделирования миокарда предшествует и в последствие сопровождает клиническую манифестацию ХСН. В основе процесса ишемического ремоделирования миокарда лежат три ключевых механизма: фиброз, гипертрофия и гибель кардиомиоцитов [7-8], которая осуществляется двумя процессами: некрозом и апоптозом [9-11]. Существующие представления о роли нарушения регуляции программированной гибели кардиомиоцитов в патогенезе ХСН весьма противоречивы. Длительное время считалось, что апоптоз не характерен для высокодифференцированных тканей. Однако при ХСН наблюдается снижение сократительной способности ЛЖ и зачастую этот процесс протекает без признаков ишемии миокарда. Ранее Gang S. была выявлена взаимосвязь повышенного уровня проапоптотического лиганда (Fas-L) в плазме крови с повышением соответствующих рецепторов (Fas-R) на мембране кардиомиоцитов, что объясняет развитие ХСН при хронической ишемии миокарда.

Fas-лиганд является одним из внешних факторов, запускающих в клетке апоптоз. Rouvier E. установлено, что сублиния цитотоксической Т-клеточной гибридомы PC60 d10S, межклеточного гибрида между мышиной линией цитотоксических лимфоцитов и лимфомой крысы, способна убивать клетки-мишени, экспрессирующие Fas-белок.

Химерный белок Fas Fe (Fe - фрагмент тяжелой цепи иммуноглобулинов) ингибировал цитолитическую активность клеток этой сублинии, что дало возможность, предположить, что она обусловлена Fas-L. Fas-L выделен из мембранной фракции клеток сублинии PC60-d10S. Позднее, Suda T. установлено, что белок обладает мощной цитотоксичностью в отношении Fas позитивных клеток. В последствие Nagata S. показано, что это интегральный белок мембраны, который проникая во внеклеточную среду и действует как растворимый цитокин и связываясь с рецептором запускает цепь передачи сигнала, приводящего к апоптозу. Установлено, что активация молекулярных механизмов программируемой гибели клеток у больных миокардитом с симптомами СН ассоциировалась с повышением Fas-L. Рост экспрессии рецепторов Fas/Apo-1 у больных ХСН сопровождается повышением индекса апоптоза, а концентрация проапоптотических лигандов (в том числе Fas-1) и в сыворотке крови и увеличением числа рецепторов на поверхности кардиомиоцитов.. Furtuno M.A. в 2003 г. показано, что нарушение белкового баланса и активация эффекторных апоптотических механизмов в кардиомиоцитах во многом определяет вариант ремоделирования миокарда и влияет на скорость прогрессирования ХСН.

Пути регуляции программированной гибели кардиомиоцитов в патогенезе развития и прогрессирования ХСН у больных с ишемической кардиопатией изучены недостаточно. Из единичных исследований известно, что оценка содержания белка апоптоз-опосредуемого фактора - sFas-L может рассматриваться в качестве предиктора стратификации риска развития ишемического ремоделирования ЛЖ и апоптоза миокарда, приводящих к неблагоприятному течению ХСН. В этой связи, для оптимизации патогенетического лечения и профилактики ишемической дисфункции сердца, лежащей в основе манифестации сердечной недостаточности, представляется настоятельно необходимой разработка новых, более эффективных медицинских технологий направленных на персонифицированную диагностику манифестации и прогрессирования ХСН у больных ИБС.

**Материал и методы.** При обращении у пациента ИБС забирается кровь для определения сыворотке содержания апоптоз-опосредуемого фактора - растворимого Fas-лиганда с помощью иммуноферментного метода.

Определение уровня sFas-L в сыворотке крови проводится методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA).

Используемый материал: сыворотка крови.

Приготовление образцов: перед исследованием 1 часть сыворотки разводится в 30 раз трис-буфером.

Ход определения:

подготовка микротитрационных стрипов;

добавление разведенного буфером материала в лунку микротитрационного стрипа и инкубация в течение 1 часа при комнатной температуре;

промывание;

добавление в лунку микротитрационного стрипа иммуноконъюгатов и инкубация в течение 1 часа при комнатной температуре;

промывание;

добавление раствора субстрата о-фенилдиамина/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>;

ровно через 3 минуты добавление соляной кислоты (1 моль/л);

чтение результатов на ИФА-анализаторе через 10-120 минут.

Специфические моноклональные антитела (СМА) к определяемому агенту (ОА) в избытке фиксированы на внутренней стенке ячейки микротитрационного планшета. В первой иммунореакции, свободный плазменный антиген ОА взаимодействует и образует комплекс с пристеночными моноклональными антителами. Затем присутствующие в тест-системе компоненты плазмы удаляются промыванием на промывателе микротитрационных микропланшет. Поскольку антиген имеет постоянную антигенную детерминанту, то добавление (в избытке) меченых пероксидазой антител к ОА, приводит к формированию сэндвич-комплексов (вторая иммунореакция), в которых антиген ОА закрыт антителами с обеих сторон. Число меченых пероксидазой антител, пропорционально количеству ОА, содержащемуся в исследуемом материале. Индикаторная реакция (детекция) запускается добавлением субстрата - о-фенил-диамина/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, который расщепляется пероксидазой фиксированного на внутренней стенке комплекса антитело-антиген-антитело, с

выделением хромогена (красящего вещества), определяемого фотометрически (на иммуноферментном фотометре с длиной волны 492 нм).

При выявлении у пациентов с ИБС уровня растворимого Fas-лиганда более 99,9 пг/мл прогнозируют неблагоприятное течение заболевания.

ROC-анализ показателей чувствительности и специфичности прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по значениям sFas-L выявил достаточно высокую прогностическую значимость данного маркера: ROC-Area±S.E. составила  $0,75 \pm 0,05$  (95%ДИ= $0,60-0,81$ ,  $p=0,0005$ ) (рисунок 1). Уровень sFas-L более 99,9 пг/мл позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность – 71%, специфичность – 65%) прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных ХСН (рисунок 1).

Предсказательная ценность данного способа неблагоприятного прогноза течения ХСН по определению в сыворотке крови растворимого Fas-лиганда убедительно продемонстрировала преимущества биохимического определения растворимого Fas-лиганда перед «традиционной» ультразвуковой диагностикой (ЭхоКГ) ХСН (рисунок 2). Площадь под кривой (ROC-Area±S.E.) для растворимого Fas-лиганда составила  $0,71 \pm 0,05$  (95%ДИ= $0,60-0,81$ ,  $p=0,0005$ ), превысив таковой показатель для ФВ ЛЖ - ROC-Area±S.E= $0,63 \pm 0,06$  (95%ДИ= $0,52-0,74$ ,  $p=0,0325$ ).

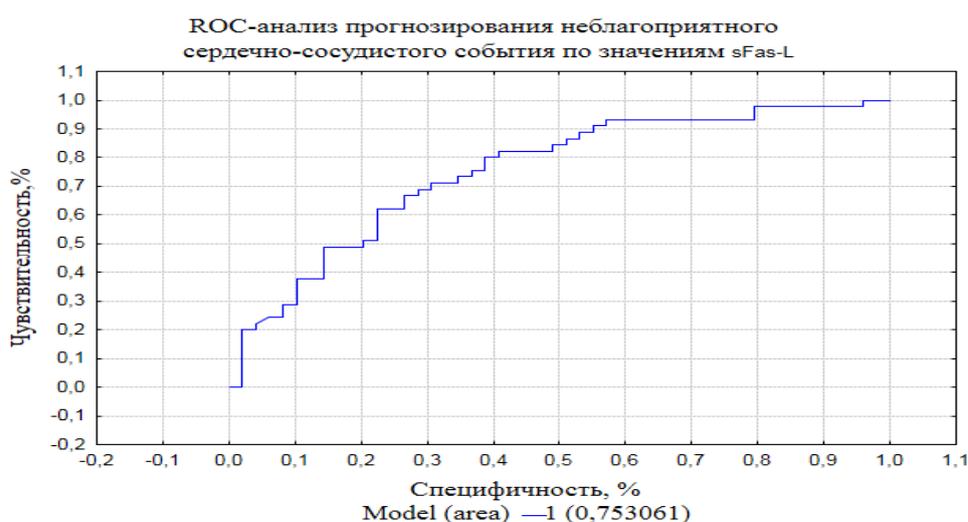


Рисунок 1 - ROC-кривая чувствительности и специфичности значений sFas-L в неблагоприятном прогнозе течения ХСН

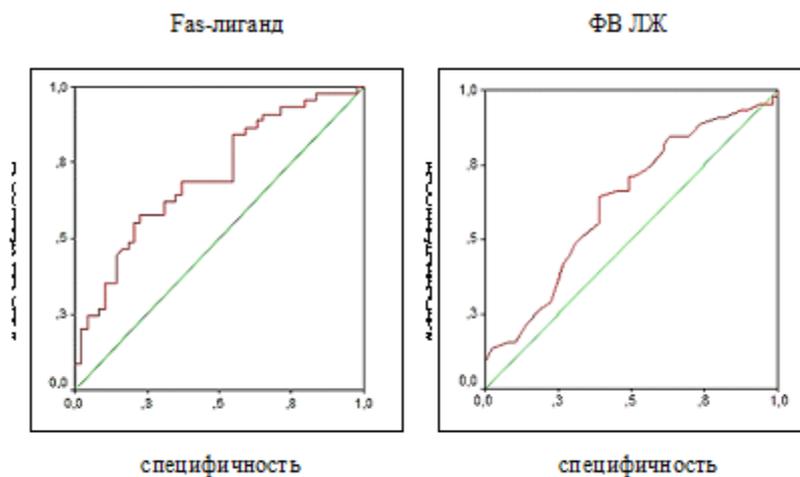


Рисунок 2 - Предсказательная ценность данного способа неблагоприятного прогноза течения ХСН по уровню Fas-лиганда и ФВ ЛЖ (ЭХОКГ).

**Заключение.** Установлено, что неблагоприятное течение ХСН у пациентов с ИБС, обусловленное апоптозом кардиомиоцитов и ремоделированием миокарда с явными нарушениями инотропной функции сердца, сопровождается повышенным (более 99,9 пг/мл) уровнем растворимого Fas-лиганда и имеет прогностическое значение. Внедрение и использование новой медицинской технологии «Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца по содержанию в крови одного из провоспалительных цитокинов - растворимого FAS-лиганда»:

1. Оценить персональный риск прогрессирования ХСН у больных ИБС еще на ранней стадии манифестации заболевания и назначить соответствующую патогенетическую профилактическую терапию, направленную на ингибирование процессов ишемического ремоделирования ЛЖ и апоптоза миокарда;
2. Повысить предсказательную ценность неблагоприятного прогноза течения ХСН;

3. Определить приоритетную группу больных ИБС для диспансерного наблюдения и оптимизации эффективных целевых профилактических мероприятий, направленных на профилактику развития ХСН и предотвращение у них исключительно высокой преждевременной смертности, что, в конечном итоге, позволит снизить затраты государства на лечение и профилактику социально-значимой патологии.

### **3.3 Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне хронической сердечной недостаточности**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по данным эпидемиологических исследований остается одной из ведущих причин преждевременной смертности населения России. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) является патофизиологической стартовой точкой развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), повышающей в последующем риск развития смерти в 2-3 раза, что в 30% случаев приводит к увеличению риска внезапной сердечной смерти у пациентов, перенесших ИМ, при этом риск развития мозговых инсультов возрастает в 3-4 раза, а у 50-65% больных сохраняется высокая степень риска прогрессирования ишемического и/или постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца (ЛЖ) с нарастанием симптомов ЛЖ-сердечной недостаточности. Это обосновывает необходимость разработки высокочувствительных и простых в применении способов прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий для своевременного выявления групп высокого риска с последующей коррекцией тактики лечения.

Изучению прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС на фоне ХСН посвящен ряд исследований, однако, прогностическое значение малоизвестного и недостаточно изученного биомаркера TIMP-1 в качестве независимого метаболического фактора баланса коллагенового матрикса и предиктора повышенной сердечно-сосудистой смертности при развитии ХСН представлены только в нескольких краткосрочных исследованиях. Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ являются протеинами, регулирующими баланс коллагена соединительнотканного матрикса, образуя высокоаффинные необратимые комплексы с металлопротеиназами, они тем самым нивелируют патологические влияния матриксных металлопротеиназ [1, 2]. Деградация миокардиального экстрацеллюлярного матрикса способствует ремоделированию ЛЖ, а протеолитической ферментативной системой, ответственной за деградацию миокардиального коллагена, являются матриксные металлопротеиназы (ММП). Им противодействуют ингибиторы ММП, которые связывают ММП, образуя высокоаффинные необратимые комплексы и, тем самым,

замедляют расщепление коллагена. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ–1 относится к сравнительно малоизвестным и недостаточно изученным биомаркерам патологии сердца. Согласно современным представлениям, при фиброзе тканей уровень ММП снижается, а уровень ингибиторов – возрастает; при разрушении коллагена, наоборот, содержание ММП увеличивается, а ингибиторов – снижается. В ряде исследований доказано повышение уровня ТИМП-1 при ряде патологических состояний, как то: артериальная гипертония, гипертрофическая кардиомиопатия, есть данные о ТИМП-1 как о предикторе смертности, в том числе кардиальной и смертности от всех причин, и риска повторного ИМ у больных с ИБС.

Взаимодействие между сердцем и артериальной системой, так называемое ССС, является ключевым фактором в сердечно-сосудистой деятельности. ССС описывает состояние насосной функции ЛЖ с анализом потери артериальной эластичности и повышения жесткости ЛЖ. Вычисление отношения эффективной артериальной эластичности ( $E_a$ ) к конечно-систолической эластичности ЛЖ ( $E_s$ ) производится на основе анализа кривой объем-давление ЛЖ. Экспериментальные модели показали, что максимальная работа ЛЖ происходит, когда отношение  $E_a/E_s$  близко к единице, в то время как максимальная эффективность отмечается при отношении  $E_a/E_s$ , приближенном к 0,5. При ХСН вследствие дисфункции ЛЖ ССС субоптимально, потому что  $E_s$  уменьшается, в то время как  $E_a$  увеличивается (увеличенное сопротивление и уменьшенная эластичность), и есть данные, что изменение ССС предшествует значимому нарушению насосной функции. Патогенетической основой развития ХСН в таких случаях является диастолическая дисфункция сердца с возрастанием давления наполнения ЛЖ за счет снижения эластичности (податливости) миокарда вследствие его фиброза, обусловленного увеличением массы волокон коллагена.

Нарушение миокардиально–артериальной жесткости следует учитывать и при назначении базовой терапии СН. У пациентов с данными изменениями наблюдается повышенная лабильность АД, повышенная чувствительность к изменению объема циркулирующей крови, а, следовательно, большая чувствительность к диуретикам и вазодилататорам [3, 4]

Учитывая пристальное внимание кардиологов к проблеме прогнозирования и ранней диагностики течения ХСН, учеными разрабатывались методики, направленные на решение данной проблемы. В частности, известен способ прогнозирования развития прогрессирования ХСН по эхокардиографическим и клиническим показателям пациента, заключающийся в том, что у пациента выявляют рубцовые изменения, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, легочной гипертензии, определяют функциональный класс ХСН, наличие анемии, учитывают регулярность терапии [5]. Выявленным факторам риска присваивают градации и устанавливают их числовые значения, после чего по оригинальной математической формуле определяют высокую или низкую вероятность прогрессирования ХСН. Вместе с тем, применение этой методики не позволяет оценить риск развития других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как то: повторные инфаркты, инсульты, сердечная смерть.

Также известен способ оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших инфаркт миокарда, с умеренной левожелудочковой сердечной недостаточностью, которые подверглись коронарному шунтированию, на 10-летний период после вмешательства, заключающийся в определении у пациентов после коронарного шунтирования наличия следующих факторов: табакокурение, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности плазмы крови выше 3,5 ммоль/л, триглицеридов выше 1,7 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л, многососудистого (трех и более) стенозирующее поражения коронарного русла, неполная реваскуляризация, низкая физической толерантность (менее 50 Вт), повышенный уровень конечно-диастолического давления левого желудочка (более 12 мм рт.ст.) [6]. Недостатком этого метода является его трудоемкость - большое количество факторов, определяемых для оценки риска, кроме того, данный способ применим только у пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда.

Внедрение разработанной новой медицинской технологии позволяет оценить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне ХСН посредством

определения в сыворотке крови содержания ТИМП-1 и расчета сердечно-сосудистого сопряжения по данным ЭХОКГ.

### **Методы исследования и результаты.**

Разработанный способ применяется у пациентов с ИБС, ассоциированной с ХСН II - IV ФК по NYHA после перенесенного ИМ давностью не менее 6 месяцев, получающих стандартную медикаментозную терапию в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2013 г).

У пациентов осуществляется забор крови и с помощью иммуноферментного метода определяется содержание сывороточного маркера фиброза ТИМП-1.

Ход определения ТИМП-1:

1. Предварительное разбавление образцов плазмы 1:100 буфером;
2. подготовка микротитрационных стрипов;
3. добавление стандартно разведенного буфером материала в лунку микротитрационных стрипов;
4. приготовление биотинового конъюгата и добавление его в лунки микротитрационных стрипов;
5. инкубация в течение 2 часов при комнатной температуре;
6. приготовление стрептавидина;
7. промывание;
8. добавление в лунку микротитрационного стрипа стрептавидина и инкубация в течение 1 часа при комнатной температуре;
9. промывание;
10. добавление однокомпонентного субстратного раствора на основе тетраметилбензидина;
11. инкубация при комнатной температуре в течение 10 минут без попадания прямых солнечных лучей;
12. добавление стоп-раствора в лунки микротитрационных стрипов;
13. чтение результатов на ИФА-анализаторе незамедлительно после добавления стоп-раствора.

Оценка ССС производится путем вычисления отношения эффективной артериальной эластичности ( $E_a$ ) к конечно-систолической эластичности ЛЖ ( $E_s$ ) на основе анализа кривой объем-давление ЛЖ:  $ССС = E_a/E_s$  по данным ЭХО КГ [7, 8].  $E_a$  - показатель эластического сопротивления артериальной системы, рассчитывается неинвазивно по эхокардиографическим показателям по формуле  $E_a = КСД/УО$ , где КСД – конечно-систолическое давление в ЛЖ, УО-ударный объем. КСД будет рассчитываться по формуле  $КСД = 0,9 \times САД$  [9], где САД-систолическое артериальное давление.  $E_s$  рассчитывается в упрощенном виде как  $КСД/КСО$  [10], где КСО - конечно-систолический объем. В окончательном варианте формула для определения ССС выглядит как:  $ССС = (КСД/УО)/(КСД/КСО) = КСО/УО$ .

Каких-либо негативных иммунных, коронарогенных или гемодинамических эффектов за период наблюдения не выявлено. При применении ROC-анализа показателей чувствительности и специфичности прогнозирования риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события по значениям ССС и уровня ТИМП-1 выявлено, что уровни показателей: ССС более 1,29 (чувствительность – 96,8%, специфичность – 46,7%) и ТИМП-1 более 242,8 пг/мл (чувствительность – 97,1%, специфичность – 61,1%) позволяют с наибольшей вероятностью прогнозировать наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне ХСН (рисунок 1). Так, площадь под кривой ( $AUC \pm S.E.$ ) для ССС составила  $0,692 \pm 0,09$  (95%ДИ 0,54-0,82,  $p=0,04$ ), для ТИМП-1  $0,832 \pm 0,06$  (95%ДИ 0,7-0,92,  $p < 0,0001$ ), что превышает подобные показатели для классических факторов риска.

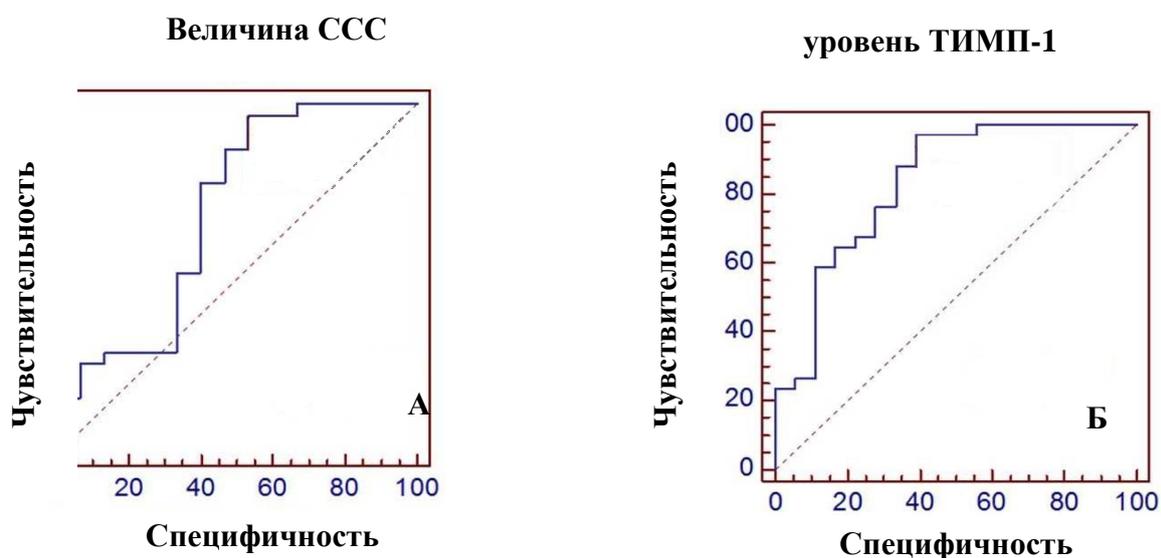


Рисунок 1 – Чувствительность и специфичность прогнозирования риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события (ROC-анализ) по: А - значениям сердечно-сосудистого сопротивления; Б - уровням тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1.

Следовательно, показатели  $ССС > 1,29$  и  $ТИМП-1 > 242,8$  нг/мл влияли на частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на этапах 12-месячного наблюдения у пациентов с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией ЛЖ, отягощенной ХСН.

Применение данной методики позволяет осуществлять объективную оценку тяжести заболевания и определять риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Обследовано 52 пациента (45 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 42 до 73 лет (в среднем возрасте  $61 \pm 1,8$  лет) с ИБС и ХСН II-IV ФК по NYHA. В начале исследования в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода определяли содержание сывороточного маркера фиброза ТИМП-1 и по данным ЭХО КГ рассчитывали сердечно-сосудистое сопротивление. С целью выявления возможности ассоциации содержания ТИМП-1 и уровня ССС с характером течения ХСН, больные были разделены по итогам годовичного наблюдения на 3 группы в зависимости от тяжести ХСН: в 1 группу ( $n=18$ ) вошли пациенты со II ФК ХСН, во 2-ю ( $n=23$ ) - с III ФК ХСН и в 3-ю – с IV ФК ХСН.

На каждого больного заполнялась специально разработанная клиническая карта. Все пациенты давали свое письменное информированное согласие для участия в исследовании. Состояние больных оценивали исходно и через 12 месяцев с анализом частоты наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включавших случаи развития повторных нефатальных ИМ, мозговых инсультов, прогрессирования ХСН, эпизодов эндоваскулярной коронарной реваскуляризации и АКШ. Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2010г) включавшую ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II,  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики, антиагреганты, при необходимости антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды, антикоагулянты

Результаты исследования уровня ТИМП-1 и показателей сердечно-сосудистого сопряжения в группах больных в зависимости от тяжести ХСН, а также частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за 12-месячный период проспективного наблюдения представлены в таблице 1. По данным анализа выявлено, что у больных ХСН показатели, характеризующие ССС и уровень ТИМП-1, возрастали по мере увеличения ФК заболевания и были статистически значимо выше по мере увеличения степени тяжести ХСН: во 2-ой и 3-ей группе, по сравнению с 1-ой. При применении ROC-анализа показателей чувствительности и специфичности прогнозирования риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события по значениям ССС и уровня ТИМП-1 выявлено, что уровни показателей: ССС более 1,29 (чувствительность – 96,8%, специфичность – 46,7%;) и ТИМП-1 более 242,8 пг/мл (чувствительность – 97,1%, специфичность – 61,1%;) позволяют с наибольшей вероятностью прогнозировать наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда на фоне ХСН. Так, площадь под кривой ( $AUC \pm S.E.$ ) для ССС составила  $0,692 \pm 0,09$  (95%ДИ 0,54-0,82,  $p=0,04$ ), для ТИМП-1  $0,832 \pm 0,06$  (95%ДИ 0,7-0,92,  $p<0,0001$ ), что превышает подобные показатели для классических факторов риска.

Таблица 1 – Уровень ТИМП-1, величина ССС и частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН (M±m).

Показатель	1-я группа, (n=18) II ФК ХСН	2-я группа, (n=23) III ФК ХСН	3-я группа, (n=11) IV ФК ХСН	P <sub>1-3</sub>
Ea, мм рт ст/мл	1,6±0,1	1,7±0,11	1,6±0,14	Нд
Es, мм рт ст/мл	1,4±0,2	0,92±0,06	0,7±0,08	0,001
ССС	1,6±0,19	2,1±0,14	2,3±0,15	0,001
ТИМП-1, нг/мл	234±5,4	638±27,7	1184±86,2	0,001
Частота наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, n (%)	7 (38,9%)	18 (78,3)	10 (90,9%)	0,006

В результате выявлено, что показатели ССС > 1,29 и ТИМП-1 > 242,8 нг/мл влияли на частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на этапах 12-месячного наблюдения у пациентов с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией ЛЖ, отягощенной ХСН.

**Заключение.** В результате проведенного исследования получены новые научные данные, свидетельствующие о важной роли ТИМП-1 патогенезе ХСН у больных ишемической этиологии. Установлено, что высокие значения ТИМП-1, сопряженные с повышенной миокардиально-артериальной жесткостью и повышенным уровнем NT-proBNP, ассоциируются с тяжелым течением ХСН и неудовлетворительным прогнозом. Установлено, что при выявлении уровня ТИМП-1 более 242,8 нг/мл и ССС более 1,29 риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оценивают как высокий.

Особенностью способа, полученного в настоящем исследовании, является более высокая точность, простой и удобный алгоритм диагностики ХСН у пациентов с ИБС, по сравнению с классическими конвенционными факторами риска. Кроме того, способ определения сердечно-сосудистого сопряжения достаточно прост и не требует

дополнительного обследования - показатель рассчитывается с использованием эхокардиографических показателей, включенных в стандартные алгоритмы исследований, а финансовые затраты, требуемые на исследование уровня содержания ТИМП-1 методом иммуноферментного анализа, не столь велики.

