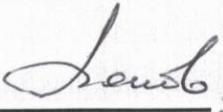


СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

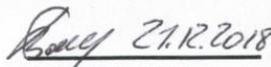
Руководитель темы:

Директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ,
академик РАН


С.В. Попов
подпись, дата 21.12.18 Организация
работы,
заклучение,
глава 1)

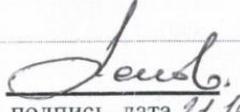
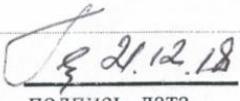
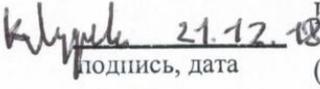
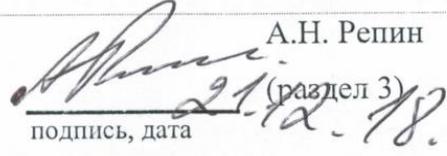
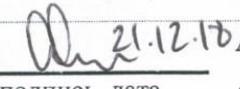
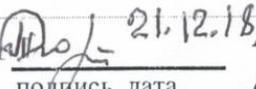
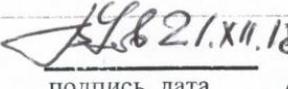
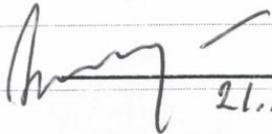
Ответственный исполнитель темы:

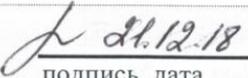
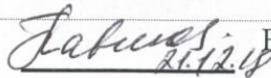
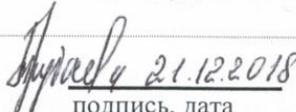
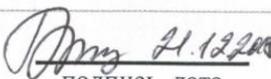
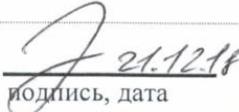
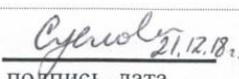
Заместитель директора по научной работе НИИ
кардиологии Томского НИМЦ, д-р мед. наук


А.А. Бощенко
подпись, дата 21.12.2018 (введение,
заклучение,
формирование,
рецензирование)

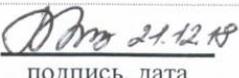
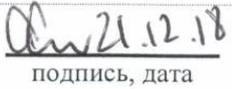
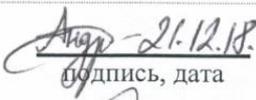
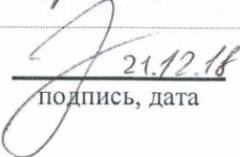
НИИ кардиологии Томского НИМЦ

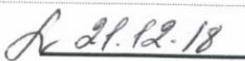
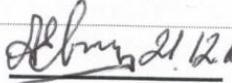
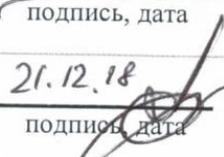
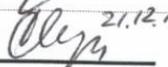
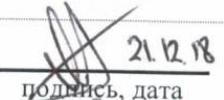
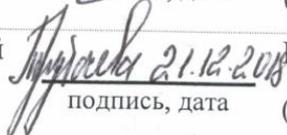
Ответственные исполнители по отделениям:

Заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС, д-р мед. наук, проф., академик РАН	 С.В. Попов подпись, дата 21.12.18 (раздел 1)
Заведующий лабораторией молекулярно- клеточной патологии и генодиагностики, д-р мед. наук, проф.	 С.А. Афанасьев подпись, дата 21.12.18 (раздел 2)
Заведующий отделением патологии миокарда, д-р мед. наук, проф.	 А.А. Гарганеева подпись, дата 21.12.18 (раздел 3)
Заведующий отделением артериальных гипертоний, д-р мед. наук., проф.	 В.Ф. Мордовин подпись, дата 21.12.18 (раздел 2)
Заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно- сосудистых заболеваний, д-р мед. наук, проф.	 А.Н. Репин подпись, дата 21.12.18 (раздел 3)
Заведующий отделением функциональной и лабораторной диагностики, д-р мед. наук, проф.	 А.А. Соколов подпись, дата 21.12.18 (раздел 5)
Главный научный сотрудник, д-р мед. наук, проф.	 А.Т. Тепляков подпись, дата 21.12.18 (раздел 3)
Заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, д-р мед. наук, проф.	 Ю. Усов подпись, дата 21.12.18 (раздел 1)
Заведующий отделением сердечно-сосудистой	 В.М. Шипулин подпись, дата 21.12.18

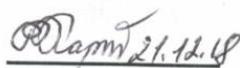
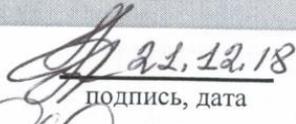
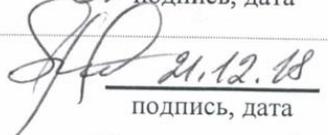
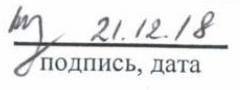
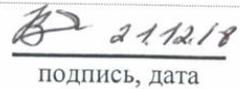
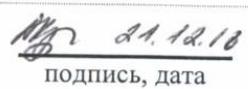
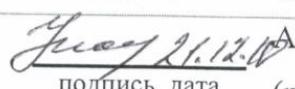
хирургии, д-р мед. наук, проф.	подпись, дата	(раздел 5)
Заведующий отделением детской кардиологии, д-р мед. наук	 подпись, дата	И.В. Плотникова (раздел 4)
И.о.заведующего отделением атеросклероза и хронической ИБС, д-р мед. наук, проф.	 подпись, дата	Е.Н. Павлюкова (раздел 4)
Заведующий отделением популяционной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

Ответственные исполнители и координаторы по задачам:

задача 1	заведующий отделением неотложной кардиологии, д-р мед. наук	 подпись, дата	В.В. Рябов (раздел 1, задача 1)
задача 2	заведующий лабораторией молекулярно- клеточной патологии и генодиагностики, д-р мед. наук, проф.	 подпись, дата	С.А. Афанасьев (раздел 2, задача 2)
задача 3	в.н.с. отделения патологии миокарда, д-р мед. наук	 подпись, дата	Е.В. Гракова (раздел 3, задача 3)
задача 4	в.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д-р мед. наук, проф.	 подпись, дата	Е.Н. Павлюкова (раздел 4, задача 4)
задача 5	заведующий отделением лабораторной и функциональной диагностики, д-р мед. наук, проф.	 подпись, дата	А.А. Соколов (раздел 5, задача 5)
задача 6	с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, канд. мед. наук	 подпись, дата	С.Л. Андреев (задача 8)
задача 7	заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования, д-р мед. наук	 подпись, дата	К.В. Завадовский (раздел 6, задача 6)

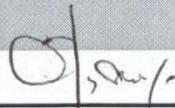
задача 8	с.н.с. отделения артериальных гипертоний, д-р мед. наук	 подпись, дата	Ф.М. Рипп (раздел 2, задача 7)
задача 9	заведующий отделением детской кардиологии, д-р мед. наук	 подпись, дата	И.В. Плотникова (раздел 4, задача 9)
задача 10	в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, д-р мед. наук	 подпись, дата	А.В. Евтушенко (раздел 4, задача 10)
задача 11	в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, д-р мед. наук, проф.	 подпись, дата	Ю.Ю. Вечерский (задача 11)
задача 12	врач клинической лабораторной диагностики, д-р мед. наук	 подпись, дата	Ю.С. Свирко (задача 12)
задача 13	с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, канд. мед. наук	 подпись, дата	М.С. Кузнецов (задача 13)
задача 14	заведующий отделением популяционной кардиологии, д-р мед. наук	 подпись, дата	И.А. Трубачева (задача 14)

Исполнители:

научный руководитель НИИ кардиологии, д-р мед. наук, проф., академик РАН	 подпись, дата	Р.С. Карпов (заключение)
отделение атеросклероза и хронической ИБС		
в.н.с., д-р мед. наук, проф.	 подпись, дата	О.А. Кошельская (раздел 1)
с.н.с., д-р мед. наук	 подпись, дата	О.Я. Васильцева (раздел 5)
с.н.с., д-р мед. наук	 подпись, дата	А.В. Врублевский (раздел 6)
н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	О.А. Журавлева (раздел 1)
н.с.	 подпись, дата	И.В. Винницкая (раздел 1)
н.с.	 подпись, дата	А.С. Сушкова (раздел 1)
аспирант	 подпись, дата	А.И. Унашева (раздел 4)

отделение артериальных гипертензий

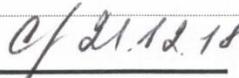
с.н.с., д-р мед. наук


 подпись, дата 21.12.18
 С.Е. Пекарский
 (раздел 2)

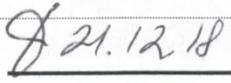
н.с., канд. мед. наук.


 подпись, дата 21.12.18
 В.А. Личикаки
 (раздел 2)

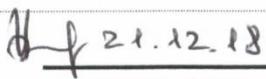
н.с., канд. мед. наук.


 подпись, дата 21.12.18
 Е.С. Ситкова
 (раздел 2)

н.с., канд. мед. наук

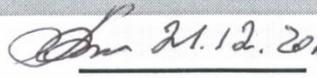

 подпись, дата 21.12.18
 А.Ю. Фальковская
 (раздел 2)

м.н.с., канд. мед. наук

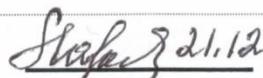

 подпись, дата 21.12.18
 И.В. Зюбанова
 (раздел 2)

отделение неотложной кардиологии

в.н.с., д-р мед. наук, проф.


 подпись, дата 21.12.2018
 И.В. Максимов
 (раздел 1)

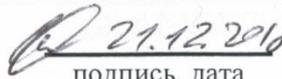
в.н.с., д-р мед. наук, проф.


 подпись, дата 21.12.2018
 В.А. Марков
 (раздел 1)

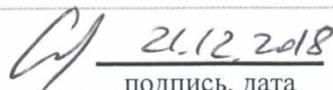
в.н.с., д-р мед. наук


 подпись, дата 21.12.2018
 Е.В. Вышлов
 (раздел 1)

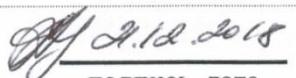
н.с., канд. мед. наук.


 подпись, дата 21.12.2018
 С.В. Демьянов
 (раздел 1)

н.с., канд. мед. наук


 подпись, дата 21.12.2018
 А.Г. Сыркина
 (раздел 1)

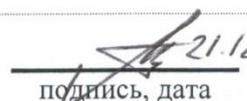
м.н.с.


 подпись, дата 21.12.2018
 А.Э. Гомбожапова
 (раздел 1)

м.н.с.


 подпись, дата 21.12.2018
 Е.В. Кручинкина
 (раздел 1)

аспирант

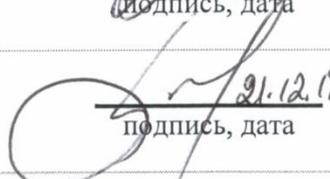

 подпись, дата 21.12.18
 Я.В. Маркова
 (раздел 1)

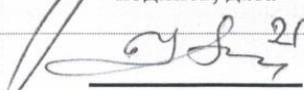
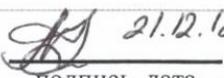
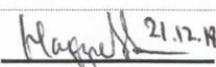
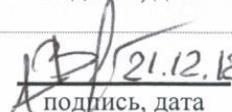
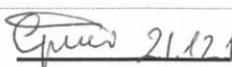
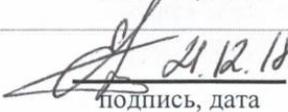
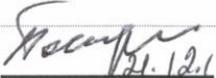
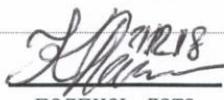
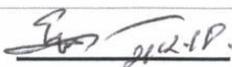
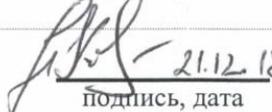
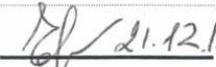
отделение сердечно-сосудистой хирургии

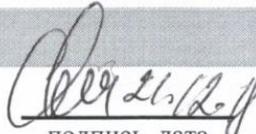
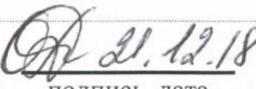
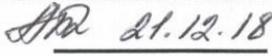
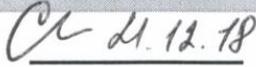
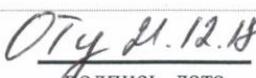
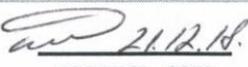
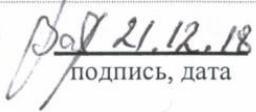
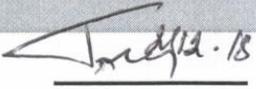
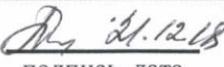
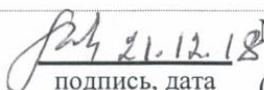
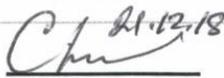
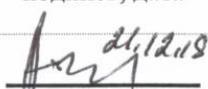
в.н.с., д-р мед. наук, проф.


 подпись, дата 21.12.18
 Ш.Д. Ахмедов
 (раздел 4)

в.н.с., д-р мед. наук, заведующий КХО № 1


 подпись, дата 21.12.18
 Б.Н. Козлов
 (раздел 5)

в.н.с., д-р мед. наук, заведующий КХО № 2	 подпись, дата	21.12.18 Е.В. Кривошеков (раздел 5)
с.н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	21.12.18 И.В. Пономаренко (раздел 5)
в.н.с., д-р мед. наук	 подпись, дата	21.12.18 Ю.К. Подоксеннов (раздел 5)
н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	21.12.18 А.Ю. Подоксеннов (раздел 5)
м.н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	21.12.18 Г.Г. Насрашвили (раздел 5)
м.н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата	21.12.18 В.В. Затолокин (раздел 5)
врач- детский кардиолог, канд. мед. наук	 подпись, дата	21.12.18 Н.В. Ершова (раздел 5)
врач сердечно-сосудистый хирург, канд. мед. наук	 подпись, дата	21.12.18 В.В. Евтушенко (раздел 4)
врач сердечно-сосудистый хирург, канд. мед. наук	 подпись, дата	21.12.18 Д.С. Панфилов (раздел 5)
врач сердечно-сосудистый хирург, канд. мед. наук	 подпись, дата	21.12.18 К.А. Петлин (раздел 5)
врач анестезиолог-реаниматолог	 подпись, дата	21.12.18 О.А. Егунов (раздел 5)
врач-анестезиолог-реаниматолог	 подпись, дата	21.12.18 Н.О. Каменщиков (раздел 5)
врач анестезиолог-реаниматолог	 подпись, дата	21.12.18 Д.С. Новиков (раздел 5)
врач сердечно-сосудистый хирург	 подпись, дата	21.12.18 Е.А. Александрова (раздел 5)
аспирант	 подпись, дата	21.12.18 Д.В. Манвелян (раздел 5)
аспирант	 подпись, дата	21.12.18 А.С. Прягин (раздел 5)

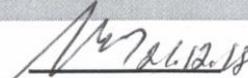
отделение детской кардиологии	
в.н.с., д-р мед. наук	 подпись, дата 21.12.18 Л.И. Свинцова (раздел 4)
с.н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18 О.Ю. Джаффарова (раздел 4)
лаборант-исследователь	 подпись, дата 21.12.18 А.П. Игнашина (раздел 4)
отделение патологии миокарда	
с.н.с., д-р мед. наук	 подпись, дата 21.12.18 А.В. Сваровская (раздел 3)
н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18 Е.А. Кужелева (раздел 3)
м.н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18 О.В. Тукиш (раздел 3)
отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения	
заведующий отделением, канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18 А.Е. Баев (раздел 3)
врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18 В.И. Варваренко (раздел 3)
отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции	
в.н.с., д-р мед. наук	 подпись, дата 21.12.18 Р.Е. Баталов (раздел 1)
н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18 Е.В. Борисова (раздел 2)
н.с., канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18 М.С. Хлынин (раздел 2)
врач-хирург, канд. мед. наук	 подпись, дата 21.12.18 С.Ю. Усенков (раздел 2)
аспирант	 подпись, дата 21.12.18 Е.А. Арчаков (раздел 2)

отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний		
с.н.с., д-р мед. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	С.А. Округин (раздел 3)
н.с., канд. мед. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	Е.О. Вершинина (раздел 3)
отделение популяционной кардиологии		
с.н.с., канд. мед. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	В.Н. Серебрякова (раздел 3)
с.н.с., канд. мед. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	В.С. Кавешников (раздел 3)
лаборатория радионуклидных методов исследования		
с.н.с., д-р мед. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	Н.Г. Кривоногов (раздел 6)
с.н.с., канд. мед. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	В.В. Саушкин (раздел 6)
врач-радиолог, канд. мед. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	Ю.В. Саушкина (раздел 6)
аспирант	<u>21.12.18</u> подпись, дата	А.В. Мочула (раздел 6)
заведующий лабораторией, д-р мед. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	Ж.В. Веснина (раздел 6)
ординатор, канд. мед. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	С.С. Гутор (раздел 6)
лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики		
н.с., канд. биол. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	Д.С. Кондратьева (раздел 2)
н.с., канд. мед. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	Т.Ю. Реброва (раздел 2)
н.с., канд. мед. наук	<u>21.12.18</u> подпись, дата	Э.Ф. Муслимова (раздел 3)
М.Н.С.	<u>21.12.18</u> подпись, дата	М.С. Ребенкова (раздел 1)

ст. лаборант, канд. мед. наук	<u>А.Г. 21.12.18</u> подпись, дата	А.Г. Лавров (раздел 2)
отделение рентгеновских и томографических методов диагностики		
с.н.с., д-р мед. наук	<u>И.Л. 21.12.2018</u> подпись, дата	И.Л. Буховец (раздел 2)
с.н.с., канд. мед. наук	<u>Т.А. 21.12.18</u> подпись, дата	Т.А. Шелковникова (раздел 1)
с.н.с., канд. мед. наук	<u>Ф.Ю. 21.12.18</u> подпись, дата	Ф.Ю. Бородин (раздел 1)
н.с., канд. мед. наук	<u>А.Е. 21.12.18</u> подпись, дата	А.Е. Сухарева (раздел 1)
н.с., канд. мед. наук	<u>А.С. 21.12.18</u> подпись, дата	А.С. Максимова (раздел 1)
м.н.с., канд. мед. наук	<u>О.В. 21.12.18</u> подпись, дата	О.В. Мочула (раздел 1)
отделение функциональной и лабораторной диагностики		
н.с., канд. мед. наук	<u>И.В. 21.12.18</u> подпись, дата	И.В. Кологривова (раздел 1)
н.с., канд. фарм. наук	<u>А.М. 21.12.18</u> подпись, дата	А.М. Гусакова (разделы 1, 2)
н.с., канд. мед. наук	<u>О.Н. 21.12.18</u> подпись, дата	О.Н. Огуркова (разделы 1, 2)
м.н.с., канд. мед. наук	<u>О.Н. 21.12.18</u> подпись, дата	О.Н. Дымбрылова (разделы 1, 3)
м.н.с.	<u>Е.С. 21.12.18</u> подпись, дата	Е.С. Кравченко (раздел 1)
с.н.с., канд. мед. наук	<u>Т.Р. 21.12.18</u> подпись, дата	Т.Р. Рябова (раздел 1)
м.н.с.	<u>А.В. 21.12.18</u> подпись, дата	А.В. Сморгон (разделы 1, 2)
заведующий отделением, канд. мед. наук	<u>Г.И. 21.12.18</u> подпись, дата	Г.И. Марцинкевич (раздел 5)

лаборатория экспериментальной кардиологии

заведующий лабораторией, д-р мед. наук, проф.

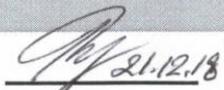

подпись, дата

Д.Н. Маслов

(раздел 2)

патологоанатомическое отделение

заведующий отделением, канд. мед. наук


подпись, дата

Ю.В. Роговская

(раздел 1)

Внешние соисполнители:

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

Российской Федерации, Красноярск, д-р мед. наук,
проф.

— врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России» (ФНКЦ ФМБА России), Москва, канд. мед. наук

И.А. Мандель

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

С.Л. Михеев

РЕФЕРАТ

Отчет 241 с., 41рис., 50 табл., 236 источн.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ; ВОСПАЛЕНИЕ; ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ; ЛОКАЛЬНЫЙ СИМПАТИЧЕСКИЙ ТОНУС; АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ; НЕОАНГИОГЕНЕЗ; БИОМАРКЕРЫ; МОНОЦИТЫ/МАКРОФАГИ; ДЕФОРМАЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПРЕДСЕРДИЯ; ПРАВЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК; МАЛЫЙ КРУГ КРОВООБРАЩЕНИЯ; ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ; МИОКАРДИАЛЬНЫЙ КРОВОТОК И РЕЗЕРВ; КОРОНАРНЫЙ КРОВОТОК И РЕЗЕРВ; ДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ; ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ; ПАПИЛЛЯРНЫЕ МЫШЦЫ; ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА; АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ; САХАРНЫЙ ДИАБЕТ; РАДИОЧАСТОТНАЯ АБЛАЦИЯ

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

Материал и методы: Продолжен набор материала по всем 14 задачам темы. Отчет за 2018 год содержит результаты по задачам 1-6. По задачам 7-14 идет накопление и анализ первичного материала. Объектом исследования в 2018 г. служили: 1) тканевый и клеточный материал человека, полученный постмортально (n=53), транскатетерно (n=89), интраоперационно (n=53); 2) биологические среды; 3) 148 здоровых детей; 4) 190 здоровых добровольцев; 5) 1219 стационарных больных с ССЗ: острым инфарктом миокарда (ОИМ, n=56); фибрилляцией предсердий (ФП, n=142); артериальной гипертензией (АГ) (n=161); хроническими формами ишемической болезни сердца (n=651); синдромом слабости синусового узла (n=40); тромбоемболией средних и мелких ветвей легочной артерии (ТЭЛА, n=52); хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ, n=24); дети с функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС, n=93). Основными методами исследования были клинические, морфологические, иммуногистохимические, микроскопические, полимеразной цепной реакции, иммуноферментные, биохимические, скинтиграфические, томографические, ультразвуковые, ангиографические, другие. Методы лечения включали радиочастотную ренальную денервацию, радиочастотную абляцию (РЧА) ФП, хирургическую абляцию ФП, стентирование коронарных артерий,

аурикулярную вагусную стимуляцию и ряд других.

Результаты: Установлено присутствие вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий во всех случаях фатального ОИМ. Впервые описана динамика сердечных CD68+, CD163+, CD206+ и стабилин-1+ макрофагов во время постинфарктной регенерации миокарда. Доказано отсутствие морфологических и электрических изменений в ткани предсердий в большинстве случаев идиопатической ФП, позволяющее классифицировать их как электрическую болезнь муфт предсердий. Показано возможное участие вегетативной нервной системы в реализации длительного антигипертензивного действия РЧА почечных артерий при резистентной АГ. Выявлены метаболические изменения на клеточном уровне в виде динамики показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов и повышения содержания стресс-белков семейства HSP 70 и HSP 60 в лимфоцитах периферической крови пациентов хронической сердечной недостаточностью (ХСН) уже через сутки после проведения повышения курса аурикулярного электрического воздействия на ядра блуждающего нерва. Показана взаимосвязь уровня катехоламинов в постганглионарных сплетениях сердца с выраженностью дисфункции синусового узла при длительно персистирующей ФП. Установлена ассоциация липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 с развитием ремоделирования сердца и неблагоприятными прогнозом при ХСН. Показана взаимосвязь изолированного носительства и сочетания носительства генотипов del/del гена каспазы 8 (-652(6N)I/D), T/T гена глутатионпероксидазы 1 (Pro198Leu), T/T гена супероксиддисмутазы 2 (Ala16Val), G/G гена интерлейкина-6 (C-174G) и 5A/5A гена матричной металлопротеиназы 3 (-1171 5A/6A) с высоким риском развития ХСН и систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Установлена взаимосвязь носительства генотипов del/del гена каспазы 8 (-652(6N)I/D) и T/T гена GPX1 (Pro198Leu) с тяжелым течением ХСН и неблагоприятным ремоделированием ЛЖ при ишемическом генезе заболевания. Показано, что носительство аллеля А варианта rs1860561 гена Ca²⁺-АТФазы (ATP2A2) при ХСН ишемического генеза ассоциировано с более низкой фракцией выброса ЛЖ. Получены новые сведения о механике ЛЖ в первую треть систолы, обеспечивающей скручивающий момент доминантного желудочка и глобальную насосную функцию, у здоровых доношенных детей, а также ее динамике по мере роста и созревания миокарда. Установлены новые факты о механике левых камер сердца у лиц с полной блокадой левой ножки пучка Гиса и сохраненной фракцией выброса ЛЖ в покое и при физической нагрузке. Определены особенности внутripеченочной гемодинамики после операции тотального cavo-пульмонального соединения и выявлены ранние

лабораторные и акустические маркеры фиброза печени у детей с ФЕЖС. Установлено отсутствие статистически значимых различий объема миокардиального кровотока, определенного с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, при одно-, двух- и трехсосудистом поражении коронарного русла в состоянии покоя и зависимость его динамики при стресс-тесте от тяжести и распространенности коронарного атеросклероза. Таким образом, получены крупные предварительные данные по целому ряду разделов исследований. Продолжается набор и анализ материала.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ НИР.....	2
РЕФЕРАТ.....	13
СОДЕРЖАНИЕ.....	16
ТЕРМИНЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	19
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	20
ВВЕДЕНИЕ	30
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	38
Блок 1. Раздел 1. Воспаление: повреждение, репарация и регенерация.....	38
1. Роль воспаления как универсального патогенетического звена атеросклероза, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, восстановительной регенерации и ремоделирования после острого инфаркта миокарда; потенциальные пути модификации процесса.....	38
1.1 Значение синдрома воспалительной реакции в течении атеросклеротического процесса.....	40
1.1.1 Встречаемость кардиотропных вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда.....	40
1.2 Пластичность моноцитов/макрофагов и ее значение в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца.....	50
1.2.1 Фенотипическая гетерогенность сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда: трансляция в клинику моноцитов/макрофагов.....	50
1.2.2 Апрксимация методики выделения моноцитов из периферической крови для пациентов с инфарктом миокарда с целью изучения пластичности.....	61
1.3 Влияние фиброза предсердий как терминальной точки асептического и инфекционного воспаления на эффективность интервенционного лечения при идеопатической и вторичных формах фибрилляции предсердий.....	63
Блок 1. Раздел 2. Вегетативный дисбаланс	75
2. Значение вегетативного дисбаланса как важного патогенетического фактора развития и прогрессирования наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний и возможной мишени для медикаментозного, немедикаментозного и хирургического воздействия	75
2.1 Метаболические изменения на клеточном уровне у пациентов с хронической	

сердечной недостаточностью после немедикаментозной коррекции их вегетативного статуса.....	76
2.2 Моделирование и оценка эффективности денервации сердца у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий с помощью анализа взаимосвязи дисфункции синусного узла с содержанием симпатических медиаторов.....	81
2.3 Особенности динамики показателей активности симпатической нервной системы под влиянием ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.....	89
Блок 1. Раздел 3. Кардиогенетика.....	98
3. Молекулярно-генетические механизмы развития и прогрессирования ХСН, и фармакогенетические особенности у больных ИБС, в том числе на фоне нарушений ритма сердца и коморбидной патологии.....	98
3.1 Прогностическое значение липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с ХСН, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа.....	100
3.2 Влияние ассоциации полиморфизмов генов АПФ, СYP450, генов рецепторов тромбоцитов с неблагоприятным течением хронической ИБС у больных с депрессивными расстройствами.....	110
3.3 Генетические аспекты структуры нарушений сердца и ишемической дисфункции миокарда. Предикторы прогрессирования ХСН и отдаленного прогноза больных с ХСН.....	113
3.4 Роль полиморфизмов гена кальций-транспортирующего белка саркоплазматического ретикулума в возникновении нарушений ритма сердца и тяжести сердечной недостаточности у пациентов с синдромом слабости синусного узла.....	137
Блок 2. Раздел 4. Деформация и контрактильность миокарда у детей и взрослых.....	147
4. Механическая функция сердца, вклад клеточных и гуморальных факторов в формирование контрактильной дисфункции левого желудочка при различных патологических процессах у взрослых и в онтогенезе у детей и подростков.....	147
4.1 Ротация и скручивание левого желудочка в первую треть систолы у здоровых детей, рожденных доношенными.....	147
4.2 Механика левого желудочка и левого предсердия при блокаде левой ножки пучка Гиса у больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.....	161

Блок 2. Раздел 5. Давление в легочной артерии и легочная гипертензия.....	171
5. Изучение механизмов структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов малого круга кровообращения при легочной гипертензии разной этиологии; определение патогенетически обоснованных мишеней для лечения и влияния на прогноз.....	171
5.1 Оценка структурно-функциональных свойств правого желудочка, сосудов малого и большого кругов кровообращения у больных с функционально единственным желудочком сердца при изменении пред- и послеагрузочных характеристик при естественном течении и этапной хирургической коррекции заболевания.....	171
5.1.1 Особенности печеночного кровотока и функции печени у пациентов с тотальным кавопульмональным соединением в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.....	174
5.2 Структурно-геометрические и функциональные особенности сердца у лиц с тромбозом средних и мелких ветвей легочной артерии и хронической обструктивной болезнью легких; ранние признаки легочной гипертензии.....	186
Блок 2. Раздел 6. Коронарный и миокардиальный резервы кровотока.....	193
6. Изучение резерва миокардиального кровотока при многососудистом поражении коронарного русла.....	193
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	211
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ.....	212
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	219

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

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

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

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

В данном отчете о НИР применяют следующие обозначения и сокращения:

- 3D ЭхоКГ трехмерная эхокардиография
- 3-ГБДГ 3-гидроксibuтиратдегидрогеназа
- ^3NH аммоний
- ^{82}Rb рубидий
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -
МИБИ меченый технецием-99m метокси-изобутил-изонитрил
- ϵneg деформация левого предсердия во время систолы
- ϵpos деформация левого предсердия во время систолы левого желудочка
- ϵtotal глобальная деформация левого предсердия
- ΔTwist прирост скручивания после ФН
- ΔTwist
Rate прирост скорости скручивания после ФН
- AUC (Area Under Curve) площадь под кривой
- CaCl_2 кальция хлорид
- CD кластер дифференцировки
- CZT (Cadmium-Zinc-Telluride) кадмий цинк-теллур
- DL_{IVS} смещение межжелудочковой перегородки в продольном направлении
- DL_{Lat} смещение боковой стенки левого желудочка в продольном
направлении
- DT_{IVS} смещение межжелудочковой перегородки в поперечном направлении
- DT_{Lat} смещение боковой стенки левого желудочка в поперечном
направлении
- ECST European Carotid Surgery Trial
- ELISA иммуноферментный твердофазный анализ
- EPSS митрально-септальная сепарация
- ERO эффективное отверстие регургитации (effective regurgitant orifice area)
- Fas-R Fas-рецептор
- FoxP3 forkhead box P3
- GCS глобальная деформация левого желудочка по окружности
- GCS_{Apex} глобальная деформация левого желудочка по окружности на уровне
верхушечных сегментов

- GCS_{MV} глобальная деформация левого желудочка по окружности на уровне базальных сегментов
- $GCSR_{apex}$ скорость глобальной деформации левого желудочка по окружности на уровне верхушечных сегментов
- $GCSR_{MV}$ скорость глобальной деформации левого желудочка по окружности на уровне базальных сегментов
- GLS глобальная деформация в продольном направлении
- GLS_{IVS} глобальная деформация в продольном направлении межжелудочковой перегородки
- GLS_{Lat} глобальная деформация в продольном направлении боковой стенки левого желудочка
- GLSR скорость глобальной деформации в продольном направлении
- $GLSR_{Lat}$ скорость глобальной деформации в продольном направлении боковой стенки левого желудочка
- GPIBA тромбоцитарный гликопротеин-1
- GPX глутатионпероксидаза
- GST глутатион-S-трансфераза
- HADS The Hospital Anxiety and Depression Scale
- hs-CRP высокочувствительный C-реактивный белок
- HbA1c гликозилированный гемоглобин
- HOMA homeostatic model assessment
- IDF International Diabetes Federation
- ivc сегментарное время изоволюмического сокращения
- IVS межжелудочковая перегородка
- LV левый желудочек
- MMP матриксная металлопротеиназа
- Mn-ДЦТА Mn-диаминоциклогексантацетат
- NaCl натрия хлорид, физиологический раствор
- NADH восстановленная форма никотиндинуклеотида
- NO оксид азота
- NT-proBNP предшественник мозгового натрийуретического пептида
- NYHA Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (New-York Heart Association)

- OR Odds Ratio
- PA легочная артерия
- PISA проксимальная полусфера
- PV легочная вена
- PW TDI цветовой импульсно-волновой тканевой доплер
- Qp легочной кровотока
- RotAp вращение левого желудочка на уровне верхушки
- RotMV ротация левого желудочка на уровне базальных сегментов левого желудочка
- Rot_{PM} ротация левого желудочка на уровне папиллярных мышц
- RotRApex скорость апикальной ротации (скорость ротации левого желудочка на уровне верхушки)
- RotRMV скорость ротации левого желудочка на уровне базальных сегментов
- Rp легочное сопротивление
- RT режим изображения синхронизации ткани
- SatO₂ насыщение гемоглобина кислородом
- SR скорость деформации миокарда
- SDS (Summed Difference Score) разница в сумме баллов нарушения перфузии миокарда между нагрузкой и покоем
- SRS (Summed Rest Score) сумма баллов нарушения перфузии миокарда в покое
- SSS (Summed Stress Score) сумма баллов нарушения перфузии миокарда на нагрузке
- SvO₂ насыщение (сатурация) венозной крови кислородом
- TAPSE Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion амплитуда движения трикуспидального клапана
- TAPSV peak systolic velocity of tricuspid annulus пиковая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана
- TDI тканевое доплеровское исследование
- Tenting натяжение створок
- TIMP тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ
- Treg T-регуляторный лимфоцит
- Vena ширина проксимальной струи регургитации

contracta

- VIS степень вазопрессорной и инотропной поддержки
- WPW Вольф-Паркинсон-Уайт
- АВУРТ атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия
- АГ артериальная гипертония
- АГП антигипертензивные препараты
- АД артериальное давление
- АДФ аденозиндифосфа
- АКШ аортокоронарное шунтирование
- Ао аорта
- АПГМ антеградная перфузия головного мозга
- АПФ ангиотензинпревращающий фермент
- АСК ацетилсалициловая кислота
- АТФ аденозинтрифосфат
- АФК активные формы кислорода
- БЛНПГ блокада левой ножки пучка Гиса
- БПВ большая подкожная вена
- БСЖК белок, связывающий жирные кислоты
- БСК болезни системы кровообращения
- БЦС брахиоцефальный ствол
- ВВФСУ время восстановления функции синусового узла
- ВНС вегетативная нервная система
- ВПС врожденные пороки сердца
- ВСС внезапная сердечная смерть
- ВЭМ велоэргометрия
- ГЛЖ гипертрофия левого желудочка
- ГМ головной мозг
- ГМК гладкомышечные клетки
- ГМ-КСФ колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов
- Гр градиент
- ДАД диастолическое артериальное давление
- ДАТ двойная антиагрегантная терапия

- ДКПС двунаправленное кавопульмональное соединение
- ДПЖС дополнительное предсердно-желудочковое соединение
- ЖТ желудочковая тахикардия
- ЖЭС желудочковая экстрасистолия
- ЗД здоровые добровольцы
- ЗИ зона инфаркта
- ЗМПМ заднемедиальная папиллярная мышца
- ЗС задняя стенка
- ЗСЛЖ задняя стенка левого желудочка
- ИАПФ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС ишемическая болезнь сердца
- ИК искусственное кровообращение
- ИКМП ишемическая кардиомиопатия
- ИЛ интерлейкин
- ИМ инфаркт миокарда
- ИМК интимо-медиальный комплекс
- ИММ индекс массы миокарда
- ИМпST инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- ИМТ индекс массы тела
- КА коронарная(ые) артерия(и)
- КАГ коронарная ангиография
- кВ киловольт
- КВВФСУ скорректированное время восстановления функции синусового узла
- КДД конечное диастолическое давление
- КДО конечный диастолический объем
- КДР конечно–диастолический размер
- КК коронарный кровоток
- КМП кардиомиопатия
- КМЦ кардиомиоцит
- КСО конечный систолический объем
- КСР конечно–систолический размер
- КТ компьютерная томография

- КШ коронарное шунтирование
- кЭв килоэлектронвольт
- ЛА легочная артерия
- ЛВ легочные вены
- ЛДГ лактатдегидрогеназа
- ЛЖ левый желудочек
- ЛП левое предсердие
- ЛПНП липопротеиды низкой плотности
- Лп-ФЛА2 липопротеинассоциированная фосфолипаза А2
- ЛучА лучевая артерия
- ЛФД лазерная флюоресцентная диагностика
- мА миллиампер
- МАУ микроальбуминурия
- МБк мегабеккерель
- МБТШ модифицированный Блелок-Тауссиг шунт
- мЗв миллизиверт
- МЖП межжелудочковая перегородка
- МИБИ метоксиизобутилизонитрил
- МК митральный клапан
- ММ масса миокарда
- ММП матриксная металлопротеаза
- МПД межпапиллярная дистанция
- МПП межпредсердная перегородка
- МР митральная регургитация
- МР- магнитно-резонансная
- МРТ магнитно-резонансная томография
- МС метаболический синдром
- НРС нарушение ритма сердца
- НТГ нарушение толерантности к глюкозе
- НУП натрийуретический пептид
- ОА огибающая артерия
- ОЗ отдаленные от инфаркта зоны

– ОИМ	острый инфаркт миокарда
– ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
– ОР	размер области риска
– ОТ	окружность талии
– ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
– ОХС	общий холестерин
– ОШ	отношение шансов
– ПА	почечная артерия
– ПАД	пульсовое артериальное давление
– ПБПМ	переднебоковая папиллярная мышца
– ПЖ	правый желудочек
– ПЖДл	правый желудочек, длина
– ПЗ	периинфарктная зона
– ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
– ПКА	правая коронарная артерия
– ПМ	папиллярная мышца
– ПНА	передняя нисходящая артерия
– ПП	правое предсердие
– ППТ	площадь поверхности тела
– ПСМ	перфузионная сцинтиграфия миокарда
– ПЦР	полимеразная цепная реакция
– ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
– РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
– РАГ	резистентная артериальная гипертензия
– Рег	регургитация
– РД	ренальная денервация
– РМК	резерв миокардиального кровотока
– РОИМ	регистр острого инфаркта миокарда
– РФП	радиофармпрепарат
– РЧ	радиочастотный
– РЧА	радиочастотная абляция
– СА	сонная артерия

- САД систолическое артериальное давление
- СГЛОС синдром гипоплазии левых отделов сердца
- СД сахарный диабет
- СДГ сукцинатдегидрогеназа
- СДПЖ систолическое давление в правом желудочке
- СИ сердечный индекс
- СКФ скорость клубочковой фильтрации
- СЛП стент с лекарственным антипролиферативным покрытием
- СМАД суточное мониторирование артериального давления
- СН сердечная недостаточность
- СНС симпатическая нервная система
- СР саркоплазматический ретикулум
- СРБ С-реактивный белок
- СРКТ спиральная рентгеновская компьютерная томография
- ССЗ сердечно-сосудистые заболевания
- ССО сердечно-сосудистые осложнения
- СССУ синдром слабости синусового узла
- СТ спекл трэкинг
- ТАГ триацилглицерол
- ТГ триглицериды
- ТЗСЛЖ толщина задней стенки левого желудочка
- ТКПС тотальное кавопульмональное соединение
- ТМЖП толщина межжелудочковой перегородки
- ТФН толерантность к физическим нагрузкам
- ТЭЛА тромбоэмболия легочной артерии
- УЗ ультразвук, ультразвуковой (-ая)
- ФВ ЛЖ фракция выброса левого желудочка
- ФВ(М) фракция выброса левого желудочка, определенная в одномерном режиме
- ФВ(В) фракция выброса левого желудочка, определенная в двумерном режиме
- ФК функциональный класс
- ФНО- α фактор некроза опухоли альфа

- ФП фибрилляция предсердий
- ФР факторы риска
- ХБП хроническая болезнь почек
- ХМ холтеровское мониторирование
- ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких
- ХС ЛПВП холестерин липопротеидов высокой плотности
- ХС ЛПНП холестерин липопротеидов низкой плотности
- ХСН хроническая сердечная недостаточность
- ЦА циркуляторный арест
- ЧКВ чрескожное коронарное вмешательство
- ЧСС частота сердечных сокращений
- ЭБД электронная база данных
- ЭКГ электрокардиография
- ЭКС электрокардиостимулятор
- ЭМБ эндомиокардиальная биопсия
- ЭхоКГ эхокардиография

Статистический анализ

M – среднее значение показателя

m – стандартная ошибка среднего

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

F – критерий Фишера

χ^2 - значение Пирсона, χ^2 -квадрат

df - число степеней свободы

Φ - коэффициент

Q_{25} - 25 квартиль

Q_{75} - 75 квартиль

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

CC - коэффициент контингенции

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

p – статистическая значимость различий между показателями

ВВЕДЕНИЕ

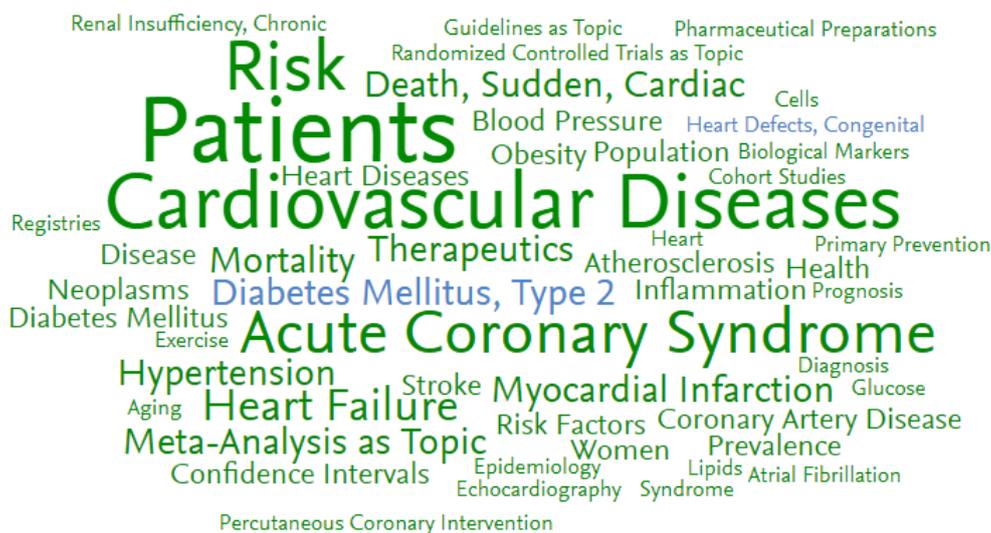
Согласно глобальным трендам развития науки в мире, основанным на оценке публикационной активности в ведущих журналах, цитируемых Scopus, кардиология, детская кардиология и сердечно-сосудистая хирургия на протяжении последних 10 лет продолжают демонстрировать стабильно высокий профиль научного интереса.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

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

существенно облегчает принятие последующего клинического решения. Однако в последнее время регистрируется смещение научного интереса от изучения отдельных нозологических форм к позициям, затрагивающим глобальные социальные показатели, коморбидные состояния и междисциплинарные сферы, а именно:

- сердечно-сосудистой смертности, в том числе внезапной (рост числа публикаций с 2010 до 2014 гг. на 25%, с 4400 до 5800 по базе Scopus);
- сердечной недостаточности (рост числа публикаций с 2010 до 2014 гг. с 3800 до 4100);
- артериальной и легочной гипертензии;
- нарушениям ритма сердца, особенно фибрилляции предсердий (рост числа публикаций с 2010 до 2014 гг. с 1800 до 2650);
- сахарному диабету;
- ожирению;
- старению,
- ряду других

В главном фокусе исследовательских задач остается пациент и ниша клинических исследований, в первую очередь, контролируемых, регистровых, эпидемиологических, и метаанализов (рисунок 1).



Растущие тренды выделены зеленым цветом, чем больше масштаб букв раздела, тем больше объем публикаций и темпы роста из количества.

Рисунок 1 – Растущие тренды исследований в области сердечно-сосудистых заболеваний за 2012-2017 гг., анализ базы Scopus (SciVal).

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

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

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

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

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

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

Основные блоки НИР на 2016-2020 гг.:

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

Раздел 1. Воспаление: повреждение, репарация и регенерация

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

Раздел 2. Вегетативный дисбаланс

Задача раздела 2: Изучить значение вегетативного дисбаланса как важного патогенетического фактора развития и прогрессирования наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний и возможной мишени для медикаментозного, немедикаментозного и хирургического воздействия.

Раздел 3. Кардиогенетика

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

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

Раздел 4. Деформация и контрактильность миокарда у детей и взрослых

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

Раздел 5. Давление в легочной артерии и легочная гипертензия

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

Раздел 6. Коронарный и миокардиальный резервы кровотока

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

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

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

Блок 3. Персонализированная кардиология

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

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

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

Блок 4. Трансляционная кардиология: от G1 к G4

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

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

Раздел 11. Болезни аорты и ее ветвей

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

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

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

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

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

Блок 5. Популяционная и профилактическая кардиология

Раздел 14. Популяционная и профилактическая кардиология

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

2018 год является третьим годом выполнения научно-исследовательской работы (НИР). Набор и анализ материала был продолжен по каждой из 14 задач, материал по 6 наиболее крупным из них (задачи 1-6) приведен ниже в промежуточном отчете. Характеристика типов исследования по задачам на 2018 г. представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристики типов исследования по задачам в 2018 г.

№	Морф. материал человека	Биосреды	Клинические исследования							
			Здоровые	ИБС, АГ	ОИМ	НПС	ХСН	Пороки	Кардиты, кардиомиопатии	ТЭЛА или ФР ТЭЛА
1	+	+	+	+	+	+	+		+	
2	+	+	+	+		+	+	+		
3		+	+	+		+	+			
4		+	+	+		+	+		+	
5		+	+				+			+
6				+						

Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с:

1) Приоритетными направлениями развития науки, технологий и техники в Российской Федерации [Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 года № 899 (с изменениями на 16 декабря 2015 года)]: П04. Науки о жизни.

2) Приоритетом 20в «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов» Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 года № 642)

3) Указом Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 "О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» в части достижения следующих стратегических целей и целевых показателей:

- увеличение ожидаемой продолжительности здоровой жизни до 67 лет;
- снижение показателей смертности населения трудоспособного возраста (до 350 случаев на 100 тыс. населения), смертности от болезней системы кровообращения (до 450 случаев на 100 тыс. населения);

4) Критическими технологиями Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 года № 899)

4. Биомедицинские и ветеринарные технологии.

8. Нано-, био-, информационные, когнитивные технологии.

22. Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний.

3) Приоритетными проектами (платформами) развития медицинской науки в Российской Федерации согласно «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года»:

- «профилактическая среда»
- «сердечно-сосудистые заболевания»
- «педиатрия»
- «инвазивные технологии»
- «критические технологии в медицине»

4) Разделом «Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы»:

VIII. Медицинские науки

ПФНИ94. Сердечно-сосудистые заболевания

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

- «Регистр острого инфаркта миокарда» (20 000 пациентов, Томск)
- «Регистр тромбоемболии легочной артерии» (Томск)
- «Электронная база данных ультразвуковых исследований» (78 000 пациентов, Томск)
- «Регистр ангиографических исследований и чрескожных вмешательств» (4985 пациентов, Томск)

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

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

Раздел 1. Воспаление: повреждение, репарация и регенерация

1. Роль воспаления как универсального патогенетического звена атеросклероза, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, восстановительной регенерации и ремоделирования после острого инфаркта миокарда; потенциальные пути модификации процесса

В последнее время асептическое воспаление сосудистой стенки и миокарда и его последствия все чаще рассматриваются в качестве клеточно-молекулярной основы атерогенеза и коморбидных патологий, постинфарктного ремоделирования сердца и дифференцированного ответа на терапию [1]-[3]. Воспалительный процесс является следствием универсальной ответной реакции эндотелия на повреждающее действие различных по своей природе факторов (известных как факторы риска) и может протекать как в виде генерализованного поражения и хронического системного процесса, так и острого локального поражения [4].

Одной из наиболее подвижных моделей для изучения вклада острого и хронического асептического специфического и неспецифического воспаления служит атеросклероз, в первую очередь, острые формы ИБС, при которых происходит нарушение целостности покрышки атеросклеротической бляшки. Доказано, что повышение уровней многих провоспалительных и воспалительных маркеров, характерных для этого процесса, отражают его роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием. Дополнительным стимулом для активации воспалительной реакции служит травматизация интимы сосуда при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), выполняемая при остром инфаркте миокарда (ОИМ) в рамках фармаконвазивной стратегии лечения или стратегии stent-for-life. Однако не ясно, является ли воспалительный процесс неспецифическим, или есть некие специфические причины, запускающие и/или усиливающие этап дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Кроме того, ОИМ является одной из самых подвижных временных моделей, поскольку вклад различных компонент в развитие острого воспаления, репаративных процессов, формирование ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН) становится очевидным в течение короткого временного интервала. Результаты наших исследований, а также данные зарубежных коллег свидетельствуют о том, что даже в случае выполнения всех рекомендованных

мероприятий при ОИМ с подъемом сегмента ST у 30% больных наблюдается прогрессирующее ремоделирование сердца, завершающееся развитием ХСН [5, 6]. При этом у остальных больных оно либо отсутствует, либо имеет обратимый характер, либо развивается в отдаленные сроки. Механизм развития неблагоприятного ремоделирования сердца остаётся не совсем ясным. Ключевыми участниками воспалительной реакции выступают моноциты/макрофаги и резидентные макрофаги, которые выполняют витальные функции: секретируют про- и противовоспалительные факторы, фагоцитируют погибшие клетки, выделяют факторы ангиогенеза и фиброгенеза, способствуя формированию соединительной ткани. Интерес к пониманию роли моноцитов/макрофагов в процессе рубцевания и ремоделирования существует уже много лет. Однако только в последние годы с появлением современных приборов и технологий стал возможным новый клиничко-экспериментальный подход, основанный на изучении субпопуляций макрофагов и их пластичности. Макрофаги привлекают к себе пристальное внимание как потенциальная целевая клетка – терапевтическая мишень, которая может изменять процесс репарации (заживления) и структурно-функциональной перестройки сердца во время и после инфаркта миокарда. Однако фенотипические характеристики, молекулярный профиль и функциональную роль этих клеток нельзя считать достаточно изученными [7, 8]. Ранее мы показали присутствие фенотипической гетерогенности макрофагов при ОИМ у человека (отчет по теме за 2016-2017 гг.), однако в данном фрагменте спектр исследуемых клеток был существенно расширен, а также получены новые сведения об ассоциациях клеток и пластичности.

Процессы воспаления играют немаловажную роль и в структурном ремоделировании предсердий при их фибрилляции (ФП), которая относится к числу одной из наиболее распространенных аритмий с гетерогенными клиническими проявлениями и является причиной трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [9]. Среди ведущих компонентов ремоделирования предсердий выделяют структурный, электрический и механический [10], а в качестве их патогенетической основы – фиброз предсердий, являющийся терминальной точкой асептического и инфекционного воспаления. Определение влияния фиброза предсердий асептического и инфекционного генеза на эффективность интервенционного лечения при идиопатической и вторичных формах ФП во многом является нерешенной задачей и служит закономерным продолжением наших исследований, представленных в отчетах за 2016 и 2017 гг., по оценке роли воспаления при данной нозологии.

1.1 Значение синдрома воспалительной реакции в течении атеросклеротического процесса

1.1.1 Встречаемость кардиотропных вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда

Несмотря на достигнутый прогресс в изучении патогенеза атеросклероза, нельзя сказать, что механизм прогрессирования и дестабилизации атеросклеротических бляшек полностью расшифрован. В качестве основы проградентного развития болезни все чаще рассматривается иммунное воспаление, широко обсуждается и продолжается поиск новых молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в его основе. Одним из многообещающих, хотя и противоречивых, направлений исследований является оценка роли вирусной инфекции в развитии и прогрессировании иммунного воспаления при атеросклерозе [11]. Оцененное на новом технологическом уровне, подтверждение роли вирусов могло бы дать принципиально новые терапевтические мишени для лечения и профилактики атеросклероза.

Известен целый ряд исследований по оценке взаимосвязи между вирусами и атеросклерозом, которые можно разделить на исследования, направленные на изучение (1) коронарного атеросклероза [12], (2) церебрального атеросклероза [13] и (3) атеросклероза мезентериальных артерий и сосудов нижних конечностей. В качестве этиотропных рассматриваются вирусы простого герпеса, цитомегаловирусы, энтеровирусы, парвовирусы [14]. Однако результаты выполненных исследований неоднозначны. Существует работы, результаты которых отрицают наличие взаимосвязи атеросклероза и вирусной инфекции. В одной из них частота встречаемости вирусной ДНК цитомегаловируса в интактных и атеросклеротически измененных артериях не отличалась [11]. С другой стороны, неуклонно растет количество исследований, демонстрирующих повышение риска развития сердечно-сосудистых событий после острых инфекций. Так, выявлен более высокий риск развития мозгового инсульта в течение года после острого эпизода опоясывающего герпеса [15].

Возможной причиной разногласий может быть отсутствие стандартизированного подхода к выполнению исследований, позволяющих установить взаимосвязь между атеросклеротическим процессом и вирусной инфекцией, в том числе в части методик исследования и анализируемых биологических материалов. Результаты недавно проведенного метаанализа 17 исследований, оценивающих влияние вирусов простого герпеса 1 и 2-го типа на различные проявления атеросклероза, показали, что наиболее

часто применяемыми методами являлись иммуноферментный анализ и иммуноблоттинг [13]. Исследования, использующие иммуногистохимический анализ как метод выявления вирусных антигенов в ткани сердца человека, не многочисленны [12].

В этой связи целью данного фрагмента исследования являлся анализ встречаемости кардиотропных вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий пациентов с фатальным ОИМ при помощи иммуногистохимического анализа.

Ключевой гипотезой исследования было предположение, что в атеросклеротических бляшках у лиц, умерших от инфаркта миокарда, встречаются кардиотропные вирусные агенты, при этом в атеросклеротических бляшках, являющихся причиной инфаркта, они встречаются чаще и имеют более высокую экспрессию, чем в атеросклеротических бляшках инфаркт-несвязанных артерий.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии (г. Томск, протокол № 128 от 23.12.2014). В настоящей работе подписание информированного согласия пациента не представлялось возможным, что не исключает возможности проведения исследования согласно Хельсинкской декларации ("информированное согласие", пункт 32). Объектом исследования были фрагменты атеросклеротических бляшек пациентов, умерших от ОИМ I типа в 2013-2015 гг. (n=12). Критериями исключения служили: ИМ II-V типов, инфекционные осложнения (сепсис, пневмония), онкологические заболевания, клапанные пороки, требующие хирургической коррекции, а также случаи, когда ИМ не являлся причиной смерти пациента.

Аутопсия проводилась в течение 24 часов после смерти пациента. Материал фиксировали в 10%-м забуференном формалине в течение суток, после чего следовала стандартная гистологическая проводка и заливка в парафин в аппарате Thermo Scientific Excelsior ES. Приготовление срезов из парафиновых блоков проводили при помощи микротомы Thermo Scientific HM 355S. Для определения давности и локализации инфаркта миокарда выполняли микроскопическое исследование окрашенных гематоксилином и эозином срезов миокарда. Фрагменты атеросклеротических бляшек были получены из правой коронарной, огибающей и передней нисходящей артерий. Полученные фрагменты были разделены на группы интактных и инфаркт-связанных коронарных артерий.

Выполняли морфологическую оценку атеросклеротических бляшек, классифицировали поражение согласно классификации типов (стадий) атеросклеротических поражений Stary, 1995 (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Классификация типов (стадий) атеросклеротического поражения (Stary, 1995)

Типы атеросклеротической бляшки	Описание атеросклеротической бляшки
Тип 1	Липидные пятна – пятна в интиме артерий, содержащие липиды, до 1-1,5 мм. Состоят из пенистых клеток и Т-лимфоцитов.
Тип 2	Липидные полосы – слившиеся липидные пятна, возвышающиеся над поверхностью эндотелия. Состоят из макрофагов, лимфоцитов, гладкомышечных и пенистых клеток.
Тип 3	Переходные поражения - характеризуются значительным отложением липидов во внеклеточном пространстве в виде эфиров холестерина и свободного холестерина.
Тип 4	Атерома - характеризуется большим количеством эстрацеллюлярных липидов и образованием липидного ядра.
Тип 5	Фиброатерома – типичная фиброзная бляшка, выступающая в просвет сосуда и состоящая из липидного ядра и покрышки.
Тип 6	Осложненная фиброатерома – характеризуется увеличенным липидным ядром, кровоизлияниями в бляшку, истончением ее фиброзной капсулы, разрушением покрышки с образованием разрывов и атероматозных язв.

Для оценки экспрессии вирусных антигенов проводили иммуногистохимическое исследование (ИГХ) согласно стандартному протоколу. Иммуногистохимическое исследование выполнено с использованием мышиных моноклональных антител к вирусу простого герпеса 6-го типа (C3108-103), энтеровирусу (5-D8/1), парвовирусу B19 (R92F6), аденовирусу, вирусу Эпштейна-Барра (CS1-4), цитомегаловирусу (DDG/CCH2); с использованием поликлональных кроличьих антител к вирусам простого герпеса 1 и 2-го типов. Для визуализации антигенов использовали систему детекции HRP-DAB (horseradish peroxidase 3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза хрена 3,3'-диаминобензидин). Микроскопию проводили на универсальном исследовательском микроскопе Axio Imager M2 (Zeiss).

Обработку данных выполняли с использованием пакета программ 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, %).

Количественные признаки представлены в тексте как Me (Q1;Q3), где Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль.

Результаты

В исследование включено 12 пациентов, умерших от ИМ 1 типа. Клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Клинико-анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметры	Значения
Количество пациентов, n (%)	12 (100%)
Возраст, лет	80 (74; 87)
Пол, м./ж.	2/10
Рост, см	155,5 (152,75; 165,75)
Вес, кг	76 (63,7; 84)
ИМпST, n (%)	10 (83,3%)
ИМбпST, n (%)	2 (16,6%)
Время от начала симптомов до поступления, ч	9,5 (2,75; 24)
Тромболитическая терапия на ДГЭ*, n (%)	6 (50%)
Спасительное ЧКВ#, n (%)	2 (16,6%)
GRACE, %	10,5 (6,25; 20)
Локализация инфаркта миокарда	
Передний, n (%)	7 (58,3%)
Нижний, n (%)	3 (25%)
Циркулярный, n (%)	2 (16,7%)
Поражение коронарного русла, стенозы более 70%	
Передняя нисходящая артерия, n (%)	9 (75%)
Правая коронарная артерия, n (%)	7 (58,3%)
Огибающая артерия, n (%)	3 (25%)
Факторы риска ИБС	
Гипертоническая болезнь, n (%)	12 (100%)
Ожирение, n (%)	3 (25%)
Осложнения инфаркта миокарда	
Killip III-IV ФК при поступлении, n (%)	8 (66,6%)
Острая аневризма левого желудочка, n (%)	2 (16,6%)
Рецидив инфаркта миокарда, n (%)	4 (33,3%)
Причины смерти	
Кардиогенный шок, n (%)	9 (75%)
Разрыв миокарда, n (%)	3(25%)

Примечание - * - ДГЭ – догоспитальный этап, # - ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Ретроспективный анализ историй болезни показал, что исходно пациенты госпитализировались в тяжелом состоянии, которое было обусловлено их поздним поступлением. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) диагностирован в 83% случаев. Тромболитическую терапию на догоспитальном этапе получили 6 (50%) пациентов. У двоих из них, по результатам аутопсии, произошел разрыв свободной стенки левого желудочка при проходимой инфаркт-связанной коронарной артерии. Двоим пациентам, с учетом отсутствия реперфузии после тромболиза, проводили спасительное ЧКВ инфаркт-связанной коронарной артерии. Остальные пациенты, ввиду комбинированной патологии, позднего поступления и тяжести состояния, получили консервативное лечение.

Морфологическая характеристика атеросклеротических бляшек представлена в таблице 1.3. В инфаркт-связанных коронарных артериях атеросклеротические бляшки представлены осложненными бляшками 6-го типа. При изучении инфаркт-несвязанных коронарных артерий преимущественно обнаружены атеросклеротические бляшки 5-го типа с умеренной инфильтрацией.

Таблица 1.3 – Морфологические характеристики атеросклеротических бляшек

Сосуды	Тип бляшки, n (%)		Кровоизлияние, n (%)	Разрыв покрышки, n (%)	Инфильтрация, n (%)
	5-й тип	6-й тип			
Инфаркт-связанная коронарная артерия	0	12 (100)	6 (50)	4 (33)	6 (50)
Инфаркт-несвязанная артерия	9 (75)	3 (25)	3 (25)	0	7 (58)

Результаты иммуногистохимического исследования атеросклеротических бляшек представлены в таблице 1.4.

Таблица 1.4 – Иммуногистохимический анализ структуры вирусного поражения коронарных артерий пациентов с фатальным ИМ I типа

Вирусы	Инфаркт-связанная коронарная артерия	Инфаркт-несвязанная коронарная артерия
Вирус простого герпеса 1-го типа	2 (16,6%)	2 (16,6%)
ВПГ 2-го типа	3 (25%)	3 (25%)
ВПГ 6-го типа	7 (58,3%)	6 (50%)
Вирус Эпштейна-Барра	-	-
Цитомегаловирус	-	-
Энтеровирус	4 (33,3%)	5 (41,6%)
Аденовирус	-	-
Парвовирус В19	-	-

У всех пациентов были выявлены вирусные антигены. Наиболее часто встречались антигены вируса простого герпеса 6-го типа – у 10 пациентов (рисунок 1.1), и энтеровируса – у 5 пациентов (рисунок 1.2). Антигены аденовируса, парвовируса В19, вируса Эпштейна-Барра и цитомегаловируса не определялись.

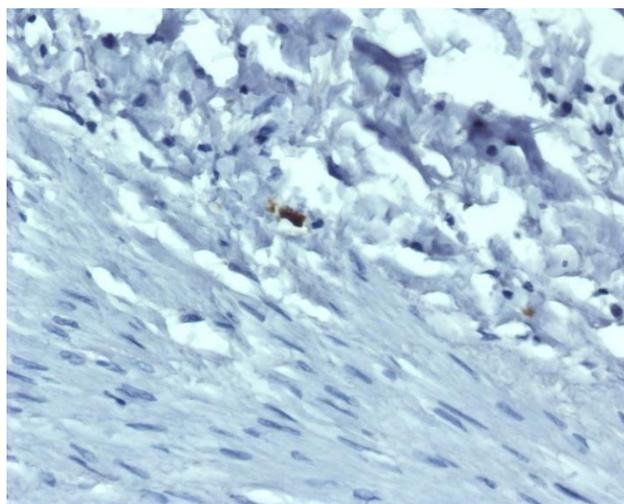


Рисунок 1.1 – Экспрессия вируса простого герпеса 6-го типа в цитоплазме макрофага (коричневое окрашивание), иммуногистохимическое исследование, ×300

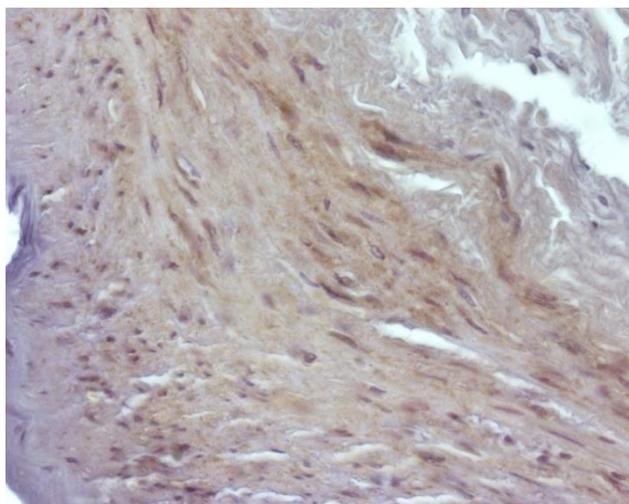


Рисунок 1.2 – Выраженная экспрессия энтеровируса в стенке сосуда (коричневое окрашивание), иммуногистохимическое исследование, $\times 300$

У 6 пациентов обнаружена микст-инфекция: у 3 пациентов выявлена комбинация вируса простого герпеса (ВПГ) 6-го типа с энтеровирусом, у 1 пациента – ВПГ 6-го типа с ВПГ 2-го типа и с энтеровирусом, у 2 пациентов – ВПГ 1, 2-го (рисунок 1.3, 1.4) и 6-го типа. Выявленные вирусные антигены с одинаковой частотой встречались как в инфаркт-связанных, так и в инфаркт-несвязанных артериях (таблица 1.4). Экспрессия вирусных антигенов между группами инфаркт-несвязанных и инфаркт-связанных коронарных артерий также не имела статистически значимых отличий и в основном определялась как слабая или умеренная.

