

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

УДК: 616.1

№ государственной регистрации: АААА-А15-115123110026-3

Уникальный номер научной темы: 0550-2014-0118



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

«29» января 2018 г.

ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ СОЦИАЛЬНО
ЗНАЧИМЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ; ВЫЯВЛЕНИЕ МИШЕНЕЙ
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА; МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ
(промежуточный)**

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

С.В. Попов С.В. Попов
«3» января 2017 г.

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

С.В. Попов С.В. Попов
«3» января 2017 г.

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

И.Ю. Ефимова И.Ю. Ефимова
«3» января 2017 г.

Томск – 2018

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы:

Директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ, д.м.н.,
проф., академик РАН

 С.В. Попов
подпись, дата 29.10.17

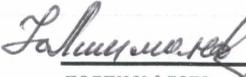
НИИ кардиологии Томского НИМЦ

Ответственные исполнители по отделениям:

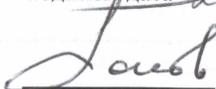
Научный руководитель НИИ кардиологии, д.м.н.,
проф., академик РАН

 Р.С. Карпов
подпись, дата 29.10.17

Руководитель научного направления НИИ
кардиологии, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

 Ю.Б. Лишманов
подпись, дата 29.10.17

Заведующий отделением хирургического лечения
сложных нарушений ритма сердца и ЭКС, д.м.н.,
проф., академик РАН

 С.В. Попов
подпись, дата 29.10.17

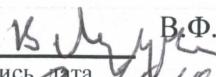
Заведующий лабораторией молекулярно-клеточной
патологии и генодиагностики, д.м.н., проф.

 С.А. Афанасьев
подпись, дата 29.10.17

Заведующий отделением общеклинической
кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых
заболеваний, д.м.н., проф.

 А.А. Гарганеева
подпись, дата 29.10.17

Заведующий отделением артериальных гипертоний,
д.м.н., проф.

 В.Ф. Мордовин
подпись, дата 29.10.17

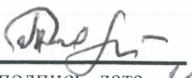
Заведующий отделением реабилитации больных
сердечно-сосудистыми заболеваниями, д.м.н., проф.

 А.Н. Репин
подпись, дата 29.10.17

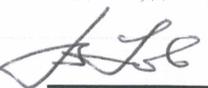
Заведующий отделением функциональной и
лабораторной диагностики, д.м.н., проф.

 А.А. Соколов
подпись, дата 29.10.17

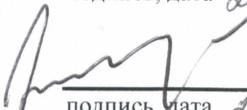
Заведующий отделением сердечной недостаточности,
д.м.н., проф.

 А.Т. Тепляков
подпись, дата 29.10.17

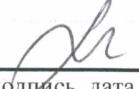
Заведующий отделением рентгеновских и
томографических методов диагностики д.м.н., проф.

 В.Ю. Усов
подпись, дата 29.10.17

Заведующий отделением сердечно-сосудистой
хирургии, д.м.н., проф.

 В.М. Шипулин
подпись, дата 29.10.17

Заведующий отделением детской кардиологии, д.м.н.

 И.В. Плотникова
подпись, дата 29.10.17

Заведующий отделением атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н.


А.А. Бощенко
подпись, дата 29.10.17

Заведующий отделением популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, д.м.н.


И.А. Трубачева
подпись, дата 29.10.17

Заведующий отделением неотложной кардиологии, д.м.н.


В.В. Рябов
подпись, дата 29.10.17

Заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования, д.м.н.


К.В. Завадовский
подпись, дата 29.10.17

В.н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, к.м.н.

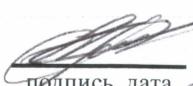

Т.Е. Сулова
подпись, дата 29.10.17

Ответственные исполнители и координаторы по задачам:

задача 1 зав. отделением неотложной кардиологии, д.м.н.


В.В. Рябов
подпись, дата 29.10.17

задача 2 заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, д.м.н., проф.


С.А. Афанасьев
подпись, дата 29.10.17

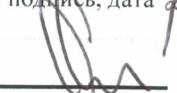
задача 3 с.н.с. отделения сердечной недостаточности, д.м.н.


Е.В. Гракова
подпись, дата 29.10.17

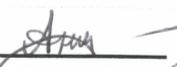
задача 4 в.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н., проф.


Е.Н. Павлюкова
подпись, дата 29.10.17

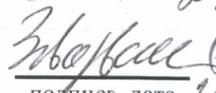
задача 5 заведующий отделением лабораторной и функциональной диагностики, д.м.н., проф.


А.А. Соколов
подпись, дата 29.10.17

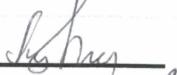
задача 6 с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, к.м.н.


С.Л. Андреев
подпись, дата 29.10.17

задача 7 заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования, д.м.н.


К.В. Завадовский
подпись, дата 29.10.17

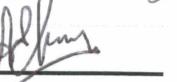
задача 8 с.н.с. отделения артериальных гипертензий, д.м.н.

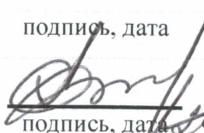
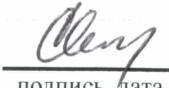
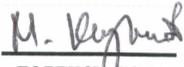

Т.М. Рипп
подпись, дата 29.10.17

задача 9 заведующий отделением детской кардиологии, д.м.н.

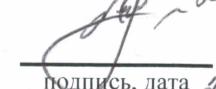
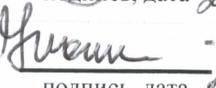
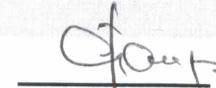
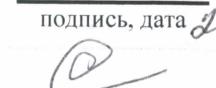
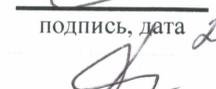

И.В. Плотникова
подпись, дата 29.10.17

задача 10 в.н.с. отделения сердечно-сосудистой


А.В. Евтушенко
29.10.17

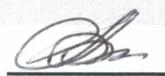
задача 11	хирургии, д.м.н. в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, д.м.н., проф.	 Ю.Ю. Вечерский подпись, дата 29.10.17
задача 12	врач, д.м.н.	 Ю.С. Свирко подпись, дата 29.10.17
задача 13	с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, к.м.н.	 М.С. Кузнецов подпись, дата 29.10.17
задача 14	заведующий отделением популяционной кардиологии, д.м.н.	 И.А. Трубачева подпись, дата 29.10.17

Исполнители:

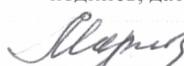
отделение атеросклероза и хронической ИБС		
в.н.с., д.м.н., проф.		 О.А. Кошельская подпись, дата 29.10.17
с.н.с., д.м.н.		 О.Я. Васильцева подпись, дата 29.10.17
с.н.с., д.м.н.		 А.В. Врублевский подпись, дата 29.10.17
н.с., к.м.н.		 О.А. Журавлева подпись, дата 29.10.17
н.с.		 И.В. Винницкая подпись, дата 29.10.17
н.с.		 А.С. Сушкова подпись, дата 29.10.17
врач ультразвуковой диагностики, к.м.н.		 Н.Н. Гладких подпись, дата 29.10.17
аспирант		 А.И. Унашева подпись, дата 29.10.17
отделение артериальных гипертензий		
с.н.с., д.м.н.		 С.Е. Пекарский подпись, дата 29.10.17
н.с., к.м.н.		 В.А. Личикаки подпись, дата 29.10.17
н.с., к.м.н.		 Е.С. Ситкова подпись, дата 29.10.17
н.с., к.м.н.		 А.Ю. Фальковская подпись, дата 29.10.17

отделение неотложной кардиологии

в.н.с., д.м.н., проф.


И.В. Максимов
подпись, дата 29.10.17

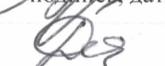
в.н.с., д.м.н., проф.


В.А. Марков
подпись, дата 29.10.17

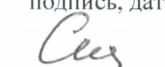
в.н.с., д.м.н.


Е.В. Вышлов
подпись, дата 29.10.17

н.с., к.м.н.

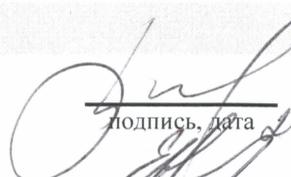

С.В. Демьянов
подпись, дата 29.10.17

н.с., к.м.н.


А.Г. Сыркина
подпись, дата 29.10.17

отделение сердечно-сосудистой хирургии

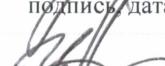
в.н.с., д.м.н., заведующий КХО №1


Б.Н. Козлов
подпись, дата 29.10.17

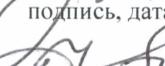
в.н.с., д.м.н., заведующий КХО №2


Е.В. Кривошеков
подпись, дата 29.10.17

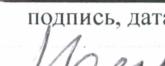
с.н.с., к.м.н.


И.В. Пономаренко
подпись, дата 29.10.17

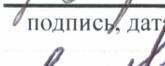
н.с., к.м.н.


А.Ю. Подоксенов
подпись, дата 29.10.17

м.н.с., к.м.н.


Г. Насрашвили
подпись, дата 29.10.17

врач- детский кардиолог


Н.В. Ершова
подпись, дата 29.10.17

врач-анестезиолог-реаниматолог, д.м.н.


Ю.К. Подоксенов
подпись, дата 29.10.17

врач сердечно-сосудистый хирург, к.м.н.


В.В. Евтушенко
подпись, дата 29.10.17

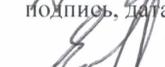
врач сердечно-сосудистый хирург, к.м.н.


Д.С. Панфилов
подпись, дата 29.10.17

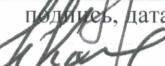
врач сердечно-сосудистый хирург, к.м.н.


К.А. Петлин
подпись, дата 29.10.17

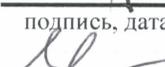
врач анестезиолог-реаниматолог


О.А. Егунов
подпись, дата 29.10.17

врач-анестезиолог-реаниматолог


Н.О. Каменщиков
подпись, дата 29.10.17

врач сердечно-сосудистый хирург


Е.А. Александрова
подпись, дата 29.10.17

аспирант  Д.В. Манвелян
подпись, дата 29.10.17

аспирант  А.С. Пряхин
подпись, дата 29.10.17

отделение детской кардиологии

н.с., к.м.н.  О.Ю. Джаффарова
подпись, дата 29.10.17

с.н.с., д.м.н.  Л.И. Свинцова
подпись, дата 29.10.17

лаборант-исследователь  А.П. Игнашина
подпись, дата 29.10.17

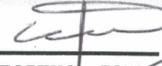
отделение сердечной недостаточности

с.н.с., к.м.н.  А.В. Кузнецова
подпись, дата 29.10.17

н.с., к.м.н.  Е.Ю. Пушникова
подпись, дата 29.10.17

н.с., к.м.н.  Ю.Ю. Торим
подпись, дата 29.10.17

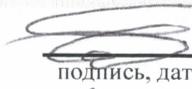
отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения

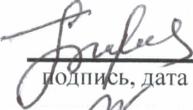
зав. отделением  А.Е. Баев
подпись, дата 29.10.17

м.н.с., к.м.н.  В.В. Затолокин
подпись, дата 29.10.17

м.н.с., к.м.н.  М.С. Хлынин
подпись, дата 29.10.17

отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции

с.н.с., д.м.н.  Р.Е. Баталов
подпись, дата 29.10.17

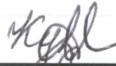
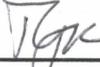
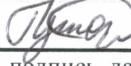
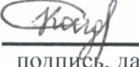
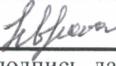
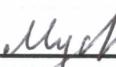
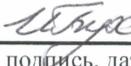
н.с., к.м.н.  Е.В. Борисова
подпись, дата 29.10.17

н.с., к.м.н.  И.В. Кистенева
подпись, дата 29.10.17

н.с., к.м.н.  И.О. Курлов
подпись, дата 29.10.17

отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний

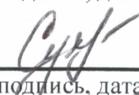
с.н.с., д.м.н.  С.А. Округин
подпись, дата 29.10.17

Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	Е.А. Кужелева
Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	М.А. Кузьмичкина
М.Н.С.	 подпись, дата 29.10.17	О.В. Тукиш
отделение популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей		
С.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	В.Н. Серебрякова
С.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	В.С. Кавешников
отделение реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями		
М. Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	Т.Ф. Нонка
лаборатория радионуклидных методов исследования		
С.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	В.В. Саушкин
врач-радиолог, К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	Ю.В. Саушкина
учебный ординатор, К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	С.С. Гутор
лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики		
Н.С., К.Б.Н.	 подпись, дата 29.10.17	Д.С. Кондратьева
Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	Т.Ю. Реброва
М.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	Э.Ф. Муслимова
лаборант-исследователь, К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	А.Г. Лавров
отделение рентгеновских и томографических методов диагностики		
С.Н.С., Д.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	И.Л. Буховец
С.Н.С., К.М.Н.	 подпись, дата 29.10.17	Т.А. Шелковникова

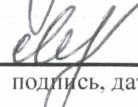
С.Н.С., К.М.Н.