Внедрение разработанной новой медицинской технологии позволяет с достаточной точностью выявить группу высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС для диспансерного наблюдения, оценить персональный риск прогрессирования ХСН у больных ИБС с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда еще на ранней стадии манифестации заболевания и своевременно корректировать тактику лечения. В конечном итоге это позволяет обеспечить снижение экономических затрат на профилактику и лечение социально значимой сердечно-сосудистой патологии.

## **РАЗДЕЛ 4. Персонализированные подходы к проведению эндоваскулярных вмешательств с использованием стандартных и новых технологий**

### **4.1 Технология количественной оценки фильтрационной и эвакуаторной функции почек по данным динамической магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастированием**

Медицинская технология может быть использована в медицинских учреждениях, диагностических центрах, стационарах и клиниках, использующих в своей работе низкопольные и высокопольные магнитно-резонансные томографы зарубежного или отечественного производства для оценки функционального состояния паренхимы почек.

Известен способ оценки функционального состояния почек с использованием контрастных препаратов в магнитно-резонансных исследованиях на сверхпроводящих магнитах, который основан на том, что после внутривенного введения контрастных препаратов, используемых в магнитно-резонансной томографии, производится серия послыных снимков во фронтальных или аксиальных сечениях через равные промежутки времени. При этом оценивается динамика прохождения контрастного препарата через корковый и мозговой слои почек, их экскреторная и эвакуаторная функция. По асимметрии скорости прохождения контрастного препарата через почки оценивается степень вовлечения в процесс коркового и мозгового вещества, симметричность прохождения через указанные слои паренхимы контраста. В зависимости от скорости прохождения контраста, симметричности контрастирования, накопления и выведения контраста судят об их функциональном состоянии и степени вовлечения в патологический процесс. Данный способ является наиболее близким к предлагаемому по технической сущности и достигаемому результату и выбран в качестве прототипа. Однако данный способ отработан и применим лишь на сверхпроводящих томографах, то есть томографах, имеющих высокую напряженность магнитного поля, как правило, превышающую 1 Тл и обладающих, в связи с этим, достаточным МР-сигналом и быстроедействием.

Недостатком данного способа для низкопольных томографов является невозможность с достаточной точностью провести исследование функции почек из-за фактора времени, поскольку для получения изображения в одной плоскости сечения требуется от 8 до 14 мин. Это приводит к тому, что введенный контрастный препарат за данный период времени уже проходит корковую и мозговую фазы и начинает концентрироваться в лоханочном сегменте почки. Теряется весь смысл функционального исследования, так как нет возможности оценить динамические показатели. Кроме того, длительное время исследования из-за слабого магнитно-резонансного сигнала и артефакты от дыхательных движений, возникающие во время исследования, приводят к нечеткости изображения почек.

**Цель изобретения**, лежащего в основе медицинской технологии - повышение точности способа. Поставленная цель достигается техническим решением, представляющим собой способ исследования функции почек на низкопольном магнитно-резонансном томографе с использованием контрастных препаратов ("Magnevist" фирмы Schering, либо "Omniskan" фирмы Nycomed) и нового магнитно-резонансного протокола исследования почек.

Исследование проводят с задержкой дыхания на фазе вдоха, при этом задают следующие параметры исследования: время повторения интервала (time repetition, TR) - 61 мс, время эхо (time echo, TE) = 9 мс, количество срезов (No. Slices) - 2, при толщине среза (Thickness slices) = 7 мм, углу наклона (flip angle) = 60°, количество сбора данных (No. Acquisition) - 1-2. При этом время получения одного изображения в одной плоскости составляет от 10 до 19 с. Для охвата периода прохождения контрастного препарата через почки число повторений данного протокола исследования должно быть не менее 30.

Новым в предлагаемом способе является использование задержки дыхания на вдохе и параметры, которые задают дополнительно к стандартному магнитно-резонансному протоколу.

Таким образом, в предлагаемом авторами способе решаются две задачи: первая - на задержке дыхания и подобранных параметрах получения изображения отсутствуют артефакты от движения диафрагмы, что позволяет четче характеризовать анатомо-топографическую структуру почек, и вторая – серия изображений получается каждые 10-

19 с, что позволяет при 30 кратном их повторении оценить функциональную составляющую почек во времени, то есть повысить точность способа.

Исходя из закономерностей теории магнитного резонанса, изменение параметров предлагаемым автором способом позволяет сократить время получения изображения с 8 мин в стандартном протоколе до 10 с в предлагаемом варианте, либо 19 с, если время сбора данных равно 2. Указанные изменения позволяют проводить исследования уже с фазовой задержкой дыхания. Сильный сигнал, неподвижность диафрагмы при задержке дыхания способствует получению хорошего изображения у пациента. Далее, чтобы охватить весь промежуток времени, связанный с прохождением контраста через паренхиму почек, необходимо, чтобы данный протокол исследования повторялся не менее 30 раз, что охватит период ( $19 \text{ с} \times 30 = 570 \text{ с}$ , или 9,5 мин). На практике, с учетом подаваемых команд пациенту на задержку дыхания ("Вдох - Выдох - Вдох - Не дышать"), он занимает 12-20 мин, т.е. период времени, вполне достаточный для прохождения контраста через паренхиму почек. Получаемые при этом каждые 19 с изображения отражают динамику прохождения контраста через почки.

Порядок проведения процедуры имеет следующие отличительные признаки. После стандартной укладки больного на спину и запуска протокола ориентировки проводят обычную поисковую программу локализера с целью определения места расположения почек. Выбрав аксиальное сечение на уровне ворот почки, производят томографию во фронтальной плоскости с задержкой дыхания на фазе вдоха, для чего, после того как задали измененные параметры протокола исследования, подают команду "Вдох - Выдох - Вдох - Не дышать!" и запускают программу. После получения изображения во фронтальной плоскости загружают протокол с заданными параметрами, задают число повторений протокола 30 и внутривенно быстро вводят контрастный препарат - в данном случае Магневист из расчета 0,2 мл

на кг веса тела. После чего запускают всю заданную серию исследований на фазе вдоха кнопкой "Start". После прохождения одного 10 с протокола подают команду "дышим обычно", делают паузу 10 с и подают вновь команду "Вдох - Выдох - Вдох - Не дышать!" и опять запускают протокол исследования с подобранными параметрами. Цикл данных команд и протоколов исследования повторяют в избранной плоскости сечения.

Затем для необходимых в конкретном исследовании зон почечной коры строят кривую зависимости «Интенсивность сигнала изображения МРТ – Время» и по номограмме определяют актуальную величину скорости удельной клубочковой фильтрации – СКФудельн, как мл/мин/куб.см ткани почки..Суммарная СКФ определяется как  $СКФ = СКФудельн * (Объем почечной ткани)$ . Объем почки может быть определен с помощью ультразвукового или МРТ-исследования независимо.

Таким образом, на основании полученных данных функциональной магнитно-резонансной томографии, проведенной по способу, предложенному авторами, с учетом изменения протокола исследования и параметров получения изображения, а также самой методики получения данных, можно убедительно говорить о значительном повышении точности способа диагностики.

Данный способ может быть использован во всех медицинских центрах, имеющих в своем распоряжении высокопольные и низкопольные магнитно-резонансные томографы, где данный протокол просто может быть перенесен для использования.

### **Методика проведения медицинской технологии**

Последовательность осуществления медицинской технологии

1. Размещение пациента на диагностическом столе МР-томографа, следуя конструктивными требованиями конкретной МР-томографической установки.
2. Запуск протокола ориентировки локалайзер с целью определения места расположения почек
3. Задаются следующие параметры исследования: время повторения интервала (time repetition, TR) - 61 мс, время эхо (time echo, TE) = 9 мс, количество срезов (No. Slices) - 2, при толщине среза (Thickness slices) = 7 мм, углу наклона (flip angle) = 60°, количество сбора данных (No. Acquisition) - 1-2.
4. Выбор аксиального сечения на уровне ворот почки, проведение томографии во фронтальной плоскости с задержкой дыхания на фазе вдоха
5. После получения изображения во фронтальной плоскости, загружается протокол с заданными параметрами, число повторений протокола 30 и внутривенно быстро вводится контрастный препарат.

6. После чего запускают всю заданную серию исследований на фазе вдоха кнопкой "Start". После прохождения одного 10 с протокола подают команду "дышим обычно", делают паузу 10 с и подают вновь команду "Вдох - Выдох - Вдох - Не дышать!" и опять запускают протокол исследования с подобранными параметрами. Цикл данных команд и протоколов исследования повторяют в избранной плоскости сечения.
7. Затем для необходимых в конкретном исследовании зон почечной коры строят кривую зависимости «Интенсивность сигнала изображения МРТ – Время» и по номограмме определяют актуальную величину скорости удельной клубочковой фильтрации – СКФудельн, как мл/мин/куб.см ткани почки. Суммарная СКФ определяется как  $СКФ = СКФ_{удельн} * (\text{Объем почечной ткани})$ . Объем почки может быть определен с помощью ультразвукового или МРТ-исследования независимо.

**Заключение.** На основании полученных данных функциональной магнитно-резонансной томографии, проведенной по способу, предложенному авторами, с учетом изменения протокола исследования и параметров получения изображения, а также самой методики получения данных, можно убедительно говорить о значительном повышении точности способа диагностики.

Данный способ может быть использован во всех медицинских центрах, имеющих в своем распоряжении высокопольные и низкопольные магнитно-резонансные томографы, где данный протокол просто может быть перенесен для использования.

## 4.2 Технология оценки воздействия рентгеноконтрастных препаратов на функцию почек

За последнее время в связи с ростом распространенности сердечно-сосудистой патологии отмечается увеличение числа современных интервенционных процедур обследования и лечения больных кардиологического профиля (коронароангиография, эндоваскулярная ангиопластика). При этом указанные вмешательства с использованием рентгеноконтрастных средств, к сожалению, непосредственно приводят к увеличению частоты развития острой почечной недостаточности [1, 2]. Контраст-индуцированная дисфункция почек (КИДП) по частоте встречаемости занимает третье место после сердечно-сосудистых и аллергических осложнений [3]. Дисфункция почек является частым осложнением первичной коронарной ангиопластики даже у пациентов с исходно нормальной функцией почек [4], при этом она ассоциирована с более высокой внутригоспитальной смертностью и клиническими осложнениями.

Частота развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН), по данным нескольких проспективных исследований, варьирует от 12 до 27% [5, 6]. Эти расхождения могут быть обусловлены использованием различных подходов к диагностике поражения почек, определению почечной недостаточности, различиями в выборках пациентов, видах радиологических процедур и наличием других возможных причин нарушения функции почек [7, 8].

В настоящее время наиболее распространенным методом диагностики КИН и оценки степени ее выраженности является определение уровня сывороточного креатинина (СКр) и/или его клиренса, отражающего, по мнению многих исследователей, СКФ [9, 10]. Однако хорошо известно, что снижение ренальной функции на начальных этапах почечной недостаточности может происходить без изменений концентрации СКр [9]. Изменения уровня креатинина становятся наиболее показательными, а взаимосвязь между снижением СКФ и подъемом СКр становится более достоверной при выраженном снижении почечной функции (СКФ < 25 мл/мин), либо после снижения СКФ не менее чем на 50% от уровня нормы [9, 11]. Кроме того, значения СКФ, рассчитанные по клиренсу креатинина, не являются достаточно точными, т.к. уровень сывороточного креатинина определяется не только его клубочковой фильтрацией, но и канальцевой секрецией [12]. Следует учитывать и тот факт, что на концентрацию креатинина в сыворотке крови,

наряду с функциональной активностью почек, влияют многие неренальные факторы [13, 14]. Следовательно, креатинин не является идеальным маркером для измерения СКФ [15].

Радионуклидная реносцинтиграфия позволяет уже на самых ранних стадиях развития почечной недостаточности, когда еще отсутствуют какие-либо клинические и/или биохимические проявления, диагностировать ренальную дисфункцию. Преимуществом нефросцинтиграфии является то, что она позволяет оценить степень выраженности и уровень поражения ренальных функций [16].

Областью повышенного интереса остаются исследования, направленные на сравнение различных рентгеноконтрастных средств (РКС) в отношении их способности вызывать нефропатию. Анализируя результаты сравнительных исследований, можно отметить разницу в частоте развития КИН по данным разных авторов [17-19]. Так, КИН отмечена в 27-40% случаев при использовании ионных мономеров (высокоосмолярные КС); 6-26% - неионных мономеров и ионных димеров (низкоосмолярные КС) и в 3-33% - под действием неионных димеров (изоосмолярные КС).

Анализ литературных данных указывает на неоднозначность полученных результатов в отношении частоты развития КИН и влияния различных по физико-химическим характеристикам РКС на функциональную активность почек. Также на данный момент не разработан универсальный метод диагностики КИН и интерпретации полученных результатов, особенно при наличии незначительных изменений функции почек под влиянием контрастного агента. В литературе отсутствуют сведения об использовании скинтиграфических методов для оценки нефротоксического действия РКС при проведении рентгеноконтрастных процедур.

Таким образом, все вышеперечисленное и послужило поводом для разработки данной медицинской технологии.

В настоящее время в клинической практике имеет место проблема ранней диагностики контраст-индуцированной дисфункции почек, что связано с отсутствием единого подхода к определению наличия и тяжести нарушения функции почек под влиянием контрастного агента. Таким образом, поиск и внедрение в клиническую практику неинвазивной диагностической технологии, позволяющей обнаружить повреждение почек на самых ранних стадиях, является актуальным направлением практической медицины.

Одним из способов решения данной проблемы может стать использование метода радионуклидной реносцинтиграфии, которая позволяет уже на самых ранних стадиях развития повреждения почек, когда еще отсутствуют какие-либо клинические и/или биохимические проявления, диагностировать ренальную дисфункцию. Преимуществом нефросцинтиграфии является то, что она позволяет диагностировать степень выраженности и уровень поражения ренальных функций.

Радионуклидные методы исследования дают возможность оценить не только клубочковую фильтрацию, но и канальцевую секрецию, уродинамику, состояние паренхимы и кровоснабжение почек, топографию всего органа и отдельных его участков [16].

**Методика динамической реносцинтиграфии.** В качестве радиофармпрепарата для динамической реносцинтиграфии (ДРСГ) использовали  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА (меченный технецием-99m  $\text{CaNa}_3$ -диэтилентриаминопентаацетат). Выбор данного радиофармпрепарата (РФП) обусловлен его способностью к быстрому выведению из системного кровотока путем клубочковой фильтрации. Приготовление  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА осуществляли в асептических условиях путем добавления во флакон с реагентом 4-5 мл элюата  $^{99m}\text{Tc}$ . При необходимости элюат предварительно разводят изотоническим раствором хлористого натрия до требуемой объемной активности.

Исследование проводили в положении пациента сидя или лежа спиной к детектору гамма-гаммеры, чтобы в поле зрения попадали сердце и почки. Радиофармпрепарат вводили внутривенно в дозе 37-55 мБк (1,0 -1,5 мКи) и объеме до 1-1,5 мл. Запись продолжалась в течение 20 мин в режиме 1 кадр/мин. Для расчета СКФ проводили дополнительную запись еще двух кадров длительностью 10-60 сек каждый: первым кадром записывали активность шприца до РФП пациенту, а последним – активность шприца после инъекции.

Радионуклидную реносцинтиграфию с  $^{99m}\text{Tc}$ -пентатехом проводили дважды: до и через 2-3 дня после процедуры с введением пациенту рентгеноконтрастного соединения. Результатом ДРСГ является получение серии сцинтиграмм с изображением почек в различные временные интервалы. По нативным сцинтифото выбирали зоны интереса с области обеих почек, сердца и фона, по которым строили кривые «активность-время».

Затем проводили количественный анализ кривых «активность-время» с области обеих почек и сердца с расчетом параметров фильтрационной и эвакуаторной функции почек:

- Клиренс крови (мин) – период полуочищения крови от РФП;
- СКФ (мл/мин) – скорость клубочковой фильтрации (суммарная и отдельно для каждой из почек);
- $T_{1/2}$  (мин) - период полувыведения индикатора из почек (отдельно для левой и правой почек).

Исходя из величины изменений скорости клубочковой фильтрации и периода полувыведения радиофармпрепарата из почек, определяли наличие и степень нарушения фильтрационной и эвакуаторной активности почек как «незначительное», «умеренное» или «выраженное».

**Статистическая обработка данных.** Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ «STATISTICA 6.0» с использованием описательной статистики (Descriptive statistics). Для оценки достоверности различий зависимых выборок использовали непараметрические критерии Вилкоксона и Sign-теста для парных измерений. Для выявления корреляционных связей в полученных данных использовали коэффициент корреляции Спирмена. Изменения считались значимыми при достоверности  $p < 0,05$ .

**Результаты.** По разрабатываемой методике обследован 61 пациент в возрасте от 40 до 69 лет (57 мужчин и 4 женщины, средний возраст  $55,04 \pm 0,94$  лет). Все больные имели основной диагноз: ишемическая болезнь сердца (ИБС) 1-3 функциональных классов. Всем пациентам в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения была выполнена рентгеноконтрастная селективная коронароангиография (КВГ) по методу Judkins: с целью верификации основного диагноза КВГ была выполнена 21 пациенту; 12 больным – для оценки проходимости шунтов и/или стентов (контрольная КВГ) и 28 пациентам – для уточнения степени и локализации стенозов коронарных артерий перед оперативным лечением ИБС. В качестве рентгеноконтрастного средства был использован низкоосмолярный неионный мономер.

Проведенные нами исследования функциональной активности почек методом ДРСГ показали, что исходно, до коронарографической процедуры, нарушений функциональной активности почек не было выявлено у 11 пациентов. Снижение скорости клубочковой фильтрации одной или обеих почек, в той или иной степени, было выявлено у 38 пациентов. При этом хронические заболевания почек в анамнезе имели только 15 человек (25%). Кроме последних, еще 6 пациентов исходно имели выраженную почечную дисфункцию (снижение СКФ одной или обеих почек более чем на 30% от нормального уровня), не выявленную с помощью других методов обследования (рисунок 1).



Рисунок 1 - Исходное состояние фильтрационной функции почек у обследованных пациентов.

После КВГ у обследованных пациентов наблюдалась отрицательная динамика параметров, отражающих фильтрационную активность почек. Так, имело место достоверное уменьшение средних значений общей СКФ в сочетании с замедлением клиренса крови (таблица 1, рисунок 2 а, б).

Таблица 1 - Сцинтиграфические показатели функциональной активности почек у пациентов

до и после рентгеноконтрастной коронаровентрикулографии

Показатели		До ангиографии	После ангиографии
СКФ	общая	109,64 ± 1,71	100,52 ± 1,99 <b>p = 0,01</b>

(мл/мин)		
Клиренс крови (мин)	19,49 ± 0,46	21,13 ± 0,71 <b>p = 0,01</b>
СКФ лев. (мл/мин)	50,18 ± 2,70	46,91 ± 1,51
СКФ пр. (мл/мин)	59,46 ± 1,78	53,25 ± 1,91 <b>p = 0,03</b>
T <sub>1/2</sub> лев. (мин)	14,09 ± 0,86	18,58 ± 2,13 <b>p = 0,03</b>
T <sub>1/2</sub> прав. (мин)	15,85 ± 1,38	22,40 ± 4,47 <b>p = 0,03</b>

Примечания - СКФ – скорость клубочковой фильтрации; T<sub>1/2</sub> – период полувыведения индикатора из чашечно-лоханочной системы; p – достоверность различий по отношению к исходному значению

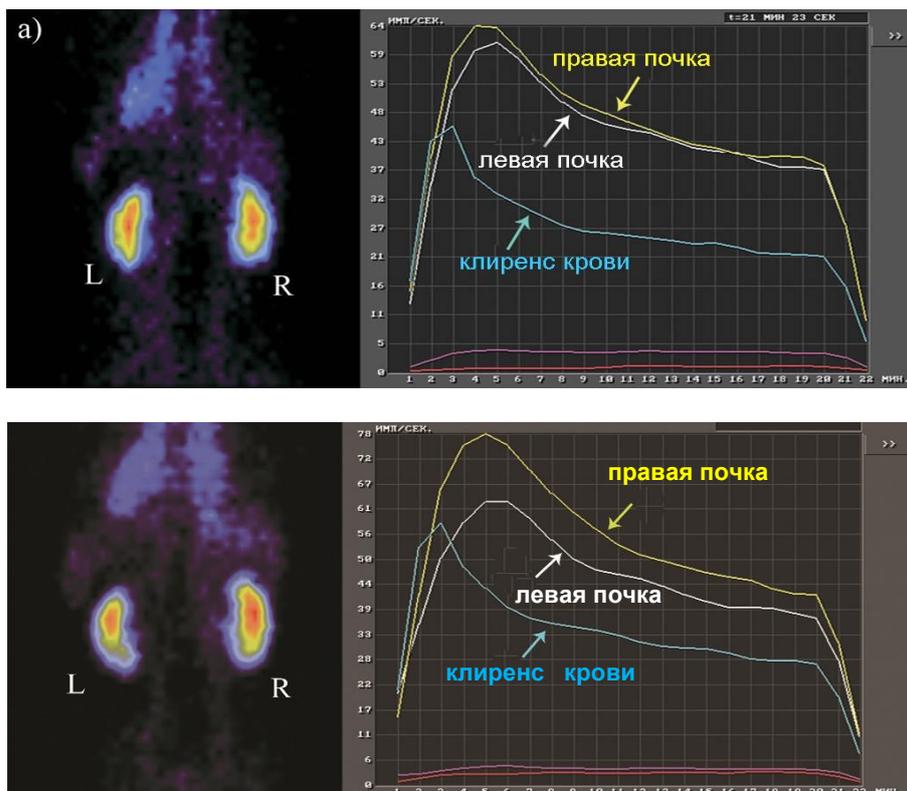


Рисунок 2 а, б - Результаты радионуклидной реносцинтиграфии пациента до (а) и после (б) коронарорентрикулографии (КВГ): по сравнению с исходными данными в ранние сроки после КВГ наблюдается снижение фильтрационной функции левой почки.

Частота нарушений СКФ по степени выраженности представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 - Степень выраженности нарушений скорости клубочковой фильтрации (% случаев).

Как следует из таблицы 1, у обследованных больных наблюдалось достоверное увеличение средней величины  $T_{1/2}$  левой и правой почек - показателя, отражающего скорость выведения индикатора из чашечно-лоханочной системы (рисунке 4 а, б и рисунке 5).

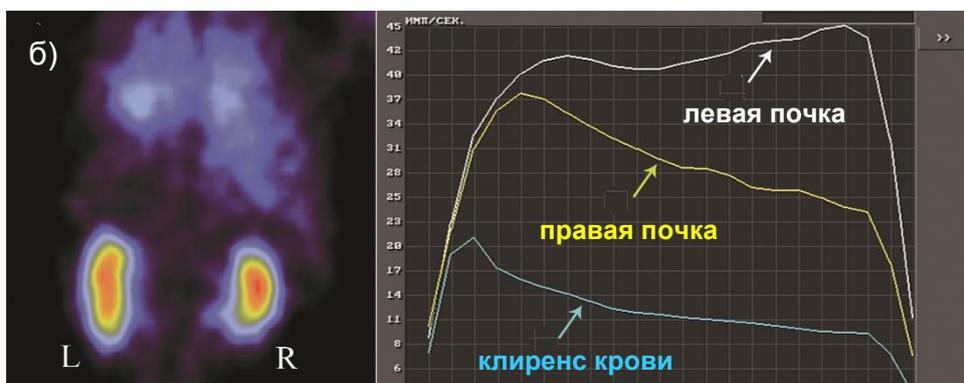
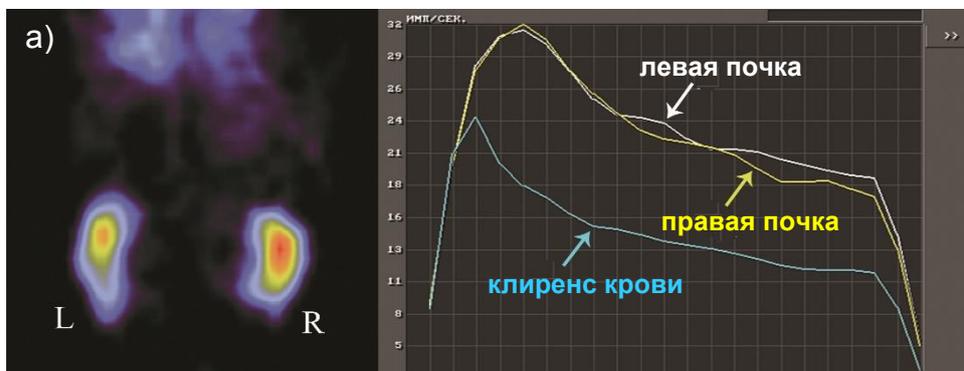


Рисунок 4 а, б - Результаты радионуклидной реносцинтиграфии пациента до (а) и после (б) рентгеноконтрастной процедуры: выраженное нарушение эвакуаторной функции левой почки через 48 час после КВГ по сравнению с исходными данными.



Рисунок 5 - Степень выраженности нарушений эвакуаторной функции со стороны чашечно-лоханочной системы почек (% случаев).

**Заключение.** Двукратное проведение радионуклидной реносцинтиграфии по стандартному протоколу с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА ( $^{99m}\text{Tc}$ -пентатех) до и через 2-3 дня после рентгеноконтрастной процедуры у больных ИБС позволяет выявить ранние признаки развития контраст-индуцированной дисфункции почек. Снижение скорости клубочковой фильтрации на величины менее 15%, от 15% до 30% и свыше 30% от исходного значения свидетельствует, соответственно, о незначительном, умеренном или выраженном нарушении фильтрационной функции почек.

Увеличение периода полувыведения радиофармпрепарата менее 6 мин от исходных величин оценивают как незначительное нарушение эвакуаторной функции почек, от 6 до 15 мин как умеренное нарушение и более 15 мин как выраженное нарушение эвакуаторной функции почек.

При подозрении на риск развития контраст-индуцированной дисфункции почек, наряду с определением биохимических показателей, рекомендуется проведение пациенту радионуклидной реносцинтиграфии с расчетом скорости клубочковой фильтрации до и после рентгеноконтрастной процедуры.

Результаты работы позволяют повысить качественный уровень диагностического процесса, что отразится на обоснованном и более своевременном лечении пациентов кардиологического и кардиохирургического профиля.

#### **4.3 Способ профилактики развития постперикардотомного синдрома у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию**

Постперикардотомный синдром (ПКТС) является наиболее частым осложнением операций на открытом сердце и встречается по данным зарубежных авторов в 10-40% случаев, по данным различных российских клиник - в 16-68% [1, 2]. Несмотря на то, что частота серьезных осложнений, таких как тампонада сердца, констриктивный перикардит и ранняя окклюзия шунтов сравнительно невысока, даже благоприятное течение ПКТС значительно увеличивает время послеоперационной реабилитации пациента.