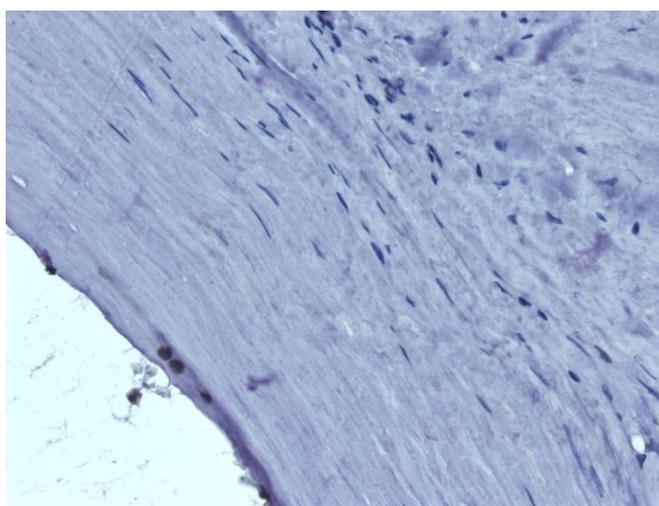


Рисунок 1.3 – Экспрессия вируса герпеса 1-го типа в цитоплазме лейкоцитов (коричневое окрашивание), иммуногистохимическое исследование, $\times 300$

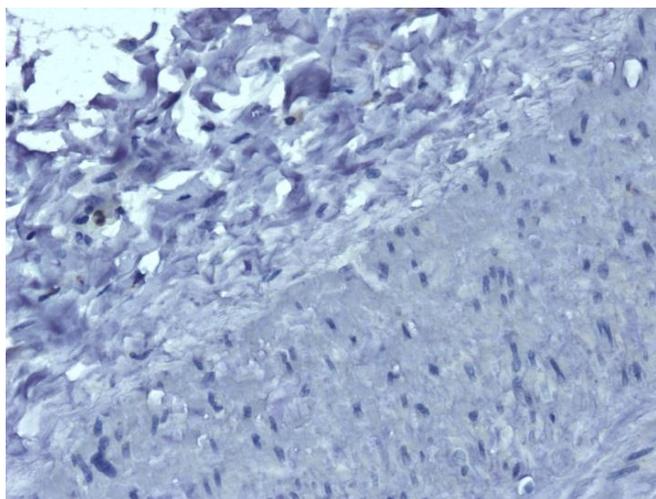


Рисунок 1.4 – Экспрессия вируса герпеса 2-го типа в цитоплазме лейкоцитов (коричневое окрашивание), иммуногистохимическое исследование, ×300

Результаты и обсуждение

Предположение об инфекционной этиологии атеросклероза было высказано еще в середине XIX века в работах Р. Вирхова, а позже в трудах А. Гилберта и Г. Леона. Экспериментальные данные, показавшие взаимосвязь между вирусами и атеросклерозом, получены значительно позже. Так, в конце 1970-х годов у кур, страдающих болезнью Марека (нейролимфоматоз), при микроскопии артерий были выявлены изменения, схожие с атеросклеротическими. Исследования *in vitro* продемонстрировали связь между накоплением холестерина и персистенцией в гладкомышечных клетках вируса герпеса группы В – возбудителя заболевания [16]. Выявление данной зависимости послужило отправной точкой в планировании и проведении многочисленных исследований, направленных на изучение влияния вирусных агентов в патогенезе атеросклероза. Ряд исследователей исследований объясняют проатерогенное влияние вирусной инфекции особенностью жизнедеятельности вирусных агентов, в том числе их способностью опосредованно запускать процесс воспаления. Так, вирусы, встраиваясь в структуры ДНК или РНК, влияют на синтез белка, тем самым компрометируя иммунную систему [17]. Они оказывают провоспалительное воздействие на моноциты, в результате которого происходит высвобождение цитокинов и различных молекул адгезии, способствующих повреждению эндотелия сосудистой стенки [13, 18]. Однако несмотря на проводимые исследования, роль вирусных инфекций в патогенезе атеросклероза остается спорной.

Ключевой гипотезой первой части нашего исследования было предположение, что в атеросклеротических бляшках у лиц, умерших от ИМ, встречаются кардиотропные вирусные агенты. Действительно, согласно нашим данным, у всех исследуемых пациентов в атеромах выявлены вирусные антигены. Наиболее часто во фрагментах

атеросклеротических бляшек обнаружены антигены ВПГ 6-го типа. Это хорошо согласуется с данными других авторов, указывающих на высокую распространенность представителей семейства герпес-вирусов в атеросклеротических бляшках. Так, исследование Kotronias и Karpanos показало, что у пациентов с фатальным ИМ именно ДНК вируса простого герпеса 1-го типа встречалась в 43% случаев, с преимущественной локализацией вируса в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, а также в макрофагах и лимфоцитах атеросклеротических бляшек. При этом в группе сравнения, которую составили молодые люди, погибшие от травм, несовместимых с жизнью, ДНК вируса простого герпеса 1-го типа определялась только в 25% случаев, и различие между группами было статистически значимым. Учитывая результаты проведенных исследований, появляется все больше оснований рассматривать вирусы герпеса как фактор риска развития атеросклероза [15]. Однако для подтверждения/исключения роли семейства герпес-вирусов в патогенезе атеросклероза необходимо большее количество наблюдений как в основной выборке, так и в группе здорового контроля, учитывая его повсеместное вирусоносительство в популяции [19].

Обращает на себя внимание частая встречаемость микст-инфекции у одного пациента, выявленная в нашем исследовании. По полученным данным у половины пациентов обнаружено сочетание энтеровируса с ВПГ 6-го типа. Микст-инфекция встречалась во фрагментах атеросклеротической бляшки как в пределах одной коронарной артерии, так и при анализе всех фрагментов исследуемых коронарных артерий. Похожие результаты ранее были получены Shi Y. и соавт. при сравнении фрагментов аорты с атеросклеротическим поражением и без него. Авторами, применившими метод гибридизации *in situ*, было показано, что вирус простого герпеса 1-го типа, вирус Эпштейна-Барра и цитомегаловирус встречались значимо чаще при наличии атеросклероза: 80, 80 и 40% случаев против 13, 13 и 4% соответственно [20].

Ряд исследований показали частое сочетание вируса Эпштейна-Барра с атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки. В одной из работ было обнаружено, что ранний вирусный белок дезоксиуридин-трифосфатнуклеотидгидролаза (dUTPase), экспрессируемый вирусом Эпштейна-Барра при репликации, стимулирует секрецию моноцитами и макрофагами IL-6 и эндотелиальными клетками ICAM-1 провоспалительных медиаторов, способствуя развитию коронарных событий [18]. По результатам нашего исследования ни у одного пациента, умершего от ИМ 1 типа, не обнаружено антигенов вируса Эпштейна-Барра. Также не выявлены антигены цитомегаловируса, аденовируса и парвовируса В19. Возможно, это связано с

ограничениями метода иммуногистохимической идентификации вируса. В частности, используемые нами антитела являются специфичными для LMP-антигена вируса Эпштейна-Барра.

Второй частью гипотезы исследования было предположение о наличии различий между встречаемостью и экспрессией вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках инфаркт-несвязанной и инфаркт-связанной коронарных артерий, определяющих возможную роль вирусов в дестабилизации атеросклеротической бляшки. Полученные нами результаты продемонстрировали одинаковую встречаемость и выраженность экспрессии вирусных антигенов в инфаркт-связанной и несвязанной коронарной артерии. Морфологическое исследование атеросклеротических бляшек также не выявило взаимосвязи между морфологическими характеристиками бляшки и наличием вирусных антигенов. Однако в этом случае важным ограничением выполненной работы является небольшой объем выборки пациентов. Преодолеть это ограничение в исследованиях по изучению влияния вирусного поражения на дестабилизацию атеросклеротической бляшки могло бы применение еще более чувствительных диагностических методов, таких как полимеразная цепная реакция в реальном масштабе времени (Real-time PCR RT-PCR) и *in situ* гибридизация. Мы предполагаем проведение исследований в этом направлении.

Заключение

Таким образом, по результатам иммуногистохимического исследования в атеросклеротических бляшках коронарных артерий пациентов с фатальным ИМ во всех случаях выявлены вирусные антигены. Наиболее часто встречался вирус простого герпеса 6-го типа. Не выявлено различий по частоте встречаемости и экспрессии вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках, находящихся в инфаркт-связанных и инфаркт-несвязанных коронарных артериях.

Принимая во внимание глобальную значимость проблемы атеросклероза и его осложнений, а также широкую распространенность вирусоносительства, изучение роли вирусных инфекций в патогенезе атеросклероза и дестабилизации атеросклеротических бляшек с развитием острых коронарных событий сохраняет свою актуальность, остается одним из наиболее интересных и перспективных направлений исследований современной кардиологии и будет являться предметом нашего дальнейшего изучения.

1.2 Пластичность моноцитов/макрофагов и ее значение в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца

В течение отчетного периода по данной задаче выполнен анализ современной литературы и подготовлен его обзор. В обзоре показано, что моноциты / макрофаги являются ключевыми участниками воспалительной реакции, секретируют про- и противовоспалительные факторы, фагоцитируют погибшие клетки, способствуют формированию соединительной ткани, выделяют факторы ангиогенеза и фиброгенеза, во многом могут определять ремоделирование сердца, выделяя эластазу, коллагеназу и гиалуронидазу, а также воздействуя на процессы апоптоза и пролиферации кардиомиоцитов. Продемонстрировано, что фенотипические характеристики и функциональная роль этих клеток в процессе постинфарктного ремоделирования сердца остаются малоизвестными [7, 21]. Обоснована необходимость проведения трансляционных исследований, направленных на изучение субпопуляций макрофагов в ткани сердца человека и определения их значения в процессах постинфарктного воспаления и заживления, результаты которых могли бы быть применены в клинической медицине. В предыдущем отчете (отчет по теме за 2016-2017 гг.) мы показали присутствие фенотипической гетерогенности макрофагов при ОИМ у человека, однако в данном отчете представлены результаты работы с существенно расширенным спектром исследуемых клеток и новыми сведениями об их ассоциациях и пластичности.

В рамках данной подзадачи было выполнено два фрагмента исследований, представленных ниже.

1.2.1 Фенотипическая гетерогенность сердечных макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда: трансляция в клинику

Целью данного фрагмента работы являлось углубленное изучение фенотипической гетерогенности и пластичности сердечных макрофагов по 4 поверхностным маркерам в процессе постинфарктной регенерации миокарда у человека.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии (Томск, протокол № 128 от 23.12.2014). В настоящей работе подписание информированного согласия пациента не представлялось практически возможным, что не

исключало возможности проведения исследования, согласно Хельсинкской декларации ("информированное согласие", пункт 32).

В настоящей работе объектом исследования являлись фрагменты миокарда больных, умерших от ИМ I типа в 2013-2014 гг. Критериями исключения являлись ИМ II-V типов, инфекционные осложнения (сепсис, пневмония), онкологические заболевания, клапанные пороки, требующие хирургической коррекции, а также случаи, когда ИМ не являлся причиной смерти пациента.

Аутопсию выполняли на базе патологоанатомического отделения НИИ кардиологии. В каждом случае проводили забор от трёх до пяти блоков миокарда с заливкой в парафин. С парафиновых блоков были приготовлены микротомные срезы для последующего иммуногистохимического исследования, всего по двадцать срезов с каждого блока. Срезы фиксировали на стёклах с полилизинным покрытием (по два среза на одно стекло); при этом один из срезов в каждом стекле использовался для отрицательного контроля.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование проводили на универсальном исследовательском микроскопе. Локализация и давность ИМ определялись с помощью рутинного гистопатологического анализа. Были исследованы образцы инфарктированного миокарда, периинфарктных зон и областей, отдаленных от инфаркта. В зависимости от давности ИМ все пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа – умершие в течение первых суток ИМ; 2-я – умершие в течение 24-72 часов; 3-я группа – умершие на 4-10-е сутки; и 4-я группа – на 11-21-е сутки. Группу контроля составили 9 человек, погибших от травм, несовместимых с жизнью, и не имеющих заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Помимо гистопатологического исследования проводилась иммуногистохимическая оценка макрофагальной инфильтрации. В качестве основного маркера макрофагов был использован CD68, в качестве классических маркеров M2 макрофагов – CD163 и CD206, а в качестве дополнительного маркера M2 макрофагов – стабилин-1 [22]. Исследование миокарда проводили с помощью набора мышинных моноклональных антител к CD68 и CD163, кроличьих моноклональных антител к CD206 и кроличьих поликлональных антител к стабилин-1. В качестве системы визуализации была использована HRP-DAB (horseradish peroxidase 3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза хрена 3,3'-диаминобензидин). Количественный анализ осуществлялся двумя независимыми исследователями. Количество CD68+, CD163+, CD206+ и стабилин-1+ макрофагов подсчитано в зоне

инфаркта, периинфарктной зоне и зоне, отдаленной от ИМ. Каждую область оценивали в 20 случайных полях зрения.

Обработку данных выполняли с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Применялись методы описательной статистики, метод Хи-квадрат (для сравнения данных по качественным признакам), метод Краскела-Уоллиса (для сравнения данных по количественным признакам), критерий Уилкоксона, корреляционный анализ по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные клиничко-anamнестические характеристики 41 пациента, включенного в исследование, представлены в таблице 1.5.

В инфарктной зоне (рисунок 1.5, таблица 1.6) интенсивность CD68+, стабилин-1+, CD163+, CD206+ макрофагальной инфильтрации в течение воспалительной фазы была ниже, чем в фазе регенерации. Количество CD68+ ($p_{1-3}=0,003$; $p_{2-3}=0,01$) и стабилин-1+ ($p_{1-3}=0,009$; $p_{2-3}=0,001$) макрофагов в зоне инфаркта значительно возрастало и достигало пика в регенераторную фазу (с 4 по 10-й день ИМ). Количество CD163+ ($p_{1-3}=0,01$; $p_{2-3}=0,007$) и CD206+ ($p_{1-4}=0,003$; $p_{2-4}=0,003$) макрофагов в зоне инфаркта возрастало в регенераторную фазу и продолжало увеличиваться на 11-21-е сутки. Таким образом, на более поздних сроках ИМ, содержание CD68+, стабилин-1+, CD206+ и CD163+ макрофагов по-прежнему оставалось высоким. В группе контроля содержание CD68+ ($p < 0,001$) и CD163+ ($p < 0,001$) макрофагов было ниже, чем в инфарктной зоне, включая заболевание на ранних сроках. При этом в течение фазы воспаления количество стабилин-1+ клеток в зоне инфаркта было ниже, чем в группе контроля ($p_{1-5}=0,01$; $p_{2-5}=0,007$). В ранние сроки инфаркта содержание CD206+ макрофагов не отличалось от такового в группе контроля и становилось выше на поздних сроках ($p_{4-5}=0,003$).

Таблица 1.5 – Клиничко-anamнестические характеристики пациентов с ОИМ

Параметры	Все пациенты	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Количество пациентов	41	13 (32%)	11 (27%)	9 (21%)	8 (20%)
Возраст, лет	72 (66; 83)	70 (66; 84)	69 (63; 82)	79 (63; 82)	79,5 (69,5; 87)
Мужской пол	17 (41%)	5 (38%)	4 (36%)	5 (55%)	3 (37%)
ИМпСТ	36 (89%)	12 (92%)	11 (100%)	8 (89%)	5 (62%)*
Факторы риска ИБС					

Продолжение таблицы 1.5					
Сахарный диабет	10 (24%)	3 (23%)	2 (18%)	2 (22%)	3 (38%)
Гипертоническая болезнь	38 (93%)	13 (100%)	10 (91%)	7 (78%)	8 (38%)
Ожирение	12 (29%)	4 (31%)	4 (36%)	3 (33%)	1 (13%)
Дислипидемия	10 (24%)	0	3 (27%)	2 (22%)	1 (13%)
Курение	12 (29%)	2 (15%)	4 (36%)	4 (44%)	2 (25%)
Семейный анамнез ССЗ	3 (7%)	0	1 (9%)	2 (22%)	0
Наличие в анамнезе					
Нарушения ритма сердца	6 (15%)	0	1 (9%)	1 (11%)	4 (50%) ^l
ХСН	21 (51%)	2 (15%) ^l	7 (64%)	6 (67%)	6 (75%)
ХОБЛ	15 (36%)	7 (54%)	4 (36%)	1 (11%) [¶]	3 (37%)
Хроническая болезнь почек	17 (41%)	1 (8%)	6 (56%)	8 (89%) ^l	2 (25%)
Осложнения ИМ					
ОСН при поступлении	29 (71%)	12 (92%)	6 (55%) [§]	7 (78%)	4 (50%) [#]
Аневризма ЛЖ	11 (27%)	1 (8%)	4 (36%)	3 (33%)	3 (37,5%)
Рецидив ИМ	11 (27%)	1 (8%)	2 (18%)	3 (33%)	5 (62,5%) ^l
Постинфарктная стенокардия	11 (27%)	1 (8%)	2 (18%)	2 (22%)	6 (75%) ^l
Причина смерти					
Кардиогенный шок	32 (78%)	10 (77%)	6 (55%)	9 (100%) [†]	7 (88%)
Разрыв миокарда	6 (15%)	2 (15%)	4 (36%)	0 [†]	0*
Аритмогенный шок (ФЖ)	3 (7%)	1 (4%)	1 (9%)	0	1(12,5%)

Примечание - Качественные данные представлены в виде частоты встречаемости в абсолютном и относительном значении; количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; * – $p < 0,05$, различие между 2 и 4-й группами; † – $p < 0,05$, различие между 2 и 3-й группами; § – $p < 0,05$ – различие между 1 и 2-й группами; l – $p < 0,05$, отличие от всех других групп; ¶ – $p < 0,05$, различие между 1 и 3-й группами; # – $p < 0,05$, различие между 1 и 4-й группами; ИМпST – ИМ с подъемом сегмента ST; ОСН - острая сердечная недостаточность.

Таблица 1.6 – Иммуногистохимический анализ сердечных макрофагов у пациентов с ИМ

Показатели	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=11)	3-я группа (n=9)	4-я группа (n=8)	Группа контроля (n=9)
<i>Зона инфаркта</i>					
CD68+ макрофаги	54,0 (50,0;109,0)	65,5 (59,0; 175,0)	441 (111; 761,0) ^{†‡}	409,0 (334,5; 579,5) ^{§¶}	17,0 (14,0; 24,0) ^{**}
Стабилин-1+ макрофаги	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)	174,0 (42,0;233,0) ^{†‡}	186,5 (82,0; 267,5) ^{§¶}	18,0 (8,0; 30,0) ^{**}
CD163+ макрофаги	85,0 (34,0; 285,0)	49,5 (23,5; 145,0)	846 (545,0;1282,0) ^{†‡}	916,0 (572,0;1504,0) ^{§¶}	32,0 (21,0; 36,0) ^{**}
CD206+ макрофаги	21,0 (14,0; 43,0)	9,0 (8,0; 18,0)	45,0 (12; 108,0)	249 (240,0; 505,0) ^{§¶}	24,0 (17,0; 21,0)
<i>Периинфарктная зона</i>					
CD68+ макрофаги	44,0 (31,0; 71,0)	87,0 (48,0;109)*	176 (85,0; 256,0) ^{†‡}	144,5 (83,5; 207,0) ^β	17,0 (14,0; 24,0) ^{**}
Стабилин-1+ макрофаги	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 1,0)*	39,0 (1,0; 78,0) [†]	40,5 (1,0; 71,0) ^{§¶}	18,0 (8,0; 30,0) ^{**}
CD163+ макрофаги	51,0 (47,0; 66,0)	73,0 (44,5;135,5)	135,0 (82,0;204,0) [†]	163,0 (72,0; 265,0) [§]	32,0 (21,0; 36,0) ^{**}
CD206+ макрофаги	12,0 (10,5; 29,0)	19,0 (3,0; 51,0)	46,0 (45,0; 55,0) [†]	36 (16,0; 37,0)	24,0 (17,0; 21,0)
<i>Отдаленная от инфаркта зона</i>					
CD68+ макрофаги	37,0 (31,0; 62,0)	51,0 (39,0; 85,0)	118,0 (61,0;169,0) [†]	92,5 (57,0; 107,0)	17,0 (14,0; 24,0) ^{**}
Стабилин-1+ макрофаги	0,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 0,04)	10,0 (0,0; 21,0) [‡]	0,5 (0,0; 13,0)	18,0 (8,0; 30,0) ^{**}
CD163+ макрофаги	60,0 (42,5; 85,5)	52,0 (31,0; 87,0)	73,0 (59,0; 142,0)	77,5 (46,0; 107,0)	32,0 (21,0; 36,0) ^{**}
CD206+ макрофаги	15,0 (5,0; 36,0)	14,0 (4,0; 27,0)	7,0 (4,0; 13,0)	16 (14,0; 16,0)	24,0 (17,0; 21,0)

Примечание - Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха; * – $p < 0,05$, различие между 1 и 2-й группами; † – $p < 0,05$, различие между 1 и 3-й группами; § – $p < 0,05$, различие между 1 и 4-й группами; ‡ – $p < 0,05$, различие между 2 и 3-й группами; ¶ – $p < 0,05$, различие между 2 и 4-й группами; ** – $p < 0,05$, различие между группой контроля и остальными группами.

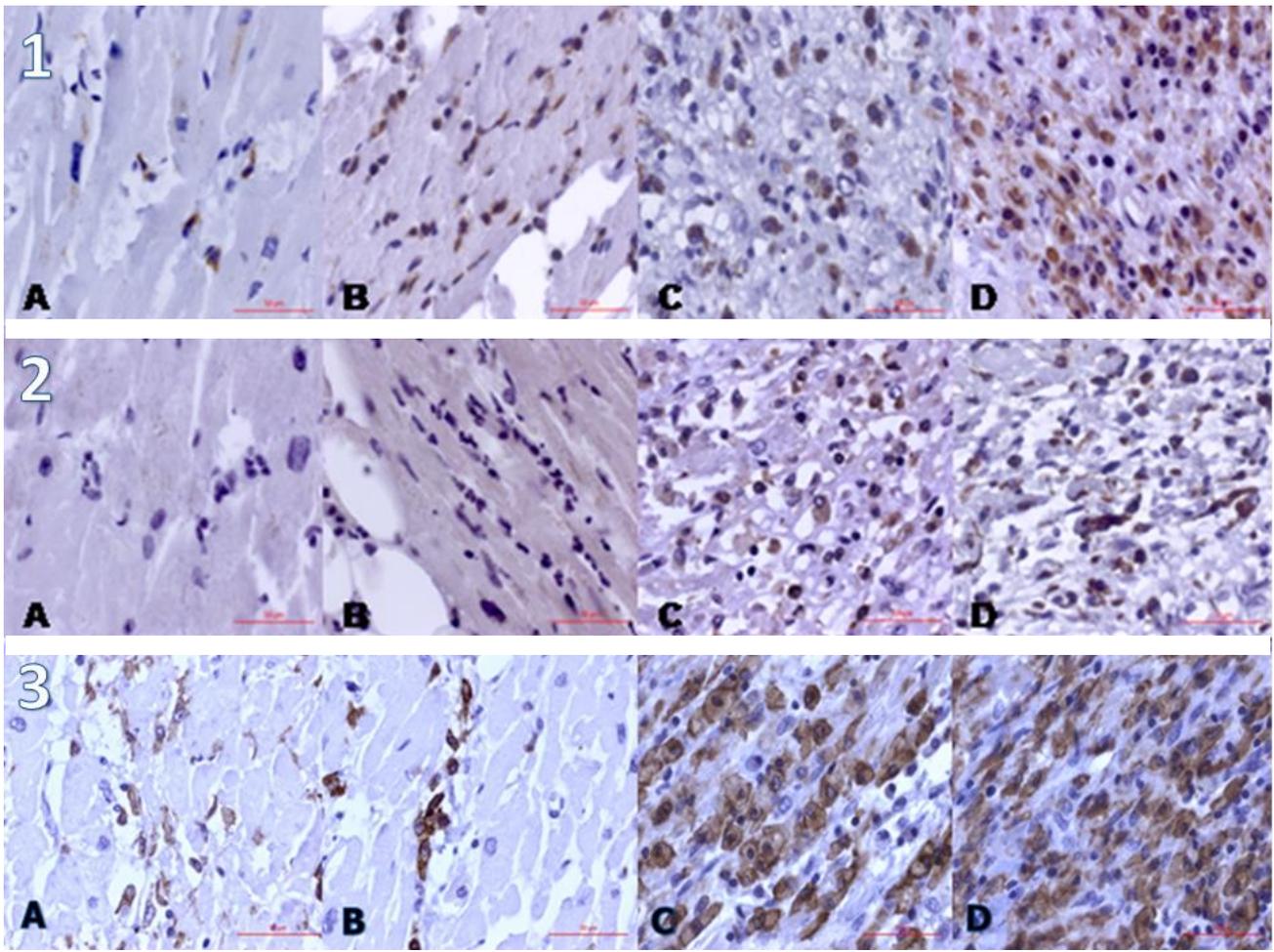


Рисунок 1.5 – Динамика сердечных CD68+, стабиллин-1+ и CD163+ макрофагов в зоне инфаркта миокарда, иммуногистохимическое исследование, scale-bar 50 μ m. 1 - CD68+ макрофаги; 2 - стабиллин-1+ макрофаги; 3 - CD163+ макрофаги. А - 1-я группа (n=13), В - 2-я группа (n=11), С - 3-я группа (n=9), D - 4-я группа (n=8)

В периинфарктной зоне (таблица 1.6) количество CD68+ макрофагов начинало увеличиваться в воспалительную фазу (24-72 часа от начала ИМ; $p_{1-2}=0,024$), достигало пика с 4-ого по 10-й день ИМ ($p_{1-3}=0,009$), в то время как содержание стабиллин-1+, CD206+ и CD163+ макрофагов в периинфарктной области оставалось неизменным в течение фазы воспаления и увеличивалось в регенераторную фазу (стабиллин-1: $p_{1-3}=0,02$; $p_{2-3}=0,02$; CD206: $p_{1-3}=0,04$; CD163: $p_{1-3}=0,03$). Как и в зоне инфаркта, на более поздних сроках ИМ содержание CD68+, стабиллин-1+ и CD163+ макрофагов значительно не изменялось. В группе контроля содержание CD68+ ($p<0,001$) и CD163+ ($p=0,0004$) макрофагов было ниже, чем в периинфарктной зоне, в том числе и на ранних сроках заболевания. Аналогично с инфарктной зоной, в течение фазы воспаления количество стабиллин-1+ клеток в периинфарктной области было меньше, чем в группе контроля (p_1 -

$p_{5-0,003}$; $p_{2-5}=0,001$). Содержание CD206+ макрофагов в данной области не отличалось от группы контроля.

Динамика количества макрофагов была отмечена не только в зоне инфаркта и перинфарктной зоне. В участках, отдаленных от инфаркта (таблица 1.6), также наблюдалось увеличение количества CD68+ ($p_{1-3}=0,04$) и стабилин-1+ ($p_{2-5}=0,038$) макрофагов на 4-10-й день течения заболевания. В зоне, отдаленной от инфаркта, количество CD68+ ($p_{1-5}=0,004$) и CD163+ ($p_{1-5}=0,04$) клеток было выше, чем в группе контроля, в то время как число стабилин-1+ макрофагов ($p_{1-5}=0,005$) было меньше, чем в контрольной группе. Содержание CD206+ макрофагов в отдаленных от инфаркта зонах не отличалось от группы контроля.

Выявлена взаимосвязь количества CD68+, стабилин-1+, CD206+, CD163+ макрофагов и давности ИМ (рисунок 1.6). Количество CD68+ макрофагов коррелировало со сроками ИМ следующим образом. Сильная положительная связь обнаружена в зоне инфаркта ($R=0,67$; $p=0,001$) и умеренная положительная связь – в перинфарктной области ($R=0,55$; $p<0,001$). Похожая взаимосвязь наблюдалась и в динамике стабилин-1+ и CD163+ макрофагов (стабилин-1: для зоны инфаркта $R=0,6$; $p<0,001$, для перинфарктной зоны $R=0,42$; $p=0,007$; CD163: для зоны инфаркта $R=0,58$; $p=0,0003$, для перинфарктной зоны $R=0,58$; $p=0,0004$). Количество CD206+ макрофагов коррелировало со сроками ИМ лишь в зоне инфаркта ($R=0,4$; $p=0,02$).

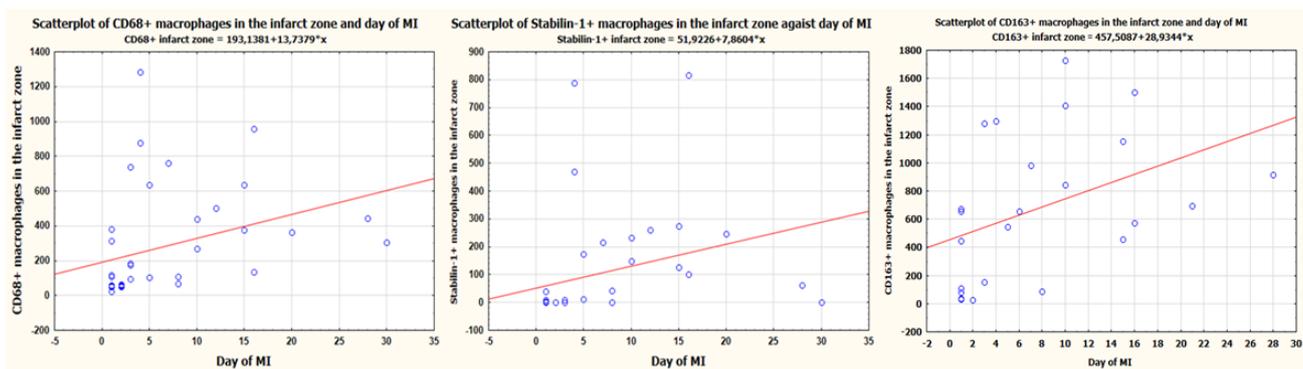
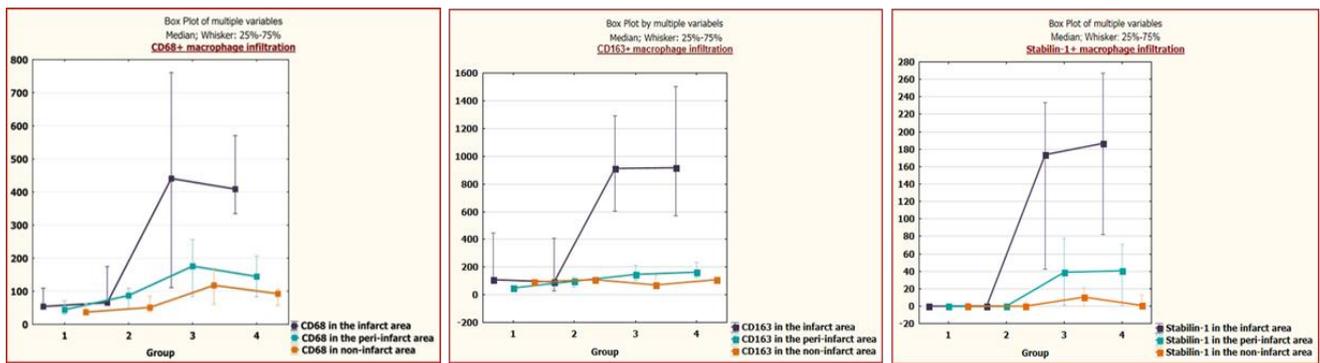


Диаграмма рассеяния CD68+, стабилин-1+ и CD163+ макрофагов на 0-28-й день ИМ (зона инфаркта).

Рисунок 1.6 – Корреляционный анализ по Спирмену

Анализ динамики (рисунок 1.7) макрофагальной инфильтрации показал, что в начале фазы воспаления количество CD68+ макрофагов было значительно выше в зоне инфаркта (ЗИ), чем в перинфарктной зоне (ПЗ), $p=0,002$ и зонах, отдаленных от инфаркта (ОЗ), $p=0,016$. В течение регенераторной фазы помимо сходной тенденции ($p_{зи-пз}=0,007$ и

$p_{\text{зи-оз}}=0,011$) отмечалось дальнейшее увеличение количества CD68+ клеток. Далее, на 10-й день ИМ и позднее содержание CD68+ макрофагов в зоне инфаркта снижалось, но оставалось выше, чем в периинфарктной области ($p_{\text{зи-пз}}=0,018$) и отдаленных участках ($p_{\text{зи-оз}}=0,028$). На поздних сроках ИМ количество CD68+ клеток в периинфарктной зоне превышало их количество в участках, отдаленных от инфаркта ($p_{\text{пз-оз}}=0,028$). В количестве CD163+ и CD206+ макрофагов наблюдалась следующая динамика. В течение фазы воспаления количество CD163+ и CD206+ макрофагов также не изменялось. Их содержание увеличивалось в фазе регенерации и было выше в инфарцированном миокарде, чем в периинфарктной (CD163: $p_{\text{зи-пз}}=0,008$; CD206: $p_{\text{зи-пз}}=0,04$) и отдаленной от инфаркта зонах ($p_{\text{зи-оз}}=0,02$). На более поздних сроках инфаркта интенсивность CD163+ макрофагальной инфильтрации в зоне инфаркта продолжала увеличиваться и была выше, чем в периинфарктной области ($p_{\text{зи-пз}}=0,02$) и отдаленных от инфаркта зонах ($p_{\text{зи-оз}}=0,03$). При этом содержание CD163+ клеток в периинфарктной области было выше, чем в отдаленных от инфаркта зонах ($p_{\text{пз-оз}}=0,03$). Количество CD206+ макрофагов в периинфарктной области и отдаленных зонах не отличалось. Динамика стабиллин-1+ макрофагов напоминала динамику CD163+ клеток. В течение воспалительной фазы содержание стабиллин-1+ макрофагов не изменялось. Количество стабиллин-1+ макрофагов увеличивалось в регенераторной фазе и было значимо выше в инфарцированном миокарде, чем в периинфарктной ($p_{\text{зи-пз}}=0,011$) и отдаленных от инфаркта зонах ($p_{\text{зи-оз}}=0,012$). На 11-28-й день течения ИМ интенсивность стабиллин-1+ макрофагальной инфильтрации в зоне инфаркта оставалась неизменной и была выше таковой в других зонах ($p_{\text{зи-пз}}=0,028$ и $p_{\text{зи-оз}}=0,043$). Помимо этого, количество стабиллин-1+ клеток в периинфарктной области было выше, чем в отдаленных от инфаркта участках ($p_{\text{пз-оз}}=0,018$).



CD68+ (левый рисунок), CD163+ (центральный рисунок), стабилин-1+ макрофагов (правый рисунок) в зоне инфаркта (темно-синяя линия), периинфарктной зоне (голубая линия) и зоне, отдаленной от инфаркта (коричневая линия). На графиках: infarct area – зона инфаркта; peri-infarct area – периинфарктная зона; non-infarct area – зона, отдаленная от инфаркта.

Рисунок 1.7 – Динамика

Анализ интенсивности макрофагальной инфильтрации (рисунок 1.8) показал, что в зоне инфаркта в течение первых суток ($p < 0,001$), а также в фазе регенерации ($p < 0,001$) преобладающей субпопуляцией являлись CD163+ макрофаги. Различия в интенсивности макрофагальной инфильтрации сохранялись и в периинфарктной зоне ($p < 0,0010$ до $p = 0,005$), однако здесь преобладание CD68+ и CD163+ макрофагов варьировало в разные сроки инфаркта. В зонах, отдалённых от инфаркта, начиная с четвертых суток ($p = 0,004$), превалировало количество CD68+ клеток. Стабилин-1+ клетки отсутствовали на ранних сроках инфаркта миокарда и представляли наиболее малочисленную субпопуляцию макрофагов.

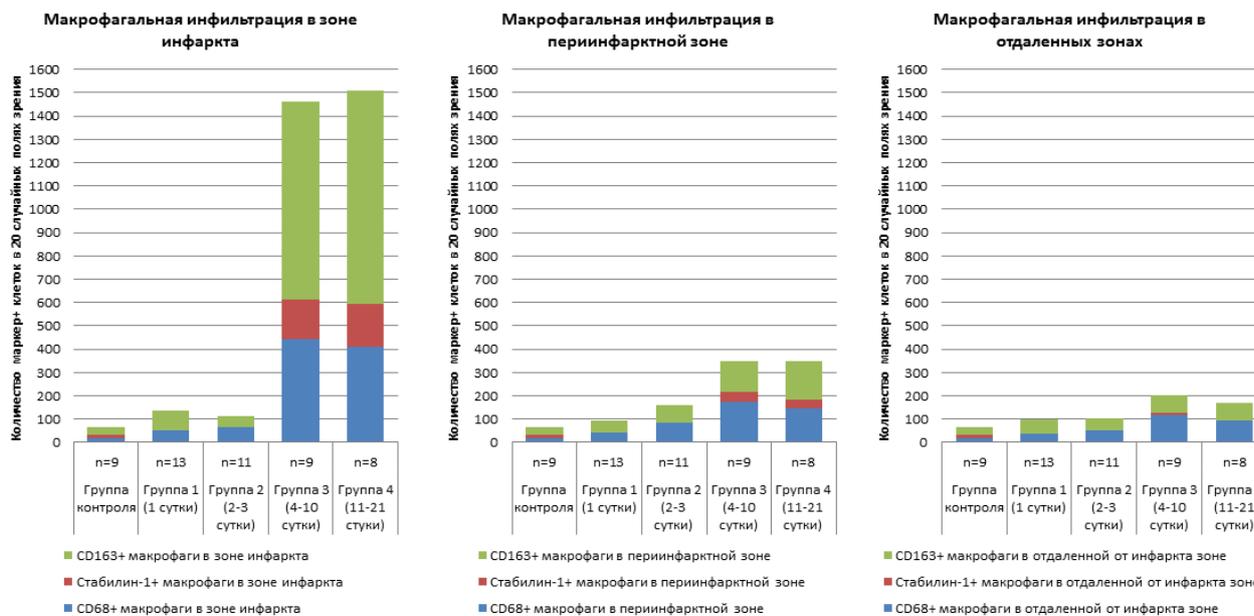


Рисунок 1.8 – Интенсивность макрофагальной инфильтрации в зоне инфаркта, периинфарктной зоне и зоне, отдаленной от инфаркта

Исследование по моделированию ИМ у мышей продемонстрировало наличие двухфазной реакции в миокарде в ответ на ишемию. Благополучное течение процесса заживления инфарктированного миокарда требовало координированного двухфазного ответа клеток иммунной системы. Похожая двухфазная реакция моноцитов периферической крови наблюдалась у пациентов с ИМ. Так, в раннем периоде ИМ возрастало количество воспалительных CD16- моноцитов, которое достигало пика на день 2,6. Далее наблюдалось повышение CD16+ моноцитов, имеющее пик в регенераторную фазу на день 4,8 [23]. Нами был предложен протокол по изучению фенотипов сердечных макрофагов у больных фатальным ИМ при помощи иммуногистохимического анализа с использованием биомаркеров данных клеток. В результате нашей работы мы наблюдали бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда. Эта реакция напоминала таковую у мышей, однако не была идентичной. Различие заключалось в выраженной и продолжительной CD68+, CD163+, CD 206+ и стабилин-1+ макрофагальной инфильтрации на протяжении позднего срока ИМ, в то время как в экспериментальной модели количество репаративных Ly-6C^{low} макрофагов уменьшалось к 9-10-му дню. Данный факт может быть результатом различий между экспериментальной моделью, полученной на животных, и исследованием, проведенном на клиническом материале. Однако нельзя исключить возможность того, что подобный ответ был вызван

другими факторами, такими как продолжающаяся ишемия, обширное повреждение миокарда, сопутствующая патология.

Известно, что M2 макрофаги выполняют противовоспалительные функции и создают условия для процессов заживления повреждений и регенерации. С другой стороны, длительное воздействие повреждающего фактора может приводить к неконтролируемой активации M2 макрофагов и трансформировать их в антагонистов тканевого заживления. Возможно, в нашем исследовании мы наблюдали неблагоприятный "сценарий" чрезмерной активации M2 макрофагов на поздних сроках ИМ. Кроме того, количество CD68+, CD163+ и стабилин-1+ макрофагов увеличивалось не только в инфарктной и перинфарктной зоне, но в участках, отдаленных от инфаркта. Данное наблюдение свидетельствует о вовлечении всего миокарда в ответ на острую ишемию.

В настоящем исследовании мы наблюдали схожую динамику стабилин-1+, CD163+ и CD206+ макрофагов – увеличение их содержания в регенераторную фазу, что говорит об их принадлежности к макрофагам M2 типа. Однако при этом во всех группах и зонах в количественном плане преобладали CD163+ клетки. Все это позволяет нам сделать вывод о гетерогенности M2 макрофагов – наличии их различных субпопуляций. Наличие стабилин-1+ макрофагов в группе контроля, их отсутствие в первые сутки инфаркта и появление на более поздних сроках, вероятно, отражает различия в функциях, механизмах активации и поляризации M2 клеток.

В ходе нашего исследования мы использовали антитела к стабилину-1, который является одним из широко изучаемых маркеров M2 макрофагов. Однако исследования, посвященные роли стабилин-1+ клеток при патологии сердечно-сосудистой системы, немногочисленны. Высокая экспрессия стабилина-1 была обнаружена на поверхности циркулирующих моноцитов у больных с нарушениями обмена липидов [24]. Увеличение количества стабилин-1+ макрофагов ассоциировалось с развитием обширных зон интерстициального фиброза у больных ХСН и механической поддержкой ЛЖ [25]. В пилотном исследовании ранее мы подтвердили наличие стабилин-1+ макрофагов в миокарде пациентов с фатальным исходом ИМ, что позволило продолжить дальнейшее изучение этого биомаркера [26]. В настоящей работе мы впервые изучили экспрессию и функциональную роль стабилина-1 в процессе постинфарктной регенерации миокарда. Мы показали увеличение содержания стабилин-1+ макрофагов в инфарцированной зоне в течение фазы регенерации. Помимо этого, продемонстрировано наличие сильной положительной связи между количеством стабилин-1+ макрофагов в зоне инфаркта и гистологической характеристикой сроков ИМ, а именно, появлением и формированием

грануляционной ткани, что является морфологической основой постинфарктного ремоделирования сердца. Предположительно, полученные результаты отражают данные клинических исследований, в которых развитие прогрессирующей дилатации камер сердца и систолической дисфункции наблюдалось в течение первых трех дней ИМ, в то время как улучшение функции ЛЖ наступало на поздних сроках инфаркта [27].

Заключение

Таким образом, в данном фрагменте исследования мы впервые оценили динамику сердечных CD68+, CD163+, CD206+ и стаблин-1+ макрофагов в постинфарктной регенерации миокарда, предприняв попытку трансляции экспериментальных знаний о субпопуляциях сердечных макрофагов в клинические. Нами выявлен бифазный ответ сердечных макрофагов в ответ на острую ишемию миокарда. Полученные результаты позволяют предположить следующее: (1) дихотомическая модель классификации макрофагов, разделяющая клетки на ряд фиксированных состояний, не полностью отражает фенотипические и функциональные характеристики макрофагальных субпопуляций; (2) новый подход к классификации позволит более четко отразить механизмы активации и поляризации макрофагов как в экспериментальных исследованиях, так и в клинических; (3) стаблин-1 может быть использован в качестве биомаркера M2 сердечных макрофагов у больных ИМ. Результаты нашей работы подтверждают перспективность дальнейшего изучения моноцитов/макрофагов, их фенотипов, механизмов активации и поляризации для последующей разработки и внедрения технологий, основанных на свойствах и функциях данных клеток, в клиническую практику.

1.2.2 Апроксимация методики выделения моноцитов из периферической крови для пациентов с инфарктом миокарда с целью изучения пластичности моноцитов/макрофагов

Целью данного фрагмента работы служила апроксимация существующей методики выделения моноцитов из малого объема (30 мл) венозной крови с использованием маркера CD14 при остром ИМ у человека с последующим ее внедрением в научную практику. Ключевая сложность состояла в выборе методики, которая в условиях ограниченного объема крови обеспечивает получение достаточного количества моноцитов для последующего применения культуральных методик.

Материалы и методы

Для выделения моноцитов был произведен забор 30 мл венозной крови у трех больных ИМ и 3 здоровых доноров (группа контроля). Кровь забирали в вакутейнеры с цитратным буфером. Далее кровь переносили во флакон для клеточных культур, куда добавляли 30 мл натрий-фосфатного буфера, после чего проводили центрифугирование на градиенте плотности 1,077 г/мл. Полученная моноклеарная фракция подвергалась отмывке и последующему подсчету при помощи автоматического счетчика. В качестве маркера сепарации использовали молекулу поверхностного рецептора основной субпопуляции моноцитов – CD14. Моноклеарную фракцию подвергали позитивной магнитной сепарации по протоколу компании MiltenyiBiotec (Германия). Полученные CD14+ моноциты подсчитывали при помощи автоматического счётчика. Чистоту фракции CD14+ клеток определяли путем проточной цитофлюорометрии. В качестве маркера жизнеспособности клеток использовали йодистый пропидий. Для культивации клеток в концентрации 1×10^6 клеток/мл была использована бессывороточная среда X-VIVO 10TM (Cambrex), содержащая IL-4 и IFN- γ .

Результаты и заключение

У здоровых доноров среднее количество моноклеаров в объеме крови 30 мл составило $17,83 \times 10^6$ клеток, а моноцитов – $6,2 \times 10^6$ клеток. Среднее количество моноклеаров у пациентов с ИМ составило $18,5 \times 10^6$ клеток, среднее количество моноцитов – $5,8 \times 10^6$ клеток. При получении моноклеаров коэффициент вариации составил 18%, при выделении моноцитов – 16%. С помощью йодистого пропидия было установлено, что количество клеток, не подверженных апоптозу, достигает 94-95%. При этом чистота выделенных моноцитов составила 95-97%.

Полученные данные свидетельствуют о возможности использования моноцитов, выделенных из небольшого объема периферической крови больных острым ИМ, для дальнейшего культивирования и проведения исследований свойств культуры клеток в условиях *in vitro*, изучения пластичности моноцитов/макрофагов, генома, эпигенома и транскриптома клеток.

1.3 Влияние фиброза предсердий как терминальной точки асептического и инфекционного воспаления на эффективность интервенционного лечения при идиопатической и вторичных формах фибрилляции предсердий

Известно, что фиброз является отличительной чертой аритмогенного структурного ремоделирования предсердий сердца. Фиброз ткани представляет собой избыточное отложение протеинов экстрацеллюлярного матрикса как за счет повышения синтеза коллагена, так и отсутствия или уменьшения разрушения коллагена в результате механической перегрузки или повреждения тканей. Чаще всего он является следствием процесса репаративного замещения дегенеративной или поврежденной миокардиальной паренхимы и способствует интерстициальному растяжению [28-30]. Предсердный фиброз – многофакторный процесс, возникающий в результате сложных взаимодействий нейрогормональных и клеточных медиаторов, но он всегда является вторичным по отношению к основному органическому заболеванию сердца и выявляется в среднем у 70% пациентов, а при изолированной ФП, в отсутствие какой-либо найденной патологии, – в среднем у 30% пациентов [31].

Распространение интерстициального фиброза изменяет и перестраивает структуру соединения предсердных миоцитов и изменяет межклеточное взаимодействие. Сочетание нормальных и пораженных предсердных волокон в сочетании с местными результатами фиброза в пространственной дисперсии рефрактерности предсердий вызывает неоднородные локальные нарушения проводимости, в том числе внутрисердечные блокады и замедление проводимости. Кроме того, фиброз предсердной ткани может способствовать развитию эктопических водителей ритма и поздних потенциалов в результате неоднородного проведения стимулов, а также может привести к колебаниям мембранного потенциала.

Таким образом, фиброз предсердий может изменять однородную активность предсердий в неоднородную, непоследовательную и фрагментированную. Распространение интерстициального фиброза предсердий может повысить восприимчивость к ФП, поскольку известно, что предсердная риентри аритмия способствует нарушению предсердной проводимости в соседних участках предсердий с разными эффективными рефрактерными периодами.

Клиническое подтверждение важности определения фиброза было получено в исследовании, в котором использовали стресс-магнитно-резонансное исследование с добутамином (DE-MRI) для стратификации пациентов с ФП. Определяли наличие и объем фиброза перед проведением аблации, размеры рубцов после вмешательства, что было

использовано для выявления предикторов успешной радиочастотной абляции (РЧА) [32]. На основании обследования 144 пациентов количественно установлен процент фиброза по отношению к объему стенки левого предсердия (ЛП): минимальный или стадия Utah I <5%, легкий или стадия Utah II 5–20% , умеренный или стадия Utah III 20–35%, а также обширный или стадия Utah IV >35%. Всем больным выполнялась изоляция устьев легочных вен (ЛВ) и абляция по задней стенке (ЗС) ЛП и перегородке. Через 3 месяца после РЧА также были количественно оценены рубцы в ЛП и вокруг ЛВ. Рубцы в ЛП после РЧА соответствовали Utah IV стадии. Большинство пациентов либо не имели (36,8%), либо имели один антральный круговой рубец (32,6%). У 42 пациентов (29%) наблюдался рецидив ФП через 283 ± 67 дней. Отсутствие рецидивов было отмечено при наличии Utah стадии I, частота рецидивов составила 28% при стадии Utah II, 35% - при стадии Utah III и 56% - при стадии Utah IV. Рецидивы зависели от круговых рубцов ЛВ при стадии Utah II и общего количества рубцов на задней стенке (ЗС) ЛП при стадии Utah III. Предикторы рецидивирования не были идентифицированы при стадии Utah IV. Авторами сделан вывод, что циркулярные антральные рубцы ЛВ определяли успех абляции при легком фиброзе ЛП, в то время как рубцы, расположенные на ЗС ЛП или перегородке, являются проявлениями умеренного фиброза.

Картирование и абляция субстрата, в том числе и «полей» фиброза, поддерживающего ФП, – одна из наиболее активно обсуждаемых тем в настоящее время, что связано, прежде всего, с ограниченной эффективностью изоляции ЛВ, наличием триггеров вне ЛВ и доказательств того, что обычная РЧА не влияет на субстрат и, больше того, может привести к появлению других аритмий.

Современное лечение ФП в основном предполагает использование интервенционных методик – РЧА изоляции ЛВ, нанесения множественных линий повреждения и т.д. Это представляет субстрат, позволяющий при внутрисердечном вмешательстве получить сведения о выраженности воспалительных или дегенеративных заболеваний путем проведения эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) для подтверждения асептического или инфекционного воспаления.

В связи с этим целью нашего исследования была сравнительная оценка морфологических и электрических признаков фиброза сердца, выявления его причин, оценка влияния выраженности и распространенности фиброза на эффективность катетерного лечения ФП.

Материалы и методы

В исследование включено 89 пациентов с первичной и вторичной персистирующей ФП.

В основную группу с идиопатической формой ФП включено 47 (52,8%) пациентов (группа 1) в возрасте от 29 до 55 лет (средний возраст – $37,4 \pm 11,9$ лет), из которых 26 (55,3%) составили мужчины (таблица 1.7). Продолжительность аритмического анамнеза составила $3,4 \pm 2,9$ года. В группу с кардиальной патологией включены 42 (47,2%) пациента (группа 2) в возрасте от 49 лет до 61 года (средний возраст – $52,4 \pm 7,1$ лет) с диагностированной артериальной гипертензией II стадии, из которых 24 (57,1%) мужчины. Продолжительность аритмического анамнеза составила $4,7 \pm 1,9$ лет (таблица 1.7).

Таблица 1.7 – Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Показатели	Группы наблюдения	
	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=42)
Мужчины, n (%)	26 (55,3%)	24 (57,1%)
Возраст, лет	$37,4 \pm 11,9$	$52,4 \pm 7,1$
Применявшаяся терапия		
амиодарон, n (%)	38 (80,9%)	33 (78,6%)
соталол, n (%)	11 (23,4%)	14 (33,3%)
пропафенон, n (%)	19 (40,4%)	29 (69,0%)
бета-адреноблокаторы, n (%)	3 (6,4%)	27 (64,3%)
антикоагулянты, n (%)	7 (14,9%)	18 (42,9%)

Всем пациентам проведено интервенционное лечение ФП в объеме антральной изоляции ЛВ с использованием циркулярного электрода Lasso, ЗС ЛП, левого истмуса сердца. Пациентам с синусовым ритмом до вмешательства выполнена реконструкция ЛП с оценкой электрических свойств миокарда с «построением» изопотенциальных карт. Всем пациентам выполнена эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) межпредсердной перегородки (МПП).

По результатам электрофизиологического картирования приняты градации зон сниженной амплитуды:

0 – отсутствие зон сниженной амплитуды;

1 – наличие одного нераспространенного электрического «рубца» (зона занимает менее $\frac{1}{4}$ площади анатомической части ЛП);

2 – наличие двух и более зон сниженной амплитуды предсердного сигнала или распространенного электрического «рубца» (более $\frac{1}{4}$, но менее $\frac{3}{4}$ площади анатомической части ЛП);

3 – наличие распространенной зоны сниженной амплитуды предсердного сигнала, которая занимает всю анатомическую область ЛП, в том числе с переходом на соседнюю область.

Фрагменты эндомиокарда МПП в количестве трех фиксировали в 4%-м забуференном формалине в течение 24 часов. Далее после стандартной гистологической проводки и заливки в парафин получали микротомные срезы толщиной 3-4 мкм для гистологического и иммуногистохимического исследования. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, метиленовым синими, пикрофуксином (по Ван Гизону). Иммуногистохимическое исследование проводили для иммунофенотипирования клеток инфильтрата (CD3 – маркер Т-лимфоцитов, CD45 – общий лейкоцитарный антиген, CD68 – общий маркер макрофагов) и выявления вирусных антигенов в миокарде (вирусы герпеса 1, 2, 6-го типов, LMP антиген вируса Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, паровирус В19, аденовирус, энтеровирусный антиген VP-1). Во всех случаях, кроме исследования с антителами к энтеровирусному антигену VP-1, после депарафинизации срезов проводили высокотемпературную демаскировку антигенов в цитратном буфере pH 6,0 в течение 20 мин при температуре 97 °С. После остывания и промывки срезов в PBS pH 7,2 (Spring Bioscience) блокировали эндогенную пероксидазу 0,3%-м раствором перекиси водорода в течение 10 мин (Spring Bioscience). Далее срезы промывали в PBS pH 7,2. Для подавления фонового окрашивания использовали 0,5%-й раствор бычьего сывороточного альбумина и козеина в фосфатном буфере pH 7,6 (Spring Bioscience), который наносили на срезы на 20 мин. Далее срезы инкубировали с первичными антителами (антитела к кластерам дифференцировки и вирусным антигенам) при комнатной температуре в течение 30 мин. После промывки в PBS pH 7,2 на срезы, инкубированные с первичными мышинными антителами, наносили комплемент (вторичные антитела кролик-антимышь, Spring Bioscience) на 10 мин. Далее на срезы инкубированные, с комплементом, и срезы, инкубированные с первичными кроличьими антителами, после промывки в PBS pH 7,2, наносили HRP Conjugat (козьи антикроличьи антитела, меченные пероксидазой хрена, Spring Bioscience) на 15 минут. Срезы тщательно промывали в PBS pH 7,2 и инкубировали с раствором хромогена DAB (Spring Bioscience) 1 минуту. После тщательной промывки в PBS pH 7,2 срезы докрашивали гематоксилином 1 минуту и после дегидратации заключали под покрывное стекло. Исследование

проводилось на микроскопе Axio Imager (Zeiss) в светлом поле при оптическом увеличении $\times 400$. Количество клеток инфильтрата рассчитывалось на 1 мм^2 площади среза, при этом исследовалось не менее 20 полей зрения (если это позволяли размеры материала). Гистологический диагноз миокардита выставляли при условии $(\text{CD45}+) + (\text{CD68}+) \geq 14$ клеток в 1 мм^2 , согласно консенсусу Всемирной организации сердца 1997 г. Далее оценивали степень активности воспаления (Grading) и стадию фиброзирования (Staging) по 5-балльной системе согласно классификации, разработанной С. Basso [33].

После проведенной процедуры РЧА на 3 месяца назначались антиаритмические препараты. Первые 3 месяца наблюдения считали «слепым» периодом, и эффект от проведенной процедуры не оценивали. Срок наблюдения за пациентами составил от 17 до 32 месяцев (в среднем $19,8 \pm 8,4$ месяцев), в течение которого оценивали жалобы (большинство пациентов были симптомны до вмешательства), регистрировали ЭКГ 2 раза в квартал, проводили холтеровское мониторирование ЭКГ 2 раза за полгода. Устойчивым пароксизмом ФП считали пароксизм продолжительностью 30 секунд и более.

Результаты и обсуждение

По результатам наблюдения каждая группа пациентов была разделена на подгруппы в зависимости от отсутствия (подгруппы а) или наличия (подгруппы б) рецидивов аритмий в послеоперационном периоде. Не имели эпизодов аритмии 32 (68,1%) пациента группы 1 (подгруппа 1а), были зарегистрированы эпизоды ФП и/или предсердных тахикардий у 15 (31,9%) пациентов (подгруппа 1б). В группе 2 пациенты распределились следующим образом: 28 (66,7%) и 14 (33,3%) в подгруппы 2а и 2б соответственно.

В таблице 1.8 представлены результаты распределения пациентов по градациям зон сниженной амплитудной активности в подгруппах эффективной и неэффективной РЧА. Получены статистически значимые отличия по зависимости эффективности РЧА от наличия рубцов. Так, в группе 1 среди пациентов с эффективной РЧА не встречались пациенты, имевшие распространенные области низкой амплитуды, в то время как в подгруппе с наличием рецидивов были обнаружены как множественные, так и распространенные низкоамплитудные области. Подобная картина наблюдалась и в группе пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Однако в подгруппе с эффективной РЧА все же найдены пациенты со 2 и 3-й градациями зон сниженной амплитудной активности, что было не характерно для группы с идиопатической ФП.

Гистологические исследования показали, что в подгруппе пациентов с идиопатической формой ФП и эффективной РЧА 23 (71,9%) пациента имели интактный миокард, а у 9 (28,1%) выявлены проявления фиброза. В то же время среди пациентов с зарегистрированными рецидивами аритмии только у 3 (20,0%) не обнаружено каких-либо изменений в гистологической структуре МПП, еще у 3 (20,0%) выявлены воспалительные изменения, из которых у 2 (13,3%) пациентов обнаружена лимфоцитарная инфильтрация, у одного (6,7%) – активный миокардит (рисунок 1.9). Девять (60,0%) пациентов 1б подгруппы имели фиброзные изменения МПП, причем часто встречался феномен «замурованных» в соединительную ткань кардиомиоцитов (рисунок 1.10). Таким образом, у пациентов с идиопатической ФП и неэффективной РЧА чаще обнаруживаются воспалительные ($p<0,001$) и фиброзные ($p<0,001$) изменения, реже – интактный миокард (таблица 1.8), чем при идиопатической ФП и эффективной РЧА.

Таблица 1.8 – Распределение пациентов по градациям зон сниженной амплитудной активности с учетом эффективности РЧА

Градация зон сниженной амплитудной активности	Подгруппы					
	1а (n=32)	1б (n=15)	2а (n=28)	2б (n=14)	p1-2	p3-4
	1	2	3	4		
0, n (%)	21 (65,6)	3 (20,0)	13 (46,5)	2 (14,3)	<0,001	<0,001
1, n (%)	11 (34,4)	6 (40,0)	9 (32,1)	6 (42,9)	<0,001	<0,001
2, n (%)	-	5 (33,3)	4 (14,3)	3 (21,4)	-	<0,001
3, n (%)	-	1 (6,7)	2 (7,1)	3 (21,4)	-	<0,001

Примечание - p – уровень статистической значимости.

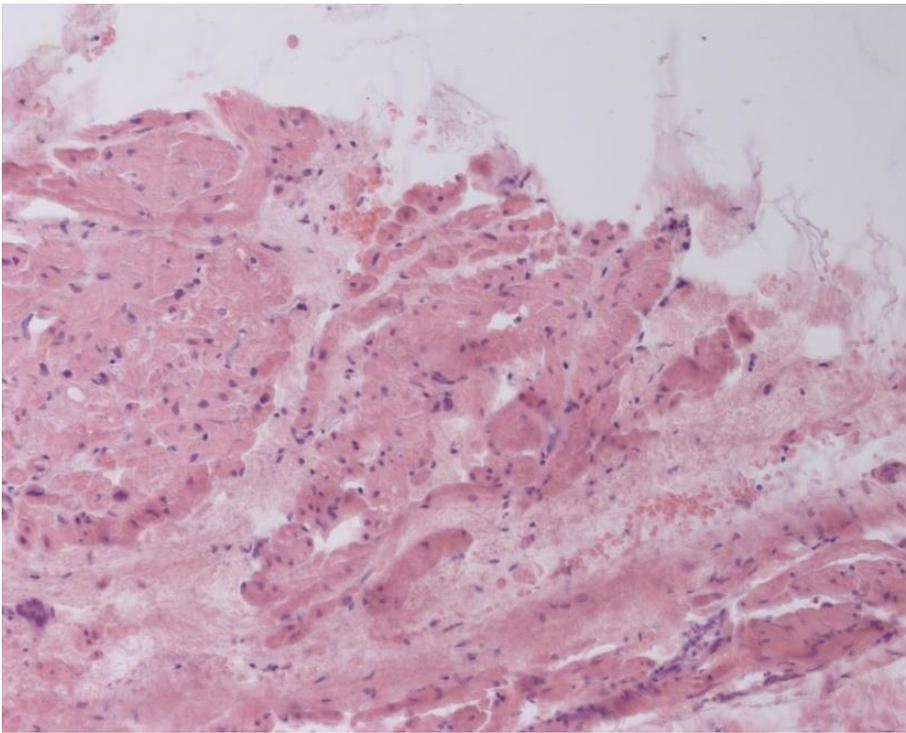
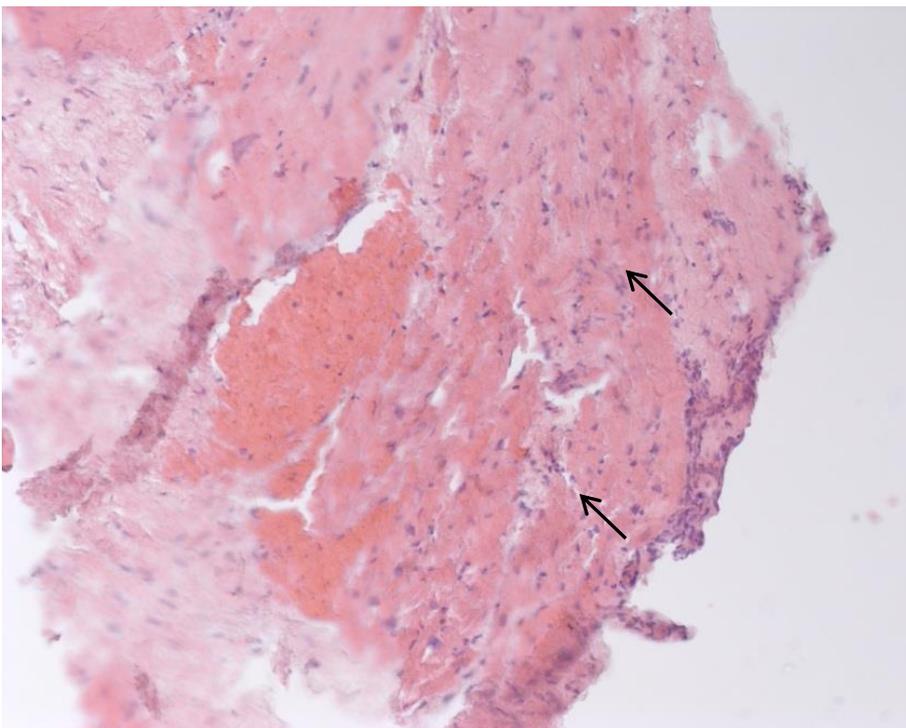


Рисунок 1.9 – Инфильтрация эндомикарда МПП лимфоцитами, ×200. Окраска гематоксилин-эозин



Стрелками указаны очаги разрастания соединительной ткани.

Рисунок 1.10 – Фиброз в МПП ×200, окраска по Ван Гизону

Таблица 1.9 – Результаты эндомикардиальной биопсии исследуемых пациентов

Показатели	Подгруппы				Kruskal-Wallis test			
	1a (n=32)	1б (n=15)	2a (n=28)	2б (n=14)	p1-2	p3-4	p1-3	p2-4
	1	2	3	4				
Интактный миокард	23 (71,9%)	3 (20,0%)	17 (60,7%)	5 (35,7%)	<0,001	0,001	0,009	нд
Воспалительные изменения	-	3 (20,0%)	3 (10,7%)	3 (21,4%)	-	нд	-	нд
лимфоцитарная инфильтрация	-	2 (13,3%)	3 (10,7%)	1 (7,1%)	-	<0,001	-	<0,001
миокардит	-	1 (6,7%)	-	2 (14,3%)	-	-	-	-
Фиброзные изменения	9 (28,1%)	9 (60,0%)	8 (28,6%)	6 (42,9%)	<0,001	<0,001	0,06	0,008

В группе пациентов с АГ и эффективной РЧА у 17 (60,7%) интактный миокард обнаруживался чаще ($p=0,009$), чем при неэффективной РЧА – 5 (35,7%). Однако в каждой из подгрупп по 3 пациента, включая подгруппу с эффективной РЧА (2а), имели воспалительные изменения, чего не наблюдалось в подгруппе с эффективной РЧА и идиопатической ФП (1а). Также во 2-й группе практически в обеих подгруппах были пациенты с фиброзными изменениями МПП, однако их доля была выше в подгруппе 2б, чем 2а - 6 (42,9%) и 8 (28,6%) соответственно (таблица 1.9).

При сопоставлении результатов ЭМБ и электрофизиологического картирования (ЭФК) во многом обнаружено совпадение результатов исследований (таблица 1.10). Так, в подгруппе пациентов с идиопатической ФП и успешной РЧА у 21 (65,6%) индивида не выявлено ни гистологических, ни электрических рубцов, у 2 (6,3%) МПП была интактна, но выявлен нераспространенный рубец в других отделах ЛП, еще у 9 (28,1%) электрический и гистологический рубцы располагались в МПП. Напротив, в подгруппе с идиопатической ФП и неэффективной РЧА морфологические и электрические изменения отсутствовали только у 3 (20,0%) пациентов. У 2 (13,3%) обследованных выявлена лимфоцитарная инфильтрация и нераспространенный рубец, еще у 1 (6,7%) гистологические изменения в МПП соответствовали критериям миокардита, а в ЛП выявлен распространенный электрический рубец; во всех случаях рубцы не были анатомически связаны с МПП. У 4 пациентов (26,7%) обнаружен гистологический и морфологический рубец в МПП, у 4 (26,7%) – рубец МПП с распространением на другую

анатомическую область ЛП либо рубец МПП и изолированный дополнительный рубец. Один (6,7%) пациент имел гистологический и электрический рубец, который захватывал МПП и распространялся на всю ЗС ЛП (рисунок 1.11).

Более сложные изменения наблюдались в подгруппе 2а (у пациентов с АГ, эффективной РЧА и персистирующей ФП, таблица 1.10). Гистологических и электрофизиологических изменений не найдено у 12 (42,9%) обследованных, отсутствие поражения МПП при наличии одного небольшого электрического рубца обнаружено у 3 (10,7%), а распространенных «молчащих» зон еще у 2 (7,1%) пациентов. У 3 пациентов гистологически в МПП выявлена лимфоцитарная инфильтрация, однако у 1 (3,6%) электрических изменений в ЛП не найдено, у другого (3,6%) определялся небольшой электрический рубец, а еще у одного (3,6%) определен распространенный рубец. Совпадение морфологических и электрических изменений в МПП выявлено у 5 (17,9%) обследованных, еще у 1 (3,6%) обнаружен второй небольшой электрический рубец на ЗС ЛП, а у 2 (7,1%) – рубец распространялся с МПП на ЗС ЛП, захватывая ее практически полностью.