О.Ю. Бородин
подпись, дата 29.10.17

Н.С., К.М.Н.

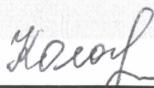

А.Е. Сухарева
подпись, дата 29.10.17

М.Н.С., К.М.Н.

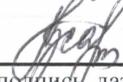

А.С. Максимова
подпись, дата 29.10.17

отделение функциональной и лабораторной диагностики

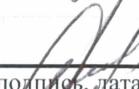
Н.С., К.М.Н.


И.В. Колодривова
подпись, дата 29.10.17

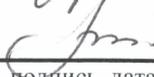
Н.С., к.фарм.Н.


А.М. Гусаикова
подпись, дата 29.10.17

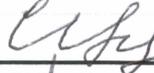
М.Н.С.


М.С. Ребенкова
подпись, дата 29.10.17

С.Н.С., К.М.Н.


Т.Р. Рябова
подпись, дата 29.10.17

М.Н.С.

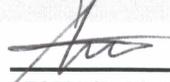

А.В. Сморгон
подпись, дата 29.10.17

зав.отделением, К.М.Н.

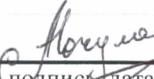

Г.И. Марцинкевич
подпись, дата 29.10.17

лаборатория экспериментальной кардиологии

заведующий лабораторией, д.м.н., проф.

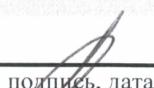

Л.Н. Маслов
подпись, дата 29.10.17

лаборант-исследователь


А.В. Мочула
подпись, дата 29.10.17

патологоанатомическое отделение

зав.отделением, К.М.Н.


Ю.В. Роговская
подпись, дата 29.10.17

Филиал Томского НИМЦ «Тюменский кардиологический научный центр»

Ответственный исполнитель

заместитель директора по научной работе

д.м.н., проф.

В.А. Кузнецов

подпись, дата
29.10.2017

Исполнители

заведующий научным отделом клинической

кардиологии (НОКК), д.м.н., проф.

Л.И. Гапон

подпись, дата
29.10.2017

заведующий лабораторией эпидемиологии и
профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

(ЛЭП ССЗ) научного отдела инструментальных
методов исследования (НОИМИ), д.м.н.

Е.В. Акимова

подпись, дата
29.10.2017

заведующий отделением нарушений ритма сердца

(НРС) НОИМИ, д.м.н.

А.Ю. Рычков

подпись, дата
29.10.2017

заведующий отделением неотложной кардиологии

НОКК, к.м.н.

Н.А. Мусихина

подпись, дата
29.10.2017

гл. н.с. отделения артериальной гипертензии и

коронарной недостаточности (АГ и КН) НОКК, д.м.н.

А.П. Васильев

подпись, дата
29.10.2017

с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.

И.А. Велижанина

подпись, дата
29.10.2017

с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.

А.М. Вершинина

подпись, дата
29.10.2017

с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.

Е.П. Гультяева

подпись, дата
29.10.2017

с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.

Т.И. Петелина

подпись, дата
29.10.2017

с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, к.м.н.

Н.Ю. Савельева

подпись, дата
29.10.2017

с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.

Н.П. Шуркевич

подпись, дата
29.10.2017

с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики

(ЛИД НОИМИ), д.м.н.

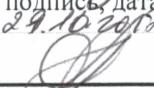
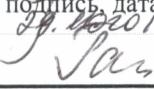
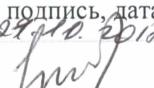
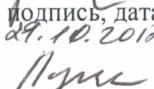
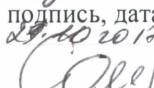
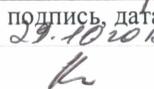
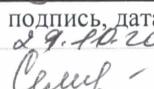
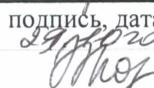
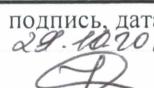
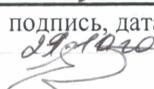
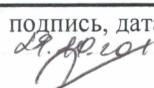
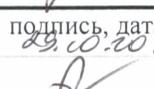
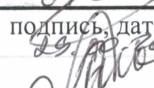
Т.Н. Енина

подпись, дата
29.10.2017

с.н.с. ЛИД НОИМИ, д.м.н.

В.В. Тодосийчук

подпись, дата
29.10.2017

с.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	Д.С. Криночкин
с.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	Е.И. Ярославская
с.н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	Е.И. Гакова
с.н.с. отделения НРС НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	В.Е. Харац
с.н.с. отделения НРС НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	Г.В. Колунин
ученый секретарь, к.б.н.	 подпись, дата 29.10.2017	Е.А. Мартынова
н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	И.С. Бессонов
н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	О.Ю. Нохрина
н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	Г.С. Пушкарев
н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	А.М. Солдатова
н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	М.М. Каюмова
н.с. отделения АГ и КН НОКК, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	О.В. Евдокимова
н.с. отделения АГ и КН НОКК, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	Е.Н. Семухина
н.с. отделения НРС НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	Н.Ю. Хорькова
н.с. отделения АГ и КН НОКК	 подпись, дата 29.10.2017	Н.Н. Стрельцова
м.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	Л.Г. Евлампиева
м.н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	Е.Ю. Загородных
м.н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.с.н.	 подпись, дата 29.10.2017	А.М. Акимов
м.н.с. отделения АГ и КН НОКК, к.м.н.	 подпись, дата 29.10.2017	К.С. Авдеева

м.н.с. ЛИД НОИМИ	 подпись, дата 29.10.2017	Е.Л. Александрович
м.н.с. отделения НРС НОИМИ	 подпись, дата 29.10.2017	О.Н. Качалкова
м.н.с. отделения НРС НОИМИ	 подпись, дата 29.10.2017	О.В. Колычева
м.н.с. отделения НРС НОИМИ	 подпись, дата 29.10.2017	О.А. Хрущева
м.н.с. отделения НРС НОИМИ	 подпись, дата 29.10.2017	А.В. Минулина

Внешние соисполнители:

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

РЕФЕРАТ

Отчет 288 стр., 40 рисунков, 54 таблицы, 394 источников, 0 прил.

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

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

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

Продолжен набор материала по всем 14 запланированным задачам темы, сгруппированных в 5 крупных блоков исследований. Объектом исследования явились:

- 1) тканевый и клеточный материал, полученный у крупных (свиньи, n=20) и мелких лабораторных животных (крысы, n=10), у человека постмортально (n=41) и интраоперационно при операциях на сердце (n=46), сонных артериях (n=22), подготовке шунтов (n=100);
- 2) биологические среды (кровь, моча и ряд других) больных;
- 3) половозрелые неинбредные мыши и мыши серии Wistar (n=40), крысы (n=50), собаки с онкологической и соматической патологией (n=10);
- 4) 85 здоровых детей в возрасте от 5 месяцев до 18 лет, рожденных доношенными;
- 5) 271 здоровый доброволец в возрасте от 18 до 60 лет;

б) 1382 стационарных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: больные с артериальной гипертензией (АГ) (n=53), АГ, коморбидной с сахарным диабетом (n=35), абдоминальным ожирением (n=77); больные с резистентной АГ (n=82); больные острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (n=826), в том числе хронической сердечной недостаточностью I-IV функциональных классов по NYHA (n=508); больные с митральной регургитацией ишемического генеза IIIb типа по A.Carpentier (n=56), тяжелой левожелудочковой дисфункцией (ФВ ЛЖ <35%) ишемического и неишемического генеза (n=142), пороками митрального клапана и персистирующей фибрилляцией предсердий (n=15), синдромом слабости синусового узла (n=19), стенозирующим поражением внутренней сонной артерии более 70% (n=22), тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии (n=39), хронической обструктивной болезнью легких 1-2 стадии (n=16);

б) репрезентативная выборка мужского и женского взрослого населения 25-64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири (Томск) в количестве 1600 человек (в рамках протокола ЭССЕ-РФ-2012).

Основными методами исследования были: клинические, морфологические, микроскопические, иммуногистохимические, полимеразной цепной реакции, иммуноферментные, радиоиммунные, биохимические, сцинтиграфические, томографические, ультразвуковые, функциональные, ангиографические, опросные и ряд других. Методы лечения включали ренальную радиочастотную денервацию, хирургическую аблацию фибрилляции предсердий, стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и без него с модифицированной эндоскопической и открытой хирургической подготовкой шунтов, гипоксическо-гипероксическое прекондиционирование, пластику левого желудочка по принципу triple-V и ряд других. Дополнительно выполнен синтез и очистка парамагнитного контрастного препарата, проведены исследования по оценке его химической чистоты и физико-химических параметров, фантомные исследования, исследование токсичности, кинетики в организме у животных.

Установлены некоторые механизмы инициации и развития процессов ремоделирования сосудистой стенки при артериальной гипертензии под влиянием субклинического асептического воспаления, при участии перикисного окисления липидов и в зависимости от состояния липидного обмена. Подтверждена гипотеза о возможности использования stabilin-1 рецептора в качестве диагностической метки M2 макрофагов у больных инфарктом миокарда. Получена временная динамика CD68 + и stabilin-1 + макрофагов в процессе восстановительной регенерации после инфаркта миокарда, показавшая однофазную реакцию, существенно отличающуюся от ранее описанной на мышинных моделях двухфазной реакции. Исследования в данном направлении

активно продолжают.

Показано, что маркером изменения напряженности адренергической системы при проведении курса аурикулярного электрического воздействия у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН), может быть показатель β -адренореактивности мембран эритроцитов. Установлено, что концентрация нейромедиаторов норадреналина и адреналина в коронарном синусе и восходящей аорте отражают функциональное состояние синусового узла и может быть использована для интраоперационной оценки его дисфункции.

Установлена ассоциация маркеров апоптоза с развитием ремоделирования сердца и неблагоприятным прогнозом при ХСН. Так, доказано, что содержание растворимого Fas-лиганда в сыворотке крови позволяет объективно оценить тяжесть заболевания и является важным признаком прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года. Носительство генотипа Arg/Arg гена белка p53 (полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) ассоциировано с активацией транскрипции и экспрессии генов-мишеней в ишемизированном миокарде, обуславливающих стимуляцию апоптоза кардиомиоцитов, приводящую к ремоделированию миокарда и неблагоприятному течению заболевания.

У больных ИБС и гипертонической болезнью (ГБ), осложнившимися фибрилляцией предсердий, синдромом слабости синусового узла или сочетанием последних, не установлено связи между нарушениями ритма сердца и генетическим полиморфизмом белка кальсеквестрина. Отсутствие мутации может указывать на значимость кальсеквестрина в регуляции гомеостаза ионов Ca^{2+} в миокарде.