В России до недавнего времени отсутствовали рекомендации, а соответственно, и единая тактика по ведению пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию. В настоящее время известен способ лечения ПКТС в соответствии с практическими рекомендациями Европейского общества кардиологов с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикостероидных средств (ГКС) и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в полных терапевтических дозах для профилактики тромбоэмболических осложнений, но его недостатком является большое количество побочных эффектов, обусловленных применением неселективных ингибиторов циклооксигеназы, что приводит к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов и увеличивает риск развития тромбоза шунтов [3]. Применение ГКС также довольно небезопасно и влечет за собой такие неприятные последствия, как плохое заживление послеоперационной раны, развитие и усугубление метаболических нарушений, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, понижение сопротивляемости организма к инфекциям, гиперкоагуляцию с риском тромбоза [4].

При этом фармакологической стратегии с доказанной эффективностью для профилактики развития ПКТС в настоящее время не существует: имеются противоречивые и неоднозначные данные о превентивном назначении НПВП и ГКС, использование НПВП совместно с колхицином не привело к снижению риска развития осложнения [5, 6]. В исследовании COPPS, в ходе которого оценивался эффект терапии колхицином без НПВП в качестве первичной профилактики ПКТС, получены обнадеживающие результаты, которые, тем не менее, требуют дальнейшего подтверждения. В этой связи становится очевидной потребность в разработке высокоэффективных программ реабилитации пациентов, подвергшихся реваскуляризации миокарда.

Внедрение разработанной новой медицинской технологии «Способ профилактики развития постперикардотомного синдрома у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию» позволит оптимизировать методику послеоперационного ведения пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию, что приведет к сокращению сроков госпитализации за счет снижения риска развития послеоперационных плевритов и перикардитов и других послеоперационных осложнений.

### **Методы исследования и результаты**

Показания метод применяется в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ИБС, перенесших хирургическое вмешательство на сердце (аорто-, маммарокоронарное шунтирование). Противопоказания: Абсолютные противопоказания: повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, фраксипарину, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины; активное большое кровотечение; неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- и гепарин-индуцированная тромбоцитопения; геморрагический инсульт, индивидуальная непереносимость компонентов препарата циклоферон, декомпенсированный цирроз печени.

2.1 Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего оборудования и расходного материала:

2.1.1 Оборудование: не требуется.

2.1.2 Расходный материал: не требуется.

2.1.3 Список используемых лекарственных препаратов: на фоне стандартной базовой терапии (аспирин, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины, антибиотики) назначаются

1. Циклоферон, № Р N001049/02, 2007-12-12. ПОЛИСАН (Россия)
2. Фраксипарин, № П N015872/01, 2009-06-18. GlaxoSmithKline (Франция)
3. Клексан-1мг/кг, № П N014462/01, 2008-09-18. Sanofi-Aventis France (Франция)

2.2 Последовательность осуществления медицинской технологии

Способ профилактики развития постперикардотомного синдрома у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию заключается в назначении лечебных доз низкомолекулярных гепаринов (фраксипарин 86 анти-Ха МЕ/кг, клексан-1мг/кг) и противовоспалительной терапии по разработанной теме.

В качестве противовоспалительного препарата назначают индуктор эндогенного интерферона – циклоферон 0,15 г по схеме:

- за сутки до оперативного вмешательства - 2 таблетки циклоферона,
- на следующий день после оперативного вмешательства - 2 таблетки,
- следующие приемы препарата:
  - на 2, 4, 6 день после КШ утром по 2 таблетки,
  - с 7-го дня до 1 месяца после оперативного вмешательства (9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 сутки) - через 2 дня на третий по 2 таблетки.

Для выполнения поставленной задачи обследовано 48 пациентов, подвергшихся КШ в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии: всем им выполнялось маммакоронарное шунтирование с аортокоронарным шунтированием 1-3 артерий без аневризмэктомии и протезирования клапанов. В анализе учитывались время ИК и факт периоперационного переливания крови, как фактора, в значительной мере способствующего развитию ПКТС (таблица 1).

В послеоперационном периоде все они получали стандартную базовую терапию (аспирин, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, статины), антибиотики для профилактики медиастенита/периоперативных инфекций. Больные были разделены на следующие группы в зависимости от применения препарата для лечения ПКТС: 1 группа (n=21) - НПВС; 2 группа (n=27) - циклоферон. Для оценки полученного врачом клинического эффекта при использовании данной медицинской технологии в практической деятельности для оценки количества выпота использовалось эхокардиографическое исследование плевральных полостей.

Таблица 1 – Клинические характеристики пациентов и полученные результаты анализа

Показатель	Группы больных	
	1 группа	2 группа
Всего, n (%)	21	27
Мужчины, n	17	23(85,2%)

Возраст, лет (M±m)	59,7±6,2	58,9±8
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	21 (100%)	27 (100%)
СД 2 типа, частота n	5 (23,8%)	7 (25,9,%)
ФВ ЛЖ, %	60,2±9,6	60,1±9
КДО, мл	108,2±31, 8	116±23,5
КСО, мл	46,2±23,5	46,7±12,7
Время ИК, мин	95,7±33,7	104,2±24, 1
Периоперационное переливание элементов крови, частота	9 (42,9%)	6 (22,2%)
Перикардит*, частота n	5 (23,8%)	3(11,1%)
Плевральная пункция, частота n	10 (47,6%)	5 (18,5%)
Повторные плевральные пункции (≥2 раз), частота n	4 (19%)	2 (7,4%)
Применение ГКС, n	11 (52,4%)	3 (11,1%)
Швы удалены, сутки	14,4±1,8	12,4±1,8
Выписка, сутки	23,2±8,6	16,5±5,6

Примечание – Здесь и ниже в таблицах: \* - во всех случаях перикардит развивался без тампонады сердца. СД – сахарный диабет; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО - конечно-диастолический объем, КСО - конечно-систолический объем, ИК - искусственное кровообращение.

Аналізу были подвергнуты такие показатели, как частота послеоперационных плевритов, перикардитов, количество плевральных пункций, в том числе повторных, частота вынужденного применения ГКС, количество проведенных пациентом в клинике койко-дней. Пункция проводилась при наличии 300 и более мл жидкости по данным ЭХОКГ. Выписка пациента из клиники происходила лишь в случае полного отсутствия необходимости в

стационарном наблюдении кардиолога. Для проведения статистической обработки фактического материала использовали статистический пакет Statistica 10 (Statsoft, США).

В 1-й группе (стандартное лечение) отмечалось большее число осложнений – в 47% требовались плевральные пункции (у 10 пациентов, при этом 4 пациентам пункции проводились 2 и более раз), перикардит развился в 23,8% случаев (у 5 пациентов).

Во 2-й группе (применение циклоферона) частота плевральных пункций составила 18,5% (5 пациентов, 2 из которых нуждались в повторном пунктировании), частота развития перикардита также была ниже - 11,1% (3 пациента). В данной группе реже возникала необходимость в применении ГКС по сравнению с группой 1 (11,1% против 52,4% соответственно), наблюдалось более раннее удаление швов и значимо меньшая продолжительность госпитализации.

В соответствии с рекомендациями ESC по профилактике тромбоэмболических осложнений пациенты 2-й группы были включены в 2 подгруппы: в одной подгруппе (n=14) применялся циклоферон без назначения НПВП, антикоагулянтная терапия проводилась поддерживающей дозой НМГ; другая подгруппа (n=13) также получала циклоферон без НПВП, однако антикоагулянтная терапия проводилась полной лечебной дозой НМГ (таблица 2, таблица 3).

Таблица 2 – Характеристики пациентов в зависимости от антикоагулянтной терапии

Показатель	Группы больных		
	1 группа	2а группа	2б группа
Всего, n (%)	21	14	13
Мужчины, n	17	11 (78,6%)	12 (92,3%)
Возраст, лет (M±m)	59,7±6,2	59,7±8	58,1±8,3
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	21 (100)	14 (100)	13(100)
СД 2 типа, частота n	5 (23,8%)	4 (28,%)	3 (23,1%)
ФВ ЛЖ, %	60,2±9,6	62,5±4,9	61,7±4
КДО, мл	108,2±31,8	107,3±2,4	126,3±18,9

КСО, мл	46,2±23,5	43,4±12,1	50,4±12,7
Время ИК, мин	95,7±33,7	105±19,9	103,3±29,1
Периоперационное переливание пациентов крови, частота n	9 (42,9%)	3 (21,4%)	3 (23,1%)
Перикардит*, частота n	5 (23,8%)	2 (14,3%)	1 (7,7%)
Плевральная пункция, частота n	10 (47,6%)	4 (28,6%)	1 (7,7%)
Повторные плевральные пункции (раз), частота n	4 (19%)	2 (14,3%)	0
Применение ГКС, n	11 (52,4%)	3 (21,4%)	0
Швы удалены, сутки	14,4±1,8	12,4±1,7	12,4±2,1
Выписка, сутки	23,2±8,6	17,9±7,2	14,9±2,6

Примечание – 1 группа – пациенты, принимавшие нестероидные противовоспалительные препараты; 2 группа - пациенты, принимавшие циклоферон и поддерживающие дозы антикоагулянтов; 3 группа - пациенты, принимавшие циклоферон и лечебные дозы антикоагулянтов.

В группе пациентов, получающих циклоферон и НМГ в профилактических дозах, плевральные пункции проводились в 28,6 % случаев (n=4), в одном случае потребовалась повторная пункция, перикардит развился у 14,3 % пациентов (n=2). В группе, получающей циклоферон и НМГ в лечебной дозе проведение плевральной пункции потребовалось лишь в 7,6% (у 1 пациента), у 7,6% (n=1) отмечался перикардит.

Таблица 3 – Характеристики пациентов в зависимости от вида комбинированной терапии

Показатель	1 группа НПВС (-) переливание крови	2 группа НПВС (+) переливание крови	2б группа циклоферон (-) переливание крови	4 группа циклоферон (+) переливание крови

Всего, n (%)	12	9	21	6
Возраст, лет (M±m)	59±5,2	60,6±7,6	58,6±7,7	60±9,8
ПИКС, n (%)	12 (100%)	9 (100%)	21 (100%)	6 (100%)
СД 2 типа, n	1 (8,3%)	4 (44,4%)	5 (23,8%)	2 (33,3%)
ФВ ЛЖ, %	59,2±11,3	54,8±9,9	62,4±4,7	50,6±15,9
КДО, мл	102,3±25	116,1±39,5	116,4±16,1	114,4±46,4
КСО, мл	39±14,8	55,6±30,2	44,1±9,2	57,4±20,1
Время ИК, мин	102,4±36,6	87,6±29,9	100,2±19,8	117,5±33,7
Перикардит, n	3 (25%)	2 (22,2%)	2 (9,5%)	1 (16,7%)
Плевральная пункция,	4 (33,3%)	6 (66,7%)	3 (14,3%)	2 (33,3%)
Повторные плевраль-	2 (16,7%)	4 (44,4%)	0	1 (16,7%)
пункции (≥2 раз), n				
Применение ГКС, n	7 (58,3%)	4 (44,4%)	1 (4,8%)	2 (33,3%)
Швы удалены, сутки	16,1±10,4	11,9±1,4	12,3±1,2	11,5±3
Выписка, сутки	24,8±10,9	21,1±3,4	16,7±6,2	15,6±1,8

Примечание – n – частота признака; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты.

В данном варианте анализа группы пациентов как с периоперационным переливанием крови, так и без него, получавшие циклоферон, также показали достоверно лучшие результаты относительно соответствующих подгрупп, принимавших в плановом порядке НПВП. Так как в группе, получающей НПВП, частота периоперационного переливания крови была выше, чем в группе, получающей циклоферон, мы провели дополнительный анализ по подгруппам с учетом данных факторов (таблица 3).

В результате применения данной методики была доказана более эффективная ранняя послеоперационная реабилитация пациента без подключения НПВП и ГКС.

**Заключение.** В результате проведенного исследования получены новые научные данные, касающиеся возможности повышения эффективности послеоперационной реабилитации больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. Анализу были подвергнуты такие показатели, как частота послеоперационных плевритов, перикардитов, количество плевральных пункций, в том числе повторных, частота вынужденного применения ГКС, количество проведенных пациентом в клинике койко-дней. Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии не предполагает использования специального оборудования и расходных материалов. Особенностью способа является назначение лечебных доз низкомолекулярных гепаринов (фраксипарин 86 анти-Ха МЕ/кг, клексан-1мг/кг) и противовоспалительной терапии, где в качестве противовоспалительного препарата назначают индуктор эндогенного интерферона – циклоферон по разработанной схеме.

Внедрение данной технологии обеспечит сокращение сроков госпитализации за счет снижения риска развития послеоперационных плевритов и перикардитов и других послеоперационных осложнений, а также количество проведенных пациентом в клинике койко-дней после проведения оперативного лечения, что, в конечном итоге, позволит уменьшить затраты государства на лечение и профилактику социально значимой патологии.

#### **4.4 Способ оценки вероятности летального исхода у пациентов с тромбозом легочной артерии**

Лечение ТЭЛА является крайне затратным и превосходит в ряде случаев стоимость лечения острого инфаркта миокарда. В связи с этим Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (2009 г.) и Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой ТЭЛА (2014 г.) большое внимание уделяют изучению факторов риска ТЭЛА, а также первичной и вторичной профилактике лёгочной эмболии в группах риска [1, 2, 3]. Однако единой общепринятой концепции и способов расчёта необходимого объёма профилактических мер для конкретного пациента и длительности её применения в настоящее время нет. Накопленный международный клинический опыт показывает несовершенство сроков профилактики ТЭЛА, которые прежде рекомендовались руководящими документами, и неадекватный выбор групп пациентов для её проведения [4, 5, 6]. Таким образом, известные данные об использовании известных методов лечения, немедикаментозной и медикаментозной профилактики ТЭЛА нуждаются в дальнейшем уточнении и изучении с целью обеспечения наибольшей безопасности и обоснованности клинических подходов у пациентов с различным набором факторов риска венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), их максимальной индивидуализации [7, 8, 9, 10]. В связи с этим необходимо определение групп пациентов нуждающихся в первичной профилактике антикоагулянтами и индивидуализации оптимальных сроков их применения как наиболее агрессивных препаратов в отношении первичной и вторичной профилактики тромбозов и тромбоэмболии, способных как предотвратить тромбоз и тромбоэмболию, так и вызвать угрожающие жизни кровотечения [11, 12, 13].

Поставлена задача разработки способа выявления группы пациентов, которым по жизненным показаниям необходимы проведение тромболитической терапии и/или приём антикоагулянтов ввиду высокого риска летального исхода при развитии лёгочной эмболии.

Для решения поставленной задачи на основании создаваемой базы данных лиц с ТЭЛА планируется выявить унифицированные характеристики пациентов, наиболее подверженных летальному исходу при развитии лёгочной эмболии и создать

математический аппарат для быстрого расчёта показаний к использованию антикоагулянтной терапии для первичной профилактики у госпитализированных пациентов с факторами риска ТЭЛА с целью предотвращения её развития, а также для быстрого выявления пациентов, которым при развитии ТЭЛА в стационаре показана тромболитическая терапия с целью предотвращения летального исхода.

Разрабатываемый способ позволит: 1) определить пациентов, которым абсолютно показано с целью первичной и/или вторичной профилактики назначение антикоагулянтов в соответствующих профилактических дозах при поступлении в стационар ввиду высокой вероятности летального исхода при развитии лёгочной эмболии; 2) определить группу пациентов, которым в случае развития тромбоза обосновано применение тромболитической терапии ввиду высокого риска неблагоприятного исхода при использовании в лечении только антикоагулянтной терапии.

**Материал и методы.** Объектом исследования являются пациенты 18 лет и старше с тромбозом легочной артерии, госпитализированные в стационары г. Томска за период с 2003 по 2017 гг. **Методика проведения:** разрабатывается. Планируется разработка математической модели, позволяющей у постели больного определить расчетным путем вероятность летального исхода при развитии ТЭЛА у пациентов с ВТЭО.

**Материально-техническое обеспечение разработки** новой медицинской технологии предполагает использование следующего расходного материала:

- Автомобиль для сбора данных для Регистра тромбоза легочной артерии в стационарах города Томска
- Системный блок с операционной системой Windows и MS office XL, характеристики: 64 разрядная операционная система; оперативная память не ниже 8 Гб; видеокарта не ниже 2 Гб; объём жесткого диска не ниже 500 Гб; (имеется)
- Компьютерный монитор (имеется)
- Лицензия на осуществление медицинской деятельности от 12.07.2016 ФС-70-01-001185 серия ФС 0016350;

- Свидетельство об аккредитации на право проведения клинических исследований лекарственных препаратов медицинского применения от 15.09.2016 № 1329 (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.09.2016 № 704);
- Разрешение руководства соответствующих медицинских учреждений города Томска на доступ к архивным материалам всех стационаров.

**Статистическая обработка данных.** Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов программ «SAS 9» и «SPSS 21». Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка, а также визуальным методом с построением гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для разработки вероятностной модели применяли метод логистической регрессии. При оценке уравнений регрессии использовался метод пошагового включения предикторов. Для определения операционных характеристик модели проводили ее апробацию на независимой группе больных (n=159). Для оценки качества построенной модели был использован ROC-анализ [14, 15]. Статистически значимым считали уровень  $p < 0,05$ .

**Результаты.** За отчетный период проведены сбор и изучение материалов историй болезни и патологоанатомических документов в отношении зарегистрированных новых случаев тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с летальным исходом и новых случаев ТЭЛА с нелетальным исходом у пациентов, госпитализированных в стационары г. Томска в период с 2013 по 2016 гг. В том числе у пациентов с нелетальным исходом, проводились сбор анамнеза, объективный осмотр пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), эхокардиография (ЭхоКГ), обследование согласно соответствующим стандартам [5] и приказам [6].

Проведен анализ полученных материалов, на основании которого выбраны 137 показателей, согласно имеющимся в настоящее время знаниям о тромбообразовании, факторах риска развития ТЭЛА и её летального исхода, назначенному лечению, а также данным аутопсии. Кроме того, для разработки математической модели использовались общие характеристики пациентов, такие, как пол, возраст, порядок госпитализации, профиль стационара, условия госпитализации (продолжительность постельного режима и госпитализации в целом), рост и масса тела, степень ожирения, наличие кахексии, назначенное лечение.

Проведена общая статистическая обработка выбранных на основании анализа данных показателей и логистический регрессионный анализ. На основании данных логистического регрессионного анализа путем пошагового включения предикторов была построена математическая модель – формула для оценки вероятности летального исхода у пациентов с ТЭЛА. В неё вошли 10 показателей, которые можно определить при госпитальном обследовании: режим; факт наличия/отсутствия заболеваний лёгких; факт наличия/отсутствия хронической венозной недостаточности (ХВН); систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) > 36 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ; факт наличия/отсутствия симптомокомплекса легочного сердца; факт наличия/отсутствия дилатации правого предсердия (ПП); факт наличия/отсутствия ожирения; факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом; факт наличия/отсутствия дилатации правого желудочка (ПЖ); факт наличия/отсутствия постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) левого желудочка. Рассчитанные коэффициенты уравнения логистической регрессии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Коэффициенты регрессионной функции

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	$\chi^2$ Вальда	Достигнутый уровень значимости
Свободный член уравнения	14,592	4,443	10,785	0,001
Постельный режим	-5,067	0,947	28,616	<0,001
Заболевания лёгких	-2,815	0,794	12,579	<0,001
ХВН	5,439	1,010	29,007	<0,001
СДПЖ $\geq$ 36 мм рт. ст.	5,742	1,101	27,227	<0,001
Симптомокомплекс легочного сердца	-2,893	0,962	9,045	0,003
Дилатация ПП	4,962	1,295	14,686	<0,001
Наличие ожирения	-2,370	0,799	8,792	0,003
Жидкость в	-3,694	1,086	11,563	0,001

перикарде				
Дилятация ПЖ	-2,746	1,184	5,375	0,02
ПИКС левого желудочка	-4,995	1,217	16,850	<0,001

Примечание: ХВН – хроническая венозная недостаточность; процент правильной классификации (Percent Concordant) – 95,2; значение теста согласия Hosmer and Lemeshow =2,243,  $p < 0,05$ .

На первом этапе определяется значение функции  $Z(x)$  по формуле:

$$Z = a + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5 + \beta_6 * X_6 + \beta_7 * X_7 + \beta_8 * X_8 + \beta_9 * X_9 + \beta_{10} * X_{10},$$

где  $a$  – свободный член уравнения,  $a = 14,592$ ;  $X_1$  – наличие/отсутствие постельного режима: 1 – есть; 2 – нет;  $X_2$  – наличие/отсутствие заболеваний лёгких: 1 – есть; 2 – нет;  $X_3$  – наличие/отсутствие ХВН: 1 – есть; 2 – нет;

$X_4$  – наличие/ отсутствие СДПЖ  $\geq 36$  мм рт. ст. по данным ЭхоКГ: 1– есть; 2 – нет;  $X_5$  – наличие/ отсутствие легочного сердца;  $X_6$  – наличие/отсутствие дилятации ПП по данным ЭХО-КГ: 1 – есть; 2 – нет;  $X_7$  – наличие/отсутствие ожирения: 1 – есть; 2 – нет;  $X_8$  – наличие/отсутствие жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом: 1 – есть; 2 – нет;  $X_9$  – наличие/отсутствие дилятации ПЖ по данным ЭХО-КГ: 1 – есть; 2 – нет;  $X_{10}$  – признаков ПИКС левого желудочка: 1 – есть; 2 – нет.

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6, \beta_7, \beta_8, \beta_9, \beta_{10}$  представляют собой коэффициенты переменных  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}$  и имеют значения:  $\beta_1 = (-5,067)$ ;  $\beta_2 = (-2,815)$ ;  $\beta_3 = 5,439$ ;  $\beta_4 = 5,742$ ;  $\beta_5 = (-2,893)$ ;  $\beta_6 = 4,962$ ;  $\beta_7 = (-2,370)$ ;  $\beta_8 = (-3,694)$ ;  $\beta_9 = (-2,746)$ ;  $\beta_{10} = (-4,995)$ .

Далее следует оценить вероятность развития летального исхода у пациента с помощью формулы:

$$P = \frac{e^Z}{1 + e^Z},$$

где  $P$  – вероятность летального исхода;  $e$  – основание натурального логарифма ( $e=2,7183$ ).

**Заключение.** Таким образом, за отчетный период: 1) создана база данных для анализа, включающая 982 случая ТЭЛА с летальным исходом и 200 случаев ТЭЛА с нелетальным исходом (выписавшиеся из стационара пациенты с перенесенной ТЭЛА);

2) проведен анализ полученных материалов, на основании которого выбрано более 137 показателей для статистической обработки;

проведена общая статистическая обработка выбранных на основании анализа данных показателей и логистический регрессионный анализ;

3) построена математическая модель для оценки вероятности летального исхода у пациентов с ТЭЛА, в нее вошли 10 показателей, которые можно определить при госпитальном обследовании: режим; факт наличия/отсутствия заболеваний лёгких; факт наличия/отсутствия ХВН; систолическое давление в правом желудочке СДПЖ  $> 36$  мм рт. ст. по данным ЭхоКГ; факт наличия/отсутствия симптомокомплекса легочного сердца; факт наличия/отсутствия дилатации ПП; факт наличия/отсутствия ожирения; факт наличия/отсутствия жидкости в перикарде, не связанной с инфекционным процессом; факт наличия/отсутствия дилатации ПЖ; факт наличия/отсутствия ПИКС левого желудочка.

С целью определения операционных характеристик построенной математической модели планируется проведение ее апробации на независимой группе больных (около 150 человек). Для оценки качества построенной модели планируется использовать ROC-анализ.

#### **4.5 Методика проведения школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники**

Настоящая медицинская технология «Методика проведения школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники» призвана, в первую очередь, обеспечить решение вопросов формирования групп для обучения; расширения базового уровня знаний и навыков пациентов, что позволит повысить приверженности к лечению и выполнению врачебных рекомендаций.

Среди всех причин смертности населения Российской Федерации, смертность от ССЗ составляет 56%, в их числе от ишемической болезни сердца (ИБС) — 48% [1, 2]. Высокие показатели смертности 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 [3].

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 [4]. 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 [5, 6]. 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 [7, 8]. 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 [9].

В то же 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.

Все выше сказанное обуславливает цель исследования – разработку и оценку эффективности комплексного подхода к обучению пациентов, перенесших АКШ, МКШ на коронарных сосудах, в раннем послеоперационном периоде как неотъемлемой составляющей программы лечения и реабилитации данной группы пациентов на стационарном этапе оказания медицинской высокотехнологичной помощи.

**Материал и методы.** В НИИ кардиологии выполнено исследование по оценке методики проведения школ здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники.

Исследование проводилось 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.).

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет с АКШ, МКШ, перенесших хирургическое вмешательство на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ, прошедшие полный цикл обучения в Школе здоровья на стационарном этапе. Все лица, принявшие участие в исследовании подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование; с тяжелыми осложнениями и сопутствующей патологией (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 пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах больных (*Школа АКШ*). Методика обучения больных 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 примерно 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 месяцев 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 включала 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 свидетельствует 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, оценивали с помощью специально разработанного опросника. Проводили количественную оценку 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. Оценка уровня информированности больных в обеих группах проводили исходно, через 3, 6 и 12 месяцев после включения в исследование.

К настоящему времени 12-месячный период наблюдения полностью завершили 187 (93,5%) пациентов, из них мужчины - 141 (75,8%) человек.

Проведение исследования одобрено и контролировалось Комитетом по Биомедицинской Этике при НИИ Кардиологии СО РАМН, в настоящее время НИИ

кардиологии Томского НИМЦ. Всем пациентам было рекомендовано продолжать назначенную фармакотерапию.

Эффективность метода оценивалась по контролю приобретенных знаний и навыков после обучения, по краткосрочной (3, 6 месяцев) и долгосрочной (12 месяцев) выживаемости знаний, а также динамика указанных биологических и психосоциальных параметров в указанные сроки.

Для статистического анализа использовали тесты: Стьюдента для независимых и парных наблюдений, Манна-Уитни, Вилкоксона; при сравнении процентных соотношений применяли критерии согласия  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, МакНемара. Все данные проверялись на нормальность распределения. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. При обработке данных использовался пакет статистических программ «SPSS 13».

**Результаты и обсуждение.** Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1 – 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

Примечание: ФК – функциональный класс; ИМ – инфаркт миокарда.