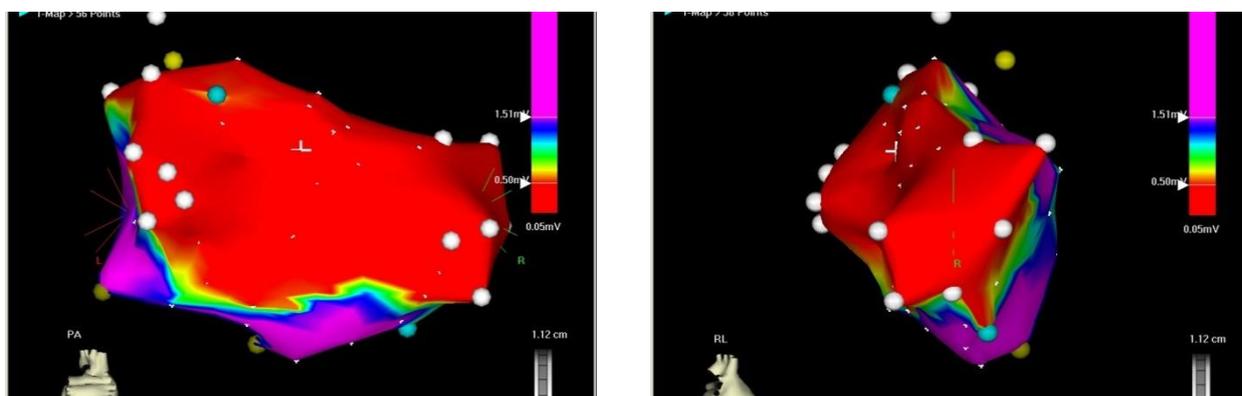
В подгруппе с неэффективной РЧА у пациентов с АГ морфологических и электрических изменений не выявлено у 2 (14,4%) обследованных, у двоих не было гистологических отклонений в МПП, но у 1 (7,1%) обнаружен небольшой, а у другого пациента (7,1%) распространенный рубец на ЗС ЛП. У четверых (28,6%) больных выявлены небольшие электрически молчащие зоны на ЗС ЛП, причем у одного из них гистологически определялся миокардит, а у другого – лимфоцитарная инфильтрация.

Таблица 1.10 – Сравнение результатов эндомиокардиальной биопсии и результатов электрофизиологического картирования

ЭМ Б	ЭФ К	Подгруппы				Kruskal-Wallis test			
		1а (n=32)	1б (n=15)	2а (n=28)	2б (n=14)	p1-2	p3-4	p1-3	p2-4
		1	2	3	4				
Интактный миокард	0	21 (65,6%)	3 (20,0%)	12 (42,9%)	2 (14,4%)	<0,001	<0,001	<0,001	нд
	1	2 (6,3%)	-	3 (10,7%)	1 (7,1%)	-	<0,001	<0,001	-
	2	-	-	2 (7,1%)	1 (7,1%)	-	<0,001	-	-
Продолжение таблицы 1.10									
Восп	0	-	-	1	-	-	-	-	-

али- тель- ные изме- нени- я				(3,6%)*					
	1	-	2 (13,3%)*	1 (3,6%)*	4 (28,6%)**	-	<0,001	-	<0,001
	2	-	1 (6,7%)**	1 (3,6%)*	1 (7,1%)	-	нд	-	нд
	3	-	-	-	1 (7,1%)**	-	-	-	-
Фибр- озные измен- ения	1	9 (28,1%)	4 (26,7%)	5 (17,9%)	1 (7,1%)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	2	-	4 (26,7%)	1(3,6%)	1 (7,1%)	-	нд	-	нд
	3	-	1 (6,7%)	2 (7,1%)	2 (14,4%)	-	нд	-	нд

Примечание - p – уровень статистической значимости; * – лимфоцитарная инфильтрация; ** – миокардит.

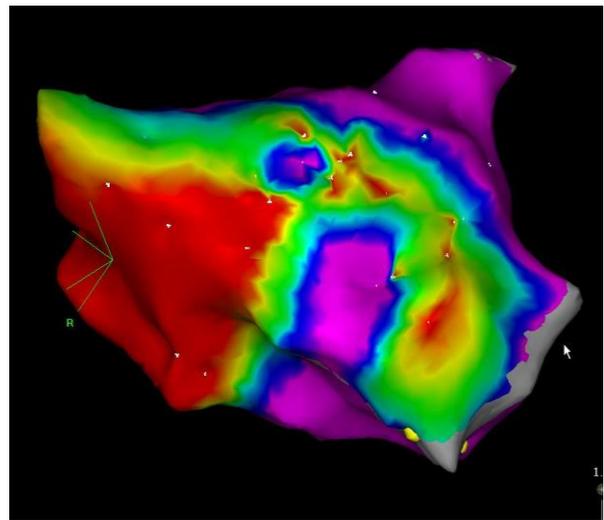
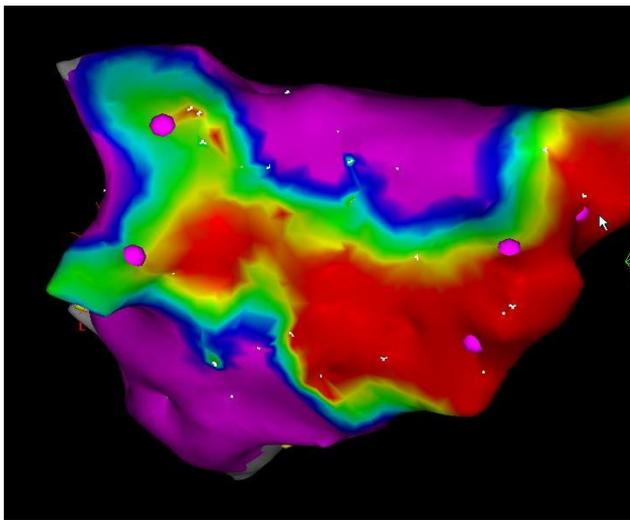


А – вид сзади. Б – правая косая проекция.

Рисунок 1.11 – Биполярная вольтажная трехмерная реконструкция ЛПА

Примечания - красный цвет – области амплитуды предсердного сигнала менее 0,5 В; сиреневый – области амплитуды предсердного сигнала более 1,5 В; градиентная окраска – переходная зона. Белыми точками обозначены устья ЛВ.

По одному пациенту имели распространенные электрофизиологические рубцы, причем у одного морфологически обнаружен миокардит. Гистологически и электрофизиологически фиброз МПП выявлен у четверых индивидов: у одного (7,1%) – локально, у одного (7,1%) – с переходом на переднюю стенку, у двоих (14,4%) – с захватом всей ЗС ЛПА (рисунок 1.12).



А – вид сзади. Б – правая косая проекция.

Рисунок 1.12 – Биполярная вольтажная трехмерная реконструкция ЛП

Примечание - красный цвет – области амплитуды предсердного сигнала менее 0,5 В; сиреневый – области амплитуды предсердного сигнала более 1,5 В; градиентная окраска – переходная зона. Фиолетовыми точками обозначены устья ЛВ.

Полученные результаты, свидетельствуют о том, что большинство пациентов с идиопатической ФП не имеют морфологических и электрических изменений ЛП, которые могли бы быть ответственны за возникновение аритмии, и тем самым предполагая, что аритмия имеет патогенез электрической болезни миокарда муфт ЛВ, а эффективность лечения таких пациентов будет высокой. Отсутствие эффекта проведенной РЧА при идиопатической ФП у части пациентов может быть также связано с морфологическими изменениями, а именно: распространенными рубцовыми изменениями, проявлениями миокардита и лимфоцитарной инфильтрации, которые могут сами через цепь воспалительных и гуморальных сигнальных систем приводить к появлению фиброза и аритмии, оказывать непосредственное влияние на кардиомиоциты, вызывая их электрическую альтерацию. Наличие гистологических и электрических изменений свидетельствует о начале процесса морфологического видоизменения субстрата с перерождением предсердного миокарда в соединительную ткань – развитию фиброза.

Обнаруженные морфологические изменения у пациентов с АГ в сравнении с идиопатической формой аритмии позволяют заключить, что само по себе наличие гипертонии приводит к развитию фиброзных изменений различной выраженности, которые способствуют поддержанию аритмии и снижают эффективность РЧА. Интересным остается факт обнаружения воспалительных изменений в обеих группах, если учесть, что клинических данных о наличии воспалительной патологии миокарда выявлено не было. Таким образом, факт гистологического наличия и электрической распространенности рубцов напрямую влияет на эффективность лечения ФП.

Резюмируя раздел отчета по задаче 2, следует подчеркнуть, что вопросы воспаления, универсального патогенетического звена сердечно-сосудистого континуума, являются предметом неугасающего исследовательского интереса. Более того, изучение этих вопросов в условиях клинического моделирования является современным трендом в кардиологии. Новые высокоточные и информативные методы исследования, в том числе и морфологические, стали реальностью современной кардиологической клиники. Так, по результатам иммуногистохимического исследования атеросклеротических бляшек коронарных артерий при фатальном ИМ во всех случаях выявлены вирусные антигены, при этом наиболее часто встречался вирус простого герпеса 6-го типа. Кроме того, не выявлено различий по частоте встречаемости вирусных антигенов в атеросклеротических бляшках между инфаркт-связанными и инфаркт-несвязанными коронарными артериями.

Впервые описана динамика сердечных CD68+, CD163+, CD206+ и стабилин-1+ макрофагов во время постинфарктной регенерации миокарда, что подтвердило экспериментальные знания о субпопуляциях сердечных макрофагов. Полученные результаты позволяют предположить, что: (1) дихотомическая модель классификации макрофагов, разделяющая клетки на ряд фиксированных состояний, не полностью отражает фенотипические и функциональные характеристики макрофагальных субпопуляций; (2) новый подход к классификации позволит более четко отразить механизмы активации и поляризации макрофагов как в экспериментальных исследованиях, так и в клинических; (3) стабилин-1 может быть использован в качестве биомаркера M2 сердечных макрофагов у больных ИМ.

Современные методы исследования свидетельствуют о том, что у большинства пациентов с идиопатической ФП не выявляются морфологические и электрические изменения в ткани сердца. Это в очередной раз доказывает, гетерогенность механизмов ФП, и тем самым выделяя группу больных с так называемой электрической болезнью миокарда муфт ЛВ. В группе с электрической болезнью миокарда муфт ЛВ мы установили высокую эффективность электрических (РЧА) методов лечения. В то же время недостаточная эффективность РЧА может быть обусловлена морфологическими (структурными) изменениями в результате развития фиброза. Наличие гистологических и электрических изменений дает возможность предполагать начавшийся процесс морфологического видоизменения субстрата в виде перерождения предсердного миокарда в соединительную ткань.

Исследования по задаче продолжаются.

Блок 1. Раздел 2 Вегетативный дисбаланс.

2 Значение вегетативного дисбаланса как важного патогенетического фактора развития и прогрессирования наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний и возможной мишени для медикаментозного, немедикаментозного и хирургического воздействия

Большинство исследователей, изучающих функцию симпатoadреналовой системы, отмечают её сложную многоуровневую организацию, активность которой зависит не только от биосинтеза катехоламинов, количества и функционального состояния адренорецепторов, но и от состояния внутриклеточных сигнальных систем. Реализации эффектов ВС способствует сложная сеть пред- и постганглионарных симпатических и парасимпатических волокон, синапсы которых имеются на внешних и внутренних сердечных ганглиях и, в конечном счете, непосредственно иннервируют кардиомиоциты [34]. Именно поэтому вегетативная нервная система (ВНС) играет важную роль в модуляции нормальной сердечной электрофизиологии. Изменения вегетативного тонуса могут вызвать изменения электрофизиологических свойств в отдельных клетках и группах клеток, которые приводят к клинически значимым проявлениям, начиная с изменений в частоте сердечных сокращений и заканчивая нарушением контрактильных возможностей миокарда. Симпато-вагусный дисбаланс в миокарде предсердий способен привести к возникновению пароксизма наджелудочковой аритмии. В связи с этим локальная денервация сердца может занять одно из ведущих мест в хирургическом лечении длительно персистирующей ФП.

Согласно современным представлениям, особенностью функционирования вегетативной нервной системы при АГ является смещение равновесия в сторону симпатического отдела. Гиперсимпатикотония ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [35-37] и сопутствует большинству провоцирующих АГ состояний, таких как ожирение, гиперинсулинемия, синдром обструктивного апноэ сна [38]. При регионарном повышении тонуса симпатической нервной системы (СНС) в почках происходит нарушение функции длительной регуляции артериального давления: повышение канальцевой реабсорбции натрия, задержка воды, повышение выделения ренина и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также уменьшение почечного кровотока за счет спазма артериол и снижения скорости клубочковой фильтрации. Поэтому изучение механизмов реализации эффектов ВНС на уровне молекулярного и рецепторного сигналинга и способов модуляции этих эффектов при ХСН, ФП и АГ продолжает оставаться в сфере научного интереса.

2.1 Метаболические изменения на клеточном уровне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью после немедикаментозной коррекции их вегетативного статуса

Известно, что симпатoadреналовая система в организме осуществляет важные регуляторные функции, определяет тонус гладкой мускулатуры, интенсивность углеводного и белкового обмена, контролирует окислительную и гормональную активность [40]. Убедительно показано, что её гиперактивация является значимым патофизиологическим фактором развития ХСН и нарушений сердечного ритма.

Адренорецепторы являются важным эффекторным звеном симпатoadреналовой системы. Адренорецепторы представляют собой сложные образования в структуре клеточных мембран, при взаимодействии с которыми катехоламины влияют на внутриклеточные регуляторные каскады, контролирующие протекание многих биохимических процессов [41]. Адренорецепторы не являются стабильными компонентами клеточной мембраны. Количество и функциональное состояние адренорецепторов может изменять в процессе их стимуляции катехоламинами. Однако это изменение является обратимым и определяется продолжительностью действия адреномиметика [42]. Согласно существующим представлениям, скорость десенситизации и ресенситизации адренорецепторов сопоставима с продолжительностью воздействия стрессорного фактора и вызванной им активацией симпатoadреналовой системы.

Целью данного фрагмента исследования было изучение выраженности метаболических изменений на клеточном уровне после немедикаментозной коррекции вегетативного статуса у пациентов с ХСН. Выполнение фрагмента было начато ранее; данный этап включал увеличение выборки больных, расширение групп с введением sham-контроля, расширение методик исследования и полноценный анализ материала.

Материалы и методы

Клиническая характеристика обследованных больных. В отчётном периоде было продолжено формирование основной и контрольной групп пациентов. Набор пациентов для оценки метаболических изменений при немедикаментозной коррекции вегетативной регуляции сердца больных ХСН тяжелых функциональных классов проводился на базе отделения хронической ишемической болезни сердца и атеросклероза НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Диагноз ХСН был выставлен согласно национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН на основании жалоб, анамнеза,

клинических данных, объективных и инструментальных методов исследования. Стадию ХСН оценивали согласно классификации стадий ХСН Стражеско-Василенко, функциональный класс (ФК) ХСН — на основании теста 6-минутной ходьбы.

Критериями включения служили:

1. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
2. ФК СН III-IV по NYHA ишемического генеза.
3. Стабильное клиническое состояние по симптомам ХСН в течение последнего месяца.
4. Оптимальная и неизменная терапия (препараты и дозы) по поводу СН в течение последнего месяца.
5. ФВ ЛЖ менее 40%.

6. Отсутствие диссинхронии ЛЖ.

Критерии исключения из исследования:

1. Клапанная болезнь сердца.
2. Тяжелые сопутствующие заболевания, сопровождающиеся почечной, печеночной недостаточностью, тяжелые расстройства щитовидной железы, острые заболевания желудочно-кишечного тракта, органов дыхания.
3. Нежелание пациента продолжать лечение.
4. Наличие онкологических заболеваний.
5. Острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром в течение 3 месяцев до включения.
6. Отказ пациента от участия в исследовании или его нежелание продолжать наблюдение.

В исследование включено 36 пациентов (27 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет.

Дизайн исследования: исследование было сравнительным одиочным слепым рандомизированным sham-контролируемым. Пациентам основной группы (n=28) проводился курс аурикулярной электрической вагусной стимуляции, а пациентам контрольной группы (n=8) осуществляли все манипуляции, аналогичные процедуре электрической вагусной стимуляции, но электрические импульсы не подавали (sham-терапия).

Проведение аурикулярной электрической вагусной стимуляции (АЭВС). При проведении АЭВС использовали устройство для электрической стимуляции чувствительных окончаний блуждающего нерва (патент на изобретение № 2327492 от 27

июня 2008 г.). Стимуляцию проводили курсом (15 дней по одному сеансу в день) электроимпульсных воздействий на г. *auricularis n.vagi*, расположенной на внутренней поверхности ушных раковин (рисунок 2.1). Воздействие осуществляли биполярными импульсами электрического тока низкой частоты (3Гц) по следующей схеме: 1-й сеанс - 1 мин при силе тока 0,05 мА; 2 и 3-й сеансы - 5 мин при силе тока 0,05 мА; 4 и 5-й сеансы – 10 мин при силе тока 0,08 мА; 6 и 7-й сеансы – 15 мин при силе тока 0,1 мА; 7-9 сеансы – 20 мин при силе тока 0,12 мА; сеансы 10-15 продолжались 30 мин при силе тока 0,15 мА.



Рисунок 2.1 – Зона стимуляции на внутренней поверхности ушной раковины

Определение β -адренергической активности мембран эритроцитов. Бета-адренореактивность оценивали по изменению осморезистентности эритроцитов в пробах крови объёмом 2 мл, взятых у пациентов утром натощак в пластиковую пробирку с K_2EDTA . В условиях лаборатории в этой пробе определяли β -адренореактивность эритроцитарных мембран [28]. Определение проводили, используя набор Бета-АРМ (ООО «Агат-Мед», Москва) в соответствии с описанием к набору, результат представляли в условных единицах (усл. ед.). Пробы крови брали при включении пациентов в исследование и через сутки после окончания курса АЭВС.

Определение уровней стресс-белков (HSP). Стресс-белки HSP 70 и HSP 60 определяли иммуноферментным методом с помощью наборов Stressgen и планшетного фотометра Multiskan Ascent, фирма производитель Thermo Fisher Scientific. Использовали коммерческие наборы фирмы «ELISA Kit» (США). Определение проводили по протоколу производителя в лизате лимфоцитов, полученных из периферической крови пациентов. Образцы крови брали на этапе включения пациентов в исследование и через сутки после последнего сеанса АЭВС.

Статистическая обработка. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA (Ver.10.0). Проверку на нормальность распределения проводили по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. Определяли медиану, нижний и верхний квартиль. При статистической обработке результатов использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона для оценки показателей в динамике. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Индивидуальный анализ β -адренореактивности мембран эритроцитов, проведённый на большей выборке пациентов основной группы до лечения, показал, что среди них присутствует 6 пациентов, имеющих нормальные значения β -адренореактивности, тогда как остальные 22 пациента демонстрируют повышение ее уровня (таблица 2.1.).

Таблица 2.1 – Распределение пациентов основной группы по исходным значениям β -адренореактивности мембран эритроцитов

Пациенты	Значения β -АРМ (усл. ед.).
С нормальными значениями β -АРМ (n=6)	23,71 (20,87; 28,56)
С высокими значениями β -АРМ ((n=22)	47,65 (42,74; 69,45) P=0,000006

Среди пациентов с исходно высокими значениями β -адренореактивности были выделены 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли пациенты, у которых значения β -адренореактивности мембран эритроцитов превышали верхнее значение нормы не более чем в 2 раза, во 2-ю подгруппу – пациенты, имеющие более значимое превышение нормальных значений.

Проведение курса АЭВС приводило к изменению показателей β -адренореактивности мембран эритроцитов в зависимости от ее исходного состояния. У пациентов с исходно нормальными значениями β -адренореактивности мембран эритроцитов произошло увеличение этого показателя с 23,71 (20,87; 28,56) до 29,26 (21,71; 30,84) усл. ед.. У пациентов, имеющих исходно высокие значения β -адренореактивности, напротив, после курса АЭВС было выявлено снижение этого показателя. При этом у пациентов 1-й подгруппы снижение было незначительным, в среднем на 8,1% относительно исходных значений. У пациентов 2-й подгруппы снижение было статистически значимым ($p < 0,05$) и составило 24,22% относительно исходных значений.

Изменений β -адренореактивности мембран эритроцитов в контрольной группе после sham-терапии не произошло.

На момент включения в исследования основная и контрольная группы не имели статистически значимых различий по содержанию стресс-белков. В обеих группах содержание HSP70 было значительно меньше, чем HSP60, составляя для всей выборки $10,469 \pm 5,627$ нг/мл и $63,942 \pm 34,310$ нг/мл соответственно.

У пациентов, которым выполнялась sham-терапия, отсутствовала значимая динамика уровня стресс-белков при повторном определении. Напротив, в основной группе при повторном определении стресс-белков после курса АЭВС было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение экспрессии HSP70 и HSP60. Прирост содержания этих белков составил 90 и 81% соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в результате использованного немедикаментозного воздействия на центральные ядра блуждающего нерва у пациентов, имеющих ХСН ишемического генеза, на уровне отдельных клеток происходят значительные метаболические изменения, затрагивающие как системы, отвечающие за функцию рецепторного аппарата клеток, так и экспрессию эндогенных протекторных систем, в частности стресс-белков.

Таким образом, проведённые исследования показали, что существующие способы медикаментозного лечения хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы не позволяют эффективно корректировать формирующийся дисбаланс её вегетативной регуляции. Дополнительное применение немедикаментозного воздействия способно привести к значительным изменениям вегетативного компонента регуляции сердечно-сосудистой системы кардиологических больных. Так, проведение курса аурикулярного электрического воздействия у пациентов, имеющих ХСН ишемического генеза, способно влиять на процессы внутриклеточного метаболизма, что проявляется в изменении β -адренореактивности эритроцитарных мембран и экспрессии синтеза стресс-белков, являющихся важным фактором эндогенной цитопротекции. Исследование по данному разделу работы будет продолжено в 2019 и 2020 гг.

2.2 Моделирование и оценка эффективности денервации сердца у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий с помощью анализа взаимосвязи дисфункции синусового узла с содержанием симпатических медиаторов

Считается, что среди сложных и спорных механизмов развития ФП сердечная ВНС может сыграть решающую роль в её иницировании и поддержании [43]. Поэтому денервация может быть общим механизмом, способным усилить терапевтические эффекты различных процедур для лечения ФП. Тем не менее, долгосрочный эффект денервации в хирургическом лечении ФП до сих пор до конца не изучен [44]. Эти отношения между вегетативным тонусом и эволюцией сердечных аритмий являются областями для развития исследований с увеличивающимся количеством доказательств ключевой роли вегетативных ганглиев и симпатических нервов в патогенезе ФП [34]. Нейрогуморальная активация, при которой повышенная активность ВНС является главным компонентом, играет ключевую роль в генезе сердечной недостаточности. Нейрогуморальная система оказывает влияние на многие органы, и в настоящее время наши знания о молекулярных и системных путях, участвующих в нейрогуморальной активации, являются не полными [45]. Все методы оценки степени активности вегетативной нервной системы имеют ограничения, и они не являются взаимозаменяемыми. Данные методы включают определение выброса норадреналина, микронейрографию, радиоизотопные методики, анализ частоты сердечных сокращений и артериального давления (вариабельности сердечного ритма, чувствительности барорецепторов, турбулентность сердечного ритма) [45]. Было показано, что снижение смертности при сердечной недостаточности ассоциировано со способностью ряда препаратов ослаблять влияние симпатической нервной системы и/или стимулировать влияние парасимпатической [45]. Тем не менее, противопоказания к приёму лекарств, побочные эффекты и недостаточное ослабление эффектов симпатической нервной системы существенно органичивают эффективность фармакологического подхода. Это привело к появлению новых методик лечения с применением устройств для симпатической модуляции, показывающих обнадеживающие результаты [46, 47]. Фундаментальное обоснование новых способов симпатической денервации при нарушениях сертма сердца и изучения их эффективности и в настоящее время является актуальной проблемой.

Целью данного фрагмента исследования явилось изучение взаимосвязи функции синусового узла с содержанием симпатических медиаторов в сердце для обоснования

нового подхода, направленного на моделирование эффективности денервации сердца у пациентов с длительно персистирующей ФП.

Материалы и методы

Клиническая характеристика обследованных больных Исследование возможности моделирования и оценки эффективности денервации сердца у пациентов с длительно персистирующей ФП проводилось на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Были сформированы следующие группы пациентов: 1-я (основная) группа – пациенты с длительно персистирующей ФП, определенные для хирургического лечения основной сердечной патологии с сопутствующим лечением ФП. Контрольную группу составили пациенты с исходным синусовым ритмом без пароксизмов ФП в анамнезе, определенные для хирургического лечения основной сердечной патологии (n=15). Основная группа была рандомизирована по методу конвертов на 2 подгруппы. В первую подгруппу вошли пациенты (n=27), которым РЧ-фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» выполнялась в сочетании с деструкцией постганглионарных нервных сплетений по схеме, предложенной N. Doll (2008). Во вторую подгруппу были включены пациенты (n=26), которым РЧ-фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт» выполнялась без дополнительного воздействия на постганглионарные сплетения. Обе подгруппы были полностью сопоставимы по основным клиническим и эхокардиографическим показателям (таблица 2.2.).

Таблица 2.2 – Инструментальные и клинические данные пациентов, которым выполнено хирургическое лечение ФП

Показатели	РЧ-«Лабиринт» + десимпатизация (n=27) Me (Q25; Q75)	РЧ-«Лабиринт» без десимпатизации (n=26) Me (Q25; Q75)	p
Возраст, лет	59,0 (53,0; 64,0)	53,0 (50,0; 59,0)	0,37
ЛП до операции, мм	51,0 (47,0; 55,0)	50,0 (50,0; 53,0)	0,62
ПЖ до операции, мм	24,0 (21,0; 28,0)	25,0 (23,0; 27,0)	0,71
МЖП до операции, мм	10,0 (9,0; 11,0)	10,0 (9,0; 10,5)	0,92
КДР ЛЖ до операции, мм	53,0 (48,0; 58,0)	48,5 (46,0; 52,0)	0,11

Продолжение таблицы 2.2			
КСР ЛЖ до операции, мм	33,0 (31,0; 40,0)	34,0 (32,0; 37,0)	0,98
ФВ(М) до операции, %	63,0 (54,0; 70,0)	58,5 (51,0; 62,0)	0,22
КДО ЛЖ до операции, мл	123,0 (99,0; 168,0)	111,0 (83,0; 112,0)	0,21
КСО ЛЖ до операции, мл	45,0 (34,0; 71,0)	37,5 (35,0; 39,0)	0,41
ФВ(В) до операции, %	66,0 (57,0; 68,0)	61,5 (54,0; 66,0)	0,16
МК Гр до операции	6,8 (2,0; 10,0)	3,0 (2,0; 5,0)	0,59
МК Рег до операции	3,0 (1,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,25
СДПЖ до операции, мм рт.ст.	45,0 (40,0; 52,0)	41,5 (36,0; 50,0)	0,46
Время ИК, мин	132,0 (110,0; 161,0)	147,5 (144,0; 153,0)	0,43
Пережата Ао, мин	78,0 (58,0; 98,0)	89,0 (73,0; 120,0)	0,36
Риск по EuroSCORE, %	3,2 (2,1; 7,05)	3,3 (3,2; 6,2)	0,83
Риск по EuroSCORE, балл	4,5(3,0; 7,0)	4,0 (4,0; 6,0)	0,98
ВВФСУ до операции, с	907,0 (810,0; 1142,0)	1032,0 (877,0; 1042,0)	0,65
КВВФСУ до операции, с	156,0 (98,0; 246,0)	158,0 (125,0; 200,0)	0,82

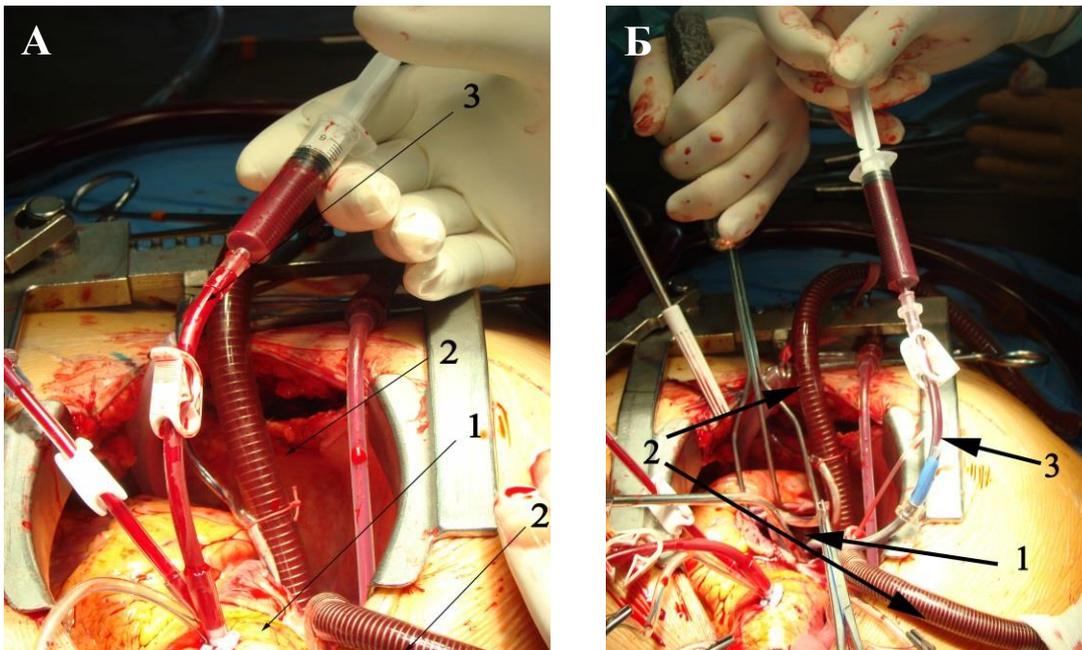
Примечание - ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, КДР – конечный диастолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, КСР – конечный систолический размер, ФВ – фракция выброса, МК гр – пиковый градиент на митральном клапане, МР рег – степень митральной регургитации, ИК – искусственное кровообращение, Ао – аорта, ВВФСУ – время восстановления функции синусового узла, КВВФСУ – скорректированное время восстановления функции синусового узла.

Для оценки возможности моделирования эффективности денервации сердца при длительно персистирующей ФП у пациентов, включенных в исследование, было проведено интраоперационное электрофизиологическое исследование функции синусового узла с использованием электрофизиологического комплекса «ЭЛКАРТ-М» («Электропульс», Россия). В ходе исследования пациенту проводилась чреспищеводная эхокардиография для определения внутрисердечного тромбоза, после чего при отсутствии подозрений на тромбоз выполнялась кардиоверсия, изучалась функция синусового узла с

определением времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) и скорректированного времени восстановления функции синусового узла (КВВФСУ). Затем выполнялась радиочастотная монополярная фрагментация предсердий по схеме «Лабиринт», основной этап операции, после восстановления сердечной деятельности вновь исследовалась функция синусового узла.

Предметом изучения (возможной моделью) явились пробы крови взятые, на фоне параллельного искусственного кровообращения одновременно из восходящей аорты (5 мл) и устья коронарного синуса (5 мл) в двух точках: до начала основного этапа операции и через 20 мин после восстановления сердечной деятельности (рисунок 2.2). Оценивали как абсолютное содержание катехоламинов (норадреналин, адреналин, норметанефрин, метанефрин) в аорте и коронарном синусе до пережатия аорты и после реперфузии, так и разность их содержания в этих же точках.

Уровни катехоламинов в плазме крови определялись при помощи иммуноферментного анализа (ИФА). Для количественного определения норадреналина в плазме крови использован набор Noradrenalin ELISA (фирма IBL, Гамбург, Германия). Для количественного определения свободного метанефрина и норметанефрина в плазме крови использован набор MetCombi ELISA (фирма IBL, Гамбург, Германия). Количественное содержание в образцах определяемых гуморальных факторов оценивали, сравнивая ферментативную активность образца с калибровочной кривой, построенной с помощью поставляемых в наборах стандартов.



1 – аорта; 2 – канюли аппарата искусственного кровообращения; 3 – катетер в аорте(А) и коронарном синусе (Б) для взятия проб крови.

Рисунок 2.2 – Техника взятия проб крови из восходящей аорты (А) и коронарного синуса (Б)

Статистическая обработка. При обработке полученных результатов использовали пакеты прикладных программ STATISTICA (Ver.10.0) (StatSoft Inc.) и SPSS. Гипотезу нормальности распределения проверяли тестом Колмогорова-Смирнова. Во всех рядах вариант нормального распределения получено не было. Поэтому данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, а для сравнения вариант был использован Mann-Whitney U тест для независимых выборок. Оценка качества РЧ-денервации проводилось при помощи дискриминантного анализа. Корреляционный анализ проводили с использованием теста Спирмена. Степень корреляции считали высокой при уровне $r_s > 0,8$. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Соотношение нейрогуморальных и электрофизиологических показателей сердца.

Было выявлено, что данные электрофизиологического исследования взаимосвязаны с уровнями нейромедиаторов после основного этапа операции. Наиболее тесная обратная корреляционная взаимосвязь была обнаружена между уровнем ВВФСУ и норадреналина в пробах из коронарного синуса, а также КВВФСУ и уровнем норадреналина (рисунок 2.3. и 2.4.).

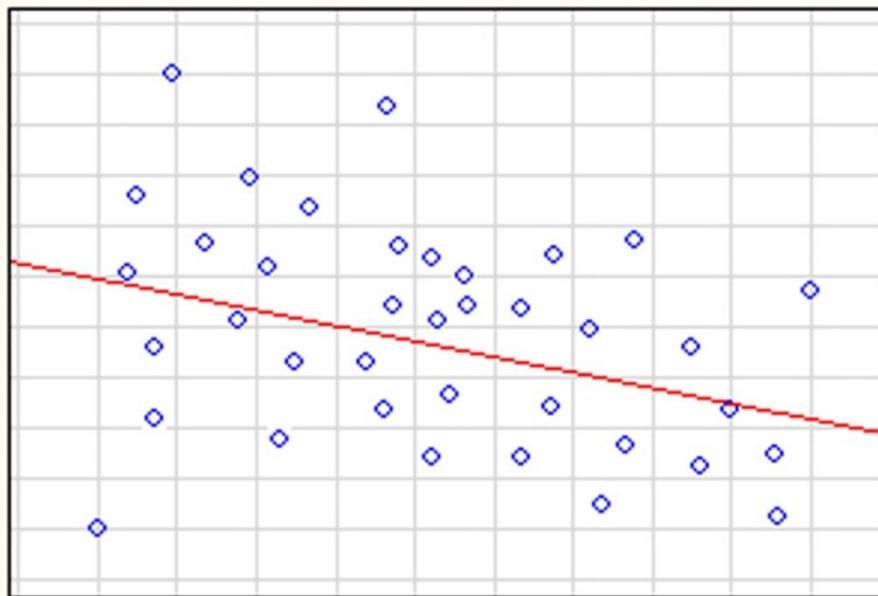


Рисунок 2.3 – Взаимосвязь ВВФСУ с уровнем норадреналина в пробах крови из коронарного синуса. Коэффициент Спирмена (r_s)=-0,8

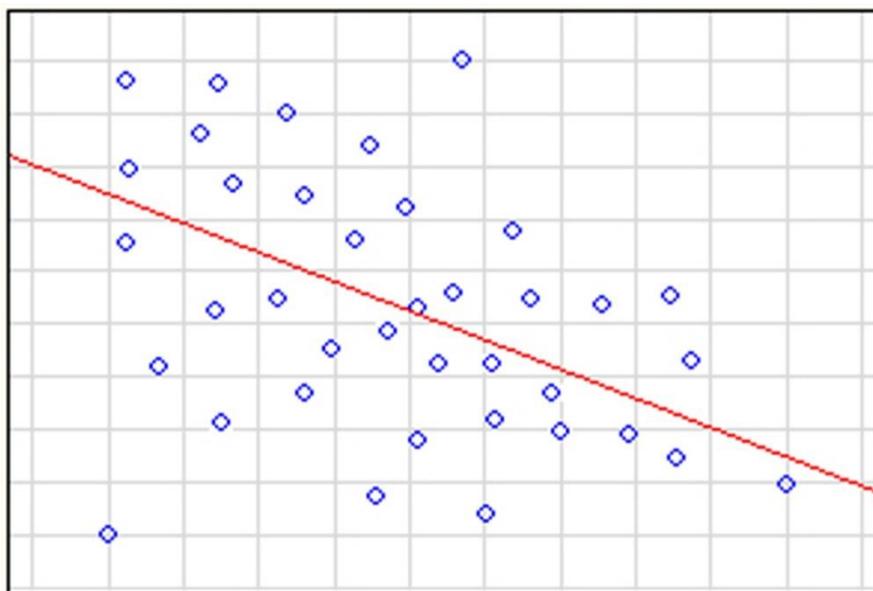


Рисунок 2.4 – Взаимосвязь KBVFCСУ с уровнем норадреналина в пробах крови из коронарного синуса. Коэффициент Спирмена (r_s)=-0,85

Построение модели качества радиочастотной денервации сердца

Для построения модели качества радиочастотной денервации сердца на основании гуморальных факторов был применен дискриминатный анализ. Результаты оценки адекватности разрабатываемой модели представлены в таблице 2.3. Наиболее значимым фактором была разница в содержании норадреналина в аорте и коронарном синусе (Δ НА) после основного этапа операции. Данный показатель рассчитывался отдельно для каждого

пациента по следующей формуле:

$$\Delta \text{НА} = \text{НА}_{\text{Ao}} - \text{НА}_{\text{КС}}$$

где НА – норадреналин, Ao – восходящая аорта, КС – коронарный синус.

После пошагового добавления и анализа значений гуморальных факторов, критерий лямбда Вилкса для создаваемой модели составил 0,56; $p=0,0037$, это позволяет говорить об адекватности модели.

Таблица 2.3 – Оценка адекватности модели качества РЧ-денервации на основании определения критерия Лямбда Вилкса

Показатели	Wilks' Lambda: , 56315 approx. F (3,23)=5,9471; $p<0,0037$					
	Лямбда Вилкса	Partial Lambda	F-remove (1,23)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Норадреналин, разница после основного этапа операции	0,89	0,64	13,2	0,001	0,99	0,01
Норметанефрин, разница после после основного этапа операции	0,59	0,94	1,41	0,24	0,99	0,006
Метанефрин, пг/мл; КС после основного этапа операции	0,59	0,94	1,34	0,25	0,99	0,005

На основании линейных классификационных функций (ЛКФ), включенные в исследование пациенты при использовании модели были распределены по двум группам (таблица 2.4.). Оказалось, что общее количество правильных отношений к той или иной группе составило 89%, что позволяет говорить о высокой чувствительности и специфичности полученной модели.

Таблица 2.4 - Классификационная матрица

Группа	Процент корректных распределений	Группа 1, $p=0,70370$	Группа 2, $p=0,29630$
Группа 1	94,7	50	3
Группа 2	75,0	3	12
Всего	88,9	53	15

На основании коэффициентов для канонической линейной функции составлено следующее уравнение для функции:

$$\text{КЛДФ} = 0,77 + 0,003 * \Delta \text{НА}_{\text{после}}$$

Подставив в дискриминантное уравнение средние значения предикторов в

контрольной группе в подгруппах с деструкцией и без деструкции постганглионарных нервных сплетений получили значения функции – центроиды. Так, для группы пациентов с деструкцией постганглионарных нервных сплетений центроидом явился показатель $\Delta\text{НА}$ 0,55 пг/мл, а для группы без деструкции – -1,36. Границей разделения будет являться $\Delta\text{НА} = -0,405$ пг/мл. Таким образом, качество денервации сердца можно рассчитать по уравнению канонической линейной дискриминантной функции и соотношения полученных данных с центроидами для каждой группы и границей разделения групп (рисунок 2.5).

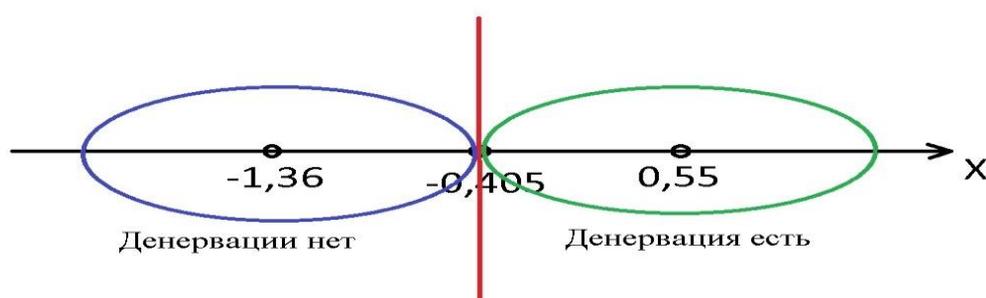


Рисунок 2.5 – Модель качества выполнения РЧ-денервации сердца на основании дискриминантного анализа

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет считать, что у кардиохирургических больных, с длительно персистирующей ФП, функция синусового узла зависит от симпатической иннервации сердца, при этом чем ниже уровни катехоламинов в постганглионарных сплетениях сердца, тем сильнее страдает функция синусового узла. Вполне вероятно, что существуют пороговые значения катехоламинов, определение которых позволит с большой долей вероятности ожидать наличие у пациента дисфункции синусового узла, не прибегая к проведению ЭФИ. Это может стать ключевым фактором в диагностике нарушений работы проводящей системы сердца, именно у пациентов с длительно персистирующей ФП, имеющих противопоказания к электроимпульсной терапии или проведению ЭФИ. Исследование по разделу продолжается.

2.3 Особенности динамики показателей активности симпатической нервной системы под влиянием ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Убедительно показано, что симпатическая нервная система способна быстро активировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) через опосредованное β -адренорецепторами высвобождение ренина из юкстагломерулярного аппарата почек. Однако активация РААС может также происходить и медленно, ввиду усиления генерации адипоцитами ангиотензиногена [48]. Кроме того, установлено, что нейроны рострального вентролатерального отдела продолговатого мозга, являющегося симпатическим нервным центром, активируются под действием ангиотензина II, играют ключевую роль в симпатической регуляции вазомоторных реакций и регуляции артериального давления (АД) [49].

В настоящее время, метод транскатетерной радиочастотной абляции (РЧА) почечных артерий в значительном количестве исследований доказал свою эффективность и безопасность [50], однако, механизмы терапевтического действия процедуры и сроки их реализации требуют дальнейшего изучения. В частности, особый интерес представляет динамика активности симпатического отдела нервной системы после данного вмешательства. Kumagai с коллегами было показано, что абляция симпатических нервов почек, при которой блокируется проведение не только эфферентных, но и афферентных сигналов, приводит к снижению активности гипоталамуса, нейронов рострального вентролатерального отдела и периферических симпатических нервов [49]. Учитывая тесные взаимосвязи симпатического тонуса и уровня активности РААС, представляется рациональным оценивать вегетативные изменения после ренальной денервации по уровням ренина и альдостерона. Кроме того, состояние вегетативной нервной системы отражает такой показатель, как вариабельность артериального давления, сопряженная с риском поражения миокарда [51].

Целью исследования явилась оценка особенностей динамики показателей активности симпатической нервной системы после ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Клиническая характеристика обследованных больных. Исследование вегетативной нервной системы у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, проведено на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В

исследование включено 77 пациентов, 46 женщин и 31 мужчина с гипертонической болезнью II-III стадии. Средний возраст составил 67 (51; 62) лет, средний стаж АГ – 20 (12; 32) лет, уровень артериального давления $159 \pm 18,5 / 90 \pm 16,5$ мм рт. ст., среднее количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов – $4,2 \pm 0,9$ (таблица 2.5). Критерием включения был уровень среднесуточного АД 140/90 мм рт. ст. и выше на фоне приема трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик. Все пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 2.5 – Исходная клиническая характеристика обследованных пациентов [M±SD; Me (LQ; UQ)]

Показатели	Абсолютное количество пациентов	% отношение
Всего больных	77	100
Мужчины / женщины	31 / 46	40 / 60
Возраст, годы	67 (51; 62)	
Стаж АГ	20 (12;32)	
Стадия ГБ: I	0	0
II	32	41,6
III	45	58,4
Количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов	$4,2 \pm 0,9$	
СД 2 типа	36	46,8
НТГ	8	10,4
Курение	18	23,4
Дислипидемия	53	68,8
ИМТ	33,9 (31,0; 37,2)	
Избыток массы тела	13	16,9
Ожирение I степени	31	40,3
II степени	18	23,4
III степени	11	14,3
Абдоминальное ожирение	63	81,8
ГЛЖ	67	87,0
Атеросклероз сонных артерий	64	83,1
Утолщение комплекса интима-медия >0,9 мм	3	3,9
ИБС	32	41,6
ОИМ в анамнезе	2	2,6
ОНМК в анамнезе	9	11,7
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний	27	35,1
Примечание - АГ – артериальная гипертензия; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет 2-го типа; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ИМТ – индекс массы тела; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.		

Критериями исключения были симптоматический характер АГ, нарушение функции почек 4–5-й стадии, невозможность выполнения вмешательства на почечных артериях по причине выраженного атеросклероза / анатомических особенностей, а также высокий риск осложнений вследствие тяжелой сопутствующей патологии либо анафилактических реакций на рентген-контрастные препараты в анамнезе.

Диагноз АГ, резистентной к медикаментозной терапии, устанавливался на основании данных анамнеза, физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (согласно рекомендациям Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов от 2013 г.).

Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве три и более, в 100% случаев включавшую диуретик. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента либо блокаторы рецепторов ангиотензина получали 98,7% больных, более половины получали также β -адреноблокаторы (77,9%) и антагонисты кальция (76,6%). Препараты центрального действия и α -блокаторы получали 22,1 и 10,4% соответственно. Антагонист альдостероновых рецепторов спиронолактон исходно получали 31,2% пациентов.

Суточное мониторирование АД выполняли используя систему полностью автоматического измерения артериального давления АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Вариабельность систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПАД) артериального давления за соответствующий период измерений определяли как стандартное отклонение от среднего значения. Превышение значений для САД в дневное и ночное время более 15 мм рт. ст., а для ДАД в дневное 14 мм рт. ст. и ночное 12 мм рт. ст. расценивалась как высокая вариабельность.

Количественное определение биохимических показателей осуществлялось методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей. Уровень ренина определяли наборами для определения активного ренина в сыворотке и плазме IBL International (Германия); нормальными считались значения, не превышающие 31,2 пг/мл; уровень альдостерона – наборами DBC (Канада); нормальный диапазон 25–315 пг/мл. Исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории.

Ренальную денервацию проводили в отделении рентгенхирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии Томского НИМЦ эндокардиальным катетером либо системой Symplicity билатерально с доступом через бедренную артерию со средним суммарным количеством радиочастотных воздействий $13,4 \pm 1,8$.

Дизайн исследования. После предварительного отбора, включавшего консультативный прием, анализ медицинской документации, сбор анамнеза и физикальный осмотр, всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления. После подтверждения диагноза АГ, резистентной к медикаментозной терапии, и подписания информированного согласия пациенты включались в исследование. Образцы крови забирались до процедуры ренальной денервации, через 6 мес., 1 и 2 года после нее. После взятия крови из вены ее центрифугировали, плазму замораживали и хранили при -70°C до проведения окончательного анализа.

Через 6 мес. после ренальной денервации пациенты, в зависимости от ответа на катетерное лечение были поделены на группы:

- 1-я группа – респондеры – пациенты, артериальное давление которых через 6 месяцев после РЧА снизилось на 10 и более мм рт. ст. по сравнению с исходным значением;
- 2-я группа – нереспондеры – пациенты, артериальное давление которых через 6 месяцев после РЧА не снизилось, либо снизилось менее чем на 10 мм рт. ст.

В более отдаленные сроки наблюдения из одной группы в другую больные не перемещались вне зависимости от уровня АД; тактика ведения пациентов в разных группах не отличалась.

Статистическая обработка. Обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Гипотеза о гаусовском распределении проверялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае нормального распределения выборки данные представлялись в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ($M \pm SD$), а сравнение данных в таких выборках – с помощью t-критерия Стьюдента. При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные представлялись в виде медианы и межквартильного размаха ($Me (LQ; UQ)$), для определения достоверности межгрупповых различий использовался тест Манна-Уитни, для оценки динамики показателей – тест знаков. Во всех процедурах статистического анализа различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика уровней ренина и альдостерона под влиянием ренальной денервации в течение длительного периода наблюдения.

Согласно современным представлениям, длительное поддержание высокого АД и развитие гипертензии происходит при перенастройке работы почек под влиянием симпатической гиперактивации. В частности, при стимуляции β -рецепторов клубочков происходит секреция ренина и активация РААС, ведущая к задержке натрия и воды и повышению артериального давления.

Ожидалось, что уменьшение симпатического влияния на почки посредством радиочастотного воздействия на почечные артерии повлечет за собой изменение концентраций компонентов РААС, в связи с чем изучалась динамика уровней активного ренина и альдостерона у пациентов после инвазивного лечения (таблица 2.6). Уровень активного ренина оставался в пределах допустимых значений на всем протяжении наблюдения. В общей группе пациентов через 6 месяцев после ренальной денервации данный показатель имел тенденцию к повышению, а через 1 год снижался ($p=0,003$). Через 2 года средний уровень гормона сохранялся на более низком уровне, нежели в исходе, однако, степень его снижения стал статистически незначимым ($p=0,258$), рисунок 2.6. Уровень альдостерона, оставаясь в пределах референсных значений, постепенно снижался в динамике наблюдения, а через 2 года после РЧА почечных артерий степень его снижения в сравнении с исходом достигла статистической значимости ($p=0,021$), рисунок 2.7.

Таблица 2.6 – Динамика уровней активного ренина и альдостерона в сыворотке крови под влиянием РЧА почечных артерий [$M \pm SD$; Me (LQ; UQ)]

Показатель	Срок исследования	Пациенты			p*
		Вся выборка	Респондеры	Нереспондеры	
Ренин	Исход	17,07 \pm 9,50	16,08 \pm 8,38	18,28 \pm 10,84	0,474
	6 мес.	19,45 \pm 16,30 $p=0,195$	20,52 \pm 19,38 $p=0,125$	18,26 \pm 12,49 $p=0,995$	0,676
	1 год	10,64 \pm 11,52 $p=0,003$	10,55 \pm 10,58 $p=0,040$	10,74 \pm 12,96 $p=0,040$	0,959
	2 года	14,10 \pm 15,44 $p=0,258$	13,86 \pm 17,18 $p=0,575$	14,36 \pm 13,87 $p=0,256$	0,925
	Исход	216,2 (167,0; 244,9)	208,6 (167,0; 245,9)	221,0 (167,0; 244,9)	0,830
	6 мес.	215,1 (176,8; 265,2) $p=0,268$	209,6 (179,7; 304,5) $p=0,190$	217,0 (175,1; 250,2) $p=1,0$	0,607

Продолжение таблицы 2.6				
1 год	198,4 (143,6; 243) p=0,060	191,0 (143,6; 248,1) p=0,037	202,9 (136,4; 243,0) p=0,814	0,864
2 года	181,7 (147,9; 255,6) p=0,021	172,6 (125,2; 252,6) p=0,022	191,0 (147,9; 253,0) p=0,480	0,773

Примечание - p – уровень статистической значимости для сравнения показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для сравнения групп респондеров и нереспондеров.

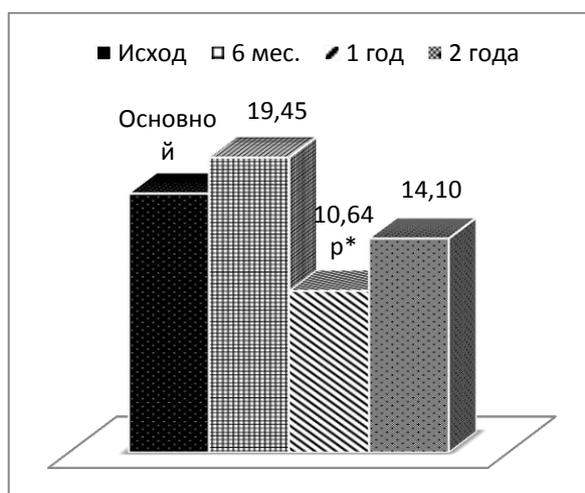


Рисунок 2.6 – Динамика уровня активного ренина после РЧА почечных артерий

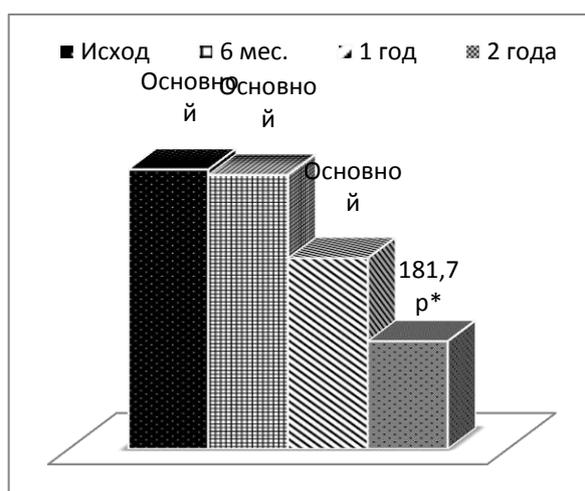


Рисунок 2.7 – Динамика уровня альдостерона после РЧА почечных артерий

Изменение концентраций ренина в группах респондеров и нереспондеров имели характер, аналогичный общегрупповому, и демонстрировали статистически значимое

снижение к году наблюдения ($p=0,040$). Снижение уровня альдостерона крови зафиксировано в обеих группах, однако оно имело только характер тенденции в группе нереспондеров и статистически значимо уменьшалось в группе респондеров (через 1 год при $p=0,037$, через 2 года при $p=0,022$).

Тем не менее, группы респондеров и нереспондеров по уровню ренина и альдостерона статистически значимо не отличались, что может говорить о непосредственном влиянии вмешательства на тонус ВНС с вовлечением РААС. Более отчетливое снижение уровня альдостерона по сравнению с уровнем активного ренина в отдаленные сроки после ренальной денервации может свидетельствовать о том, что антигипертензивная эффективность инвазивного лечения на этом этапе реализуется в большей степени за счет альдостерон-опосредованного эффекта ангиотензина II, нежели прямого действия на ренин.

Динамика вариабельности артериального давления

Оценка вариабельности артериального давления проводилась 84 пациентам (42 мужчины, 42 женщины), средний возраст - $55\pm 9,1$ лет, исходно, через 6 и 12 месяцев после денервации. Исходно при анализе целой группы по показателю вариабельности суточного САД удалось выделить группу пациентов с повышенной вариабельностью (более 15 мм рт. ст., $19,8\pm 3,2$ мм рт. ст.) в количестве 55 человек и вариабельностью, соответствующей норме (менее 15 мм рт. ст., $n=28$), равной $12,8\pm 1,7$ мм рт. ст.

Вариабельность САД, ДАД, ПАД и ЧСС изменялась разнонаправленно на этапах исследования. Снижение вариабельности ПАД оказалось статистически значимым для его суточных значений через 6 и 12 месяцев соответственно ($10,8\pm 2,4$ мм рт. ст., $p=0,027$; $10,6\pm 2,9$ мм рт. ст., $p=0,006$) и за дневной период в те же сроки ($11,1\pm 2,6$ мм рт. ст., $p=0,012$; $10,7\pm 3,2$ мм рт. ст., $p=0,001$). Зафиксировано повышение вариабельности ПАД в ночной период через 6 месяцев после РД ($9,8\pm 2,6$ мм рт. ст., $p=0,047$), которое полностью нивелировалось через год после вмешательства.

При анализе группы по показателю вариабельности суточного САД отмечено прогрессивное уменьшение доли пациентов с высокими ее значениями с 64,2% в исходе до 61,8% и 47,8% к 6 и 12 месяцам наблюдения соответственно. Через год после РД количество пациентов с высокой вариабельностью САД за сутки, составив 32 человека ($19,3\pm 2,9$ мм рт. ст.), было меньше, чем количество пациентов с нормальными значениями вариабельности САД ($n=35$; вариабельность $12,9\pm 1,7$ мм рт. ст., рисунок 2.8).

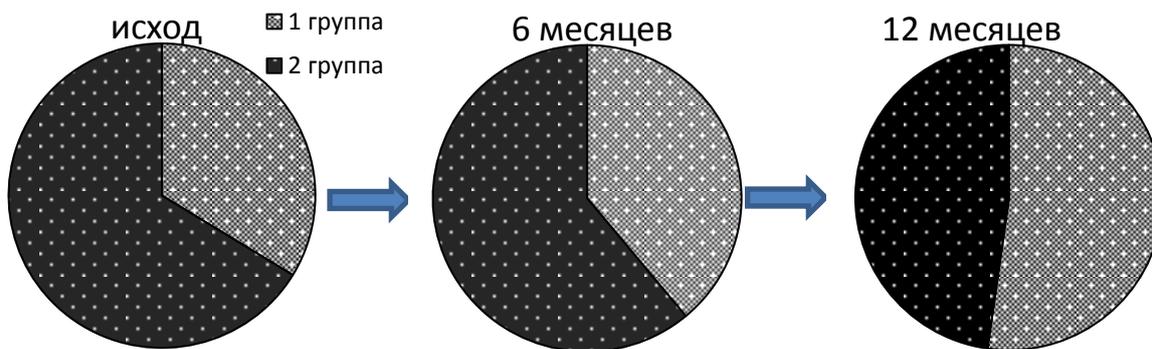


Рисунок 2.8 – Динамика количества пациентов с повышенной вариабельностью САД после РД

При сравнении групп пациентов с исходно нормальной и повышенной вариабельностью артериального давления выявлено, что во второй группе показатели АД до РД были выше ($166,6 \pm 17,1 / 94,5 \pm 14,2$ мм рт. и $179,8 \pm 23,2 / 103,4 \pm 16,4$ мм рт. ст.), а регресс систолического АД в этой группе пациентов был несколько более выраженным, нежели чем у остальных: $10,6 \pm 16,2 / 7,5 \pm 9,0$ и $14,4 \pm 18,0 / 7,3 \pm 10,4$ мм рт. ст. через 6 мес., $9,8 \pm 15,9 / 6,6 \pm 9,5$ и $16,8 \pm 20,5 / 9,5 \pm 11,8$ мм рт. ст. через 12 мес. соответственно (рисунок 2.9). Статистически значимых различий, тем не менее, не отмечено ($p > 0,05$).

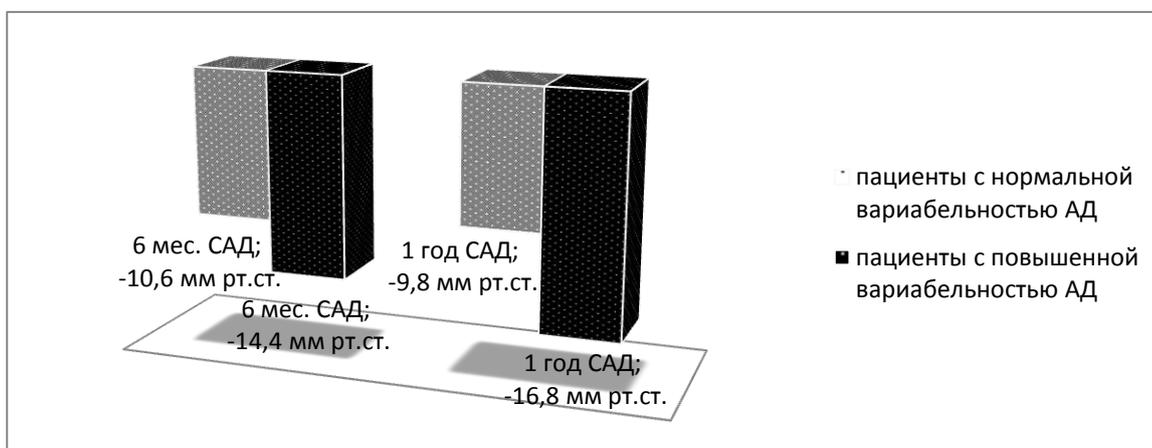


Рисунок 2.9 – Динамика снижения уровня САД в группах с нормальной и повышенной вариабельностью после РД через 6 мес. и 1 год

Таким образом, результаты, полученные в рамках выполнения данного этапа исследований, свидетельствуют о существенном значении динамики показателей активности симпатической нервной системы в механизмах реализации гипотензивного действия ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Исследование по разделу продолжается.

Выводы

1. Проведение курса аурикулярного электрического воздействия на ядра блуждающего нерва больных ХСН приводит к метаболическим изменениям на клеточном уровне: уже через сутки после курса аурикулярного электрического воздействия отмечаются выраженные изменения показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов и повышение содержания стресс-белков семейства HSP 70 и HSP 60 в лимфоцитах периферической крови пациентов.

2. У кардиохирургических больных с длительно персистирующей ФП функция синусового узла зависит от симпатической иннервации сердца, при этом уровень катехоламинов в постганглионарных сплетениях сердца отражает выраженность нарушения функции синусового узла.

3. Возможными механизмами длительного антигипертензивного действия после РЧА почечных артерий у пациентов с резистентной АГ может быть влияние на ВНС, проявляющееся снижением, а в части случаев нормализацией вариабельности систолического и пульсового артериального давления, а также снижение уровня ренина и альдостерона.

Блок 1. Раздел 3 Кардиогенетика

3 Молекулярно-генетические механизмы развития и прогрессирования ХСН и фармакогенетические особенности терапии у больных ИБС, в том числе на фоне нарушений ритма сердца и коморбидной патологии

В последние годы все чаще встает вопрос о том, имеет ли ИБС, ХСН, нарушения ритма сердца и другие ССЗ самостоятельные молекулярно-генетические предпосылки для развития и прогрессирования, какие из них вовлечены в процесс сердечно-сосудистого континуума, существуют ли молекулярные и генетические мишени, способные обеспечивать различный ответ на современные технологии лечения ССЗ [52, 53]. Этот вопрос наиболее остро стоит в условиях постарения населения и нарастания случаев коморбидности.

В экономически развитых странах наиболее острой и частой коморбидной проблемой является сочетание ИБС и сахарного диабета 2-го типа (СД). Актуальность изучения ИБС у больных СД 2-го типа обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний, а также тем, что СД 2-го типа ассоциирован с увеличением риска развития ИБС. Консервативное лечение данной категории пациентов нередко имеет невысокую эффективность, и реваскуляризация миокарда зачастую остается единственным методом лечения, улучшающим качество жизни и прогноз. Но независимо от стратегии лечения, у больных ИБС, ассоциированных с СД 2-го типа, с большей вероятностью возникают неблагоприятные сердечно-сосудистые события, причем основной проблемой прогрессирования коронарной и сердечной недостаточности остается рестеноз коронарных стентов, обусловленный гиперпролиферацией эндотелия сосудов. В ряде клинических исследований показано, что маркером внутрисосудистого воспаления, предиктором высокого риска неблагоприятных коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности в общей популяции больных ИБС после перенесенного ИМ, а также у лиц, страдающих СД 2-го типа, перенесших трансплантацию сердца, и у пожилых людей может рассматриваться профицит липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2) в крови [54]- [58]. Вместе с тем предикторное значение элевации сывороточного уровня ЛП-ФЛА2 с риском неблагоприятных событий после планового чрескожного коронарного вмешательства в особой когорте больных ИБС, ассоциированных с СД 2-го типа, не определено.

Еще одной социальной проблемой является ассоциация ИБС и психических расстройств. В последние десятилетия установлено взаимоотношающее влияние ИБС и депрессии, причем это касается не только клинических проявлений заболевания, но и

прогноза у данной категории больных. Продолжаются поиски общей генетической основы коронарной болезни сердца и депрессивных расстройств. Наиболее доказательными являются метааналитические, а также полногеномные ассоциативные исследования. Остаются актуальными данные близнецовых исследований, изучения полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) транспортера серотонина, интегрин бета-3 (*ITGB3*), серотонинового транспортера, G-белка и других генов-кандидатов, а также взаимосвязь особенностей клинической картины с полиморфизмами этих генов. При этом подчеркивается важность проведения фармакогенетического тестирования у этой категории больных для прогнозирования ответа на дезагрегантную, противотромботическую и гиполипидемическую терапию и рациональный выбор препарата.

Активные меры, предпринимаемые по устранению или уменьшению влияния факторов риска, способствовали снижению смертности от ИБС [59]. Однако у всё большего числа выживших больных ИБС в более позднем периоде развивается ХСН, которая является грозным осложнением большинства болезней сердца, отягощающим их течение и прогноз [60, 61]. В отличие от прогноза при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, прогноз при сохраненной ФВ за последние десятилетия не улучшился. Это свидетельствует о том, что эффективной терапии данного синдрома в настоящее время нет [62, 63]. По результатам многочисленных популяционных исследований, нарушения ритма сердца довольно часто развиваются у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ. В исследовании CHARM было обнаружено, что пациенты с ХСН с сохраненной ФВ, осложненной ФП, имели достоверно худшие показатели смертности, чем такие же пациенты с синусовым ритмом (24 и 14% соответственно) [64]. Часто причиной смерти больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ становится внезапная сердечная смерть [65].

Для ХСН характерно рассогласование процессов электромеханического сопряжения кардиомиоцитов, обусловленное нарушением функции саркоплазматического ретикулума (СР) и внутриклеточного обмена ионов Ca^{2+} . Эти изменения приводят к нарушению баланса внутриклеточного гомеостаза (поглощения-высвобождения) ионов кальция в клетках сердечной мышцы. Как оказалось, нарушение регуляции осцилляций внутриклеточного кальция предшествуют ухудшению механической работы сердца [66]. Кальций-транспортирующие системы СР имеют в своем составе ряд белков, осуществляющих связывание и транспорт этого иона внутри СР. Так, Ca^{2+} -АТФ-аза СР (SERCA2a) и фосфоламбан участвуют в процессах поглощения ионов кальция [67, 68], кальсеквестрин обеспечивает связывание Ca^{2+} внутри СР, а рианодиновые рецепторы,

являясь кальциевыми каналами, осуществляют их выброс [69, 70]. Роль риаинодиновых рецепторов *СР* в кардиомиоцитах противоположна Ca^{2+} -АТФ-азе и состоит в обеспечении акто-миозинового взаимодействия, а, следовательно, и сокращения кардиомиоцитов. Ремоделирование миокарда на фоне хронической коронарной недостаточности во многом влияет на состояние и функцию мембрансвязанных внутриклеточных систем, в том числе и кальций-транспортирующие белки *СР*.

Известны полиморфные варианты генов Ca^{2+} -АТФ-азы *ATP2A2*, риаинодиновых рецепторов *RYR2* и кальсеквестрина *CASQ2* [71]. Среди них описаны как ассоциированные с повышенным риском желудочковых аритмий, например, вариант rs3766871 гена *RYR2*, так и являющиеся протективными в плане внезапной сердечной смерти, например, вариант rs1860561 гена *ATP2A2*, кроме того, изменения в гене *CASQ2* (полиморфный вариант rs6684209) ассоциированы с селективным интерстициальным фиброзом в предсердном пейсмейкерном комплексе [72, 73]. Структурные особенности Ca^{2+} -транспортирующих белков и их функционирование, обусловливаемые полиморфной вариацией генов, могут определять риск прогрессирования ХСН. Следовательно, представляется важным изучить ассоциацию полиморфных вариантов rs1860561 гена Ca^{2+} -АТФазы (*ATP2A2*) и rs3766871 гена риаинодиновых рецепторов (*RYR2*) с тяжестью течения ХСН, а также полиморфный вариант rs6684209 гена *CASQ2* с развитием ФП и синдрома слабости синусового узла (ССУ).