Впервые у здоровых доношенных детей и подростков с помощью ультразвуковой технологии отслеживания пятна оценена механика сердца и определены четыре типа нормального функционирования левого желудочка (ЛЖ), из которых только один характерен в норме для взрослых лиц. В дальнейших онтогенетических исследованиях предполагается определить диагностическое и прогностическое значение трех других типов и разработать ранние маркеры нарушения функции ЛЖ. Получены новые сведения о механике сердца у лиц с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ и полной блокадой левой ножки пучка Гиса, позволяющие продолжать исследования и оптимизировать критерии отбора для сердечной ресинхронизирующей терапии.

Получены первые данные о структурно-функциональных различиях камер сердца по данным эхокардиографии у пациентов с немассивной тромбозом легочной артерии, здоровых лиц и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 1-2 стадии. Отобрана группа показателей, способных выступить ранними маркерами повышенной нагрузки на правые отделы

сердца при немассивной тромбоэмболии легочной артерии.

Установлено, что отдельные морфометрические характеристики ушка правого предсердия, такие как трофический индекс и ядерно-цитоплазматическое отношение кардиомиоцитов, биомаркеры роста и дифференцировки клеток и состояния экстрацеллюлярного матрикса (трансформирующий фактор роста - β , матриксные металлопротеиназы 3 и 9), индекс массы живого миокарда по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), размер перфузионно-метаболического несоответствия при сцинтиграфии миокарда отражают выраженность структурно-функциональных нарушений миокарда у лиц с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) и могут служить предикторами неблагоприятного прогноза в раннем и отдаленном послеоперационном периоде после хирургического лечения ИКМП по принципу triple-V.

Выявлены особенности формирования структурных кардиальных и церебральных нарушений при резистентной форме АГ, в том числе при сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Доказано, что радиочастотная денервация почечных артерий при резистентной АГ обеспечивает органопротективный эффект, благоприятно влияя на структурно-функциональное состояние сердца и головного мозга в виде прогрессирующего снижения доли пациентов с гипертрофией левого желудочка (с 54% до 51 и 42% через 6 и 12 месяцев, соответственно), положительной трансформации типов ремоделирования сердца, сопряженной со снижением миокардиального стресса, снижения среднего интегративного индекса дисциркуляторной энцефалопатии. Впервые определены структурные предикторы органопротективного эффекта радиочастотной денервации почечных артерий.

В эксперименте на сердцах свиней установлено, что неорошаемое пенетрирующее радиочастотное воздействие вызывает значимо большую глубину радиочастотного повреждения, чем классическое орошаемое воздействие, за счёт более равномерного нагрева всех слоёв миокарда, включая участки, покрытые жировой тканью. Данная методика гарантированно обеспечивала трансмуральность повреждения миокарда при сокращении времени, площади и энергии радиочастотного воздействия, что может быть использовано для повышения эффективности хирургического лечения нарушений ритма сердца и снижения риска повреждения окружающих структур сердца.

Было продемонстрировано, что папиллярные мышцы являются важным структурно-функциональным элементом митрального клапана, сократимость которых снижается при ишемической митральной регургитации пропорционально ее выраженности, вызывая нарушение геометрии створок при смыкании (площади тентинга, глубины коаптации створок и других). Этот факт следует учитывать при выборе тактики хирургического лечения этой группы пациентов.

Получены данные о том, что модифицированный эндоскопический способ выделения

аутоартериальных (лучавая артерия) и аутовенозных (большая подкожная вена) шунтов на лоскуте обеспечивает хорошую сохранность анатомической структуры кондуита, и не уступает по этому показателю кондуитам, выделенным открытым способом.

Продемонстрировано, что парамагнитные контрастные препараты при магнитно-резонансной томографии позволяют визуализировать атеросклеротические поражения крупных артерий и аорты в соответствии с интенсивностью патологического неоангиогенеза стенки.

Доказано, что Mn-ДЦТА превосходит по показателям химической устойчивости, токсикологическим характеристикам и релаксивности другие изученные комплексы марганца, полностью соответствуя требованиям ГОСТ к группе 4 (малотоксичные вещества), обладает высокими визуализационными диагностическими характеристиками и является перспективным для создания клинической формы контраста-парамагнетика.

По данным одномоментного популяционного исследования установлена распространенность каротидного атеросклероза (КАС) среди неорганизованного взрослого (25-64 лет) населения Томска, составившая 36,4% у мужчин и 24,4% у женщин. Определены критические изменения тренда и переход к интенсивному росту распространенности КАС в популяции, гендерные различия шансов КАС, наиболее важные факторы, ассоциированные с вероятностью выявления КАС. Продолжается обработка данных по разделу.

Таким образом, получены крупные предварительные данные по целому ряду разделов исследований. Продолжается накопление и анализ материала.

Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с:

- 1) Приоритетными направлениями развития науки, технологий и техники в Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 года N 899 (с изменениями на 16 декабря 2015 года)): П04. Науки о жизни.
- 2) Критическими технологиями Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 года N 899)
 4. Биомедицинские и ветеринарные технологии.
 8. Нано-, био-, информационные, когнитивные технологии.
 22. Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний.
- 3) Приоритетными проектами (платформами) развития медицинской науки в Российской Федерации согласно «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года»:
 - «профилактическая среда»
 - «сердечно-сосудистые заболевания»
 - «педиатрия»
 - «инвазивные технологии»
 - «критические технологии в медицине»
- 4) Пунктом «Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013 - 2020 годы»:

VIII. Медицинские науки

ПФНИ94. Сердечно-сосудистые заболевания

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

- «Регистр острого инфаркта миокарда» (Томск)
- «Регистр тромбоэмболии легочной артерии» (Томск)
- «Электронная база данных ультразвуковых исследований» (78 000 пациентов) (Томск)
- «Регистр проведенных операций коронарной ангиографии» (22 000 пациентов) (Тюмень)
- «Регистр проведенных операций транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики» (7 545 пациентов) (Тюмень).

СОДЕРЖАНИЕ

Титульный лист		1
Список исполнителей НИР		2
Реферат		13
Содержание		19
Нормативные ссылки		24
Определения, обозначения, сокращения		25
Введение		36
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ		45
Блок 1.	Раздел 1. Воспаление: повреждение, репарация и регенерация. Роль воспаления как универсального патогенетического звена атеросклероза, фибрилляции предсердий и фактора, влияющего на эффективность чрескожных коронарных вмешательств и прогноз; потенциальные пути модификации процесса	45
	1.1 Патогенетическое значение синдрома воспалительной реакции в развитии ремоделирования сосудистой стенки, усугублении эндотелиальной дисфункции и пролонгировании воспалительного ответа при артериальной гипертензии и абдоминальном ожирении	46
	1.1.1 Изучение эластических свойств сосудистой стенки во взаимосвязи с биомаркерами сыворотки крови у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением	46
	1.2 Пластичность моноцитов/макрофагов и ее значение в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца	54
	1.2.1 Стабилин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда	54
	1.2.2 Динамика содержания CD68 и стабилин-1-позитивных макрофагов в ткани сердца во время восстановительной регенерации при инфаркте миокарда	57
Блок 1.	Раздел 2. Вегетативный дисбаланс Значение вегетативного дисбаланса как важного патогенетического фактора развития и прогрессирования наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний и возможной мишени для медикаментозного,	

	немедикаментозного и хирургического воздействия		63
	2.1	Сопряженность β -адренореактивности мембран эритроцитов периферической крови с общей адренореактивностью организма у больных хронической сердечной недостаточностью тяжелых функциональных классов до и после коррекции вегетативного статуса	63
	2.1.1	Изменение показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов у больных ХСН тяжелых функциональных классов до и после коррекции вегетативного статуса методом аурикулоakupунктуры	63
	2.2.	Гуморальные и клеточные маркеры вегетативного дисбаланса миокарда и их диагностическая значимость при хирургическом лечении нарушений ритма сердца	70
	2.2.1	Взаимосвязь функции клеток-водителей ритма с локальным симпатическим тонусом миокарда	70
Блок 1.	Раздел 3. Кардиогенетика. Определение молекулярно-генетических механизмов развития и прогрессирования ХСН и нарушений ритма сердца у лиц разных возрастных групп		77
	3.1	Молекулярно-генетические механизмы развития и прогрессирования ХСН. Влияние растворимого Fas-лиганда и полиморфизма гена апоптотического протеина p53 на риск развития ремоделирования миокарда, тяжести течения и исходы хронической сердечной недостаточности	77
	3.1.1	Влияние растворимого Fas-лиганда на развитие ремоделирования миокарда, тяжесть течения и исходы хронической сердечной недостаточности	88
	3.1.2	Влияние полиморфизма гена апоптотического протеина p53 на развитие и течение ишемического ремоделирования миокарда и хронической сердечной недостаточности	94
	3.2	Влияние полиморфизма генов кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулула кардиомиоцитов на развитие фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусового узла	100

	3.3	Заключение	106
Блок 2.	Раздел 4. Деформация и контрактильность миокарда у детей и взрослых ..		108
	4.1	Механическая функция сердца в онтогенезе у детей и подростков и у взрослых лиц с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями	109
	4.1.1.	Механическая функция сердца в онтогенезе у детей и подростков	109
	4.1.2.	Скручивание левого желудочка при полной блокаде левой ножки пучка Гиса	116
Блок 2.	Раздел 5. Давление в легочной артерии и легочная гипертензия. 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		123
	5.1	Структурно-геометрические и функциональные особенности сердца у лиц с тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии и хронической обструктивной болезнью легких; ранние признаки лёгочной гипертензии	123
Блок 2.	Раздел 6. Коронарный и миокардиальный резервы кровотока Вклад стенозирования магистральных коронарных артерий различной выраженности в развитие коронарной недостаточности.....		130
Блок 2.	Раздел 7. Электрические свойства миокарда; пути их контроля и модификации Изменения физико-химических свойств внутриклеточной среды и мембран клеток под влиянием оригинальной методики радиочастотного воздействия на кардиомиоциты и элементы проводящей системы на открытом сердце при тахикардиях		132
Блок 3.	Раздел 8. Персонализированные медикаментозные и хирургические подходы к коррекции хронической сердечной недостаточности Определение роли функциональных факторов и биомаркеров, включая тканевые, клеточные и молекулярные, в оценке прогноза и эффективности хирургической коррекции ишемической кардиомиопатии (ИКМП) и ХСН		139
	8.1.	Комплексная оценка маркеров ремоделирования сердца при ишемической кардиомиопатии и эффекта консервативного и	

		оперативного лечения на энергетическую работу сердца и гемодинамику	142
	8.1.1	Молекулярно-морфологическое сопоставление при ИКМП	143
	8.1.2	Перфузионные и метаболические изменения в прогнозе повторного ремоделирования сердца после хирургического лечения ИКМП	151
	8.1.3	Прогноз течения послеоперационного периода у пациентов с ИКМП на основании контрастированной магнитно-резонансной томографии сердца	158
	8.2	Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции при операции аортокоронарного шунтирования у больных ИКМП, как предикторов осложненного течения послеоперационного периода в коронарной хирургии	161
Блок 3	<i>Раздел 9. Органные поражения при атеросклерозе; мишени терапии и улучшения прогноза</i> Закономерности формирования структурных сосудистых и органических поражений при артериальной гипертензии; новые методы и схемы лечения артериальной гипертензии		169
Блок 4.	<i>Раздел 10. Механизмы формирования дисфункции митрального клапана и пути ее коррекции</i> Закономерные взаимосвязи структуры и функции митрального клапана и механизмы нарушений при его поражении ишемического генеза: механика аннуло-папиллярного комплекса митрального клапана у пациентов с ишемической болезнью сердца и вторичной (постинфарктной) митральной недостаточностью.....		186
Блок 4.	<i>Раздел 11. Болезни аорты и ее ветвей</i> Морфологические и контрактильные характеристики аутоартериальных и аутовенозных графтов после эндоскопического метода выделения в лоскуте с целью оптимизации графта		199
Блок 4.	<i>Раздел 12. Механизмы защиты жизненно важных органов при операциях с искусственным кровообращением.</i> Патофизиологическое обоснование профилактики и лечения ишемических и реперфузионных повреждений сердца, головного мозга и других		