Обследованные группы пациентов были сопоставимы по большинству показателей, при этом важно отметить, что в подавляющем большинстве включенными в исследование были мужчины (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 исследования выявлена высокая распространенность кардиоваскулярных факторов риска у обследованных пациентов с АКШ, МКШ (табл. 2). 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 2 – Кардиоваскулярные факторы риска 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 <sup>2</sup>	29,7±4,7	30,3±4,9	0,4
Ожирение (ИМТ ≥30кг/м <sup>2</sup> ), %	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 гипертония; 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 представлено в табл. 3. Исходный уровень информированности пациентов в обеих группах был практически одинаков.

Таблица 3 - Динамика уровня информированности пациентов о заболевании и ФР ССЗ

Уровень информированности, в баллах (M±m)					
Группа	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 <sup>**</sup>	38,0±5,9 <sup>**</sup>	36,1±5,8 <sup>**</sup>	34,6±5,4 <sup>**</sup>
Группа сравнения	28,6±5,4	-	28,1±5,5 <sup>#</sup>	27,9±5,5 <sup>#</sup>	27,1±5,3 <sup>#</sup>

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 месяца наблюдения наметилась тенденция к снижению этого показателя, а через 12 месяцев отмечалось статистически значимое снижение на 14% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с уровнем информированности зафиксированным сразу после обучения ( $p < 0,05$ ). Несмотря на имеющиеся снижение уровня информированности в группе вмешательства через 12 месяцев, 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 в обеих группах – 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 месяцев 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 (табл. 4).

Таблица 4 – Динамика кардиоваскулярных факторов риска ( $M\pm m$ )

Показатель	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 3мес	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 <sub>г</sub> **
ОХС, ммоль/л	4,84±1,15	4,52±1,06	4,61±1,07	4,7±1,12	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±0,88	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±0,88
Курение,	45,6	35,9**	38,8**	39,8*	42,8	40,4	41,4	42,8 <sub>г</sub>

%								
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	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†	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 наметилась тенденция к снижению пациентов с целевым уровнем АД (<140/90 мм рт.ст. и <140/85 мм рт.ст. для больных с СД), которая стала статистически значимой только к 12 месяцам наблюдения (: через 6 мес — 74,8%, через 12 мес — 68,9%,  $p<0,05$ ). В группе сравнения через 6 месяцев наблюдения число больных АГ, достигших целевых уровней АД, снизилось 50,0% ( $p<0,01$ ), а через 12 месяцев 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 месяца 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 месяцев 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 рис. 1

и 2. Исходно частота тревожной и депрессивной симптоматики была сопоставима в обеих группах (табл. 2.).

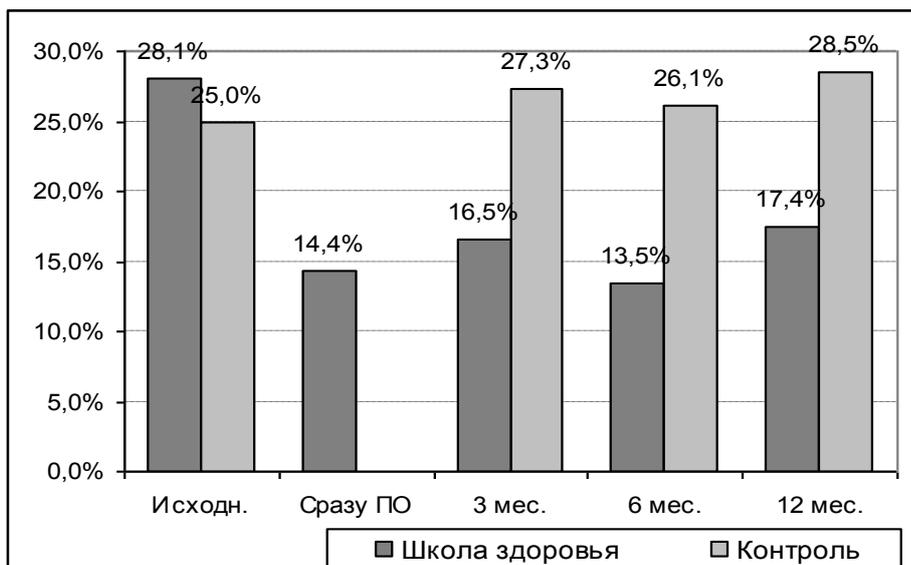


Рисунок 1. Динамика уровня тревоги за 12 месячный период наблюдения в Школе АКШ и группе сравнения

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 увеличение показателей по обеим шкалам. Тем не менее, в группе вмешательства уменьшилось число пациентов с клинически значимой тревожной и депрессивной симптоматикой.

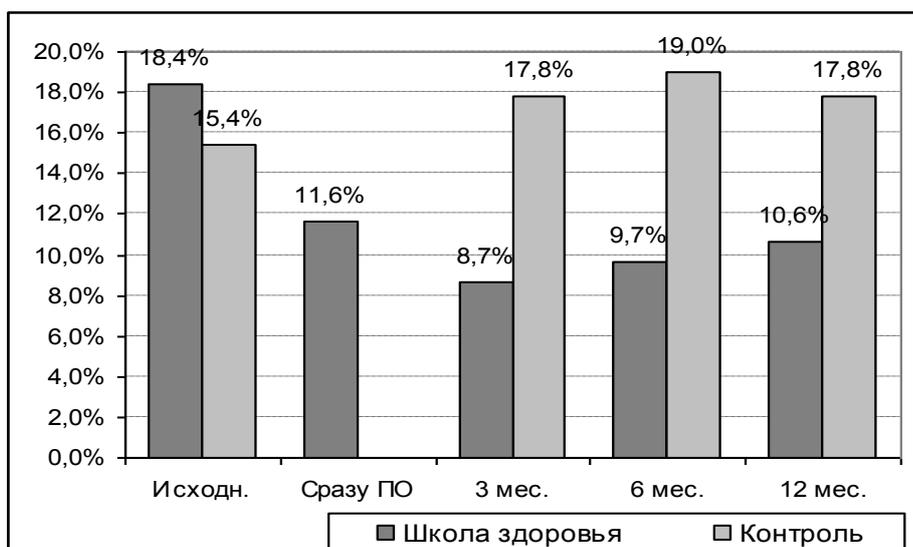


Рисунок 2. Динамика депрессии за 12 месячный период наблюдения в Школе АКШ и группе сравнения

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 периода наблюдения и через 12 месяцев 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.

**Заключение.** Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что предложенная технология обучения в Школе здоровья школы здоровья для пациентов, перенесших высокотехнологичные вмешательства на сердце и сосудах, в условиях специализированной клиники, повышает уровень знаний о заболевании, вторичной профилактике и реабилитации, а также их практическое применение, что способствует коррекции кардиоваскулярных факторов риска, позитивной динамике психологического статуса.

#### **4.6. Способ оценки инсулин-опосредованной регуляции функциональной активности Th17-лимфоцитов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сочетанием сахарного диабета 2 типа**

Устойчивость клеток и тканей к влиянию инсулина (инсулинорезистентность) лежит в основе развития сахарного диабета 2-го типа, ведущим осложнением которого являются сердечно-сосудистые заболевания, включая инфаркты и инсульты. Доказано, 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 [1].

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 [2]. 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 [2, 3]. 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-МАРК сигнальный путь, функционирование которого необходимо для реализации провоспалительных эффектов инсулина [4]. 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 [4]. Инсулин поддерживает активированное состояние T-клеток и усиливает действие регуляторных, ростовых и дифференцировочных факторов. Было показано, что ответ стимулированных

T-лимфоцитов на инсулин может в некоторой степени отражать состояние углеводного обмена в организме хозяина [3].

Сахарный диабет 2-го типа характеризуется активацией T-лимфоцитов-хелперов 17-го типа, что увеличивает риск развития осложнений в данной группе пациентов [5]. Стандартным подходом к изучению содержания и функциональной активности Th17-лимфоцитов является стимуляция мононуклеарной фракции клеток крови фторбол 12-мирилат 13-ацетатом (ФМА) в сочетании с иономицином и оценка количества IL-17+ Th17-лимфоцитов [6]. При этом происходит активация классических ( $\alpha$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma$ ) и новых изоформ ( $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ ,  $\theta$ ) протеинкиназы C (PKC) [7]. Показано, что инсулин также приводит к активации PKC и при СД 2-го типа функционирование различных изоформ PKC изменяется [7, 8]. 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- $\alpha$  и MCP-1 практически не изменялась [4]. Таким образом, 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. Все вышеперечисленное и послужило поводом для разработки данной медицинской технологии.

**Методы исследования и результаты. Показания и противопоказания к использованию метода.**

1.1. Показания: установленный по результатам расширенного клинико-инструментального обследования диагноз сахарного диабета 2-го типа, нарушения содержания глюкозы натощак или нарушения толерантности к углеводам.

1.2. Противопоказания:

1.1.1. Абсолютные противопоказания для проведения разработанной МТ – аутоиммунные заболевания у пациента и у близких родственников пациента в анамнезе; обострение воспалительных заболеваний за месяц или на момент обследования; иммуномодулирующая терапия

1.1.2. Относительные противопоказания для проведения разработанной МТ – острые сосудистые осложнения (инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда) менее чем за 1 год до включения в исследование; нестабильная стенокардия, нарушения ритма сердца, требующие антиаритмической терапии или оперативного вмешательства, хроническая сердечная недостаточность выше 2 ФК (NYHA); выраженный периферический атеросклероз.

**Методика проведения оценки инсулин-опосредованной регуляции функциональной активности Th17-лимфоцитов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сочетанием сахарного диабета 2 типа:**

Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего оборудования и расходного материала:

- 2.1. Проточный цитометр FACS CALIBUR (Becton Dickinson, США);
- 2.2. Бокс с ламинарным вертикальным потоком воздуха «САМПО», модель ВЛ-12 (Санкт-Петербург, Россия);
- 2.3. Центрифуга Heraeus Labofuge 400 (Thermo ELECTRON CORPORATION, США);
- 2.4. CO<sub>2</sub>-инкубатор CB150 (BINDER, Германия);
- 2.5. Микроскоп ЛОМО (Биолам, Россия);
- 2.6. Автоматические дозаторы 5 мл, 1 мл, 50-200 мкл, 1-10 мкл.
- 2.7. Градиент плотности Histopaque 1077 (Sigma Aldrich, США);
- 2.8. Фосфатно-солевой буферный раствор в таблетках (Sigma Aldrich, США);
- 2.9. Среда RPMI 1640 с глутамином (Sigma Aldrich, США);
- 2.10. Фетальная бычья сыворотка (Sigma Aldrich, США);
- 2.11. Пенициллин-стрептомицин (Sigma Aldrich, США);
- 2.12. Инсулин человеческий (Sigma Aldrich, США);
- 2.13. 7-актиноаминомицин D (Becton Dickinson, США);
- 2.14. GolgiPlug (BD Pharmingen, США);

- 2.15. Форбол 12-миристат 13-ацетат (Sigma Aldrich, США);
- 2.16. Иномицин (Sigma Aldrich, США);
- 2.17. PE-Cy5-меченные анти-CD4 моноклональные антитела (Becton Dickinson, США);
- 2.18. PE-меченные моноклональные анти-IL-17 антитела (R&D, США);
- 2.19. 1% парафармальдегид CellFIX (BD Biosciences, США);
- 2.20. FACS-пермеабилитизирующий раствор (BD Biosciences, США);
- 2.21. Конические пробирки для центрифугирования
- 2.22. Круглодонные пробирки
- 2.23. Полистирольные пробирки 12x75 мм
- 2.24. Сменные наконечники для дозаторов объемом 5 мл, 1 мл, 200 мкл.

### **Последовательность осуществления медицинской технологии**

Утром натощак у пациентов производится взятие периферической венозной крови в пробирки-вакутейнеры с гепарином.

Для получения мононуклеаров крови венозную кровь с гепарином разводят в 2 раза фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) и центрифугируют на градиенте плотности при ускорении 400g в течение 20 мин. Полученное кольцо мононуклеарных клеток переносят в другую пробирку и отмывают центрифугированием в PBS с фетальной бычьей сывороткой при ускорении 400g двукратно в течение 10 мин. Клетки ресуспендируют в 1 мл PBS. Подсчет клеток проводят в камере Горяева под микроскопом ЛОМО (Биолам, Россия). Концентрацию клеток доводят средой RPMI 1640 до  $1 \times 10^6$  клеток на мл.

Мононуклеарные лейкоциты в количестве  $10^6$  клеток культивируют в 3-х пробирках емкостью 15 мл в течение 24 ч при 37 °C и 5% CO<sub>2</sub> в 1 мл среды RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 1% L-глутамин и 1% пенициллина/стрептомицина. В культуральную среду 2-х пробирок добавляют инсулин в конечных концентрациях  $10^{-10}$  М и  $10^{-8}$  М, соответственно. В одной из пробирок культуру мононуклеарных лейкоцитов оставляют интактной. Через 24 ч супернатанты клеточных

культур удаляют, а клетки ресуспендируют в фосфатно-солевом буферном растворе. Для оценки жизнеспособности клетки окрашивают 7-актиноаминомицином D (7-AAD). Жизнеспособность клеток должна составлять от 95% до 98%.

В полученных прекондиционированных инсулином и интактных мононуклеарных лейкоцитах определяют долю IL17+ Th17-лимфоцитов. Для этого мононуклеарные клетки культивируют в течение 6 ч на среде RPMI 1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 1% L-глутамин и 1% пенициллина/стрептомицина, при 37 °C и концентрации CO<sub>2</sub> 5%. Через 2 ч после начала культивирования в среду добавляют GolgiPlug (активное вещество - брэфельдин A) в концентрации, рекомендованной производителем, для ингибирования секреции цитокинов. Часть фракции мононуклеаров стимулируют форбол 12-миристат 13-ацетатом (ФМА) в концентрации 50 нг/мл и иономицином (1 мкг/мл). Часть фракции мононуклеаров периферической крови оставляют нестимулированной для оценки исходного уровня активации Th17-лимфоцитов.

После культивирования по 100 мкл клеточной суспензии каждого образца переносят в полистирольную пробирку 12x75 мм для проточной цитометрии. Для определения фенотипа клеток используют моноклональные фикоэритрин карбоксициан-5 (PECy5)-меченные анти-CD4 антитела. Для внутриклеточного окрашивания клетки фиксируют 1% параформальдегидом (CellFIX). Добавляют FACS-пермеабилитизирующий раствор в соответствии с рекомендациями производителя для моноклональных антител (пермеабилитизировали). Затем клетки инкубируют с PE-мечеными анти-IL-17 антителами в течение 30 мин при комнатной температуре. После окрашивания клетки отмывают однократно и фиксируют 1% параформальдегидом. В качестве контрольного образца используют неокрашенные мононуклеары крови.

Пробы анализируют на проточном цитометре (FACSCalibur; Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения CellQuestPro (BD, США). При сборе данных учитывают от 50000 до 200000 событий. Результаты выражают в проценте IL-17+ клеток от CD4+-лимфоцитов.

В норме прекондиционирование мононуклеарных лейкоцитов инсулином приводит к увеличению количества IL-17+ лимфоцитов в интактной и ФМА-стимулированной культуре клеток. При нарушениях углеводного обмена, ассоциированных с наличием

хронического субклинического воспаления, регистрируется исходно повышенное содержание IL-17+ Th17-лимфоцитов в клеточной культуре без инсулина (более 0,81% в культуре клеток после стимуляции ФМА с иономицином) и отсутствие увеличения содержания IL-17+ Th17-лимфоцитов в прекондиционированных инсулином культурах мононуклеарных лейкоцитов, стимулированных ФМА в сочетании с иономицином (увеличение содержания IL-17+ Th17-лимфоцитов менее, чем на 0,17% при прекондиционировании инсулином в концентрации  $10^{-10}$  М; менее, чем на 0,12% при прекондиционировании инсулином в концентрации  $10^{-8}$  М, по сравнению с условиями культивирования без инсулина, соответственно).

### **Возможные осложнения и способы их устранения**

Единственной возможной категорией осложнений являются осложнения, связанные с венопункцией:

К местным осложнениям венопункции относятся:

- подкожная гематома - кровоизлияние в мягкие ткани в месте венопункции;
- флебит - воспаление вены в месте венопункции (признаки: боль, уплотнение, гиперемия по ходу вены);
- повреждение нерва в результате его укола или сдавления вследствие образования гематомы;
- воспалительные явления мягких тканей в месте венопункции - инфильтрат, абсцесс, некроз кожи.

К общим осложнениям венопункции относится септицемия, являющаяся потенциально опасным осложнением для жизни пациента.

Количество и тяжесть осложнений может быть снижена за счет:

- хорошей техники венопункции;
- правильного выбора места венопункции;
- соблюдения правил асептики и антисептики;
- применения давящих повязок на месте венопункции;

- использование другой руки при повторной попытке провести венепункцию (повторное наложение жгута на ту же руку может привести к увеличению гематомы).

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 клинико-инструментальное и лабораторное обследование для верификации диагноза, исключения вторичных форм АГ, определения сочетания метаболических факторов риска и уточнения состояния органов-мишеней.

Диагноз АГ и стратификация риска больных устанавливались на основе действующих национальных рекомендаций по управлению АГ (2010) [9]. У всех пациентов, включенных в исследование, до назначения антигипертензивного лечения была диагностирована 1-2-ая степень артериальной гипертонии. Артериальную гипертонию 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 гипертонию 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) [10]. 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  $p < 0,05$ .

В результате применения методики было выявлено, что 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 1).

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 1).

Инсулин в высокой концентрации ( $10^{-8}$  М) также вызывал увеличение процента активированных Th17 среди моноклеаров, 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 1).

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 1).

Таблица 1 - Содержание IL-17+ Th17-лимфоцитов в культуре мононуклеарных лейкоцитов крови в зависимости от содержания инсулина в среде, Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

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, Q1 – 25-ый процентиль, Q3 – 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 2). 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 2).

Таблица 2 - Анализ показателей функциональной активности Th17-лимфоцитов, обнаруживших связь с наличием СД 2-го типа у пациентов

Показатели	ПлП К	95% ДИ		р	Точка разделен ия, %	Чувствительно сть, %	Специфичнос ть, %
ФМА- стимулирован ные IL-17+ Th17- лимфоциты	0,78 5	0,58 3	0,98 7	0,031	0,81	80	70
Увеличение содержания IL-17+ Th17- лимфоцитов, 10 <sup>-10</sup> М инсулина, ФМА	0,93 8	0,85 5	1,02 0	<0,00 1	0,17	88%	83%
Увеличение содержания IL-17+ Th17- лимфоцитов, 10 <sup>-8</sup> М инсулина, ФМА	0,89 6	0,78 1	1,01 1	<0,00 1	0,12	88%	83%

Примечание: ПлПК - установленная площадь под ROC-кривой прогностической модели;  
ДИ – доверительный интервал

**Заключение.** 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 типа. Данная технология показана пациентам с сахарным диабетом 2-го типа с целью выявления особенностей хронического субклинического воспаления на фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

#### **4.7. Способ защиты миокарда при эндоваскулярных вмешательствах у больных ишемической болезнью сердца на фоне нарушений углеводного обмена путем применения медикаментозной цитопротекции триметазидином**

Сахарный диабет рассматривается Всемирной Организацией Здравоохранения как пандемия, так как в последние десятилетия его распространённость увеличилась на 40% в промышленно развитых странах и почти в три раза в развивающихся [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что диабет усиливает риск сердечно-сосудистых событий в 4 - 6 раз [2]. Причинами смерти более 80% больных СД являются инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт [3]. Пациенты с СД без предшествующего ИМ имеют такой же риск ишемических неблагоприятных событий, как пациенты без диабета, но имеющие предшествующий ИМ, а именно смертность 2,5-2,6% в год [4].

Восстановление нормальной проходимости коронарных артерий в настоящее время является основным патогенетическим методом лечения ИБС, позволяющим эффективно улучшить качество жизни пациента и отдаленный прогноз заболевания [5]. Интервенционное лечение ИБС при наличии СД представляет сложную задачу в связи с особенностями атеросклеротических изменений венечного русла (быстрое прогрессирование, многососудистое поражение, диффузный характер атеросклероза с поражением артерий малого диаметра, сложная морфология стенозов) [6], а также высокой частотой рестенозирования в результате нарушений эндотелиальной функции при СД [7, 8]. Тем не менее, от 25 до 32% больных ИБС, подвергающихся реваскуляризации миокарда, страдают диабетом, причем чрескожные вмешательства на коронарных артериях выполняются у 68% из них [9]. Введение в клиническую практику стентов с лекарственным покрытием (СЛП) привело к всё более широкому применению ЧКВ для лечения больных с СД, за счёт снижения частоты рестеноза и необходимости повторной реваскуляризации [10, 11].

При СД миокард становится особенно чувствительным к ишемическо-реперфузионному повреждению [12]. Диабет рассматривается как независимый фактор риска для повреждения миокарда во время вмешательств на сердце [13]. Патофизиология повреждения миокарда при ишемии-реперфузии включает многофакторные процессы. Основные механизмы, ответственные за увеличение повреждения миокарда на фоне

диабета до конца не поняты. Среди метаболических расстройств при СД в кардиомиоцитах главенствующее положение занимают нарушения энергетического обмена, обусловленные инсулиновой недостаточностью, которые приводят к ишемии непосредственно на уровне кардиомиоцита, даже в условиях нормального кровоснабжения. [14]. Обмен глюкозы в миокарде снижен из-за нарушения транспорта глюкозы в клетки. В энергетическом обмене миокарда резко преобладают жирные кислоты, что ведет к кислородозатратному типу энергетического обмена. Это делает больных СД чрезвычайно чувствительными к малейшему ограничению коронарного кровотока. Данные изменения в миокарде даже в условиях адекватного кровоснабжения аналогичны нарушениям обмена у пациентов с тяжелой формой ИБС. Также многими исследователями показано, что при СД усиливается окислительный стресс (чрезмерное образование свободных радикалов и / или истощение эндогенных систем антиоксидантной защиты) [15]. Кроме того, наличие СД крайне неблагоприятно сказывается на адаптации миокарда к ухудшению кровоснабжения, угнетая ишемическое прекондиционирование [16, 17]. Таким образом, актуальной остаётся защита миокарда у пациентов с нарушениями углеводного обмена при выполнении интервенционного лечения ИБС.

**Цель исследования:** изучить влияние препарата метаболического действия триметазидина на величину острого повреждения миокарда при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях у пациентов со стабильной ИБС на фоне нарушений углеводного обмена.

Известно, что некроз миокарда, развивающийся во время ЧКВ на коронарных артериях вследствие раздувания баллона, дистальной эмболизации, диссекции интимы, острой окклюзии стента и др. причин, влияет на исходы заболевания [19, 20]. Показано, что повышение маркёров некроза миокарда после ЧКВ увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений как в отдалённом периоде, так и в ближайшем послеоперационном периоде [21, 22].

Ишемическо-реперфузионное повреждение миокарда при выполнении ЧКВ реализуется за счёт многих механизмов, включающих активацию тромбоцитов, лейкоцитов, комплемента, эндотелиальную дисфункцию, нарушения микроциркуляции и проявляется клинически оглушением миокарда, реперфузионными аритмиями, болевым

синдромом и снижением сократительной и насосной функции миокарда. Окислительный стресс, дисбаланс между образованием свободных радикалов и их ликвидацией или, другими словами, детоксикацией, является принципиальным медиатором повреждения миокарда во время ишемии и реперфузии [23]. При СД окислительный стресс усиливается в большей степени, что является прямо или косвенно следствием гипергликемии, гиперлипидемии, гиперинсулинемии и резистентности к инсулину [24]. Эти нарушения, либо самостоятельно, либо в комбинации, способствуют митохондриальной дисфункции, значительной активации никотинамидадениндинуклеотид-фосфат (NADPH) оксидазы и разобщению функционирования синтаз оксида азота (NOS разобщению). Это приводит к чрезмерному накоплению свободных радикалов в диабетическом миокарде, который не может легко адаптироваться к ишемии-реперфузии [25]. В результате этого на фоне СД кардиомиоцит оказывается более уязвимым к ишемическо-реперфузионному повреждению, что приводит к последующему патологическому ремоделированию и сердечной недостаточности.

Триметазидин (ТМЗ) является метаболическим препаратом, который сдвигает энергетический обмен кардиомиоцита от окисления свободных жирных кислот в сторону окисления глюкозы, ингибируя митохондриальную длинноцепочечную 3- кетоацил коэнзим А-тиолазу (3-КАТ). Кроме того, ТМЗ ослабляет окислительный стресс, уменьшает потребление кислорода и улучшает митохондриальный обмен веществ и работу сердца на фоне ишемии. Сообщается о способности ТМЗ ослаблять активацию нейтрофилов и защиту постишемического сердца от повреждения, опосредованного нейтрофилами [26].

В экспериментальной работе авторами было показано, что добавление ТМЗ существенно улучшает восстановление миокарда после ишемически-реперфузионного повреждения сердец крыс как с индуцированным диабетом, так и без него по показателям гемодинамики и по биохимическим маркерам некроза миокарда. Защитное действие ТМЗ на повреждение миокарда, измеренное динамикой биохимических показателей, было более очевидным в диабетических сердцах, чем в сердцах не-диабетических крыс [27]. Кроме того, ранее рядом авторов доказано, что применение ТМЗ до проведения баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий способствует снижению

процессов перекисного окисления липидов, достоверному увеличению супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, достоверному снижению уровня малонового диальдегида [28]. Другими исследователями показано, что при проведении коронарной ангиопластики внутрикоронарное введение ТМЗ препятствует и заметно сокращает признаки ишемии на ЭКГ и снижает болевую симптоматику при стенокардии, а также снижает уровень Тп I во все сроки после ЧКВ по сравнению с контрольной группой [29, 30, 31]. Ещё одно, уже крупное проспективное исследование DIETRIC с участием 580 пациентов с ИБС и СД 2 типа, показало, что ТМЗ у этой категории пациентов снижает количество приступов стенокардии и существенно увеличивает переносимость физической нагрузки [32]. Другие авторы репортировали, что при добавлении к стандартной терапии ТМЗ у диабетических пациентов с ИБС уменьшается число как симптомных, так и безболевых эпизодов ишемии миокарда, тем самым снижая общее ишемическое бремя [33].

**Материал и методы.** Проводится открытое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, включившее на данный момент 63 пациента стабильной ИБС, которым на базе отделения реабилитации НИИ Кардиологии выполнено эндоваскулярное лечение коронарных артерий. Критериями включения в исследование было наличие показаний к эндоваскулярной реваскуляризации миокарда согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии [18], наличие фоновых нарушений углеводного обмена (СД 2 типа или НТГ по данным теста толерантности к глюкозе). Методом закрытых конвертов пациенты, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании, были распределены в 2 группы. Пациенты основной группы (1-я группа, n=32) в течение 2х недель перед вмешательством получали триметазидин (Предуктал МВ, Servier) 35 мг x 2 раза в сутки в дополнение к стандартной терапии. Пациентам контрольной группы (2-я группа, n=31) ЧКВ и последующее наблюдение проводилось на фоне стандартной терапии без применения препаратов метаболического действия.