Таким образом, целью данного фрагмента исследования явилось изучение молекулярно-генетических механизмов развития и прогрессирования ХСН, ИБС и нарушений ритма сердца (ФП) на фоне и без синдрома слабости синусового узла (СССУ), в том числе, на фоне коморбидной патологии (СД, депрессивные расстройства). Набор материала в рамках данной задачи идет третий год.

3.1 Прогностическое значение липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС с ХСН, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

Как известно, повышение уровня воспалительных биомаркеров ассоциируется с увеличением риска развития ССЗ [74], и в качестве одного из таких маркеров рассматривается ЛП-ФЛА2. Особенности ЛП-ФЛА2, привлекающими к ней внимание исследователей, являются специфичность в отношении сосудистого воспаления, минимальная биоизменчивость и стабильность при ишемии миокарда [54-58]. ЛП-ФЛА2 относится к семейству фосфолипаз А2, регулирующих метаболизм, прежде всего,

атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (до 80% функции семейства), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов (а) – оставшиеся 20% функций [54, 55, 75-77]. E. Raichlin и соавт. полагают, что по уровню концентрации ЛП-ФЛА₂ в крови можно судить об объёме атеросклеротических бляшек (АСБ) [54]. Известно, что у пациентов с атеросклерозом уровень ЛП-ФЛА₂ выше, чем у здоровых лиц, при этом фактически отсутствуют работы, оценивающие связь ЛП-ФЛА₂ с выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла [54, 75, 76, 78]. Показано, что повышенный уровень ЛП-ФЛА₂ ассоциируется с высоким риском смертности, при этом она наиболее высока у пациентов моложе 80 лет [55]. В проспективном 10-летнем исследовании The Malmo Diet and Cancer Study, оценивших пациентов с метаболическим синдромом без СД, относящихся к группе умеренного риска развития ССЗ, было показано, что повышенный уровень ЛП-ФЛА₂ ассоциирован с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и может быть рекомендован для их предикции [76].

В последнее время убедительно продемонстрирована роль ЛП-ФЛА₂ в качестве новой мишени и маркера эффективности для статинов [57, 58, 77]. В исследовании HPS (Heart Protection Study) [79] и JUPITER [58] оценивали массу и ферментативную активность ЛП-ФЛА₂, а также другие потенциальные биохимические маркеры до и на фоне приема гиполипидемических средств из группы статинов. Дизайн исследований предполагал их сравнение с приемом плацебо (слепой контроль) для более точного выявления потенциального влияния на ЛП-ФЛА₂ традиционных факторов риска. В проспективном трайле HPS приведены данные наблюдения за 19037 участниками при терапии симвастатином или плацебо, у 2531 из которых в течение 5 лет отмечено развитие первичных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС). Исследование JUPITER включало 17802 участника, у которых в течение среднего периода наблюдения 1,9 года при терапии розувастатином или плацебо зарегистрировано 393 первичных ССС. В конце периода наблюдения в обоих исследованиях была установлена статистически значимая взаимосвязь между ЛП-ФЛА₂ и частотой СС-осложнений. В обоих исследованиях установлено статистически значимое снижение массы и активности ЛП-ФЛА₂: в исследовании HPS - на 25%, в исследовании JUPITER – на 1/3. В обоих исследованиях среди участников, получавших плацебо, кумулятивная частота сердечно-сосудистых осложнений повысилась статистически значимо и пропорционально квартилям активности ЛП-ФЛА₂. Однако ЛП-ФЛА₂ не предсказывала степень риска и не отражала влияния на клинические исходы после корректировки по уровню ХС ЛПНП или

полной корректировки в отношении факторов риска [58]. Роль сывороточного уровня ЛП-ФЛА2 в предикции неблагоприятных коронарных событий для особой когорты больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших коронарную реваскуляризацию, в настоящее время не определена.

Целью данного фрагмента исследования явилось изучение роли ЛП-ФЛА2 в качестве предиктора развития неблагоприятных ССС после планового стентирования коронарных артерий у больных ИБС с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протоколы исследований по данному разделу работы одобрены Этическим комитетом НИИ кардиологии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта.

Набор клинического материала проводился в отделениях сердечной недостаточности и патологии миокарда (руководители – заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., проф. А.Т. Тепляков, д.м.н., проф. А.А. Гарганеева). В исследование включено 60 пациентов ИБС (47 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 48 до 78 лет, в среднем 61 год (48-74) с СД 2-го типа, госпитализированных в стационар с целью выполнения эндоваскулярной коронарной реваскуляризации миокарда посредством стентирования. Непосредственно перед стентированием коронарных артерий в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода определяли содержание белка ЛП-ФЛА2. На период включения в проспективное исследование все больные ИБС с СД 2-го типа находились в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена. На момент включения в исследование все больные получали базисную терапию – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, аспирин, клопидогрел, статины (аторвастатин 20 мг/сутки). Подавляющее большинство пациентов (92%) получали пероральную сахароснижающую терапию, включавшую бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины II и III генерации (глибенкламид, гликлазид, глимепирид).

За период 12-месячного проспективного наблюдения учитывались следующие кардиальные события: смерть от ССС, нефатальный ИМ, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), повторная коронарная реваскуляризация в связи с

рестенозированием первично имплантированного стента или стенозированием нативных коронарных артерий (КА), рецидивы стенокардии.

Уровень артериального давления (АД) оценивали общепринятым способом по методу Н.С. Короткова, ориентируясь на данные многократных «случайных» измерений. АД 1-й степени определяли как повышение систолического артериального давления (САД) в пределах 140-159 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) 90-99 мм рт. ст., 2-й степени - повышение САД в пределах 160-179 мм рт. ст. и ДАД в пределах 100-109 мм рт. ст., 3-й степени - повышение САД более 180 мм рт. ст. и ДАД более 110 мм рт. ст. [80]. Уровень АД оценивали общепринятым способом, по методу Н.С. Короткова, ориентируясь на данные многократных «случайных» измерений.

Оценку ФК стенокардии проводили по классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976).

Оценку ФК ХСН осуществляли согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964): I ФК – нет ограничений физической активности; II ФК – небольшое ограничение физической активности; III ФК – значительное ограничение физической активности; IV ФК – минимальное выполнение физической нагрузки вызывает дискомфорт. Объективизация ФК ХСН осуществлялась с помощью теста 6-минутной ходьбы. Пациенты, прошедшие за 6 минут от 426 до 550 метров, относились к I ФК ХСН (по NYHA), при дистанции ходьбы от 300 до 425 метров – к II ФК ХСН, от 150 до 300 метров – к III ФК ХСН, менее 150 метров - к IV ФК ХСН.

Диагноз СД 2-го типа устанавливали по общепринятым клинико-лабораторным критериям в соответствии с современной классификацией СД, предложенной Комитетом экспертов ВОЗ [81]. Состояние компенсации углеводного обмена оценивали по величине базальной и постпрандиальной (через 2 часа после еды) гликемии (ммоль/л) [82], и уровню гликированного гемоглобина.

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

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

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

камер сердца и толщину его стенок. Определялись следующие параметры: масса миокарда ЛЖ; размеры ЛЖ в систолу (КСР) и диастолу (КДР); толщина межжелудочковой перегородки (МЖП); толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ); конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объемы ЛЖ; ударный объем ЛЖ; фракция выброса ЛЖ (ФВ); фракция укорочения ЛЖ (ФУ); максимальная скорость трансмитрального диастолического потока в период позднего наполнения ЛЖ (V_a , м/с).

Объемы ЛЖ в систолу и диастолу определялись из верхушечного доступа в плоскости четырехкамерного сечения сердца на уровне створок митрального клапана с визуализацией выносящего тракта ЛЖ. Для вычисления объемов ЛЖ использовалась формула «площадь-длина». ФВ ЛЖ рассчитывалась через объемы ЛЖ по формуле: $ФВ = КСО/КДО * 100\%$ [83].

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, в г) и индекс ММЛЖ (в $г/м^2$) рассчитывали в М-режиме в конце диастолы по формуле: $ММЛЖ = 1,04 * [(толщина МЖП + толщина ЗСЛЖ + КДР ЛЖ)^3 - КДР ЛЖ^3] - 13,6$ г. Индекс ММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела пациента.

Селективная КГ и левая вентрикулография выполнялись по единой схеме на ангиографическом комплексе «Cardioscop-V» и компьютерной системе «Digitron-3НАС» фирмы «Siemens», Германия в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (зав. отделением – к.м.н. А.Е. Баев). В большинстве случаев КГ выполнялась трансфеморальным доступом по Сельдингеру.

Лабораторная диагностика включала определение стандартных лабораторных и биохимических показателей в клиничко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии (в.н.с. лаборатории - к.м.н. Т.Е. Сулова) на полуавтоматическом анализаторе фирмы “Labsystems” FP-900 (Финляндия). Все исследования выполняли при комнатной температуре. Забор крови осуществлялся утром натощак после 16-часового голодания. Исследование общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили энзиматическим колориметрическим методом с помощью стандартных наборов («BIOCON», Germany). Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда: $ХС ЛПНП = (ОХС - ХС ЛПВП) - (ТГ/2,2)$. Показатели липидного спектра выражали в ммоль/л.

Количественное определение уровня глюкозы проводили с помощью гексокиназного метода на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i «Thermo Scientific». Для этого использовалась негемолизированная сыворотка.

Уровень HbA1c оценивали с помощью иммунотурбидиметрического метода

наборами «DiaSys Diagnostic Systems» (Германия).

Для оценки степени резистентности к инсулину использовали модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) с определением индекса HOMA-IR.

Определение уровня ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ELISA). Использовали коммерческий набор фирмы Cloud-Clone Corp., (USA). Результаты измерения выражали в нг/мл. Иммуноферментное исследование проводили с использованием микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker ("Tecan Austria GmbH", Австрия).

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

Для оценки прогностического влияния факторов выполнили анализ соответствующих ROC (receiver operating characteristic)-кривых. На ROC-кривой определяли точку, соответствующую оптимальному соотношению чувствительности и специфичности. В зависимости от значения медианы (Me) количественных показателей строились кривые времени наступления неблагоприятных ССС (Каплана-Майера) с анализом значимости различий при помощи теста log-rank.

Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Ч. Спирмена (Spearman R).

Результаты и обсуждение

С целью выявления возможности ассоциации Лп-ФЛА2 с наступлением неблагоприятных ССС пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=30) с благоприятным течением патологии, у которых через 1 год наблюдения не выявлено ССС, 2-я группа (n=30) с неблагоприятным течением. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. По основным клинико-демографическим показателям статистически значимых различий между группами не выявлялось. Результаты исследования метаболического профиля и уровня ЛП-ФЛА2 группах больных представлены в таблице 3.1. В 1-й группе базальная гликемия у 24 (80%) пациентов в среднем составляла 5,7 (5,3-9,5) ммоль/л, постпрандиальная гликемия $9,7 \pm 2,6$ ммоль/л, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $6,05 \pm 0,9\%$. Иммунореактивный инсулин (ИРИ) только в 4 (13%) случаях превышал референсные значения ($24,9$ мЕг/мл) у остальных пациентов ИРИ

колебался в пределах нормальных величин $17,3 \pm 5,4$ мЕг/мл. Анализ липидного спектра крови выявил явное увеличение атерогенного ХС ЛПНП – 2,99 ммоль/л, в то время как антиатерогенный ХС ЛПВП (равный 1,13 ммоль/л) оказался в пределах нормальных значений. Уровень ЛП-ФЛА2 (656,6 нг/мл) в три раза превышал референсные значения.

Таблица 3.1 – Метаболический профиль больных ИБС с СД 2-го типа

Показатели	Референсные значения	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	p
ИРИ, мЕг, мл	2,6-24,9	$17,3 \pm 5,4$ (11,2-29,1)	$23,2 \pm 6,8$ (10,8-39,7)	0,00 1
НОМА-IR, у.е.	<2,77	$4,6 \pm 2,5$ (1,6-12,2)	$10,9 \pm 4,8$ (3,6-25,4)	0,00 5
Глюкоза базальная, ммоль/л	$\leq 6,1$	$5,7 \pm 1,4$ (5,3-9,5)	$6,4 \pm 2,1$ (4,8-15,5)	0,06
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	$\leq 7,8$	$9,7 \pm 2,6$ (6,1-16,6)	$10,45 \pm 2,7$ (6,0-16,6)	0,03
HbA1c, %	<6,5	$6,05 \pm 0,9$ (5,0-8,0)	$6,9 \pm 1,01$ (5,0-8,9)	0,5
ОХС, ммоль/л	<4,2	$4,98 \pm 1,4$ (3,2-8,1)	$6,1 \pm 1,4$ (2,95-9,9)	0,04
ТГ, ммоль/л	<1,7	$1,99 \pm 0,99$ (0,87-4,1)	$2,7 \pm 1,3$ (1,03-6,3)	0,06
ХС -ЛПНП, ммоль/л	<1,8	$2,99 \pm 1,11$ (1,67-5,39)	$3,4 \pm 1,2$ (1,19-5,9)	0,03
ХС- ЛПВП, ммоль/л	>1,2	$1,13 \pm 0,4$ (0,58-2,5)	$0,98 \pm 0,26$ (0,41-1,89)	0,05
ЛП-ФЛА2, нг/мл	>210	$656,6 \pm 151,2$ (361,2-983,8)	$1157,6 \pm 389,7$ (254,5-2012,5)	0,01

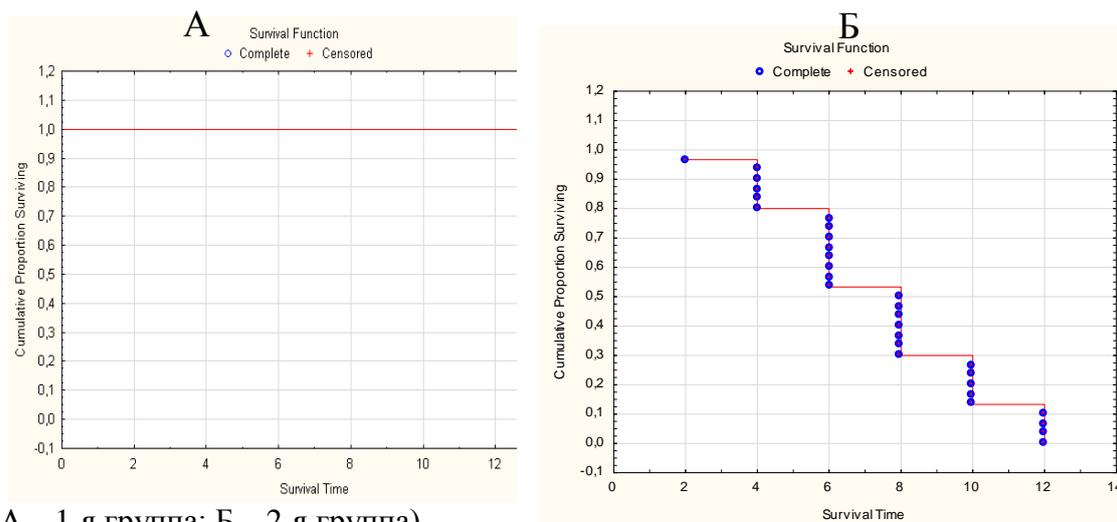
Примечание - ИРИ, мЕг/мл – иммунореактивный инсулин; HbA1c, % - гликированный гемоглобин; НОМА-IR – homeostasis assessment of Insulin resistance index; Лп-ФЛА2, нг/мл – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2.

Во 2-й группе неблагоприятному клиническому течению патологии соответствовало развитие гиперинсулинемии ($>24,9$ мЕг/мл) у 12 (40%) пациентов, составившей $23,2$ ($10,8-39,7$) мЕг/мл. Этому соответствовало повышение индекса тканевой инсулинорезистентности (НОМА-IR) до 10,5 у.е. и постпрандиальной гликемии до 10,45 ммоль/л. Повышенный уровень HbA1c диагностировался у 14 (47%) пациентов. Атерогенная дислипидемия оказалась в этой группе более выраженной по сравнению с 1-й группой. Во 2-й группе оказался повышенным уровень ЛП-ФЛА2 - $1157,6$ ($254,5 - 2012,5$) нг/мл, почти в 6 раз превышая ($p=0,005$) референсные значения и в 2 раза концентрацию ЛП-ФЛА2 в крови больных 1-й группы.

Неблагоприятных ССС в 1-й группе за период 12-месячного наблюдения не было зарегистрировано ни в одном из случаев. Во 2-й группе за этот период 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, у 30% - рестеноз стента и прогрессирование атеросклероза. Повторный ИМ развился у 3 (10%) обследованных, ОНМК – у 1 (3,3%) пациента. Повторная реваскуляризация в связи с рестенозированием стентов или прогрессированием атеросклероза выполнена у 21 (70%) пациента. На рисунке 3.1 представлен анализ частоты развития неблагоприятных ССС в течение года наблюдения после стентирования КА в зависимости от уровня ЛП-ФЛА2 (анализ по Каплану-Мейеру).

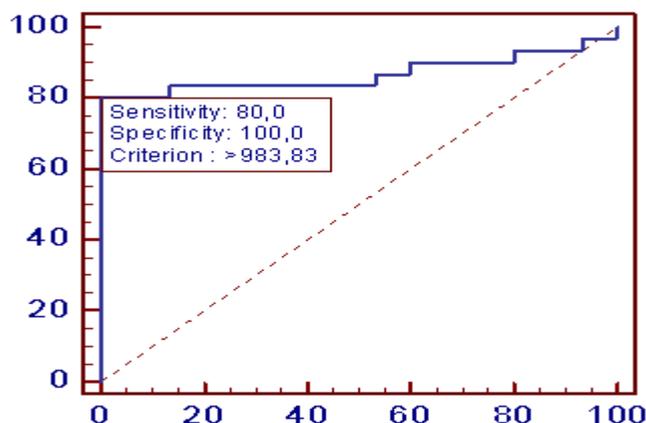
По данным ROC-анализа установлено, что «точкой отсечения» - cut off, характеризующей прогнозирование риска развития неблагоприятных ССС с чувствительностью данного критерия 80% при специфичности 100%, является плазменная концентрация ЛП-ФЛА2 983 нг/мл (рисунок 3.2).

Обнаружены корреляционные связи умеренной и средней силы между концентрацией ЛП-ФЛА2, с одной стороны, и уровнями ОХС ($r=0,45$; $p=0,0003$), ТГ ($r=0,35$; $p=0,005$), ХС ЛПНП ($r=0,52$; $p=0,001$), базальной глюкозы ($r=0,34$; $p=0,006$), НОМА-IR ($r=0,27$; $p=0,03$), с другой стороны, что свидетельствует о тесной взаимосвязи нарушений углеводного и липидного метаболизма у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа. При построении прогностической модели выявлена сравнительно слабая, но статистически значимая корреляция с рецидивами стенокардии ($r=0,25$; $p=0,05$), с летальным исходом ($r=0,2$; $p=0,05$) и мозговым инсультом ($r=0,33$; $p=0,05$); более выраженная корреляционная взаимосвязь прослеживалась с прогрессированием атеросклероза в нативных КА ($r=0,66$; $p=0,05$) и рестенозом стентов после проведенной эндоваскулярной реваскуляризации ($r=0,36$; $p=0,05$).



(А – 1-я группа; Б – 2-я группа).

Рисунок 3.1 – Анализ частоты развития неблагоприятных ССЗ в течение года наблюдения после стентирования КА в зависимости от уровня ЛП-ФЛА2



Определение чувствительности и специфичности ЛП-ФЛА2 для прогнозирования течения ИБС у пациентов с СД 2-го типа в течение года наблюдения после стентирования КА.

Рисунок 3.2 – ROC-анализ

У пациентов с благоприятным течением заболевания уровень маркера иммунного воспаления ЛП-ФЛА2 к концу наблюдения имел тенденцию к снижению, тогда как у пациентов с неблагоприятным течением, напротив, статистически значимо повышался ($p < 0,05$).

В научных работах, в которых делаются выводы о возможности использования ЛП-ФЛА2 в качестве фактора риска возникновения ССЗ и маркера нестабильности атеросклеротической бляшки уровни ЛП-ФЛА2 сравнивали у здоровых лиц и у пациентов с ИБС. Исследований, посвященных оценке роли ЛП-ФЛА2 в качестве предиктора

развития неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, в доступной литературе не обнаружено.

В нашем исследовании было установлено, что у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, концентрация ЛП-ФЛА2 существенно превышает значения аналогичного показателя у больных без нарушения обмена углеводов [77, 84]. В частности, мы показали, что уровень ЛП-ФЛА2 в группе пациентов с ХСН ишемической этиологии и неблагоприятным течением патологии составлял 1191,30 [648,31; 1357,02] нг/мл, и даже при благоприятном течении составлял 641,58 [556,79;747,42] нг/мл. По-видимому, это связано с тем, что в исследование включалась тяжелая когорта пациентов с ассоциацией ИБС и СД 2-го типа, имевших длительный стаж заболеваний и, следовательно, неспецифического воспаления, являющегося их патогенетической основой. Мы показали, что неблагоприятное течение ИБС, выражающееся в наступлении ССС в данной когорте пациентов, сопровождается повышенным (более 983 нг/мл) уровнем ЛП-ФЛА2.

Мы обнаружили взаимосвязь между концентрацией ЛП-ФЛА2, с одной стороны, и уровнями ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, базальной глюкозы, НОМА-IR, с другой стороны, что свидетельствует о единых патогенетических механизмах нарушений углеводного и липидного обменов у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа. Результаты корреляционного анализа нашего исследования согласуются с данными мировой литературы. Так, в крупном исследовании (Women's Health Study) ранее была показана тесная взаимосвязь ЛП-ФЛА2 и ХС ЛПНП ($r=0,51$) [85]. В других исследованиях получены либо аналогичные, но менее яркие результаты, либо взаимосвязь ЛП-ФЛА2 с показателями липидного состава крови (ХС ЛПНП, ОХС) отсутствует [55, 86]. Корреляцию уровня ЛП-ФЛА2 и ХС ЛПНП, как правило, объясняют тем фактом, что 80% циркулирующей в крови ЛП-ФЛА2 связано с ХС ЛПНП [87].

Таким образом, ЛП-ФЛА2 может рассматриваться в качестве независимого маркера прогноза ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, и рестенозирования стентов у данной категории больных в течение 12 месяцев после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации. Его использование в клинической практике позволит выделить приоритетную группу для диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых мероприятий, направленных на профилактику развития неблагоприятных ССС и предотвращение у этих пациентов высокой преждевременной смертности.

3.2 Влияние ассоциации полиморфизмов генов АПФ, СYP450, генов рецепторов тромбоцитов с неблагоприятным течением хронической ИБС у больных с депрессивными расстройствами

В последние десятилетия установлено взаимоотношающее влияние ИБС и депрессии, отмечается ухудшение прогноза у данной категории больных. Продолжаются поиски общей генетической основы депрессивных расстройств и коронарной болезни сердца.

И.А. Мелентьевым и соавт. [88] ранее были изучены клиническо-инструментальные и психометрические связи инсерционно/делеционного (I/D) полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных с нестабильной стенокардией (НС) и инфарктом миокарда (ИМ) в сравнении с практически здоровыми лицами. Авторами показано, что в группе ИБС аллель D и генотип DD гена АПФ встречались статистически значимо ($p < 0,05$) более часто, чем аллель I и генотипы ID и II гена АПФ в сравнении со здоровыми добровольцами. Установлены связи аллеля D и генотипа DD гена АПФ с предрасположенностью к ИМ и летальному исходу, а аллеля I и генотипов ID и II - с более благоприятным течением заболевания. При остром коронарном синдроме у больных с генотипом DD выявлялся значительно меньший временной интервал между первым ангинозным приступом и развитием ИМ, чем у носителей генотипов ID и II гена АПФ. Худшие параметры ремоделирования ЛЖ (по данным эхокардиографии) ассоциировались с генотипом DD. С другой стороны, психометрия показала, что больные с генотипом DD чаще ($p < 0,05$) имели повышенный уровень общей враждебности и поведенческий тип А, чем носители генотипов ID и II. Удлинение сроков госпитализации у больных ИМ с генотипом DD было взаимосвязано ($p < 0,05$) с выраженностью поведенческого типа А и различных компонентов враждебности.

Еще несколько исследователей [89]- [91] изучали вариации генов, регулирующих работу этих систем, и взаимодействия этих генов предрасположенности с другими факторами риска ИБС. За последние десять лет ID полиморфизм 287-VP Alu-элементов в интроне 16 гена АПФ был широко исследован в спектре сердечно-сосудистых фенотипов. Большинство исследований показали положительную связь между генотипом DD и повышенным риском развития ИМ, в то время как результаты при АГ, гипертрофии ЛЖ и кардиомиопатии являются разнородными.

В. Bondy и соавт. [89, 90] сообщают о двух генах, которые одновременно представляются связанными с депрессией и увеличивают риск ИМ. Так, С.К. Naber и соавт. [91] продемонстрировали тесную взаимосвязь аллелей гена АПФ D и гена белка

Gβ3 T825-аллеля в группе из 585 пациентов с ИБС с предшествующим ИМ и без него. Риск ИМ, связанный с T825 аллелем, не был увеличен у носителей генотипа АПФ II, но оказался значительно повышенным у носителей генотипа ID АПФ, а в дальнейшем риск увеличивался у пациентов с генотипом АПФ DD. Самое высокое отношение шансов было найдено у гомозигот обоих аллелей генов. Было обнаружено значительное увеличение Gβ3 T-аллеля, и крайний разброс распределения генотипов полиморфизма ID АПФ с уменьшением генотипов II в группе пациентов. Эффект комбинации АПФ и Gβ3 генотипов у носителей аллеля АПФ D (ID и DD) и Gβ3 TT-гомозигот в виде ID-DD-TT носителей показал более чем пятикратное увеличение риска развития большой депрессии [89]. Частота аллеля D и генотипа DD была увеличена у японских пациентов с аффективными расстройствами, в то время как исследование 169 немецких пациентов в сравнении с контрольной группой не обнаружило существенной связи депрессии и полиморфизма гена АПФ [92]. Генотип ACE ID как идентификатор коморбидности нуждается в изучении механизма его возможного влияния на активность фермента АПФ.

В ряде исследований было обнаружено, что носители аллеля 1565C полиморфизма T1565C гена интегрин бета 3 (ITGB3) отличаются низким порогом активации тромбоцитов и повышенным риском ИМ [93].

Задачей данного фрагмента было сравнительное исследование ассоциаций полиморфизмов генов АПФ, CYP450, генов рецепторов тромбоцитов с неблагоприятным течением хронической ИБС, коморбидной с депрессией, и хронической ИБС без депрессии после эндоваскулярной реваскуляризации и определение механизмов резистентности к аспирину и клопидогрелу.

Материалы и методы

Набор клинического материала в исследование данному фрагменту работы, спланированного по типу «случай-контроль», проводился в отделении реабилитации больных ССЗ (руководитель – д.м.н., проф. А.Н. Репин). С 2011 г. в исследование включено 200 больных хронической ИБС (стенокардия напряжения II-IV ФК), у половины из них ИБС сочеталась с депрессивным расстройством. Сформирована база данных.

Оценку клинического состояния больных ИБС проводили на основании жалоб, данных анамнеза, результатов объективного осмотра, инструментального исследования и лабораторной диагностики. Критериями включения были: хроническая ИБС, информированное согласие пациента, процедура стентирования КА давностью не менее 3

месяцев, стандартная антиангинальная и двойная антиагрегантная терапия, включающая препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрел.

В исследование не включали пациентов при наличии: ИМ менее 6 месяцев до начала исследования или острого коронарного синдрома в период пребывания в стационаре, декомпенсированной ХСН, тяжелой сопутствующей патологии, отказа больного от участия в исследовании.

При поступлении больные были дополнительно тестированы с использованием «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» и шкалы депрессии Бека. При подозрении на депрессию ее диагноз верифицировался психиатром, в последующем проводилось совместное наблюдение и лечение с психиатрами (модель биопсихосоциальной реабилитации).

Определяли эффективность эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, течение ИБС, полиморфизм генов АПФ и НРА-1 и агрегационную активность тромбоцитов в выборке пациентов, принимающих клопидогрел и препараты АСК после стентирования КА.

Полиморфизм генов АПФ и гена НРА-1 определяли с помощью аллель-специфичной ПЦР с использованием праймеров НПФ «Литех» (Москва) и амплификатора T100 (Bio-Rad, США) и дальнейшей электрофоретической детекцией в 3%-м агарозном геле с бромидом этидия.

Функциональную активность тромбоцитов на фоне приема клопидогрела (75 мг) и АСК (75-100 мг) определяли методом оптической агрегометрии с использованием оригинальных реактивов на приборе AggRAM™ (Helena Laboratories, Великобритания). В качестве индукторов агрегации были использованы аденозиндифосфат (АДФ) в концентрациях 2,5 и 5,0 мкмоль, а также эпинефрин (адреналин) в концентрации 0,2 мкмоль. За 0% агрегации принимали оптическую плотность обогащенной тромбоцитами плазмы, за 100% агрегации – бедной тромбоцитами плазмы. Лабораторная резистентность диагностировалась, если степень агрегации превышала 68%. При агрегации в пределах от 45 до 68% делали заключение о сниженной эффективности препарата. Степень агрегации менее 45% считалась показателем нормальной эффективности антиагрегантной терапии.

Результаты

У больных ИБС с депрессией, получающих аспирин, при добавлении к лечению клопидогреля в стандартных дозах подавление активности тромбоцитов происходило менее эффективно, чем у больных ИБС без психических расстройств. У больных ИБС с

депрессией повышенная активность тромбоцитов и резистентность к антиагрегантам достигала 32%.

При проведении генетических исследований обнаружено, что резистентность к клопидогрелю у больных ИБС с депрессией взаимосвязана с носительством аллеля DD гена HPA1 ($r=0,3$; $p<0,05$). У курящих больных ИБС с депрессией чаще обнаруживалось носительство аллеля CC гена HPA1 ($r=0,89$; $p<0,05$), при этом носительство аллеля CC гена HPA1 было ассоциировано с повышением коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов ($r=0,41$; $p<0,05$). Таким образом, первые обнаруженные изменения свидетельствуют о неблагоприятном влиянии депрессии на эффективность дезагрегантной терапии у больных ИБС, что может быть связано с носительством аллелей гена HPA1 (генов рецепторов тромбоцитов). Подобные изменения могут оказать неблагоприятное влияние на прогноз при стандартной дезагрегантной терапии, применяемой после стентирования магистральных коронарных артерий у больных со стабильным течением ИБС, что требует дальнейшего изучения.

Результаты являются предварительными, изучение молекулярно-генетическим основ коморбидности депрессивных расстройств и ИБС будет продолжена. Целью дальнейших исследований будет оценка в сравнительном аспекте встречаемости некоторых генов-кандидатов (гена рецептора 2С серотонина HNR2C; гена интегрина бета-3 ITGB3; гена ангиотензинпревращающего фермента ACE), уровень кортизола и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) в случае коморбидности аффективных расстройств и хронической ИБС и их влияние на прогноз.

3.3 Генетические аспекты структурных нарушений сердца и ишемической дисфункции миокарда. Предикторы прогрессирования ХСН и отдаленного прогноза больных с ХСН

Благодаря успешному развитию методов молекулярной биологии, ускоривших исследования в области генетики, в последние годы появились работы, посвященные изучению роли генетических факторов в инициации и прогрессировании ХСН [94, 95]. Этому способствовало создание концепции фенотипической модуляции, суть которой заключается в наличии у клеток способности к изменению своего фенотипа и, соответственно, функции в пределах одной и той же ткани [96, 97].

Учитывая тот факт, что в основе ХСН часто лежит программируемая гибель клеток миокарда – апоптоз, изучение генов, влияющих на терминацию процесса, находится в фокусе активного изучения. В настоящее время известно значительное число генов

апоптоза, продукты которых способны как сокращать продолжительность жизни кардиомиоцитов, так и оказывать защитное действие (антиапоптозные гены). Не исключено, что нарушение равновесия между ними может служить патогенетическим фактором, способствующим развитию и прогрессированию ХСН. При исследовании генов апоптоза у многих из них выявлен структурный полиморфизм ДНК, что, как полагают, является проявлением процесса нормальной наследственной изменчивости. В то же время изучение патогенетической взаимосвязи между полиморфизмами генов апоптоза и развитием ХСН еще только начинается. В качестве групп генов, которые могут быть задействованы в развитии апоптоза, особый интерес вызывают гены антиоксидантных ферментов, суперсемейства глутатион-S-трансфераз и матриксных металлопротеиназ.

Гены антиоксидантных ферментов. Антиоксидантные ферменты являются основной защитой организма от окислительного стресса. В свою очередь активность ферментов и их количество в плазме крови могут быть генетически обусловленными. На сегодняшний день установлены полиморфные варианты генов SOD2 и SOD3, отвечающих за функцию супероксид-дисмутаза, а также для гена SOD1, определяющего Cu-Zn-SOD полиморфизм [98, 99]. Так, в кодирующем участке гена SOD2 обнаружена однонуклеотидная замена (остатки T или C), определяющая полиморфизм белка (остатки аминокислот Ala или Val) [100]. Для гена SOD3, кодирующего внеклеточную SOD, выявлено несколько полиморфизмов. Наиболее изучен полиморфизм C760G (R213G) гена SOD3. Данная замена приводит к структурным изменениям в гепарин-связывающем домене внеклеточной SOD, ослаблению связи фермента с поверхностью эндотелиальных клеток и повышению плазменного уровня SOD до 10-30 раз у гомозигот по аллелю 760G по сравнению с носителями генотипа 760CC [101]. Имеются сведения о том, что носительство варианта 760G приводит к снижению внеклеточной SOD на поверхности эндотелиоцитов, ослаблению его антиоксидантной защиты и повышению риска ишемической болезни сердца [102]. Вместе с тем работ, направленных на поиск ассоциативных связей генных полиморфизмов SOD с инициацией и прогрессированием ХСН, не проводилось.

Гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз – GSTT1, GSTM1 и GSTP1 характеризуются значительным популяционным полиморфизмом. Наличие в организме человека функционально ослабленных вариантов снижает антиоксидантную защиту, повышает восприимчивость организма к повреждающим воздействиям и, как следствие, к увеличению риска развития некоторых заболеваний. Так, ген GSTP1 кодирует аминокислотную последовательность фермента глутатион-S-трансферазы, содержащуюся

в эритроцитах, и участвует в метаболизме ксенобиотиков посредством присоединения глутатиона к субстратам. Полиморфизм с.313A>G гена GSTP1 связан с заменой нуклеотида аденина (A) на гуанин (G), что приводит к изменению аминокислотной последовательности в пептидной цепи молекулы белка, вызывая снижение ферментативной активности и, следовательно, повышение содержания в организме токсичных веществ [103].

В работе Ю.А. Шуваловой и соавт. (2010) изучалась связь генотипа полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 с активностью свободно-радикальных процессов у больных с документированной ИБС [104]. Оказалось, что у носителей минорного аллеля активность эритроцитарной глутатионпероксидазы ниже на 17% по сравнению с гомозиготами по дикому аллелю, содержание липопероксидов и малонового диальдегида в ЛПНП существенно выше (на 74 и 27% соответственно). На основании этого было сделано заключение о том, что носительство минорного аллеля полиморфизма Pro198Leu гена GPX1 ассоциировано с большей выраженностью свободно-радикальных процессов. Также было показано, что аллель T полиморфизма Pro198 Leu (C>T) гена GPX1, определяющий наличие аминокислоты лейцина в этой позиции, повышает риск развития ИБС, раннего ИМ и ранней смерти [105].

Генный полиморфизм матриксных металлопротеиназ (ММП). Особенностью подсемейства стромелизинов, ярким представителем которого является ММП-3, считается их способность разрушать широкий спектр компонентов внеклеточного матрикса, включая протеогликаны, ламинин, фибронектин и некоторые типы коллагена. Достаточно интересным является факт полиморфизма генов ММП-3, ММП-9, ММП-12, связанный с восприимчивостью к ССЗ, атеросклерозу артерий, ИМ, аневризме аорты. Эти наблюдения указывают на то, что у пациентов на уровне транскрипции протеиназ уже имеются различия, определяющие изменения в процессах заживления, ремоделирования, формировании осложненной атеросклеротической бляшки [106, 107].

Полиморфизм гена ММП-3 был идентифицирован в 1171 положении от начала транскрипции. В исследованиях *in vitro* показано, что в культуре фибробластов и клетках сосудистого эпителия 5A аллель гена характеризуется более высокой активностью в сравнении с аллелем 6A [108]. Японские ученые, занимаясь доказательством этой гипотезы, установили, что носительство генотипа 5A/5A у женщин этой страны ассоциировано с развитием ИМ [109]. При изучении 5A/6A полиморфизма ММП-3 гена у пациентов с каротидным атеротромбозом была показана ассоциация 6A аллеля с выраженностью атеротромботического процесса. Исследование 5A аллеля ММП-3 гена

установило, что его носительство предрасполагает к развитию острого коронарного синдрома, что, возможно, связано с участием ММП-3 в разрушении атеросклеротической бляшки вследствие активации протеолиза [110]. Носительство гомозиготного варианта генотипа 5A/5A представлено у 12% общего населения и ассоциируется с повышенным риском развития ИМ [111]. Гомозиготный по 6A аллели ген из-за уменьшенной транскрипции связан с более низкой активностью ММП-3 в стенке артерий. При исследовании гомозиготного генотипа ММП-3 по 6 аллели (6A/6A) установлено, что он является маркером высокого риска развития стеноза внутренней сонной артерии. Позднее выяснилось, что этот генотип является слабым генетическим фактором риска развития ИМ и встречается у 25-30% населения [107, 110]. В дополнение к этим результатам другие независимые исследования подтвердили, что прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов не столь характерно для пациентов с генотипом 6A/6A [107, 111]. Полиморфный вариант генотипа 5A/6A определяет регулирование уровня ММП-3, представляя собой оптимальный вариант генотипа ММП-3 [112].

Генные полиморфизмы тромбоцитарных мембранных гликопротеинов. В различных европейских популяциях носительство аллеля 434T наблюдается у 10-15% жителей. По результатам ряда исследований, носительство данного генотипа ассоциировано с высоким риском развития острого ИМ и ишемического инсульта, особенно у лиц молодого возраста или/и с отягощенным семейным анамнезом артериального тромбоза [113]. D. Ardissino et al. (1999) проводили исследование по изучению влияния полиморфного варианта Thr145Met гена GP1BA с риском развития ИМ в молодом возрасте. В работу было включено 200 пациентов в возрасте до 45 лет (185 мужчин и 15 женщин), поступивших в отделения кардиореанимации нескольких клиник Италии по поводу ИМ. Группу контроля составили 200 здоровых лиц. По результатам работы данных за ассоциацию изучаемого полиморфизма с риском ИМ выявлено не было [114]. В то же время, по данным литературы, работ, связанных с изучением ассоциации данного полиморфизма с риском развития ХСН, не проводилось.

Имеющиеся данные клинико-генетических исследований о полиморфизмах кандидатных генов, ответственных за развитие такой мультифакториальной патологии, как ИБС, ишемической дисфункции миокарда, ишемического ремоделирования сердца, коронарной и сердечной недостаточности, противоречивы. Не изучена прогностическая ценность установленных полиморфных маркеров генов структурных белков и апоптоза у больных ХСН, развившейся на фоне ишемического и/или постинфарктного

ремоделирования миокарда. Эти сложные в теоретическом и практическом отношении вопросы отражают перспективность и актуальность исследований в данном направлении.

Целью данного фрагмента исследования явилась оценка ассоциации генетических полиморфизмов генов каспазы-8, генов антиоксидантной системы, интерлейкина-6, матриксной металлопротеиназы 3, тромбоцитарного гликопротеина-1ВА с течением ХСН и выделение ключевых генетических детерминант, определяющих развитие ишемической дисфункции и структурных нарушений миокарда с целью идентификации ранних предикторов прогрессирования ХСН и отдаленного прогноза заболевания.

Материалы и методы

В протокол исследования по данному фрагменту работы включено 277 больных ИБС с ишемической дисфункцией ЛЖ, ассоциированной с ХСН II-IV ФК по NYHA в возрасте от 42 до 69 лет. Группу контроля составили 136 человек, из них 63 мужчины и 73 женщины в возрасте от 45 до 65 лет без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний, обследованных на базе НИИ кардиологии (Томск) и НИИ гигиены (Новосибирск) и этнически соответствующих исследуемой популяции (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Клинико-демографическая характеристика исследованных групп

Показатели	ХСН II-IV ФК		Контрольная группа	
	n=277, абс.	%	n=136, абс.	%
Возраст, лет (M±m)	59,2±7,7		53,6±4,8	
Мужчины/Женщины	182/95	65,7/34,3*	63/73	46,3/53,7
ХСН (по NYHA): II ФК / III ФК / IV ФК	112 / 101 / 64	40,4 / 36,5 / 23,1	-	-
Стенокардия напряжения: II ФК / III ФК / IV ФК	88 / 106 / 68	31,8 / 38,3 / 24,5	-	-
Безболевая ишемия миокарда ЛЖ	12	4,3	-	-
Перенесенный ИМ	231	83,4	-	-
Аневризма ЛЖ	53	19,1	-	-

Продолжение таблицы 3.2				
КШ в анамнезе	81	29,2	-	-
Стентирование КА в анамнезе	115	41,5	-	-
Нарушение ритма сердца	110	39,7	-	-
Артериальная гипертензия	277	100	-	-
ОХС, ммоль/л	5,4±1,2		5,1±1,1	
Поражение периферических артерий	188	67,9	-	
Перенесенный мозговой инсульт	30	10,8	-	
НТГ	5	1,8	-	
Ожирение	26	9,4	12	8,8
Курение	145	52,3	76	55,9
Стаж курения, лет	26,1±8,2		23,4±9,8	
Отягощенный семейный анамнез	178	64,3	92	67,4

Примечание - НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; * – статистическая значимость отличий от показателя группы контроля, $p < 0,01$.

Критерием включения пациента в исследование являлось наличие признаков ХСН II-IV ФК по NYHA. При определении диагноза ХСН использовали клинические критерии согласно «Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016)» [115]. Причиной ХСН у всех пациентов была ИБС в сочетании с АГ. При этом в анамнез 231 пациента (83,4%) указано на перенесенный ИМ давностью более 6 месяцев.

Критериями исключения были: 1) значимые поражения клапанного аппарата сердца: митральная регургитация более чем II степени; трикуспидальная регургитация более чем II степени; аортальный стеноз с трансортальным градиентом давления более 25 мм рт. ст.; аортальная недостаточность более чем I степени; 2) кардиомиопатия (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная); 3) менее 6 месяцев после острых коронарных событий, эпизодов ТЭЛА, острого нарушения мозгового кровообращения; 4)

острые воспалительные и хронические заболевания в фазе обострения и неполной ремиссии; 5) онкологические заболевания и болезни крови; 6) СД 1 и 2-го типа в стадии декомпенсации; 7) заболевания щитовидной железы; 8) тяжелая печеночная и почечная недостаточность; 9) данные на плохую переносимость используемых лекарственных препаратов; 10) клинически выраженные нарушения функции дыхания; 11) хронический алкоголизм, психические расстройства.

Обследование пациентов проводили при поступлении в клинику (1-я точка) и через 12 месяцев проспективного наблюдения (2-я точка). В течение всего периода исследования осуществлялось клиническое наблюдение больных, при этом оценивались качество жизни пациентов, состояние гемодинамики, частота нарастания симптомов и признаков ХСН, частота госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН, показатели эхокардиографии (ЭхоКГ). Помимо стандартной схемы обследования в группе пациентов проводилось генетическое обследование: типирование аллелей гена апоптоза (каспаза 8), антиоксидантной системы (глутатионпероксидаза (GPX1), супероксиддисмутаза (SOD), глутатион-S-трансферазы (GSTP1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), матриксной металлопротеиназы 3 (ММП), тромбоцитарного гликопротеина-1ВА (GP1BA).

Все больные основной группы с момента поступления в стационар получали стандартную базисную терапию, соответствующую «Рекомендациям ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016)»: ингибиторы АПФ / антагонисты рецепторов к ангиотензину II, диуретики, β -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов к альдостерону, сердечные гликозиды, статины, антиагреганты, антикоагулянты, нитраты, антиаритмики.

В группе контроля однократно проводили клиническое обследование, общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, R-графию органов грудной клетки, а также забор генетического материала с последующим типированием аллелей генов каспазы 8, GPX1, SOD, GSTP1, ИЛ-6, ММП, GP1BA.

Исследование полиморфизмов генов. Исследование полиморфизмов генов осуществляли в лаборатории фармакогеномики под руководством зав. лаб. к.б.н. М.Л. Филипенко в Институте химической биологии и фундаментальной медицины г. Новосибирска (ИХБФМ СО РАН). В работе были использованы реактивы: Tween 20 («Serva», USA), SDS, Tris-base (ICN, USA), акриламид (ICN, USA), N,N- метилен бисакриламид (ICN, USA), ПСА (Sigma), ТЭМЕД (Reanal). Ферменты: Таq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Все остальные реактивы (KCl, MgCl₂, (NH₄)₂SO₄, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl) были отечественного производства.

Дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTP) и олигонуклеотидные праймеры были синтезированы в ИХБФМ СО РАН.

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

Исследовались полиморфизмы генов модификаторов, характеризующих систему каспаз, металлопротеиназ, цитокинов, антиоксидантной защиты, тромбоцитарного гликопротеина-1ВА в группе наблюдаемых больных и в группе контроля. Материалом для молекулярно-генетического исследования полиморфизмов послужили образцы ДНК, выделенной из клеток буккального эпителия методом фенольно-хлороформной экстракции (Т. Маниатис и соавт., 1984).

Генотипирование однонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Методы генотипирования однонуклеотидных замен в генах GP1ВА, каспазы-8, GPX1, SOD, GSTP1 разработаны с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК (таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования в режиме реального времени методом конкурирующих TaqMan-зондов

Локус	Праймеры	Зонды
GP1BA (T145M)	5'- GAAAGGCAATGAGCTGAAGAC-3'	5'- FAM- CTCCTGATGCCCACACC -BHQ-3'
	5'- GATTCTCCAGCCCATTTCAG-3'	5'- R6G - CTCCTGACGCCCACACC -BHQ-3'
Каспаза 8 (-652(6 N)/D)	U 5'- AGACTTTTTTCCTAGGCTTATAAAG C-3'	Del 5'ROX- CTCTGCCAAGCTGCGTGACCTT- BHQ-3'
	R 5'- CACTGAGACGTTAAGTAACTTGC- 3'	5' R6G -- CTCTGCCACTTACTAGCTGCGT - BHQ-3'
Каспаза 8 (D302H)	U 5'- CCACGACCTTTGAAGAGCTTC-3'	5' FAM - AAGCCCCACGATGACTGCA-3'
	R 5'- TТАCTGТАGТCCATGAGTTGGTAG -3'	5' Cy-5- AAGCCCCACCATGACTGCA-3'
MnSOD (Ala16V al)	5'-CTGTGCTTTCTCGTCTTCAG-3'	5'-R6G-CTGGCTCCGGT <u>T</u> TTGGGG- FQ-3'
	5'-CGTTGATGTGAGGTTCCAG-3'	5'-FAM- CTGGCTCCGGC <u>T</u> TTGGGG-RTQ-3'
GPX1 (Pro198 Leu)	5'-GCTTCCAGACCATTGACATC-3'	5'-R6G- CTCAAGGGCTCAGCTGTGC- BHQ2-3'
	5'- CGAGGTGGTATTTTCTGTAAGATC -3'	5'-FAM- CTCAAGGGCCAGCTGTGC- BHQ2-3'
GSTP1 (A313G)	5'- GATGCTCACATAGTTGGTGТАG-3'	5'R6G- CTGCAAATACG <u>T</u> CTCCCTCAT- BHQ2-3'
	5'-GGTGGACATGGTGAATGAC-3'	5'-FAM- CTGCAAATAC <u>A</u> TCTCCCTCAT- BHQ2-3'

Основным параметром, который мы учитывали для каждой из реакций, являлось соотношение значений флюоресценции (relative fluorescence unit, или RFU) в диапазонах эмиссии красителей FAM и R6G. Для генотипа C/C(GP1BA) интенсивность флюоресценции увеличивалась преимущественно в диапазоне FAM, при генотипе T/T (GP1BA) интенсивность флюоресценции увеличивалась преимущественно в диапазоне R6G, при гетерозиготном генотипе интенсивность флюоресценции увеличивалась в обоих диапазонах.

При оптимизации условий амплификации варьировали соотношение концентраций зондов, температуру отжига праймеров, состав амплификационного буфера. Достоверность генотипирования подтверждалась секвенированием. Важным критерием

достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившаяся на основе показателей интенсивности флюоресценции (в относительных единицах флюоресценции - RFU).

Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ Taqman-зондов, конъюгированных с FAM или R6G; 200 мкМ-е dNTP, амплификационный буфер термостабильную Taq-полимеразу – 0,5 ед. акт. / реакц. ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °С; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96 °С-8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60 °С-35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флюоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флюоресценции флюорофоров FAM и R6G).

Аллель-специфичная амплификация в режиме Real-time с использованием красителя SYBR Green I для индукции флюоресценции. Для анализа аллельных полиморфных вариантов генов ММП-3, ИЛ-6 данным методом используют две пары праймеров (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования аллель-специфичной амплификацией в режиме Real-time с использованием красителя SYBR Green I для индукции флюоресценции

Локус	Праймер общий	Праймеры специфичные	Температура отжига	Расчетная температура плавления продукта ПЦР
IL-6 (C-174G)	5'-GTGCATGACTTCAGCTTACTC-3'	5'-AATGTGACGTCCTTTAGCATG-3'	64	82
		5'-AATGTGACGTCCTTTAGCATC-3'		
MMP3 (-1171 5A/6A)	5'-GGATTACAGACATGGGTCACG-3'	5'-ATCAGGACAAGACATGGTTTTTC-3'	63	83
		5'-ATCAGGACAAGACATGGTTTTTC-3'		

Один из праймеров в паре является общим, два других отличаются 3'-концевым нуклеотидом таким образом, что один из праймеров комплементарен последовательности ДНК дикого типа, другой – последовательности, содержащей однонуклеотидную замену. Каждый образец амплифицируется с использованием обеих пар праймеров. При полной

комплементарности матрицы и праймера реакция амплификации будет идти с бóльшей эффективностью, чем в случае наличия неспаренного нуклеотида на 3'-конце праймера. Детекция результатов ПЦР проводится в режиме реального времени. Для этого в реакционную смесь добавляется флуоресцентный краситель SYBR Green I. SYBR Green I представляет собой интеркалирующий краситель, который флюоресцирует приблизительно в 200 раз интенсивнее, если связан с двуцепочечной молекулой ДНК. Продуктом ПЦР является двуцепочечный ДНК-фрагмент. Таким образом, интенсивность флуоресцентного сигнала будет прямо пропорциональна количеству образующегося продукта.

Результаты и обсуждение

Клинико-демографическая характеристика больных в зависимости от тяжести ХСН представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Показатели	ХСН по NYHA		
	1-я группа, II ФК (n=112)	2-я группа, III ФК (n=101)	3-я группа, IV ФК (n=64)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Возраст, лет (M±m)	56,4±5,0	57,4±4,6	61,2±5,3
Мужчины/Женщины	71 (63,4) / 41 (36,6)	67 (66,3) / 34 (33,6)	44 (68,8) / 20 (31,2)
Стенокардия напряжения:			
II ФК	77 (68,7)	11 (10,9)	-
III ФК	28 (25,0)	55 (54,5)	26 (40,6)
IV ФК	-	31 (30,7)	37 (57,8)
Безболевая ишемия миокарда ЛЖ	7 (6,3)	4 (3,9)	1 (1,6)
ПИКС	83 (74,1)	89 (88,1)	59 (92,2)
Постинфарктная аневризма ЛЖ	8 (7,1)	24 (23,8)	21 (32,8)
Пациенты, перенесшие КШ	28 (25,0)	31 (30,7)	22 (34,4)
Пациенты, перенесшие стентирование	43 (38,4)	46 (45,5)	26 (40,6)
Нарушение ритма сердца	32 (28,6)	35 (34,7)	43 (67,2)
Артериальная гипертензия	112 (100)	101 (100)	64 (100)
Общий холестерин, ммоль/л	5,4±1,0	5,6±0,8	4,7±0,7
Поражение периферических артерий	67 (59,8)	72 (71,3)	49 (76,6)
Перенесенный мозговой инсульт	5 (4,7)	14 (13,9)	11 (17,2)

Продолжение таблицы 3.5			
Нарушение толерантности к углеводам	4 (3,6)	1 (1,0)	0
Курение	58 (51,8)	55 (54,5)	32 (50,0)
Отягощенный семейный анамнез	72 (64,3)	63 (62,4)	43 (67,2)

По представленным клинико-демографическим характеристикам исследуемые группы были сопоставимы. Показатели структурно-функционального состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ представлена в таблице 3.6. Анализ структурно-функционального состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ показал выраженную тенденцию к нарастанию ишемического и / или постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ по мере увеличения ФК ХСН, в связи с чем КДР во 2-й группе ($58,2 \pm 1,9$ мм) и в особенности в 3-й группе ($61,4 \pm 3,5$ мм) превышал (на 5,8 и 11,6% соответственно) норму (до 55,0 мм). Наряду с этим прослеживалось явное снижение инотропной функции ЛЖ, в особенности в 3-й группе, в связи с чем ФВ ЛЖ оказалась существенно сниженной ($35,9 \pm 3,9\%$) по сравнению с 1-й группой ($48,2 \pm 5,1\%$, $p < 0,01$). Этим нарушениям сопутствовала явная гипертрофия ЛЖ, прежде всего, во 2 и 3-й группах и, как следствие этого, - диастолическая дисфункция ЛЖ как во 2-й, так и в 3-й группах.

Таблица 3.6 – Характеристика показателей ЭхоКГ в группах больных ИБС, ассоциированной с ХСН ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа, II ФК (n=112)	2-я группа, III ФК (n=101)	3-я группа, IV ФК (n=64)
КДР, мм	$54,7 \pm 2,1\#$	$58,2 \pm 1,9$	$61,4 \pm 3,5$
КСР, мм	$33,2 \pm 2,2^{**}\#\#$	$40,7 \pm 3,4$	$42,4 \pm 4,2$
ФУ, %	$32,7 \pm 3,5$	$27,3 \pm 2,3$	$26,3 \pm 3,1$
ФВЛЖ, %	$48,2 \pm 5,1\#\#$	$39,9 \pm 4,3$	$35,9 \pm 3,9$
ЛП, мм	$43,4 \pm 2,7^{**}\#\#$	$51,4 \pm 3,3$	$53,9 \pm 4,2$
МЖП, мм	$12,1 \pm 1,2$	$13,6 \pm 2,1$	$14,2 \pm 2,3$
ЗСЛЖ, мм	$11,2 \pm 1,7$	$14,3 \pm 2,2$	$13,2 \pm 1,2$

Примечание - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – статистическая значимость различий 1-й группы по сравнению со 2-й группой; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ – по сравнению с 3-й группой.

В основной группе и группе контроля изучены полиморфизмы С-174G гена ИЛ-6, -652(6N)I/D и D302N гена каспазы-8, генов антиоксидантной системы (Pro198Leu гена GPX1, Ala16Val гена MnSOD, A313G гена GSTP1), 1171 5A/6A гена матриксной

металлопротеиназы 3 (ММП-3), тромбоцитарного гликопротеина-1ВА (Т145М гена GP1BA).

Ген ИЛ-6 находится на коротком плече 7-й хромосомы и состоит из 5 экзонов и 4 интронов [116, 117]. У здоровых носителей генотипа G/G полиморфного локуса С-174G (rs1800795) гена ИЛ-6 обнаружен повышенный уровень экспрессии цитокина по сравнению с носителями генотипа С/С ($5,8 \pm 0,3$ пг/мл и $4,9 \pm 0,2$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$, рисунок 3.3).

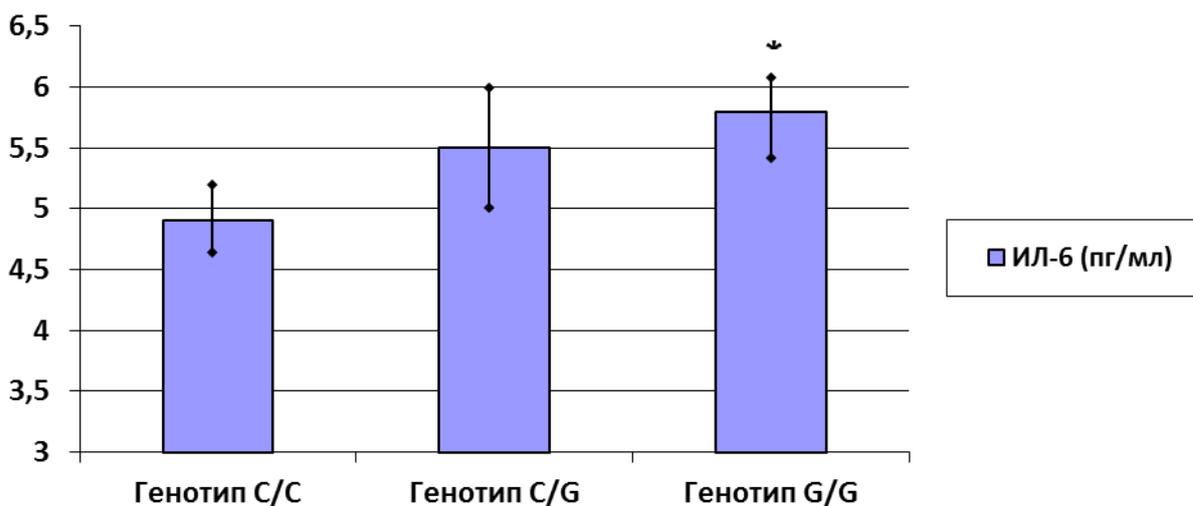


Рисунок 3.3 – Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови в группе контроля в зависимости от генотипа полиморфного локуса С-174G гена ИЛ-6. *- статистическая значимость различий по сравнению с генотипом С/С, $p < 0,05$

У здоровых людей, имевших генотип С/Г, выработка ИЛ-6 ($5,5 \pm 0,5$ пг/мл) значимо не отличалась от носителей генотипов С/С и G/G. Следовательно, аллели С и G полиморфного локуса С-174G гена ИЛ-6 определяют различный уровень экспрессии гена: генотип G/G ассоциируется с повышенным уровнем экспрессии кодируемого пептида; при варианте С/С уровень продукции ИЛ-6 понижен.

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локусов изучаемых генов в изучаемых группах соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (таблица 3.7).

Полиморфизм С-174G гена ИЛ-6 у больных ИБС, ассоциированной с ХСН

У больных ХСН по сравнению с группой контроля частота встречаемости аллеля G ($62,6$ против $48,9\%$) и генотипа G/G была выше ($39,0$ против $22,8\%$). Аллель С и генотип С/С, напротив, встречались чаще в контрольной группе по сравнению с больными ХСН. Анализ распределения частот встречаемости генотипов и аллелей гена ИЛ-6 (С-174G) в

зависимости от ФК ХСН (NYHA) не выявил каких-либо закономерностей влияния изученного полиморфизма на тяжесть течения заболевания. Таким образом, аллель G (ОШ=1,75; 95% ДИ=1,306-2,350; $p=0,0008$) и генотип G/G (ОШ=3,12; 95% ДИ=1,692-5,744; $p=0,0002$) являются факторами повышенного риска развития ХСН.

Полиморфизмы 652(6N)I/D и D302N гена каспазы-8

В таблице 3.7 представлено, что аллель del (54,0 против 43,4%) и генотип del/del (28,9 против 19,1%) у пациентов с ХСН встречались статистически значимо чаще, чем в контроле. Следовательно, варибельность аллеля del (ОШ=1,53; 95% ДИ=1,142-2,050; $p=0,004$) и генотипа del/del (ОШ=2,33; 95% ДИ=1,293-4,215; $p=0,005$) ассоциировалась с повышенным риском развития ХСН. Различий в распределении частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса D302N гена каспазы-8 у больных ХСН ишемического генеза и в группе контроля выявлено не было.

Таблица 3.7 - Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфных локусов изучаемых генов в группе больных ХСН и в группе контроля

Выборка	Аллели				Генотипы					
	С-174G гена ИЛ-6									
	С		G		C/C		C/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа контроля, n=136	139	51,1	133	48,9	34	25,0	71	52,2	31	22,8
Группа больных, n=277	207	37,4	347	62,6	38	13,7	131	47,3	108	39,0
652 (6N)I/D гена каспазы-8										
	ins		del		ins/ins		ins/del		del/del	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа контроля, n=136	154	56,6	118	43,4	44	32,4	66	48,5	26	19,1
Группа больных, n=277	255	46,0	299	54,0*	58	20,9	139	50,2	80	28,9
D302H гена каспазы-8										
	G		C		G/G		G/C		C/C	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа контроля, n=136	226	83,1	46	16,9	93	68,4	40	29,4	3	2,2
Группа больных, n=277	472	85,2	82	14,8	199	71,8	74	26,7	4	1,4
Pro198Leu гена GPX1										
	C		T		C/C		C/T		T/T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа контроля, n=136	207	76,1	65	23,9	77	56,6	53	39,0	6	4,4
Группа больных, n=277	357	64,4	197	35,6	113	40,8	131	47,3	33	11,9
Ala16Val гена MnSOD										
	C		T		C/C		C/T		T/T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа контроля, n=136	151	55,5	121	44,5	44	32,4	63	46,3	29	21,3
Группа больных, n=277	237	42,8	317	57,2	53	19,1	131	47,3	93	33,6
A313G гена GSTP1										
	A		G		A/A		A/G		G/G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа контроля, n=136	203	74,6	69	25,4	74	54,4	55	40,4	7	5,1
Группа больных, n=277	436	78,7	118	21,3	169	61,0	98	35,4	10	3,6

Продолжение таблицы 3.7										
1171 5A/6A гена ММП-3										
	5A		6A		5A/5A		5A/6A		6A/6A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа контроля, n=136	103	37,9	169	62,1	17	12,5	69	50,7	50	36,8
Группа больных, n=277	254	45,8	300	54,2	62	22,4	130	46,9	85	30,7
T145M гена GP1BA										
	C		T		C/C		C/T		T/T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа контроля, n=136	190	69,9	82	30,1	65	47,8	60	44,1	11	8,1
Группа больных, n=277	393	70,9	161	29,1	137	49,5	119	43,0	21	7,6

Анализ распределения частот встречаемости генотипов и аллелей гена D302N гена каспазы-8 не зависел от ФК ХСН (НУНА), таблица 3.8. Частота же генотипа del/del полиморфного локуса 652(6N)I/D гена каспазы-8 у больных с IV ФК была статистически значимо выше, чем при II ФК и III ФК (42,2 против 23,8 и 25,9%, $p=0,007$ и $p=0,039$ соответственно). В то же время генотип ins/ins при IV ФК встречался реже (10,9%), чем при III ФК (26,7%, $p<0,025$). Различия по частотам аллеля del (II ФК – 52,2%, III ФК – 48,5% и IV ФК – 65,6%) и аллеля ins (II ФК – 47,8%, III ФК – 51,5% и IV ФК – 34,4%) также оказались существенными ($p<0,05$). Следовательно, аллель ins и генотип ins/ins полиморфного локуса 652(6N)I/D гена каспазы-8 ассоциируются с протективными свойствами в отношении прогрессирования ХСН у больных ИБС, а аллель del и генотип del/del являются предикторами тяжелого течения заболевания.

Результаты исследования взаимосвязи полиморфизмов гена белка апоптоза каспазы-8 с показателями структурно-функционального состояния ЛЖ представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.8 – Встречаемость генотипов и аллелей полиморфных локусов в зависимости от ФК ХСН (n, %)

Генотипы и аллели	II ФК (n=112)	III ФК (n=101)	IV ФК (n=64)	p (ФК2- ФК3)	p (ФК3- ФК4)	p (ФК2- ФК4)
652(6N)I/D гена каспазы-8						
ins/ins	24 (21,4)	27 (26,7)	7 (10,9)	0,457	0,025	0,119
ins/del	59 (52,7)	50 (49,5)	30 (46,9)	0,744	0,866	0,559

Продолжение таблицы 3.8

del/de l	29 (25,9)	24 (23,8)	27 (42,2)	0,841	0,007	0,039
ins	107 (47,8)	104 (51,5)	44 (34,4)	0,503	0,003	0,02
del	117 (52,2)	98 (48,5)	84 (65,6)	0,503	0,003	0,02
D302H гена каспазы-8						
G/G	85 (75,9)	69 (68,3)	45 (70,3)	0,28	0,932	0,527
G/C	26 (23,2)	30 (29,7)	18 (28,1)	0,358	0,968	0,586
C/C	1 (0,9)	2 (2,0)	1 (1,6)	0,927	0,688	0,737
G	196 (87,5)	168 (83,2)	108 (84,4)	0,259	0,891	0,51
C	28 (12,5)	34 (16,8)	20 (15,6)	0,259	0,893	0,508
Pro198Leu гена GPX1						
C/C	58 (51,8)	34 (33,7)	21 (32,8)	0,011	0,955	0,023
C/T	43 (38,4)	57 (56,4)	30 (46,9)	0,012	0,299	0,347
T/T	11 (9,8)	10 (9,9)	13 (20,3)	0,833	0,099	0,085
C	159 (71,0)	125 (61,9)	72 (56,3)	0,059	0,368	0,007
T	65 (29,0)	77 (38,1)	56 (43,8)	0,059	0,368	0,007
Ala16Val гена MnSOD						
C/C	24 (21,4)	19 (18,8)	10 (15,6)	0,761	0,754	0,460
C/T	52 (46,4)	49 (48,5)	30 (46,9)	0,868	0,965	0,921
T/T	36 (32,1)	33 (32,7)	24 (37,5)	0,949	0,64	0,578
C	100 (44,6)	87 (43,1)	50 (39,1)	0,819	0,545	0,365
T	124 (55,4)	115 (56,9)	78 (60,9)	0,819	0,545	0,365
A313G гена GSTP1						
A/A	69 (61,6)	60 (59,4)	40 (62,5)	0,851	0,965	0,816
A/G	40 (35,7)	36 (36,6)	22 (34,4)	0,895	0,989	0,998
G/G	3 (2,7)	5 (5,0)	2 (3,1)	0,611	0,765	0,866
A	69 (79,5)	60 (77,2)	40 (79,7)	0,659	0,932	0,696
G	40 (20,5)	36 (22,8)	22 (20,3)	0,659	0,932	0,696
1171 5A/6A гена MMPI-3						
5A/5 A	17 (15,2)	24 (23,8)	21 (32,8)	0,134	0,418	0,039
5A/6 A	54 (48,2)	47 (46,5)	29 (45,3)	0,914	0,994	0,831
6A/6 A	41 (36,6)	30 (29,7)	14 (21,9)	0,357	0,418	0,044
5A	88 (39,3)	95 (47,0)	71 (55,5)	0,112	0,076	0,019
6A	136 (60,7)	107 (53,0)	57 (44,5)	0,112	0,076	0,019
T145M гена GP1BA						
C/C	49 (43,8)	41 (40,6)	29 (45,3)	0,743	0,663	0,966
C/T	56 (50,0)	50 (49,5)	31 (48,4)	0,949	0,978	0,966
T/T	7 (6,3)	10 (9,9)	4 (6,3)	0,466	0,594	0,746
C	49 (68,8)	41 (65,4)	29 (69,5)	0,520	0,505	0,974
T	56 (31,3)	50 (34,7)	31 (30,5)	0,520	0,505	0,974

Таблица 3.9 – Взаимосвязь показателей структурно-функционального состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ с полиморфизмами гена каспазы-8 (–652(6N)I/D и D302H), (M±m)

Показатели	Генотипы гена каспазы-8 (–652(6N)I/D)			Генотипы гена каспазы-8 (D302H)		
	ins/ins (n=58)	ins/del (n=139)	del/del (n=80)	G/G (n=199)	G/C (n=74)	C/C (n=4)
КДР, мм	54,4± 3,1*	57,4±4,2	60,1±2,1	57,1±3,2	58,6±4,7	59,1±5,3
КСР, мм	35,1± 2,9	37,2±3,5	41,6±3,5	37,6±3,9	39,3±3,1	39,3±4,8
ФУ, %	30,7± 2,3	29,8±2,9	27,1±3,2	29,1±2,5	29,6±4,0	28,3±4,9
ФВ, %	47,6± 4,2*	42,5±5,6	38,1±3,4	43,5±6,8	41,8±5,5	44,1±6,7
ЛП, мм	45,3± 4,6	48,4±3,1	51,8±4,5	47,9±4,6	51,1±4,1	47,5±5,2
МЖП, мм	12,9± 1,5	12,8±2,2	13,8±2,2	13,1±2,9	13,3±1,8	12,8±2,8
ЗСЛЖ, мм	11,9± 2,5	12,7±2,0	13,6±2,1	12,5±2,4	13,5±2,0	12,8±2,5

П

Примечание - *p<0,05 – статистическая значимость различий с генотипом del/del.