	жизненно-важных органов при кардиохирургических операциях с помощью физических и фармакологических агентов	205
Блок 4.	<i>Раздел 13. Доклиническое и клиническое обоснование новых способов визуализации и хирургического лечения в кардиологии</i>	211
	13.1 Вычислительное моделирование кинетики контрастных препаратов для визуализации атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей при магнитно-резонансной томографии	213
	13.2 Синтез и доклинические исследования токсикологических и биофизических параметров специализированного контрастного препарата на основе линейных полиацетатных комплексов марганца для визуализации атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей	221
Блок 5.	<i>Раздел 14. Популяционная и профилактическая кардиология</i> Популяционные закономерности традиционных и новых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, их взаимосвязь с маркерами атеросклеротического поражения каротидных артерий; дескриптивная модель сердечно-сосудистого риска у взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона	231
	Заключение	248
	Список опубликованных работ.....	249
	Список использованных источников	258

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

Руководством при составлении настоящего отчета служили следующие нормативные документы:

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

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

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

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

В данном отчете о НИР применяют следующие обозначения и сокращения:

- 3D ЭхоКГ трехмерная эхокардиография
- ^{99m}Tc технеций 99 m
- ABI R/L лодыжечно-плечевой индекс
- CaCl₂ кальция хлорид
- САVI сердечно-лодыжечный васкулярный индекс
- CD кластер дифференцировки
- CD 68 кластер дифференцировки, макросиалин, экспрессирован на поверхности моноцитов и макрофагов
- CD3 маркер Т-лимфоцитов
- CD45 общий лейкоцитарный антиген
- Cr среднее значение счета импульсов с области миокарда ЛЖ в условиях функционального покоя
- Cs среднее значение счета импульсов с области миокарда ЛЖ при проведении фармакологического стресс-теста
- Cut-off Value пограничное значение
- ECST European Carotid Surgery Trial
- EPSS митрально-септальная сепарация
- Fisher exact p уровень значимости точного критерия Фишера
- FoxP3 forkhead box P3
- H/Md коэффициент «сердце-средостение» отсроченный

- H/Me коэффициент «сердце-средостение» ранний
- HbA1c гликозилированный гемоглобин
- HF спектральная мощность высокочастотного компонента variability сердечного ритма
- HRP-DAB horseradish peroxidase - 3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза хрена - 3,3'-диаминобензидин
- ivc' сегментарное время изоволюмического сокращения
- Lac лактат
- LF спектральная мощность низкочастотного компонента variability сердечного ритма
- LI маркер активности симпатического звена
- MMP – матриксная металлопротеиназа
- Mn-ДЦТА Mn-диаминоциклогексантацетат
- NaCl натрия хлорид, физиологический раствор
- NO оксид азота
- NO₂ нитриты
- NO₃ нитраты
- NO_x суммарная концентрация метаболитов
- NT-proBNP натрий-уретический пептид, фракция BRAIN
- NYHA Нью-Йоркская классификация кардиологов
- PA легочная артерия
- PV легочная вена
- PW TDI цветовой импульсно-волновой тканевой доплер
- Qp легочной кровотока
- R-AI индекс аугментации
- Rp легочное сопротивление
- rSO₂ регионарная церебральная сатурация
- RT режим изображения синхронизации ткани
- SaO₂ содержание кислорода в крови
- SR скорость деформации миокарда
- SDS summed Difference Score; разница в сумме баллов нарушения перфузии миокарда между нагрузкой и покоем
- Sr интегральная активность радиофармпрепарата в полости ЛЖ,

	зафиксированная в условиях функционального покоя
– SRS	сумма баллов нарушения перфузии миокарда в покое
– SSS	summed Stress Score; сумма баллов нарушения перфузии миокарда на нагрузке
– TAPSE	tricuspid Annular Plane Systolic Excursion амплитуда движения трикуспидального клапана
– TAPSV	peak systolic velocity of tricuspid annulus пиковая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана
– TDI	тканевое доплеровское исследование
– TIMP	тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ
– Total Difference Extent (Fixed%)	площадь стабильного дефекта перфузии
– Total Difference Extent (Nml%)	площадь интактного миокарда
– Total Difference Extent (reversibility%)	площадь переходящего дефекта перфузии
– Total Rest Extent	площадь дефекта перфузии в покое
– Treg – T	Treg – T
– WPW	синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
– WR	скорость вымывания радиофармпрепарата до операции
– β	трансформирующий фактор роста
– АВ	атриовентрикулярный
– АВС	атриовентрикулярное соединение
– АВРТ	атриовентрикулярная реципрокная тахикардия
– АВУРТ	атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия
– АГ	артериальная гипертензия
– АД	артериальное давление
– Адр	адреналин
– АДФ	аденозиндифосфа
– АКМП	аритмогенная кардиомиопатия
– АКШ	аортокоронарное шунтирование
– Ао	аорта

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

– ГХС, ГЛП	гиперхолестеринемия, гиперлипидемия
– ГЦ	гомоцистеин
– ДАД	диастолическое артериальное давление
– ДАТ	двойная антиагрегантная терапия
– ДЗЛА	давление заклинивания легочной артерии
– ДКПС	двунаправленное cavo-пульмональное соединение
– ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
– ДП	дефект перфузии
– ДПЖС	дополнительное предсердно-желудочковое соединение
– ЖКБ	желчнокаменная болезнь
– ЖТ	желудочковая тахикардия
– ЖЭС	желудочковая экстрасистолия
– ЗД	здоровые добровольцы
– ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
– ИА	индекс атерогенности
– ИАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
– ИБС	ишемическая болезнь сердца
– ИВЛ	искусственная вентиляция легких
– ИК	искусственное кровообращение
– ИЛ-1 β	интерлейкин-1 β
– ИЛ-6	интерлейкин-6
– ИЛ-8	интерлейкин-8
– ИМ	инфаркт миокарда
– ИМбпST	инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
– КИМ	толщина комплекса интима-медия
– ИКМП	ишемическая кардиомиопатия
– ИММ	индекс массы миокарда
– ИМпST	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
– ИМТ	индекс массы тела
– ИНРС	идиопатическое нарушение ритма сердца
– иРМК	индекс резерва миокардиального кровотока
– КА	коронарные артерии

– КАГ	коронарная ангиография
– КАС	каротидный атеросклероз
– КАХА	катехоламины
– КВВФСУ	корригированное время восстановления функции синусового узла
– КВГ	коронаровентрикулография
– КДД	конечное диастолическое давление
– КДО	конечный диастолический объём
– КДР	конечно–диастолический размер
– КМП	кардиомиопатия
– КМЦ	кардиомиоцит
– КС	коронарный синус
– КСР	конечно–систолический размер
– КСО	конечный систолический объём
– КТ	компьютерная томография
– кЭв	килоэлектронвольт
– ЛА	легочная артерия
– ЛВ	легочные вены
– ЛЖ	левый желудочек
– ЛКА	левая коронарная артерия
– ЛП	левое предсердие
– ЛП (а)	липопротеин (а)
– ЛПОНП	холестерин липопротеинов очень низкой плотности
– ЛучА	лучевая артерия
– мАс	миллиампер всекунду
– МАУ	микроальбуминурия
– МБТШ	модифицированный Блелок-Тауссиг шунт
– МДА	малоновый диальдегид
– мЗв	миллизиверт
– МЖП	толщина межжелудочковой перегородки
– МИБИ	метоксиизобутилизонитрил
– МИБК	метаиодбензилгуанидин
– МоК	мозговой кровоток

– МК	митральный клапан
– ММ	масса миокарда
– ММР-9	матриксная металлопротеиназа 9
– МР	митральная регургитация
– МР	магнитно-резонансная
– МРТ	магниторезонансная томография
– МС	метаболический синдром
– МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
– МТГФР	метилентетрагидрофолатредуктаза
– НЖЭС	наджелудочковая экстрасистолия
– НОМА	homeostatic model assessment
– НРС	нарушение ритма сердца
– НС	нестабильная стенокардия
– НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
– НУП	натрийуретический пептид
– ОА	огибающая артерия
– ОИМ	острый инфаркт миокарда
– ОКС	острый коронарный синдром
– ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
– ОСА	общая сонная артерия
– ОСН	острая сердечная недостаточность
– ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
– ОХС	общий холестерин
– ОШ	отношение шансов
– ПА	почечные артерии
– ПБЛНПГ	полная блокада левой ножки пучка Гиса
– ПДРФ-анализ	анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов
– ПЖ	правый желудочек
– ПЖДл	правый желудочек, длина
– ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
– ПКА	правая коронарная артерия
– ПМ	папиллярная мышца

– ПМН	перфузионно-метаболическое несоответствие
– ПНА	передняя нисходящая артерия
– ПОЛ	перекисное окисление липидов
– ПП	правое предсердие
– ППТ	площадь поверхности тела
– ПЦР	полимеразная цепная реакция
– ПЭТ	позитронная эмиссионная томография
– РАГ	резистентная артериальная гипертензия
– РОИМ	регистр острого инфаркта миокарда
– РФП	радиофармпрепарат
– РЧ	радиочастотный
– РЧА	радиочастотная абляция
– РЧД	радиочастотная денервация
– СА	сонная артерия
– САД	систолическое артериальное давление
– СВТ	суправентрикулярная тахикардия
– СГЛОС	синдром гипоплазии левых отделов сердца
– СД	сахарный диабет
– СДН	симпатическая денервация почек
– СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
– СДПЖ	систолическое давление в правом желудочке
– СуТИ	суточный индекс
– СИ	сердечный индекс
– СИ	суточный индекс
– СКАД	самоконтроль АД
– СКФ	скорость клубочковой фильтрации
– СЛП	стент с лекарственным антипролиферативным покрытием
– СМАД	суточное мониторирование артериального давления
– СН	сердечная недостаточность
– СНС	симпатическая нервная система
– СОД	супероксиддисмутаза
– СПОН	синдром полиорганной недостаточности

– СР	саркоплазматический ретикулум
– СРБ	С-реактивный белок
– СРТ	сердечная ресинхронизирующая терапия
– СРТ-Д	сердечная ресинхронизирующая терапия в сочетании с кардиоверсией-дефибрилляцией
– СРКТ	спиральная рентгеновская компьютерная томография
– СРПВ (PWV-R\L)	скорость распространения пульсовой волны
– СС	стабильная стенокардия
– ССЗ	сердечнососудистые заболевания
– ССО	сердечнососудистые осложнения
– ССС	сердечнососудистая система
– СССУ	синдром слабости синусового узла
– СТ	спекл трэкинг
– СтН	стенокардия напряжения
– ТАГ	триацилглицерол
– ТГ	триглицериды
– ЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
– Т6Х	тест шестиминутной ходьбы
– ТИ	трофический индекс
– ТКПС	тотальное cavoпультмональное соединение
– ТФН	толерантность к физическим нагрузкам
– УЗ	ультразвук, ультразвуковой (-ая)
– УО	удельный объем
– УПП	ушко правого предсердия
– ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
– ФДГ	фтордезоксиглюкоза
– ФЖ	фибрилляция желудочков
– ФК	функциональный класс
– ФКМК	фиброзное кольцо митрального клапана
– ФМПДК	фенилметилпентадекановая кислота
– ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа

– ФП	фибрилляция предсердий
– ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
– ХС ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
– ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
– ХСН	хроническая сердечная недостаточность
– ЦА	циркуляторный арест
– ЦВД	центральное венозное давление
– ЦОГ	циклооксигеназа
– ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
– ЧСС	частота сердечных сокращений
– ШОКС	шкала оценки клинического состояния
– ЭД	эндотелиальная дисфункция
– ЭЖТ	эпикардальная жировая ткань
– ЭКГ	электрокардиография
– ЭКС	электрокардиостимулятор
– ЭМБ	эндомиокардиальная биопсия
– ЭТ-1	эндотелин-1
– ЭхоКГ	эхокардиография

Статистический анализ

M – среднее значение показателя

m – стандартная ошибка среднего

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

F – критерий Фишера

χ^2 - значение Пирсона, χ^2 -квадрат

df - число степеней свободы

Phi - коэффициент

Q₂₅ - 25 квартиль;

Q₇₅ - 75 квартиль;

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

СС - коэффициент контингенции

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

p – статистическая значимость различий между показателями

ВВЕДЕНИЕ

Согласно глобальным трендам развития науки в мире, основанным на оценке публикационной активности в ведущих журналах, цитируемых Scopus, кардиология, детская кардиология и сердечно-сосудистая хирургия на протяжении последних 5 лет продолжают демонстрировать стабильно высокий профиль научного интереса. Это во многом связано с тем, что заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) в мире остаются ведущей причиной смертности и вносят существенный вклад в экономические и социальные затраты большинства государств. Россия не является исключением, поэтому развитие исследований в области кардиологии и на стыке наук с ее участием будут оставаться одними из самых приоритетных.