По клиничко-anamнестическим показателям, выраженности углеводных расстройств, сопутствующей терапии исходно группы не различались (таблица 1). Характеристика поражения коронарных артерий и выполненных эндоваскулярных вмешательств

представлена в таблице 2. Количественно МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ) определялась исходно, через 12, 24, 48, 72 часа и на 5 сутки после вмешательства фотометрическим методом при помощи автоанализатора Konelab 60i. Тропонин (Тп) I определялся в тех же временных точках количественным иммуноферментным методом при помощи тест-системы ELISA (Biometrica, США). Увеличение КФК МВ (или Тп I) в течение 48 часов после вмешательства выше 99% верхней границы нормы (ВГН) свидетельствовало о развитии острого повреждения миокарда, а выше 5 ВГН – о ЧКВ-ассоциированном инфаркте миокарда.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica, версия 7,0 («StatSoft» Inc., США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Сжатие данных представлено в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение и  $Me$  (Q25-Q75), где  $Me$  – медиана, Q25-Q75 – нижний и верхний квартили. Достоверность различий при нормальном распределении определяли с помощью критерия Стьюдента. В остальных случаях пользовались критериями Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Вилкоксона. Анализ различия частот проводился при помощи критерия Фишера. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Таблица 1 – Исходная клинико-anamнестическая характеристика групп

Показатели	Предуктал	Контроль	p
Мужчины, n/%	28 / 87,5	24 / 77,4	0,34
Возраст, годы, M±SD (min-max)	62,1±8,3 (49-76)	60,6±8,9 (39-73)	0,51
АГ, n/%	32 / 100	31 / 100	1,00
Стаж ИБС, годы, Me (Q1-Q3)	3,0 (0,7-9,5)	4,0 (0,5-6)	0,72
ОНМК, n/%	2 / 6,25	2 / 6,45	0,97
Фибрилляция предсердий, n/%	4 / 14,7	7 / 22,6	0,34
ХОБЛ, n/%	4 / 12,5	4 / 12,9	0,96
Курение, n/%	24 / 75	19 / 61,3	0,29
Отягощённая наследственность, n/%	12 / 37,5	17 / 54,9	0,13
Постинфарктный кардиосклероз, n/%	22 / 68,75	24 / 77,4	0,57
СД 2 типа, n/%	22 / 68,75	25 / 80,6	0,39
НТГ, n/%	10 / 31,25	6 / 19,4	0,39
Сахароснижающая терапия:			
Только диета, n/%	10 / 31,25	8 / 25,8	0,78
Метформин, n/%	18 / 56,25	18 / 58,1	0,88
Препараты сульфонилмочевины, n/%	10 / 31,25	15 / 48,4	0,20
Инсулины, n/%	2 / 6,25	5 / 16,1	0,20

Таблица 2 – Характеристика поражения коронарных артерий и выполненных эндоваскулярных вмешательств

Показатели	Предуктал	Контроль	P
Количество поражённых сосудистых бассейнов исх, n/%			
1	8 / 25	4 / 12,9	0,22
2	12 / 37,5	8 / 25,8	0,32
3	10 / 31,25	17 / 54,8	0,08
Стентированный сосуд, n/%			
- ствол левой коронарной артерии	2 / 4,17	2 / 4,35	0,97
- передняя нисходящая артерия	10 / 20,8	17 / 36,96	0,06
- огибающая артерия	18 / 37,5	17 / 36,96	0,91
- правая коронарная артерия	18 / 37,5	8 / 17,39	0,01
Количество установленных стентов, M±SD	1,5±0,51	1,48±0,6	0,75
Всего стентов с предыдущими, M±SD	1,75±0,76	2,07±0,89	0,17
Длина стента, мм, M±SD	26,8±8,5	28,1±8,4	0,12
Диаметр стента, мм, M±SD	3,2±0,33	3,1±0,3	0,16
Стенты с лекарственным покрытием, n/%	44 / 91,7	43 / 93,5	0,52
Механическая реканализация и стентирование хронической окклюзии	6 / 18,75	6 / 19,4	0,95

**Результаты.** Ангиографический успех ЧКВ в обеих группах составил 100%. Больших сердечно-сосудистых событий (смерть, острый коронарный синдром, ОНМК) в течение госпитального периода не было. Острые осложнения стентирования представлены в таблице 3. Ни одно из этих осложнений не было фатальным. Все пациенты выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Статистически значимых различий между группами по количеству острых осложнений не выявлено.

Таблица 3 – Острые осложнения эндоваскулярных вмешательств

Показатели	Предуктал	Контроль	P
Малое кровотечение из места пункции, n/%	0/0	2/6,45	0,14
Подкожная гематома, n/%	8/25	8/25,8	0,94
Ложная аневризма места пункции, n/%	0/0	0/0	
Острый тромбоз стента, n/%	0/0	2/6,45	0,14
Фибрилляция желудочков, n/%	0/0	1/3,23	0,31
Фибрилляция предсердий, n/%	2/6,25	0/0	0,16
Диссекция интимы коронарных артерий, n/%	4/12,5	3/9,68	0,72
Перипроцедурное повреждение миокарда, n/%	0/0	2/6,45	0,14
Перипроцедурный инфаркт миокарда, n/%	0/0	0/0	

Степень перипроцедурного некроза миокарда оценивалась по динамике кардиоспецифичных ферментов Тп I и КФК-МВ. Динамика Тп I представлена в таблице 4. Выявлено защитное действие ТМЗ на миокард, подтвержденное динамикой Тп I, который значительно повысился через 12 часов в группе контроля: 0,66 (0,51- 0,91) нг/мл исходно и 0,88 (0,71- 0,1) нг/мл че-рез 12 часов,  $p \leq 0,05$ . В этой группе статистически достоверное увеличение Тп I сохранялось до 5 суток наблюдения. В основной группе статистически достоверного увеличения уровня Тп I через 12 часов по сравнению с исходным значением не выявлено: 0,54 (0,43-0,69) нг/мл исходно и 0,54 (0,41-0,55) нг/мл через 12 часов,  $p \geq 0,05$ . В последующие дни значимого повышения Тп I также не наблюдалось.

Динамика другого кардиоспецифического фермента МВ-КФК представлена в таблице 5. Исходно уровень МВ-КФК составил 9,5 (7-13) Ед/л в основной и 11 (9-13) Ед/л в контрольной группе,  $p=0,37$ . Через 12 часов после вмешательства уровень МВ-КФК

увеличился до 16,3 (9,9-20,9) Ед/л и 18,9 (16,1-25,3) Ед/л соответственно,  $p=0,035$ . Статистически значимое различие между группами в величине этого фермента сохранялось до 3 суток наблюдения. Затем межгрупповые различия исчезли.

Значения кардиоспецифических ферментов после стентирования ни у одного из пациентов в обеих группах не достигли уровня перипроцедурного инфаркта миокарда. Прогностически значимое перипроцедурное повреждение миокарда выявлено у 2 больных в группе контроля. В группе предуктала увеличение кардиоспецифических ферментов выше 99% не было ни у одного больного (различия статистически недостоверны).

Таблица 4 – Динамика Тропонина I

Значение Тропонина I, нг/мл	Предуктал	Контроль	P
Исходно, Ме (Q1-Q3)	0,54 (0,43-0,69)	0,66 (0,51- 0,91)	0,3
12 час, Ме (Q1-Q3)	0,54 (0,41-0,55)	0,88 (0,71- 0,1)*	0,004
24 час, Ме (Q1-Q3)	0,55 (0,45-0,65)	0,83 (0,62-1,0)	0,009
48 час, Ме (Q1-Q3)	0,51 (0,39-0,61)	0,71 (0,55-0,95)	0,004
5 сут, Ме (Q1-Q3)	0,48 (0,43-0,63)	0,71 (0,61-1,03)	0,0002

Примечание\* -  $p \leq 0,05$  по сравнению с исходным значением

Таблица 5 – Динамика МВ-Креатинфосфокиназы

Значение МВ-Креатинфосфокиназы, Ед/л	Предуктал	Контроль	P
Исходно, Ме (Q1-Q3)	9,5 (7-13)	11 (9-13)	0,37

12 час, Me (Q1-Q3)	16,3 (9,9-20,9)	18,9 (16,1-25,3)*	0,035
24 час, Me (Q1-Q3)	12 (10-18)*	14(11-25)*	0,023
48 час, Me (Q1-Q3)	13 (9,5-16,6)	15 (14-23)	0,046
72 час, Me (Q1-Q3)	12 (10-23,9)	17 (15-19)	0,13
5 сут, Me (Q1-Q3)	14 (9-15)	15 (8-19)	0,91

Примечание\* -  $p \leq 0,05$  по сравнению с исходным значением

**Заключение.** Таким образом, добавление триметазида – препарата метаболического действия – к стандартной терапии при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с нарушениями углеводного обмена способствует уменьшению острого перипроцедурного повреждения миокарда, хотя клиническое значение влияния этой защиты на отдалённые исходы заболевания ещё требует изучения.

#### **4.8. Способ прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа после стентирования коронарных артерий в зависимости от уровня резистина**

Известно, что риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повышенной смертности у пациентов с ИБС, ассоциированной с метаболическим синдромом или СД 2 типа регистрируется в 2-4 раза чаще, по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена [1]. У больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, по сравнению с больными без диабета, риск развития стенозирующего коронарного атеросклероза значительно возрастает: у мужчин - в 3-4 раза, а у женщин - в 8-11 раз [2]. В связи с этим для улучшения прогноза заболевания и увеличения продолжительности жизни пациентов с метаболическим синдромом приоритетным представляется применение новых технологий эндоваскулярной коронарной реваскуляризации. Несмотря на высокий уровень достигаемого первичного успеха при стентировании коронарных артерий (КА), отдаленная эффективность (6-12 мес.) данного вида лечения в 12-40% случаев ограничивается развитием рестенозов стентов [2,3]. При метаболическом синдроме, как доказано в последние годы, патогенетической основой прогрессирования коронарного атеросклероза и формирования рестенозов стентов является сочетание ряда факторов риска, таких, как инсулинорезистентность, дислипидемия и хроническое воспаление [4]. В частности, доказано, что жировая ткань избыточно экспрессирует некоторые гормоны и цитокины, которые активно модулируют энергетический и жировой гомеостаз, обмен глюкозы [5], а такие адипоцитокينات, как ФНО- $\alpha$ , лептин и адипонектин, влияют на промежуточный метаболизм и на энергетический баланс [6].

В 2000 — 2001 гг. открыт и идентифицирован новый адипоцит - специфический секретлируемый фактор - резистин, относящегося к семейству цистеинсодержащих белков FIZZ (found in inflammatory zone) [7]. Синтез резистина индуцируется разными стимулами, в том числе провоспалительными цитокинами, липополисахаридами, генетически детерминированными факторами, а его повышенная экспрессия обусловлена патогенетической взаимосвязью инсулинорезистентности с ожирением и СД 2 типа с [6]. Физиологическая роль резистина в развитии и прогрессировании атеросклероза остается пока не изученной, вместе с тем есть данные, что в патогенезе атеросклероза и, возможно, рестенозов коронарных стентов, резистин участвует посредством влияния на

эндотелиальную дисфункцию, стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток и дифференцировки моноцитов в макрофаги и пенистые клетки, т.е. его можно рассматривать в качестве возможного нового биомаркера воспаления в атеросклеротической бляшке [8].

Вышеизложенное обуславливает необходимость разработки надежных неинвазивных предикторов прогрессирования коронарного атеросклероза и рестенозирования стентов КА, которые позволили бы использовать более перспективные и рациональные алгоритмы и схемы вторичной профилактики ИБС при планировании коронарной реваскуляризации у больных СД 2 типа, а определение в крови уровня и активности резистина наряду с другими маркерами воспаления, потенциально может использоваться для прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе, у больных ИБС с СД 2 типа.

Известен способ мониторинга лиц с риском раннего развития атеросклероза и наличием сахарного диабета 2 типа, сущность которого заключается в определении ряда клинико-anamnestических и лабораторный данных, в том числе, резистин (индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup>; окружность талии, окружность бедер, отношение ОТ/ОБ, наличие сахарного диабета 2 типа у близких родственников, наличие артериальной гипертензии; уровней ингибитора активатора плазминогена-1, нмоль/л; метаболиты окиси азота (NO), %; инсулинорезистентность, мМЕ/мл; триглицериды, ммоль/л; холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л; фибриноген, мг/дл; нарушение глюкозы натощак, ммоль/л; гликированный гемоглобин, %; нарушение толерантности к глюкозе, ммоль/л; гомоцистеин, мкмоль/л; ФНО- $\alpha$ , пг/мл; С-реактивный белок, мг/л; эндотелин и фибриноген [9]. Полученным значениям присваивают балльные оценки. На основании значения суммы баллов определяют степень риска развития атеросклероза у больных СД 2 типа: крайне высокий, высокий, средний и низкий.

Недостатком данного способа является то, что в стратификации риска развития атеросклероза у больных СД 2 типа содержание резистина оценивается только в комплексе с другими клинико-anamnestическими и лабораторными данными, что усложняет и увеличивает стоимость методики; а также тот факт, что оценивается риск развития атеросклероза у больных СД 2 типа без ИБС и, тем более, без реваскуляризации

ишемизированного миокарда, т.е. эта тяжелая в прогностическом плане когорта пациентов не была включена в исследование.

Новым в предлагаемом способе является то, что для прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС с СД 2 типа непосредственно перед стентированием в сыворотке крови определяют содержание резистина. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после коронарного стентирования прогнозируют при наличии в сыворотке крови уровня резистина 5,35 нг/мл и более.

Важная роль резистина в качестве молекулярно-генетического модулятора инсулинорезистентности и сердечно-сосудистой патологии показана в немногочисленных эпидемиологических и когортных исследованиях пациентов с метаболическим синдромом и СД 2 типа [3, 10]. При этом данные, касающиеся роли резистина в диагностике коронарного рестенозирования и его связи с тяжестью ишемических сердечно-сосудистых осложнений после стентирования коронарных артерий у пациентов с СД 2 типа единичны и не вполне однозначны [3, 10].

Таким образом, оценка содержания в крови одного из адипоцитокинов – резистина может являться ранним предиктором стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с СД 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий.

Применение данного способа позволяет повысить точность прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за счет реализации возможностей: 1) оценить персональный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с СД 2 типа, перенесших стентирование КА, еще на ранней стадии манифестации заболевания; 2) повысить предсказательную ценность неблагоприятного прогноза течения заболевания у больных ИБС с СД 2 типа, перенесших стентирование КА.

Таким образом, применение предлагаемого способа позволяет обеспечить у больных ИБС с СД 2 типа, перенесших стентирование КА, повышение прогнозирования риска развития неблагоприятных клинических событий, приводящего к прогрессированию атеросклероза и развитию рестенозирования/окклюзирования стентов

коронарных артерий, путем определения содержания резистина в сыворотке крови, что позволит определить приоритетную группу для диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых мероприятий, направленных на профилактику развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и предотвращение у этих пациентов высокой преждевременной смертности что, в конечном итоге, позволит обеспечить снижение финансовых затрат государства лечение сердечно-сосудистых заболеваний.

**Методика проведения медицинской технологии «Способ прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа после стентирования коронарных артерий в зависимости от уровня резистина»**

Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего оборудования и расходного материала:

2.1.1 Оборудование: иммуноферментный анализатор.

2.1.2 Расходный материал: коммерческий набор фирмы ЗАО “БиоХимМак”, (Россия).

2.1.3 Используемые лекарственные препараты:

стандартная комбинированная терапия, соответствующая национальным и европейским рекомендациям по лечению ИБС и ХСН (2013 г) в индивидуально подобранных дозах, включающая:

- ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II,
- $\beta$ -адреноблокаторы,
- диуретики,
- дезагреганты,
- статины

2.2 Последовательность осуществления медицинской технологии

Разработанный способ применяется у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию.

На каждого больного заполнялась специально разработанная клиническая карта. Все пациенты давали свое письменное информированное согласие для участия в исследовании. Состояние больных оценивали исходно и через 12 месяцев с анализом частоты комбинированной конечной точки, включавшей: смерть от сердечно-сосудистых событий, нефатальный ИМ, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация (АКШ, стентирование коронарных артерий в связи с рестенозированием первично имплантированного стента или стенозированием нативных КА), а также комбинация конечных точек.

Определение уровня резистина в сыворотке крови проводится методом иммуноферментного анализа (ELISA). Используется коммерческий набор фирмы ЗАО “БиоХимМак”, (Россия)

Используемый материал: сыворотка крови.

Сбор и хранение образцов: Образцам крови дают свернуться в течение двух часов при комнатной температуре или в течение ночи при 4°C, а затем центрифугируют 20 минут при приблизительно 1000g. Анализируют немедленно или хранят аликвоты образцов при -20°C или ниже, при -80°C.

Протокол анализа:

1. Разводят образцы в соотношении 1:3 буфером для разведения перед использованием в анализе (ELISA).
2. Добавляют по 100 мкл каждого разведенного стандарта, контроля, буфера для разведения.
3. Инкубируют 1 час при комнатной температуре 25°C, на орбитальном шейкере со скоростью 300 оборотов.
4. Промывают тщательно лунки микропланшета 3 раза буфером для проывок (по 0,35мл).
5. Добавляют по 100 мкл биотинилированных антирезистин антител в каждую

лунку.

6. Инкубируют 1 час при 25°C, на орбитальном шейкере со скоростью 300 оборотов.
7. Промывают тщательно лунки микропланшета 3 раза буфером для проывок (по 0,35мл).
8. Добавляют по 100 мкл конъюгата стрептавидин-HRP.
9. Инкубируют 1 час при комнатной температуре 25°C, на орбитальном шейкере со скоростью 300 оборотов.
10. Промывают лунки микропланшета 3 раза буфером для проывок (по 0,35мл).
11. Добавляют по 100 мкл раствора субстрата в каждую лунку. Избегают попадания прямых солнечных лучей на микропланшет, накрываем алюминиевой фольгой.
12. Инкубируют 10 минут при комнатной температуре.
13. Добавляют 100 мкл стоп-раствор в каждую лунку.
14. Считают оптическую плотность при длине волны 450 нм на микропланшетном ридере в течение 5-15 минут после выполнения п. 13.

#### Принцип метода:

При использовании набора BioVendor Human Resistin ELISA, в процессе анализа стандарты и образцы инкубируются в лунках микропланшета, покрытых козьими поликлональными антителами к резистину человека. После одночасовой инкубации и тщательной промывки в лунки с иммобилизованным комплексом антитела-резистин добавляются биотинилированные поликлональные антитела к резистину человека. После второй инкубации и процедуры промывки в лунки добавляют конъюгат стрептавидина с ферментом пероксидазой хрена. После одночасовой инкубации и тщательной промывки в лунки добавляют субстрат тетраметилбензидин, с которым HRP связавшегося конъюгата вступает в реакцию. Реакция останавливается добавлением раствора кислоты, а абсорбция получившегося желтого раствора определяется спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Абсорбция пропорциональна концентрации резистина в исследуемом образце.

Калибровочная кривая строится с использованием значений оптической плотности, полученных для стандартов резистина, поставляемых с набором. Концентрация резистина в исследуемых образцах и контролях определяется непосредственно их калибровочной кривой.

- Определение уровня резистина в сыворотке крови проводится методом иммуноферментного анализа (ELISA). Используется коммерческий набор фирмы ЗАО “БиоХимМак”, (Россия)
- Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) иммунотурбодиметрическим методом. Содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) определялось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов фирмы ELISA Monobind. Референсные значения для инсулина составляли 2,6-24,9 МЕг/мл.
- Для определения тканевой чувствительности к инсулину у пациентов ИБС с СД 2 типа рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR:  $\text{НОМА-IR} = \text{ИРИ} * \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$  (норма  $< 2,77$ ).
- 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).

#### **4. Методы исследования и результаты**

В исследование включено 60 пациентов ИБС (47 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 48 до 78 лет, в среднем 61 (48-74) лет с СД 2 типа, госпитализированных в стационар с целью выполнения эндоваскулярной коронарной реваскуляризации миокарда посредством стентирования.

С целью выявления возможности ассоциации резистина с наступлением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий пациентов ретроспективно распределили методом конвертов в 2 группы: 1-я группа (n=30) с благоприятным течением патологии, 2-я группа (n=30) с неблагоприятным течением. Через 12 месяцев проспективного наблюдения оценивали антиишемическую эффективность эндоваскулярного вмешательства, эффекты гиполипидемической терапии, эволюцию факторов риска.

Результаты исследования метаболического профиля и уровня резистина в группах больных представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Метаболический профиль пациентов, включенных в проспективное наблюдение (Me[LQ;UQ])

Показатели	Референсные значения	1-я группа – благоприятное течение (n=30)	2-я группа – неблагоприятное течение (n=30)	<i>p</i>
ИРИ, мкЕг/мл	2,6-24,9	16,1[13,2; 18,9]	22,7[18,4; 28,7]	0,001
НОМА-IR, усл. ед	<2,77	4,2[2,7; 4,9]	10,3[8,1; 13,8]	0,005
Глюкоза базальная, ммоль/л	≤6,1	5,6 [5,3; 6,1]	6,5[5,3; 7,2]	0,06
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	≤7,8	8,7 [7,8; 11,5]	9,6[8,3; 11,8]	0,03
НbA1c, %	<6,5	5,8[5,4; 6,3]	6,8[6,1; 7,6]	0,5
ОХС, ммоль/л	<4,2	4,44 [4,0; 5,4]	6,1 [5,3; 6,7]	0,04
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,96 [1,12; 2,6]	2,4[1,85; 2,3]	0,06
ХС-ЛПНП, ммоль/л	<1,8	2,6 [2,3; 3,8]	3,25[2,44; 4,3]	0,03
ХС-ЛПВП, ммоль/л	>1,2	1,11[0,96; 1,21]	0,99[0,84; 1,03]	0,05
Резистин, нг/мл	5-9,0	5,49 [3,24; 12,35]	8,8 [3,59; 21,85]	0,01

Примечание - ИРИ – иммунореактивный инсулин; НbA1c - гликированный гемоглобин; НОМА-IR – homeostasis assessment of Insulin resistance index; ОХС – общий холестерин; ХС - ЛПНП– холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС - ЛПВП – холестерин

липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды. *p* – статистическая значимость межгрупповых различий.

Концентрация резистина в крови у пациентов с СД 2 типа 1-й группы колебалась в пределах референсных значений (5-9 нг/мл) у 28 (93,3%) и у 2 (6,7%) определялся повышенный до 12,3 нг/мл его уровень. Во 2-й группе с неблагоприятным течением ИБС с СД 2 типа уровень резистина составлял 8,8 нг/мл [3,59; 21,85].

Анализ клинических исходов в процессе проспективного наблюдения показал, что в 1-й группе умер один больной (3,3%) вследствие внезапной сердечной смерти. Остальные пациенты завершили исследование. При этом рецидив стенокардии после планового ЧКВ развился у 96,7% обследованных. Всем пациентам была проведена контрольная коронарография, по результатам которой у 16,7% выявлено рестенозирование стентов, у 33,3% прогрессирование атеросклероза в нативных КА и у 30% рестеноз стента и прогрессирование атеросклероза. Повторный ИМ развился у 3 (10%) обследованных, ОНМК – в 1 (3,3%) случае. Повторная реваскуляризация в связи с рестенозированием стентов или прогрессирования атеросклероза выполнена у 21 (70%) пациента.

Проведенный ROC-анализ показал, что «точкой отсечения» - cut off, характеризующей прогнозирование риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью данного критерия 86,2% при специфичности 70%, является плазменная концентрация резистина 5,35 нг/мл (рисунок 1).

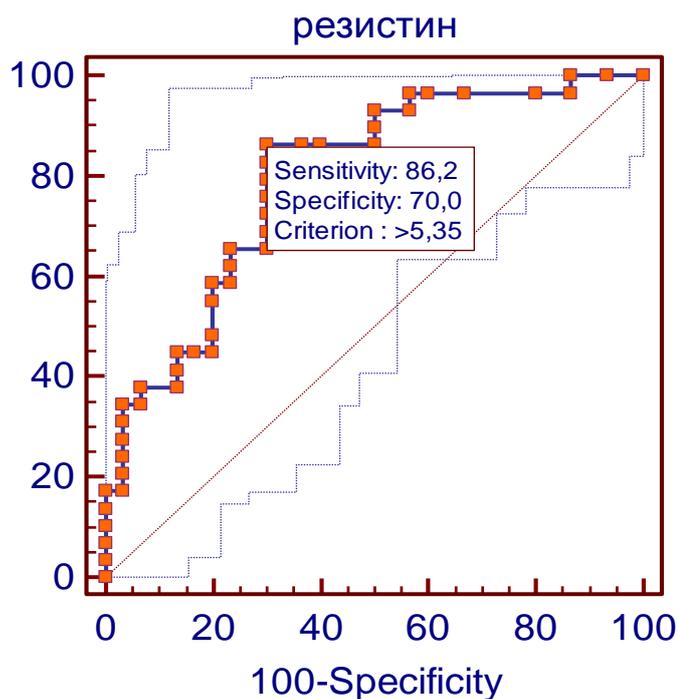


Рисунок 1 - ROC-анализ. Определение чувствительности и специфичности при различных концентрациях в крови резистина для прогнозирования течения ИБС у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, предложенная медицинская технология свидетельствует о том, что определение непосредственно перед стентированием уровня одного из адипоцитокинов – резистина - обеспечивает объективную оценку тяжести процесса, а содержание резистина 5,35 нг/мл и более является важным прогностическим тестом развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий.

**Заключение.** Результаты нашего исследования убедительно продемонстрировали, что неблагоприятное течение ИБС, выражающееся в наступлении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий, сопровождается повышенным (более 5,35 нг/мл) уровнем резистина и имеет прогностическое значение.

Особенностью способа, полученного в настоящем исследовании, является более высокая точность, простой и удобный алгоритм диагностики неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа по сравнению с классическими конвенционными факторами риска. Внедрение технологии не требует использования сложного дорогостоящего оборудования, она проста в исполнении.

Внедрение разработанной медицинской технологии позволяет выделить приоритетную группу больных для диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых мероприятий, направленных на профилактику развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и предотвращение у этих пациентов высокой преждевременной смертности. В конечном итоге это обеспечит снижение экономических затрат на профилактику и лечение социально значимой сердечно-сосудистой патологии.