У пациентов с генотипом del/del полиморфного локуса –652(6N)I/D гена каспазы-8 ФВ ЛЖ оказалась сниженной (на 20,0%, p<0,05) по сравнению с носителями генотипа ins/ins. При этом значения КДР и КСР, отражающие процессы ишемического ремоделирования миокарда ЛЖ, у обладателей генотипа del/del были выше на 9,5% (p<0,05) и 15,6% (нд) соответственно, чем их значения у носителей генотипа ins/ins.

Таким образом, генотип del/del полиморфного локуса –652(6N)I/D гена каспазы-8 был взаимосвязан с развитием ремоделирования и систолической дисфункции миокарда у больных ИБС. Статистически значимых различий структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ в зависимости от генотипов полиморфного локуса D302H гена каспазы-8 выявлено не было.

Полиморфизмы генов митохондриальной антиоксидантной системы как предикторы развития ишемической дисфункции миокарда, апоптоза и сердечной недостаточности

В настоящем разделе работы исследованы полиморфные локусы Pro198Leu гена глутатионпероксидазы (GPX1), Val16Ala гена супероксиддисмутазы (SOD), A313G (Ple105Val) гена глутатион-S-трансферазы (GSTP1) антиоксидантной системы. Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса Pro198Leu гена GPX1 в группе больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (таблица 3.7). На основании анализа по распределению частот встречаемости генотипов полиморфного локуса Pro198Leu гена GPX1 у больных ХСН установлены различия по сравнению с группой здоровых: аллель Т (35,6 против 23,9%, $p < 0,05$) и генотип Т/Т (11,9 против 44%, $p < 0,05$) у пациентов с ХСН встречались статистически значимо чаще, чем в контроле. Наличие аллеля Т (ОШ=1,76, 95%ДИ=1,265-2,441; $p=0,001$) и генотипа Т/Т (ОШ=3,75, 95%ДИ=1,498-9,374; $p=0,003$) ассоциировалось с повышенным риском развития ХСН. Эти результаты показывают, что аллель Т полиморфизма Pro198Leu (C>T) гена GPX1, соответствующий аминокислоте лейцину в этой позиции, указывает на предрасположенность к развитию ХСН у больных ИБС.

Анализ частот встречаемости генотипов изучаемого полиморфного локуса Pro198Leu гена GPX1 зависимости от функционального класса ХСН показал, что частота встречаемости аллеля Т возрастает по мере увеличения ФК ХСН (II ФК – 29,0%, III ФК – 38,1% и IV ФК – 43,8% соответственно, II ФК / III ФК - $p=0,007$), таблица 3.8. В то же время генотип C/C в 1-й группе (51,8%) встречался чаще, чем во 2-й и 3-й группах (33,7 и 32,8%, $p=0,011$ и $p=0,023$ соответственно). Также выявлено уменьшение частоты встречаемости аллеля С по мере увеличения ФК ХСН (II ФК – 71,0%, III ФК – 61,9% и IV ФК – 56,3% соответственно, II ФК / IV ФК - $p=0,007$). При этом генотип C/T значительно чаще ($p=0,012$) регистрировался у больных ХСН 2-й группы (56,4%) по сравнению с 1-й группой (38,4%), но реже по сравнению с 3-й группой (46,9%, нд). Следовательно, аллель С и генотип C/C полиморфного локуса Pro198Leu гена GPX1 ассоциирована с менее тяжелым течением ХСН у больных ИБС, тогда как аллель Т является прогностически неблагоприятным фактором, предсказывающим тяжелое течение заболевания.

Супероксиддисмутаза (SOD) относится к группе антиоксидантных ферментов. Вместе с каталазой и другими компонентами антиоксидантной системы она защищает организм от постоянно образующихся высокотоксичных АФК [118]. В организме человека существует три типа SOD: SOD1 локализуется в цитоплазме, SOD2 - в

митохондриях, а SOD3 - это внеклеточная форма. SOD1 и SOD3 содержат медь в активном центре и цинк как структурный компонент, а функциональная активность SOD2 (MnSOD) определяется наличием марганца в активном центре фермента [119].

В нашем исследовании распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса Ala16Val гена MnSOD в группе больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (таблица 3.7). Оказалось, что в целом у больных ИБС с ХСН частота аллеля Т (57,2 против 44,5%), генотипа Т/Т (33,6 и 21,3% соответственно) полиморфного локуса Ala16Val гена MnSOD была выше, чем в группе контроля, а частота аллеля С (42,8 и 55,5% соответственно) и генотипа С/С (19,1 против 32,4%) - ниже. Установлено, что аллель Т (ОШ=1,67, 95%ДИ=1,246-2,236, $p=0,0006$) и генотип Т/Т (ОШ=2,66, 95%ДИ=1,494-4,743, $p=0,0008$) свидетельствуют о повышенном риске развития ХСН.

Межгрупповых различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфного варианта Ala16Val гена MnSOD в зависимости от ФК ХСН не обнаружено (таблица 3.8).

Глутатион-S-трансферазы (GST) являются многофункциональными ферментами, которые играют важную роль при обезвреживании цитотоксических соединений через различные механизмы, включая каталитическую реакцию конъюгации ксенобиотиков с глутатионом; некаталитическое связывание некоторых ксенобиотиков; восстановление липид- и ДНК-гидропероксидов через регуляцию активности глутатионпероксидазы. У человека известен 21 фермент, характеризующийся глутатионтрансферазной активностью. Объединение ферментов в одну группу только на основании этого признака условно, так как их происхождение, функции, клеточная локализация и особенности кинетики во многом отличаются [120, 121].

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса A313G гена GSTP1 в группе больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (таблица 3.7). Проведенный анализ не выявил значимых различий в распределении частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса A313G гена GSTP1 у больных ИБС, отягощенной ХСН, и в группе контроля, а также в зависимости от ФК ХСН (таблица 3.8). Статистически значимые различия между показателями структурно-функционального состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ в зависимости от генотипов полиморфных локусов исследованных генов антиоксидантной системы обнаруживались только в отношении полиморфизма Pro198Leu гена глутатионпероксидазы (таблица 3.10). Так, у пациентов с генотипом Т/Т ФВ ЛЖ была

ниже по сравнению с таковой у носителей генотипа С/С (36,4±3,5 против 46,9±5,8, $p<0,05$). При этом значения КДР и КСР у носителей генотипа Т/Т были выше соответствующих показателей у носителей генотипа С/С (60,9±3,2 мм против 54,6±2,0 мм и 41,3±3,3 мм против 33,8±2,7 соответственно, оба - $p<0,05$).

Таблица 3.10 – Взаимосвязь показателей структурно-функционального состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ с полиморфизмами Pro198Leu глутатионпероксидазы (GPX1) и Val16Ala гена супероксиддисмутазы (SOD) ($M\pm m$)

Показатели	Генотипы гена GPX1			Генотипы гена SOD		
	С/С (n=113)	С/Т (n=130)	Т/Т (n=34)	С/С (n=53)	С/Т (n=131)	Т/Т (n=93)
КДР, мм	54,6±2,0*	59,2±2,9	60,9±3,2	56,4±3,1	57,3±4,6	58,5±4,2
КСР, мм	33,8±2,7*	40,9±4,2	41,3±3,3	37,2±4,1	38,1±4,2	38,5±3,5
ФУ, %	31,5±2,9	27,8±3,6	27,2±3,9	29,7±3,5	29,2±4,1	29,1±4,0
ФВ, %	46,9±5,8*	39,9±4,7	36,4±3,5	43,4±5,8	42,3±5,3	41,8±4,9
ЛП, мм	46,1±3,9	50,5±3,8	50,9±4,6	46,4±4,7	49,1±5,1	49,6±4,8
МЖП, мм	12,6±1,9	13,4±1,7	13,9±2,6	12,7±2,2	13,3±2,5	13,1±1,9
ЗСЛЖ, мм	11,3±1,0	13,8±1,6	13,9±2,1	12,4±2,2	13,0±2,1	12,7±2,6

Примечание - * $p<0,05$ – статистическая значимость различий с генотипом Т/Т.

Таким образом, результаты исследования показали наличие взаимосвязи носительства генотипа Т/Т полиморфного локуса Ala16Val гена MnSOD с высоким риском развития ХСН. Кроме того, обнаружена взаимосвязь генотипа Т/Т Pro198Leu гена глутатионпероксидазы с неблагоприятным течением ХСН и ишемическим ремоделированием миокарда у больных ИБС с ХСН.

Оценка роли полиморфизма гена матричной металлопротеиназы-3 в развитии и течении ХСН

Матричные металлопротеиназы (ММП) - семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков экстрацеллюлярного матрикса. ММП играют важную роль в ремоделировании сердца и сосудов, в ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, программируемой гибели клеток, подавлении роста опухолей; участвуют в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе лигандов апоптоза, а также модулируют активность хемокинов и цитокинов. Семейство ММП состоит не менее чем из 20 протеолитических ферментов. Все они характеризуются наличием следующих общих свойств: вызывают деструкцию внеклеточного матрикса,

секретируются как профермент и активируются в результате протеолитического расщепления, проявляя свою активность в нейтральной среде [122].

В нашем исследовании распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса -1171 5A/6A гена ММП-3 в группе больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (таблица 3.7). Выявлены различия по частоте встречаемости генотипов полиморфного локуса -1171 5A/6A гена ММП-3 у больных ХСН и здоровых лиц. Так, частота обнаружения аллеля 5A (45,8 против 37,9%) и генотипа 5A/5A (22,4 против 12,5%) у пациентов с ХСН была статистически значимо выше, чем у здоровых лиц. Варибельность аллеля 5A (ОШ=1,39, 95%ДИ=1,033-1,869; $p=0,03$) и генотипа 5A/5A (ОШ=2,15, 95% ДИ=1,131-4,070; $p=0,02$) ассоциировались с повышенным риском развития ХСН. Результаты исследования взаимосвязи полиморфного локуса -1171 5A/6A гена ММП-3 с тяжестью ХСН представлены в таблице 3.8. Установлены значимые различия по частоте встречаемости аллелей и генотипов гена ММП-3 в зависимости от ФК ХСН. Так, частота встречаемости генотипа 5A/5A была выше в 3-й группе по сравнению с 1-й (32,8 против 15,2%, $p=0,039$) и 2-й группами (23,8%, нд), как и частота аллели 5A в 3-й группе по сравнению со 2-й (нд) и 1-й ($p=0,019$) (55,5; 47,0 и 39,3% соответственно). Аллель 6A значимо чаще была выявлена у пациентов со II ФК по сравнению с пациентами с III ФК (нд) и IV ФК ($p=0,019$) (II ФК – 60,7%, III ФК – 53,0% и IV ФК – 44,5%), как и генотип 6A/6A ($p=0,044$) (II ФК – 36,6%, III ФК – 29,7% и IV ФК – 21,9%).

Следовательно, носительство аллеля 5A и генотипа 5A/5A полиморфного локуса 1171 5A/6A гена ММП-3 является предиктором тяжелого течения ХСН; аллель 6A и генотип 6A/6A, напротив, проявили себя в качестве протективных факторов.

Полиморфизм гена тромбоцитарного гликопротеина-1BA (GP1BA) у больных ИБС с ХСН.

Ген тромбоцитарного гликопротеина-1BA (GP1BA) кодирует аминокислотную последовательность 1b-субъединицы специализированных рецепторов тромбоцитов. Взаимодействие тромбоцитов со стенкой поврежденного сосуда или поврежденной поверхностью атеросклеротической бляшки осуществляется посредством этих рецепторов. Полиморфизмы в гене GP1BA, определяющие агрегационную способность тромбоцитов, могут влиять на риск развития инфаркта миокарда или ишемического церебрального инсульта [123].

В нашем исследовании распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса T145M гена GP1BA в группе больных и в контрольной группе

соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга (таблица 3.7). Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий в распределении частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса T145M гена GP1VA у больных ИБС, осложненной ХСН, и в группе контроля, а также в зависимости от ФК ХСН (таблица 3.8).

Достаточно убедительно установлено, что неблагоприятный полиморфизм одного и двух генов не может рассматриваться в качестве самостоятельной причины развития ССЗ, являющихся мультифакториальными. Вклад отдельных факторов возрастает при их использовании в виде диагностической панели, в которую входят полиморфные варианты различных генов с обязательным включением тех, значение которых в патогенезе ХСН уже установлено [124, 125].

Непосредственное участие в процессе апоптоза при ХСН принимают каспазы - белки, входящие в семейство цистеиновых протеаз. В результате активации каспаз происходит расщепление клеточных субстратов, что приводит к серьезным структурным изменениям клеток в процессе запрограммированной гибели последних. В нашем исследовании показано, что носительство аллеля del (ОШ=1,53; 95% ДИ=1,142-2,050; p=0,004) и генотипа del/del (ОШ=2,33; 95% ДИ=1,293-4,215; p=0,005) полиморфного локуса -652(6N)I/D гена каспазы-8 ассоциировалось с повышенным риском развития ХСН, тогда как статистически значимых различий в распределении частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса D302N гена каспазы-8 у больных ХСН ишемического генеза и в группе контроля выявлено не было.

На индукцию и развитие апоптоза существенное влияние оказывают активные формы кислорода и окислительные процессы, которые они запускают. В то же время многокомпонентная система антиоксидантной защиты стабилизирует активность прооксидантов, сдерживая агрессивное воздействие последних на клетку. Снижение антиоксидантной защиты клеток или ее несостоятельность повышает активность перекисного окисления липидов и запускает развитие мембранопатологических процессов [126]. Состояние антиоксидантной системы определяется генетическими и сезонными факторами, качественными и количественными характеристиками пищевого рациона, возрастными особенностями [127]. В ходе нашего исследования установлено, что вариабельность аллеля T (ОШ=1,76; 95% ДИ=1,265-2,441; p=0,001) и генотипа T/T (ОШ=3,75; 95% ДИ=1,498-9,374; p=0,003) полиморфного локуса Pro198Leu, то есть наличие аллели, содержащей аминокислоту лейцин в позиции 198 гена GPX1, ассоциировано с повышенным риском развития ХСН. Другими исследователями ранее

также была выявлена взаимосвязь полиморфного варианта Pro198Leu гена GPX1 с развитием ССЗ, в частности, показано, что у носителей аллеля Т толщина комплекса интима / медиа общей сонной артерии и индекс коронарного кальция (по результатам мультиспиральной компьютерной томографии) больше, а распространенность ССЗ и заболеваний периферических сосудов выше [128, 129].

Также фактором повышенного риска развития ХСН, по данным нашего исследования, являются аллель Т (ОШ=1,67; 95% ДИ=1,246-2,236; p=0,0006) и генотип Т/Т (ОШ=2,66; 95% ДИ=1,494-4,743; p=0,0008) полиморфного локуса Ala16Val гена MnSOD. Данный феномен, вероятно, связан с наличием валина (аллель Т), определяющего меньшую активность фермента, а не аланина (аллель С) в 16 позиции [130]. Это определяет большую активность фермента у носителей генотипов С/С и С/Т MnSOD, чем у носителей генотипа Т/Т.

Важную роль в ремоделировании сердца и сосудов, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, программируемой гибели клеток, подавлении роста опухолей играют ММП. Они участвуют в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе лигандов апоптоза и модуляции активности хемокинов и цитокинов. Анализ данных, полученных в ходе нашего исследования, выявил, что вариабельность аллеля 5А (ОШ=1,39; 95% ДИ=1.033-1.869; p=0,03) и генотипа 5А/5А (ОШ=2,15; 95% ДИ=1.131-4.070; p=0,02) полиморфного локуса -1171 5А/6А гена ММП-3 ассоциировалась с повышенным риском развития ХСН. Повышенный риск развития ХСН у носителей генотипа 5А/5А, вероятно, связан с повышенной транскрипцией ММП-3, что является дополнительным фактором, активирующим процесс апоптоза. Гомозиготный по 6 аллелю вариант вследствие сниженной транскрипции ассоциируется с более низкой активностью ММП-3 в стенке артерий. Однако, по данным отдельных исследований, носительство гомозиготного генотипа 6А/6А гена ММП-3 может быть предиктором повышенного риска развития стеноза внутренней сонной артерии [131, 132].

Анализ результатов проведенного нами исследования показал предиктивную роль ряда генов не только в развитии, но и неблагоприятном течении ХСН и ремоделировании ЛЖ. Подтверждением этого явилась взаимосвязь между ФК ХСН и частотой встречаемости определенных аллельных вариантов генов. Так, у больных с IV ФК ХСН чаще, чем у больных со II ФК ХСН были обнаружены гомозиготные сочетания аллеля del полиморфного локуса -652(6N)I/D гена каспазы 8, аллеля Т полиморфного локуса Pro198Leu гена GPX1, аллеля G полиморфного локуса C-174G гена ИЛ-6, аллеля 5А полиморфного локуса 1171 5А/6А гена ММП-3.

Различия, обнаруженные нами различия в частоте встречаемости отдельных генетических признаков и их комбинаций у пациентов с ХСН разных ФК, являются основой для разработки панели для ранней оценки прогноза течения ХСН и ремоделирования ЛЖ и выявления больных с неблагоприятным течением для более активного терапевтического воздействия. Разработанные генетические маркеры могут явиться важным клинико-экономическим обоснованием планирования персонализированной медицинской помощи.

Таким образом, результаты проведенного нами клинико-инструментального и генетического контролируемого исследования при ХСН ишемического генеза позволили обнаружить полиморфные варианты генов каспазы-8 (-652(6N)I/D), ИЛ-6 (C-174G), GPX1 (Pro198Leu), MnSOD (Ala16Val) и ММП-3 (-1171 5A/6A), которые, влияя на процессы асептического воспаления, антиоксидантных систем, апоптоза и метаболизма матричных белков, ассоциированы с повышением риска развития ХСН, являются предикторами тяжелого течения ХСН и неблагоприятного ремоделирования ЛЖ с развитием систолической дисфункции у больных с начальными проявлениями заболевания. Выявленное многообразие аллельных вариантов, ассоциированных с высоким потенциальным риском развития ХСН в популяции Западной Сибири, дополнительно подтверждает многофакторный генез данной патологии и полигенный характер предрасположенности к ее развитию.

3.4 Роль полиморфизмов гена кальций-транспортирующего белка саркоплазматического ретикулума в возникновении нарушений ритма сердца и тяжести сердечной недостаточности у пациентов с синдромом слабости синусного узла

Ранее мы уже обсуждали проблему высокой распространенности ХСН в мире и Российской Федерации. В России среди всех госпитализаций по поводу ССЗ доля ХСН составляет 16,8%. Кроме того, ХСН часто осложняется ФП, частота которой неуклонно возрастает с увеличением тяжести ХСН, достигая 45% у пациентов с III–IV ФК [63]. Нарушения гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному повышению стоимости медицинского обслуживания и смертности. Для разработки новых эффективных способов лечения и профилактики ХСН и ее осложнений необходимо более глубокое понимание патогенеза заболевания. Выше уже обсуждался вопрос о высокой значимости сократительной дисфункции кардиомиоцитов в патогенезе ХСН.

Установлено, что механизмы повреждения сократительной функции сердца в целом и кардиомиоцитов как основного клеточного субстрата контрактильного резерва так или иначе связаны с нарушением внутриклеточного гомеостаза ионов Ca^{2+} . Показано, что дисбаланс Ca^{2+} предшествует депрессии механической работы сердца [64, 133]. Известно, что основным внутриклеточным депо и регулятором баланса Ca^{2+} в кардиомиоцитах является саркоплазматический ретикулум (СР) [134]. Ионы Ca^{2+} поступают внутрь СР за счет работы Са-АТФ-азы (SERCA2a), кальсеквестрин обеспечивает связывание Ca^{2+} внутри СР, а рианодиновые рецепторы осуществляют их освобождение [65]. Следовательно, Ca^{2+} -транспортирующие белки СР в значительной степени определяют функциональные возможности миокарда.

Известно, что при ХСН уровень Са²⁺-АТФ-азы снижается, что приводит к дефекту удаления Ca^{2+} из миоплазмы, возникновению перегрузки кардиомиоцитов ионами и повышению риска аритмий. Следствием изменения структуры рианодиновых рецепторов и их дестабилизации в закрытом состоянии из-за ремоделирования кардиомиоцитов является диастолический ток утечки Ca^{2+} , что может индуцировать деполяризацию мембраны и, соответственно, триггерную активность кардиомиоцитов [66, 67, 69]. В то же время дефекты белка кальсеквестрина влияют на высвобождение Ca^{2+} и инициирование злокачественных желудочковых аритмий [68, 70].

В настоящее время особое внимание уделяется исследованию роли генетических факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии. Среди генов, кодирующих Ca^{2+} -транспортирующие белки, наиболее хорошо изучен ген рианодинового рецептора *RYR2* [135]. Мутации данного гена связаны с аутосомно-доминантной катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией и определяют около половины всех случаев заболевания [71]. Высокий процент успешно генотипированных пациентов в последующий период позволил рассматривать генетический скрининг в качестве диагностического метода, дающего возможность снижать риск развития патологии на досимптомной стадии и выявлять носителей мутаций среди кровных родственников больных. Идентификация мутаций гена *RYR2* у пациентов с желудочковой тахикардией стала первой демонстрацией участия внутриклеточных ионных каналов в наследственных аритмиях. Помимо мутаций, связанных с желудочковой тахикардией, обнаружены полиморфизмы гена *RYR2*, как ассоциированные с повышенным риском аритмии у пациентов с ХСН, так и являющиеся протективными в плане внезапной сердечной смерти [72].

Выявлен ряд мутаций гена кальсеквестрина *CASQ2*, также определяющих развитие желудочковой тахикардии, хотя они описаны в небольшом количестве семей, и их доля в общей структуре заболевания неизвестна [73]. Существуют варианты, связанные с семейной аритмогенной дисплазией правого желудочка [136]. В доступной литературе представлено мало информации о роли однонуклеотидных полиморфизмов гена *CASQ2* в развитии ССЗ. Имеются отдельные сведения о полиморфных вариантах, связанных с внезапной сердечной смертью и развитием ХСН у больных ИБС [70].

Сниженная экспрессия Ca^{2+} -АТФазы SERCA2 является ключевой особенностью дисфункции миокарда при сердечной недостаточности и инфаркте. Считается, что это снижение приводит к нарушению сократимости кардиомиоцитов, а повышенная экспрессия SERCA2 может улучшить функциональное состояние миокарда при ССЗ [137]. При этом уровень белка определяется функционированием гена *ATP2A2*, кодирующего Ca^{2+} -АТФазу SERCA2a. Показано, что некоторые микроРНК, в частности микроРНК-214, определяют риск сердечно-сосудистой патологии за счет влияния на экспрессию гена *ATP2A2*. Так, в эксперименте на крысах Вистар с инфарктом миокарда показано, что восстановление нормального уровня экспрессии микроРНК-214 предотвращает изменение экспрессии гена *ATP2A2* и способствует восстановлению функции ЛЖ [138]. Несмотря на значимую роль гена *ATP2A2* в функционировании миокарда, в мировой литературе встречаются только единичные исследования, посвященные полиморфизмам этого гена. Так, в выборке больных ХСН с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором полиморфизм гена Ca^{2+} -АТФ-азы *ATP2A2* оказался ассоциирован с меньшим риском жизнеугрожающих аритмий [139]. Установлено, что носительство генотипа GA полиморфизма 2171G>A гена *ATP2A2* снижает риск развития артериальной гипертензии, являющейся одной из главных причин сердечной недостаточности, и гипертрофии ЛЖ [140].

Всё вышесказанное указывает на значимую роль полиморфизмов генов Ca^{2+} -транспортирующих белков в развитии сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на то, что ХСН является закономерным исходом большинства заболеваний сердца, практически отсутствуют работы об ассоциации генов Ca^{2+} -транспортирующих белков с тяжестью течения СН ишемического генеза.

Эволюционно закрепленный полиморфизм одного и того же гена может влиять на качественные и количественные свойства кодируемого белкового продукта и проявляться в предрасположенности или, напротив, устойчивости к определенным заболеваниям. Поскольку одной из возможных причин неуклонного увеличения распространенности

ХСН является сложность для врачей амбулаторно-поликлинического звена диагностировать начальные стадии ХСН, а также недооценка важности этих начальных стадий как объекта профилактики прогрессирования сердечной деятельности, доклиническая диагностика данного заболевания представляется актуальнейшей проблемой [74, 141, 142]. Вместе с тем молекулярно-генетические исследования, направленные на выявление предрасположенности к различным мультифакториальным болезням, в России еще только начинаются и пока сосредоточены лишь в единичных лабораториях Санкт-Петербурга, Москвы, Уфы, Томска, Новосибирска и Казани [143].

Целью данного фрагмента исследования явилось изучение ассоциации полиморфных вариантов генов Ca^{2+} -АТФазы (*ATP2A2*), рианодинных рецепторов (*RYR2*) и Ca^{2+} -транспортирующего белка саркоплазматического ретикулума (кальсеквестрина) с развитием и выраженностью различных типов нарушений ритма сердца, сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией ЛЖ.

Набор клинического материала по данному фрагменту работы проводился в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (руководитель – академик РАН С.В. Попов). Исследование полиморфизмов генов выполняли в лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии под руководством профессора С.А. Афанасьева. Работа включала 2 исследования, в которые были отобраны пациенты с разным диагнозом для оценки роли полиморфных генов кальций-транспортирующих белков в формировании ССЗ разного генеза.

В первый фрагмент был включен 171 пациент с ХСН ишемического генеза, из них 105 мужчин и 66 женщин. Возраст пациентов составил 66 (55; 69) лет. Задачей данного фрагмента работы явилось изучение ассоциации полиморфных вариантов rs1860561 гена Ca^{2+} -АТФазы (*ATP2A2*) и rs3766871 гена рианодинных рецепторов (*RYR2*) с тяжестью течения ХСН. Во второй фрагмент исследования были включены пациенты с нарушениями ритма сердца различного генеза: ИБС – 48 пациентов (50,5%), гипертоническая болезнь – 33 (34,7%), миокардит – 5 (5,2%), идиопатические нарушения ритма сердца – 9 (9,4%). Задачей данного фрагмента работы было установление взаимосвязи полиморфизма гена Ca^{2+} -транспортирующего белка саркоплазматического ретикулума (кальсеквестрина) с развитием ФП у пациентов на фоне и без синдрома слабости синусового узла (СССУ). Пациенты были распределены на подгруппы в зависимости от типа нарушений ритма сердца. Так, 1-ю подгруппу составили 40 пациентов (средний возраст - 67,5±12,3 лет) с ФП на фоне СССУ, 2-ю подгруппу - 38

пациентов (средний возраст - $53,7 \pm 12,2$) с изолированной ФП, 3-ю подгруппу – 17 пациентов (средний возраст – $62,5 \pm 16,0$ лет) с СССУ без ФП. ФП верифицировали по данным 12-канальной ЭКГ или суточного мониторинга ЭКГ. Диагноз СССУ определялся по наличию зарегистрированных пауз в ритме сердца более 3 с, синусовой брадикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) менее 55 уд./мин с соответствующей клинической картиной – головокружением, синдромом Морганьи-Адамса-Стокса. В ходе госпитализации оценивали факторы риска, способные повлиять на развитие тахи-бради синдрома. Среди включенных в исследование пациентов восемь человек имели сахарный диабет (СД). У пациентов с ФП оценивали ЧСС во время аритмии по ЭКГ и холтеровскому мониторингу ЭКГ, анализ выполнялся с учетом приема антиаритмического препарата. Пациентам с верифицированным диагнозом СССУ был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС). Большинству исследуемых с ФП ($n=54$) выполнялась радиочастотная (РЧ) антральная изоляция легочных вен, изоляция задней стенки левого предсердия и митрального истмуса. Остальным пациентам назначалась антиаритмическая терапия.

Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega», USA) по протоколу производителя. Исследованы полиморфные варианты rs1860561 (2741+54G>A) гена *ATP2A2*, кодирующего Ca^{2+} -АТФазу SERCA2a; rs3766871 (5656G>A) гена рианодиновых рецепторов *RYR2* и rs6684209 гена *CASQ2*. Для амплификации ДНК использованы праймеры и сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки FAM и HEX, разработанные ООО «ТестГен» (Россия). Полимеразную цепную реакцию и дальнейший раунд температурного плавления дуплексов проводили на амплификаторе ДТ-96 («ДНК-Технология», Россия).

Результаты и обсуждение

Фрагмент 1. В исследуемой выборке больных ХСН ФВ ЛЖ составила 64% (59; 68), что соответствует ХСН с сохраненной ФВ [144]. При этом пациенты имели разную степень тяжести ХСН: у 26,9% пациентов был диагностирован I ФК ХСН [ФВ ЛЖ 67% (61; 69)], 49,7% пациентов имели II ФК [ФВ ЛЖ 64% (60; 68)], 23,4% пациентов - III ФК [ФВ ЛЖ 57% (50; 65)].

Частоты генотипов GG, GA, AA гена *ATP2A2* составили 109 (63,7%), 56 (32,7%) и 6 (3,6%) соответственно. Распространенность аллеля А составила 20%. Генотип 5656GG гена *RYR2* выявлен у 164 (97,6%) пациентов, и только в 4 (2,4%) случаях обнаружено

носительство генотипа 5656GA. В выборке отсутствовали пациенты с гомозиготным генотипом 5656AA. Частота аллеля 5656A составила 1%. Распределение полиморфных вариантов гена *ATP2A2* и гена *RYR2* соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,715$ и $p=0,876$ соответственно). Частоты аллелей находились в диапазоне значений, представленных в «1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies» для европейских популяций. Отсутствовала гендерная специфичность в распределении вариантов rs1860561 и rs3766871. Группы носителей разных генотипов как гена *ATP2A2*, так и гена *RYR2* были сопоставимы по возрасту и частоте перенесенных случаев инфаркта миокарда.

Проведен анализ ассоциации исследуемых полиморфных вариантов генов с тяжестью ФК ХСН, с ФВ ЛЖ, частотой гипертрофии ЛЖ. Отсутствовали различия между группами изучаемых генотипов по тяжести ФК ХСН и гипертрофии ЛЖ. В то же время выявлена ассоциация полиморфизма rs1860561 гена *ATP2A2* с ФВ ЛЖ (таблица 3.11).

У носителей минорного аллеля по сравнению с гомозиготами GG отмечено снижение сократительной способности миокарда. Известно, что при уменьшении содержания и/или активности Ca^{2+} -АТФазы SERCA2a нарушается обратный захват ионов Ca^{2+} при расслаблении кардиомиоцитов, что может быть одним из механизмов формирования сократительной дисфункции [145].

Таблица 3.11 – Тяжесть сердечной недостаточности у носителей разных генотипов rs1860561 гена *ATP2A2*

Параметры	Генотипы rs1860561 гена <i>ATP2A2</i>			p
	GG	GA	AA	
ХСН, ФК I / II / III, n (%)	26 (23,9) / 56 (51,4) / 27 (24,7)	18 (32,1) / 27 (48,2) / 11 (19,7)	2 (33,3) / 2 (33,3) / 2 (33,3)	0,677
ФВ ЛЖ, Me% (Q1; Q3)	64 (60; 69)	62 (50; 67)	62 (50; 65)	0,046
ГЛЖ, есть / нет, n (%)	18 (18,0) / 82 (82,0)	12 (24,5) / 37 (75,5)	1 (20,0) / 4 (80,0)	0,592

Примечание - p – уровень значимости различий между группами разных генотипов: тест Краскела-Уоллиса при сравнении ФВ ЛЖ, точный тест Фишера при сравнении частот ХСН и ГЛЖ.

Установлено, что каждый сократительный цикл сердца требует выброса Ca^{2+} из СПР через рианодиновые рецепторы и последующий обратный захват благодаря работе Ca^{2+} -АТФазы SERCA2a. При старении организма экспрессия и активность рианодиновых рецепторов снижаются, что является фактором риска ХСН, гипертрофии и ишемической

кардиомиопатии [69]. В исследуемой выборке отсутствовала ассоциация варианта rs3766871 гена *RYR2* со снижением сократительной функции миокарда (таблица 3.12). Вполне вероятно, данный результат связан с малым числом пациентов-носителей аллеля 5656А в рассматриваемой выборке. Это может быть обусловлено как особенностями популяции, так и элиминацией из выборки носителей этого аллеля. Последнее положение хорошо согласуется с результатами исследования Y. Ran и соавт. (2010), в котором была показана ассоциация носительства аллеля 5656А варианта rs3766871 не только с желудочковыми аритмиями, но и с высоким риском внезапной сердечной смерти [73].

Таблица 3.12 - Тяжесть сердечной недостаточности у носителей разных генотипов rs3766871 гена *RYR2*

Параметры	Генотипы rs3766871 гена <i>RYR2</i>		p
	5656GG	5656GA	
ХСН, ФК I / II / III, n (%)	45 (27,4) / 81 (49,4) / 38 (23,2)	1 (25,0) / 2 (50,0) / 1 (25,0)	1,0
ФВ ЛЖ, Me (Q1;Q3) %	64 (59; 68)	63 (61; 67)	0,963
ГЛЖ, есть / нет, n (%)	30 (20,1) / 119 (79,9)	0 / 3 (100)	1,0

Примечание - p – уровень значимости различий между группами разных генотипов: тест Краскела-Уоллиса при сравнении ФВ ЛЖ, точный тест Фишера при сравнении частот ХСН и ГЛЖ.

Фрагмент 2. Полиморфизм гена *CASQ2* и развитие фибрилляции предсердий на фоне и без синдрома слабости синусового узла

В результате анализа полиморфизма rs6684209 гена кальсеквестрина *CASQ2* генотип СС выявлен у 70 (73,7%) пациентов и генотип СТ – у 25 (26,3%) пациентов. В выборке отсутствовали носители гомозиготного генотипа ТТ. Частота минорного аллеля Т составила 13%.

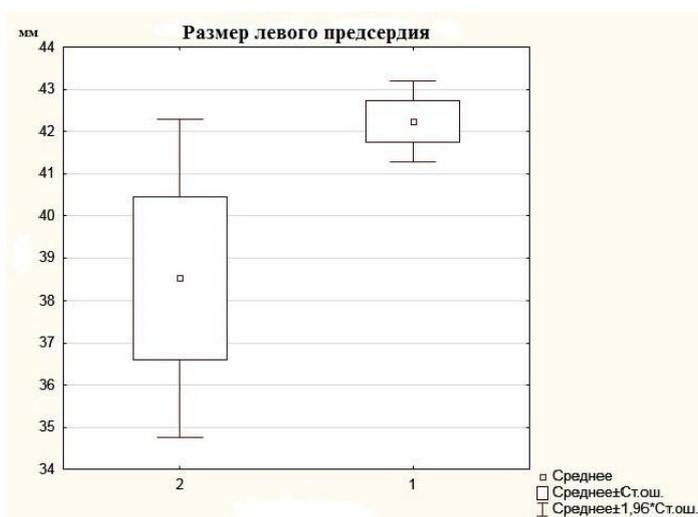
Распределение частот генотипов в общей выборке пациентов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,139$). Частота встречаемости генотипов и аллелей в исследовании оказалась сопоставима с данными, полученными для европейских популяций ($\chi^2=0,45$; $p=0,97$).

В первой подгруппе (ФП и СССУ) генотип СС полиморфизма rs6684209 гена *CASQ2* выявлен у 30 (75%) пациентов, генотип СТ - у 10 (25%) пациентов. Во второй подгруппе (ФП) генотип СС обнаружен в 28 (73,7%) случаях, носителями генотипа СТ являлись 10 (26,3%) человек. В третьей подгруппе (СССУ) 12 (70,6%) пациентов имели гомозиготный генотип и 5 (29,4%) – гетерозиготный.

Также была проанализирована ассоциация полиморфизма гена *CASQ2* с наличием различных факторов риска. Средний размер левого предсердия у пациентов с генотипом *CC* составил $42,24 \pm 5,5$ мм, с генотипом *CT* – $38,5 \pm 9,6$ мм ($t=-2,65$; $cc=93$; $p=0,009$), рисунок 3.4. ФВ ЛЖ у пациентов разных генотипов составила $63,4 \pm 13,9\%$ и $64,9 \pm 8,8\%$ соответственно ($t=0,62$; $cc=93$; $p=0,53$). Величина ИММ при гомозиготном генотипе $143,1 \pm 30,4$, при гетерозиготном – $137,4 \pm 28,8$ ($t=0,01$; $cc=93$; $p=0,41$).

Статистически значимых различий между такими показателями, как ЧСС, индекс массы тела, наличие дислипидемии, ГЛЖ и СД в группах с генотипом *CC* и *CT* гена *CASQ2* не выявлено.

Результаты проведенного исследования показали, что полиморфные варианты генов кальций-транспортирующих белков могут оказывать влияние на развитие ХСН. Носительство аллеля А варианта гена *ATP2A2*, кодирующего Ca^{2+} -АТФазу, у пациентов с ХСН явилось неблагоприятным фактором для течения заболевания, а именно, снижения систолической функции, по сравнению с пациентами, имеющими аллель G. У пациентов с носительством полиморфизма rs1860561 гена *ATP2A2* обнаружена более низкая ФВ ЛЖ.



1 – группа с генотипом *CC*, 2 – группа с генотипом *CT*. Слева по оси величина левого предсердия (ЛП) по данным ЭхоКГ в мм.

Рисунок 3.4 – Величина левого предсердия по данным ЭхоКГ у пациентов с различным генотипом гена кальсеквестрина

Вместе с тем мы не обнаружили ассоциации варианта rs3766871 гена *RYR2* с прогрессированием систолической дисфункции миокарда. В данном случае этот результат может быть связан с малым числом пациентов-носителей аллеля 5656A в изучаемой выборке, особенностями популяции и с элиминацией из выборки носителей этого аллеля. Кроме того, по литературным данным установлено, что мутации гена *RYR2* определяют главным образом случаи развития аутосомно-доминантной катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, вероятно, в развитии сократительной дисфункции изучаемые полиморфные варианты гена *RYR2* не играют значимую роль.

Несмотря на то, что в литературе описаны случаи ассоциации мутаций в генах *RYR2* и *CASQ2* с перегрузкой ионов Ca^{2+} в миоплазме кардиомиоцитов, что приводит к развитию желудочковой тахикардии по механизму ре-ентри, в нашем исследовании мы не обнаружили связи между полиморфизмом гена и развитием ФП в сочетании с CCCY. Данный результат может быть связан с тем, что изучаемые полиморфизмы гена *CASQ2* могут оказывать влияние на развитие нарушений ритма по другим механизмам, не влияющим на формирование ФП или слабости синусового узла.

На современном этапе использование методов изучения генетических факторов в эпидемиологии и профилактике сердечно-сосудистой патологии ограничено по ряду причин. В то же время более широкое внедрение данных методов в практику не только повысит эффективность профилактических мероприятий, но и снизит стоимость скрининга.

Исследования по задаче 3 исследования активно продолжаются.

Выводы

1. Уровень липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 983,83 нг/мл и более в крови у больных ИБС с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших коронарную эндоваскулярную реваскуляризацию, является предиктором высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с чувствительностью 86,2 %, специфичностью 70%.

2. Изолированное носительство и сочетание носительства генотипов del/del гена каспазы 8 (-652(6N)I/D), T/T гена глутатионпероксидазы 1 (Pro198Leu), T/T гена супероксиддисмутазы 2 (Ala16Val), G/G гена интерлейкина-6 (C-174G) и 5A/5A гена матриксной металлопротеиназы 3 (-1171 5A/6A) ассоциированы с высоким риском развития ХСН и систолической дисфункции миокарда.

3. Носительство генотипов del/del гена каспазы 8 (-652(6N)I/D) и T/T гена GPX1 (Pro198Leu) имеет высокую ценность в прогнозировании тяжелого течения ХСН и неблагоприятного ремоделирования ЛЖ с развитием систолической дисфункции при ишемическом генезе заболевания.

4. Носительство аллеля А варианта rs1860561 гена Ca²⁺-АТФазы (ATP2A2) при ХСН ишемического генеза ассоциировано с более низкой ФВ ЛЖ. .

5. Стратегия первичной и вторичной профилактики ХСН, основанная на оценке генетических предикторов (генов каспазы-8 (-652(6N)I/D), глутатионпероксидазы 1 (Pro198Leu), супероксиддисмутазы 2 (Ala16Val), интерлейкина-6 (C-174G) и матриксной металлопротеиназы 3 (-1171 5A/6A)), обеспечивает персонализированный выбор группы лиц, угрожаемых по развитию и прогрессированию ишемической и/или постинфарктной дисфункции миокарда и ХСН.

6. Не выявлено взаимосвязи ФП и CCCY ишемического и неишемического генеза с полиморфизмом гена белка кальсеквестрина CASQ2 . Носители гетерозиготного генотипа СТ гена CASQ2 менее подвержены развитию дилатации левого предсердия.

Практические рекомендации

1. Для стратификации риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у больных ИБС с ХСН, ассоциированной с СД 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию, целесообразно использовать модель индивидуального прогноза, включающую оценку уровня липопротеинассоциированной фосфолипазы А2.

2. При обследовании больных с ХСН ишемического генеза, наряду с общепринятыми методами оценки состояния пациента, рекомендуется проведение молекулярно-генетического тестирования с типированием полиморфных маркеров генов каспазы 8 (-652(6N)I/D), глутатионпероксидазы (Pro198Leu), матриксной пероксидазы 3 (1171 5A/6A) и Ca²⁺-АТФазы для обеспечения раннего прогнозирования тяжести течения ХСН и персонализированного подхода к превентивному лечению.

3. Молекулярно-генетическое тестирование с исследованием генов асептического воспаления, антиоксидантных систем, апоптоза и метаболизма матриксных белков целесообразно шире использовать в клинической практике с целью формирования групп повышенного риска ХСН и раннего прогнозирования неблагоприятного течения ХСН для осуществления эффективных профилактических мероприятий.

Блок 2. Раздел 4 Деформация и контрактильность миокарда у детей и взрослых

4 Механическая функция сердца, вклад клеточных и гуморальных факторов в формирование контрактильной дисфункции левого желудочка при различных патологических процессах у взрослых и в онтогенезе у детей и подростков

4.1 Ротация и скручивание левого желудочка в первую треть систолы у здоровых детей, рожденных доношенными

В рамках данного фрагмента было продолжено выполнение исследований, посвященных изучению особенностей механики левого желудочка (ЛЖ) у здоровых детей, рожденных доношенными, проводившихся в 2016-2017 гг. Известно, что спиральная ориентация миофибрилл ЛЖ является структурной основой вращательного движения ЛЖ, при котором верхушка сердца идет против часовой стрелки, а основание – по часовой [146, 147]. Ротация верхушки по отношению к основанию по часовой стрелке в систолу приводит к скручиванию ЛЖ [148]. Доказано, что скручивающее движение ЛЖ со смещением верхушки против часовой стрелки служит одним из важнейших элементов контрактильности и в период систолы обеспечивает выброс крови из ЛЖ [149, 150, 151], а в период диастолы - быстрое снижение давления в полости и «всасывание» крови из ЛП [151, 152, 153]. Анализ данных литературы [153]– [156] свидетельствует о том, что ротация и скручивание ЛЖ у детей имеют ряд особенностей, отличных от взрослых здоровых лиц, и подвержены изменчивости в процессе роста и развития. Ранее полученные сведения не всегда согласованы. Так, по данным G.H. Al-Naami и соавт. [157] и Y. Notomi и соавт. [153], движение ЛЖ на уровне базальных сегментов у детей до 18 лет направлено против часовой стрелки, в отличие от лиц старше 18 лет, у которых оно происходит по часовой стрелке. В то же время A. James и соавт. [158] показали, что у младенцев к первому месяцу после рождения ротация на базальном уровне соответствует ротации у взрослых и направлена по часовой стрелке. Ранее у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, нами было выявлено четыре типа скручивания ЛЖ в зависимости от направления движения ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, которые не были связаны с возрастом и полом [159, 160]. Однако в этих работах изучение ротационных процессов было выполнено в конце систолы, тогда как основной скручивающий момент формируется в первую половину цикла.

В связи с вышесказанным в данном отчете представлены результаты исследования направления движения ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных

мышц, ротации и скручивания ЛЖ в первую треть систолы у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными.

Материалы и методы

Анализ выполнен у 108 здоровых детей, рожденных доношенными, в возрасте от 2 месяцев до 18 лет, относящихся к группам здоровья I–II согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.12.2003 г. № 621 «О комплексной оценке здоровья детей». До включения в исследование ни один ребенок в течение последних 6 мес. не переносил острых респираторных вирусных инфекций. На момент исследования ни у одного ребенка не наблюдались дефицит либо избыточный вес, какая-либо хроническая патология. В зависимости от возраста дети и подростки были разделены на следующие подгруппы: от 2 мес. до 3 лет (включительно) - первая подгруппа (n=25), от 3 до 6 лет (включительно) - вторая подгруппа (n=16), от 6 до 11 лет (включительно) - третья подгруппа (n=22) и старше 11 лет (до 18 лет) (четвертая подгруппа) (n=23). По половому соотношению подгруппы детей статистически значимо не различались между собой. Характеристика детей представлена в таблице 4.1.

Критериями исключения из исследования служили: недоношенность; внутриутробные инфекции; отклонения в физическом развитии: опережение или отставание (оценивалось по центильным таблицам в соответствии с возрастом), отягощенный семейный анамнез по гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, патологические изменения на электрокардиограмме, острые респираторные заболевания давностью менее 6 месяцев; любая дилатация камер сердца; врожденные пороки сердца по данным стандартной трансторакальной ЭхоКГ, в том числе открытое овальное окно и открытый артериальный проток.

Стандартная эхокардиография (ЭхоКГ) с использованием технологии *Speckle Tracking Imaging* выполнены на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE Healthcare, США) с помощью матричного датчика MS5 (1,5-4,6 МГц). Во время ЭхоКГ регистрировалась электрокардиограмма. ЭхоКГ в двухмерном режиме выполнена по стандартной методике из парастернального (по длинной оси ЛЖ, по короткой оси ЛЖ на уровнях фиброзного кольца митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки) и апикального (в позиции 5, 4 и 2 камер) доступа. Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО)

Таблица 4.1 – ЭхоКГ показатели здоровых детей и подростков в зависимости от возраста

Показатели	Дети до 3 лет (n=25)		Дети от 3 до 6 лет (n=15)		Дети от 6 до 11 лет (n=23)		Дети от 11 до 18 лет (n=23)	
	M ± SD	Me	M ± SD	Me	M ± SD	Me	M ± SD	Me
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Масса, кг	10,029 ±2,525	11,000	15,207±1,574	15,000	24,627±6,333	23,650	54,848±25,965	55,000
Рост, м	76,944±10,932	78,000	99,067±6,840	96,000	123,864±13,083	122,500	154,043±29,875	161,000
КДО (Simpson), мл	21,238±8,276	22,000	31,000±7,858	29,000	47,000±11,807	48,500	72,000±17,547	68,000
КСО (Simpson), мл	5,190±2,581	6,000	7,556±3,005	8,000	12,333±4,665	12,000	19,158±7,097	19,000
ФВ ЛЖ %	75,191±9,593	73,333	76,296±6,108	74,194	73,971±6,499	72,835	73,163±8,804	72,897
Индекс сферичности в диастолу, усл. ед.	1,780±0,266	1,699	1,668±0,248	1,647	1,775±0,254	1,833	1,957±0,193	1,917
Индекс сферичности в систолу, усл. ед.	2,143±0,463	2,000	1,941±0,446	2,000	1,915±0,454	2,069	2,663±1,662	2,174
Толщина МЖП, мм	3,750±0,716	4,000	4,000±0,500	4,000	4,789±0,976	5,000	5,579±1,387	5,000
Толщина ЗС ЛЖ, мм	3,800±0,768	4,000	4,222±0,833	4,000	5,000±1,000	5,000	6,526±1,389	6,000
КДР, мм	27,900±4,518	28,000	33,000±2,345	32,000	36,368±3,609	35,000	44,842±3,862	45,000
КСР, мм	15,700±3,420	15,000	18,111±3,333	19,000	19,500±4,873	20,000	25,895±3,828	26,000
ММЛЖ, г	19,721±4,783	20,137	30,624±6,089	29,721	45,827±15,015	39,249	84,097±26,034	82,921
E _{mitr} , см/с	103,000±16,749	100,000	97,571±18,483	97,000	99,200±16,874	101,000	92,526±13,339	88,000
A _{mitr} см/с	73,800±18,814	78,500	58,571±18,091	60,000	53,800±11,989	51,000	50,222±10,904	48,000
E/A _{mitr} , усл. ед.	1,823±0,806	1,458	1,759±0,774	1,433	1,863±0,342	1,822	1,899±0,479	1,782
E _{mitr} /E _m , усл. ед.	6,776±2,121	6,516	5,571±1,458	5,353	5,621±1,470	5,571	4,644±0,505	4,818
E _m см/с	16,000±2,708	16,000	18,000±2,000	17,000	19,000±4,175	19,000	19,895±2,923	20,000
S _m см/с	9,750±2,769	9,000	11,000±2,449	10,000	11,867±2,875	11,000	10,737±2,130	10,000
A _m см/с	8,818±5,231	7,000	6,167±0,753	6,000	6,250±1,545	6,500	7,571±1,910	7,000
E _m /A _m , усл. ед.	2,537±1,246	2,400	3,012±0,551	2,833	3,584±1,269	3,717	2,899±0,191	2,857

Примечание - МЖП- межжелудочковая перегородка, ЗС- задняя стенка, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ

объемы, ФВ ЛЖ вычислялись с использованием метода Simpson из апикальной двух- и четырехкамерной позиции [161, 162]. Дополнительно проводили тканевое доплеровское исследование в импульсном режиме, с помощью которой регистрировали спектр движения фиброзного кольца митрального клапана в области боковой стенки ЛЖ с расчетом максимальной скорости в период систолы и ранней диастолы (E_m) с последующим расчетом показателя E_{mitr}/E_m [162].

В режиме кинопетли регистрировали три сердечных цикла, затем выполняли оценку ротации и скручивания ЛЖ в каждом сердечном цикле с помощью двухмерной эхокардиографии в режиме *Speckle Tracking* с использованием программы EchoPAC PC, версия 113 (GE Healthcare, США). Двухмерные изображения ЛЖ, зарегистрированные из парастернальной позиции в серошкальном изображении (при частоте кадров $\geq 60/c$), автоматически фиксировали в первой трети систолы. Проводили оконтуривание границ эндокарда, после чего автоматически был получен изогнутый M-режим, кривые ротации. По кривым, полученным из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ (рисунок 4.1), рассчитывали ротацию ЛЖ в градусах в первую треть систолы и в конце систолы [163, 164, 165] на уровне базальных (Rot_{MV}), верхушечных (Rot_{apex}) сегментов и папиллярных мышц (Rot_{PM}). Скручивание ЛЖ в первую треть систолы и в конце систолы оценивали по кривой (рисунок 4.2).

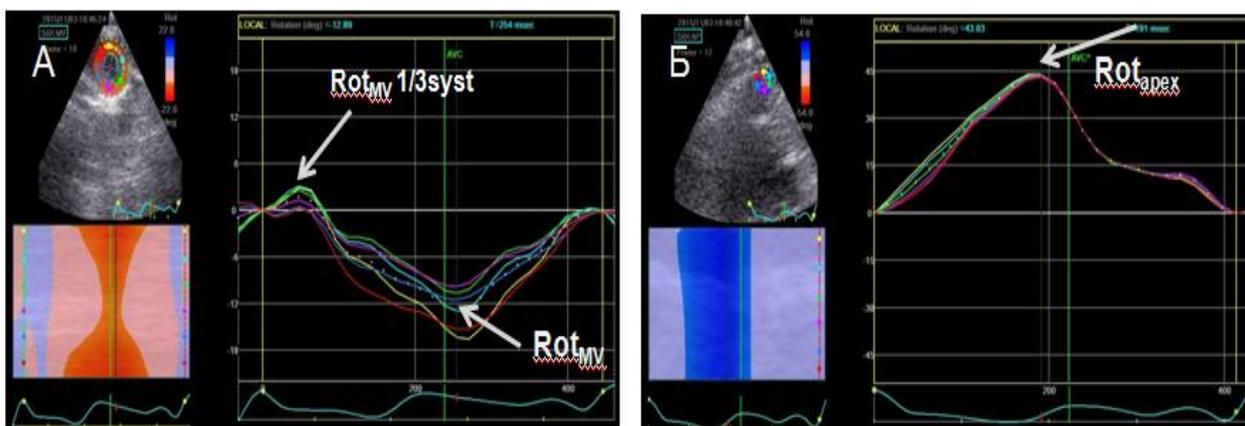


Рисунок 4.1 – Изображение ЛЖ по короткой оси на уровне базальных сегментов (А) и на уровне верхушечных сегментов (Б) с использованием технологии Speckle Tracking Imaging. Кривые ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов (А) и на уровне верхушки (Б)

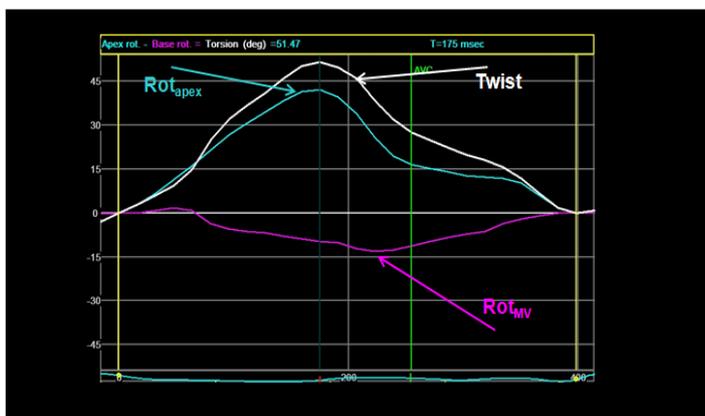


Рисунок 4.2 – Кривые ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов (Rot_{MV} – линия розового цвета), верхушки ($Rot_{арех}$ – линия голубого цвета) и скручивания (Twist) ЛЖ (линия белого цвета)

У 10 детей в возрасте от 1 года до 3 лет были оценены внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость ротации и скручивания. Для расчета внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости были использованы архивированные изображения. Стаж более опытного врача-исследователя составил более 10 лет, второго врача-исследователя – 2 года.

Статистический анализ данных. Гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова-Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) была отвергнута, поэтому были выполнены тесты Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis, ANOVA) и Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). При использовании таблиц сопряженности вычисляли значение Пирсона (χ^2), число степеней свободы (df), достигнутый уровень значимости для этого значения статистики. Для оценки силы связи двух качественных переменных определяли значения таких мер связи, как коэффициент контингенции (CC) и Phi-коэффициент. Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение), медианы (Me) и нижней и верхней квартилей, минимального и максимального значений.

Оценка внутриисследовательской и межисследовательской вариабельности оценивалась с использованием внутриклассового коэффициента корреляции и по методу Бланд-Альтмана.

Результаты

Значения внутриоператорской и межоператорской воспроизводимости оценки ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов, папиллярных мышц (Rot_{PM}) и скручивания ЛЖ приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Показатели внутриоператорской воспроизводимости значений ротации ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц, скручивания ЛЖ

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

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

Как видно из таблицы, средняя разность измерений глобальной ротации на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца, скручивание направлении не превышала 1%, что свидетельствовало об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей по всем исследуемым параметрам составило не более 0,458, что невелико по сравнению с самими значениями ротации. Разброс разностей значений двух измерений не выходил за рамки $\pm 1,96$ SD (рисунок 4.3).

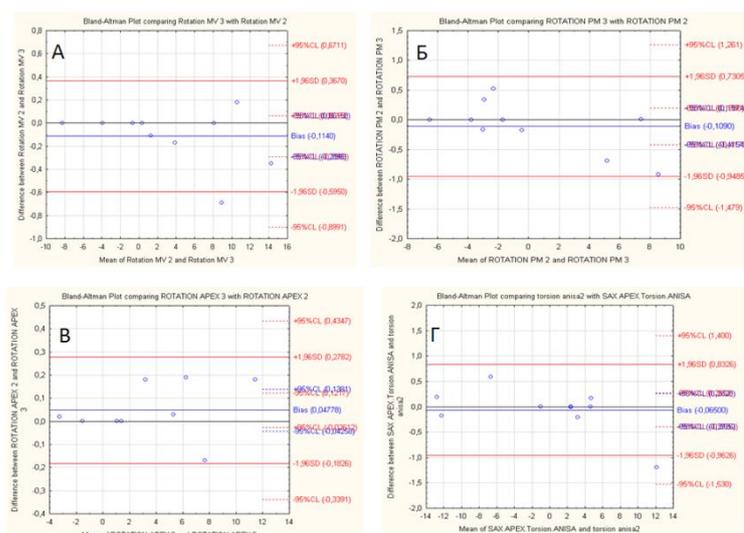


Рисунок 4.3 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие согласие у одного исследователя для глобальной ротации на уровне митрального клапана (А), папиллярных мышц (Б), верхушки сердца (В), скручивания ЛЖ (Г)

Как видно из таблицы 4.3 и рисунка 4.4, межоператорская воспроизводимость оказалась несколько хуже внутриоператорской, тем не менее, ее показатели были удовлетворительными.

Таблица 4.3 – Показатели межоператорской воспроизводимости параметров ротации на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца, скручивания ЛЖ

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

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

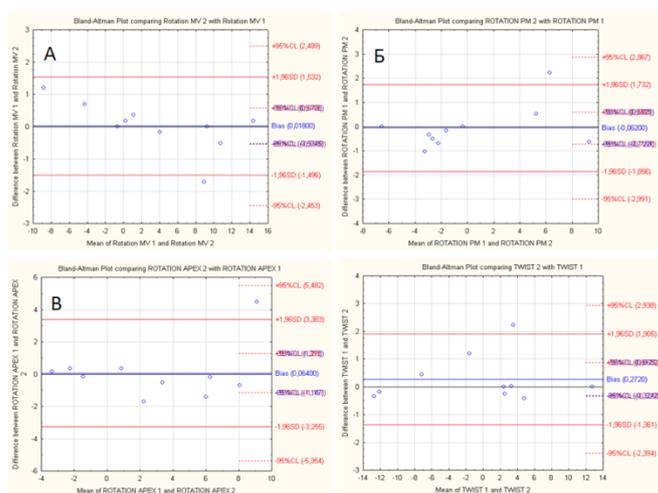


Рисунок 4.4 – Диаграммы Бланд-Альтмана, показывающие согласие двух исследователей глобальной ротации на уровне митрального клапана (А), папиллярных мышц (Б), верхушки сердца (В), скручивания ЛЖ (Г)

В предыдущем отчете мы впервые представили данные о существовании четырех типов скручивания ЛЖ в конце систолы (рисунок 4.5) у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными (n=98), сформированные на основании направления движения ЛЖ на уровне базальных, верхушечных сегментов и папиллярных мышц [159, 160].

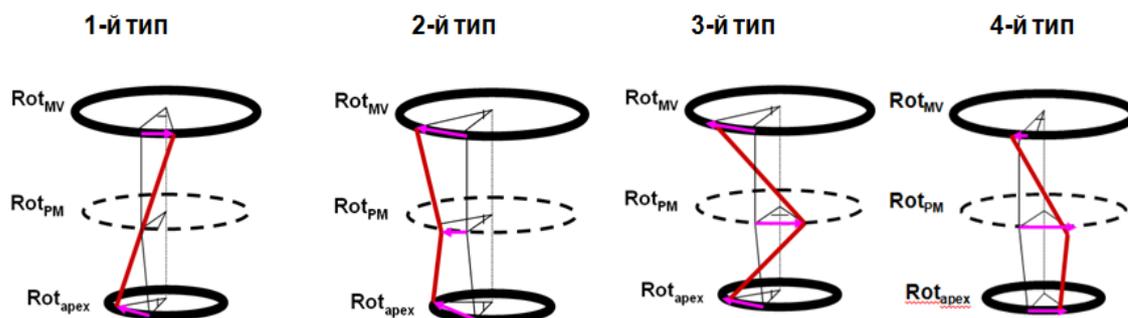


Рисунок 4.5 - Типы скручивания ЛЖ в конце систолы у практически здоровых детей и подростков, рожденных доношенными

В данном отчете мы предоставляем данные о механике ЛЖ в первую треть систолы у 108 здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, в зависимости от типов скручивания ЛЖ в конце систолы.

Анализ кривых направления движения базальных сегментов ЛЖ показал, что у 60 (55,55%) из 108 здоровых детей и подростков в первую треть систолы ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов ($4,827 \pm 2.563^0$; $Me=4,0^0$) имела направление, противоположное направлению их движения к концу систолы. То есть у 60 из 108 здоровых детей в первую треть систолы движение ЛЖ на уровне базальных сегментов было направлено против часовой стрелки, затем к концу систолы направление движения изменилось на противоположное. У остальных 48 из 108 (44,45%) здоровых детей базальные сегменты в первую треть систолы двигались по часовой стрелке, и это направление движения сохранялось до конца систолы. Как видно из таблицы 4.4, изменение ротации ЛЖ к концу систолы на противоположную обнаружено у детей и подростков с первым типом скручивания ЛЖ.

Таблица 4.4 – Частота регистрации изменений ротации на уровне базальных сегментов на противоположную от первой к последней трети систолы в зависимости от типа скручивания ЛЖ (Анализ таблиц сопряженности ($\chi^2=24,69$; $df=3$; $p=0,000002$; $\Phi=0,48$; $CC=0,43$))

Типы скручивания ЛЖ	Количество детей и подростков	Изменение направления ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов на противоположное к концу систолы (n)	
		Есть	Нет
I	63	47	16
II	20	8	12
III	15	4	11
IV	10	1	9

Изменение ротации ЛЖ на уровне верхушечных сегментов с движения по часовой стрелке на движение против часовой стрелки выявлено у 20 (18,52%) детей и подростков, при этом частота регистрации данного феномена не зависела от типа скручивания ЛЖ (таблица 4.5).

Пример кривых ротации ЛЖ, зарегистрированных в первую треть систолы на уровне базальных и апикальных сегментов, представлены на рисунке 4.6.

Таблица 4.5 – Частота регистрации изменений ротации на уровне апикальных сегментов на противоположную от первой к последней трети систолы в зависимости от типа скручивания ЛЖ

Типы скручивания ЛЖ	Количество детей и подростков	Изменение направления ротации ЛЖ на уровне апикальных сегментов на противоположное к концу систолы (n)	
		Есть	Нет
I	63	14	49
II	20	1	19
III	15	5	10
IV	10	0	10

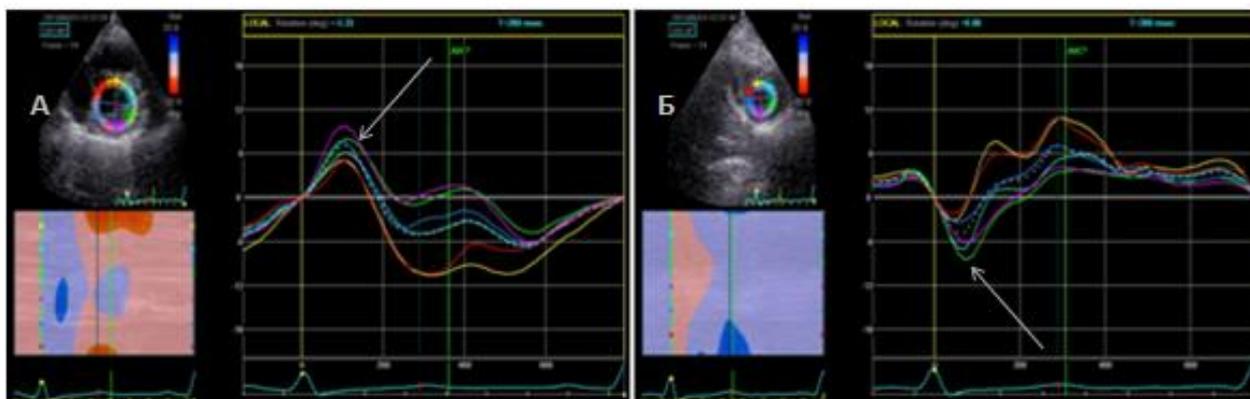


Рисунок 4.6 – Противоположно направленная ротация ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных (А) и апикальных (Б) сегментов у ребенка Б., 4 лет

Примечание - Стрелкой обозначена ротация ЛЖ в первую треть систолы.