В соответствии со Стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. предполагается, что «основные усилия науки в области кардиологии будут направлены на дальнейшее изучение механизмов развития ССЗ и создание новых методов диагностики и лечения на основе современных технологических решений». При этом отмечается, что основными видами заболеваний останутся артериальная гипертензия, атеросклероз и их осложнения. Анализ мировой публикационной активности за последние 5 лет (2010-2014 гг.) показывает, что ведущие кардиологические нозологии (острый инфаркт миокарда (ОИМ), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, (ИБС), артериальная гипертензия (АГ)) остаются в топе ведущих мировых исследуемых трендов. Нозологический подход к пониманию механизмов развития и прогрессирования процесса существенно облегчает принятие последующего клинического решения. Однако в последнее время в мировой кардиологии, в отличие от России, регистрируется смещение научного интереса от изучения отдельных нозологических форм к позициям, затрагивающим глобальные социальные показатели, коморбидные состояния и междисциплинарные сферы, а именно:

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

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

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

Обобщая все вышеизложенное, и была сформирована основная **цель нашего исследования:**

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

Весь объем работы, запланированной по теме, исходно был систематизирован в виде пяти крупных мультидисциплинарных блоков, каждый из которых рассчитан на 5-летний период выполнения (2016-2020 гг) и включает от 2 до 4 разделов (рисунок 1). В свою очередь, каждый раздел имеет свою задачу, структурированную в виде одной-шести подзадач, и предполагает проведение как экспериментальных научных исследований у животных и человека, так и различных фаз клинических исследований (таблица 1).

2017 год является вторым годом выполнения научно-исследовательской работы (НИР). Поэтому цельные фрагменты исследований по отдельным подзадачам, поддающиеся корректному статистическому анализу, осмыслению и обсуждению, получены в каждом из 14 разделов исследований (см. ниже). По остальным подзадачам идет активный набор научного материала, результаты НИР по этим фрагментам будут представлены в 2018 и 2019 гг.

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

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

Таблица 1 - Характеристики типов исследования по задачам

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

Основные блоки НИР с разделами с указанием статуса выполнения представлены ниже. Жирным шрифтом выделены подзадачи, результаты НИР по которым составляют основу отчета за 2017 год.

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

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.

- 1.1. Определить патогенетическое значение синдрома воспалительной реакции в развитии ремоделирования сосудистой стенки, усугублении эндотелиальной дисфункции и пролонгировании воспалительного ответа при артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, восстановительной регенерации и ремоделирования после острого инфаркта миокарда.
- 1.2. Проверить гипотезу пластичности моноцитов/макрофагов и определить ее значение в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца.
- 1.3. Определить влияние воспалительных заболеваний миокарда, выявленных по результатам эндомикардиальной биопсии и полимеразной цепной реакции сыворотки крови и миокарда, на эффективность интервенционного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с идиопатической формой аритмии.

Раздел 2. Вегетативный дисбаланс

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

- 2.1. Оценить сопряженность β -адренореактивность мембран эритроцитов периферической крови с общей адренореактивностью организма у больных ХСН тяжелых функциональных классов.
- 2.2. Выявить гуморальные и клеточные маркеры вегетативного дисбаланса миокарда и оценить их диагностическую значимость при хирургическом лечении нарушений ритма сердца.

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

Раздел 3. Кардиогенетика

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

3.1. Выявить молекулярно-биохимические механизмы ишемического и/или постинфарктного Fas-лиганд-опосредованного апоптоза и ремоделирования миокарда в зависимости от гендерной принадлежности в проспективном однолетнем исследовании.

3.2. Оценить ассоциации генетических полиморфизмов генов белка p53 и каспазы-8, генов антиоксидантной системы, мозгового натрийуретического пептида, фактора роста эндотелия сосудов, интерлейкина-6, метилентетрагидрофолат-редуктазы, матриксной металлопротеиназы 3, тромбоцитарного гликопротеина-1ВА и рецептора эндотелина-1 типа А с течением коронарной и сердечной недостаточности; выделить ключевые генетические детерминанты, определяющие развитие эндотелиальной дисфункции, ишемической дисфункции и структурных нарушений миокарда с целью идентификации ранних предикторов прогрессирования ХСН и отдаленного прогноза.

3.3. Определить вклад полиморфизмов гена апо-Е липопротеидов в механизмы индивидуальной чувствительности к гипохолестеринемическим и плейотропным эффектам синтетических статинов нового поколения при длительной профилактической терапии, направленной на предотвращение прогрессирования ишемической и диабетической кардиопатии.

3.4. Оценить ассоциации полиморфизмов генов АПФ, СYP450, генов рецепторов тромбоцитов с неблагоприятным течением хронической ИБС, их влияние на механизмы резистентности к аспирину и клопидогрелу, в том числе в сопоставлении с фоновой патологией (сахарный диабет второго типа, депрессивные расстройства).

3.5. Выявить связь полиморфизма генов Ca²⁺-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулула (Ca²⁺-АТФ-азы, рианодиновых рецепторов кальсиквестрина) с наличием фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла и сахарным диабетом II типа; определить генетические предикторы эффективности лечебных подходов.

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

Раздел 4. Деформация и контрактильность миокарда у детей и взрослых

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

Раздел 5. Давление в легочной артерии и легочная гипертензия

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

5.1. Оценить структурно-функциональные свойства правого желудочка у больных с функционально единственным желудочком сердца при изменении пред- и постнагрузочных характеристик при естественном течении и этапной хирургической коррекции заболевания.

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

Раздел 6. Коронарный и миокардиальный резервы кровотока

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

6.1 Оценить влияние различной степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий на состояние миокардиальной перфузии.

6.2 Изучить состояние резерва миокардиального кровотока при многососудистом поражении коронарного русла и при пограничных стенозах венечных артерий.

6.3 Определить вклад стенозирования магистральных коронарных артерий различной выраженности, микрососудистого и сочетанного макро- и микрососудистого поражения коронарного русла в развитие коронарной недостаточности.

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

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

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

Блок 3. Персонализированная кардиология

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

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

- 8.1 Выявить и комплексно оценить значимость тканевых, клеточных и молекулярных маркеров ремоделирования сердца при ишемической кардиомиопатии; оценить влияние консервативного и оперативного лечения у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза на энергетическую работу сердца и гемодинамику.
- 8.2 Изучить активность системного воспаления, развития фиброза в миокарде во взаимосвязи с особенностями вегетативной регуляции сердечного ритма у больных ХСН на фоне СРТ; определить патогенетические мишени для ответа на СРТ.

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

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

Блок 4. Трансляционная кардиология: от G1 к G4.

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

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

Раздел 11. Болезни аорты и ее ветвей

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

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

11.2. Изучить морфологические, контрактильные и биофизические характеристики аутоартериальных и аутовенозных графтов после эндоскопического метода выделения с целью минимизации травматизации нижних и верхних конечностей и оптимизации графта.

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

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

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

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

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

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

Блок 5.

Раздел 14. Популяционная и профилактическая кардиология

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

- 14.1. Установить популяционные закономерности традиционных и новых факторов риска ССЗ, их взаимосвязь с маркерами атеросклеротического поражения каротидных артерий; обосновать дескриптивную модель сердечно-сосудистого риска у взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона.
- 14.2. Определить гендерные различия взаимосвязей распространенности конвенционных факторов риска ИБС, субъективно-объективного показателя здоровья и психосоциальных факторов в открытой популяции.
- 14.3. В когортных исследованиях у лиц, перенесших инфаркт миокарда, и у пожилых больных оценить вклад наиболее важных детерминант, включая варианты оказания помощи, в прогноз заболевания.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Блок 1. Раздел 1. Воспаление: повреждение, репарация и регенерация

1. Роль воспаления как универсального патогенетического звена атеросклероза, артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, 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 воспаления служат больные с острым Q-инфарктом миокарда (ОИМ), у которых вклад различных компонент в развитие острого воспаления, репаративных процессов, формирование ремоделирования сердца и 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 [5-7]. 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. В последние годы в качестве его клеточно-молекулярной основы также все чаще рассматривается хроническое асептическое воспаление и его последствия [1, 3, 8]. При этом 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 клинико-экспериментальный подход, основанный на изучении субпопуляций макрофагов и их пластичности. Он позволяет подойти к расшифровке особенностей

жизнедеятельности и функционирования моноцитов/макрофагов в норме и при патологии и выявить пути модификации процесса [9-11].

Особенно актуальными в этом аспекте являются данные о возможности перепрограммирования одного фенотипа макрофагов в другой (M1 в M2) [12,13] путем влияния на дендритные клетки и назначения липосом клондроната [14]. То есть, учитывая многофункциональность и пластичность макрофагов, они 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. Поэтому актуальной задачей представляется проверка гипотезы пластичности моноцитов/макрофагов и определение ее значения для процесса восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца.

Кроме того, известно, что при АГ, висцеральном ожирении, латентных и манифестных нарушениях углеводного обмена хроническое сосудистое микровоспаление, оксидативный стресс и инсулинорезистентность являются общими патофизиологическими механизмами, которые во многом определяют раннее развитие и прогрессирование как атеросклероза, так и артериальной ригидности. Имеются сведения о том, что доля Т-регуляторных клеток в висцеральной жировой ткани значительно выше, чем в других лимфоидных и нелимфоидных тканях организма [15], а их функциональная активность и количество тесно взаимосвязаны с продукцией таких адипокинов, как адипонектин и лептин [16, 17]. Согласно данным литературы последних лет, эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) рассматривается как один из потенциальных кардиометаболических факторов риска в силу ее высокой нейрогуморальной (паракринной, вазокринной) активности, способствующей атерогенезу, и доказанной связи с висцеральным ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [18, 19]. Однако эти вопросы нельзя считать достаточно изученными, что и послужило основанием для проведения данных исследований.

1.1 Патогенетическое значение синдрома воспалительной реакции в развитии ремоделирования сосудистой стенки, усугублении эндотелиальной дисфункции и пролонгировании воспалительного ответа при артериальной гипертензии и абдоминальном ожирении

1.1.1. Изучение эластических свойств сосудистой стенки во взаимосвязи с биомаркерами сыворотки крови у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением

Известно, что отдельные биохимические маркеры способны играть роль доклинических предикторов инициации процессов ремоделирования в системах. Это может быть использовано для разработки и осуществления своевременной системы мониторинга за состоянием органов-мишеней и рационального ввода необходимой корригирующей фармакотерапии для предотвращения их поражения.