#### **4.9 Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий**

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. Возникновение рестеноза является основной причиной отсутствия клинического эффекта через 6–12 мес. после стентирования коронарных артерий (КА), в то время как прогрессирование коронарного атеросклероза – в более поздние сроки после эндоваскулярного вмешательства.

Поскольку определение традиционных факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, смерть, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация вследствие рестеноза стента или прогрессирования атеросклероза в нативных КА) недостаточно для предсказания возникновения сердечно-сосудистых осложнений, большой интерес вызывает изучение новых воспалительных протеинов, занимающих важное место в патогенезе возникновения нестабильности атеросклеротической бляшки.

В последнее время особое внимание уделяется липопротеинассоциированной фосфолипазе А<sub>2</sub>, играющей ключевую роль в развитии атеросклероза и являющейся маркером внутрисосудистого воспаления, что может служить независимым предиктором высокого риска развития и обострения ИБС, а также явится высокочувствительным биомаркером неблагоприятного прогноза после перенесенного острого инфаркта миокарда. Особенности Лп-ФЛА<sub>2</sub>, привлекающими к ней внимание исследователей, являются специфичность в отношении сосудистого воспаления, минимальная биоизменчивость и стабильность при ишемии миокарда. Определение в крови уровня и активности Лп-ФЛА<sub>2</sub> наряду с другими маркерами воспаления потенциально может

использоваться для прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Изучению этой проблемы посвящен ряд мировых клинических исследований. Показано, что дефицит Лп-ФЛА2 в крови может учитываться не только в качестве маркера внутрисосудистого воспаления, но и как предиктор высокого риска неблагоприятных коронарных событий и сердечно – сосудистой смертности, в частности в общей популяции больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), а так же у лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, у пожилых людей [1, 2,3,4,5]. Но точное предикторное значение элевации сывороточного уровня Лп-ФЛА2, а также связь последней с риском неблагоприятных событий после планового чрескожного коронарного вмешательства в особой когорте больных ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, не определены.

В России известен способ выявления развития гиперплазии неоинтимы и рестеноза сонных артерий после ангиореконструктивных операций на них у больных с прогрессирующим церебральным атеросклерозом, сущность которого заключается в определении в сыворотке крови содержания биомаркера липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) [6].

Недостатком данного способа является то, что отдаленная эффективность ангиореконструктивных операций оценивается больных при прогрессирующем атеросклерозе в периферических (сонных) артериях, а также тот факт, что предикторами неблагоприятных исходов после таких операций на сегодняшний день большинство специалистов считают наличие у пациента с ИБС сахарного диабета 2 типа, а эта тяжелая в прогностическом плане когорта пациентов не была включена в исследование.

Новым в предлагаемой медицинской технологии является то, что для прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после стентирования КА у больных ИБС с СД 2 типа непосредственно перед стентированием в сыворотке крови определяют содержание фермента Лп-ФЛА2. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после коронарного стентирования прогнозируют при наличии в сыворотке крови уровня Лп-ФЛА2 983 нг/мл и более.

Предложенная медицинская технология прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с СД 2 типа, перенесших стентирование КА с использованием одного из маркеров воспаления, фермента – Лп-ФЛА2 основан на том, что в его основе лежит гидролиз окисленных ЛПНП, который приводит к образованию побочных провоспалительных проатерогенных продуктов – лизофосфатидилхолина (ЛФХ) и окисленных неэстерифицированных жирных кислот. Лизофосфатидил-холин играет ключевую роль в атерогенезе. Он действует как хемоаттрактант для моноцитов, ухудшает эндотелиальную функцию, вызывает повреждение и гибель эндотелиальных клеток путем нарушения целостности плазматических мембран, индуцируя апоптоз в клетках гладкой мускулатуры и макрофагах. Уровень Лп-ФЛА2 повышен в атеросклеротических бляшках, кроме того, она интенсивно экспрессируется в макрофагах, находящихся в фиброзной капсуле атеромы в месте разрыва [7]. Повышение уровня ЛП-ФЛА2 не только свидетельствует об атеросклеротическим поражении коронарных артерий, но может прогнозировать риск развития сосудистых осложнений [8].

Имеет ряд крупных эпидемиологических исследований, в которых изучалась связь возникновения сердечно-сосудистых осложнений с уровнем ЛП-ФЛА2 [10]. Результаты этих исследований не вполне однозначны.

Следовательно, оценка содержания одного из маркеров воспаления, фермента – липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 является ранним предиктором стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с СД 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий.

Применение данного способа позволяет повысить точность прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за счет реализации возможностей: 1) оценить персональный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с СД 2 типа, перенесших стентирование КА, еще на ранней стадии манифестации заболевания и назначить соответствующую патогенетическую профилактическую терапию, направленную на ингибирование процессов внутрисосудистого воспаления и прогрессирования атеросклероза; 2) повысить предсказательную ценность неблагоприятного прогноза течения заболевания у больных ИБС с СД 2 типа, перенесших стентирование КА.

Таким образом, применение предлагаемого способа позволяет обеспечить у больных ИБС с СД 2 типа, перенесших стентирование КА, повышение прогнозирования риска развития неблагоприятных клинических событий, обусловленного наличием внутрисосудистого воспаления, приводящего к прогрессированию атеросклероза и развитию рестенозирования/окклюзирования стентов коронарных артерий, путем определения содержания Лп-ФЛА2 в сыворотке крови, что позволит определить приоритетную группу для диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых мероприятий, направленных на профилактику развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и предотвращение у этих пациентов высокой преждевременной смертности что, в конечном итоге, позволит обеспечить снижение финансовых затрат государства лечение сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Показания и противопоказания к использованию метода**

1.1 Показания: наличие ишемической болезни сердца, отягощенной хронической сердечной недостаточностью.

1.2 Противопоказания:

1.2.1 Абсолютные противопоказания: нет.

1.2.2 Относительные противопоказания: нет.

**Методика проведения медицинской технологии «Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий»**

2.1 Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего оборудования и расходного материала:

2.1.1 Оборудование: иммуноферментный анализатор.

2.1.2 Расходный материал: коммерческий набор фирмы Cloud-Clone Corp., (USA).

2.1.3 Используемые лекарственные препараты:

стандартная комбинированная терапия, соответствующая национальным и европейским рекомендациям по лечению ИБС и ХСН (2013 г) в индивидуально подобранных дозах, включающая:

- ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II,
- $\beta$ -адреноблокаторы,
- диуретики,
- дезагреганты,
- статины

## 2.2 Последовательность осуществления медицинской технологии

Разработанный способ применяется у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию.

На каждого больного заполнялась специально разработанная клиническая карта. Все пациенты давали свое письменное информированное согласие для участия в исследовании. Состояние больных оценивали исходно и через 12 месяцев с анализом частоты комбинированной конечной точки, включавшей: смерть от сердечно-сосудистых событий, нефатальный ИМ, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация (АКШ, стентирование коронарных артерий в связи с рестенозированием первично имплантированного стента или стенозированием нативных КА), а также комбинация конечных точек.

Определение уровня липопротеин ассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови проводится методом иммуно-ферментного анализа (ELISA). Используется коммерческий набор фирмы Cloud-Clone Corp., (USA). Используемый материал: сыворотка крови.

Сбор и хранение образцов: Образцам крови дают свернуться в течение двух часов при комнатной температуре или в течение ночи при 4°C, а затем центрифугируют 20 мин при приблизительно 1000 g. Анализируют немедленно или хранят аликвоты образцов при -20°C или ниже, при -80°C.

Ход определения:

1. Определяют необходимое для текущей постановки количество лунок, с учетом приготовленных разведений стандарта, бланка и образцов. Приготавливают 7 лунок для стандартов, 1 лунку для бланка. Вносят по 100 мкл каждого разведения

стандарта, бланка и образца в соответствующие лунки. Закрывают микропланшет. Инкубируют 2 ч при 37°C.

2. Снимают крышку, удаляют жидкость из лунок, не промывают.

3. Вносят по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента А в каждую лунку. Закрывают микропланшет. Инкубируют 1 час при 37°C.

4. Аспирируют раствор из лунок и вносят по 350 мкл готового буфера для промывок. На каждую лунку, с помощью сжимаемой бутылки, многоканальной пипетки, ручного диспенсера или автоматического промывочного устройства, и оставляют не менее чем на ~1-2 минуты. Удаляют жидкость из всех лунок и тщательно осушают лунки, постучав перевернутым микропланшетом по фильтровальной бумаге. Повторяют процедуру в общей сложности 3 раза. После последней промывки удаляют из лунок всю жидкость полностью аспирацией или декантированием, переворачивают микропланшет и стучат им по чистой фильтровальной бумаге.

5. Вносят по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента В во все лунки. Закрывают микропланшет. Инкубируют 30 минут при 37°C.

6. Повторяют процедуру аспирации/промывки 5 раз, как описано в шаге 4.

7. Вносят по 90 мкл раствора субстрата в каждую лунку. Закрывают новой крышкой. Инкубируют 15-25 минут при 37°C (но не более 30 минут) в защищенном от света месте. При добавлении раствора субстрата цвет жидкости поменяется на голубой.

8. Вносят по 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку. При этом цвет жидкости в лунках поменяется на желтый. Аккуратно перемешивают жидкость в лунках, постучав по краю микропланшета. Если изменение цвета не однородно, аккуратно стучат по краю микропланшета до полного перемешивания.

9. Удаляют любые капли жидкости и отпечатки пальцев с наружной стороны дна микропланшета. Затем немедленно выполняют измерения с помощью микропланшетного ридера при длине волны 450 нм.

10. Микропланшет, поставляемый в данном наборе, покрыт специфическими моноклональными антителами к Lp-PL-A2. Стандарты и образцы вносят в соответствующие лунки микропланшета, вместе с поликлональными антителами к Lp-PL-A2, конъюгированными с биотином. На следующем этапе в лунки вносят

авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена (HRP) и инкубируют в течение необходимого времени. Затем в лунки вносят раствор субстрата ТМВ. Изменение окрашивания в лунках, обусловленное связыванием антител, конъюгированных с биотином, и авидина, конъюгированного с ферментом, будет наблюдаться только в лунках, содержащих Lp-PL-A2. Энзиматическую реакцию останавливают добавлением серной кислоты и интенсивность развившегося окрашивания измеряют с помощью микропланшетного спектрофотометра при длине волны  $450 \pm 10$  нм. Концентрацию Lp-PL-A2 в образцах определяют сравнением полученной оптической плотности (ОП) образцов с построенной калибровочной кривой.

6. Материально-техническое обеспечение новой медицинской технологии предполагает использование следующего расходного материала:

6.3. Определение уровня липопротеин ассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови проводится методом иммуно-ферментного анализа (ELISA). Использовался коммерческий набор фирмы Cloud-Clone Corp., (USA).

6.4. Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) иммунотурбодиметрическим методом. Содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) определялось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов фирмы ELISA Monobind. Референсные значения для инсулина составляли 2,6-24,9 МЕг/мл.

6.5. Для определения тканевой чувствительности к инсулину у пациентов ИБС с СД 2 типа рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR:  $\text{НОМА-IR} = \text{ИРИ} * \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$  (норма  $< 2,77$ ).

6.6 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).

**Методы исследования и результаты.** В исследование включено 60 пациентов ИБС (47 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 48 до 78 лет, в среднем 61 (48-74) лет с

СД 2 типа, госпитализированных в стационар с целью выполнения эндоваскулярной коронарной реваскуляризации миокарда посредством стентирования.

С целью выявления возможности ассоциации Лп-ФЛА2 с наступлением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий пациентов ретроспективно распределили методом конвертов в 2 группы: 1-я группа (n=30) с благоприятным течением патологии, 2-я группа (n=30) с неблагоприятным течением. Через 12 месяцев проспективного наблюдения оценивали антиишемическую эффективность эндоваскулярного вмешательства, эффекты гиполипидемической терапии, эволюцию факторов риска.

Результаты исследования метаболического профиля и уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 группах больных представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Метаболический профиль пациентов, включенных в проспективное наблюдение (Me[LQ;UQ])

Показатели	Референс- ные значения	1-я группа (n=30) благоприятное течение	2-я группа (n=30) неблагоприятное течение	<i>p</i>
ИРИ, мкЕг/мл	2,6-24,9	16,1 [13,2; 18,9]	22,7 [18,4; 28,7]	0,001
НОМА-IR, усл. ед	<2,77	4,2 [2,7; 4,9]	10,3 [8,1; 13,8]	0,005
Глюкоза базальная, ммоль/л	≤6,1	5,6 [5,3; 6,1]	6,5 [5,3; 7,2]	0,06
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	≤7,8	8,7 [7,8; 11,5]	9,6 [8,3; 11,8]	0,03
НbA1c, %	<6,5	5,8 [5,4; 6,3]	6,8 [6,1; 7,6]	0,5
ОХС, ммоль/л	<4,2	4,44 [4,0; 5,4]	6,1 [5,3; 6,7]	0,04
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,96 [1,12; 2,6]	2,4 [1,85; 2,3]	0,06

ХС-ЛПНП, ммоль/л	<1,8	2,6 [2,3; 3,8]	3,25 [2,44; 4,3]	0,03
ХС-ЛПВП, ммоль/л	>1,2	1,11 [0,96; 1,21]	0,99 [0,84; 1,03]	0,05
Лп ФЛА2, нг/мл	>210	641,5 [556,7; 745,8]	1191,3 [1037,2; 1349,9]	0,01
Примечание – ИРИ – иммунореактивный инсулин; HbA1c - гликированный гемоглобин; НОМА-IR – homeostasis assessment of Insulin resistance index; ОХС – общий холестерин; ХС - ЛПНП– холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС - ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; Лп-ФЛА2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2. <i>p</i> –статистическая значимость межгрупповых различий				

За период проспективного наблюдения один пациент 2-й группы умер внезапно; при этом уровень концентрации в крови Лп-ФЛА2 составлял 1435 нг/мл.

Анализ клинических исходов в процессе проспективного наблюдения показал, что в 1-й группе умер один больной (3,3%) вследствие внезапной сердечной смерти. Остальные пациенты завершили исследование. Рецидив стенокардии после планового ЧКВ развился у 96,7% обследованных. Всем пациентам была проведена контрольная коронарография, по результатам которой у 16,7% выявлено рестенозирование стентов, у 33,3% прогрессирование атеросклероза в нативных КА и у 30% рестеноз стента и прогрессирование атеросклероза. Повторный ИМ развился у 3 (10%) обследованных, ОНМК – в 1 (3,3%) случае. Повторная реваскуляризация в связи с рестенозированием стентов или прогрессирования атеросклероза выполнена у 21 (70%) пациента.

Проведенный ROC-анализ показал, что «точкой отсечения» - cut off, характеризующей прогнозирование риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью данного критерия 80% при специфичности 100%, является плазменная концентрация ЛП-ФЛА2, составляющей 983,83 нг/мл (рисунок 1).

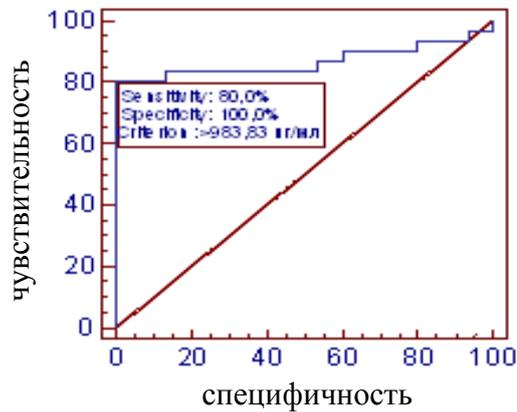


Рисунок 1 - ROC-анализ. Определение чувствительности и специфичности при различных концентрациях в крови ЛП-ФЛА2 для прогнозирования течения ИБС у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, предложенная медицинская технология свидетельствует о том, что определение непосредственно перед стентированием уровня одного из маркеров воспаления сыворотки крови, фермента - Лп-ФЛА2 обеспечивает объективную оценку тяжести процесса, а содержание Лп-ФЛА2 983 нг/мл является важным прогностическим показателем развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий.

**Заключение.** Результаты нашего исследования убедительно продемонстрировали, что неблагоприятное течение ИБС, выражающееся в наступлении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий, обусловленное стимуляцией атерогенеза, сопровождается повышенным (более 983 нг/мл) уровнем растворимой липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и имеет прогностическое значение.

Особенностью способа, полученного в настоящем исследовании, является более высокая точность, простой и удобный алгоритм диагностики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2 типа по сравнению с

классическими конвенционными факторами риска. Внедрение технологии не требует использования сложного дорогостоящего оборудования, она проста в исполнении.

Внедрение разработанной медицинской технологии позволяет выделить приоритетную группу больных для диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых мероприятий, направленных на профилактику развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и предотвращение у этих пациентов высокой преждевременной смертности. В конечном итоге это обеспечит снижение экономических затрат на профилактику и лечение социально значимой сердечно-сосудистой патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом в результате выполнения в отчетном году прикладных клинических исследований, посвященных разработке новых способов персонализированной диагностики, первичной и вторичной профилактики и лечению социально значимой сердечно-сосудистой патологии разработаны 12 новых медицинских технологий. Кроме того, получены как новые данные и знания, являющиеся основной и предпосылкой завершения разработок новых медицинских технологий на следующих этапах исследования.

Установлено, что у большинства больных ЧКВ приводит к восстановлению функции венечной артерии к 6-9-м суткам после вмешательства, приводящему к нормализации уровня КР. Значение КР  $\geq 2,0$  при ТТЭхоКГ на 6-9 сутки после ЧКВ служило маркером успешной реваскуляризации с чувствительностью 92% и специфичностью 100%. Кроме того, выявлено, что стандартная перфузионная сцинтиграфия миокарда в сочетании с методикой определения резерва миокардиального кровотока позволяет повысить диагностическую значимость сцинтиграфического подхода в оценке трехсосудистого поражения коронарных артерий.

Обнаружено, что частота применения инфузионной инсулинотерапии в остром периоде ИМ была низкой, как и её эффективность по результатам ретроспективного анализа. Разработан оптимальный протокол интенсивной гипогликемической терапии. Оценка эффективности модифицированного нами протокола гипогликемической терапии в остром периоде ИМ показала увеличение частоты и сокращение времени достижения целевого уровня гликемии в остром периоде ИМ. Разработанные методы прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода у пациентов трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда, позволяет на основании анализа клинико-anamnestических данных, не прибегая к дополнительным методам исследования, определить группу пациентов высокого риска, требующих повышенного внимания со стороны медицинских работников.

В отчетном году получены первые медицинские данные по применению экспериментального образца аппаратно-программного комплекса для регистрации микропотенциалов сердца от 0, 3 мкВ в частотном диапазоне (0-10000) Гц в реальном времени без усреднения и фильтрации высоко-чувствительных, малошумящих, высокостабильных, неполяризуемых, помехоустойчивых медицинских наносенсоров с целью раннего выявления признаков внезапной сердечной смерти.

Установлено, что у больных с массивным тромбозом коронарной артерии при наличии кровотока ТИМІ 2-3 в инфаркт-связанной коронарной артерии продолжение консервативной противотромботической терапии в течение суток с последующей повторной инвазивной

коронарной ангиографией является безопасной тактикой лечения, которая может уменьшать риск развития феномена no-reflow. Кроме того, выявлено что частота встречаемости ОКС при необструктивном поражении венечных артерий составляет 4,8%. Установлено, что это ~~представляет гетерогенные~~ гетерогенная группа больных ~~заболевания:~~ ОИМ, НС, миокардитом, ~~острое~~ острым расслоением аорты, ~~посттравматический~~ посттравматическим кардиосклерозом, ВПС и синдромом WPW.. ~~и уменьшение ОИМ. Результаты исследования свидетельствуют~~ ~~Выявлена~~ ~~высокой~~ ая ~~эффективности~~ эффективность МРТ сердца с контрастированием ~~в~~ в дифференциальной диагностике ОКС ~~у пациентов~~ ~~е~~ при НОКА.

Показано, что двукратное проведение радионуклидной реносцинтиграфии по стандартному протоколу с использованием <sup>99m</sup>Tc-ДТПА (<sup>99m</sup>Tc-пентатех) до и через 2-3 дня после рентгеноконтрастной процедуры у больных ИБС позволяет выявить ранние признаки развития контраст-индуцированной дисфункции почек. Снижение скорости клубочковой фильтрации на величины менее 15%, от 15% до 30% и свыше 30% от исходного значения свидетельствует, соответственно, о незначительном, умеренном или выраженном нарушении фильтрационной функции почек.

Результаты наших исследований доказали безопасность и эффективность применения способа оценки инсулин-опосредованной регуляции функциональной активности Th17-лимфоцитов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сочетанием сахарного диабета 2 типа. Разработана технология для выявления особенностей хронического субклинического воспаления на фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии при сахарном диабете 2-го типа. Выявлено, что добавление триметазидина – препарата метаболического действия – к стандартной терапии при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с нарушениями углеводного обмена способствует уменьшению острого перипроцедурного повреждения миокарда, хотя клиническое значение влияния этой защиты на отдалённые исходы заболевания ещё требует изучения

Выявлено, что неблагоприятное течение ИБС, выражающееся в наступлении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий, сопровождается повышенным (более 5,35 нг/мл) уровнем резистина. Кроме того, убедительно продемонстрировано, что неблагоприятное течение ИБС, у больных СД 2 типа, перенесших стентирование коронарных артерий, обусловленное стимуляцией атерогенеза, сопровождается повышенным (более 983 нг/мл) уровнем растворимой липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 и имеет прогностическое значение.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

### К Разделу 1.1

1. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Крылов А.Л., Веснина Ж.В. Эффективность стентирования у больных с рецидивом стенокардии после коронарного шунтирования. Результаты 3-х летнего проспективного наблюдения // Сиб. мед. журнал (Томск). – 2011. – Том 26, № 2-1. – С. 28-35.
2. Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Оценка фракционного резерва коронарного кровотока// Кардиология. – 2012. – №. 8. – С. 66-71.
3. 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. – Vol. 136, No1. – P. 136-149.
4. 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.
5. Hong C., Chrysant G.S., Woodard P.K., Bae K.T. Coronary artery stent patency assessed with instant contrast enhancement measured at multi-detector row CT angiography: initial experience // Radiology. – 2004. – Vol. 233. – P. 286-291.
6. Ofili E.O., Kern M.J., Labovitz A.J. et al. Analysis of coronary blood flow velocity dynamics in angiographically normal and stenosed arteries before and after endolumen enlargement by angioplasty // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – Vol. 21. – P. 308-316.
7. M.J. Kern, A. Lerman, J.W. Bech et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 132-141.
8. Van Liebergen R.A., Piek J., Koch K.T. et al. Immediate and long-term effect of balloon angioplasty or stent implantation on the absolute and relative coronary blood flow velocity reserve // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 2133-2140.
9. 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.
10. Caiati C., Montaldo C., Zedda N. et al. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler for the evaluation of coronary flow

- reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 1193–1200.
11. 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.
  12. 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. – Vol. 91, No 5. –P. 522-526.
  13. 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. –Vol. 17, No 1. – P. 21-27.
  14. 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.
  15. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Роль коронарного резерва в диагностике гемодинамически значимых стенозов передней нисходящей и правой коронарных артерий: трансторакальное ультразвуковое исследование // *Кардиология.* – 2011. – № 8. – С. 4-14.
  16. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Трансторакальная доплерографическая оценка относительного коронарного резерва в норме и при диагностике изолированных гемодинамически значимых стенозов передней нисходящей коронарной артерии // *Кардиология.* – 2012. – № 4. – С. 10-19.
  17. 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.
  18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. / Под ред. Бузикашвили Н.Е., Самойлова Д.В.: Пер. с англ. – М.:Практика. – 1999. – 459 с.
  19. 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. – Vol. 40, No 5. – P. 896–903.

20. 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.

#### К Разделу 1.2

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 3. – С. 4–8.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2007. – № 6(8) – С. 7–14.
3. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Jüni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D.J., Schauerte P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* – 2014. – 35(37). – P. 2544-2644.
4. 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. – №12. – С. 845-848.
5. Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метода идентификации многососудистого поражения коронарного русла // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Том 97(5). – С. 289-295.
6. Mochula A., Zavadovskyi K., Andreev S., Lishmanov Y.U. Dynamic single-photon emission computed tomography data analysis: Capabilities for determining functional significance of coronary artery atherosclerosis // *MATEC Web of Conferences*. – 2016. – No.79. – P. 1-6.
7. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J., Travin M.I., Verberne H.J. Stress protocols and tracers // *J. Nucl. Cardiol.* – 2006. – No.6. – P. 80-90.
8. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. – Томск: STT. – 2010. – Т. 1. – С. 219.

9. Parkash R., deKemp R.A., Ruddy T.D., Kitsikis A., Hart R., Beauchesne L., Williams K., Davies R.A., Labinaz M., Beanlands R.S. Potential utility of Rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease // J. Nucl. Cardiol. – 2004. – No.11. – С. 440-449.
10. Рыжкова Д.В., Нифонтов Е.М., Тютин Л.А. Позитронная эмиссионная томография как метод неинвазивной оценки миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Артериальная гипертензия. – 2006. – №3. – С.200-211.
11. 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(9). – P. 1156–1161.
12. Ben-Haim S., Murthy V.L., Breault C., Allie R., Sitek A., Roth N., Fantony J., Moore S.C., Park M.A., Kijewski M., Haroon A., Slomka P., Erlandsson K., Baavour R., Zilberstien Y., Bomanji J., Di Carli M.F. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT imaging in humans: a feasibility study // The J. of Nuclear Medicine. – 2013. – Vol. (54)5. – P. 873–879.
13. Hsu B., Chen F.C., Wu T.C., Huang W.S., Hou P.N., Chen C.C., Hung G.U. 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)12. – P. 2294–2306.
14. Чернова А.А., Бокерия Л.А., Асланиди И.П., Шурупова И.В., Деревянко Е.П., Екаева И.В. Анализ перфузионных нарушений по данным ПЭТ-КТ миокарда с <sup>13</sup>n-аммонием у пациентов с максимальными и промежуточными стенозами коронарных артерий // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2016. – № 6. – С. 200-201.
15. Шавман М.Г., Асланиди И.П., Бокерия Л.А., Шурупова И.В., Деревянко Е.П., Екаева И.В. Оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий у больных ИБС методом динамической стресс-ПЭТ/КТ с <sup>13</sup>n- аммонием с применением абсолютных величин миокардиального кровотока с коронарного резерва // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2017. – № 3. – С. 152-153.