Как видно из таблиц 4.4 и 4.5, изменение направления ротации ЛЖ от первой трети систолы к ее окончанию на уровне базальных сегментов зарегистрировано у 75,9% здоровых детей, имевших первый тип скручивания ЛЖ и у 29,4% здоровых детей - со вторым типом скручивания ЛЖ. Изменение направления ротации ЛЖ на уровне апикальных сегментов выявлено у 20,37% детей со «взрослым» (I) типом скручивания ЛЖ.

Изменение ротации ЛЖ на уровне папиллярных мышц в первую треть систолы зарегистрировано у 10 (9,26%) здоровых детей и подростков. Не обнаружено значимых различий в частоте регистрации изменения ротации ЛЖ на уровне папиллярных мышц в первую треть систолы в зависимости от типа скручивания ЛЖ (таблица 4.6).

Полученные нами данные, касающиеся изменения движения ЛЖ на уровне базальных сегментов в первую треть систолы на противоположное к концу систолы, полностью согласуются с результатами Н.Ж. Kim и соавт. [166]. Дополнительно к результатам, полученным Н.Ж. Kim и соавт. [166], мы впервые обнаружили, что эти изменения не ограничиваются базальными отделами: в большинстве случаев изменение направления ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов происходит у детей и подростков одновременно с изменением направления ротации на уровне апикальных отделов и папиллярных мышц (таблица 4.7). Одновременное изменение направления движения ЛЖ к концу систолы на уровне базальных и верхушечных сегментов и папиллярных мышц не были взаимосвязаны с возрастом и не зависели от типов скручивания ЛЖ.

Величина скручивания ЛЖ в конце систолы зависела от величины ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов в первую треть систолы ($r=0,37$; $p=0,002$); подобной взаимосвязи с ротацией ЛЖ на уровне апикальных сегментов не обнаружено (рисунок 4.7).

Таблица 4.6 – Частота регистрации изменений ротации на уровне папиллярных мышц на противоположную от первой к последней трети систолы в зависимости от типа скручивания ЛЖ

Типы скручивания ЛЖ	Количество детей и подростков	Изменение направления ротации ЛЖ на уровне папиллярных мышц на противоположное к концу систолы (n)	
		Есть	Нет
I	63	5	58
II	20	0	20
III	15	4	11
IV	10	1	9

Таблица 4.7 – Частота регистрации одновременного изменения направления ротации ЛЖ на уровне базальных и апикальных сегментов от первой к последней трети систолы (Анализ таблиц сопряженности)

Изменение направления ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов на противоположное к концу систолы (n)	Изменение направления ротации ЛЖ на уровне апикальных сегментов на противоположное к концу систолы (n)		Количество детей и подростков
	Есть	Нет	
Есть	18	42	60

Продолжение таблицы 4.7			
Нет	2	46	48
$\chi^2=11,79; df=1; p=0,0005; Phi=0,33; CC=0,31$			
	Изменение направления ротации ЛЖ на уровне ПМ на противоположное к концу систолы (n)		
	Есть	Нет	
Есть	10	50	60
Нет	0	48	48
$\chi^2=8,81; df=1; p=0,0029; Phi=0,28; CC=0,27$			

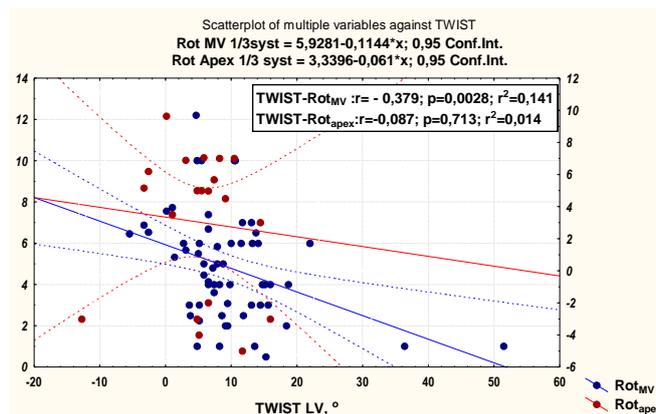
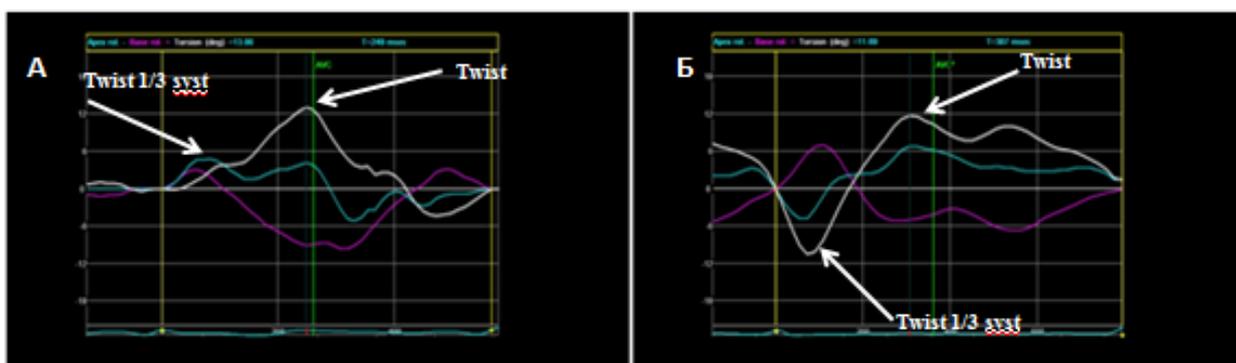


Рисунок 4.7 – Взаимосвязь величины скручивания ЛЖ в конце систолы с ротацией ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных (линии синего цвета) и апикальных (линии красного цвета) сегментов

Феномен, названный нами как «феномен отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы», обнаружен у 14 из 108 детей (12,96%, рисунок 4.8). На рисунке 4.8 представлены два примера детей, у которых кривые ротации ЛЖ, зарегистрированные на уровне базальных и верхушечных сегментов, изменили свое направление на противоположное к концу систолы, при этом в первом случае скручивание ЛЖ в первую треть систолы отсутствовало (А), а во втором было активно выражено (Б).



На рисунке 4.8А представлен пример отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы у ребенка К., 5 лет, на рисунке 4.8Б – пример активного скручивания в первую треть систолы у ребенка С., 3 лет.

Рисунок 4.8 – Кривые ротация ЛЖ на уровне базальных (линия розового цвета) и верхушечных (линия голубого цвета) сегментов ЛЖ, а также скручивания ЛЖ (линия белого цвета)

Феномен отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы был выявлен у детей в возрасте до 4 лет и был связан с росто-весовыми показателями (таблица 4.8). Отсутствовала взаимосвязь феномена отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы с индексом сферичности ЛЖ в период систолы и диастолы, массой миокарда ЛЖ, ФВ ЛЖ и показателем E_{mitr}/E_m .

Таблица 4.8 – Взаимосвязь росто-весовых показателей и планиметрии ЛЖ с наличием скручивания ЛЖ в первую треть систолы у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными

Показатели	Скручивание в первую треть систолы	Различия по Mann – Whitney U test ($Z_{adj,p}$)	$M \pm SD$	Me	Нижняя – верхняя квартиль	Минимальное – максимальное значение
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, лет	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} = 2,279$ $p = 0,023$	$8,1 \pm 3,6$ $2,8 \pm 0,7$	7,0 2,4	5,6 - 12,5 2,3 - 3,7	3,8 - 13,3 2,3 - 3,7
Масса, кг	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = 2,051$ $p 1-2 = 0,040$	$25,7 \pm 11,5$ $12,7 \pm 1,4$	20,6 12,0	17,7 – 40,0 11,7 - 14,3	14,0 – 43,0 11,7 - 14,3
Рост, см	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = 2,178$ $p 1-2 = 0,029$	$123,9 \pm 21,2$ $89,0 \pm 5,3$	120,0 87,0	108,0 – 150,0 85,0 – 95,0	95,0-150,0 85,0 – 95,0
Площадь поверхности тела, m^2	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = 2,172$ $p 1-2 = 0,030$	$0,91 \pm 0,27$ $0,57 \pm 0,04$	0,83 0,54	0,73 - 1,29 0,53- 0,61	0,61 - 1,34 0,53 - 0,61
Индекс длинника ЛЖ в диастолу, cm/m^2	1 – есть 2 – нет	$Z_{adj} 1-2 = -2,279$ $p 1-2 = 0,023$	$6,8 \pm 1,1$ $8,7 \pm 0,5$	6,7 8,5	6,1 - 7,8 8,3 - 9,2	5,0 - 8,0 8,3 - 9,2

Продолжение таблицы 4.8						
Индекс поперечника ЛЖ в диастолу, см/м ²	1 – есть 2 – нет	Z _{adj} 1-2= -2,279 p 1-2 =0,023	3,7 ± 0,8 5,3 ± 0,2	3,7 5,3	2,8 - 4,1 5,2 - 5,6	2,7 - 4,9 5,2 - 5,6

Выявлена связь феномена отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы со временем до максимального скручивания ЛЖ в конце систолы. Феномен отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы был выявлен у детей, у которых время до пиковой скорости скручивания ЛЖ к концу систолы составляло менее 85 мс (рисунок 4.9), в то время как у детей, у которых скручивание ЛЖ в первую треть систолы имело место, время составляло более 100 мс.

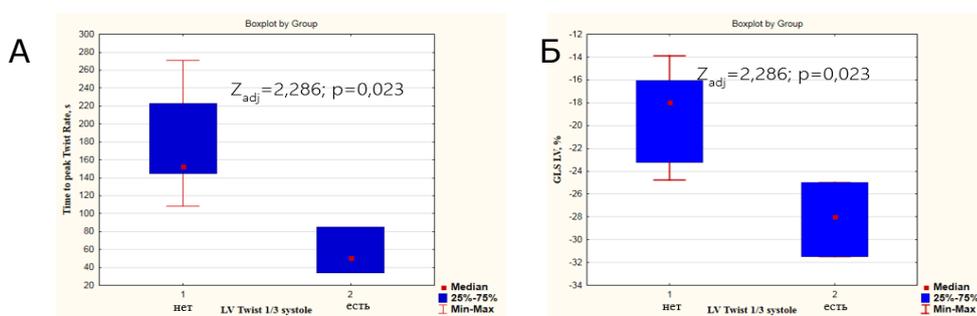


Рисунок 4.9 – Взаимосвязь феномена отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы со временем до достижения величины максимального скручивания ЛЖ (А) и значениями глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (Б) у детей и подростков, рожденных доношенными

Таким образом, феномен отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы выявлен у 12,96% здоровых детей и подростков в возрасте до 4 лет, рожденных доношенными. Наличие данного феномена не зависело от типа скручивания ЛЖ в конце систолы, индекса сферичности в конце систолы и диастолы, но было характерно для детей, у которых время до достижения максимальной величины скручивания ЛЖ к концу систолы составляло менее 85 мс.

Обсуждение

В нашем исследовании установлено, что изменение направления ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов от ранней систолы (время изометрического сокращения) к ее концу характерно для 60 (55,55%) из 108 здоровых детей и подростков. Согласно данным литературы [164, 167, 168, 169, 170], во время изометрического

сокращения верхушка и базальные сегменты ЛЖ вращаются в направлении против часовой стрелки. Затем к концу систолы движение базальных сегментов меняется, и они движутся по часовой стрелке, в то время как ЛЖ на уровне верхушечных сегментов продолжает движение против часовой стрелке [153, 171]. Механизм движения ЛЖ в раннюю систолу, вероятно, обусловлен физиологической асинхронией сокращения эндокардиальных волокон праворукой спирали и эпикардиальных волокон левоориентированной спирали [149, 172]. Согласно данным В.М. van Dalen и соавт. [170], ротация ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных сегментов зависит от возраста. Однако нами не было выявлено взаимосвязи ротации ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных, верхушечных сегментов и ПМ с возрастом. Аналогичные данные опубликованы Н.Ж. Kim и соавт. [166].

В сообщении К. Takahashi и соавт. [168] указано о ротации ЛЖ в первую треть систолы на уровне базальных сегментов и ее отсутствии на уровне верхушечных сегментов. В отличие от данных К. Takahashi и соавт. [168] нами была зарегистрирована противоположно направленная ротация ЛЖ в первую треть систолы на уровне верхушечных сегментов у 18,52% и на уровне папиллярных мышц - у 9,26% здоровых детей и подростков, рожденных доношенными. Направление движения ЛЖ в первую треть систолы на уровне верхушечных сегментов и папиллярных мышц также не было взаимосвязано с возрастом детей и подростков, рожденных доношенными. По мнению Н.Ж. Kim и соавт [166], скручивание ЛЖ в первую треть систолы у детей и подростков является следствием «неполного созревания» миокарда.

Нами впервые обнаружен феномен отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы у 12,96% детей. Генез этого феномена не ясен. Учитывая тот факт, что этот феномен был выявлен у детей в возрасте до 4 лет и связан с росто-весовыми показателями, мы полагаем, что в его основе лежит незрелость ротационных механизмов. Можно предположить, что феномен отсутствия скручивания в первую треть систолы ЛЖ может быть следствием особенностей электрической активации слоев ЛЖ. Нельзя исключить, что причиной формирования феномена отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы могут быть снижение содержания изоформ тайтина [173] или изменения структуры (деорганизация и деградация) его молекулы [174]. Возможным механизмом может быть повышенный уровень кальция в саркоплазматическом ретикулуме, который обуславливает физиологическую асинхронию сокращения эндокардиальных волокон праворукой спирали и эпикардиальных волокон левоориентированной спирали [175]. Феномен требует дальнейшего изучения.

4.2 Механика левого желудочка и левого предсердия при блокаде левой ножки пучка Гиса у больных с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Как указывалось выше, скручивание ЛЖ как результат разнонаправленного вращения на базальном и апикальном уровне играет ведущую роль в обеспечении эффективной работы сердца. Логично предположить, что при наличии блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) ротация и скручивание ЛЖ будут меняться. Роль нарушения внутрижелудочкового проведения на апикальную ротацию и скручивание ЛЖ у больных с низкой ФВ ЛЖ недавно описаны в литературе. Кроме того, результаты механики ЛЖ при БЛНПГ у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ были представлены в предыдущем отчете по данной теме за 2016-2017 гг. Вместе с тем сведения о скручивании и ротации ЛЖ как важном механизме эффективной работы сердца у лиц с сохраненной функцией ЛЖ и БЛНПГ практически не встречаются в литературе. Недостаточно освещен вопрос о взаимосвязи скручивания ЛЖ с показателями гемодинамики в условиях обеспечения гемодинамического ответа на физическую нагрузку.

Асинхронная электрическая активация ЛЖ может вызывать региональные нарушения сокращения [176, 177]. Нарушения локальной сократимости могут нарушать механику сокращения ЛЖ и вносить весомый вклад в развитие ремоделирования ЛЖ. Исследования движения межжелудочковой перегородки (МЖП) при БЛНПГ проводились в основном с использованием режимов одномерной и двухмерной ЭхоКГ среди лиц с клиническими проявлениями систолической сердечной недостаточности (СН). Можно предположить, что при аномальном характере возбуждения ЛЖ, в ответ на ФН могут усугубляться локальные нарушения сократимости, даже при исходно не нарушенной глобальной систолической функции.

В связи с этим целью данного фрагмента нашего исследования было изучение механики ЛЖ у больных с БЛНПГ с сохраненной ФВ ЛЖ.

Материалы и методы

С целью изучения механизмов развития дисфункции ЛЖ и ЛП при нарушении внутрижелудочкового проведения у больных БЛНПГ (средняя продолжительность комплекса $QRS_{ЭКГ}$ 144,8 мс), имевших ФВ ЛЖ 50% и более, глобальная продольная деформация, скорость деформации, ротация и скручивание ЛЖ, а также деформационная функция ЛП оценены в состоянии покоя и при тесте с физической нагрузкой (велозергометрия) у 51 пациента с БЛНПГ и ФВ ЛЖ более 50%. Группу контроля

составили 31 здоровый с нормальным внутрисердечным проведением. Клиническая характеристика 82 лиц, включенных в исследование, представлена в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Основные клинико-гемодинамические показатели в основной и контрольной группах в состоянии покоя (*Mann – Whitney U test*)

Параметры	БЛНПГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (n=51)		Практически здоровые лица (n=31)		Пара, имеющая значимые различия
	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Me	Нижняя-верхняя квартиль	
Возраст, лет	61,0	52,0-70,0	59,0	51,0-66,0	0,4
ЧСС, уд./мин	70,5	61,0-78,0	60,0	57,0-63,0	0,07
Распределение по полу: муж./жен.	30/21 (59%/41%)		17/14 (55%/45%)		>0,05
КДО _{Simpson} , мл	101,0	79,0-147,0	91,5	79,0-103,0	0,1
КСО _{Simpson} , мл	41,0	31,0-62,0	35,0	31,0-41,0	0,2
ФВ ЛЖ, %	59,0	54,0-69,0	64,5	59,0-70,0	0,2
КДР, мм	52,0	48,0-57,0	51,0	49,0-52,0	0,5
Индекс сферичности, усл. ед.	0,58	0,5-0,61	0,56	0,5-0,61	0,8
ММЛЖ, г	196,5	180,0-241,0	188,0	172,5-220,5	0,6
Объем ЛП _{max} , мл	53,0	42,0-79,0	54,0	34,0-71,0	0,5
ФВ ЛП, %	55,0	40,0-62,0	60,0	53,0-69,0	0,09
Объем митральной регургитации, мл	5,0	3,0-10,0	5,0	3,0-7,0	0,6
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	29,0	27,0-32,8	27,5	25,0-28,0	0,1

Пациенты с БЛНПГ были сопоставимы с практически здоровыми лицами по возрасту, полу, показателям внутрисердечной гемодинамики. Наблюдалась тенденция к несколько большей исходной ЧСС и меньшей ФВ ЛП в группе пациентов с БЛНПГ и сохраненной систолической функцией ЛЖ, но значимых различий с практически здоровыми лицами получено не было.

Критериями исключения служили: ФВ менее 50%, наличие в анамнезе инфаркта миокарда или реваскуляризации миокарда, стеноз одной или более коронарной артерии более 50%, органическое поражение клапанов сердца, перенесенный инсульт давностью менее 6 месяцев, артериальная гипертония с уровнем повышения АД выше 160/100 мм рт. ст., частые алкогольные эксцессы в анамнезе, стойкие наджелудочковые тахиаритмии, системные заболевания, болезни перикарда, врожденные пороки сердца, легочное сердце.

Оценку ротации и скручивания ЛЖ проводили по методике, описанной в разделе 4.1. Для оценки продольной деформации изучали движение МЖП и свободной стенки ЛЖ в апикальной четырехкамерной позиции. Определяли глобальную продольную деформацию (GLS), скорость деформации ЛЖ (GLSR) в продольном направлении и соответствующие показатели по окружности на уровне базальных (GCS_{MV} и $GCSR_{MV}$ соответственно) и верхушечных (GCS_{apex} и $GCSR_{apex}$ соответственно) сегментов; дополнительно изучали деформацию и скорость деформации МЖП (GLS_{IVS} и $GLSR_{IVS}$) и боковой стенки ЛЖ (GLS_{Lat} и $GLSR_{Lat}$) в продольном направлении. Помимо этого, оценивали смещение МЖП в продольном (DL_{IVS}) и поперечном направлениях (DT_{IVS}) и боковой стенки в продольном и поперечном направлениях (DL_{Lat} и DT_{Lat} соответственно).

Оценивали объем ЛП и ФВ ЛП, показатели ЛП в продольном направлении в фазу накопления (ϵ_{total}) и протекания (ϵ_{pos}).

Результаты исследования

Несмотря на сопоставимые значения ФВ ЛЖ в группах, у больных БЛНПГ выявлено снижение глобальной деформации и скорости деформации ЛЖ в продольном направлении и по окружности на уровне базальных и верхушечных сегментов в покое. Соответственно, скручивание ЛЖ тоже было значимо ниже при БЛНПГ по сравнению со значениями скручивания ЛЖ у практически здоровых добровольцев (таблица 4.10).

При анализе отдельных стенок ЛЖ выявлено, что лица с БЛНПГ демонстрируют более низкие значения деформации и скорости деформации МЖП в продольном направлении по сравнению со здоровыми, тогда как значимые различия между группами для величины смещения МЖП в продольном и поперечном направлениях (DL и DT соответственно) и всех показателей деформации боковой стенки ЛЖ отсутствуют (таблица 4.11).

Таблица 4.10 – Показатели деформации, вращения и скручивания ЛЖ в основной и контрольной группах в покое (Mann – Whitney U test)

Параметры	БЛНПГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (n=51)		Практически здоровые лица (n=31)		Пара, имеющая значимые различия
	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Me	Нижняя-верхняя квартиль	
GLS, %	-16,7	-18,1 - -12,7	-18,5	-20,1 - -16,8	0,037
GLSR, $^{\circ}/c^1$	-0,53	-0,73 - -0,37	-0,89	-1,0 - -0,77	0,001
GCS_{MV} , %	-7,8	-10,6 - -3,7	-10,0	-13,2 - -8,1	0,17
$GCSR_{MV}$, $^{\circ}/c^1$	-0,48	-0,68 - -0,34	-0,78	-1,03 - -0,56	0,002
GCS_{apex} , %	-11,1	-19,2 - -7,5	-15,1	-19,7 - -9,55	0,18
$GCSR_{apex}$, $^{\circ}/c^1$	-0,55	-0,76 - -0,31	-0,93	-1,08 - -0,53	0,0044

Продолжение таблицы 4.10					
Rot _{MV} , °	-3,4	-5,8 - -1,5	-5,99	-8,0 - -3,62	0,019
RotR _{MV} , °/с ⁻¹	-38,0	-55,8 - -26,2	-44,9	-59,6 - -34,5	0,16
Rot _{Аpex} , °	4,35	1,7-6,9	6,7	3,75-9,6	0,09
RotR _{Аpex} , °/с ⁻¹	37,1	21,9-63,4	51,2	37,7-64,2	0,06
Twist, °	9,1	6,0-11,1	12,5	9,8-17,1	0,015
Twist Rate, °/с ⁻¹	62,2	38,0-71,8	77,0	44,0-105,0	0,08

Таблица 4.11 – Деформация, скорость деформация и смещение МЖП и боковой стенки в основной и контрольной группах в покое (Mann – Whitney U test)

Параметры	БЛНПГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (n=51)		Практически здоровые лица (n=31)		Пара, имеющая значимые различия
	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Me	Нижняя-верхняя квартиль	
GLS _{IVS} , %	-16,5	-18,9 – 14,0	-19,57	-21,6 – 17,5	0,046
GLS _{Lat} , %	-16,5	-20,0 - -12,1	-18,27	-21,9 - -14,7	0,2922
GLSR _{IVS} , с-1	-0,73	-0,91 - -0,56	-1,077	-1,13 - -0,82	0,01
GLSR _{Lat} , с-1	-0,83	-0,92 – 0,56	-1,027	-1,15 - -0,94	0,11
DL _{IVS} , мм	9,33	7,2 – 11,6	12,4	6,4-12,8	0,14
DL _{Lat} , мм	7,9	6,42-10,2	8,57	8,1-10,1	0,42
DT _{IVS} , мм	2,53	-0,07-3,17	3,53	2,23-4,23	0,09
DT _{Lat} , мм	3,18	2,17-4,42	3,53	2,53-5,3	0,53

По значениям объема ЛП и ФВ ЛП в состоянии покоя обе группы значимо не различались (таблица 4.12). У пациентов с БЛНПГ выявлены более низкие показатели деформации ЛП в продольном направлении в фазу накопления (ϵ_{total}) и протекания (ϵ_{pos}). Принимая во внимание тот факт, что фаза накопления (ϵ_{total}) образуется путем суммирования абсолютной величины деформации в фазу протекания и в фазу насоса ($\epsilon_{pos} + \epsilon_{neg}$), можно считать, что различия в показателях деформации ЛП формируются исключительно в стадию протекания (ϵ_{pos}), которая совпадает с систолическим скручиванием ЛЖ.

Таблица 4.12 – Показатели деформации ЛП в продольном направлении в основной и контрольной группах в покое (Mann – Whitney U test)

Параметры	БЛНПГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (n=51)		Практически здоровые лица (n=31)		Пара, имеющая значимые различия
	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Me	Нижняя-верхняя квартиль	
ЛП _{max} , мл	53,0	42,0-79,0	54,0	34,0-71,0	0,5635

Продолжение таблицы 4.12					
ЛП _{min} , мл	23,0	16,0-40,0	23,0	15,0-28,0	0,3857
ФВ ЛП, %	55,0	40,0-62,0	60,0	53,0-69,0	0,0986
ε _{pos} , %	11,4	8,8-27,4	26,7	19,6-35,2	0,0015
ε _{neg} , %	-16,0	-20,7 - -13,9	-16,7	-19,4 - -13,5	0,6391
ε _{total} , %	28,2	20,0-46,1	44,0	31,3-57,6	0,0086

При физической нагрузке (ФН) у больных БЛНПГ в сравнении со здоровыми лицами выявлено снижение объема выполненной на велоэргометре нагрузки в ваттах и большие значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА, таблица 4.13). При анализе параметров деформации установлены более низкие значения глобальной продольной деформации, апикальной ротации и скручивания ЛЖ у больных БЛНПГ (таблица 4.14). Дополнительно, как видно из данной таблицы, зафиксирован меньший прирост на нагрузку значений скручивания и скорости скручивания ЛЖ при БЛНПГ.

Таблица 4.13 – Показатели внутрисердечной гемодинамики, ФВ ЛЖ и ЛП и систолическое давление в легочной артерии после ФН у лиц основной и контрольной группы при тесте с ФН (Mann – Whitney U test)

Параметры	БЛНПГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (n=51)		Контрольная группа (n=31)		Пара, имеющая значимые различия
	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Me	Нижняя-верхняя квартиль	
ЧСС, уд. в мин	108,5	94-121	110	101-122	0,3791
Нагрузка, Вт	75,0	50-75	100,0	100-125	0,007
КДО _{Simpson} , мл	104,0	76,0-124,0	86,0	67,0-128,0	0,6789
КСО _{Simpson} , мл	33,0	26,0-52,0	30,0	17,0-34,0	0,2353
ФВ ЛЖ, %	64,0	58,0-75,0	71,0	59,0-75,0	0,503
Объем ЛП _{max} , мл	44,0	35,0-55,0	35,0	25,0-60,0	0,3293
ФВ ЛП, %	60,5	52,0-70,0	56,0	53,0-62,0	0,4240
Объем митральной регургитации, мл	6,0	3,0-12,0	6,0	4,0-11,0	0,7821
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	40,0	35,0-50,0	32,0	30,5-33,5	0,0201

Таблица 4.14 – Глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении и по окружности, ротация на уровне базальных, верхушечных сегментов и скручивания ЛЖ у лиц основной и контрольной группы при тесте с ФН (Mann – Whitney U test)

Параметры	БЛНПГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (n=51)		Контрольная группа (n=31)		Значимость различий
	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Me	Нижняя-верхняя квартиль	
GLS, %	-17,2	-19,7 - -14,8	-19,6	-22,7 - -14,7	0,2
GLSR,	-0,76	-0,93 - -0,6	-1,11	-1,15 - -0,68	0,004
GCS _{MV} , %	-6,4	-9,8 - -3,1	-12,5	-16,3 - -4,2	0,3
GCSR _{MV} , с ⁻¹	-0,62	-0,87 - -0,27	-0,63	-1,25 - -0,51	0,5
GCS _{Арех} , %	-10,4	-17,5 - -5,3	-17,3	-19,9 - -13,0	0,1
GCSR _{Арех} , с ⁻¹	-0,61	-1,15 - -0,4	-0,87	-1,15 - -0,68	0,2
Rot _{MV} , °	-4,2	-6,5-1,0	-4,8	-10,8 - -3,8	0,1
Rot _{Арех} , °	3,2	-3,8-8,4	10,3	6,2-13,4	0,0015
Twist, °	4,7	1,1-12,7	17,6	14,2-19,4	0,0002
Twist Rate, °/с ⁻¹	87	73,0-135,0	153,0	125-160	0,04
ΔTwist, °	-2,4	-5,8-2,5	4,0	1,4-5,5	0,04
ΔTwist rate, °/с ⁻¹	18,0	15,0-46,5	62	38,5-81,0	0,015

Примечание - ΔTwist – прирост скручивания после ФН; ΔTwist Rate – прирост скорости скручивания после ФН.

У пациентов с БЛНПГ в покое было выявлено снижение деформации и скорости деформации МЖП в продольном направлении по сравнению со здоровыми. При ФН движение МЖП претерпело изменения с очевидным снижением амплитуды как в

продольном, так и поперечном направлении (таблица 4.15). Значимые различия между группами для показателей боковой стенки ЛЖ по-прежнему отсутствовали (таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Деформация, скорость деформация и смещение МЖП и боковой стенки у лиц основной и контрольной групп при ФН (Mann – Whitney U test)

Параметры	БЛНПГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (n=51)		Практически здоровые лица (n=31)		Пара, имеющая значимые различия
	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Me	Нижняя-верхняя квартиль	
GLS _{IVS} , %	-17,7	-19,9 – 12,2	-23,9	-25,5 – 20,8	0,009
GLS _{Lat} , %	-18,5	-23,2 - -16,3	-22,9	-26,2 - -16,9	0,28
GLSR _{IVS} , c-1	-0,89	-1,4 – 0,71	-1,51	-1,81 - -1,35	0,03
GLSR _{Lat} , c-1	-1,16	-1,47 - -0,91	-1,55	-1,8 - -1,37	0,10
DL _{IVS} , мм	9,47	6,57-10,5	13,9	12,8-14,9	0,002
DL _{Lat} , мм	9,87	7,3-13,0	12,7	10,95-14,7	0,1
DT _{IVS} , мм	1,07	0,17-3,1	4,6	3,13-4,9	0,003
DT _{Lat} , мм	4,3	3,0-4,7	4,08	2,6-5,9	0,73

Не выявлено различий в значениях объема ЛП при ФН между пациентами обеих групп. В ответ на ФН выявлено снижение скручивания ЛЖ и меньший прирост деформации ЛП в продольном направлении в фазы накопления (ϵ_{total}) и протекания (ϵ_{ros}) у лиц с БЛНПГ (таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Деформация ЛП в продольном направлении и скручивание ЛЖ у больных основной и контрольной групп при ФН (Mann – Whitney U test)

Параметры	БЛНПГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (n=51)		Практически здоровые лица (n=31)		Пара, имеющая значимые различия
	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Me	Нижняя-верхняя квартиль	
ЛП _{max} , мл	44,0	35,0-55,0	35,0	25,0-60,0	0,3240
ЛП _{min} , мл	16,0	10,0-27,0	15,0	9,0-25,0	0,6905
ФВ ЛП, %	60,5	52,0-70,0	56,0	53,0-62,0	0,4204
ϵ_{ros} , %	22,0	14,5-28,7	31,3	23,6-41,7	0,0056
ϵ_{neg} , %	-23,05	-25,6 - -16,1	-22,7	-23,6 - -17,7	0,7548
ϵ_{total} , %	44,5	31,2-54,2	56,8	45,2-64,4	0,0286
Twist _{LV} , ⁰	4,7	1,1-12,7	17,6	14,2-19,4	0,0002

Обсуждение результатов

Таким образом, в нашем исследовании наличие БЛНПГ при ФВ ЛЖ более 50% и отсутствии ремоделирования ЛЖ сопровождалось снижением глобальной продольной деформации ЛЖ и скорости его деформации в продольном направлении, в большей степени обусловленных снижением деформации МЖП, а также снижением деформации ЛЖ по окружности на уровне базальных и верхушечных сегментов ЛЖ с соответствующим уменьшением скручивания. ФН при БЛНПГ с ФВ ЛЖ более 50% приводила к дополнительному усугублению деформационных свойств в виде уменьшения смещения МЖП и сопровождалась ограниченным приростом апикальной ротации, скручивания и скорости скручивания ЛЖ. Аномальный ход волны возбуждения при БЛНПГ и снижение скручивания ЛЖ ассоциированы с нарушением деформационных свойств ЛП, проявляющихся в снижении показателей деформации ЛП в продольном направлении в фазу систолы ЛЖ (ϵ_{pos}) и общей деформации (ϵ_{total}), которые отражают растяжимость ЛП в стадию накопления (reservoir).

Мы полагаем, что выявленные изменения могут претендовать на роль ранних маркеров нарушения глобальной и региональной контрактильной функции ЛЖ у лиц с БЛНПГ с сохраненной ФВ, обусловленной электромеханической диссинхронией и региональным перфузионным дефицитом. Основанием для этого является ряд сведений, полученных ранее нашими зарубежными коллегами. Так, было показано, что при нормальной внутрижелудочковой проводимости коронарный поток является преимущественно диастолическим, когда экстравазкулярное сопротивление минимально [178]. Патологическая последовательность активации ЛЖ при БЛНПГ вызывает увеличение диастолической экстравазкулярной резистентности, которое наряду с сокращением продолжительности диастолы, сопровождается ростом внутримиекардиального давления, что препятствует нормальному кровоснабжению миокарда, особенно во время гиперемии [179, 180]. Кроме того, асинхронная электрическая активация сопровождается регионарными нарушениями движения МЖП, которые становятся явными при ФН у лиц с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Возможными последствиями подобных отклонений является неравномерное распределение рабочей нагрузки, которое может быть связано в дальнейшем с развитием гипертрофии и дилатации ЛЖ [176, 177]. Поскольку в группе больных БЛНПГ были исключены другие причины, способные привести к неэффективной работе миокарда при ФН, можно предположить, что именно БЛНПГ приводила к снижению деформационных свойств и смещения МЖП в продольном и в поперечном направлениях и менее эффективной глобальной работе ЛЖ.

На основании вышеизложенного, можно предположить следующую цепочку причинно-следственных отношений. Появление нарушения внутрижелудочкового проведения обуславливает снижение скручивания ЛЖ в покое, сопровождающееся отсутствием его адекватного прироста в ответ на ФН. Следствием недостаточного прироста величины скручивания ЛЖ при ФН является снижение раскручивания ЛЖ и изменения условий наполнения ЛЖ. Помимо этого, БЛНПГ вызывает нарушение деформации и движения МЖП, усугубляющиеся во время ФН, что, возможно, является предшественником «неэффективной работы миокарда ЛЖ». Конечным же результатом описанных нарушений являются значимо меньший объем выполненной работы, выраженной в Ваттах, и более высокие значения СДЛА.

Выводы

1. Внутриисследовательская вариабельность измерений показателей глобальной ротации ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца и скручивания ЛЖ не превышает 1%, межисследовательская вариабельность - 6,7%, что свидетельствует об отсутствии систематического расхождения и хорошей воспроизводимости измерений.

2. Феномен отсутствия скручивания ЛЖ в первую треть систолы характерен для 12,96% здоровых детей и подростков в возрасте до 4 лет, рожденных доношенными. Наличие данного феномена не зависит от типа скручивания ЛЖ в конце систолы, индекса сферичности в конце систолы и диастолы, но характерно для детей, у которых время до достижения максимальной величины скручивания ЛЖ к концу систолы составляет менее 85 мс.

3. Изменение направления ротации от первой трети систолы к ее окончанию на уровне базальных сегментов ЛЖ характерно для 75,9% здоровых детей с первым типом скручивания и 29,4% здоровых детей со вторым типом скручивания ЛЖ. Изменение направления ротации ЛЖ на уровне апикальных сегментов выявлено у 20,37% детей со «взрослым» (I) типом скручивания ЛЖ.

4. БЛНПГ при ФВ ЛЖ более 50% и отсутствии ремоделирования ЛЖ сопровождается снижением глобальной продольной деформации и скорости деформации ЛЖ в продольном направлении преимущественно за счет вклада межжелудочковой перегородки, а также снижением скручивания ЛЖ.

5. Физическая нагрузка при БЛНПГ с ФВ ЛЖ более 50% приводит к дополнительному усугублению деформационных свойств ЛЖ в виде уменьшения

смещения МЖП и сопровождается ограниченным приростом апикальной ротации, скручивания и скорости скручивания ЛЖ.

6. Аномальный ход волны возбуждения при БЛНПГ и снижение скручивания ЛЖ ассоциированы с нарушением деформационных свойств ЛП, проявляющихся в снижении показателей деформации ЛП в продольном направлении в фазу систолы ЛЖ (ϵ_{pos}) и общей деформации (ϵ_{total}), которые отражают растяжимость ЛП в стадию накопления (reservoir).

Практические рекомендации

1. При проведении стресс-эхокардиографии с ФН лицам с БЛНПГ необходимо учитывать возможность ухудшения деформации в продольном направлении и нарушение движения МЖП (смещения) в продольном и поперечном направлениях после нагрузки в отсутствие ангиографического поражения коронарных артерий.

2. Скручивание ЛЖ и деформация ЛП в продольном направлении могут быть использованы как маркер субклинической систолической дисфункции при БЛНПГ у пациентов с ФВ ЛЖ более 50%.

Блок 2. Раздел . Давление в легочной артерии и легочная гипертензия

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

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

Сердечная недостаточность (СН) является неперенным компонентом декомпенсации всех заболеваний ССС, клиническим проявлением несоответствия метаболических запросов тканей с возможностями системы доставки кислорода и субстратов окисления. В большинстве случаев СН - это проявление насосной недостаточности желудочков сердца. Причиной СН, как правило, является несостоятельность левого или правого, а чаще обоих желудочков сердца [181]– [183].

Анатомическое строение и сило-пропульсивные свойства левых и правых камер существенно различаются, что обусловлено, прежде всего, особенностями и величинами постнагрузки. В норме системный и легочной венозные возвраты сопоставимы по объему, величина выброса правого желудочка соответствует ударному выбросу левого [184, 185].

При этом силоскоростные свойства левых и правых компрессионных камер существенно различаются. Правый желудочек менее мощный, создает давление в пять раз меньшее, чем левый. В условиях изменяющихся объемно-емкостных взаимоотношений кругов кровообращения при различных сердечно-сосудистых заболеваниях формируется прессорно-объемный дисбаланс кругов кровообращения в виде клинических проявлений сердечной недостаточности и легочной гипертензии [186]. Адаптивные возможности малого круга кровообращения в таких ситуациях как раз являются фактором компенсации циркуляторных сдвигов, обусловленных различными причинами (повышение сосудистого сопротивления, слабость левых камер, межкамерное шунтирование) [187, 188].

Врожденные пороки сердца с анатомически единственным желудочком являются наиболее яркой и иллюстративной моделью критических расстройств кровообращения при любых сердечно-сосудистых заболеваниях. Причем патологические сдвиги гемоциркуляции при данных врожденных пороках сердца (ВПС) могут быть детерминированы как нарушением преднагрузки, так и постнагрузки, что свойственно

большинству сердечно-сосудистых заболеваний. Следует отметить, что проявления гемодинамической и структурно-функциональной дезадаптации и декомпенсации при данных типах ВПС развиваются достаточно быстро, имеют яркие клинические проявления, которые могут быть зафиксированы инструментальными и морфологическими методами исследования. Другими словами, дезадаптация, декомпенсация элементов системы кровообращения, формирующаяся многие годы при «взрослой» патологии, у детей с тяжелыми ВПС манифестирует в сжатые сроки, что может быть не только предметом собственного изучения, но и моделью структурно-функциональной перестройки системы гемодинамики при любых заболеваниях [189, 190].

Едиственный желудочек сердца является ВПС, в который входит комплекс анатомических нарушений, требующих последовательных стадий гемодинамической коррекции. При этом истинно едиственный желудочек сердца встречается крайне редко, чаще всего присутствует рудиментарная часть одного из желудочков, поэтому корректнее говорить о «функционально едиственном желудочке сердца». В основе гемодинамической коррекции лежит этапное хирургическое лечение, направленное на адаптацию сердечно-сосудистой системы в обход «правого сердца». Промежуточным этапом для гемодинамической коррекции является операция двунаправленного cavoпультмонального соединения (ДКПС) или иначе называемая операция двунаправленного шунта Гленна. В периоде новорожденности детям с обедненным легочным кровотоком накладывается системно-легочный шунт, который не только устраняет гипоксемию, но и стимулирует рост гипоплазированных ветвей легочной артерии. Однако после операции ДКПС легочный кровоток обеспечивается пассивным венозным возвратом из системы верхней полой вены и может вызывать гемодинамические сдвиги в системе нижней полой вены [191, 192]. Механизмы формирования портальной гипертензии в условиях поражения паренхимы печени, при повышенном легочном сосудистом сопротивлении хорошо изучены. Однако закономерности изменения внутривенного кровотока и структуры печени, позволяющие определить ранние предикторы нарушения функции органа при различных вариантах коррекции ВПС, исследованы недостаточно.

В связи этим цель настоящего фрагмента исследования была сформулирована следующим образом: оценить структурно-функциональные свойства правого желудочка, и сосудов малого и большого кругов кровообращения у больных с едиственным

желудочком сердца при естественном течении и этапной хирургической коррекции заболевания.

В задачи исследования входило:

1. Изучить диагностические возможности волнометрических и неволнометрических способов оценки контрактильности правого желудочка; разработать доступные и информативные критерии оценки функции правого желудочка.

2. Изучить функцию ПЖ у новорожденных с нативным единственным желудочком сердца в условиях различной пред- и постнагрузки.

3. Оценить структурно-функциональную перестройку малого и большого кругов кровообращения на этапах хирургического лечения детей с единственным желудочком сердца.

4. Изучить анатомические, морфологические особенности перестройки миокарда правого желудочка, сосудов малого и большого кругов кровообращения в процессе онтогенеза в условиях длительной унивентрикулярной гемоциркуляции.

5. Оценить особенности печеночного кровотока и функционального состояния печени в зависимости от гемодинамических условий при тотальном cavoпультмональном соединении (ТКС) в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Текущий статус набора клинического материала по задаче представлен ниже:

Задача 1. В исследование включено 100 практически здоровых детей в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст - $6,45 \pm 3,9$ года, Группа А), 35 практически здоровых лиц в возрасте 18-59 лет (средний возраст - $30,2 \pm 9,2$ лет, группа Б) и 140 детей, обследованных через 6-18 месяцев после хирургической коррекции ВПС (тетрада Фалло, средний возраст - $1,7 \pm 1,8$ года, диапазон возраста от 1 года до 5 лет, группа В). Выполнение по задаче 100%. Отчет по задаче представлен в отчете за 2016 г.

Задача 2. Запланировано обследование 120 детей с единственным желудочком сердца (различные формы) на этапах коррекции порока, включено 56 (46%) пациентов. Промежуточный отчет представлен в 2016 г. Идет расширение базы данных, окончательные результаты будут представлены в 2020 г.

Задача 3. Для решения задачи оценки структурно-функциональной перестройки малого и большого кругов кровообращения на этапах хирургического лечения детей с единственным желудочком сердца планируется выполнить катетеризационные исследования сердца и сосудов большого и малого кругов кровообращения у 120 больных с единственным желудочком сердца на этапах коррекции ВПС, выполнено исследование у

60 (50%) пациентов. Промежуточный отчет представлен в 2016 г. Идет расширение базы данных, окончательные результаты будут представлены в 2020 г.

Задача 4. Для изучения анатомических, морфологических особенностей перестройки миокарда правого желудочка, сосудов малого и большого кругов кровообращения в процессе онтогенеза в условия длительной унивентрикулярной гемоциркуляции планируется: а) эхокардиография сердца плода (20-35 недель гестации), n=200 с вариантом нормы, выполнено 120 (60%), 50 – с единственным желудочком сердца, выполнено 20 (40%); б) новорожденные: контроль – 135 (выполнено 100%), различные формы единственного желудочка сердца – 100, выполнено 60 (60%). Промежуточный отчет представлен в 2016 г. Идет формирование и наполнение базы данных, результаты предварительно будут представлены в 2019 г.

Задача 5. Завершен набор материала (100%), фрагмент по задаче представлен ниже.

5.1.1 Особенности печеночного кровотока и функции печени у пациентов с тотальным кавопультмональным соединением в раннем и отдаленном послеоперационном периодах

Некоторыми исследователями показано, что у пациентов после операции ТКПС центральное венозное давление выше нормы, соответственно, компенсаторно происходит повышение давления в печеночных венах (ПВ) и портальной системе, что, в конечном счете, приводит к изменениям в паренхиме печени. Гепатопатия является одной из основных причин смерти при этой патологии в отдаленном послеоперационном периоде. Существующие на настоящий момент лабораторные и инструментальные методы, оценивающие функцию печени, хорошо валидизированы лишь у пациентов с первичным фиброзом и циррозом печени. Так, в последние годы было несколько ранних неинвазивных индексов фиброза печени. Сравнительное исследование группы специалистов во главе с доктором X. Forns, выполненное в 2002 г. у 476 пациентов с вирусным гепатитом С, показало, что такие параметры, как возраст пациента, уровни гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), холестерина, количество тромбоцитов и протромбиновое время являются независимыми предикторами фиброза печени. Была построена математическая модель с включением этих показателей, которая показала очень высокую (более 96%) отрицательную предсказывающую ценность при диагностике фиброза. Группой авторов (С.-Т. Wai, J. K. Greenson, R. J. Fontana et al.) на модели пациентов с вирусным гепатитом С в 2003 г. предложен индекс APRI (Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index, индекс отношения аспартатаминотрансферазы к

числу тромбоцитов), который при значении больше 1,0 свидетельствовал о наличии фиброза печени с чувствительностью 90%. В 2007 г. группой американских ученых путем сравнительной оценки лабораторно-функциональных и морфологических исследований печени у 832 пациентов с ВИЧ и гепатитом С был разработан метод Fib-4. Значение Fib-4 менее 1,45 с чувствительностью 90% свидетельствовало об отсутствии фиброза печени, тогда как значение больше 3,25 с высокой вероятностью указывало на наличие фиброза печени стадии 4-6 по шкале Ishak. Число исследований, посвященных изучению последовательности развития печеночной дисфункции и формирования кардиального фиброза и цирроза печени, а в особенности у пациентов с циркуляцией ТКПС, ограничено.

В связи с этим задачей данного фрагмента исследования было изучение особенностей легочного и печеночного кровотока и функции печени у пациентов с тотальным кавопульмональным соединением в раннем и позднем послеоперационном периоде с целью выявления ранних маркеров вторичной печеночной дисфункции.

Проведено когортное комбинированное клиническое исследование в параллельных группах, основным объектом которого являлись пациенты с функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС). В исследование включено 93 пациента с различными анатомическими вариантами ФЕЖС, которым с июля 2009 г. по декабрь 2016 г. была проведена операция ТКПС экстракардиальным кондуитом с фенестрацией как завершающий этап гемодинамической коррекции порока. Среди обследованных пациентов было 38 (41%) девочек, 55 (59%) мальчиков. Средний возраст к моменту операции составил 4,96 лет (от 1,6 до 9 лет). Контрольную группу составили здоровые дети (n=40) сопоставимого пола и возраста.

ФЕЖС были представлены следующими анатомическими вариантами: двуприточный левый желудочек – 21 пациент (22,5%), атрезия трикуспидального клапана – 18 (19,3%), несбалансированная форма атриовентрикулярной коммуникации – 14 (15%), атрезия митрального клапана – 10 (10,7%), синдром гипоплазии левых отделов сердца – 8 (8,6%), двойное отхождение сосудов от правого желудочка с некоммутированным дефектом межжелудочковой перегородки - 7 (7,5%), двуприточный правый желудочек – 4 (4,4%), множественные дефекты межжелудочковой перегородки – 4 (4,4%), гипоплазия правого желудочка – 2 (2,2%), аномалия Эбштейна – 2 (2,2%), атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой – 3 (3,2%).

Доминантный правый желудочек диагностирован у 44 (47,3%) пациентов, доминантный левый желудочек - у 43 (46,2%), общий желудочек - у 6.

Эхокардиографическое исследование проводили до и через 7-15 дней, 6, 12 месяцев и 5-7 лет после операции ТКПС у пациентов с ФЕЖС, при этом использовали ультразвуковую систему iE-33 X Matrix (Philips, США). Проводили оценку стандартных измерений объемов камер и линейных размеров, показателей насосной и контрактильной функции. В связи с возрастной и антропометрической неоднородностью пациентов в группах все количественные показатели индексировали к площади поверхности тела.

Зондирование камер сердца и легочную ангиографию выполняли в рентгеноперационной, оборудованной двухпроекционной ангиографической системой Innova 2121-IQ/3131-IQ (General Electric, Франция). Архитектонику сосудистого русла легких и расчеты индексов развития легочных артерий оценивали с помощью ангиопульмонографии, вычисляли Nakata index, McGoon ratio и Reddy index. Минутный объем крови определялся методом Фика на основании измерения артериовенозной разницы по кислороду. Для расчета легочного сосудистого сопротивления во время зондирования исходно измерялись: насыщение гемоглобина кислородом (SatO₂) в легочной артерии (РА) и легочных венах (РV); среднее давление (mp) в легочной артерии (РА), легочных венах (РV) [193, 194]. Тест пробной окклюзии баллоном выполняли по стандартной методике с использованием баллона типа Swan-Ganz, с временной окклюзией фенестрации в течение 10 минут и одномоментным измерением цифр давления в камерах сердца и основных показателей гемодинамики по данным эхокардиографии. Среднее давление в кондуите ТКПС, сатурацию в аорте и транспульмональный градиент (ТПГ) измеряли исходно, после пробной окклюзии баллоном и после закрытия фенестрации.

Для оценки функции печени общеклинические показатели крови (общий и биохимический анализы крови; коагулограмму) определяли по стандартному протоколу до операции ТКПС, на 7-15-е сутки после операции ТКПС, через 6, 12 месяцев после операции ТКПС, в отдаленном периоде (5 лет после операции ТКПС). В контрольной группе структурно-функциональные показатели печени и сердца оценивали однократно. Основными показателями, определяющими функцию печени, считали: аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ), общий белок, общий холестерин (ОХС), уровень тромбоцитов, показатель международного нормализованного отношения (МНО). Учитывая измеренные показатели, были вычислены индексы, рекомендованные как простые непрямые маркёры фиброза (APRI, Fib-4, Forns- индекс).

APRI рассчитывали как отношение имеющегося показателя АСТ к верхнему пределу нормы по АСТ, умноженного на 100 и деленного на число тромбоцитов, по формуле: $APRI = (АСТ / (\text{верхний предел АСТ})) \times 100 / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л})$.

Fib-4 также рассчитывали с учетом АСТ и уровня тромбоцитов, но с введением поправки на возраст и уровень АЛТ, а именно: $Fib-4 = \text{возраст (лет)} \times АСТ / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л}) \times АЛТ$

Индекс Forns определяли, учитывая уровень тромбоцитов, ГГТ, холестерина и возраста в соответствии с формулой X. Forns:

Индекс Forns = $7,811 - 3,131 \times \text{тромбоциты} + 0,781 \times \text{ГГТ} + 3,467 \times \text{возраст} - 0,014 \times \text{холестерин (мг/дл)}$

В качестве инструментальных методов оценки функции печени применяли ультразвуковое исследование печени с определением косого вертикального размера правой доли печени (КВР), исследование кровотока в печеночных венах, воротной и нижней полой венах, акустическую денситометрию. Исследование выполняли до, через 6, 12 месяцев и 5-7 лет после операции ТКПС.

Всем пациентам в отдаленном послеоперационном периоде (5-7 лет после операции ТКПС) проводили транзитную эластографию на аппарате Fibroscan с определением степени фиброза. Оценка жесткости печени по данным транзитной эластографии до и через 6 и 12 месяцев после ТКПС проведена не была, учитывая маленький возраст детей на этапе обследования.

Дополнительно в условиях рентгеноперационной через 6 месяцев и 5-7 лет выполняли инвазивную диагностику с измерением давления в печеночных венах и давления заклинивания печеночных вен (воротная вена) с определением показателя транспеченочного градиента.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы STATISTICA 6.0 for Windows. Количественные показатели представлены в виде Me (25%Q - 75%Q), где Me - медианное значение показателя, а (25%Q - 75%Q) - интерквартильный разброс (IQR) и среднего значения со стандартным отклонением, где M - среднее, а SD - стандартное квадратичное отклонение. Распределение пациентов отличалось от нормального по возрасту и весу, а также некоторым количественным признакам, отражающим функциональное состояние сердца, поэтому эти данные были обработаны непараметрическим способом. Для сравнения данных, которые подчинялись закону нормального распределения, использовали t критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Исходные параметры лабораторных показателей, оценивающих функцию печени, в основной и контрольной группах не имели статистически значимых различий.

При оценке в раннем послеоперационном периоде (7-15 дней после операции ТКПС) как при системном правом, так и левом желудочках зарегистрировано значимое повышение уровня тромбоцитов ($p < 0,001$) по сравнению с исходными данными, что, по нашему мнению, было связано с наличием системного воспалительного ответа (SIRS) из-за повреждающего действия ИК во время операции ТКПС. В результате возникновения асептического воспаления усиливается тромбоцитопоз в костном мозге, что приводит к «созреванию» тромбоцитов, число которых начинает увеличиваться через 4 суток и достигает максимума через 12-14 суток после операции.

Несмотря на повышение давления в кондуите в раннем послеоперационном периоде, статистически значимых изменений в лабораторных показателях выявлено не было. Увеличение уровня ГГТ хоть и наблюдалось в раннем послеоперационном периоде, но показатель не превышал верхней границы нормы.

При акустической денситометрии, выполненной через 7-15 дней после операции ТКПС, показатель плотности печени был значимо выше дооперационного показателя ($p = 0,009$). При сравнении показателя плотности печени в подгруппах у пациентов с доминантным правым и доминантным левым желудочком статистически значимых различий не выявлено.

При изучении индексов печеночной дисфункции у пациентов с ФЕЖС на этапе окклюзии фенестрации оказалось, что в исходном состоянии и через 6 месяцев после операции ТКПС показатели не превышали нормативных значений. При этом значения индексов через 6 месяцев были выше исходных, хотя это повышение не достигало уровня статистической значимости.

В группе здоровых индекс APRI через 6 месяцев не превышал значения 0,5. У 75% пациентов основной группы через 6 месяцев после операции ТКПС показатель также не превышал значение 0,5, что, по данным ранее выполненных исследований, с высокой чувствительностью может свидетельствовать об отсутствии фиброзных изменений. У 15 пациентов (25%) зафиксировано превышение показателя выше 0,5, однако в подавляющем большинстве случаев ($n = 13$) он не достигал уровня 1,0, характеризующего наличие выраженных фиброзных/цирротических изменений. Высокие значения индекса APRI (1,0 и 1,05) были обнаружены только у 2 пациентов, показатели сердечно-легочной гемодинамики которых, по данным катететризации, имели пограничные значения

(давление в кондуите ТКПС - 14-15 мм рт. ст.). По нашему мнению, значения индекса APRI в этих случаях больше говорили о выраженности застойных проявлений, чем о степени тяжести фиброза. Статистически значимых различий по лабораторным показателям и лабораторным индексам в подгруппах пациентов с доминантно правым и левым желудочком не обнаружено.

При обследовании детей через 1 год и 5 лет после операции ТКПС отмечалось значимое повышение уровня APRI, Forns и Fib-4, однако в целом эти показатели не превышали верхней границы нормы. Это может быть связано с высокой специфичностью и чувствительностью используемых индексов лишь при выраженном фиброзе печени (рисунок 5.1).

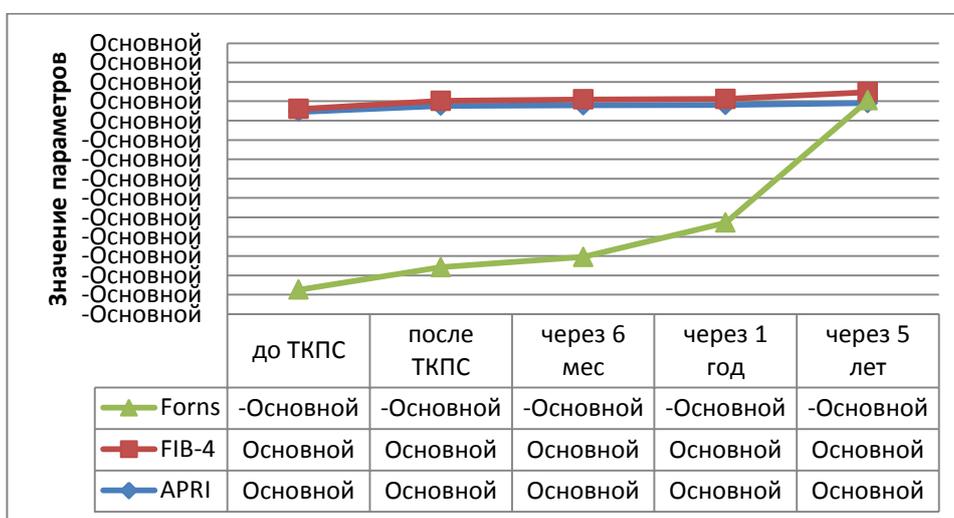


Рисунок 5.1 – Сравнение лабораторных показателей непрямых маркеров фиброза печени на разных этапах наблюдения

По данным УЗ-исследования через 6 месяцев после операции ТКПС у всех пациентов выявлена гепатомегалия, средний КВР правой доли печени составил 105 (100; 112) мм. Размеры селезенки у всех пациентов были в пределах возрастной нормы - 84 (81; 88) мм. Диаметр нижней полой вены составил 14,1 (13; 15). При сравнении показателя с диаметром нижней полой вены (НПВ) до операции ТКПС обнаружено его значимое увеличение ($p=0,04$), что было связано с перемещением НПВ в систему легочного кровотока с высоким легочным сопротивлением и давлением. Длина селезенки через 6 месяцев после операции ТКПС значимо отличался от показателя перед операцией ТКПС, но не превышал верхней границы нормы.

При проведении оценки кровотока в воротной вене установлено, что у всех пациентов он был антеградным (гепатопетальным).

По данным зондирования печеночных вен, через 6 месяцев после ТКПС среднее давление в воротной вене (ВВ) составило 10 (9; 11) мм рт. ст., а у 10 пациентов (12,5%) уже имелись погранично высокие значения (11-12 мм рт. ст.). Все пациенты с погранично высоким давлением в ВВ, обследованные через 6 месяцев после операции ТКПС, имели различные варианты ФЕЖС; однако в 9 случаях в системной позиции находился правый желудочек.

Показатель плотности печени по данным акустической денситометрии до операции ТКПС и через 6 месяцев имел значимые различия, но менее выраженные, чем через 7-15 дней после операции (рисунок 5.2). По нашему мнению, это было связано не с повреждением печени после операции ТКПС, а с повышением общего легочного сосудистого сопротивления, нарастанием давления в нижнем кавопульмональном соединении и развитием застойных явлений в печеночной ткани. Через 6 месяцев после операции происходила стабилизация гемодинамики, и застойные явления в печени уже не были настолько выраженными, как в раннем послеоперационном периоде.

При сравнении ультразвуковых показателей печени через 6 месяцев после операции ТКПС по типу доминантного желудочка значимых различий выявлено не было.

Через 1 год после операции ТКПС показатель плотности печени по данным акустической денситометрии значимо не менялся (рисунок 5.2).

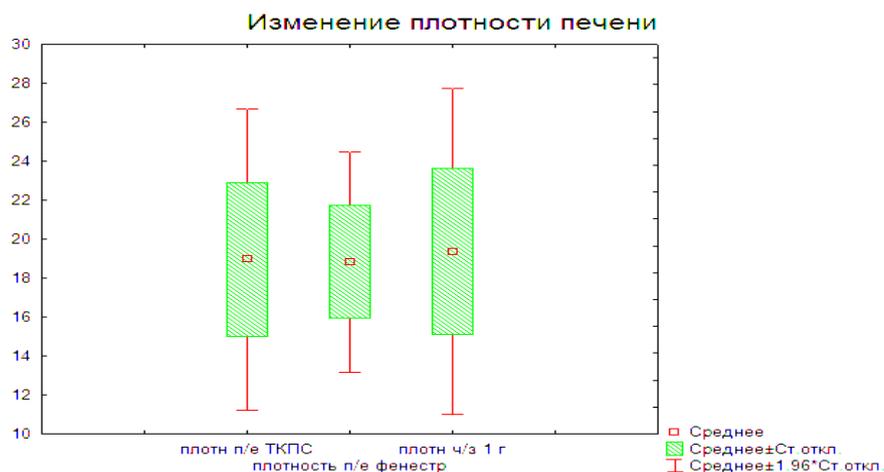


Рисунок 5.2 – Сравнение показателей акустической денситометрии в раннем послеоперационном периоде, через 6 и 12 месяцев после ТКПС

Дополнительно был проведен сравнительный анализ лабораторных и инструментальных структурно-функциональных показателей печени у пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде и практически здоровых детей. В первую группу было включено 40 детей, не имеющих патологии сердечно-сосудистой системы,

средний возраст детей составил $9,46 \pm 1,1$ лет. Вторую группу составили 26 детей с различными вариантами ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде (5-7 лет после операции ТКПС) в возрасте $9,8 \pm 0,75$ лет.

При оценке лабораторных показателей функции печени у пациентов с ФЕЖС уровень печеночных трансаминаз значительно отличался от здоровых пациентов (АЛТ: 17,5 (12; 22,3) Ед./л и 12 (9,5; 14,5) Ед./л соответственно; АСТ: 28 (23,5; 33,5) Ед./л и 21 (16,5; 23,5) Ед./л соответственно, оба $p < 0,001$). Несмотря на значимое различие между показателями печеночных трансаминаз, ни в одной из групп они не превышали нормативных значений. При анализе влияния уровня сердечного выброса на показатели АЛТ и АСТ у пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде статистически значимых зависимостей не выявлено ($r_s = -0,1$; $p = 0,72$ и $r_s = -0,11$; $p = 0,66$ соответственно).

Уровень общего белка не имел значимых отличий между пациентами с ФЕЖС и здоровыми детьми - 71,5 (67,5; 74,5) г/л и 74 (72,5; 78) г/л соответственно ($p = 0,142$). По мнению Camposilvan et al, снижение уровня общего белка и/или альбумина, отражающих белок-синтетическую функцию печени, наблюдается не более чем в 5-10% случаях у пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде и связано в большей степени не с нарушением синтетической функции печени, а с развитием тяжелых осложнений, таких как пластический бронхит и белок-теряющая энтеропатия.

Зафиксировано статистически значимое различие между двумя группами по количеству тромбоцитов ($p < 0,001$). Пациенты с ФЕЖС имели более низкие значения показателя [$205 (162; 266) \times 10^9/\text{л}$] по сравнению со здоровыми детьми [$253 (227; 294) \times 10^9/\text{л}$]. Снижение уровня тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ наблюдалось у 2 детей, обследованных через 7 лет после операции ТКПС, у одного ребенка имелись признаки портальной гипертензии, у второго – высокие показатели жесткости печени по данным транзиентной эластографии и акустической денситометрии. Тест Fib-4, учитывающий при расчете уровень тромбоцитов, хотя и значимо отличался у пациентов с ФЕЖС и в группе контроля ($p < 0,001$), ни в одном случае не превышал значения 1,45. Вместе с тем индекс APRI имел статистически значимо более высокие значения у пациентов с ФЕЖС ($p < 0,001$), при этом количество пациентов со значением индекса более 0,5 составило 30,7% ($n=8$).

Уровень ГГТ был определен у 13 пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде. Среди 13 пациентов с ФЕЖС лишь у одного ребенка показатель ГГТ превышал верхнюю границу нормы (7,6%). Forns-индекс, учитывающий

уровень ГГТ, также не имел значимых различий от группы контроля и нормативных показателей, что, по нашему мнению, было связано с ограниченным количеством обследованных детей в группе с ФЕЖС (n=13).

При оценке коагулограммы показатель МНО у пациентов с ФЕЖС значимо отличался от группы контроля - 1,26 (1,15; 1,32) и 1,12 (1,05; 1,2) соответственно ($p < 0,001$). Среди обследованных нами пациентов в отдаленном послеоперационном периоде (5-7 лет), лишь 4 пациента (16,6%) имели нормальные показатели МНО.

При сравнении лабораторных показателей функции печени через 5-7 лет после операции ТКПС с подгруппах в зависимости от типа доминантного желудочка статистически значимые различия обнаружены по уровню тромбоцитов ($p = 0,016$), ГГТ ($p < 0,001$), АЛТ ($p = 0,023$) и АСТ ($p = 0,037$). Несмотря на то, что различия между двумя группами были очевидны, значения этих показателей в обеих группах сравнения не отличались от нормативных.

При оценке печеночного кровотока в отдаленном послеоперационном периоде антеградный гепатопетальный кровоток наблюдался во всех случаях, ретроградный гепатофугальный кровоток в исследуемой группе пациентов обнаружен не был.

КВР печени у пациентов с ФЕЖС был равен 121 (112,5; 136) мм и значимо отличался от группы контроля - 112 (108; 110) мм ($p < 0,001$). Необходимо также отметить, что гепатомегалия наблюдалась абсолютно у всех пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде.

Размеры селезенки у пациентов с ФЕЖС и здоровых детей не имели значимых различий и составили 92 (89; 117) мм и 91 (88; 112) мм соответственно ($p = 0,65$). Длина селезенки практически у всех пациентов с ФЕЖС была в пределах возрастной нормы. Лишь у одной пациентки, обследованной через 7 лет после операции ТКПС, размеры селезенки превышали нормативный показатель.

Диаметр ВВ также не имел значимых различий между сравниваемыми группами ($p = 0,94$) и был выше нормы (более 11 мм) только у 1 пациентки с ФЕЖС, обследованной через 7 лет после операции ТКПС.

Транзиентная эластография была проведена 16 пациентам в отдаленном послеоперационном периоде. Показатель жёсткости печени у пациентов с ФЕЖС был значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе контроля, составив 18 (13,7; 18,1) кПа и 4,7 (4,4; 4,9) кПа соответственно.

Показатели плотности печени по данным акустической денситометрии у пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде имели значимые различия с группой контроля ($p < 0,001$).

Учитывая тот факт, что транзистентная эластография имеет ряд ограничений, таких как ранний возраст пациентов, наличие имплантированного ЭКС и т.д., необходимо было найти другой метод неинвазивной оценки плотности печеночной ткани именно у этой категории пациентов. При проведении корреляционного анализа с помощью непараметрического критерия Спирмена была выявлена сильная положительная связь ($r_s = 0,7$; $p < 0,001$) между показателями жесткости печени при транзистентной эластографии и плотности печени при акустической денситометрии. Это позволило нам в дальнейшем использовать параметр плотности печени для оценки функции печени у пациентов, которым выполнение транзистентной эластографии не представлялось возможным по каким-либо причинам. Нами была разработана методика оценки плотности печени с использованием акустической денситометрии для оценки фиброза, при этом плотность печени в 15-16 дБ была взята за показатель нормы. Превышение показателя ≥ 17 дБ, рассматривалось как наличие фиброзных изменений в ткани печени.