Целью данного клинико-патофизиологического исследования было выявление особенностей эластических свойств сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением во взаимосвязи с биомаркерами с определением лабораторных предикторов нарушений эластических свойств сосудистой стенки.

Материалы и методы

В исследование было включено 157 человек (пациенты мужского и женского пола) в возрасте от 21 до 75 лет (средний возраст $47,17 \pm 8,6$ лет). Из обследуемых пациентов группу контроля составили 27 здоровых пациентов с наследственной отягощенностью по АГ (1 группа), группу сравнения 53 больных АГ без ожирения (2 группа). В основную группу больных АГ с абдоминальным ожирением (АО) было включено 77 больных (3 группа). Диагноз АГ верифицирован в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2010 г. [7]. Для выявления ожирения всем больным проводили антропометрическое обследование, которое включало в себя измерение роста (см), веса (кг), расчет отношения объема талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). Согласно рекомендациям ВНОК [8], АО диагностировали при $ОТ > 94$ см для мужчин и > 80 см для женщин, величине $ОТ/ОБ \geq 0,94$ у мужчин и $\geq 0,80$ у женщин. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.1.

Группы 1-3 были сопоставимы по возрасту и полу. Статистически значимые различия по ОТ, ОБ зафиксированы между всеми группами, по индексу массы тела (ИМТ) – между 2 и 3 группами.

Исследование эластических свойств сосудистой стенки проводили методом сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 Series (Fukuda Denishi, Япония) с оценкой следующих показателей: PWV-R и PWV-L - скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа справа и слева, соответственно; CAVI - сердечно-лодыжечный васкулярный индекс; R-AI - индекс аугментации или индекс прироста пульсовой волны; ABI-R и ABI-L - лодыжечно-плечевой индекс справа и слева, соответственно.

Таблица 1.1 - Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов

Показатель		1 группа n=27	2 группа n=53	3 группа n= 77
Пол:	м	12 (44,4%)	22 (41,5%)	42 (54,5%)
	ж	15 (55,6%)	31 (58,5%)	35 (45,5%)
Возраст, годы		44,48±8,07	47,47±10,17	47,67±7,64
	21-39 лет	7 (25,9%)	12 (22,6%)	11 (14,3%)
	40-49 лет	13 (48,1%)	17 (32,1%)	29 (37,6%)
	50-59 лет	7 (25,9%)	18 (34,0%)	34 (44,2%)
	≥ 60 лет	-	6 (11,3%)	3 (3,9%)
ИМТ, кг/м ²		25,04±3,10	26,19±2,20	33,74±3,46***#
ОТ, см		72,18±11,76	89,28±8,47***	102,34±10,97***#
ОБ, см		90,07±9,49	98,92±6,25***	109,43±11,6***#
Стаж АГ, лет		-	8,26±5,95	8,37±6,12
Курение	ДА	3 (11%)	19 (35,8%)	25 (32,5 %)
	НЕТ	24 (89%)	34 (64,1%)	52 (67,5%)
Наследственность	ДА	14 (51,9%)	37 (69,8%)	46 (59,7%)
	НЕТ	13 (48,1%)	16 (30,2%)	31 (40,2%)

Примечание – *** p<0,001 – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; # - p<0,05 – между 2 и 3 группами

Всем обследованным было проведено биохимические исследования крови.

1. Биохимический спектр параметров липидного обмена определяли в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с помощью аналитических наборов «Roche Diagnostics Gmb» (Германия). Определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) энзиматическим колориметрическим методом.

2. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови определяли методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич»-методом) на полуавтоматическом анализаторе Dynatech (Германия) с помощью аналитического набора «Endotelin (1-21)» (Biomedica, Австрия).

3. Исследование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты проводилось на Спектрофотометре 2000, под вытяжкой. Активность супероксиддисмутазы (СОД)

и каталазы (Кат) в сыворотке крови, содержание МДА определяли по методу Карпищенко А.И. с сотр., 2002г.

Забор крови из локтевой вены проводили в утренние часы, натощак, при соблюдении условий санитарно-эпидемического режима в вакуумные стерильные пробирки фирмы Vacuette (Австрия).

Анализ полученных данных проводился с использованием статистической программы SPSS for Windows (версия 11.5), редактора электронных таблиц MS Excel 97 SR-2. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовались непарный критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При сравнении данных у трех групп пациентов проводился дисперсионный анализ (или его непараметрический аналог - критерий Крускала-Уолисса) с использованием поправки Бонферони для множественных сравнений. Уровень значимости после применения поправки Бонферони для множественных сравнениях качественных признаков принимал значение $p < 0,017$. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm SD$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для выявления связи между переменными использовали коэффициент линейной корреляции Спирмена и Пирсона, многофакторный пошаговый регрессионный анализ. Статистическую значимость различий выявляли при $p < 0,05$. Для определения зависимости параметров эластических свойств сосудистой стенки от биохимических параметров сыворотки крови применяли метод обобщенных линейных моделей.

Результаты исследования и их обсуждения

В настоящее время методы оценки эластичности или жесткости артерий приобретают все большую популярность, так как они позволяют оценивать не только структуру, но и функцию сосудистой стенки. Простым неинвазивным и информативным методом оценки эластичности артерий является сфигмометрия, переживающая сегодня второе рождение в связи с техническим усовершенствованием этой методики и изменившимися потребностями практического здравоохранения [9].

Сравнительный анализ показателей эластических свойств в исследуемых группах представлен в таблице 1.2. Согласно данным таблицы 1.2 видно, что показатели PWV-R/L и индекса САVI были статистически значимо выше у пациентов 3-й группы по сравнению с лицами 1-й и 2-й групп.

Таблица 1.2 - Сравнительная характеристика показателей эластических свойств сосудистой стенки в исследуемых группах пациентов

Показатель	1 группа, n= 27	2 группа, n= 51	3 группа, n=74
PWV-R, м/с	10,92±0,70	12,30±1,80*	12,86±1,80*#
PWV-L, м/с	11,02±0,73	12,42±1,85*	12,99±1,85*#
CAVI	7,00±0,47	7,23±0,96	7,42±0,86*#
R-AI	1,01±0,13	1,08±0,17	1,11±0,21
R-ABI	1,08±0,08	1,09±0,19	1,13±0,06*#
L-ABI	1,09±0,08	1,03±0,07	1,11±0,07*#

Примечание – * p<0,05 - статистически значимые различия в сравнении с группой контроля; # - p<0,05 - между 2 и 3 группами

Это может быть обусловлено опосредованным влиянием на податливость артерий как повышенного уровня АД, за счет усиления выработки вазоконстрикторов, так и изменением сосудистого тонуса за счет нарастания выраженности инсулинорезистентности и прогрессирования эндотелиальной дисфункции на фоне ожирения. Показатели R-ABI и L-ABI во всех группах находились в пределах нормативных значений, однако максимальное снижение показателя L-ABI выявлено во 2-й группе больных АГ.

Зарегистрированные в основной группе больных регрессионные зависимости показателей эластичности сосудистой стенки с факторами риска, в частности с параметрами АО (R-AI с ОТ ($R^2=0,96$, $p=0,013$), PWV-R с ОТ ($R^2=0,96$, $p=0,005$), CAVI с ОТ/ОБ ($R^2=0,447$, $p=0,034$), ABI-L с ИМТ ($R^2=0,553$, $p=0,034$) и т.д.), позволяют сделать вывод, что степень ожирения в целом и параметры абдоминального ожирения в частности, оказывают непосредственное влияние на состояние эластических свойств сосудистой стенки, повышая процент больных, вовлеченных в начальные процессы дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки. Сочетание АГ и абдоминального ожирения дает двойную нагрузку на сосудистую стенку, как за счёт повышения АД, так и вследствие усиления пролиферации, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток, уменьшения содержания эластических волокон в сосудистой стенке, ускорения процесса атеросклероза [10,11].

Изучение комплекса биохимических показателей, влияющих на эластические свойства артерий, отраженных в липидном спектре, перекисном окислении липидов и функциональной активности эндотелия, и определение факторов, усугубляющих их состояние у больных АГ в сочетании с АО, позволит уточнить их вклад в патогенетические механизмы прогрессирования АГ и ремоделирования сосудистой стенки.

При анализе липидного профиля значимые различия между группами были выявлены по уровню ЛПВП, с достоверным снижением показателя в 3-й группе больных ($1,35±0,41$ ммоль/л

против $1,17 \pm 0,32$ ммоль/л, $p < 0,001$). В обеих группах у пациентов с $PWV-L > 12$ м/с атерогенные показатели липидного профиля имели тенденцию к превышению значений, с достоверным снижением уровня ЛПВП, по сравнению с данными в группе с $PWV-L < 12$ м/с. ($1,38 \pm 0,37$ ммоль/л против $1,21 \pm 0,37$ ммоль/л, $p < 0,002$).

По мнению ряда авторов, дефицит ЛПВП резко активизирует окислительную модификацию ЛПНП, которые приобретают особенно высокую атерогенность, усиливая процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Наибольшая активация процессов ПОЛ в виде накопления вторичных продуктов окисления – МДА, при достоверном повышении параметров антиоксидантной защиты (АОЗ) – СОД и каталазы, как компенсаторных факторов защиты от окисления, выявлена в основной группе больных АГ с АО. Между 2-й и 3-й группами была зарегистрирована достоверная разница по повышенному показателю СОД в 3-й группе больных ($24,57 \pm 30,50\%$ против $35,90 \pm 31,50\%$, $p < 0,001$), что может являться свидетельством максимальной степени напряжения процессов АОЗ. В подгруппе пациентов АГ с АО, где $PWV-R > 12$ м/с выявлено достоверное превышение параметров СОД ($p < 0,001$), на фоне стойкой тенденции к повышению уровня МДА. Полученные результаты могут свидетельствовать о более выраженном напряжении параметров ПОЛ и АОЗ, что может в данной подгруппе больных объяснить с патогенетических позиций одну из причин снижения эластических свойств сосудистой стенки и увеличения скорости пульсовой волны.

При оценке показателей эндотелиальной дисфункции (ЭД) выявлена тенденция к повышению уровня эндотелина-1 в 3-й группе больных ($1,38 \pm 1,90$ фмоль/м против $1,60 \pm 1,40$ фмоль/мл). В подгруппе с нарушенной скоростью пульсовой волны отмечены более высокие показатели уровня эндотелина-1 ($1,27 \pm 1,15$ фмоль/мл против $1,61 \pm 1,80$ фмоль/мл), что является типичным для дисфункции эндотелия на фоне сердечно-сосудистой патологии. По результату регрессионного анализа у больных с ИМТ 40 и более выявлено наличие прямой зависимости $PWV-R$ с эндотелином-1 ($R^2 = 0,936$, $p = 0,033$).

Стоит отметить, что в группе больных АГ с АО была выявлена достоверная разница по всем изучаемым показателям в сравнении с группой здоровых пациентов.

Таким образом, рассмотрев характер изменения уровня биохимических маркеров в группах АГ с АО, АГ и здоровых пациентов, можно заключить, что наиболее атерогенные изменения липидного профиля, активизация процессов ПОЛ и АОЗ, максимальная степень повышения уровня ЭД выявлена в группе пациентов с АГ и АО, определяя этих больных как группу повышенного риска развития церебральных и сердечно-сосудистых осложнений.

В нашем исследовании для выявления взаимосвязи параметров эластических свойств сосудистой стенки с биохимическими показателями сыворотки крови, с учетом временного фактора

зависимости переменных, был проведен анализ – метод обобщенных линейных моделей. С его помощью мы выявили, в какой из исследованных групп (здоровые лица с наследственной предрасположенностью по АГ; лица с АГ или лица с АГ с АО) - уровень того или иного биохимического параметра является предиктором, определяющим развитие нарушений эластических свойств сосудистой стенки.