## **К Разделу 2.1**

1. Федотова А.И., Катков В.А., Максимов И.В., Марков В.А. Опыт применения протокола инфузионной инсулинотерапии в остром периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом // Сибирский мед. журнал (Томск). – 2011. – Том 26, № 4(2). – С. 132-135.

2. Федотова А.И., Максимов И.В., Реброва Т.Ю. и соавт.. Состояние перекисного окисления липидов и уровень свободных жирных кислот у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при проведении инсулинотерапии и интенсивного гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2015. - Том 14, № 2.- С. 25-30.
3. Федотова А.И., Ворожцова И.Н., Максимов И.В.и соавт. Прогностические факторы неблагоприятного течения острого инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при интенсивном контроле гликемии // Бюллетень сибирской медицины.- 2015. – Том 14, № 5. - С. 91-99.

### **К Разделу 2.2**

1. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда // Профилактическая кардиология. - 2013. - №2. - С. 32-38.
2. Способ прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода у пациентов трудоспособного возраста [текст]: пат. 2613441 Рос. Федерация: МПК А61В5/00. / Гарганеева А.А., Борель К.Н., Кужелева Е.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии». - № 2016114934; заявл. 18.04.2016; опубл. 16.03.2017. Бюл. № 8.
3. Филимонов С.Н. Клиническое значение определения генетических и фенетических
4. маркеров у больных инфарктом миокарда [текст]. - автореф. канд. мед. наук. 14.00.06. – Томск, 1994. - С. 20.

### **К Разделу 2.3**

1. 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. - №1(117). - С. 6-52.

2. Кожанова И.Н. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях [текст]: Учебно-методическое пособие / И.Н. Кожанова, И.С. Романова, А.В. Хапалюк, М.Д. Степанова. – Минск.: Издательство БелМАПО, 2006. - С. 5-26.

3. Способ прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение пяти лет после перенесенного инфаркта миокарда с учетом приверженности пациентов к лечению

[текст]: пат. 2599372 Рос. Федерация: МПК А61В10/10. / Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии». - № 2015130371/14; заявл. 22.07.2015; опубл. 10.10.2016. Бюл. № 28. – 12 с.

4. Шопин А.Н., Ховаева Я.Б., Бурдина Е.Н. Прогнозирование повторного инфаркта миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом // Практическая медицина. - 2011. - №48. - С. 135-138.

#### **К Разделу 2.4**

1. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC)/ European Heart Journal, Volume 36, Issue 41, 1 November 2015, Pages 2793–2867, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>

2. Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания // Информационный бюллетень. – 2015. – №317. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>

3. Якушин С.С., Бойцов С.А., Фурменко Г.И. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) // Рос. кардиологический журнал. – 2011. – №2. – С. 59-64.

4. Avdeeva D.K., Ivanov M.L., Rybalka S.A., Maksimov I.V., Balahonova M.V. Investigation of the possibility to detect ventricular late potentials by a high-resolution electrocardiographic hardware-software complex based on nanosensors using simson's method // Biology and Medicine. - 2015. – Vol. 7. – No. 4. – P. BM-129-15.

5. Kazakov V.Y., Avdeeva D.K., Grigoriev M.G., Natalinova N.M., Maksimov I.V., Balahonova M.V. Electrodynamics model of the heart to detect necrotic areas in a human heart // Biology and Medicine. - 2015. - Vol. 7. – No. 5. - P. 1-8.

#### **К Разделу 2.5**

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal (2017) 00, 1–66.

2. Abbo K.M., Dooris M., Glasier S. et al. Features and outcome of no-reflow after percutaneous coronary intervention. AJC. April 15, 1995 V. 75, Issue 12, P.778–782.

3. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L. et al. Myocardial No-Reflow in Humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: P.281—292.
4. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M. et al. 5-Year Prognostic Value of No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* V.55, Issue 21, 25 May 2010, P. 2383-2389.
5. Movsesyants M.Y., Mironkov A.B., Abugov S.A. Primary percutaneous coronary intervention combined with prophylaxis of microcirculatory embolism: results of hospital and long-term observation. *Cardiology and cardiovascular surgery.* 2012; 4; Vol.5: 13-17. Russian (Мовсесянц М.Ю., Миронков А. Б., Абугов С. А. Первичное чрескожное коронарное вмешательство в сочетании с профилактикой эмболии микроциркуляторного русла: результаты госпитального и отдаленного периодов наблюдения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012; №4, том 5: 13-17.)
6. Ahn S.G., Choi H.H., Lee J.H. et al. The impact of initial and residual thrombus burden on the no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2015 May;26(3):245-53. doi: 10.1097/MCA.0000000000000197.
7. Niccoli G., Kharbanda R.K., Crea F., Banning A.P. No-reflow: again prevention is better than treatment// *European Heart Journal.* 2010; 31.-P. 2449–2455.
8. Jaffe R., Charron T., Puley G. et al. Microvascular Obstruction and the No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation.* 2008;117:3152-3156. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742312
9. Berg R., Buhari C. Treating and Preventing No Reflow in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Curr Cardiol Rev.* 2012 Aug; 8(3): 209–214.
10. Sianos G., Papafaklis M.I., Serruys P.W. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2010;22:6B–14B.
11. Ke D., Zhong W., Fan L, Chen L. Delayed versus immediate stenting for the treatment of ST-elevation acute myocardial infarction with a high thrombus burden. *Coron Artery Dis.* 2012 Nov;23(7):497-506.
12. Semitko S.P., Analeev A.I., Gubenko I.M. et al. Results of sequential pharmacoinvasive treatment of ST elevation myocardial infarction with massive coronary thrombosis. *International Journal of Interventional Cardioangiology.* 2013. № 35. С.70. Russian (Семитко С.П., Аналеев А.И. Губенко И.М. и др. Результаты поэтапного фармакоинвазивного лечения больных STEMI с массивным коронарным тромбозом. *Материалы V Российского съезда интервенционных кардиоангиологов. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2013. № 35. С.70.)

13. Azarov A.V., Semitko S.P., Glezer M.G. et al. The results of delayed endovascular intervention in ST elevation acute myocardial infarction due to thrombotic occlusion of coronary artery. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017. 16(1). С.40-45. Russian (Азаров А.В., Семитко С.П., Глезер М.Г. и др. Результаты отсроченного эндоваскулярного вмешательства у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, обусловленным массивным тромбозом инфаркт-ответственной коронарной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. 16(1). С.40-45.)
14. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2012. 33, 2551–2567 doi:10.1093/eurheartj/ehs184
15. Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, et al. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:2199-206. 10.1016/S0140-6736(16)30072-1
16. Freixa X., Belle L., Joseph L. et al. Immediate vs. delayed stenting in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention*. 2013 Feb 22;8(10):1207-16. doi: 10.4244/EIJV8I10A185.
17. Borgia F., Goodman S.G., Halvorsen S. et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31(17):2156–2169.
18. D’Souza S.P., Mamas M.A., Fraser D.G., Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute STelevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011 ;32(8):972–982.

## **К Разделу 2.6**

1. Cimino S, Canali E, Petronilli V, et al. Global and regional longitudinal strain assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography identifies early myocardial dysfunction and transmural extent of myocardial scar in patients with acute ST elevation myocardial infarction and relatively preserved LV function. *European Heart Journal, Cardiovascular Imaging* 2013; 14: 805–11.
2. Louisa Antoni M, Sjoerd A. Mollema, Jael Z. Atary, et al. Time course of global left ventricular strain after acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 2010; 31: 2006–13.
3. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, et al. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment–elevation myocardial infarction. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2014; 7: 74-81.

4. Leitman M, Lysyansky P, Sidenkos S, et al. Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J. Am. Soc. Echocardiograph.* 2004; 17: 1021-29
5. Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV, et al. Left ventricular rotation, twist and untwist: physiological role and clinical relevance. *Ration. Pharmacother. Cardiol.* 2015; 11(1): 68-78  
Russian (Павлюкова Е.Н., Кушель Д.А., Матюшин Г.В. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2015; 11(1): 68-78).
6. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, 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. *European Heart Journal, Cardiovascular Imaging* 2015; 16: 1–11.
7. Lang RM, Badano LP, 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. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 16: 233-71.
8. Markov VA, Ryabov VV, Vyshlov EV, et al. Postinfarction heart remodeling after acute myocardial infarction and pharmacoinvasive reperfusion and enhanced external counterpulsation. Tomsk: STT, 2014 p.244. Russian (Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. Томск: STT, 2014: с.244.)
9. Ryabov V, Kercheva M, Ryabova T, et al. Dynamics of global left ventricular two dimensional strain in primary anterior STEMI patients. *European Journal of Heart Failure* 2015; 17 (1): 5-441.
10. Abozguia K, Nallur-Shivu G, Thanh T, et al. Left ventricular strain and untwist in hypertrophic cardiomyopathy: Relation to exercise capacity. *Am Heart J.* 2010; 159 (5): 825–32.
11. Glantz SA. *Primer of biostatistics.* М., Practica, 1998 p. 459. Russian (Гланц С.А. *Медико – биологическая статистика.* Пер. с англ. - М., Практика - 1998. – с 459)
12. Kercheva M, Ryabova T, Ryabov V, et al. Intraobserver reproducibility of parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography, dynamics of global longitudinal strain I in patients with acute primary anterior STEMI. *AIP Conf. Proc.* 2015; 1688: 030017-1 -4.
13. Cheng S, Larson MG. Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. *Elizabeth Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 26: 1258-66.

14. Ismail M, Khalid S, Eldemerdash S et al. The percent change of strain and strain rate under dobutamine stress echocardiography predicts viability following myocardial infarction. *Minerva Cardioangiol.* 2014; 63: 483-93.

15. Gorcsan J. III, Tanaka H. Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1401-13.

## **К Разделу 2.7**

1. Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H. R.et. al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/04/28/eurheartj.ehw149>.

2. Pasupathy S., Tavella R., Beltrame J.F. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circulation*, 2016; 80: 11 – 16.

3. Poku N., Noble S. Myocardial Infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): a whole new ball game. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. DOI: 10.1080/14779072.2017.1266256.

4. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, 2012; 33: 2551–2567.

5. Gomboeva S. B., Ryabov V. V., Shelkovnikova T. A., Usov V. Yu., Markov V. A., Karpov R. S. Case of pseudocoronary presentation of myocarditis with ST segment elevation, *Russian Journal Cardiology* 2016, 11 (139): 95–96. Russian (Гомбоева С.Б., Рябов В.В., Шелковникова Т. А., Усов В. Ю., Марков В.А., Карпов Р.С. Случай псевдокоронарного с элевацией сегмента ST на ЭКГ клинического течения миокардита, *Российский кардиологический журнал*, 2016, 11 (139): 95–96).

6. Rajiah P., Desai M. Y, Kwon D. et.al. MR Imaging of Myocardial Infarction. *Radiographics*, 2013; 33 (5):1383 - 412.

7. Roffi M., Patrono C., Collet J P. et.al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European HeartJournal*, 2015. [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Guidelines/Publications/ACS/2015\\_NSTE-ACS%20Gles-Web-Addenda-ehv320.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Publications/ACS/2015_NSTE-ACS%20Gles-Web-Addenda-ehv320.pdf).

8. Pilgrim T. M., Wyss T. R. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *International Journal of Cardiology*, 2008; 124 (3): 283-292.

9. [Caforio A.L.](#), [Pankuweit S.](#), [Arbustini E.](#) et.al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 2013; 34 (33): 2636-48.
10. [Sharif-Yakan A.](#), [Divchev D.](#), [Trautwein U.](#) et.al. The coronary slow flow phenomena or “cardiac syndrome Y”: A review. *Reviews in Vascular Medicine*, 2014; **2** (4): 118–122.
11. De Ferrari G.M., Fox K.A., White J.A. et. al. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2014; 3(1): 37–45.
12. Herzog B., Greenwood J., Plein S. *CMR Pocket Guide*, 2013. [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf)
13. Stukalova O.V., Gupalo E.M., Mironova N.A. et al. Role of contrast - enhanced cardiac MRI in diagnosing myocarditis with different clinical courses. *Russian Heart Journal*, 2016; 15 (2):133-140. (Стукалова О.В., Гупало Е.М., Миронова Н.А и др. Роль МРТ сердца с контрастированием в диагностике миокардита с различным клиническим течением. *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2016; 15(2): 133-140).
14. Esposito A., Francone M., Faletti R. Lights and shadows of cardiac magnetic resonance imaging in acute myocarditis. *Insights Imaging*, 2016; 7: 99–110.
15. P. Lurz, I. Eitel, J. Adam et al. Diagnostic Performance of CMR Imaging Compared With EMB in Patients With Suspected Myocarditis *Cardiovascular imaging*, 2012, 5: 513 – 24.

### **К Разделу 3.1.**

1. 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.
2. Wilkinson J.D., Landy D.C, Colan S.D. et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years // *Heart Failure Clinics*. - 2010. - Vol. 6. – P. 401-413.
3. 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 Journal*. - 2012. - Vol. 33. - No 14. - P. 1787-1847.

4. Kay J.D., Colan S.D., Jr. Graham T.P. Congestive heart failure in pediatric patients // American Heart Journal. - 2001. - Vol.142. - No 5. - P 923-928.
5. Verheugt C.L., Uiterwaa 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.
6. 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.
7. 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.
8. Pincott E.S., Burch M. New biomarkers in heart failure / E.S. Pincott, M. Burch // Progress in Pediatric Cardiology. - 2011. - Vol.31. - P. 49-52.
9. Архипова Е.Н., Родионова Т.В., Басаргина Е.Н., Маянский Н.А. Закономерности изменения содержания NT-проBNP в крови и их диагностическая значимость у детей с хронической сердечной недостаточностью // Вопросы диагностики в педиатрии.- 2012.- Том 4, - № 3.- С. 31-34.
10. Тупикина А.А., Плотникова И.В., Ковалев И.А., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Янулевич О.С., Кривошеков Е.В. Определение толерантности к физической нагрузке у здоровых детей с использованием модифицированного Гарвардского степ-теста// Сиб. мед. журнал(Томск). - 2015. – Том 30, - №4.- С. 36-39.
11. 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(8). – P. 1169-1175. 12.
12. 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.
13. Zoaira A.M., Mawlanaa W.H., El-Bendaryb A.S., Nadaa E.A. Serum levels of amino terminal of pro-brain natriuretic peptide (NT-Pro BNP) as a diagnostic and prognostic biomarker in children with dilated cardiomyopathy // Tanta Med Journal. – 2014. – Vol. 42. - P. 53-57.

### **К Разделу 3.2.**

1. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Маянская С.Д. Молекулярно-генетические механизмы развития сердечной недостаточности. Новые персонализированные технологии в медицине. - Томск: изд-во Том. ун-та, 2014. - 232 с.

2. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Березикова Е.Н. Сердечная недостаточность. Клинико-генетические аспекты ишемического ремоделирования и апоптоза миокарда в развитии сердечной недостаточности. - Томск: STT, 2015. - 400 с.

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. – № 9. – С. 10-16.

4. Способ прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца [Текст]: пат. 2599501 Рос. Федерация: МПК G01N33/ Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Ефремов А.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии». - № 201410099; заявл. 06.03.2014; опубл. 10.10.2016, Бюл. № 28. – 13 с. ил. 2.

### **К Разделу 3.3.**

1. Масенко В.П. , Орлова Я.А. , Агеев Ф.Т. [и др.] Влияние жесткости артерий на развитие сердечно–сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2009. – № 12. – С. 11–17.

2. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Диастолическая сердечная недостаточность: механизмы развития и перспективы воздействия на них // Журнал сердечная недостаточность. – 2012. – Том 13, № 5. – С. 310–316.

3. Михайлов Г.В., Орлова Я.А. , Агеев Ф.Т. Сердечно–сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции // Журнал сердечная недостаточность. – 2012. – № 2. – С. 111–117.

4. Орлова Я.А., Михайлов Г.В., Хежева Ф.М. Влияние терапии бисопрололом на показатели периферического и центрального артериального давления, жесткость артерий, диастолическую функцию левого желудочка и качество жизни у больных артериальной гипертонией (исследование КЛЮЧ) // Сердце. – 2012. – № 6. – С. 342–350.

5. Способ прогрессирования хронической сердечной недостаточности [Текст]: пат. 2444981 Рос. Федерация: МПК А61В/ Колесникова Е.Б., Меньшикова Л.В.; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Иркутский государственный институт усовершенствования врачей

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" – № 2010133413/14; заявл. 09.08.2010; опубл. 20.03.2012, Бюл. № 8. – 8 с.

6. Способ оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию, на 10-летний период после вмешательства [Текст]: пат. 2347526А Рос. Федерация: МПК А61В 5/0205 / Аптекарь В.Д., Тепляков А.Т.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. – № 2007133932/14, заявл. 11.09.2007; опубл. 27.02.2009, Бюл. № 6. – 7 с.
7. Михайлов Г.В., Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции // Сердечная недостаточность. – 2012. – № 13(2). – С. 111-117.
8. Her AY, Kim JY, Choi EY, Kim SA, Jae RS, Shim CY, Kang SM, Ha JW, Chung N. Value of ventricular stiffness index and ventriculoarterial interaction in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // *Circ J.* – 2009. – Vol. 73(9) – P. 1683-1690.
9. Starling MR. Left ventricular-arterial coupling relations in the normal human heart // *Am Heart J.* – 1993. – Vol. 125(6) – P. 1659-1666.
10. Satoshi Watanabe, Junya Shite, Hideyuki Takaoka, Toshiro Shinke, Yusuke Imuro, Toru Ozawa, Hiromasa Otake, Daisuke Matsumoto, Daisuke Ogasawara, Oscar Luis Paredes, and Mitsuhiro Yokoyama. Myocardial stiffness is an important determinant of the plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with both diastolic and systolic heart failure // *European Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 832–838.

#### **К Разделу 4.1.**

1. Способ исследования функции почек на низкопольном магнитно-резонансном томографе [Текст]: пат. 2219833 Рос. Федерация: МПК А61В 5/055/ Лукьяненко П.И., Мордовин В.Ф.; заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра СО РАМН. – № 2002113976; заявл. 28.05.02; опубл. 27.12.03, Бюл. № 36. – 12 с. ил. 4
2. Рюмшина Н.И., Зюбанова И.В., А.Е. Баев, В.Ф. Мордовин, Лукьяненко П.И., Е.А. Вусик, Усов В.Ю. Магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастированием в оценке местного воздействия ренальной денервации на стенку почечных артерий // *Лучевая диагностика и терапия.* – 2015. – №3 (6). – С. 83-89.

#### **К Разделу 4.2.**

1. Palevsky, P.M. Epidemiology of acute renal failure: the tip of the iceberg // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 1. – P. 6–7.
2. Gurm HS, Seth M, Kooiman J, Share D. A novel tool for reliable and accurate prediction of renal complications in patients undergoing percutaneous coronary intervention // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – V.61, No 22. – P. 2242-2248.
3. Brinker J. What every cardiologist should know about intravascular contrast // Rev. Cardiovasc. Med. – 2003. – Vol. 4 (Suppl. 5). – P. S19–S27.
4. Marenzi G., Assanelli E., Marana I. et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2773–2782.
5. Schwab S.J., Hlatky M.A., Pieper K.S. et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 320. – P. 149–153.
6. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study // Kidney Int. – 1995. – Vol. 47. – P. 254–261.
7. Dawson P. On the nephrotoxic potential of the iodinated intravascular contrast agents // Adv. X-ray Contr. – 1993. – Vol. 1. – P. 2–9.
8. Rudnick M.R., Berns J.S., Cohen R.M., Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism – a critical review // Am. J. Kidney. Dis. – 1994. – Vol. 24. – P. 713–727.
9. Папаян А.В., Архипов В.В., Береснева Е.А. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности // Тер. архив. – 2004. – № 4. – С. 83–90.
10. Stevens A.L., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2473–2483.
11. Idee J.M., Bonnemain B. Reliability of the experimental models of iodinated contrast media-induced acute renal failure. From methodological considerations to pathophysiology // Invest. Radiol. – 1996. – Vol. 31. – P. 230–241.
12. Idee J.M., Lancelot E., Berthommier C. et al. Effects of non-ionic monomeric and dimeric iodinated contrast media on renal and systemic haemodynamics in rats // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 14. – P. 1–18.

13. Тареев Е.М. Основы нефрологии / Е.М. Тареев. – М.: Медицина, 1972. – 117 с.
14. Perrone R.D., Madias N.E., Levey A.S. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts // Clin. Chem. – 1992. – Vol. 38. – P. 1933–1953.
15. Thomsen H.S., Morcos S.K. Contrast media and kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines // Br. J. Radiol. – 2003. – Vol. 76. – P. 513–518.
16. Веснина Ж.В. Радионуклидная диагностика в нефрологии и урологии // Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. – Томск: STT, 2010. – Т. 2. – С. 190–215.
17. Barrett B.J., Carlisle E.J. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media // Radiology. – 1993. – Vol. 188. – P. 171–178.
18. Rudnick M.R., Berns J.S., Cohen R.M., Goldfarb S. Contrast-media associated nephrotoxicity // Semin. Nephrol. – 1997. – Vol. 17. – P. 15–26.
19. Aspelin P., Aubry P., Fransson S. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // N. Eng. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 491–499.

#### **К Разделу 4.3.**

1. Накацева Е.В., Моисеева О.М., Шляхто Е.В. Постперикардотомный синдром: факторы риска, принципы диагностики и лечения // Сердце. – 2009. — № 8 – С. 84-88.
2. Игольникова Л.Н., Никулина Е.Г. Постперикардотомный синдром: клинико-лабораторная диагностика, лечение (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия – 2012. — №1 – С. 42-46.
3. Torbicki A1, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart J. – 2008. – Vol. 29 (18). – P. 2276-2315.
4. Драненко Ю.Н. Постперикардотомный синдром: механизмы патогенеза и критерии диагноза // Таврический биологический вестник. - 2013. - Том 16, №4 (64). – С. 42-49.
5. Wessman D.E., Stafford C.M. The postcardiac injury syndrome: case report and review of the literature // South Med. J. – 2006. -Vol. 99. – No 3 – P. 309-314.

6. Scarfone R.J., Donoghue A.J., Alessandrini E.A. Cardiac tamponade complicating postpericardiotomy syndrome // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2003. – Vol.19. – No 4. – P. 268-271.
7. Kohler I., Saraiva P.J., Wender O.B., Zago A.J. Behavior of inflammatory markers of myocardial injury in cardiac surgery: laboratory correlation with the clinical picture of postpericardiotomy syndrome // *Arq Bras Cardiol.* – 2003. — Vol. 81 – No 3. – P. 279-290.

#### **К Разделу 4.4.**

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений // *Флебология.* – 2010. – № 1. – С. 2–37.
2. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Torbicki, A. Perrier, S. Konstantinides et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2276–2315.
3. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. (2014). *Eur Heart J*, 35(43), p.3033-73. doi:<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
4. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации № 233 от 9 июня 2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбозов и тромбоэмболии ветвей легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах»». – М., 2003г. – 39 с.
5. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 446 от 27 июня 2007 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с лёгочной тромбоэмболией с упоминанием об остром легочном сердце (при оказании специализированной помощи)». – М., 2007 г. – 12 с.
6. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 599 от 19 августа 2009 г. «Об утверждении порядка оказания плановой и неотложной медицинской помощи населению РФ при болезнях системы кровообращения кардиологического профиля». – М., 2009 г. – 28 с.
7. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / S.R. Kahn, W. Lim, A.S. Dunn et al. // *Chest.* – 2012. – Vol. 141. – Suppl. – P. e195S–e226S.
8. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung

Transplantation (ISHLT) / N. Galie, M.M. Hoyer, M. Humbert et al. // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.

9. Ценность шкал Geneva и Wells в прогнозировании клинической вероятности тромбоэмболии легочной артерии / Е.А. Кукарина, Д.В. Дупляков, С.М. Хохлунов, Т.В. Павлова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т.4, № 4 – С. 85–88.

10. Патологоанатомическая анатомия. Национальное руководство / гл. ред. М.А. Пальцев, Л.В. Кактурский, О.В. Заратьянц. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011 г. – 1264 с.

11. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2015. – № 4. – С. 4–46.

12. ACCF/AHA/HRS 2011 Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. / Wann S., Curtis A. B., January C. T., et al. // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 104-123. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181fa3cf4.

13. ACCF/AHA/HRS 2011 Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. / Wann L. S., Curtis A. B., Ellenbogen K. A., et al. // Circulation. 2011. – Vol. 123. – P. 1144-1150. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820f14c0.

14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа Сфера 2006. - 305 С.

15. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова, изд.2. Москва, ГОЭТАР-Медиа, 2010. - 168 С.

#### **К Разделу 4.5.**

1. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз // Тер.архив. – 2017. – Т. 89. - № 1. - С. 5-13.

2. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А. В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в различных рЕгионах России» / // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5 (97). – С. 6-11.

3. 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.
4. Школа здоровья для больных ишемической болезнью сердца, перенесших острые коронарные синдромы или хирургические вмешательства на коронарных артериях: Информационно-методические материалы для врачей / Погосова Г.В., Калинина А.М., Аронов Д.М., Егян Р.А., Поздняков Ю.М.; под ред. Оганова Р.Г. – М.: Академический Проект. – 2004. – 80 с.
5. 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.
6. 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. – 2011. – Т.26, № 1, Выпуск 1. – С.98-102.
7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Heart Journal. – 2016. - Vol. 37(29). – P.2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106/
8. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // European Heart Journal. – 2014. Vol. 35. – P. 2541–2619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
9. Спивак Е.Ю. Эффективность школы для больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией в первичном звене здравоохранения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Ю. Спивак. – Москва, 2008. – 25 с.

#### **К Разделу 4.6.**

1. 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>
2. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance // Clin Biochem Rev. – 2005. – Vol. 26, No2. – P. 19–39.
3. Stentz F.B., Kitabchi A.E. Activated T lymphocytes in Type 2 diabetes: implications from in vitro studies // Curr. Drug Targets. – 2003. – Vol. 4(6). – P. 493-503.

4. 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.
5. 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.
6. Karlsson F., Hassan-Zahraee M. Quantification of Th1 and Th17 Cells with Intracellular Staining Following PMA Иonomycin Stimulation [Электронный ресурс] // *Curr Protoc Cytom.* – 2015. – Vol. 71. – Режим доступа к журналу: doi:10.1002/0471142956.cy0635s71;
7. Sajjan M.P., Farese R.V. Insulin signalling in hepatocytes of humans with type 2 diabetes: excessive production and activity of protein kinase C- $\alpha$  (PKC- $\alpha$ ) and dependent processes and reversal by PKC- $\alpha$  inhibitors // *Diabetologia.* – 2012. – Vol. 55 (5). – P. 1446-1457.
8. 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 (8). – P. 1935-1942.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК 2010 (четвертый пересмотр) // *Системные гипертензии.* – 2010. – №3. – С. 5-26.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – 6-й выпуск. – М., 2013. – 118 с.