Несмотря на то, что ряд ученых сходятся во мнении, что биохимические маркеры печеночной функции не коррелируют со степенью фиброза печени и не могут быть использованы у пациентов с циркуляцией ТКПС (Goldberg D., 2017; Wu F., 2017), в нашем исследовании у пациентов через 5-7 лет после операции ТКПС была обнаружена статистически значимая положительная зависимость между показателями плотности печени и значением МНО ($r_s = 0,56$; $p = 0,002$), плотностью печени и значением APRI ($r_s = 0,526$; $p = 0,002$) и плотностью печени и Fib-4 ($r_s = 0,42$; $p = 0,02$). Статистически значимой отрицательной зависимости между количеством тромбоцитов и плотностью печени в нашем исследовании обнаружено не было ($r_s = -0,03$; $p = 0,23$). Мы объясняем это тем, что снижение уровня тромбоцитов могло возникнуть не только из-за прогрессирования печеночной дисфункции, но и в результате приема антиагрегантных препаратов.

При первичных формах цирроза печени варикозная трансформация пищеводных вен происходит при повышении транспеченочного градиента (разница между давлением в ВВ и печеночных венах (ПВ)) более 6 мм рт. ст., причем риск кровотечения увеличивается при достижении уровня транспеченочного градиента 12 мм рт. ст., а снижение транспеченочного градиента ниже пороговых величин значимо снижает риск кровотечения и летальности (D'Amico G., 2006).

У пациентов с ФЕЖС выявлен другой механизм развития фиброзных/цирротических изменений в печени. При циркуляции крови, характерной для ФЕЖС, давление в ВВ и ПВ повышается в равной степени, и не существует возможности для «стекания» крови по порто-системным анастомозам в нижнюю полую вену (НПВ) в силу градиента давления из-за более низкого давления в НПВ. Так, повышенное давление в системе ВВ (более 12 мм рт. ст.) наблюдалось у двух пациентов, обследованных через 7 лет после операции ТКПС; у 7 пациентов (29,2%), обследованных через 5 лет после ТКПС – давление было пограничным 11-12 мм рт. ст.

Для сравнения, до операции ТКПС среднее давление в ВВ было существенно ниже, составляло 7 (5; 7,5) мм рт. ст. и во всех случаях не превышало 10 мм рт. ст.. Уже через 6 месяцев после ТКПС среднее давление составило 10 (9; 11) мм рт. ст., у 10 пациентов (12,5%) имелись погранично высокие значения (11-12 мм рт. ст.), рисунок 5.3. Все пациенты с погранично высоким давлением в ВВ, обследованные через 6 месяцев после операции ТКПС, имели различные варианты ФЕЖС; в 9 случаях в системной позиции находился ПЖ и лишь в одном – ЛЖ.

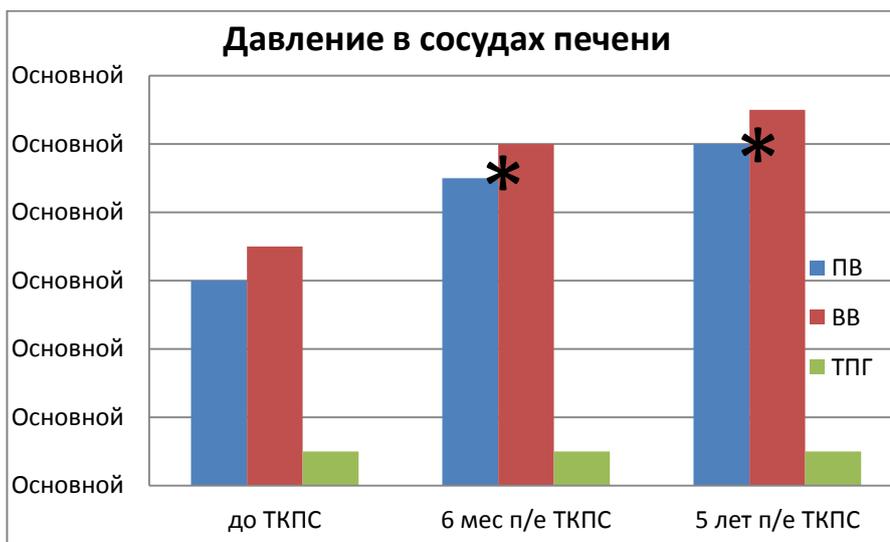


Рисунок 5.3 – Сравнение показателей давления в сосудах печени исходно (до операции ТКПС), через 6 месяцев и 5 лет после операции ТКПС. * $p < 0,001$ – по сравнению с уровнем показателя до операции)

Ранее было показано, что признаки портальной гипертензии (ПГ) могут иметь место у пациентов после операции ТКПС, тем не менее, повышения транспеченочного градиента (разница давлений между воротной веной и печеночными венами) не происходит даже при возникновении кардиального цирроза печени (Kiesewetter С., 2007).

Мы получили похожие данные. Среди обследуемых нами пациентов на всех этапах обследования показатель транспеченочного градиента (ТрПГ) не превышал 1 мм рт. ст.

Нами проводилось инвазивное измерение давления в кондуите ТКПС до и после операции ТКПС, через 6 месяцев и через 5-7 лет после операции ТКПС. У 7 пациентов через 6 месяцев после операции ТКПС перед закрытием фенестрации давление в кондуите ТКПС было 11 мм рт. ст., у 8 детей давление в кондуите было ≥ 12 мм рт. ст., четверем детям, учитывая давление в кондуите ТКПС - 14-15 мм рт. ст., была назначена терапия силденафилом на 6 месяцев. Через 5-7 лет после операции закрытия фенестры давление в кондуите ТКПС >10 мм рт. ст. наблюдалось у 9 пациентов (34,6%). Двое пациентов с давлением 11 и 12 мм рт. ст. получали терапию ингибиторами фосфодиэстеразы V типа (силденафил). Как известно, портальная гипертензия – это повышение давления в ВВ ≥ 12 мм рт. ст. При анализе показателей давления в ПВ и ВВ нами было подтверждено, как и другими учеными, что повышение давления в кондуите ТКПС сопровождается повышением давления в ПВ и, как следствие, повышением давления в ВВ. А учитывая тот факт, что ТрПГ – разница давлений между ВВ и ПВ – составляет не более 1-2 мм рт. ст. у пациентов после операции ТКПС, можно сделать вывод, что повышение давления в кондуите ТКПС более 11-12 мм рт. ст. будет сопровождаться компенсаторным повышением давления в ВВ более 12-13 мм рт. ст. и развитием ПГ.

«Идеальным» давлением в легочной артерии перед операцией ТКПС считается показатель менее 15 мм рт. ст., поскольку во время функционирования ДКПА давление в легочных артериях не оказывает влияния на показатель давления в системе нижней полой вены; а после формирования ТКПС, когда нижняя полая вена переключается на работу в систему малого круга кровообращения, напротив, высокий показатель давления в легочных артериях и, соответственно, в кондуите ТКПС будет приводить к застойным явлениям в печени и прогрессирующему нарастанию давления в системе ВВ.

По мнению Rychic et al. (Rychik J., 2016), при наличии умеренной и выраженной степени фиброза печени в сочетании с повышением среднего давления в ЛА ≥ 15 мм рт. ст. следует рассмотреть вопрос о терапии легочными вазодилататорами (силденафил). По нашему мнению, и более низкие показатели среднего давления в кондуите ТКПС (11-12 мм рт. ст.) будут влиять на прогноз у таких пациентов; мы считаем, что именно с этих значений следует назначать терапию фосфодиэстеразы V типа (силденафил) для снижения ОЛСС и давления в кондуите ТКПС.

Прием этих препаратов должен назначаться длительно и независимо от того, через какой период (6 месяцев или более 5 лет) зарегистрировано повышенное давление в

кондуите ТКПС. Препарат также не должен отменяться при снижении уровня давления до целевых значений на фоне приема силденафила.

При оценке показателей сердечно-легочной гемодинамики в отдаленном послеоперационном периоде было отмечено, что повышение ОПСС и снижение сердечного выброса приводили к повышению плотности печени по данным акустической денситометрии. На это указывало наличие значимой положительной зависимости средней силы между показателями ОПСС и плотности печени ($r_s=0,51$; $p=0,019$), а также значимой сильной отрицательной зависимости между показателем СИ и плотности печени ($r_s=-0,72$; $p<,001$). Данные изменения были связаны со снижением кровотока по печеночной артерии и развитием ишемии печени, а также компенсаторным увеличением кровотока по ВВ, что, в конечном итоге, приводило к прогрессирующим застойным изменениям в паренхиме печени. Основной же причиной печеночной дисфункции у пациентов с ФЕЖС в отдаленном периоде, по нашему мнению, является наличие застойных изменений в паренхиме печени, связанных с повышением давления в кондуите ТКПС, а также ПВ. Это доказывает наличие статистически значимой положительной зависимости средней силы между показателями давления в кондуите ТКПС и плотности/жесткости печени ($r_s =0,63$; $p=0,02$).

Наличие же высоких значений плотности печени у пациентов с невысокими показателями давления в кондуите ТКПС (менее 10 мм рт. ст.), по нашему мнению, было обусловлено наличием у этих пациентов высокого ОПСС и относительно небольшого сердечного выброса.

Таким образом, мы установили особенности внутripеченочной гемодинамики и факт повышения давления в портальной системе печени после операции ТКПС, сопровождающейся нарушением функции печени, а также выявили ранние лабораторные и акустические маркеры фиброза печени у больных с ФЕЖС.

5.2 Структурно-геометрические и функциональные особенности сердца у лиц с тромбозом средних и мелких ветвей легочной артерии и хронической обструктивной болезнью легких; ранние признаки лёгочной гипертензии

Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) является одной из немногих острых нозологий, при которых возможен срыв компенсации малого круга кровообращения разной выраженности по острому и хроническому сценарию, что позволяет изучать механизмы компенсации и декомпенсации малого круга и пути ее коррекции в краткосрочной временной перспективе. Кроме того, весьма важным представляется

выявление новых факторов риска ТЭЛА, представляющих возможность предикции и профилактики заболевания.

В этом аспекте первым важным разделом нашего исследования явился поиск метода, позволяющего неинвазивно выявлять и мониторировать объемно-скоростные изменения малого круга кровообращения. В настоящее время в соответствии с Европейскими и Российскими рекомендациями по диагностике и лечению ТЭЛА в стационарах и поликлиниках внедряется последовательность действий, позволяющая оптимизировать процессы диагностики и лечения пациентов с лёгочной эмболией [195, 196]. При этом в практической медицине для диагностики венозных тромбозов и ТЭЛА широко используются как рутинные (электрокардиография -ЭКГ, рентгенография легких), так и более современные инструментальные методы исследования (компрессионное ультразвуковое сканирование вен с цветовым доплеровским картированием кровотока, рентгеновская ангиопульмонография, компьютерная ангиография с контрастированием легочной артерии, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких) [195, 196]. При этом известно, что более чем в половине случаев специфические ЭКГ и рентгенографические признаки у пациентов с эмболией легочной артерии отсутствуют [197]. В то же время применение рекомендуемых международными консенсусами визуализирующих методов диагностики с целью подтверждения тромбоэмболии не всегда возможно ввиду недостаточной оснащённости стационаров и высокой стоимости исследования, а также не всегда оправдано даже при положительном тесте с D-димером ввиду его низкой специфичности и отсутствия характерных клинических симптомов [198, 199].

В связи с этим широко обсуждаются возможности эхокардиографии (ЭхоКГ) в верификации лёгочной эмболии [200]– [206]. Использование ЭхоКГ позволяет определить давление в легочной артерии и изменение геометрии правых камер сердца, обусловленных их систолической и диастолической перегрузкой, исключить ряд других заболеваний, которые могут быть причиной вторичной легочной артериальной гипертензии [207]–[210].

Следует также отметить, что до настоящего времени нет однозначного подхода в отношении ультразвуковых критериев дисфункции правого желудочка при немассивной тромбоэмболии. У лиц с массивной ТЭЛА ультразвуковые маркеры в известной степени определены. Согласно рекомендациям, это признаки перегрузки правого желудочка, признак 60/60 и признак McConnell [198]. Однако при немассивной ТЭЛА ультразвуковые маркеры изучены недостаточно и остаются предметом дискуссии [195, 200, 211]. Таким

образом, необходимо проводить дальнейший поиск ЭхоКГ показателей, позволяющих предположить у пациента наличие эмболии легочной артерии. Сопоставление данных ультразвукового исследования сердца пациента с клинической картиной и имеющимися у него факторами риска может помочь принять правильное решение в отношении выбора оптимальной диагностической и лечебной тактики, во многом определяющих благоприятный прогноз.

В связи с этим целью данного фрагмента нашего исследования было выявление структурно-функциональных особенностей сердца у лиц с тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Фрагмент представляет собой расширенный и дополненный материал по сравнению с отчетом за 2017 г. как в виде увеличения выборки основной (с 55 до 76 человек), так и контрольной групп.

Материалы и методы

Для выявления особенностей структурно-геометрических и функциональных характеристик сердца у лиц с тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии были обследованы 76 человек: 52 пациента с тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии с субмассивным или сегментарным объёмом поражения (не имевшие ИБС, артериальной гипертонии, фибрилляции предсердий и патологии клапанов сердца) и 24 пациента с ХОБЛ 1-2-й стадии. Для уточнения специфичности регистрируемых параметров с учётом индивидуального течения и темпов формирования лёгочной гипертензии при различном ее генезе аналогичному обследованию подверглись 20 пациентов контрольной группы сопоставимого возраста и пола, не имевшие заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а также другой патологии, способствующей развитию артериальной лёгочной гипертензии. Диагноз ТЭЛА был поставлен согласно действующим рекомендациям на основании данных компьютерной ангиографии с контрастированием легочной артерии либо вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких. Диагноз ХОБЛ 1-2-й стадии был поставлен пациентам после специализированного обследования опытным врачом-пульмонологом.

ЭхоКГ выполняли на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 и Vivid-7 Dimension (GE Medical Systems, США), оснащенной специальным пакетом программ для записи и обработки изображений в режиме цветового тканевого доплеровского исследования (TDI), (EchoPAC, GE). Программа трансторакальной ЭхоКГ выполнялась по стандартному протоколу с целью оценки внутрисердечной гемодинамики, визуализации

тромбов. Помимо исследования по стандартному протоколу для более детального изучения правых отделов сердца проводилось углубленное ультразвуковое исследование с определением дополнительных показателей в М-, В- и доплеровском режимах, в режиме TDI, Strain и Strain Rate. Исследование в режимах TDI, Strain и Strain Rate проводили off-line на рабочей станции (Echopac, GE).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакетов программ SAS, version 9, SPSS, version 19 и R. После проверки выборок на правильность распределения, данные представлены как среднее значение (\bar{m}) и стандартное отклонение от среднего, а для сравнения групп применены методы параметрической статистики.

Результаты и обсуждение

При сравнении структурно-геометрических показателей исследуемых групп статистически значимые различия у пациентов с ТЭЛА по отношению к контрольной группе выявлены в отношении значений размеров легочного ствола (см) - $2,76 \pm 0,42$ и $2,14 \pm 0,20$; $p < 0,001$ соответственно, поперечных и продольных размеров правого предсердия (ПП, см) - $3,73 \pm 0,81$ и $2,80 \pm 0,31$, $p < 0,002$; $4,89 \pm 0,38$ и $3,33 \pm 0,13$ соответственно, $p < 0,002$ в обоих случаях и правого желудочка (ПЖ, см) в систолу - $3,57 \pm 0,85$ и $3,00 \pm 0,39$; $p < 0,010$ соответственно, продольного размера ПЖ в диастолу - $7,96 \pm 0,93$ и $7,31 \pm 0,51$; $p < 0,012$ соответственно, объёмов ПП (мл) в систолу - $35,11 \pm 27,38$ и $15,13 \pm 3,44$; $p < 0,001$ соответственно и диастолу - $65,50 \pm 38,70$ и $38,80 \pm 6,57$; $p < 0,007$ соответственно, толщины свободной стенки ПЖ в диастолу и систолического давления в правом желудочке (СДПЖ, мм рт. ст.) - $0,42 \pm 0,10$ см и $0,36 \pm 0,05$ см; $p < 0,048$ соответственно; $47,35 \pm 17,13$ и $24,07 \pm 4,13$; $p < 0,001$ соответственно. Значения ФВ (фракции выброса, %) ПП и ПЖ у перенесших ТЭЛА были ниже, чем у лиц контрольной группы.

Выявлены значимые отличия в группе с ТЭЛА и группе контроля по величине ряда показателей TDI, скорости деформации миокарда (SR, с-1) и синхронизации (RT, мс) в отдельных сегментах ПП (4-й сегмент RT $0,07 \pm 0,02$ и $0,09 \pm 0,03$; $p < 0,028$) и ПЖ (1-й сегмент SR $1,64 \pm 0,43$ и $1,26 \pm 0,41$; $p < 0,027$; 5-й сегмент SR $1,64 \pm 0,39$ и $1,87 \pm 0,30$; $p < 0,011$; PW TDI ϵ в 1-м сегменте - $5,99 \pm 2,10$ и $7,90 \pm 1,87$; $p < 0,005$; во 2-м сегменте - $5,14 \pm 1,82$ и $6,75 \pm 1,81$; $p < 0,011$ соответственно), таблица 5.1. При изучении показателей работы левых отделов сердца выявлено, что у пациентов с ТЭЛА, значения митрально-септальной сепарации (EPSS, см) - $0,46 \pm 0,17$ и $0,29 \pm 0,10$; $p < 0,003$, ряд линейных размеров

(продольный размер в систолу и диастолу) левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (поперечный размер в систолу и продольный в диастолу) существенно превышали соответствующие показатели контрольной группы. У пациентов с ТЭЛА обнаружены более низкие по сравнению с контрольной группой величины максимальной диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу (e, м/с) по TDI от фиброзного кольца митрального клапана (от перегородочной стенки - $0,09 \pm 0,03$ и $0,12 \pm 0,04$; $p < 0,022$; от боковой стенки - $0,12 \pm 0,04$ и $0,15 \pm 0,03$; $p < 0,025$ соответственно), значения поздней диастолической скорости движения миокарда от задне-перегородочного базального сегмента (TDI a $4,83 \pm 0,346$ и $6,68 \pm 1,28$; $p < 0,022$ соответственно) и сегментарное время изоволюмического сокращения (ivc, мс) по TDI от передне-бокового среднего сегмента ЛЖ ($1,62 \pm 1,28$ и $2,90 \pm 1,52$; $p < 0,020$).

При сравнении данных пациентов с ТЭЛА и лиц, страдающих ХОБЛ, оказалось, что величина систолического давления в правом желудочке СДПЖ ($47,35 \pm 17,13$ и $32,43 \pm 4,215$; $p < 0,001$ соответственно); продольный размер ПП (см) в систолу ($4,89 \pm 0,38$ и $3,81 \pm 0,28$; $p < 0,029$), объем левого предсердия (ЛП, мл) в систолу ($28,67 \pm 4,24$ и $11,00 \pm 1,67$; $p < 0,035$) были больше у пациентов с ТЭЛА. Систолическая скорость деформации в 1-м сегменте ПЖ и в 6-м сегменте ЛЖ были статистически значимо выше у пациентов с ТЭЛА (SR ПЖ $1,64 \pm 0,43$ и $1,04 \pm 0,29$; $p < 0,005$; SR ЛЖ $1,62 \pm 0,37$ и $1,11 \pm 0,27$; $p < 0,008$). Значения деформации 12-го сегмента ЛЖ (S $17,4 \pm 4,49$ и $24,34 \pm 4,18$; $p < 0,004$) и пик раннего диастолического удлинения в 4-м сегменте ПЖ у пациентов с ТЭЛА были ниже, чем у лиц с ХОБЛ (SR e $1,51 \pm 0,47$ и $1,87 \pm 0,27$; $p < 0,023$ соответственно). Кроме того, у пациентов с ТЭЛА отмечено замедление времени синхронизации в ПП (1, 2-й сегменты RT $0,07 \pm 0,01$ и $0,10 \pm 0,02$; $p < 0,026$ и RT $0,08 \pm 0,01$ и $0,09 \pm 0,01$; $p < 0,039$; 3, 4-й сегменты RT $0,07 \pm 0,02$ и $0,09 \pm 0,02$; $p < 0,036$ и RT $0,07 \pm 0,01$ и $0,09 \pm 0,01$, $p < 0,022$ соответственно) по сравнению с лицами с ХОБЛ (таблица 5.1).

Таким образом, были подтверждены ранее полученные на ограниченной выборке больных сведения (2017) о структурно-функциональных различиях камер сердца при ЭхоКГ в физиологических условиях, при немассивной ТЭЛА и ХОБЛ 1-2-й стадии. Ключевыми показателями, отражающими особенности гемодинамики при немассивной ТЭЛА, были СДПЖ, продольный и поперечный размеры ПП в систолу и диастолу и замедление времени синхронизации в ПП. С учетом полученных данных их можно рассматривать в качестве ранних маркеров повышенной нагрузки на правые отделы сердца при немассивной ТЭЛА. Предполагается завершение набора материала по данному фрагменту исследования к 2020 г.

Таблица 5.1 – Сравнительный анализ показателей внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ТЭЛА, группы контроля и ХОБЛ

Показатели \ Группа	ТЭЛА (группа 1)	Контроль (группа 2)	ХОБЛ (группа 3)	Р между группами 1 и 2	р между группами 1 и 3	Р между группами 2 и 3
Легочной ствол, см	2,76±0,42	2,14±0,20	2,54±0,16	<0,001	0,152	0,001
ПП сист. длинный размер, см	4,89±0,38	3,33±0,13	3,81±0,28	0,001	0,029	0,880
ПП сист. поперечный размер, см	3,73±0,81	2,80±0,31	3,00±0,66	0,002	0,045	0,176
ПП диаст поперечный размер, см	4,58±1,24	3,83±0,28	4,14±0,26	0,771	0,635	0,025
ПП V сист., мл	35,11±27,38	15,13±3,44	19,71±4,11	0,001	0,079	0,013
ПП V диаст., мл	65,50±38,70	38,80±6,57	46,14±8,91	0,007	0,214	0,066
ФВ ПП, %	49,94±9,60	60,47±5,69	56,71±9,20	0,004	0,141	0,322
ПЖ, толщин св. ст., диаст., см	0,42±0,10	0,36±0,05	0,49±0,11	0,048	0,166	0,007
ПЖ сист. поперечный размер баз., см	3,57±0,85	3,00±0,39	3,43±0,31	0,010	0,879	0,015
ПЖ сист. поперечный размер ср., см	2,81±0,78	2,32±0,35	2,74±0,49	0,036	0,716	0,037
ПЖ диаст. длинный размер, см	7,96±0,93	7,31±0,51	7,64±0,41	0,012	0,262	0,146
ПЖ диаст. поперечный размер ср., см	3,53±0,84	3,11±0,41	3,63±0,27	0,079	0,316	0,012
ФВ ПЖ (В-режим), %	51,4±11,23	61,80±8,35	59,86±7,49	0,012	0,057	0,436
СДПЖ, mm Hg	47,35±17,13	24,07±4,13	32,43±2,15	<0,001	0,001	0,001
ПЖ 1 SR Sp, l/s	1,64±0,43	1,26±0,41	1,04±0,29	0,027	0,005	0,314
ПЖ 1 баз.- перег. TDI ivc, м/с	2,83±1,73	3,13±0,99	4,09±1,16	0,158	0,023	0,084
ПЖ 1 баз.- перег. TDI e, м/с	5,99±2,10	7,90±1,87	6,48±1,66	0,005	0,318	0,091
ПЖ 2 ср.- перег. TDI e, м/с	5,14±1,82	6,75±1,81	5,40±1,66	0,011	0,545	0,098
ПЖ 4 SR e, л/с	1,51±0,47	1,75±0,32	1,87±0,27	0,124	0,023	0,190
ПЖ 5 SR e, л/с	1,64±0,39	1,87±0,30	1,85±0,31	0,011	0,115	0,625
ПП 1 RT, мс	0,07±0,01	0,10±0,02	0,10±0,02	0,037	0,026	0,063
ПП 2 RT, мс	0,08±0,01	0,10±0,03	0,09±0,01	0,062	0,049	0,217
ПП 3 RT, мс	0,07±0,02	0,10±0,03	0,09±0,02	0,048	0,026	0,545
ПП 4 RT, мс	0,07±0,01	0,09±0,03	0,09±0,01	0,028	0,022	0,880
ПП 2 ниже-перег. TDI a, м/с	5,95±1,58	6,88±1,10	6,91±0,80	0,019	0,132	0,573
ЛП диаст. длинный размер, см	7,90±10,33	4,91±0,51	4,94±0,33	0,004	0,041	0,372

ЛП сист. поперечный размер, см	3,45±1,25	2,57±0,64	2,3±0,22	0,037	0,009	0,357
EPSS, см	0,46±0,17	0,29±0,10	0,44±0,17	0,003	0,846	0,049
ЛЖ длинный размер, сист. см	3,11±0,86	2,18±0,31	2,46±0,44	0,001	0,081	0,161
ЛЖ длинный размер, диаст., см	4,26±1,07	3,45±0,26	3,66±0,35	0,013	0,143	0,216
ЛП V _{сист.} , мл	28,67±4,24	11,80±4,41	11,00±1,67	0,009	0,035	0,735
ПН ЛЖ, мс	152,46±26,19	151,87±16,23	186,86±16,35	0,926	0,003	0,001
1 бок. ст. e', м/с фибр. кольца МК.	0,12±0,04	0,15±0,03	0,11±0,02	0,025	0,879	0,018
2 перег. e', м/с фибр. кольца МК	0,09±0,03	0,12±0,04	0,08±0,03	0,022	0,560	0,033
ЛЖ 6 SR S _m , л/с	1,62±0,37	1,34±0,26	1,11±0,27	0,028	0,008	0,093
ЛЖ 6 задне-перег. баз. TDI a, м/с	4,83±3,46	6,68±1,28	6,76±0,85	0,022	0,035	0,805
ЛЖ 9 передне-бок. ср. TDI ivc', мс	1,62±1,28	2,90±1,52	3,00±2,07	0,020	0,083	0,815
12 (-) S, %	17,4±4,49	19,44±3,91	24,34±4,18	0,164	0,004	0,019

Примечание - ПП - правое предсердие; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; сист. – систола; диаст. – диастола; ФВ – фракция выброса; перег. – перегородочный; 6 задне-перег. – задне-перегородочный; передне-бок. – передне-боковой; св. ст. – свободная стенка; бок. ст. – боковая стенка; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; ПН – период наполнения; S – продольная деформация миокарда; SR – скорость деформации миокарда; TDI – тканевое доплеровское исследование; S_m – максимальная систолическая скорость движения; e_m – максимальная диастолическая скорость движения в раннюю диастолу; a_m – максимальная диастолическая скорость движения в фазу сокращения предсердий; МК – митральный клапан; e' – максимальная диастолическая скорость движения фиброзного кольца МК в раннюю диастолу; RT – режим изображения синхронизации ткани; EPSS - митрально-септальная сепарация; баз. – базальный; ср. – средний; перед. – передний; ЛП V – объём левого предсердия; ПП V - объём правого предсердия; 1; 2; 4; 5; 6; 9 – номера сегментов предсердий и желудочков сердца.

Блок 2. Раздел 6 Коронарный и миокардиальный резервы кровотока

6 Изучение резерва миокардиального кровотока при многососудистом поражении коронарного русла

Ранее было убедительно доказано, что одними из ключевых макропоказателей, определяющих функцию сердца, являются резервы коронарного, миокардиального кровотока и перфузии, отражающие нарушение равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями миокарда. Их снижение чаще всего обусловлено атеросклеротическим сужением просвета магистральных коронарных артерий, но может быть следствием микрососудистой дисфункции, артериолосклероза и повышения артериальной ригидности, свойственных многим мультифакториальным ССЗ и ХСН. Оценка функции коронарного русла приобретает особую актуальность при планировании интервенционного лечения и в спорных клинических ситуациях, в частности, при диссоциации клинических и ангиографических данных, сочетании макро- и микрососудистого поражения, умеренных коронарных стенозах (40-70%), которые могут быть как гемодинамически значимыми, так и не приводить к снижению кровотока при нагрузке и при многососудистом поражении. Селективная коронарная ангиография является «золотым стандартом» диагностики коронарного атеросклероза и ИБС, но не позволяет оценить гемодинамическую значимость коронарных стенозов. До недавнего времени прямое изучение качественных и количественных характеристик кровотока в магистральных коронарных артериях и миокарде было возможно только с помощью инвазивной интракоронарной ультразвуковой доплерографии и флоуметрии, а определение гемодинамической значимости поражения – с помощью оценки фракционного коронарного резерва. Одним из важных неинвазивных диагностических и прогностических тестов, позволяющих выявить региональный перфузионный дефицит, является перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) Метод обладает высокими значениями чувствительности и специфичности при оценке коронарной недостаточности (90-91 и 75-84% соответственно) [212, 213]. Вместе с тем проблема сцинтиграфической диагностики ишемии миокарда содержит в себе много нерешенных вопросов. В основном это связано с полуколичественным принципом интерпретации сцинтиграфических данных, основанном на оценке неравномерности распределения радиофармпрепарата в миокарде левого желудочка (ЛЖ). Достаточно вспомнить о тех диагностических сложностях, которые возникают при радионуклидном обследовании пациентов с многососудистым гемодинамически значимым поражением коронарных артерий. Такая патология может приводить к равномерному снижению перфузии в бассейнах всех коронарных артерий, обуславливая получение ложноотрицательного результата ПСМ.

Иными словами, равномерное снижение аккумуляции радиофармпрепарата (РФП) при стенозе всех основных коронарных артерий может не сопровождаться формированием локальных дефектов перфузии, имитируя отсутствие коронарной недостаточности.

Одним из способов решения указанной проблемы является оценка количественных показателей венечного кровообращения, которая до недавнего времени была исключительной прерогативой позитронно-эмиссионной томографии [214, 215]. Появление однофотонных эмиссионных компьютерных томографов (ОФЭКТ) с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура позволяет преодолеть технические ограничения стандартного сцинтиграфического исследования, что открывает новые возможности для радионуклидного определения резерва миокардиального кровотока. Ранее (2016-2017 гг.) нами были получены сведения о состоянии миокардиального кровотока и резерва, оцененных с помощью ОФЭКТ с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура, у лиц со стенозами различных градаций (ангиографически незначимыми, пограничными и значимыми стенозами коронарных артерий). В данном отчете мы представляем результаты исследования коронарной артериальной гемодинамики: миокардиального кровотока и резерва с помощью ОФЭКТ с детекторами на основе кадмий-цинк-теллура при многососудистом поражении коронарного русла.

Целью данного фрагмента исследования было изучение миокардиального кровотока и коронарного резерва у пациентов с многососудистым поражением артерий сердца.

Материалы и методы

Обследовано 56 больных ИБС. В основную группу включено 25 пациентов со стабильной ИБС (19 мужчин и 6 женщин) и наличием многососудистого поражения коронарного русла по данным инвазивной коронарной ангиографии (таблица 6.1). Критерии включения в основную группу: 1) возраст ≥ 18 и < 80 лет; 2) стенозы $> 70\%$ в бассейнах всех трех коронарных артерий в случае правого и сбалансированного типов кровоснабжения и стенозы $> 70\%$ в бассейне левой коронарной артерии при левом типе кровоснабжения; 3) стеноз ствола левой коронарной артерии $> 50\%$ при любом типе кровоснабжения; 4) информированное согласие на участие в исследовании.

Группу сравнения составил 31 больной (13 женщин, 18 мужчин) ИБС с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий (таблица 6.1). Критерии включения в контрольную группу: 1) возраст ≥ 18 и < 80 лет; 2) наличие поражения одной или двух магистральных коронарных артерий по данным инвазивной коронарографии $> 30\%$; 3) синусовый ритм; 4) информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения для обеих групп служили: 1) острый инфаркт миокарда или инсульт давностью менее 1 месяца; 3) реваскуляризация миокарда в анамнезе; 4) острый коронарный синдром или реваскуляризация в интервале между ОФЭКТ и КАГ; 5) нестабильная гемодинамика; 6) сердечная недостаточность >III ФК по NYHA; фракция выброса ЛЖ <30%; 7) клапанные поражения сердца со степенью стеноза или недостаточности >I ст.; 8) воспалительные заболевания сердца; 9) кардиомиопатии; 10) ФП; 11) атриовентрикулярная блокада II или III степени; 12) брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту); 13) тяжелые формы легочной патологии, приводящие к дыхательной недостаточности (бронхиальная астма, тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких); 14) жизнеугрожающие нарушения ритма сердца (НРС); 15) ИМТ>40 кг/м²; 15) несердечные заболевания в фазе декомпенсации; 16) аллергия на йод; 17) почечная недостаточность >II ст.; 18) известная гиперчувствительность к фармакологическим стресс-агентам (аденозинтрифосфат).

Таблица 6.1 – Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп (n=56)

Клинические признаки	Пациенты с трехсосудистым поражением КА (n=25)	Пациенты с одно-, двухсосудистым поражением КА (n=31)
	%/абс. или M±SD	%/абс. или M±SD
Возраст, лет	61,6±6,6	61,6±6,6
ИМТ, кг/м ²	30,1±4,8	29,4±4,5
САД, мм рт. ст.	146,8±23,7	142,8±22,6
ДАД, мм рт. ст.	88,8±13,7	82,6±8,4
NYHA 1	8% / 2	29% / 9
NYHA 2	40% / 10	52% / 16
NYHA 3	52% / 13	19% / 6
Гиперхолестеринемия, %, из них	31% / 11	56% / 18
Целевой уровень достигнут	46% / 5	33% / 6
Общий холестерин, ммоль/л	5,17±1,39	4,66±0,99
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,12±2,00	2,56±1,06
Глюкоза, ммоль/л	6,95±2,95	6,62±2,09
Артериальная гипертензия	91% / 23	87% / 27
Сахарный диабет	37% / 9	32% / 10

Продолжение таблицы 6.1		
Курение	57% / 14	35% / 11
Любой каротидный атеросклероз	83% / 29	65% / 20
Любой периферический атеросклероз	89% / 22	74% / 23
Инфаркт миокарда (Q-, не Q) в анамнезе	63% / 16	32% / 10
Индекс нарушения локальной сократимости, ед.	1,24±0,31	1,11±0,12
ФВ ЛЖ, %	64,2±6,4	1,13±0,19
Доля лиц с ФВ>50%	74% / 18	90 / 28
Доля лиц с ФВ 40-50%	20% / 5	10 / 3
Доля лиц с ФВ 30-40%	6% / 2	0 / 0
КСО, мл	55,5±31,9	39,7±15,7
КДО, мл	126,1±38,6	100,8±26,5
Гипертрофия ЛЖ		
Незначительная гипертрофия	49% / 12	6% / 2
Умеренная ГЛЖ	6% / 2	3% / 1
Диастолическая дисфункция ЛЖ	68% / 17	42% / 13
Терапия:		
Бета-блокаторы	100% / 25	65% / 20
Антагонисты кальция	34% / 8	22% / 7
Нитраты	14% / 4	26% / 8
Ингибиторы АПФ	74% / 18	48% / 15
Антагонисты АТ-рецепторов	34% / 2	26% / 8
Аспирин	100% / 25	77% / 24
Другие антитромбоцитарные препараты	74% / 18	61% / 19
Статины	89% / 22	80% / 25
Прочие	11% / 3	54% / 17

Инвазивная коронарная ангиография и определение фракционного коронарного резерва

Для оценки степени атеросклеротического поражения коронарного русла всем пациентами с ИБС по стандартной методике [216] была выполнена инвазивная

коронароангиография (КАГ) с оценкой фракционного коронарного резерва с использованием установки Axiom Artis Interventional Lab фирмы Siemens.

Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с определением резерва миокардиального кровотока

Все скintiграфические исследования выполнены на гамма-камере Discovery NM/CT 570с, оснащенной CZT-детекторами (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Изображения записывали с использованием низкоэнергетического мультипинхол-коллиматора – 19 проекций в матрицу 32×32 пикселя (размер пикселя 4 мм). Центр энергетического окна был установлен на фотопик ^{99m}Tc – 140 кЭв; энергетическое окно было симметричным, его ширина составила 20%. В качестве радиофармацевтического препарата использовали ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрил (^{99m}Tc -МИБИ) (Технетрил, ООО «Диамед», Россия).

Подготовка к исследованию. Пациентам было рекомендовано отказаться от приема бета-блокаторов, антагонистов кальция и нитратов за 24 часа до выполнения исследования. Кроме того, пациентов просили воздержаться от приема производных метилксантина (аминофиллин, кофеин и др.) за 12 часов до фармакологического стресс-теста. Исследования были выполнены в утренние часы натощак. Непосредственно перед началом исследования в кубитальную вену обследуемого устанавливали периферический катетер.

Фармакологический стресс-тест. Всем пациентам была выполнена фармакологическая проба с аденозинтрифосфатом (АТФ), который вводили внутривенно в дозе 160 мг/кг/мин в течение 4 минут. Внутривенную инъекцию РФП выполняли в конце 2-й минуты инфузии фармацевтического стресс-агента [217], после чего продолжали введение АТФ еще 2 минуты. На протяжении всего фармакологического стресс-теста мониторировали ЭКГ и артериальное давление. Измерение артериального давления проводили как в конкретных временных точках: непосредственно до начала инфузии аденозинтрифосфата, через 60, 120 и 210 секунд, а также через одну минуту после окончания введения АТФ. Выполнение фармакологического стресс-теста не сопровождалось появлением атриовентрикулярных блокад, депрессий сегмента ST и другими негативными событиями.

Сбор данных. В данном исследовании использовали оригинальный однодневный протокол проведения динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с определением резерва миокардиального кровотока (рисунок 6.1).

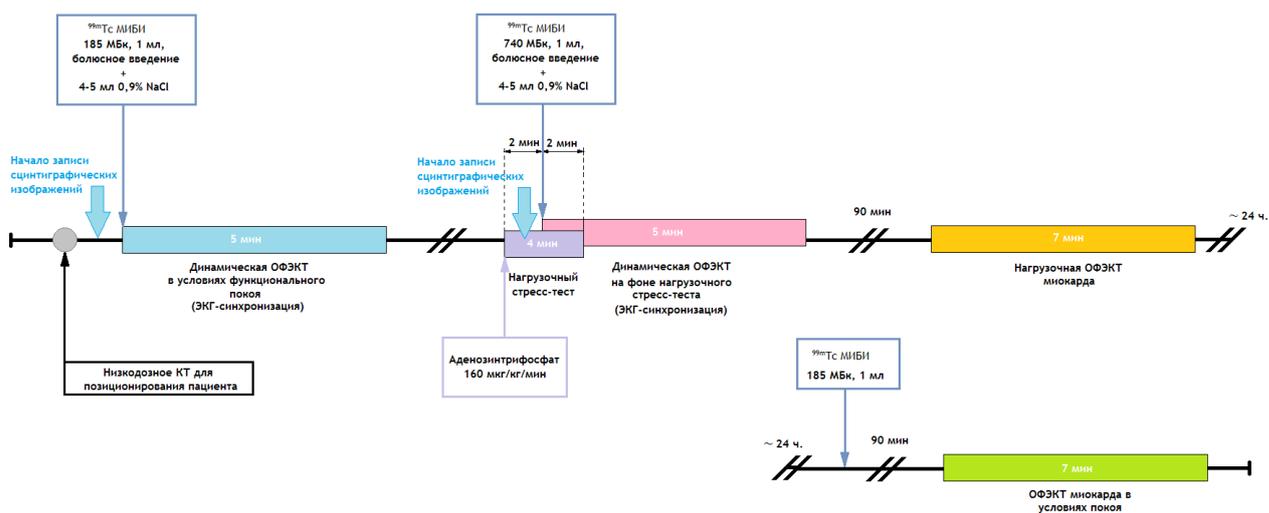


Рисунок 6.1 – Протокол проведения динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

Низкодозная компьютерная томография грудной клетки. Для точного позиционирования области сердца относительно центра детектора гамма-камеры нами была использована низкодозная компьютерная томография органов грудной клетки. Напряжение на трубке составило 80 кВ, сила тока 20 мА; время ротации трубки 0,8 с; питч-фактор 0,969:1. Изображения были реконструированы с толщиной среза 5 мм и межсрезовым интервалом 5 мм. Исследование выполняли без задержки дыхания и без ЭКГ-синхронизации. Точка обнуления соответствовала КТ-метке, расположенной в области яремной вырезки. В дальнейшем определяли расстояние между КТ-меткой и центром ЛЖ. К найденному значению прибавляли константное значение, которое соответствовало расстоянию между точкой обнуления компьютерного томографа и центром поля зрения детектора гамма-камеры. Данная константа была определена эмпирическим путем и для гибридного ОФЭКТ/КТ томографа GE Discovery 570 с составила 1200 мм. Далее диагностический стол смещали согласно полученному расчетному значению.

Правую руку пациента располагали таким образом, чтобы шприц с РФП во время инъекции не попал в поле зрения детектора гамма-камеры.

Оценка миокардиального резерва. Сцинтиграфическую оценку резерва миокардиального кровотока выполняли в два этапа. На первом этапе в состоянии функционального покоя проводили запись прохождения короткого болюса РФП по камерам и миокарду ЛЖ. Для этого через внутривенный периферический катетер болюсно вводили ^{99m}Tc -МИБИ объемом 1 мл в дозе 185 МБк. Сбор данных начинали непосредственно в момент введения РФП. Регистрацию динамических томосцинтиграмм проводили в режиме «List Mode», который позволяет ретроспективно реконструировать

серии динамических и статических томосцинтиграмм из массива первичных данных [218]. Время сбора данных составило 360 секунд, что было достаточным для регистрации прохождения радиоактивного индикатора по камерам сердца и накопления его в миокарде ЛЖ [218, 219].

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

Через 90 минут после повторного введения радиофармпрепарата и второй раз на следующий день проводили ЭКГ-синхронизированную перфузионную сцинтиграфию миокарда на фоне фармакологической вазодилатации и в условиях покоя соответственно. Продолжительность исследований была одинаковой и составила 360 секунд.

Запись сцинтиграфического изображения была выполнена в ЭКГ-синхронизированном режиме (16 кадров на сердечный цикл) через 90 минут после инъекции РФП. Во время записи пациента располагали в положении лежа на спине с закинутыми за голову руками. Параметры записи соответствовали таковым при динамическом сборе данных. Общая эффективная лучевая нагрузка – 7,3 мЗв.

КТ-коррекция аттенуации. Для выполнения коррекции аттенуации всем пациентам была выполнена низкодозная КТ органов грудной клетки. Напряжение на трубке составило 120 кВ, сила тока 20 мА; время ротации трубки 0,8 с; питч 0,969:1. Изображения были реконструированы с толщиной среза 5 мм и межсрезовым интервалом 5 мм. Исследование выполняли без задержки дыхания и без ЭКГ-синхронизации [220].

Перфузионная сцинтиграфия миокарда. Реконструкция изображений. Изображения были реконструированы на специализированной рабочей станции (Xeleris II; GE Healthcare, Haifa, Israel) с использованием алгоритма итеративной реконструкции. При формировании поперечных срезов сердца использовали фильтр Butterworth (частота 0,37; 7-го порядка) [221, 222]. Томосцинтиграфические изображения были реконструированы с коррекцией аттенуации по данным КТ.

Необработанные планарные изображения были визуально проанализированы в кино-режиме для оценки качества изображения, возможных артефактов движения и аттенуации. Нативные данные, полученные в ходе исследования миокардиальной перфузии, были обработаны с применением специализированного программного

обеспечения Corridor 4DM (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA) и реориентацией ЛЖ по короткой и длинной осям сердца, а также 17-сегментарной полярной карты ЛЖ, нормализованной к пикселю с максимальным накоплением радионуклидного индикатора, который принимали за 100% аккумуляции радиофармпрепарата в миокарде ЛЖ. Рассчитывали следующие полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии: нарушение перфузии на нагрузке (SSS – Summed Stress Score) и в покое (SRS – Summed Rest Score), а также их разницу – (SDS – Summed Difference Score [SDS=SSS-SRS]) [223].

В соответствии с данным подходом стабильным дефектом перфузии считали наличие SSS и SRS ≥ 4 баллов в сочетании с SDS < 2 баллов; стресс-индуцированным дефектом перфузии – наличие SSS ≥ 4 баллов, SRS < 4 баллов в сочетании с SDS ≥ 2 баллов. Комбинированным дефектом считали наличие SSS ≥ 4 , SRS ≥ 4 баллов в сочетании с SDS ≥ 2 баллов [224].

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

Кроме того, на основании попиксельного анализа (Pixel-based analysis) полярных карт ЛЖ была определена площадь (Extent) (в процентах от площади полярной карты) дефекта перфузии на нагрузке (Stress Extent) и в покое (Rest Extent), по которым была определена протяжённость интактного (Extent Normal myocardium) миокарда, стабильного (Extent Fixed defect) и преходящего (Extent Reversible defect) дефектов перфузии [225, 226].

Все указанные показатели были рассчитаны как для всего ЛЖ в целом, так и отдельно для бассейна левой передней нисходящей, огибающей и правой коронарных артерий [223].

Определение показателя резерва миокардиального кровотока. При помощи специализированного программного обеспечения (GE Alcyone) из всего массива данных реформатировали две серии динамических кадров: 40 кадров по 4,5 с каждый и 4 кадра по 45 с каждый.

Анализ результатов был проведен в специализированном программном обеспечении Corridor 4DM CFR (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA), основанном на математической односоставной модели движения жидкости в тканях.

$$K_1 = MBF * (1 - A * e^{-\frac{B}{MBF}}), \quad (1)$$

где:

K_1 – переменная ресорбции (поглощения) РФП;

MBF – значение миокардиального кровотока;

a – эмпирически вычисленные константы, зависящие от фармакодинамики радиофармацевтического индикатора, для $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ a = 0,874;

b – эмпирически вычисленные константы, зависящие от фармакодинамики радиофармацевтического индикатора, для $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ b 0,443.

Оценивали следующие показатели: абсолютные значения миокардиального кровотока на фоне фармакологической пробы и в условиях покоя, а также резерв миокардиального кровотока. Резерв миокардиального кровотока вычисляли как в абсолютных, так и относительных величинах по формулам:

$$\text{PMK} = \frac{\text{КК нагрузка}}{\text{КК покой}}; \quad (2)$$

Абсолютный PMK = КК нагрузка – КК покой,

где: PMK – резерв миокардиального кровотока (относительный); абсолютный PMK – абсолютное значение резерва миокардиального кровотока, (мл/мин/г); КК нагрузка – величина коронарного кровотока на фоне фармакологического стресс-теста, (мл/мин/г); КК покой – величина коронарного кровотока в условиях покоя, (мл/мин/г).

Все показатели оценивали по регионам кровоснабжения коронарных артерий (ПНА, ОА, ПКА).

Методы статистической обработки

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и MedCalc 12.1.14.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). Для определения характера распределения полученных данных применяли критерий нормальности Шапиро-Уилка (распределение считали нормальным при $p > 0,05$). При описании количественных показателей использовали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD) для нормально распределенных выборок, медиану (Me) и межквартильные интервалы (25-й и 75-й процентиль) для совокупностей, не подчинявшихся закону нормального распределения. Статистическую значимость межгрупповых различий величин оценивали при помощи параметрического критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки различий зависимых совокупностей использовали парный критерий Вилкоксона. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Для оценки тесноты и характера взаимосвязей и степени воздействия факторов на результативный признак

использовали линейную регрессионную модель. Качество регрессионной модели оценивали по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (коэффициента детерминации) R^2 . Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми величинами в независимых выборках и сравнения диагностической эффективности исследуемых в работе методик проводили ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic Analysis). Показатель информативности диагностического теста получали путем определения площади под ROC-кривой – Area Under Curve (AUC). Сравнение площадей под ROC-кривыми было выполнено методом DeLong [227]. Коэффициент площади под кривой, находящийся в интервале 0,9–1,0 рассматривали как показатель наивысшей информативности диагностического метода; 0,8–0,9 – хорошей; 0,7–0,8 – приемлемой; 0,6–0,7 – слабой; 0,5–0,6 – чрезвычайно слабой. Показатель AUC, равный 0,5, указывал на отсутствие информативности. Оптимальным пороговым значением (the best cut-off value) считали порог решений, при котором количество ложноотрицательных и ложноположительных результатов оказывалось минимальным. Во всех процедурах статистического анализа изменения считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ангиографическая характеристики группы пациентов с многососудистым и одно-, двухсосудистым поражением коронарных артерий детально представлена в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Данные инвазивной коронарной ангиографии

Показатели	Ствол ЛКА	ПНА	ОА	ПКА	Все сосуды
Группа пациентов с многососудистым поражением КА (n=25)					
Максимальная степень стеноза, %	70,0 (55,0;73,75)	75,0 (75,0;75,0)	75,0 (70,0;90,0)	90,0 (75,0;100,0)	–
Segment Stenosis Score	4,0 (3,25;4,0)	8,0 (4,0;12,0)	8,0 (4,0;10,0)	4,0 (4,0;8,0)	20,0 (16,0;26,0)
Группа пациентов с одно- и двухсосудистым поражением КА (n=31)					
Максимальная степень стеноза (%)	50,0 (35,0;50,0)	70,0 (62,0;75,0)	60,0 (50,0;75,0)	70,0 (30,0;75,0)	–
Segment Stenosis Score	3,0 (2,25;3,0)*	4,0 (3,5;6,5)*	4,0 (3,0;4,0)*	4,0 (2,0;4,0)*	8,0 (6,0;11,0)*
Примечание - ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. * - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с группой с многососудистым поражением КА.					

Полуколичественный анализ сцинтиграфических изображений миокарда ЛЖ показал, что группа пациентов с одно- и двухсосудистым поражением коронарных артерий характеризовалась наличием малых по размеру дефектов перфузии (таблица 6.3). Более того, несмотря на тяжелое коронарное поражение в основной группе, статистически значимых различий между исследуемыми группами по размеру дефектов перфузии выявлено не было. Общий дефект перфузии на фоне фармакологического стресс-теста (SSS) составил 3 балла. Общий преходящий дефект перфузии (SDS) составил 2 балла. Столь малые значения показателей перфузионной сцинтиграфии миокарда в контрольной группе мы связываем с наличием преимущественно пограничных (40-70%) коронарных стенозов (таблица 6.2), которые, по данным оценки ФПК в исследованиях, выполненных другими авторами, более чем в 50% случаев оказываются гемодинамически незначимыми.

Сходные результаты были получены в предыдущей работе по данной теме [228], посвященной оценке состояния миокардиальной перфузии у пациентов с различной степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий. В группе с многососудистым поражением столь низкий SSS и SDS мы связываем с феноменом сбалансированной ишемии. Ранее другими авторами также было показано, что трехсосудистый атеросклероз венечных сосудов, а также стволовые поражения, приводящие к сбалансированной ишемии, пропускаются более чем в 50% случаев [229]. Таким образом, «классические» показатели ПСМ, свидетельствующие об ишемии миокарда (SSS, Stress Extent, SDS), в полной мере не отражали нарушения перфузии при многососудистом поражении коронарного русла.

Одним из путей преодоления указанной проблемы, является оценка количественных показателей радионуклидного исследования сердца. Сравнительный анализ результатов динамической ОФЭКТ у пациентов с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза представлен в таблице 6.4. В исследуемых группах показатели регионарного и глобального коронарного кровотока в условиях покоя статистически значимо не различались, составив 0,33 мл/мин/г и 0,38 мл/мин/г соответственно у пациентов с трехсосудистым, одно- или двухсосудистым поражением КА. Отсутствие межгрупповых различий по данному показателю также было описано в работе N.G. Uren [230], где продемонстрировано, что в условиях покоя коронарный кровоток в интактной и стенозированной артериях не отличается вплоть до сужения последней более чем на 95%.

Таблица 6.3 – Сравнительная скintiграфическая характеристика основной и контрольных групп

Показатели	ПНА			ОА			ПКА			Общий (по всему ЛЖ)		
	Группа 1	Группа 2	Z; p	Группа 1	Группа 2	Z; p	Группа 1	Группа 2	Z; p	Группа 1	Группа 2	Z; p
SSS (балл)	1,0 (1,0;3,0)	1,0 (1,0;2,0)	0,3; 0,74	1,0 (0,0;3,0)	1,0 (0,0;2,0)	0,25 0,27	2,0 (1,0;3,0)	1,0 (1,0;2,0)	-2,92 0,002	4,5 (3,0; 8,0)	3,0 (2,0;5,0)	1,31; 0,19
Stress Extent (%)	3,5 (0,0;19,0)	7,0 (0,0;19,0)	-0,74; 0,47	22,5 (3,0;43,0)	23,0 (3,0;37,0)	0,41 0,68	14,5 (5,0;38,0)	8,0 (1,0;22,0)	-3,75 <0,001	15,5 (7,0;27,0)	12,0 (6,0;24,0)	0,56; 0,59
SRS (балл)	0,5 (0,0;2,0)	1,0 (0,0;2,0)	-0,38; 0,7	1,0 (0,0;1,0)	0 (0,0;1,0)	1,39 0,21	1,5 (1,0;2,0)	1,0 (0;1,0)	1,54 0,14	3,5 (2,0;4,0)	2,0 (1,0;5,0)	1,19; 0,24
Rest Extent (%)	7,0 (0,0;10,0)	4,0 (1,0;18,0)	-0,56; 0,56	17,5 (6,0;36,0)	11,0 (0,0;23,0)	1,52 0,13	11,0 (0,0;22,0)	3,0 (0,0;12,0)	1,54 0,13	11,0 (7,0;17,0)	10,0 (2,0;17,0)	0,97; 0,33
SDS (балл)	1,0 (0,0;1,0)	0 (0;1,0)	0,36; 0,74	0 (0,0;1,0)	1,0 (0,0;1,0)	0,01 1,0	1,0 (0,0;2,0)	1,0 (0;1,0)	1,2 0,26	3,0 (1,0;4,0)	2,0 (1,0;3,0)	0,64; 0,52

Примечание - Группа 1 – пациенты с ИБС и многососудистым поражением КА; Группа 2 – пациенты с одно- и двухсосудистым поражением КА; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. SSS – нарушение перфузии на нагрузке; Stress Extent – площадь дефекта перфузии на нагрузке; SRS – нарушение перфузии; Rest Extent - площадь дефекта перфузии в условиях покоя; SDS – разница SSS-SRS; Extent Normal myocardium - площадь интактного миокарда; Extent Fixed defect – площадь стабильного дефекта; Extent Reversible defect – площадь преходящего дефекта перфузии.

Таблица 6.4 - Данные динамической ОФЭКТ с расчетом показателей миокардиального кровотока и резерва в основной и контрольной группах

Показатели	ПНА			ОА			ПКА			Глобальный		
	Группа 1	Группа 2	p	Группа 1	Группа 2	p	Группа 1	Группа 2	p	Группа 1	Группа 2	Z; p
КК нагрузка (мл/мин/г)	0,425 (0,27;0,6)	0,58 (0,42;0,75)	0,04	0,48 (0,31;0,58)	0,81 (0,53;0,97)	<0,001	0,34 (0,3;0,51)	0,60 (0,45;0,78)	<0,001	0,43 (0,28;0,58)	0,60 (0,45;0,75)	0,003
КК покой (мл/мин/г)	0,315 (0,26;0,39)	0,37 (0,28;0,61)	0,07	0,34 (0,27;0,40)	0,38 (0,28;0,67)	0,07	0,315 (0,26;0,40)	0,35 (0,31;0,52)	0,06	0,33 (0,26;0,37)	0,38 (0,31;0,54)	0,07
РМК	1,34 (1,08;1,81)	1,52 (1,09;2,05)	0,29	1,275 (0,98;1,77)	1,87 (1,42;2,41)	0,003	1,1 (0,92;1,58)	1,75 (1,29;2,12)	0,03	1,325 (1,01;1,72)	1,68 (1,26;2,18)	0,02
Абсолютный РМК	0,09 (0,03;0,27)	0,2 (0,03;0,37)	0,27	0,11 (0;0,23)	0,37 (0,17;0,55)	0,001	0,03 (0,01;0,15)	0,27 (0,09;0,38)	0,007	0,08 (0;0,2)	0,22 (0,09;0,43)	0,02

Примечание - Группа 1 – пациенты с ИБС и многососудистым поражением КА; Группа 2 – больные с одно- и двухсосудистым поражением КА; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. КК (покой) и КК (нагрузка) – значения коронарного кровотока в условиях покоя и на фоне фармакологического стресс-теста соответственно. РМК – резерв миокардиального кровотока; Абсолютный РМК – абсолютная разница между кровотоком на фоне нагрузки и в условиях покоя

Анализ результатов динамической ОФЭКТ, выполненной на фоне фармакологического стресс-теста, показал, что в подгруппе больных трехсосудистым атеросклерозом коронарных сосудов значение коронарного кровотока (регионарное и глобальное) в ответ на введение вазодилатора увеличивалось в меньшей степени по сравнению с подгруппой одно- и двухсосудистого поражения КА: в бассейне ПНА - до 0,425 мл/мин/г и 0,58 мл/мин/г; ОА – до 0,48 мл/мин/г и 0,81 мл/мин/г; ПКА – до 0,34 мл/мин/г и 0,60 мл/мин/г; в целом для миокарда ЛЖ – до 0,43 мл/мин/г и 0,60 мл/мин/г соответственно. При этом различия между группами по данному показателю были статистически значимыми ($p < 0,05$). У пациентов с атеросклерозом трех коронарных сосудов глобальное значение резерва миокардиального кровотока было заметно ниже, чем в группе с одно-, двухсосудистым поражением КА ($p < 0,05$), однако регионарные значения данного показателя статистически значимо отличались только по бассейнам огибающей и правой коронарной артерий. Значимых различий по величине РМК в бассейне передней нисходящей артерии выявлено не было. Абсолютная разница между глобальным кровотоком на фоне фармакологического стресс-теста и в условиях покоя также была меньше в группе пациентов с многососудистым поражением сосудов сердца. Однако регионарное значение данного показателя в бассейне ПНА статистически не отличалось от такового у больных ИБС с одно- и двухсосудистым атеросклерозом КА. Схожие результаты были получены в работе группы авторов под руководством А. Суооло, посвященной поиску неинвазивных предикторов гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий с помощью метода ПЭТ/КТ. Сравнительный анализ по сосудистым регионам, проведенный авторами, продемонстрировал значимое снижение стресс-индуцированного коронарного кровотока и резерва миокардиального кровотока в сосудах с наличием значимого сужения просвета по сравнению с интактными КА: $0,63 \pm 0,2$ мл/мин/г и $0,82 \pm 0,3$, мл/мин/г; $1,56 \pm 0,6$ и $2,38 \pm 0,7$ соответственно.

Наиболее ранними работами, продемонстрировавшими уменьшение стресс-индуцированного коронарного кровотока и резерва пропорционального степени стенозирования КА, являются экспериментальные исследования К.Л. Gould и Е.М. Khoufi [231, 232]. Уже в клиническом исследовании М.Д. Carli et al. [233] при помощи метода ПЭТ с ^{13}NH было наглядно показано ступенчатое снижение стресс-индуцированного КК и РМК в зависимости от степени стеноза коронарного сосуда: $2,3 \pm 0,6$ мл/мин/г и $2,4 \pm 0,4$ - для сужения $< 50\%$; $2,0 \pm 0,4$ мл/мин/г и $2,4 \pm 0,4$ - при стенозах $50-70\%$, $1,2 \pm 0,4$ мл/мин/г и $1,8 \pm 0,5$ – для сужения $70-90\%$ и $1,0 \pm 0,3$ мл/мин/г и $1,4 \pm 0,3$ – при стенозах $> 90\%$ соответственно.

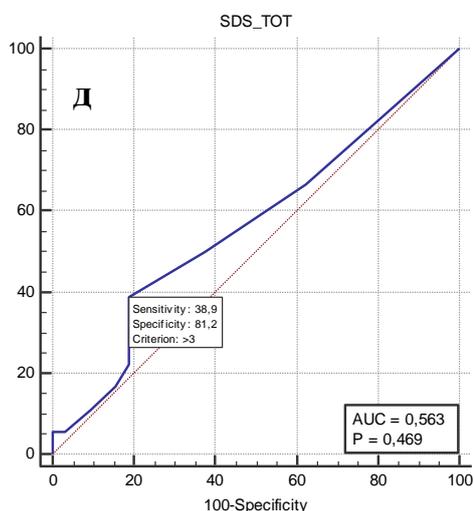
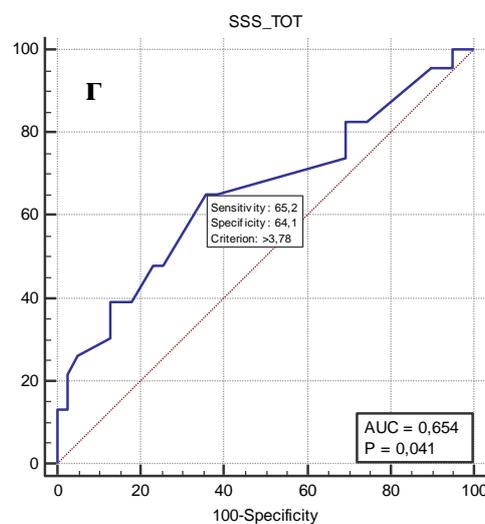
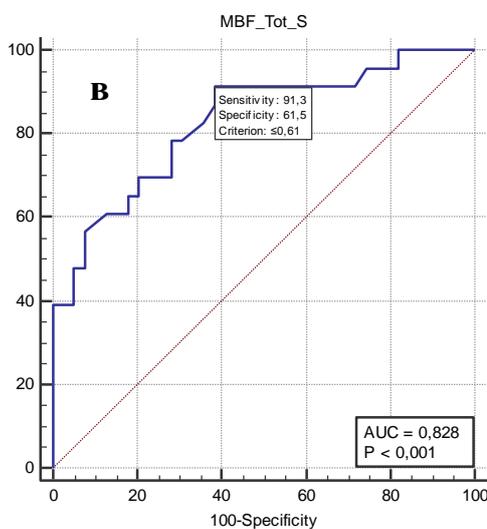
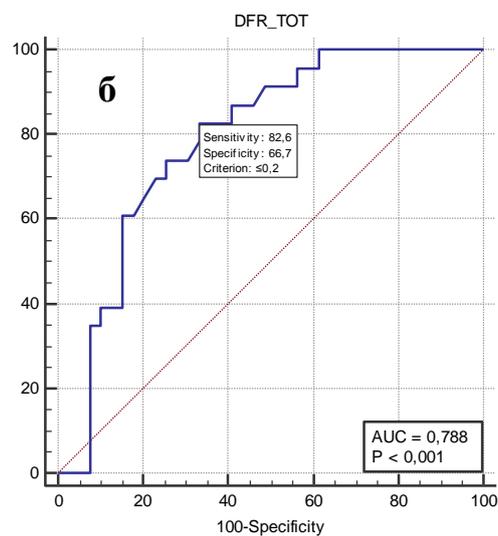
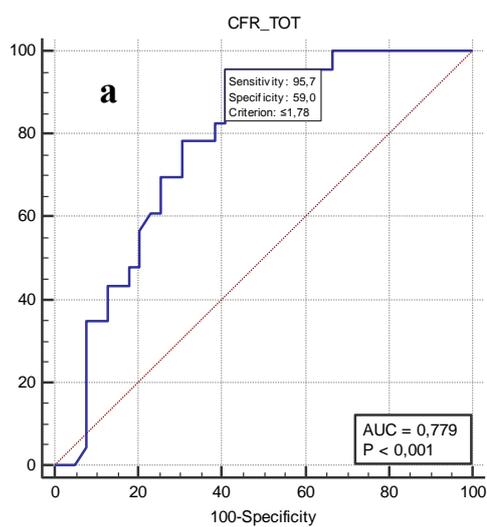
Аналогичные данные были получены в работе S.A. Kajander et al. [234], которая была посвящена количественной оценке миокардиальной перфузии у пациентов с умеренной претестовой вероятностью ИБС с помощью ¹⁵О-ПЭТ. При этом в качестве «золотого стандарта» выступал показатель фракционного коронарного резерва. Оказалось, что значения чувствительности и специфичности количественного подхода при обработке ПЭТ-изображении перфузии миокарда для идентификации многососудистого поражения КА были выше, чем при стандартном анализе данных ПСМ и составили 96 и 94%, против 38 и 68% соответственно.

Согласно результатам проведенного ROC-анализа (таблица 6.5, рисунок 6.2), было выявлено, что показатели динамической ОФЭКТ в наибольшей степени соотносятся с тяжестью и распространенностью атеросклеротического поражения коронарных артерий. Площадь под кривой составила для глобальных относительного и абсолютного РМК – 0,79; для глобального КК на фоне нагрузки – 0,83. Площадь под кривой полуколичественных показателей стандартной перфузионной сцинтиграфии миокарда была для SSS 0,65; для SDS - 0,56. Необходимо отметить, что ROC-кривая для последнего показателя (SDS) значимо не отличалась от AUC=0,5, что говорит о том, что многососудистое поражение коронарных артерий не ассоциировано с относительной гетерогенностью накопления перфузионного РФП.

Таблица 6.5 – Результаты ROC-анализа динамической ОФЭКТ и стандартной ПСМ в идентификации коронарной ишемии в основной и контрольной группах пациентов

Показатели	AUC	ОПЗ	Se	Sp	p
Глобальный РМК	0,79	≤ 1,78	95,7	59	<0,0001
Глобальный абсолютный РМК (мл/мин/г)	0,79	≤ 0,2	82,6	66,7	<0,0001
Глобальный КК, нагрузка (мл/мин/г)	0,83	≤ 0,61	84,6	61,5	<0,0001
Глобальный SSS	0,65	> 4	65,2	64,1	0,04
Глобальный SDS	0,56	>3	38,9	81,2	0,5

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



а) для глобального резерва миокардиального кровотока; б) для глобального абсолютного резерва миокардиального кровотока; в) для глобального стресс-индуцированного коронарного кровотока; г) для глобального SSS; д) для глобального SDS.

Рисунок 6.2 – Графическое представление результатов ROC-анализа динамической ОФЭКТ и стандартной ПСМ в идентификации коронарной ишемии в группе пациентов с многососудистым и одно-, двухсосудистым поражением коронарных артерий

Анализ операционных характеристик вышеперечисленных сцинтиграфических показателей динамической ОФЭКТ увеличивает чувствительность сцинтиграфического подхода в идентификации многососудистого атеросклероза венечных сосудов с 65,2% до 95,7%. При этом значение специфичности остается практически на том же уровне.

При сравнении результатов ROC-анализа, проведенного в нашем исследовании, с данными, полученными S.A. Kajander [234], установлено, что динамическая ОФЭКТ несколько уступает ПЭТ по показателю специфичности. Однако оба метода имели высокие значения чувствительности: 96% - для ПЭТ и 95,7% - для динамической ОФЭКТ. Мы полагаем, что превосходство ПЭТ обусловлено использованием трейсера с более высоким коэффициентом экстракции, а также большим пространственным разрешением ПЭТ сканера [235].