Из полученных в ходе анализа данных, нами были выбраны три модели – это уровни эндотелина-1, МДА и ТГ. Анализ данных, полученных нами в результате проведенного исследования, представлен в виде графиков (рисунок 1.1.- 1.3). Так, выявлено значимое взаимодействие уровня эндотелина-1 с показателем сосудистой жесткости R-AI уже во 2-й группе пациентов с АГ ($p=0,043$, стандартная ошибка 2,57) (рисунок 1.1).

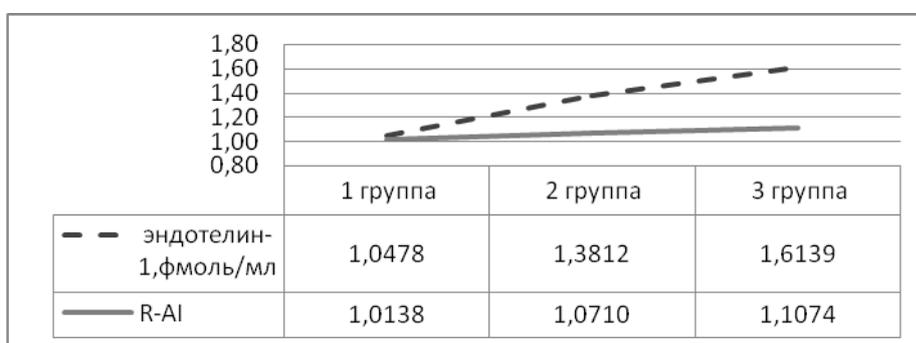


Рисунок 1.1 – Обобщенная линейная модель зависимости уровня эндотелина-1 и показателя повышения сосудистой жесткости R-AI.

Стоит отметить, что исходно повышение уровня эндотелина-1 регистрируется уже в группе здоровых пациентов с отягощенной наследственностью по АГ, но только на этапе присоединения АГ, устанавливается такое значимое взаимодействие уровня эндотелина-1 с фактом прироста отраженной волны, когда факторы становятся зависимыми друг от друга переменными. На этапе присоединения к АГ абдоминального ожирения эта связь усиливается.

Кроме того, установлена зависимость МДА с показателями жесткости сосудистой стенки (рисунок 1.2). Малоновый диальдегид является вторичным продуктом перекисного окисления липидов, и его повышение в ответ на возникновение патологических процессов в организме ожидаемо. Однако на каком этапе увеличения данного показателя можно рассматривать как фактор, отражающий повышение жесткости сосудистой стенки, ранее изучено не было.

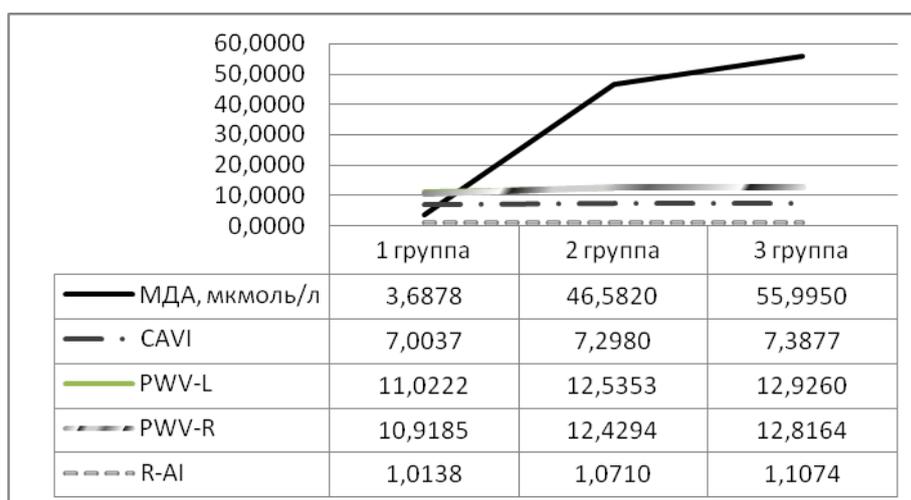


Рисунок 1.2 – Обобщенная линейная модель зависимости МДА и показателей жесткости сосудистой стенки.

При проведении метода обобщенной линейной модели было установлено, что только в группе пациентов с гипертонией (больные 2-й группы), выявляется достоверное взаимодействие уровня МДА с показателем CAVI ($p=0,038$, стандартная ошибка 3,63). Взаимодействие МДА с показателем PWV и R-AI подтверждено на этапе присоединения к АГ абдоминального ожирения ($p=0,006$, стандартная ошибка 7,27 и $p=0,027$, стандартная ошибка, соответственно). Таким образом, показатель МДА можно рассматривать как один из самых ранних факторов непосредственной взаимосвязи с показателями жесткости магистральных сосудов.

Как известно, одним из параметров, отражающих атеросклеротические процессы сосудов нижних конечностей, является ABI. При проведении метода обобщенной линейной модели выявлено, что существует выраженная зависимость высокого уровня ТГ со снижением индекса ABI, показатель которого при $<0,9$ свидетельствует о стенотическом процессе в сосудах нижних конечностей (рисунок 1.3). Проведенный анализ позволил установить, что взаимодействие показателей ABI-R с ТГ зарегистрировано уже в группе здоровых лиц, с отягощенной наследственностью по АГ ($p=0,044$, стандартная ошибка 5,75). Таким образом, повышенный уровень ТГ уже у здоровых лиц заставляет относиться более внимательно к выявлению атеросклеротических поражения сосудов нижних конечностей.

Таким образом, нам удалось выявить непосредственные факторы взаимозависимости маркеров воспаления, ПОЛ, липидного профиля и показателей эластических свойств сосудистой стенки, подчеркивая тем самым патогенетическую важность биохимического звена в инициации и развитии процессов ремоделирования сосудистой стенки у больных АГ.

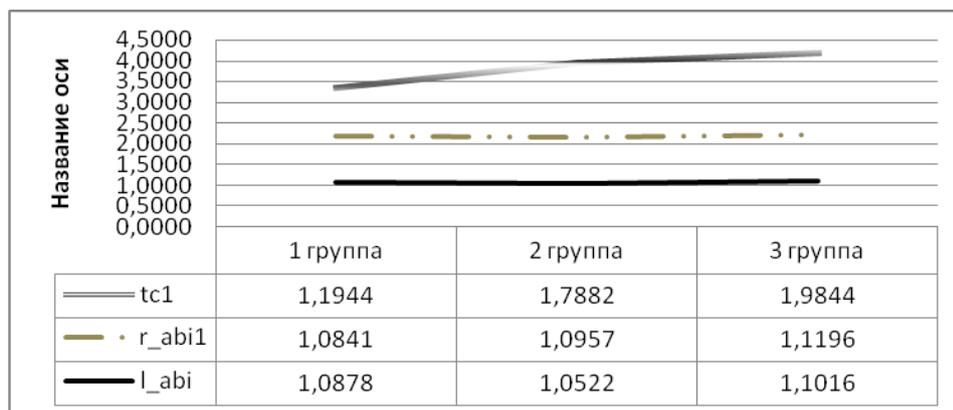


Рисунок 1.3 – Обобщенная линейная модель зависимости ТГ и индекса АВІ.

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. К сожалению, фенотипические характеристики и функциональная роль этих клеток в процессе постинфарктного ремоделирования сердца остаются малоизвестными [11, 20]. 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 рамках данной подзадачи было выполнено два фрагмента исследований, представленных ниже.

1.2.1. Стабилин-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда

Целью данного фрагмента работы было: выявление наличия/отсутствия стабилин-1-позитивных макрофагов в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда при помощи иммуногистохимического анализа.

Материалы и методы.

В настоящей работе объектом исследования являлись фрагменты миокарда больных, умерших от острого инфаркта миокарда I типа. Аутопсия проводилась на базе патологоанатомического отделения НИИ кардиологии, г. Томск. Из парафиновых блоков были приготовлены микротомные срезы для последующего иммуногистохимического исследования. В каждом случае проводился забор от трёх до пяти парафиновых блоков. С каждого блока выполнено двадцать срезов. Срезы фиксированы на стёклах с полилизинным покрытием (по два среза на одно стекло); при этом, один из срезов в каждом стекле использовался для отрицательного контроля. Кроме того, в каждой партии окрашиваемых срезов, для положительного и отрицательного контроля использовались срезы плаценты.

Иммуногистохимическое исследование фрагментов сердечной мышцы проводилось с помощью набора мышечных моноклональных антител к стабилину-1. Во всех случаях мы использовали систему визуализации HRP-DAB (horseradish peroxidase - 3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза хрена - 3,3'-диаминобензидин). Работа проводилась на современном универсальном прямом исследовательском микроскопе. Материал исследовался по количественным (количество стабилину-1-позитивных макрофагов в 1 мм²) и качественным признакам (локализация, характер распределения клеток – единичные клетки или инфильтраты).

Результаты и обсуждение.

Проведено иммуногистохимическое исследование парафиновых срезов миокарда от пациентов с различной давностью инфаркта миокарда. На светооптическом уровне были исследованы стабилину-1-позитивные макрофаги в зоне инфаркта, перинфарктной зоне и отдалённых от инфаркта участках миокарда. В общей сложности, иммуногистохимическое окрашивание на определение стабилину-1-позитивных макрофагов проведено у девяти пациентов. Стабилину-1-позитивные макрофаги не определялись в участках некроза (рисунок 1.4). Данная субпопуляция макрофагов появлялась в зоне инфаркта на стадии развития грануляционной ткани (рисунок 1.5). В перинфарктной зоне стабилину-1-позитивные клетки выявлялись в виде одиночных клеток при давности инфаркта от 48 до 72 часа и более. В участках, отдалённых от зоны инфаркта, в срезе площадью 1 см² и более встречались единичные стабилину-1-позитивные макрофаги.

Данный материал является первым этапом работы, выполняемой на базе отделения неотложной кардиологии, посвящённой изучению функциональной пластичности моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца.

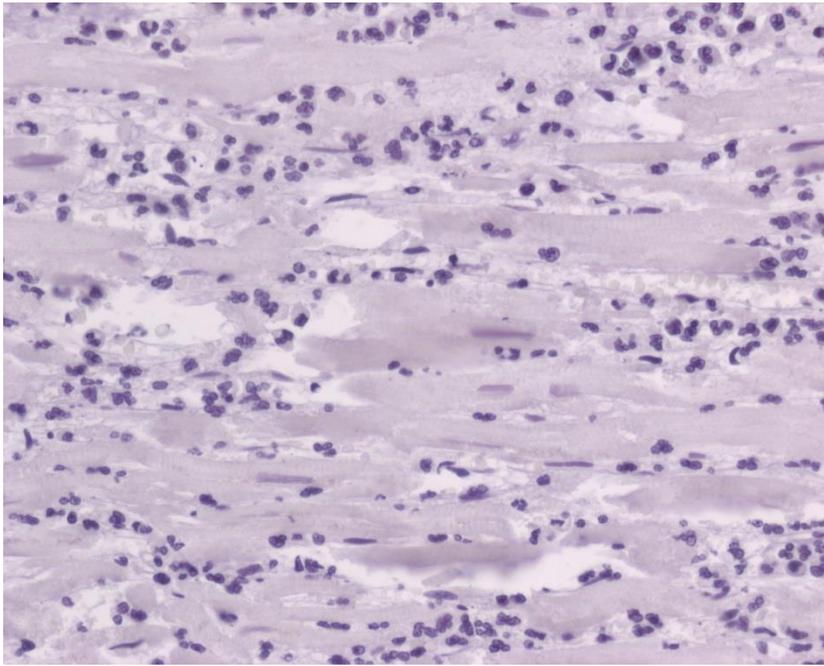


Рисунок 1.4 – Зона инфаркта. Инфильтрация миокарда нейтрофилами у пациента умершего на 3-и сутки от развития инфаркта миокарда, стаблин-1-позитивные макрофаги отсутствуют. Аутопсия, иммуногистохимическое исследование, $\times 400$.