#### **К Разделу 4.7.**

1. Seidell J.C. Obesity, insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic // *Br. J. Nutr.* – 2000. – Vol.83. – P. 5–8.
2. Cook S.S, Windecker S. Surgical versus percutaneous revascularization of coronary artery disease in diabetic patients // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2009. – Vol.23. – P. 317–334.
3. Cook S, S. Windecker S. Revascularisation of Coronary Artery Disease in Patients with Diabetes Mellitus // *Swiss Medical Weekly.* – 2009. – Vol. 139. – P. 654-664.
4. Haffner S.M, Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol.339. – P. 229–234.
5. Wijns W., Kolh Ph., Danchin N. et al. 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 for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2501–2555.

6. Creager M.A., Luscher T.F., Cosentino F., Beckman J. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy // *Circulation.* – 2003. – Vol.108, issuer 12. – P. 1527–1532.
7. Вершинина Е.О., Репин А.Н., Рябова Т.Р., Гольцов С.Г. Ближайшие и отдалённые результаты плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях и влияние на них нарушений углеводного обмена // *Сиб. мед. журнал (Томск).* – 2013. – Т. 28, №4. – С. 28–35.
8. Carrozza J.P., Kuntz R.E., Levine M.J., et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long- term results from a large single-center experience // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol.20. – P. 328—337.
9. Ryden L., Grant P.J, Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *European Heart J.* – 2013. – Vol.34. – P. 3035–3087.
10. Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J. et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery // *N. Engl. J Med.* – 2003. – Vol.349. – P. 1315-1323.
11. Grube E., Silber S., Hauptmann K.E. et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions // *Circulation.* – 2003. – Vol.107. – P. 38-42.
12. Scutrinio D.I, Scutrinio D, Giannuzzi P, et al. Comorbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: impact on outcome and implications for cardiac rehabilitation // *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology.* – 2008. – Vol.15. – P. 379–385.
13. Balakumar P, Sharma N.K. Healing the diabetic heart: Does myocardial preconditioning work? // *Cellular Signalling.* – 2011. – Vol.24. – P. 53–59. [PubMed: 21945408].
14. Дедов И.И., Александров А.А. Диабетическое сердце: основные закономерности // М.: Эндокринологический Научный Центр РАМН, – 2004. – 20 с.

15. Folli F., Corradi D., Fanti P., et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro- and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach // *Curr. Diabetes. Rev.* – 2011. – Vol.7. – P. 313–324. [PubMed: 21838680].
16. Pantos C., Mourouzis I. Protection of the abnormal heart // *Heart Fail Rev.* – 2007. – Vol.12. – P. 319-330.
17. Cokkinos D.V., Pantos C. Myocardial protection in man – from research concept to clinical practice // *Heart Fail Rev.* – 2007. – Vol.12. – P. 345-362.
18. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2008. – Т. 7, №6, S4. – С. 1–37.
19. Brener S.J., Ellis S.G., Schneider J., Topol E.J. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting // *Eur. Heart. J.* – 2002. – Vol.23. – P. 869–876.
20. Nageh T., Sherwood R.A., Harris B.M., Thomas M.R. Prognostic role of cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention in stable coronary disease // *Heart.* – 2005. – Vol.91. – P. 1181–1185.
21. Craig R Narins C.R., Miller D.P., Califf R.M., Topol E.J. The relationship between periprocedural myocardial infarction and subsequent target vessel revascularization following percutaneous coronary revascularization: Insights from the EPIC trial // *J. of the American College of Cardiology.* – 1999. – Vol.33, No.3. – P. 647–653.
22. Redwood S.R., Popma J.J., Kent K.M., Pichard A.D., Satler L.F., Leon M.B. ‘Minor’ CPK-MB elevations are associated with increased late mortality following ablative new-device angioplasty in native coronary arteries // *Circulation.* – 1995. – Vol.92, suppl I. – I-544. Abstract.
23. Raedschelders K., Ansley D.M., Chen D.D.Y. The cellular and molecular origin of reactive oxygen species generation during myocardial ischemia and reperfusion // *Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol.133. – P. 230–255. [PubMed: 22138603]
24. Folli F., Corradi D., Fanti P. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro- and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach // *Curr. Diabetes Rev.* – 2011. – Vol.7. – P. 313–324. [PubMed: 21838680]
25. Takayanagi R., Inoguchi T., Ohnaka K. Clinical and experimental evidence for oxidative stress as an exacerbating factor of diabetes mellitus // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2011. – Vol.48. – P. 72–77. [PubMed: 21297916]

26. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // *Circ. Res.* – 2000. – Vol.86. – P. 580–588.
27. Ikizler M., Erkasap N., Dernek S., Batmaz B., Kural T., Kaygisiz Z. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial recovery during reperfusion: a comparative study in diabetic and non-diabetic rat hearts // *Arch. Med. Res.* – 2006. – Vol.37, No.6. – P. 700-708.
28. Люсов В.А., Волов Н.А., Гордеев И.Г., Лебедева А.Ю., Бекчиу Е.А., Ильина Е.Е. Роль миокардиальной цитопroteкции в коррекции ишемического и реперфузионного повреждения миокарда у больных стабильной стенокардией, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий // *Рос. кардиологический журнал.* – 2006. - №1. – С. 33–38.
29. Bonello L., Sbragia P., Amabile N. et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention // *Heart.* – 2007. – Vol.93. – P. 703–707.
30. Iskesen I., Kurdal A.T., Eserdag M. et al. Trimetazidine may protect the myocardium during cardiac surgery // *Heart Surg. Forum.* – 2009. – Vol.12. – P. 175–179.
31. Labrou A., Giannoglou G., Ziotas D. et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2007. – Vol.7. – P. 143–150.
32. Rodriguez Padial L., Bellido M.C., Martín V.M., Polo G.B. A prospective study on trimetazidine effectiveness and tolerability in diabetic patients in association to the previous treatment of their coronary disease. DIETRIC study // *Rev. Clin. Esp.* – 2005. – Vol.205. – P. 57-62.
33. Marazzi G., Wajngarten M., Vitale C. et al. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol.120. – P. 79-84.

#### **К Разделу 4.8.**

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. – М.: Универсум Паблицинг, 2003. – 456 с.
2. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Отт А.В., Гриценко О.В. Метаболический синдром: Сложные и нерешенные проблемы // *Рос. кардиологический журнал.* – 2014. – № 3. – с. 63-71.

3. On Y. K., Park H. K., Hyon M. S., Jeon E. S. Serum Resistin as a Biological Marker for Coronary Artery Disease and Restenosis in Type 2 Diabetic Patients // *Circ J.* - 2007. – Vol.71. – P. 868-873.
4. Тепляков А. Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активации и защита органов – мишеней // Томск: издательство Томского университета, 2012. – 294 с.
5. Havel P.I. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin // *Curr Opin Lipidol.* - 2002. – No13. – p. 51-59.
6. Silha I. V., Krsek M, Skrha I. V., Sucharda P., Nyomba B. L. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects // *Correlation with insulin resistance. Eur J Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149. – p. 331 – 335.
7. Kim M., Oh I. K., Sacata S. et al. Role of resistin in Cardiac Contractility and Hypertention // *J Mol Cell Cardiol.* - 2008. - 45 (2). – p. 270-280.
8. Александров Ан. А., Шацкая О. А., Кухаренко С. С., Ядрихинская М. Н., Абдалкина Е. Н., Дроздова Е. Н., Шестаков М. В. Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетический взаимосвязи // *Consilium medicum [кардиология].* – 2014. – Том 16, № 10 . – с. 109-116.
9. Способ мониторинга лиц с риском раннего развития атеросклероза и наличием сахарного диабета 2 типа [Текст]: пат. 2533836 Рос. Федерация: МПК G01N 33; A61B 5/ Титова Л.А., Васильева Е.М., Никитин А.В.; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2013143469; заявл. 25.09.13; опубл. 20.11.14, Бюл. № 32. – 10 с.
10. Colabro P., Samudio I., Willerson I.T., Yeh E.H. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways // *Circulation.* - 2004. – Vol. 110. – P. 3335-3340.

#### **К Разделу 4.9.**

1. Raichlin E., McConnell J.P., Bae J.H., Kremers W.K., Lerman A., Frantz R.P. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts progression of cardiac allograft vasculopathy and increased risk of cardiovascular events in heart transplant patients // *Transplantation.* – 2008. – V. 85, No 7. – P. 963-968.
2. Gerber Y., Dunlay S.M., Jaffe A.S., McConnell J.P., Weston S.A., Killian J.M., Roger V.L. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in heart failure: association with mortality in the community // *Atherosclerosis.* – 2009. – V. 203, No 2. – P. 593-598.

3. Миклищанская С.В., Власик Т.Н., Хеймец Г.Н., Казначеева Е.И., Лякишев А.Л., Кухарчук В.В. Влияние интенсивной гиполипидемической терапии на концентрацию липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 в крови больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2013. – № 9. – С. 4-11.
4. Iwase M., Sonoki K., Sasaki N., Ohdo S., Higuchi S., Hattori H., Iida M. Lysophosphatidylcholine contents in plasma LDL in patients with type 2 diabetes mellitus: relation with lipoprotein-associated phospholipase A2 and effects of simvastatin treatment // *Atherosclerosis*. – 2008. – V. 196, No 2. – P. 931-936.
5. Daniels L.B., Laughlin G.A., Sarno M.J., Bettencourt R., Wolfert R.L., Barrett-Connor E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – V. 51, No 9. – P. 913-919.
6. Способ выявления развития гиперплазии неоинтимы и рестеноза сонных артерий после ангиореконструктивных операций на них у больных с прогрессирующим церебральным атеросклерозом [Текст]: пат. 2513194 Рос. Федерация: МПК G01N33/50/ Суслина З.А., Танашян М.М., Костырева М.В., Шабалина А.А., Лагода О.В., Маскюткина Л.Н.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр неврологии" Российской академии медицинских наук. – №2013104016, заявл.31.01.2013; опубл. 20.04.2014, Бюл. №11. – 8 с.
7. Koenig W., Twardella D., Brenner H., Rothenbacher D. Lipoprotein associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. –V.26. – P.1586-1593.
8. Brilakis E.S., McConnell J.P., Lennon R.J. et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up // *Eur Heart J.* – 2005. – V. 26. – P.137-144.
9. Kardys I., Oei H.H., van der Meer I.M. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2006. – V. 26. – P.631-636.

10. Packard C.J., O'Reilly D.S., Caslake M.J. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease: West of Scotland Coronary Prevention Study Group // N Engl J Med. – 2000. – V.343. – P.1148-1155.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Sazonova S.I., Pyushenkova J.N., Zavadovsky K.V., Lishmanov Y.B.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-Labeled Autologous Leukocyte SPECT/CT for Diagnosis of Bacterial Endocarditis of the Prosthetic Pulmonary Conduit: A Clinical Case // *Iranian J. of Radiology*. – 2017. – Vol.4, №1. – P.1-4.
2. Anfinogenova Y., Grakova E.V., Shvedova M., Kopieva K.V., Teplyakov A.T., Popov S.V. Interdisciplinary approach to compensation of hypoglycemia in diabetic patients with chronic heart failure // *Heart Failure Reviews*. – 2017. – P.1-17.
3. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Стефанова Е.В., Карпов Р.С. Влияние основной нозологической патологии и выбранной врачебной стратегии на исход тромбоэмболии легочной артерии // *Кардиология*. – 2017. – Том 57, №1. – С.37-41.
4. Ковалёв 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. – Том 57, №2. – С.68-75.
5. Гуля М.О., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Александрова Е.А., Лишманов Ю.Б. Перфузионно-метаболическая сцинтиграфия миокарда в прогнозе ремоделирования левого желудочка после комплексного хирургического лечения ишемической кардиомиопатии // *Кардиология*. – 2017. – Том 57, №10. – С.56-64.
6. Шальнова С.А., Имаева А.Э., Деев А.Д., Метельская В.А., Муромцева Г.А., Конради А.О., Масенко В.П., Ефанов А.Ю., Кулакова Н.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Шабунова А.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Повышенный уровень натрийуретического пептида в популяции взрослого населения регионов - участников ЭССЕ-РФ и его ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска // *Кардиология*. - 2017.- Т. 57, № 12.- С. 43-52.
7. Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Калюжина Е.В., Черногорюк Г.Э., Рачковский М.И., Беспалова И.Д., Терентьева Н.Н., Лившиц И.К., Соловцов М.А., Чернявская Г.М. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности // *Бюл. сибирской медицины*. – 2017. – Том 16, №1. – С.162-178.
8. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Гракова Е.В., Березикова Е.Н., Неупокоева М.Н., Молоков А.В., Копьева К.В., Калюжин В.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с антрациклиновой кардиомиопатией // *Бюл. сибирской медицины*. – 2017. –Том 16, №3. – С.127-136.

9. Камалтынова Е.М., Кривошеков Е.В., Янулевич О.С., Кавардакова Е.С. Пластический бронхит, ассоциированный с корригированным пороком сердца у ребенка // Бюл. сибирской медицины. – 2017. – Том 16, №2. – С.180-186.
10. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Кужелева Е.А. Система оказания экстренной медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда: 30-летняя динамика показателей // Клин. медицина. – 2017. – Том 95, №5. – С.408-411.
11. Джаффарова О.Ю., Варваренко В.И., Соколов А.А., Баев А.Е., Свинцова Л.И., Плотникова И.В. Первый опыт транскатетерной имплантации трикуспидального клапана у ребенка с аномалией Эбштейна // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Том 96, №3. – С.125-130.
12. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Захарова А.В., Лерман О.В., Гарганеева А.А., Гомова Т.А., Дроздецкий С.И., Чесникова О.И. Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Том 16, №1. – С.67-73.
13. Концевая А.В., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Деев А.Д., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Шестакова Н.В., Мокшина М.В., Родионова Л.В., Толпаров Г.В., Шабунова А.А., Касимов Р.А., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Попов А.В., Ильин В.А., Негода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Черных Т.М., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Белова О.А., Романчук С.В., Назарова О.А., Шутемова О.А., Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Индукаева Е.В., Виниченко Т.А., Мулерова Т.А., Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Табакаев М.В., Данильченко Я.В., Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Топольская Н.В., Шабалин В.В., Аристов А.И., Руф Р.Р., Косинова А.А., Шматова Е.Н., Каскаева Д.С., Либис Р.А., Басырова И.Р., Лопина Е.А., Бойцов С.А., Жернакова Ю.В., Гомыранова Н.В., Константинов В.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Ощепкова Е.В., Дупляков Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Шляхто Е.В., Конради А.О., Ротарь О.П., Баранова Е.И., Трубачева И.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Ефанов А.Ю., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шалаев С.В. Обращения за медицинской помощью и временная нетрудоспособность популяции в возрасте 50-64 года по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Том 13, № 4. – С. 432-442.

14. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Воронина В.П., Дмитриева Н.А., Захарова А.В., Лерман О.В., Гарганеева А.А., Гомова Т.А., Дроздецкий С.И., Чесникова А.И. Изучение параметров переносимости и приверженности к терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (по результатам наблюдательного исследования «ГРАНАТ-2») // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Том 13, №2. – С.229-237.
15. Павлюкова Е.Н., Каретина Т.Ю., Ганкин М.И., Сакович В.А. Деформация левого предсердия при ишемической митральной регургитации // Медицинский алфавит. – 2017. – Том 1, №14. – С.32-36. – нет индекса
16. Рюмшина Н.И., Пекарский С.Е., Лукьяненко П.И., Вусик Е.А., Мордовин В.Ф., Усов В.Ю. Оценка влияния почечных кист на степень снижения артериального давления после проведения ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Двухгодичный контроль // Сибирский медицинский журнал. - 2017. - Т. 32, № 3. - С. 50-55.
17. Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Герасимец Е.А., Марков В.А. Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и фортелизина® // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2017. – №2(13). – С.57-61.
18. Киргизова М.А., Рябов В.В., Суслова Т.Е., Марков В. Долгосрочная клиническая эффективность трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2017. – №1(12). – С.28-34.
19. Михалина Е.В., Мулерова Т.А., Кузьмина А.А., Огарков М.Ю., Трубачева И.А. Факторы риска ишемической болезни сердца среди городского и сельского населения Горной Шории// Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Том VI, №2. – С.79-86.
20. Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л., Орлова Я.А., Рылова А.К., Аронов Д.М., Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Кобалава Ж.Д., Козилова Н.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мустаева С.Э., Препеч Н.Б., Полтавская М.Г., Свет А.В., Середенина Е.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Том 18, №1. – С.41-66.

21. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галявич А.С., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Лопатин Ю.М., Мареев Ю.В., Моисеев В.С., Недошивин А.О., Перепеч Н.Б., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шляхто Е.В. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Том 18, №1. – С.3-40.
22. Унашева А.И., Павлюкова Е.Н., Колосова М.В. Скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2017. – Том 32, №1. – С.14-19.
23. Горлова А.А. Метаболические нарушения у пациентов с артериальными тромбоэмболиями большого круга кровообращения // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2017. – Том 32, №1. – С.60-62.
24. Стельмашенко А.И., Борисова Л.В., Гутор С.С., Суходоло И.В. Оценка энергетического обмена жизнеспособного миокарда у больных ишемической кардиомиопатией // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2017. – Том 32, №1. – С.104-107.
25. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Сваровская А.В., Копьева К.В., Лавров А.Г. Эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты пятилетнего проспективного наблюдения // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Том 6, №1. – С.79-91. Нет индекса
26. Гомбоева С.Б., Рябов В.В., Шелковникова Т.А., Усов В.Ю., Баев А.Е. Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у пациентов с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2017. – Том 32, №1. – С.39-46.
27. Кручинкина Е.В., Рябов В.В., Рябова Т.Р., Роговская Ю.В., Баталов Р.Е. Встречаемость и профиль кардиотропных вирусных агентов в миокарде у больных декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией ишемического генеза // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2017. – Том 32, №1. – С.46-49.
28. Силиванова И.Х., Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н. Особенности течения тромбоэмболии легочной артерии при фибрилляции предсердий // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2017. – Том 32, №1. – С.57-59.
29. Карпович Н.И., Вагнер А.Р., Бахметьева М.И., Белянин М.Л., Савелло Н.В., Усов В.Ю. Количественное планирование нейтрон-захватной терапии по данным кинетики комплексов Gd (III) при магнитно-резонансной томографии // Сибирский медицинский журнал. - 2017. - Т. 32, № 3. - С. 77-82.

30. Богданов Ю.И., Вечерский Ю.Ю., Баталов Р.Е., Затолокин В.В., Попов С.В. Отдаленные результаты комбинированного этапного подхода в лечении больных с фибрилляцией предсердий и коронарным шунтированием // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2017. – Том 32, №1. – С.54-57.
31. Связов Е.А., Подоксенов А.Ю., Варваренко В.И., Марцинкевич Г.И., Кривошеков Е.В. Случай обструкции анастомоза верхней полой вены с ушком правого предсердия после операции WARDEN // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Том 21, №1. – С.128-134.
32. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., Клейн Г.В., Аксентьев С.Б., Платонов Д.Ю., Вышлов Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Макаров Е.Л., Кулибаба Е.В., Крицкая О.В., Баранов Е.В., Талибов О.Б., Герасимец Е.А. Фортелизин в сравнении с Метализе при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования Фридом 1 // Кардиологический вестник. – 2017. – Том XIV, №3. – С.52-59.
33. Усов В.Ю., Беличенко О.И., Максимова А.С., Свищенко А.В., Бобрикова Е.Э., Лукьяненко П.И., Козлов Б.Н., Трубачева И.А. Магнитно-резонансная томография аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке тяжести её атеросклеротического поражения и прогнозировании окклюзионно-тромботических артериальных осложнений // Терапевт. – 2017. – Том 128, №9. – С.55-62.
34. Лебедев Д.И., Криволапов С.Н., Баталов Р.Е., Злобина М.В., Попов С.В. Влияет ли восстановление синусового ритма на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и постоянной фибрилляцией предсердий // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Том 5, №1. – С.12-16.
35. Гомбоева С.Б., Вилюд М.А., Козлов Б.Н., Рябов В.В. Случай успешного хирургического лечения пациента с острым расслоением аорты, типа А по Stanford, с тяжелой аортальной недостаточностью // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – Том 105, №3. – С.104-107.
36. Санников М.Ю., Бородин О.Ю., Ермакова А.А., Колотушкина А.А. Контрастная МРТ с эффектом переноса намагниченности в дифференциальной диагностике гемангиом и метастатических очагов печени // Медицинская визуализация. – 2017. – Том 21, №1. – С.20-28.
37. Лебедева Е.В., Сергиенко Т.Н., Нонка Т.Г., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Шишнева Е.В., Горохов А.С., Суровцева А.К., Перчаткин В.А., Репин А.Н. Психотерапевтические аспекты работы в практике врача-кардиолога при подготовке пациентов с ишемической болезнью сердца к коронарному шунтированию // Сиб. вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – №2(95). – С.81-90.

38. Штегман О.А., Петрова М.М., Марков В.А. Результаты обсуждения проблем использования маркеров некроза миокарда в рамках Российского национального конгресса кардиорлогов (20-23 сентября 2016 года) // Сиб. мед. обозрение. – 2017. – Том 106, №4. – С.81-85.
39. Ревешвили А.Ш., Неминуший Н.М., Баталов Р.Е., Гиляров М.Ю., Голицын С.П., Давтян К.В., Думпис Я.Ю., Диденко М.В., Зенин С.А., Иваницкий Э.А., Комолятова В.Н., Кравцова Л.А., Криволапов С.Н., Кузовлев А.Н., Купцов В.В., Лебедев Д.С., Лебедева В.К., Линчак Р.М., Ломидзе Н.Н., Макаров Л.М., Миронов Н.Ю., Медведев М.М., Михайлов Е.Н., Недбайкин А.М., Нестеренко Л.Ю., Романов А.Б., Рзаев Ф.Г., Солохин Ю.А., Татарский Р.Б., Харлап М.С., Чапурных А.В., Шлевков Н.Б., Шубик Ю.В., Яшин С.М. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи // Вестник аритмологии. – 2017. – № 89. – С. 2-104.
40. Рыжикова Ю.А., Ворожцова И.Н., Павленко О.А., Лукьянёнок П.И. Подходы к оптимизации алгоритма диагностики диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом 1-го типа // Современные проблемы науки и образования.- 2017.- №2.- С. 35 (9 стр.)
41. Ворожцова И.Н., Рыжикова Ю.А., Лукьянёнок П.И., Павленко О.А. Диагностическая эффективность лучевых и лабораторных показателей как маркеров ранней диагностики диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом 1-го типа // Современные проблемы науки и образования.- 2017.- №2.- С. 36 (11 стр.)
42. Портнов Ю.М., Семенов С.Е., Лукьянёнок П.И. Влияние артериальной гипертензии на состояние тканевой перфузии головного мозга // Современные проблемы науки и образования.- 2017.- № 4.- С. 89. (9 стр.).
43. Округин С.А., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А. Клинико-анамнестические особенности острого инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом. Эпидемиологическое исследование // Евразийский кардиологический журнал.- 2017.- № 4.- С. 52-61.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица 1 - Параметры центральной, сердечной гемодинамики и морфометрии  
у лиц, включенных в исследование

Показатель	M±SD или n (%)
Рост, м	1,72±0,06
Вес, кг	79±10
Индекс массы тела, г/м <sup>2</sup>	27±3
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	117±13
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	65±5
Частота сердечных сокращений, уд/мин	57±8
ИБС, атеросклероз и факторы риска ИБС в анамнезе	
– инфаркт без зубца Q в анамнезе, n (%)	6 (43%)
– дислипидемия, n (%)	14 (100%)
– артериальная гипертензия I ст., n (%)	8 (57%)
– курение, n (%)	7 (50%)
Параметры стандартной ТТЭхоКГ	
– масса миокарда ЛЖ, г	212±31
– индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	111±13
– конечный диастолический объем ЛЖ, мл	113±18
– конечный систолический объем ЛЖ, мл	38±7
– фракция выброса ЛЖ, %	66±4
– ударный объем, мл	75±14
– сердечный выброс, л/мин	4,37±1,08
– сердечный индекс, л/мин/м <sup>2</sup>	2,28±0,55
– E/A	1,08±0,34

– время изоволюмического расслабления, мс	115±15
<b>Постоянная терапия</b>	
– аспирин, n (%)	14 (100%)
– клопидогрель, n (%)	14 (100%)
– бета-адреноблокаторы, n (%)	8 (57%)
– антагонисты кальция, n (%)	5 (36%)
– нитраты или молсидомин, n (%)	1 (7%)
– статины, n (%)	13 (93%)
– ингибиторы АПФ, n (%)	2 (14%)

Таблица 2 - 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	Δ%	покой	дипиридамолом	Δ%
<b>Показатели системной гемодинамики</b>						
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
<b>Показатели коронарного кровотока в пораженной коронарной артерии (ПНА или ПКА)</b>						
V <sub>p</sub> , см/с	16±6	20±9		14±4	24±8**	
V <sub>m</sub> , см/с	12±6	17±7		11±3	18±6**	

VTI <sub>s</sub> , см	3,8±1,7	5,0±2,2		3,4±0,9	5,8±2,2**	
AT <sub>s</sub> , мс	120±47	125±25		109±17	112±36	
Vp <sub>d</sub> , см/с	41±21	46±16	28±52	24±6#	59±13#***	153±37###
Vm <sub>d</sub> , см/с	31±16	36±13	31±52	18±4#	44±9***	146±38###
VTI <sub>d</sub> , см	17,2±7,7	16,5±6,6	2±36	11,4±2,5#	20,1±4,6#***	84±25###
AT <sub>d</sub> , мс	151±49	117±62*	-20±38	157±31	125±30	-17±24
<b>КР</b>	<b>1,28±0,52</b>			<b>2,53±0,37###</b>		

Примечание: \* Отмечены статистически значимые различия между показателем в покое и на пике гиперемии: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

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

2) Vp<sub>s</sub>, Vp<sub>d</sub> – пиковая систолическая и диастолическая скорости коронарного кровотока, соответственно, Vm<sub>s</sub>, Vm<sub>d</sub> – средняя систолическая и диастолическая скорости кровотока, VTI<sub>s</sub>, VTI<sub>d</sub> – интеграл скорости кровотока в систолу и диастолу, AT<sub>s</sub>, AT<sub>d</sub> – время ускорения кровотока в систолу и диастолу, КР – коронарный резерв.