Полученные нами данные согласуются с результатами группы авторов под руководством U.K. Sampson [235]. В данном исследовании проводилась оценка точности ПЭТ с ^{82}Rb в диагностике атеросклеротического поражения коронарных артерий. Было установлено, что чувствительность данного метода в идентификации многососудистого атеросклероза КА составила 95%. Исходя из результатов, полученных в настоящем исследовании, по данному показателю динамическую ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ можно считать сопоставимой с ПЭТ с Rb^{82} , так как чувствительность и специфичность этого метода в идентификации трехсосудистого поражения венечных сосудов составили 95,7 и 59% соответственно, при выборе пограничного значения $\text{PMK} \leq 1,78$.

Сходные результаты были получены исследовательской группой под руководством M. Miyagawa [236]. В данном исследовании проводилась сравнительная оценка показателя резерва миокардиального кровотока, полученного с использованием сверхбыстрой CZT-гамма-камеры и данных инвазивной коронарной ангиографии. Значения глобального РМК, полученные авторами для одно-, двух- и трехсосудистого поражения соответственно, - 1,46 (1,16-1,76); 1,33 (1,12-1,54) и 1,18 (1,01-1,35) – были сравнимы с данными нашего исследования - 1,68 (1,26;2,18) и 1,325 (1,01;1,72). В представленной публикации указано также, что чувствительность и специфичность показателя глобального $\text{PMK} < 1,3$ в идентификации многососудистого поражения КА составили 93,3 и 75,9% соответственно. Это пограничное значение ниже полученного в нашем исследовании, что может быть связано с различным принципом формирования исследуемых подгрупп. На наш взгляд, объединение больных ИБС с однососудистым и двухсосудистым поражением КА в единую группу представляется более оптимальным,

поскольку приближает характеристики исследуемой выборки к генеральной совокупности пациентов с ИБС.

Таким образом, установлено, что ОФЭКТ с ^{99m}Tc -МИБИ позволяет оценивать состояние миокардиального кровотока и коронарного резерва, что может быть использовано в процессе изучения особенностей нарушения коронарной микроциркуляции в условиях коронарогенной и некоронарогенной патологии. Миокардиальной кровотоков в состоянии покоя не имеет статистически значимых различий у пациентов с одно- двухсосудистым и трехсосудистым поражением коронарного русла. Уровень стресс-индуцированного миокардиального кровотока и резерва определяется тяжестью коронарного атеросклероза. Оценка миокардиального кровотока и резерва позволяет преодолеть ограничения стандартной ПСМ, связанные с развитием феномена сбалансированной ишемии миокарда, и повысить чувствительность метода в диагностике гемодинамически значимых стенозов до сопоставимой с ПЭТ.

Исследование по данному фрагменту работ продолжается.

По задачам 7-14 по плану идет накопление и обработка научного материала. Он составит основу отчета по теме за 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБЩЕЕ)

Таким образом, по результатам третьего года выполнения темы по задачам 1-6 получены отдельные окончательные данные, а также ряд промежуточных результатов, что позволяет сделать вывод о целесообразности продолжения работы по выбранным тематикам. По задачам 7-14 идет накопление экспериментального и клинического материала, который составит основу отчета за 2019 г. В 2018 г. сердечно-сосудистые заболевания и научные разработки, позволяющие повлиять на заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертность от них, вошли в число национальных приоритетов Российской Федерации. По окончании завершения темы вероятность получения результатов, готовых к внедрению в диагностический, лечебный и профилактические процессы в области кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии у детей и взрослых, лучевой диагностики, функциональной диагностики, эпидемиологии, сохраняется на высоком уровне.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ И ПРЕДСТАВЛЕННЫХ
ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Afanasiev S.A., Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Andriyanova A.V., Kondratieva D.S., Popov S.V. The Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Long-Term Prognosis in Patients of Different Ages with Myocardial Infarction // Journal of Diabetes Research. -2018. -P.1-6.
2. Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Popov S.V. Influence of amiodarone and dronedarone on the force – interval dependence of rat myocardium// BioMed Research International. -2018. - P.1-7.
3. Kozlov B.N., Panfilov D.S., Ponomarenko I.V., Miroshnichenko A.G., Nenakhova A.A., Maksimov A.I., Shipulin V.M. The risk of spinal cord injury during the frozen elephant trunk procedure in acute aortic dissection// InterActive Cardiovascular and Thoracic Surgery. -2018. - V.26,№6. -P.972-976.
4. Ripp T.M., Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Muslimova E.F., Kozlov B.N., Mordovin V.F. Functional recovery of radial artery conduit for coronary artery bypass grafting // Сибирский медицинский журнал (г. Томск).- 2018.- Т. 33, № 3.- С. 30-35.
5. Азарова Д.А., Чумакова С.П., Уразова О.И., Винс М.В., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Новицкий В.В. Интерлейкины 4 и 6 как факторы модуляции субпопуляционного состава моноцитов крови у больных ишемической кардиомиопатией // Казанский медицинский журнал.- 2018.- Т. 99, № 6.- С. 900-905.
6. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Марков В.А., Демьянов С.В. Отсроченное эндоваскулярное вмешательство при остром инфаркте миокарда с массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2018. -Т.33,№2. -С.16-20.
7. Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., Хлынин М.С., Сморгон А.В., Попов С.В., Бабокин В.Е. Эффективность аблации персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом тахи-бради и сахарным диабетом 2-го типа// Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. -2018. -Т.7,№3. -С.24-32.
8. Атабеков Т.А., Баталов Р.Е., Сазонова С.И., Криволапов С.Н., Суранова Г.Ж., Попов С.В. Неинвазивные методы диагностики в оценке развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической болезнью сердца // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. -2018. -Т.6,№3 (21). -С.50-63.
9. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Лебедева А.И., Муслимов С.А., Попов С.В. Функциональное состояние миокарда после использования аллогенного бесклеточного материала для стимуляции его регенеративных возможностей при экспериментальном инфаркте // Российский кардиологический журнал. -2018. -№3 (155). -С.71-75.
10. Борисова Е.В., Кистенева И.В., Баталов Р.Е., Попов С.В., Саушкина Ю.В. Оценка симпатической иннервации сердца и бета-адренореактивности у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий до и после катетерного лечения аритмии // Вестник аритмологии. -2018. -№91. -С.40-43.
11. Борисова Е.В., Кистенева И.В., Плеханов И.Г., Баталов Р.Е., Дедкова А.А. Первые результаты функционирования госпитального регистра нарушений ритма и проводимости сердца // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2018. -Т.33,№1. -С.86-91.

12. Бородин О.Ю., Усов В.Ю. Дифференциально-диагностические критерии рецидива глиом с использованием динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии и T2*-перфузионной магнитно-резонансной томографии после комплексного лечения // Вестник рентгенологии и радиологии. -2018. -Т.99,№1. -С.5-12.
13. Васильцева О.Я., Бощенко А.А., Горлова А.А., Гладких Н.Н., Завадовский К.В., Винтезенко С.И., Козлов Б.Н. Синдром ALCAPA у взрослых // Российский кардиологический журнал. -2018. -Т.154,№2. -С.107-114.
14. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г., Карпов Р.С. Коморбидная патология у пациентов с фибрилляцией предсердий и тромбозом легочной артерии // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2018. -Т.33,№1. -С.45-49.
15. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г., Карпов Р.С. Тромбы в правых отделах сердца у пациентов с легочной эмболией и фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. -2018. -№92. -С.16-20.
16. Вершинина Е.О., Репин А.Н. Оценка риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств // Кардиология. -2018. -Т.58,№5. -С.45-52.
17. Веснина Ж.В. Новые и потенциальные биомаркеры острого повреждения почек // Клиническая лабораторная диагностика. -2018. -Т.63, №7. -С.388-396.
18. Вечерский Ю.Ю., Затолокин В.В., Ахмедов Ш.Д., Афанасьев С.А., Шипулин В.М. Влияние фасциального футляра на морфометрические особенности лучевой артерии после эндоскопического выделения при коронарном шунтировании // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. -2018. -Т.104,№3. -С.351-355.
19. Ворожцова И.Н., Будникова О.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Влияние сахарного диабета 2-го типа на миокард пациентов с ишемической болезнью сердца // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2018. -Т.33,№1. -С.14-20.
20. Ворожцова И.Н., Васильцева О.Я., Горлова А.А. Сравнительный анализ факторов риска развития эмболического инсульта // Сибирское медицинское обозрение. -2018. -Т.109, №1. -С.49-53.
21. Вышлов Е.В., Аветисян В.Ю., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Марков В.А. Госпитальные и отдаленные исходы отсроченного чрескожного коронарного вмешательства после успешной тромболитической терапии у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда// Успехи геронтологии. -2018. -Т.31, №1. -С.121-125.
22. Вышлов Е.В., Цой Е.И., Султанов В.С., Трусов В.Б., Рябов В.В. Гиполипидемическое и гепатопротекторное действие полипренолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -2018. -Т.165,№3. -С.289-291.
23. Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. Клинико-генетические особенности развития осложнений острого инфаркта миокарда // Генетика. -2018. -Т.54,№10. -С.1 200-1 206.
24. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп // Сахарный диабет. -2018. -Т.21,№2. -С.105-112.

25. Горлова А.А., Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Лавров А.Г. Сравнительный анализ случаев эмболического поражения большого круга кровообращения // Кардиология: новости, мнения, обучение. -2018. -Т.6,№2(17). -С.55-62.
26. Гракова Е.В., Тепляков А.Т., Копьева К.В., Ахмедов Ш.Д., Огуркова О.Н., Солдатенко М.В. Прогностическая роль нового биомаркера ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса, перенесших реваскуляризацию миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2018.- Т. 17, № 5.- С. 40-46.
27. Егунов О.А., Подоксенов А.Ю., Лежнев А.А., Янулевич О.С., Ершова Н.В., Кривошеков Е.В. Лечение хилоторакса после билатерального двунаправленного кавопульмонального анастомоза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. -2018. -№1. - С.68-70.
28. Ефремов А.В., Шилов С.Н., Березикова Е.Н., Попова А.А., Сабирова А.Ю., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Узакова А.О. Патогенетическая и прогностическая значимость фактора роста эндотелия сосудов в развитии хронической сердечной недостаточности // Здоровоохранение Кыргызстана. -2018. -№1. -Р.12-18.
29. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Добровольский А.Б., Ощепкова Е.В., Титаева Е.В., Старостин И.В., Панченко Е.П., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Чазова И.Е., Карпов Р.С. Артериальная жесткость и "сосудистое старение" во взаимосвязи с коагулогическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ // Кардиологический вестник. -2018. -Т.13 - С.5-15.
30. Затолокин В.В., Козлов Б.Н., Вечерский Ю.Ю., Панфилов Д.С., Андреев С.Л., Петлин К.А., Кузнецов М.С., Насрашвили Г.Г., Шипулин В.М. Влияние флоуметрии коронарных шунтов на результаты хирургического лечения больных с ишемической болезнью сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. -2018. -Т.11,№2. -С.51-57.
31. Кавардакова Е.С., Соколов А.А., Янулевич О.С., Ершова Н.В., Подоксенов А.Ю., Кривошеков Е.В. Факторы риска, влияющие на развитие длительных плевральных экссудатов у пациентов с функционально единственным желудочком сердца после операции тотального кавопульмонального соединения экстракардиальным кондуитом с фенестрацией // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. -2018. -Т.97,№3. -С.92-97.
32. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Жернакова Ю.С., Шальнова С.А. Взаимосвязь конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с вероятностью выявления каротидного атеросклероза в общей популяции // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. -2018. -Т.14,№4. -С.552-557.
33. Керчева М.А., Рябова Т.Р., Гусакова А.М., Рябов В.В. Влияние доксициклина на развитие неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Сибирское медицинское обозрение. -2018. -Т.109,№1. -С.71-78.
34. Кологривова И.В., Кошельская О.А., Сулова Т.Е., Винницкая И.В., Кравченко Е.С., Трубачева О.А. Взаимосвязь факторов воспаления и метаболических параметров при

- ожирении у пациентов с артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска // Российский кардиологический журнал. -2018. -Т.23,№5. -С.27-33.
35. Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Бощенко А.А., Трубачева О.А. Иммунорегуляторный дисбаланс и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Медицинская иммунология.- 2018.- Т. 20, № 6.- С. 833-846.
36. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Попов С.В. Влияние амиодарона и дронедарона на зависимость интервал - сила сокращений миокарда у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. -2018. -Т.81,№3. -С.15-19.
37. Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2 // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. -2018. -Т.7,№1. -С.94-101.
38. Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Солдатенко М.В., Огуркова О.Н., Ахмедов Ш.Д. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // Кардиология.- 2018.- Т.58, №S10.- С.33-43.
39. Кошельская О.А., Журавлева О.А. Маркеры хронической болезни почек и нарушения ренальной гемодинамики у пациентов с контролируемой артериальной гипертонией высокого риска // Российский кардиологический журнал.- 2018.- Т. 23, № 10.- С. 112-118.
40. Кошельская О.А., Журавлева О.А., Карпов Р.С. Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутрпочечного сосудистого сопротивления // Артериальная гипертензия. -2018. -№24. -С.478-489.
41. Кручинкина Е.В., Рябов В.В. Иммунный ответ при декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. -2018. - №1(153). -С.72-77.
42. Кручинкина Е.В., Рябова Т.Р., Роговская Ю.В., Баталов Р.Е., Рябов В.В. Характеристика клинического течения и структурнофункционального состояния левого желудочка при декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных ишемической хронической сердечной недостаточностью и воспалением миокарда // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2018. -Т.22,№2. -С.26-34.
43. Лебедев Д.И., Попов С.В., Мишкина А.И., Лебедева М.В. Влияние сократительной функции миокарда правого желудочка на эффективность проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии // Кардиология. -2018. -Т.58,№S2. -С.19-24.
44. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М., Попов С.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Экспрессия металлопротеиназ и их ингибиторов в ишемизированном миокарде после применения аллогенного биоматериала // Российский кардиологический журнал. -2018. -Т.23,№7. -С.73-79.
45. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М., Попов С.В., Афанасьев С.А. Стимуляция аутологичных прогениторных и коммитированных клеток в ишемически поврежденном миокарде // Российский кардиологический журнал.- 2018.-Т. 23, № 11.- С. 123-129.

46. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М., Попов С.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Экспериментальный кардиомиогенез в условиях применения различных доз аллогенного биоматериала // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. -Т.165,№6. -С.753-756.
47. Макогончук И.С., Евтушенко А.В., Евтушенко В.В. Клинические и фундаментальные аспекты протезирования и транслокации хорд митрального клапана // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2018. -Т.33,№1. -С.27-32.
48. Мишкина А.И., Завадовский К.В., Гуля М.О., Саушкин В.В., Лебедев Д.И., Лишманов Ю.Б. Состояние симпатической активности, перфузии и сократимости сердца у пациентов с выраженной сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2018. -Т.33,№2. -С.35-41.
49. Округин С.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А. Программа ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда": эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. -2018. -Т.7,№1. -С.76-83.
50. Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Поддубный В.В., Карпов Р.С. Механика левого желудочка в первую треть систолы у здоровых детей, рожденных доношенными // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2018. -Т.33,№1. -С.50-60.
51. Плотникова И.В., Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Саушкин В.В., Ковалев И.А. Аритмии у детей с функционально единственным желудочком сердца // Бюллетень сибирской медицины. -2018. -Т.17,№2. -С.60-70.
52. Плотникова И.В., Джаффарова О.Ю., Свинцова Л.И., Соколов А.А., Лежнев А.А., Дамбаев Б.Н., Криволапов С.Н. Странгуляция левого желудочка у 4-летнего ребенка после эпикардальной стимуляции // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. -2018. -Т.97,№3. -С.98-102.
53. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А. Возрастные особенности активности свободнорадикального окисления в мембранах эритроцитов и плазме крови при постинфарктном кардиосклерозе у крыс // Казанский медицинский журнал. -2018. -Т.99,№4. -С.629-634.
54. Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Карпов Р.С. Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов у пациентов с острым коронарным синдромом при необструктивном коронарном атеросклерозе // Российский кардиологический журнал. - 2018.- Т. 23, № 10.- С. 33-42.
55. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Оценка влияния таурина на течение ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, у больных, перенесших коронарную реваскуляризацию// Медицинский совет. -2018. -№16. -С.94-99.
56. Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Плотникова И.В., Сморгон А.В., Дамбаев Б.Н., Якимова Е.В., Криволапов С.Н. Осложнения радиочастотной абляции аритмий у детей дошкольного возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. -2018. -Т.97,№3. -С.61-68.
57. Ситкова Е.С., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Рябова Т.Р., Мочула О.В., Усов В.Ю. Вариабельность артериального давления как фактор лучшей кардиопротективной эффективности ренальной денервации // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2018. -Т.33,№2. -С.9-15.

58. Скидан В.И., Павлюкова Е.Н., Нарциссова Г.П. Изолированная гипоплазия верхушки левого желудочка, редкая врожденная кардиомиопатия // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2018. -Т.33,№1. -С.21-26.
59. Соколов А.А., Марцинкевич Г.И. Сердечная недостаточность у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка - насосная несостоятельность сердца? // Кардиология. -2018. -Т.58,№6. -С.79-84.
60. Соколов А.А., Солдатенко М.В., Сморгон А.В. Предсказательная ценность модели расчета эхокардиографических показателей у здоровых пациентов // Российский кардиологический журнал. - 2018.- Т. 23, № 12.- С. 98-102.
61. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Попова А.А., Яковлева И.В., Молоков А.В., Гракова Е.В., Копьева К.В., Сваровская А.В., Гармаева О.В., Торим Ю.Ю., Степачев Е.И., Калюжин В.В. Остеопротегерин – новый независимый предиктор прогрессирования хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и остеопорозом // Бюллетень сибирской медицины.- 2018.- Т.17, № 4.- С. 141–151.
62. Тепляков А.Т., Тарасов Н.И., Исаков Л.К., Гракова Е.В., Синькова М.Н., Копьева К.В., Гармаева О.В., Огуркова О.Н., Калюжин В.В., Калюжина Е.В. Прогноз сердечно-сосудистых событий после имплантации кардиовертера-дефибриллятора пациентам с хронической сердечной недостаточностью: значение повышения концентрации эндотелина-1 и растворимой формы белка ST2 в плазме крови // Бюллетень сибирской медицины.- 2018.- Т.17, №3.- С.140-150.
63. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Неупокоева М.Н., Валеева А.М., Тулеутаев Ш.М., Копьева К.В. Роль полиморфных вариантов генов NO-синтазы, рецептора эндотелина-1 и NADPH-оксидазы при развитии сердечной недостаточности, индуцированной кардиотоксичностью химиотерапии // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. -2018. -Т.3,№7. -С.33-43.
64. Усов В.Ю., Вышлов Е.В., Мочула О.В., Ярошевский С.П., Алексева Я.В., Каредва С.А., Баев А.Е., Бахметьева Т.А., Рябов В.В., Беличенко О.И. МРТ с парамагнитным контрастным усилением в структурно-временной оценке повреждения миокарда при остром инфаркте и догоспитальной тромболитической терапии // Медицинская визуализация. -2018. -Т.22, №2. -С.56-69.
65. Усов В.Ю., Плотников М.П., Дель О.А., Мордовин В.Ф., Беличенко О.И., Замощина Т.А. МР-томография аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке эффективности длительного применения мексидола при атеросклерозе аорты// Вестник новых медицинских технологий. -2018. -№1. -С.125-132.
66. Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Старчик Д.А., Суворов В.В., Кривошеков Е.В., Шихвердиев Н.Н., Наумов А.Б. Геометрические и морфологические характеристики корня аорты в норме и при недостаточности аортального клапана // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. -2018. -№5. -С.4-12.
67. Цой Е.И., Вышлов Е.В., Трусков В.Б. Применение полипренолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2018. -Т.33,№2. -С.21-25.
68. Чумакова С.П., Шипулин В.М., Уразова О.И., Новицкий В.В., Бармина С.Э. Роль неравномерной оксигенации крови и других условий перфузии в патогенезе гемолиза при

операциях с искусственным кровообращением // *Фундаментальная и клиническая медицина*. -2018. -Т.3,№1. -С.22-29.

69. Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.В., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В., Молоков А.В., Неупокоева М.Н., Кобец В.В., Копьева К.В., Гармаева О.В. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. -2018. -Т.7,№1. -С.6-13.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Anzai T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: a double-edged sword // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77, No. 3. – P. 580-587.
2. Christia P., Frangogiannis N.G. Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 43, No. 9. – P. 986-995.
3. Ismahil M.A., Hamid T., Bansal S.S. et al. Remodeling of the Mononuclear Phagocyte Network Underlies Chronic Inflammation and Disease Progression in Heart Failure Critical Importance of the Cardiosplenic Axis // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 266-282.
4. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 54, No. 1. – P. 24-38.
5. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Blaha M.J., Dai S., Ford E.S., Fox C.S.. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – e28–292.
6. Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрапульсации. – Томск: STT, 2014. – 244 с.
7. Fujii K., Nagai R. Contributions of cardiomyocyte-cardiac fibroblast-immune cell interactions in heart failure development // *Basic Res. Cardiol.* – 2013. - Vol. 108. – P. 357.
8. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 723–737.
9. Camm J., Kirchhof P., Lip G. et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
10. Schoonderwoerd A., Van I., Gelder, D. Van Veldhuisen et al. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation. // *Progress In Cardiovascular Diseases.* – 2005. – Vol. 48. – P. 153–68.
11. Rezaee-Zavareh M.S., Tohidi M., Sabouri A. et al. Infectious and coronary artery disease // *ARYA Atheroscler.* – 2016. – Vol. 12, No. 1. – P. 41-49.
12. Lawson J. S., Glenn W. K., Tran D.D. et al. Identification of human papilloma viruses in atheromatous coronary artery disease // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2015. – Vol. 2, No. 17. – P. 1-6.

13. Wu Y., Sun D., Wang Y. et al. Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 Infection Increases Atherosclerosis Risk: Evidence Based on a Meta-Analysis // *Biomed. Res. Int.* – 2016. – Vol. 16. – P. 1-9.
14. Gholoobi A., Meshkat Z., Baghani A. et al. Comparison of the prevalence of enteroviruses in blood samples of patients with and without unstable angina // *ARYA Atheroscler.* – 2017. – Vol. 13, No. 4. – P. 161-166.
15. Minassian C., Thomas S.L., Smeeth L. et al. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States // *PLoS Med.* – 2015. – Vol. 12, No. 12. – e1001919.
16. Fabricant C.G., Fabricant J., Minick C.R. et al. Herpesvirus-induced atherosclerosis in chickens // *Federation proceedings.* – 1983. – Vol. 42. – P. 2476-2489.
17. Mohamadpoor T., Nabavinia M.S., Gholoobi A. et al. Enteroviruses in Acute Myocardial Infarction // *Iranian Journal of Public Health.* – 2012. – Vol. 41, No. 8 – P. 71-74.
18. Binkley P.F., Cooke G.E., Lesinski A. et al. Evidence for the Role of Epstein Barr Virus Infections in the Pathogenesis of Acute Coronary Events // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, No. 1. – P. 54008.
19. Шестакова И.В., Малышев Н.А., Лебедев В.В. Простой герпес у взрослых // *Клинические рекомендации.* – 2014. – 129 с.
20. Shi Y., Tokunaga O. Herpesvirus (HSV-1, EBV and CMV) infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue // *Pathol. Int.* – 2002. – Vol. 52. – P. 31-39.
21. Fujiu K., Wang J., Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophages // *Cardiovasc Res.* – 2014. – Vol. 102. – P. 224-231.
22. Kzhyshkowska J. Multifunctional receptor stabilin-1 in homeostasis and disease // *Scientific World J.* – 2010. – Vol. 10. – P. 2039-2053.
23. Tsujioka H., Imanishi T., Ikejima H. et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 130-138.
24. Gratchev A., Ovsy I., Manousaridis I. et al. Novel monocyte biomarkers of atherogenic conditions // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 19. – P. 5859-5864.
25. Potapov E., Wassilew K., Krabatsch T. et al. Association of alternatively activated macrophages with unbalanced immune reactions and fibrosis in myocardium of dilated cardiomyopathy patients with left ventricular assist device implantation // *Eur. Heart J.* – 2013. – abstract: P. 4198.

26. Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С. и др. Стабилин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 100-103.
27. Керчева М.А., Рябова Т.Р., Рябов В.В. и др. Динамика показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 43-47.
28. Бокерия Л.А., Шенгеля Л.Д. Изменения в сердце при фибрилляции предсердий Часть I. Кардиопатия фибрилляции предсердий: Новые дилеммы и старые проблемы // Анналы аритмологии. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 138–147.
29. Aguilar M., Qi X.Y., Huang H. et al. Fibroblast electrical remodeling in heart failure and potential effects on atrial fibrillation // Biophys. J. – 2014. – Vol. 107. – P. 2444–2455.
30. Jalife J., Kaur K.. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation // Trends Cardiovasc. Med. – 2015. – Vol. 25. – P. 475–484.
31. Hanna N., Cardin S. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 63. – P. 236–244.
32. Mahnkopf C., Badger T.J., Burgon N. et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7, No. 10. – P. 1475–1481.
33. Basso C., Calabrese F., Angelini A. et al. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. // Heart Fail. Rev. – 2013. – Vol. 18. – P. 673-681.
34. Kapa S., Venkatachalam K.L., Asirvatham S.J. The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts // Cardiol Rev. – 2010. – Vol. 18. – P. 275–284.
35. Kumagai H. Oshima N., Matsuura T., Iigaya K., Imai M. et al.. Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure // Hypertens. Res. — 2012. — Vol. 35. — P. 132–141.
36. Guyenet P.G. The sympathetic control of blood pressure // Nat. Rev. Neurosci. — 2006. — Vol. 7. — P. 335–346.

37. Malpas S.C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease // *Physiol. Rev.* — 2010. - Vol. 90. — P. 513–557.
38. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D., Anastasopoulos I., Tsiachris D., et al Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system // *Int. J. Hypertens.* – 2011. – No. 642416.
39. Wyss J.M., Carlson S.H. The role of the central nervous system in hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* – 1999. – Vol. 1. – P. 246–253.
40. Лопатин Ю.М. Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции // *Сердечная недостаточность.* – 2003. – № 2. – С. 105-106.
41. Macdougall D.A., Agarwal S.R., Stopford E.A., Chu H., Collins J.A., Longster A.L., Colyer J., Harvey R.D., Calaghan S. Caveolae compartmentalise β 2-adrenoceptor signals by curtailing cAMP production and maintaining phosphatase activity in the sarcoplasmic reticulum of the adult ventricular myocyte // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2012. – Vol. 52, No.2 – P 388-400.
42. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003. – 160 с.
43. Lorincz I., Szabó Z., Simkó J., Szánthó E., Barta K., Füzi M., Szigeti G. /Atrial fibrillation and the autonomous nervous system // *Orvosi Hetilap* . – 2008. – Vol. 149. – P. 2019–2028.
44. Wang K., Chang D., Chu Z. Denervation as a common mechanism underlying different pulmonary vein isolation strategies for paroxysmal atrial fibrillation: evidenced by heart rate variability after ablation // *The Scientific World J.* – 2013. – Article ID 569564.
45. Patel H.C., Rosen S.D., Lindsay A., Hayward C., Lyon A. R. Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, No. 2 – P. 77-85.
46. Покушалов Е.А., Туров А. Н., Шугаев П. Л., Артеменко С. Н., Сырцева Я. В. Новый подход к лечению фибрилляции предсердий: катетерная абляция ганглионарных сплетений в левом предсердии // *Вестник аритмологии.* – 2006. – № 45. – С. 17-27.
47. Артеменко С.Н., Романов А.Б., Туров А.Н., Шабанов В.В., Елесин Д.А., Якубов А.А., Стрельников А.Г., Камиев Р.Т., Лосик Д.В., Покушалов Е.А. Сравнительная оценка радиочастотной остиальной, антральной изоляции устьев лёгочных вен и абляции ганглионарных сплетений у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Вестник аритмологии.* – 2012. – № 68. – С. 14-20.

48. Kalil G.Z., Haynes W.G. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications // *Hypertens. Res.* — 2012. — Vol. 35, No. 1. — P. 4–16.
49. Kumagai H., Oshima N., Matsuura T., Iigaya K., Imai M., Onimaru H., et al. Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure // *Hypertens Res.* — 2012. — Vol. 35, No. 1. — P. 132–141.
50. Gulati V., White W.B. Review of the state of renal nerve ablation for patients with severe and resistant hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens.* — 2013. — Vol. 7, No. 6. — P. 484–493.
51. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., Asmar R., Beilin L., Bilo G. et al European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hypertens.* — 2014. — Vol. 32. — P. 1359–1366.
52. Yaghoubi, A.R., Khaki-Khatibi F. T-786C single-nucleotide polymorphism (SNP) of endothelial nitric oxide synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VERF) in nondiabetic patients with coronary artery disease // *African J. of Biotechnology.* — 2012. — Vol. 93, No. 11. — P. 15945–15949.
53. Пархоменко А.Н. Кожухов С.Н., Лутай Я.М., Мойбенко А.А., Досенко В.Е. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда // *Украинский медицинский журнал.* — 2008. — Т. 66, № 4. — С. 20–23.
54. 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 transplant patients // *Transplantation.* — 2008. — No. 85. — P. 963-968.
55. Gierber 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 — No. 203. — P. 593-598.
56. Майоров А. Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // *Сахарный диабет.* — 2011. — № 1. — С. 35–43.
57. Braun L.T., Davidson M.H. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a new target for statin therapy // *Curr. Atherosclerosis Rep.* — 2010. — Vol. 12. — P. 29-33.
58. Ridker P.M., MacFadyen J.G., Wolfert R.L., Koenig W. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity with incident vascular events among

primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 877–86.

59. Хабибулина М.М. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла на состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в период пременопаузы // *Кардиология.* – 2013. – № 2. – С. 38–42.

60. Ганюков В.И. Протопопов А.В. Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства, Новосибирск: изд-во Атмосфера, 2014. – 252 с.

61. Репин А.Н., Сергиенко Т.Н., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. Влияние полиморфизма G681A гена CYP2C19 на эффективность клопидогреля при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // *Российский кардиологический журнал.* – 2015. – Т. 126, № 10. – С. 81–85.

62. Galati F., Galati A., Massari S. RyR2 QQ2958 Genotype and Risk of Malignant Ventricular Arrhythmias // *Cardiology Research and Practice.* – 2016. – Article ID 2868604. – 8 p.

63. Maisel W.H., Stevenson L.W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – No. 91. –P. 2D–8D

64. Ward M.L., Crossman D.J., Cannell M.B. Mechanisms of reduced contractility in an animal model of hypertensive heart failure // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2011. – Vol. 10, No. 38. – P. 711-716.

65. Heinzel F.R., MacQuaide N., Biesmans L., Sipido K. Dyssynchrony of Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum as subcellular mechanism of cardiac contractile dysfunction // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2011. – Vol. 50, No. 3. – P. 390-400.

66. Galfré E., Pitt S.J., Venturi E., Sitsapesan M., Zaccari N.R., Tsaneva-Atanasova K., O'Neill S., Sitsapesan R. FKBP12 activates the cardiac ryanodine receptor Ca²⁺-release channel and is antagonised by FKBP12.6 // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, No. 2. – e31956.

67. Di Carlo M.N., Said M., Ling H., Valverde C.A., De Giusti V.C., Sommese L., Palomeque J., Aiello E.A., Skapura D.G., Rinald G., Respress, J.L. Brown J.H., Wehrens X.H., Salas M.A., Mattiazzi A. CaMKII-dependent phosphorylation of cardiac ryanodine receptors regulates cell death in cardiac ischemia/reperfusion injury // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2014. – No. 74. – P. 274-83.

68. Faggioni M., Knollmann B.C. Calsequestrin 2 and arrhythmias // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. - Vol. 302, No. 6. – H1250-60.

69. Bround M.J. R., Wambolt D.S., Luciani J.E., Kulpa B., Rodrigues R.W., Brownsey M.F., Allard J.D. Johnson Cardiomyocyte ATP production, metabolic flexibility, and

survival require calcium flux through cardiac ryanodine receptors in vivo // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288, No. 26. – P. 18975-86.

70. Refaat M.M., Aouizerat B.E., Pullinger C.R., Malloy M., Kane J., Tseng Z.H. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease // *Heart Rhythm.* – 2014. – No. 11(4). – P. 646-52.

71. Domingo D., López-Vilella R., Arnau M.Á., Cano Ó., Fernández-Pons E., Zorio E. A new mutation in the ryanodine receptor 2 gene (RYR2 C2277R) as a cause catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed).* – 2015. – No. 68(1). – P. 71-3.

72. Ran Y., Chen J., Li N., Zhang W., Feng L., Wang, R. Hui R., Zhang S., Pu J. Common RyR2 variants associate with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in chronic heart failure // *Clinical Science.* – 2010. – Vol. 119. – P. 215–223.

73. Бокерия Л.А., Ревшвили А.Ш., Проницева И.В. Каковы генетические предвестники внезапной сердечной смерти? // *Анналы аритмологии.* – 2006. – № 4. – С. 28-35.

74. Ly H., Kawase Y., Yoneyama R., Hajjar R.J. Gene therapy in the treatment of heart failure // *Physiology.* – 2007. – Vol. 22. – P. 81-96.

75. Brilakis E.S., McConnell J.P., Lennon R.J., Elesber A.A., Meyer J.G., Berger P.B. // 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. – No. 26. – P. 137-144.

76. Möckel M. Müller R., Vollert J., Müller C., Danne O., Gareis R., Störk T., Dietz R., Koenig W. Lipoprotein – associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach: the North Wuerttemberg and Berlin Infaction Study – II (NOBIS-II) // *Clin. Res. Cardiol.* – 2007. – No. 96. – P. 604-612.

77. 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 болезни сердца // *Кардиология.* – 2013. – № 9. – С. 4-11.

78. Charniot J.C., Khani-Bittar R., Albertini J.P., Giral P., Cherfils C., Cosson C., Guillerme E., Leprince P., Gandjbakhch I., Bonnefont-Rousselot D. Interpretation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension of atherosclerosis and treatments // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – pii: S0167-5273.

79. Heart Protection Study Collaborative Group. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and mass in relation to vascular disease and nonvascular mortality // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 268. – P. 348–358.
80. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013 // *Российский кардиологический журнал.* – 2014. – № 1(105). – 94 с.
81. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Сухарева О.Ю. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Сахарный диабет.* – 2011. – № 4. – С. 6-17.
82. American Diabeten Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20. – P. 1183-1223.
83. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // *Медицинские новости.* – 2008. – № 11. – С. 7-13.
84. Самойлова Е.В., Пиркова А.А., Проказова Н.В. Влияние липидов ЛПНП на активность секреторной фосфолипазы А2 группы IIA // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2010. – № 7. – С. 45–47.
85. Blake G., Dada J. N., Fox J.C., Manson J.E., Ridker P.M. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1302–1306.
86. Danes J., Thompson A., Orfei L., Gao P., Watson S., Di Angelantonio E., Kaptoge S., Ballantyne C., Cannon C.P., Criqui M., Cushman M., Hofman A., Packard C., Thompson S.G., Collins R., Lp-PLA(2) Studies Collaboration¹. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 1536–1544.
87. Caslake M.J., Packard C.J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (platelet-activating factor acetylhydrolase) and cardiovascular disease // *Curr .Opin. Lipidol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 347–352.
88. Мелентьев И.А., Вершинин А.А., Колесникова Е.А., Мелентьев А.С., Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Зайцев В.П. Клиническое течение ишемической болезни сердца, постинфарктное ремоделирование, психологический статус и сроки госпитализации у больных с различными генотипами гена ангиотензинпревращающего фермента // *Российский кардиолог.* – 2006. – № 3. – С. 6-16.

89. Bondy B., Erfurth A., S. de Jonge, Krüger M., Meyer H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide // *Mol. Psychiatry.* – 2000. – No. 5. – P. 193-195.
90. Bondy B., Baghai T.C., Zill P., Bottlender R., Jaeger M., Minov C., Schule C., Zwanzger P., Rupprecht R., Engel R.R. Combined action of the АПФ D- and G-protein 63 T-allele in major depression: a possible link to cardiovascular disease? // *Mol. Psychiatry.* – 2002. – No. 7. – P. 1120-1126.
91. 42. Naber C.K., Husing J., Wolfhard U., Erbel R., Siffert W. Interaction of the ACE D allele and the GNB3 825T allele in myocardial infarction // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36. – P. 986-989.
92. Galasso G., Santulli G., Piscione F., R. De Rosa, Trimarco V., Piccolo R., Cassese S., Iaccarino G., Trimarco B., Chiariello M. The GPIIIA P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2010 – No. 10.– P. 41.
93. Licinio J., Yildiz B., Wong M.L. Depression and cardiovascular disease: co-occurrence or shared genetic substrates? // *Molecular Psychiatry.* – 2002. –No. 7. – P. 1031-1032.
94. Шилов С.Н. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2011. – 50 с.
95. Judge D.P., Johnson N.M., Cirino A.L., Ho C.Y. Heart failure and genomics // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1106.
96. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139. – P. S2-S8.
97. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность.* – 2002. – № 3. – С. 109-114.
98. Marklund S.L. Analysis of extracellular superoxide dismutase in tissue homogenates and extracellular fluids // *Methods Enzymol.* – 1990. – Vol. 186. – P. 260-265.
99. Andersen P.M., Sims K.B., Xin W.W., Kiely R., O'Neill G., Ravits J., Pioro E., Harati Y., Brower R.D., Levine J.S., Heinicke H.U., Seltzer W., Boss M., Jr. Brown R.H. Sixteen novel mutations in the Cu/Zn superoxide dismutase gene in amyotrophic lateral sclerosis: a decade of discoveries, defects and disputes // *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* – 2003. - Vol. 4. –P. 62-73.

100. Shimoda-Matsubayoshi S., Matsumine H., Kobayashi T., Nakagawa-Hattori Y., Shimizu Y., Mizuno Y. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 226. – P. 561-565.
101. Nozik-Grayck E., Suliman H.B., Piantadosi C.A. Extracellular superoxide dismutase // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2005. – Vol. 37. – No. 12. – P. 2466-2471.
102. Juul K. Genetically reduced antioxidative protection and increased ischemic heart disease risk: the Copenhagen city heart study // *Circulation.* – 2003. – Vol. 109. – No. 1. – P. 59-65.
103. Miller D.P., Neubergh D., I. de Vivo, Wain J.C., Lynch T.J., Su L., Christiani D.C. Smoking and the risk of lung cancer: susceptibility with GSTP1 polymorphisms // *Epidemiology.* – 2003. – Vol. 14, No. 5. – P. 545-551.
104. Шувалова Ю.А., Каминный А.И., Мешков А.Н., Кухарчук В.В. Полиморфизм Pro198Leu гена GPX-1 и активность эритроцитарной глутатионпероксидазы и продуктов перекисного окисления липидов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2010. – № 6. – С. 682-685.
105. Жейкова Т.В., Голубенко М.В., Буйкин С.В., Боткина О.Ю., Макеева О.А., Лежнев А.А., Калянов Е.В., Цимбалюк И.В., Максимов В.Н., Воевода М.И. Полиморфизм Pro198Leu гена глутатионпероксидазы (GPX1): связь с продолжительностью жизни и ишемической болезнью сердца // *Молекулярная биология.* – 2012. – № 3. – С. 481-486.
106. Abilleira S., Bevan S., Markus H.S. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis // *J. Med. Genet.* – 2006. - Vol. 43, No. 12. – P. 897-901.
107. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome // *Cardiovascular Research.* – 2006. - Vol. 69, No. 3. – P. 636-645.
108. Liu P.Y., Li Y.H., Tsai W.C., Chao T.H., Wu H.L., Chen J.H. Stromelysin-1 promoter 5A/6A polymorphism is an independent genetic prognostic risk factor and interacts with smoking cessation after index premature myocardial infarction // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3, No. 9. – P. 1998-2005.
109. Yamada Y., Izawa H., Ichihara S., Takatsu F., Ishihara H., Hirayama H., Sone T., Tanaka M., Yokota M. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes // *New Eng. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, No. 24. – P. 1916-1923.
110. Shah P.K. Role of inflammation and metalloproteinases in plaque disruption and thrombosis // *Vasc/ Med.* – 1998. - Vol. 3. – P. 199-206.

111. Humphries S.E., Martin S., Cooper J., Miller G. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men // *Ann. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 66, No. 5-6. – P. 343-352.
112. Medley T.L., Kingwell B.A., Gatzka C.D., Pillay P., Cole Matrix T.J. Metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92, No. 11. – P. 1254-1261.
113. Gonzalez-Conejero R., Lozano M.L., Rivera J., Corral J., Iniesta J.A., Moraleda J.M., Vicente V. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Iba associated with arterial thrombotic disease // *Blood.* – 1998. – Vol. 92. – P. 2771-2776.
114. Ardissino D., Mannucci P.M., Merlini P.A., Duca F., Fetiveau R., Tagliabue L., Tubaro M., Galvani M., Ottani F., Ferrario M., Corral J., Margaglione M. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction // *Blood.* – 1999. - Vol. 94, No. 1. – P. 46-51.
115. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 // *Российский кардиологический журнал.* – 2017. - №1 (141). – С. 7–81.
116. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Воевода М.И., Максимов В.Н., Толкачева О.М. Анализ взаимосвязи полиморфизма гена IL6 (-174 G/C) и классических факторов риска у пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе // *Медицинская иммунология.* – 2009. – № 6. – С. 557-566.
117. Rudofsky G., Schlotterer A., Reismann P., Engel J., Grafe I.A., Tafel J., Morcos M., Humpert P.M., Nawroth P., Bierhaus A., Hamann A. The -174G/C IL-6 gene promoter polymorphism and diabetic microvascular complications // *Horm. Metab. Res.* – 2009. – Vol. 41, No. 4. – P. 308-313.
118. Саенко Ю.В., Шутов А.М. Роль оксидативного стресса в патологии сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями почек. Сообщение I. Патофизиология оксидативного стресса // *Нефрология и диализ.* – 2004. – Т. 1, № 6. – С. 47-53.
119. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
120. Suzuki T., Coggan M., Shaw D.V., Board P.G. Electrophoretic and immunological analysis of human glutathione S-transferase isozymes // *Annals of Human Genetics.* – 1987. - Vol. 51. – P. 95-106.

121. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 51-88.
122. Гайковская Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии // *Вестник аритмологии.* – 2009. – № 58. – С. 52-59.
123. Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M., Grant P.J. Platelet GP IIIa P1A and GP Ib variable number tandem repeat polymorphisms and markers of platelet activation in acute stroke // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. – Vol. 18, No. 7. – P. 1124-1131.
124. Zeller T., Blankenberg S., Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease - an update 2011 // *Clin Chem.* – 2012. – Vol. 58, No. 1. – P. 92-103.
125. Ye H., Li X., Wang L., Liao Q., Xu L., Huang Y., Xu L., Xu X., Chen C., Wu H., Le Y., Liu Q., Ye M., Dong C., Duan S. Genetic associations with coronary heart disease: meta-analyses of 12 candidate genetic variants // *Gene.* – 2013. – Vol. 531, No. 1. – P. 71-77.
126. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. – М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. - 78 с.
127. Зборовская И.А., Банникова М.В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // *Вестник РАМН.* – 1995. – № 6. – С. 53-60.
128. Hamanishi T., Fyryta H., Kato H., Doi A., Tamai M., Shimomura H., Sakagashira S., Nishi M., Sasaki H., Sanke T., Nanjo K. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular disease in Japanese type 2 diabetic patients // *Diabetes.* – 2004. - Vol. 53. – P. 2455–2460.
129. Nemoto M., Nishimura R., Sasaki T., Hiki Y., Miyashita Y., Nishioka M., Fujimoto K., Sakuma T., Ohashi T., Fukuda K., Eto Y., Tajima N. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control Study with multi-slice computed tomography // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2007. - Vol. 6. – P. 23–27.
130. Martin R.G., Li Y., Liu Q., Jensen N.S., Barker D.F., Doll M.A., Hein D.W. Manganese superoxide dismutase V16A single-nucleotide polymorphism in the mitochondrial targeting sequence is associated with reduced enzymatic activity in cryopreserved human hepatocytes // *DNA and Cell. Biology.* – 2009. – Vol. 28. – P. 3-7.

131. Humphries S.E., Martin S., Cooper J., Miller G. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men // *Ann. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 66, No. 5-6. – P. 343-352.
132. Ye S., Watts G.F., Mandalia S., Humphries S.E., Henney A.M. Preliminary report: genetic variation in the human stromelysin promoter is associated with progression of coronary atherosclerosis // *Brit. Heart. J.* – 1995. – Vol. 73, No. 3. – P. 209-215.
133. Lehnart S.E., Maier L.S., Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart // *Heart Fail. Rev.* – 2009. – Vol. 14, No. 4. – P. 213.
134. Franzini-Armstrong C. The sarcoplasmic reticulum and the control of muscle contraction // *FASEB J.* – 1999. – Vol. 13. – Suppl. 2:S266-270.
135. Ryanodine receptor 2; RYR2 – URL: <http://omim.org/entry/180902>.
136. Calsequestrin 2; CASQ2 – URL: <http://omim.org/entry/114251>.
137. Boštjančič E., Zidar N., Glavač D. MicroRNAs and cardiac sarcoplasmic reticulum calcium ATPase-2 in human myocardial infarction: expression and bioinformatic analysis // *BMC Genomics.* – 2012. – Vol. 13. – P. 552.
138. Melo S.F., Barauna, V.G. Neves V.J., Fernandes T., Lara Lda S., Mazzotti D.R., Oliveira E.M. Exercise training restores the cardiac microRNA-1 and -214 levels regulating Ca²⁺ handling after myocardial infarction // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2015. – Vol. 15, No. 9. – P. 166.
139. Francia P., Adduci C., Ricotta A., Stanzione R., Sensini I., Uccellini A., Frattari A., Balla C., Cotugno M., Cappato R., Rubattu S., Volpe M.J. Common genetic variants in selected Ca²⁺ signaling genes and the risk of appropriate ICD interventions in patients with heart failure // *Interv. Card. Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 3, No. 38. – P. 169-177.
140. Kieć-Wilk B., Olszanecka A., Mikołajczyk M., Kawecka-Jaszcz K. Role of the M235T (c.704c>t) polymorphism of angiotensinogen gene as well as A724A (c.2171G>A) polymorphism of SERCA2a gene in etiopathogenesis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension // *Przegl. Lek.* – 2010 – Vol. 3, No. 67. – P. 151-6.
141. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков // *Сердечная недостаточность.* – 2000. – № 1. – С. 4-6.
142. Моисеев В.С. Сердечная недостаточность и достижения генетики // *Сердечная недостаточность.* – 2000. – № 4. – С. 121-130.

143. Баранов В.С. и др.. Геном человека и гены «предрасположенности»: введение в предиктивную медицину. – СПб: Интермедика, 2000. – 271 с.
144. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, No. 27. – P. 2129–2200.
145. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Канев А.Ф., Козлов Б.Н. Сохранение содержания Са²⁺-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде при небольшом сроке заболевания сахарным диабетом // *Российский кардиологический журнал.* – 2014. – Т. 12, № 116. – С. 59-63.
146. Henson R.E., Song S.K., Pastorek J.S., Ackerman J.J.H., Lorenz C.H. Left ventricular torsion is equal in mice and human // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – 278:H1117-1123.
147. Opdahl A., Helle-Valle T., Remme E.W., Vartdal T., Pettersen E., Lunde K., Edvardsen T., Smiseth O.A. Apical Rotation by Speckle Tracking Echocardiography: A Simplified Bedside Index of Left Ventricular Twist // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21. – P. 1121-1128.
148. Torrent-Guasp F., Buckberg G.D., Clemente C., Cox J.L., Coghlan H.C., Gharib M. The Structure and Function of the helical heart and Its Buttress Wrapping. I. The Normal Macroscopic structure of the Heart // *Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2001. – Vol. 13, No. 4. – P. 301-319.
149. Sengupta P.P., Tajik A.J., Chandrasekaran K., Khandheria B.K. Twist mechanics of the left ventricle: Principles and application // *J. Am. Coll. Cardiol. Imaging.* – 2008. – No.1. – P. 366–376.
150. Shaw S.M., Fox D.J., Williams S.G. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 130. – P. 319–325.
151. Steine K., Stugaard M., Smiseth O.A. Mechanisms of retarded apical filling in acute ischemic left ventricular failure // *Circulation.* – 1999. – No. 99. – P. 2048–2054.
152. Davis K.L., Mehlhorn U., Schertel E.R., Geissler H.J., Trevas D., Laine G.A., Allen S.J. Variation in tau, the time constant for isovolumic relaxation, along the left ventricular base-to-apex axis // *Basic Res. Cardiol.* – 1999. – No. 94. – P. 41–48.
153. Notomi Y., Martin-Miklovic M.G., Oryszak S.J., Shiota T., Deserranno D., Popovic Z.B., Garcia M.J., Greenberg N.L., Thomas J.D. Enhanced ventricular untwisting

during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, No. 21. – P. 2524-33.

154. Kaku K., Takeuchi M., Tsang W., Yasukochi S., Patel A.R., Mor-Avi V., Lang R.M., Otsuji Y. Age-related normal range of left ventricular strain and torsion using three-dimensional speckle-tracking echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27, No. 1. – P. 55–64.

155. Zhang L., Zhang J., Han W., Gao J., He L., Yang Y., Yin P., Xie M., Ge S. Three dimensional relation, twist and torsion analyses using real-time 3D speckle tracking imaging: feasibility, reproducibility, and normal ranges in pediatric population // *PLOS ONE*, July 18, 2016. Режим доступа: // <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158679>.

156. Kim C.S., Park S., Eun L.Y. Myocardial rotation and torsion in child growth. // *J. Cardiovasc. Ultrasound*. – 2016. – Vol. 24, No. 3. – P. 223–228.

157. Al-Naami G.H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 11, No. 10. – P. 853–862.

158. James A, Corcoran JD, Mertens L, Franklin O, El-Khuffash A: Left ventricular rotational mechanics in preterm infants less than 29 weeks' gestation over the first week after birth // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – No. 28. – P. 808–817.

159. Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Унашева А.И., Карпов Р.С. Ротация и скручивание левого желудочка у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2017. – № 1. – С. 39-53.

160. Унашева А.И., Павлюкова Е.Н., Колосова М.В. Типы скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков // *Сибирский медицинский журнал(Томск)*. – 2017. – № 1. – С. 14-19.

161. Lai W.W., Geva T., Shirali G.S., Frommelt P.C., Humes R.A. Brook M.M., Pignatelli R.H., Rychik J.; Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography; Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 19, No. 12. – P. 1413–1430.

162. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Amstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American

Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28, No. 1. – P. 1–39.

163. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography // *Circulation*. – 2005. – No. 112. – P. 3149-3156.

164. Notomi Y., Lysyansky P., Setser R.M., Shiota T., Popovic Z.B., Martin-Miklovic M.G., Weaver J.A., Orszak S.J., Greenberg N.L., White R.D., Thomas J.D. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, No. 12. – P. 2034–2041.

165. Park S.J., Miyazaki C., Bruce C.J., Ommen S., Miller F.A., Oh J.K. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2008. – Vol. 21, No. 10. – P. 1129–1137.

166. Kim H.J., Ji-Hong Yoon J.-H., Lee E.-J. et al Normal Left Ventricular Torsion Mechanics in Healthy Children: Age Related Changes of Torsion Parameters Are Closely Related to Changes in Heart Rate // *Korean Circ. J.* – 2015. – Vol. 45, No. 2. – P. 131-140.

167. Lorenz C.H., Pastorek J.S., Bundy J.M. Delineation of normal human left ventricular twist throughout systole by tagged cine magnetic resonance imaging // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2000. – Vol. 2, No. 2. – P. 97–108.

168. Takahashi K., Al Naami G., Thompson R., Inage A., Mackie A.S., Smallhorn J.F. Normal rotational, torsion and untwisting data in children, adolescents and young adults // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – No. 23. – P. 286-93.

169. Kim H.K., Sohn D.W., Lee S.E. et al. Assessment of left ventricular rotation and torsion with two-dimensional Speckle Tracking echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2007. – No. 20. – P. 45-53.

170. van Dalen B.M., Soliman O.I., Vletter W.B., ten Cate F.J., Geleijnse M.L. Age-related changes in the biomechanics of left ventricular twist measured by Speckle Tracking echocardiography // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295, No. 4. – H1705-11.

171. Rademakers F.E., Buchalter M.B., Rogers W.J. Dissociation between left ventricular untwisting and filling. *Circulation*. 1992. – Vol. 85. – P. 1572–1581.

172. Ashikaga H., Coppola B.A., Hopenfeld B., Leifer E.S., McVeigh E.R., Omens J.H. Transmural dispersion of myofiber mechanics: implications for electrical heterogeneity in vivo // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 909-916.

173. Макаренко И. В. Роль полиморфизма тайтина в регуляции структурно-функциональных свойств миокарда в норме и при патологии: автореф. дис.... канд. биол. наук. – Пушино, 2004. – 20 с.
174. Chen M.P., Li S.N., Lam W.W., Ho Y.C., Ha S.Y., Chan G.C., Cheung Y.F. Left ventricular torsional mechanics and myocardial iron load in beta-thalassaemia major: a potential role of titin degradation // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2014. – Vol. 12, No. 14. – P. 49.
175. Maskatia S.A., Lee W., Altman C.A., Ayres N.A., Feagin D.K., Pignatelli R.H. Left ventricular rotational mechanics in early infancy: Normal reference ranges and reproducibility of peak values and time to peak values // *Early Human Development.* – 2017. – Vol. 104. – P. 39–44.
176. Curtius J.M., Nowitzki G., Köhler E., Kuhn H., Loogen F. Left bundle-branch block: inferences from ventricular septal motion in the echocardiogram concerning left ventricular function // *Z Kardiol.* – 1983. – Vol. 72, No. 11. – P. 635-41.
177. van Oosterhout M.F., Prinzen F.W., Arts T., Schreuder J.J., Vanagt W.Y., Cleutjens J.P., Reneman R.S. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, No. 6. – P. 588-95.
178. Cortigiani L., Bigi R., Gigli G., Coletta C., Mariotti E., Dodi C., Astarita C., Picano E. Prognostic implications of intraventricular conduction defects in patients undergoing stress echocardiography for suspected coronary artery disease // *Am. J. Med.* – 2003. – Vol. 115, No. 1. – P. 12-18.
179. Ono S., Nohara R., Kambara H., Okuda K., Kawai C. Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block // *Circulation.* – 1992. – Vol. 85, No. 3. – P. 1125-1131.
180. Picano E., Cortigiani L. Special Subsets of Electrocardiographically Defined Patients: Left Bundle Branch Block, Right Bundle Branch Block, Atrial Fibrillation // *Stress Echocardiography.* – 2009. – P. 405-411.
181. Shiota T., Jones M., Chikada M. et al. Real-time three-dimensional echocardiography for determining right ventricular stroke volume in an animal model of chronic right ventricular volume overload // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1897–1900.
182. Boettler P., Claus P., Herbots L. et al. New aspects of the ventricular septum and its function: an echocardiographic study // *Heart.* – 2005. – Vol. 91. – P. 1343-1348.
183. Selton-Suty C., Lemoine J., Popovic B. et al. Pulsed DTI study of RV systolic longitudinal motion allows accurate estimation of right ventricular ejection fraction // *Euroecho,* 7-9 December 2005, Florence, Italy.

184. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions – *Heart*. – 2006. – No. 92, Suppl. 1. – P. i2–13
185. Poerner T.C., Goebel B., Geiger T., Haghi D., Borggreffe M., Haase K.K. Physiological range of mechanical synchronicity of the human heart: comparison between different echocardiographic assessment modalities // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2005. – No. 31. – P. 1163-1172.
186. Piran S., Veldtman G., Siu S., Webb G.D., Liu P.P. Heart failure and ventricular dysfunction in patients with single or systemic right ventricle // *Circulation*. – 2002. – No. 105. – P. 1189-1194.
187. Ohuchi H., Takasugi H., Ohashi H. et al. Abnormalities of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities relate poorly to functional status in Fontan patients // *Circulation*. – 2004. – No. 110. – P. 2601-2608.
188. Oosterhof T., Tulewski I.I., Vliegen H.W., Spijkerboer O., Mudler B.J. Effects of volume and/or pressure overload secondary to congenital heart disease (tetralogy of Fallot or pulmonary stenosis) on right ventricular function using cardiovascular magnetic resonance and B-type natriuretic peptide levels // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – No. 97. – P. 1051-1055.
189. Pridjian A.K., Bove E.L., Lupinetti F.M. The effects of cyanosis on myocardial blood flow, oxygen utilization, and lactate production in dogs // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – No.109. – P. 849 –53.
190. Tanoue Y., Sese A., Imoto Y., Joh K. Ventricular mechanics in the bidirectional glenn procedure and total cavopulmonary connection // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – No. 76. – P. 562– 566.
191. Núñez-Gil I.J., Rubio M.D., Cartón A.J. et al Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2011. – Vol. 64, No. 8. – P. 674-680.
192. De Castro S., Cavarretta E., Milan A., et al. Usefulness of tricuspid annular velocity in identifying global RV dysfunction in patients with primary pulmonary hypertension: a comparison with 3D echo-derived right ventricular ejection fraction // *Echocardiography*. – 2008. – Vol. 25, No. 3. – P. 289-293.
193. Miller D., Farah M.G., Liner A. et al: The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2004. – Vol. 17, No. 5. – P. 443-447.

194. Graham T.P., Cjrgel D., Atwood GF. et al Right ventricular volume characteristics before and after palliative and reparative operation in tetralogy of Fallot // *Circulation*. – 1976. – No. 54. – P. 417-423.
195. G. le Gal, Righini M., Sanchez O., Roy P.M., Baba-Ahmed M. et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients // *Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 95, No. 6. – P. 963–966.
196. Гиляревский С.Р. Современные подходы к диагностике и лечению эмболии легочной артерии: основные положения европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению тромбоемболии легочной артерии. Часть I. Подходы к диагностике эмболии легочной артерии // *Сердце*. – 2009. Т. 8, № 5. – С. 270—290.
197. Беленков Ю.Н., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность. – М: Ньюдиамед, 2009. – 374 с.
198. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. 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) // *Eur. Heart J.* – 2008. – No. 29. – 2276–2315.
199. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. 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) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, No. 43. – P. 3033-3073.
200. Vonk M.C., Sanderb M.H., J. van den Hoogena F.H. et al. Right ventricle Tei-index: A tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases // *Eur. Heart J. – Cardiovascular Imaging*. – 2007. – Vol. 8, No. 5. - P. 317–321.
201. Бабак О.Я., Крахмалова Е.О. Новые подходы к изучению особенностей морфофункционального состояния правого желудочка сердца. Ремоделирование правого желудочка при тромбоемболии легочной артерии и хронической постэмболической легочной гипертензии // *Журнал АМН України*. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 283–298.
202. Burgess M. I., Bright-Thomas R. J., Ray S. G. Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function // *Eur. J. Echocardiography*. – 2002. – Vol. 3, No. 4. – P. 252–262.

203. Крахмалова Е.О. Хроническая постэмболическая лёгочная гипертензия: терапевтические аспекты. Особенности течения, диагностики и современные подходы к лечению // Серцева недостатність. – 2010. – № 1. – С. 45–61.
204. Kjaergaard J., Iversen K.K., Vejstrup N.G. et al. Impacts of acute severe pulmonary regurgitation on right ventricular geometry and contractility assessed by tissue-Doppler echocardiography // Eur. J. Echocard. Suppl. – 2010. – Vol. 11. – P. 19-26.
205. Dresden S., Mitchell P., Rahimi L. et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism // Ann. Emerg. Med. – 2014. – No. 63. – P. 16–24.
206. Comert S.S., Caglayan B., Akturk U. et al. The role of thoracic ultrasonography in the diagnosis of pulmonary embolism // Ann. Thorac Med. – 2013. – Vol. 8, No. 2. – P. 99–104.
207. Абдуллаев Р.Я., Никонов В.В. Ультразвуковое исследование при диагностике легочной гипертензии и способ определения ее тяжести // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 3. – С. 77–79.
208. Неклюдова Г.В., Е.Н. Калманова Роль эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 1–18.
209. Ройтберг Г.Е., Слестникова И.Д., Варганова М.А., Мерзвяко Л.К. Возможности эхокардиографии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 3. – С. 74–80.
210. Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Допплеровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда (лекция 1) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 1. – С. 105–117.
211. Руководство по медицине. Диагностика и лечение / пер. с англ. под общ. ред. Чучалина А.Г. 2-е изд. – М.: Литерра, 2011. С. 548–562.
212. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur. Heart J. – 2014. – No. 37. – P. 2541–2619.
213. Fihn S. D., Blankenship J. C., Alexander K. P. et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease // Circulation. – 2014. – No. 130. – P. 1749–1767.

214. Assante R., Acampa W., Zampella E., Arumugam P., Nappi C., Gaudieri V., Mainolfi C. G., Panico M., Magliulo M., Tonge C. M., Petretta M., Cuocolo A. Prognostic value of atherosclerotic burden and coronary vascular function in patients with suspected coronary artery disease // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2017. – Vol. 44, No. 13. – P. 2290–2298.
215. Manabe O., Naya M., Aikawa T., Obara M., Magota K., Kroenke M., Oyama-Manabe N., Hirata K., Shinyama D., Katoh C., Tamaki N. PET/CT scanning with 3D acquisition is feasible for quantifying myocardial blood flow when diagnosing coronary artery disease // *EJNMMI Res.* – 2017. – Vol. 7, No. 1. – P. 52.
216. Gould, K.L. Quantification of coronary artery stenosis in vivo // *Circ. Res.* – 1985. – Vol. 57. – P. 341–353.
217. Henzlova M. J., Duvall W. L., Einstein A. J., Travin M.I., Verberne H. J. Stress protocols and tracers // *J. Nucl. Cardiol.* – 2006. – Vol. 6. –P. 80–90.
218. Мочула А.В., Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2015. – Т. 160, № 12. – С. 845–848.
219. Мочула А.В. Завадовский К.В., Андреев Л.С., Лишманов Ю.Б. Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда как метод идентификации многососудистого поражения коронарного русла // *Вестник рентгенологии и радиологии.* – 2016. – Т. 97, № 5. – С. 289–295.
220. Pazhenkottil A. P., Ghadri J. R., Nkoulou R. N., Wolfrum M, Bueche R. R. 1, Kuest S. M. et al. Improved outcome prediction by SPECT myocardial perfusion imaging after CT attenuation correction // *J. of Nuclear Medicine.* – 2011. – Vol. 52. – P. 196–200.
221. Gimelli A., Bottai M., Genovesi D., Giorgetti A., Martino F. Di, Marzullo P. High diagnostic accuracy of low-dose gated-SPECT with solid-state ultrafast detectors: preliminary clinical results // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* –2012. – Vol. 39. – P. 83–90.
222. Herzog B.A., Buechel R.R., Katz R., Brueckner M., Husmann L., Burger I. A. et al. Nuclear myocardial perfusion imaging with a cadmium-zinc-telluride detector technique: optimized protocol for scan time reduction // *J. of Nuclear Medicine.* – 2010. – Vol. 51. – P. 46–51.
223. Cerqueira M. D., Weissman N. J., Dilsizian V., Jacobs A. K., Kaul S., Laskey W. K. et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the

council on clinical cardiology of the american heart association // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 539–542.

224. Berman D. S., Kiat H., Friedman J. D., Wang F. P., Van Train K., Matzer L. et al. Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: A clinical validation study // *J. of the Am. College of Cardiology*. – 1993. – Vol. 22. – P. 1455–1464.

225. Prasad M., Slomka P. J., Fish M., Kavanagh P., Gerlach J., Hayes S., Berman D. S., Germano G. Improved quantification and normal limits for myocardial perfusion stress-rest change // *J. of Nuclear Medicine*. – 2010. – Vol. 51, No. 2. – P. 204–209.

226. Ficaro E., Lee B., Kritzman J., Corbett J. Corridor 4DM: The Michigan method for quantitative nuclear cardiology // *J. of Nuclear Cardiology*. – 2007. – Vol. 14, No. 4. – P. 455–465.

227. DeLong E. R., DeLong D. M., Clarke-Pearson D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach // *Biometrics*. – 1988. – Vol. 44, No. 3. – P. 837–845.

228. Завадовский К. В., Саушкин В. В., Гракова Е. В., Гуля М. О., Мочула А. В. Состояние миокардиальной перфузии у пациентов с ангиографически незначимыми, пограничными и значимыми стенозами коронарных артерий // *REJR*. – 2017. – Vol. 7, No. 4. – P. 39–54.

229. Christian T. F., Miller T. D., Bailey K.R., Gibbons R.J. Noninvasive identification of severe coronary artery disease using exercise tomographic thallium-201 imaging // *Am. J. Cardiol*. – 1992. – Vol. 70. – P. 14–20.

230. Uren N. G., Melin J. A., De B. B., Wijns W., Baudhuin T., Camici P.G. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis // *N. Engl J. Med*. – 1994. – Vol. 330, No. 25. – P. 1782–1788.

231. Gould K. L., Lipscomb K., Hamilton G. W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis // *Am. J. Cardiol*. – 1974. – No. 33. – P. 87–94.

232. Khouri E. M., Gregg D. E., Lowensohn H. S. Flow in the major branches of the left coronary artery during experimental coronary insufficiency in the unanesthetized dog // *Circ. Res*. – 1968. – Vol. 23. – P. 99–109.

233. Carli M. Di, Czernin J., Hoh C.K., Gerbaudo V. H., Brunken R. C., Huang S. C., Phelps M. E., Schelbert H. R., Ito Y. et al. Estimation of myocardial blood flow reserve by 99mTc-sestamibi imaging: comparison with the results of [15O] H₂O PET // *Eur. J. Nuc.l. Med.Mol. Imaging*. – 2003. – Vol. 2. – P. 281-287.

234. Kajander S. A., Joutsiniemi E., Saraste M., Pietila M., Ukkonen H., Saraste A., Sipila, M. Teras H. T., Maki M., Airaksinen J., Hartiala J., Knuuti J. Clinical value of absolute quantification of myocardial perfusion with ¹⁵O-water in coronary artery disease // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2011. – Vol. 4. – P. 678–684.

235. Sampson U. K., Dorbala S., Limaye A., Kwong R., Di Carli M. F. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, No. 10. – P. 1052–1058.

236. Miyagawa M., Nishiyama Y., Uetani T., Ogimoto A., Ikeda S., Ishimura H., Watanabe E., Tashiro R., Tanabe Y., Kido T., Kurata A., Mochizuki T. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 244. – P. 347–353.