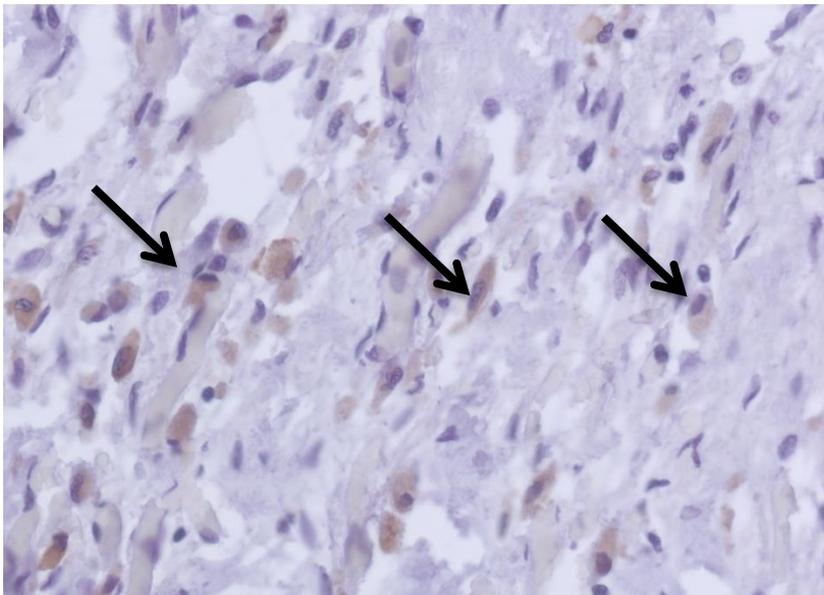


Рисунок 1.5 – Зона инфаркта. Инфильтрация миокарда стаблин-1-позитивными макрофагами у пациента умершего на 16-е сутки от развития инфаркта миокарда. Аутопсия, иммуногистохимическое исследование, $\times 400$.

Таким образом, мы подтвердили наличие стаблин-1-позитивных M2 макрофагов в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда, что позволяет продолжить дальнейшие исследования по определению молекулярного профиля и функции этих клеток в процессах развития неблагоприятного ремоделирования сердца.

1.2.2. Динамика содержания CD68 и стабиллин-1-позитивных макрофагов в ткани сердца во время восстановительной регенерации при инфаркте миокарда

Предыдущий фрагмент работы послужил основой для уточнения роли стабиллин-1-позитивных макрофагов во время восстановительной регенерации при инфаркте миокарда. Вторым этапом представлял собой клинико-морфологическое исследование.

Все пациенты были разделены на группы в зависимости от наступления летального исхода: первая группа - пациенты, умершие в течение суток ИМ; вторая группа - пациенты, умершие на 2-3-и сутки; третья группа - пациенты, умершие на 4-10-е сутки; четвертая группа - пациенты, умершие позднее десятых суток после развития ИМ.

Клинико-демографическая и анамнестическая характеристика пациентов приведена в таблице 1.3. В исследование были включены пациенты, погибшие в результате фатального инфаркта миокарда I типа в НИИ кардиологии в течение 2013 и 2014 года. Все группы больных не различались по возрасту, полу и наличию факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты с передним инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, циркулярным инфарктом, анамнезом хронической сердечной недостаточности, с хронической обструктивной болезнью легких преобладали в первой и второй группах. Пациенты 3-й и 4-й группы чаще имели в анамнезе нарушения ритма сердца, мочекаменную болезнь и хроническую болезнь почек. У больных первой группы была сохранная фракция выброса ЛЖ. Часть пациентов, умерших в течение первых суток, не получила двойную антиагрегантную терапию, бета-адреноблокаторы в стационаре, что, вероятно, связано с наступлением смерти в первые часы госпитализации. Больным, погибающим на более поздних сроках, чаще назначалась диуретическая и гиполипидемическая терапия.

Инфаркт миокарда, осложнившийся развитием острой сердечной недостаточности при поступлении, приводил к гибели в наиболее ранний период, тогда как рецидив инфаркта и постинфарктная стенокардия наблюдались на поздних сроках госпитализации.

Наиболее частой причиной смерти во всех группах являлся кардиогенный шок. Смерть в результате разрыва миокарда чаще происходила на ранних сроках заболевания. Методика морфологического, иммуногистохимического анализа описана нами ранее в разделе 1.2.1. Использовали моноклональные антитела против человеческого CD68 (Cell Marque) и кроличьи поликлональные анти-stabilin-1 антитела (RS1). Антитела разбавляли в соотношении 1:500 анти-CD 68, в соотношении 1:1000 отношение анти-stabilin-1 и инкубировали в анти-CD68 в течение 30 мин и анти-stabilin-1 в течение 60 мин. Положительная реакция визуализировалась на 3,3-диаминобензидина (DAB) перекисном окислении (Bioscience), в соответствии со стандартными методами. Фрагменты плаценты человека использовались для положительного контроля. Для

отрицательного контроля мы использовали мышиную и кроличью неиммуногенную сыворотку (IgG).

Таблица 1.3 – Клинико-демографическая и анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Все пациенты	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
Количество пациентов, n	41	13 (32%)	11 (27%)	9 (21%)	8 (20%)
Возраст, года	74±10	73±10	72±9	74±11	78±11
Мужской пол	17 (41%)	5 (38%)	4 (36%)	5 (55%)	3 (37%)
ИМпST	36 (89%)	12 (92%)	11 (100%)	8 (89%)	5 (62%)*
ИМбпST	5 (11%)	1 (8%)	0	1 (11%)	3 (38%)*
Локализация инфаркта					
Передний ИМ	13 (32%)	5 (39%)	6 (55%)	1 (11%) ^α	1 (12,5%)
Задний ИМ	10 (24%)	2 (15%)	4 (36%)	3 (33%)	1 (12,5%)
Циркулярный ИМ	18 (44%)	6 (46%)	1 (9%) ^β	5 (56%) ^α	6 (75%)*
Повторный ИМ	14 (34%)	3 (23%)	3 (27%)	4 (44%)	4 (50%)
Факторы риска ИБС					
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%) ^γ
ХСН	21 (51%)	2 (15%) ^γ	7 (64%)	6 (67%)	6 (75%)
Предынфарктная стенокардия	19 (46%)	5 (38%)	5 (45%)	5 (55%)	4 (50%)
Периферический атеросклероз	34 (82%)	11 (84%)	9 (82%)	8 (89%)	6 (75%)
ХОБЛ	15 (36%)	7 (54%)	4 (36%)	1 (11%) ^δ	3 (37%)

Язвенная болезнь	5 (12%)	3 (23%)	1 (8%)	1 (11%)	0
МКБ	5 (12%)	1 (8%)	0	4 (44%) ^γ	0

Продолжение таблицы 1.3

ЖКБ	12 (29%)	4 (31%)	5 (45%)	2 (22%)	1 (13%)
Хроническая болезнь почек	17 (41)%	1 (8%)	6 (56%)	8 (89%) ^γ	2 (25%)
ОНМК	6 (15%)	2 (15%)	2 (18%)	2 (22%)	0
АД при поступлении, мм.рт.ст.	100±37	89±44	112±32	89±37	114±27
ЧСС при поступлении, уд/мин	92±31	93±35	91±23	82±36	103±28
ФВ ЛЖ, %	41±14	64,5±1	40±14 ^β	41±14	37±13 ^ε
День исследования	4±4	3	2±0,6	3±2,7	10±6
Шкала GRACE, % при поступлении	30±24	37±26	25±22	34±20	21±26
Реперфузия (ИМпST)					
Тромболитическая терапия	13 (31%)	6 (46%)	7 (64%)	0 ^{αδ}	0* ^ε
ЧКВ	19 (46%)	5 (38%)	4 (36%)	5 (56%)	5 (62,5%)
Первичное ЧКВ	14 (34%)	4 (31%)	2 (18%)	5 (56%)	3 (37,5%)
Спасительное ЧКВ	3 (7%)	1 (8%)	2 (18%)	0	0
Отсроченное ЧКВ	2 (5%)	0	0	0	2 (25%)
Время "дверь-баллон", мин	83±41	63±23	70±28	85±57	107±33
Реперфузия (ИМбпST)	0	0	0	0	0
Поражение коронарного русла, стенозы более 70%					
Многососудистое поражение	13 (32%)	4 (30%)	1 (8%)	3 (33%)	5 (62,5%)
Ствол ЛКА	5 (12%)	2 (15%)	1 (9%)	0	2 (25%)
ПНА	16 (39%)	3 (23%)	4 (36%)	4 (44%)	5 (62,5%)
ОА	14 (34%)	2 (15%)	3 (27%)	4 (44%)	5 (62,5%) ^ε
ПКА	12 (29%)	3 (23%)	1 (8%)	3 (33%)	5 (62,5%)*
Медикаментозное лечение					
Двойная антиагрегантная терапия	37 (90%)	9 (69%) ^γ	11 (100%)	9 (100%)	8 (100%)
Антикоагулянты	39 (93%)	12 (92%)	10 (91%)	9 (100%)	8 (100%)
Бета-адреноблокаторы	15 (36%)	1 (8%) ^γ	3 (27%)	5 (56%)	6 (75%)

ИАПФ	7 (17%)	0	2 (18%)	2 (22%)	3 (37,5%) ^ε
Диуретики	20 (49%)	1 (8%) ^γ	6 (55%)	7 (78%)	6 (75%)
Статины	18 (44%)	2 (15%)	5 (45%)	6 (67%) ^β	5 (62,5%) ^ε

Продолжение таблицы 1.3.

Осложнения ИМ					
ОСН при поступлении	29 (71%)	12 (92%)	6 (55%) ^β	7 (78%)	4 (50%) ^ε
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%) ^γ
Постинфарктная стенокардия	11 (27%)	1 (8%)	2 (18%)	2 (22%)	6 (75%) ^γ
Причина смерти					
Кардиогенный шок	32 (78%)	10 (77%)	6 (55%)	9 (100%) ^α	7 (88%)
Разрыв миокарда	6 (15%)	2 (15%)	4 (36%)	0 ^α	0*
Аритмогенный шок (ФЖ)	3 (7%)	1 (4%)	1 (9%)	0	1(12,5%)

Примечания

1 Данные представлены в количественном и процентном выражении или в виде среднего ± стандартное отклонение

2 Достоверность различия показателей оценивалась с помощью критерия Краскела-Уоллиса и медианного теста; * $p < 0,05$ - различие между второй и четвертой группой; ^α $p < 0,05$ - различие между второй и третьей группой; ^β $p < 0,05$ - различие между первой и второй группой; ^γ $p < 0,05$ - отличие от других групп; ^δ $p < 0,05$ - различие между первой и третьей группой; ^ε $p < 0,05$ - различие между первой и четвертой группой

3 ИМ, инфаркт миокарда; ИМпST, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбпST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИБС, ишемическая болезнь сердца; ССЗ, сердечнососудистые заболевания; ХСН, хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких; ЖКБ, желчнокаменная болезнь; ОНМК, острое нарушение мозгового кровообращения; АД, артериальное давление; ЧСС, частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ, фракция выброса левого желудочка; ЧКВ, чрескожное вмешательство; ЛКА, левая коронарная артерия; ПНА, передняя нисходящая артерия; ОА, огибающая артерия; ПКА, правая коронарная артерия; ИАПФ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ОСН, острая сердечная недостаточность; ФЖ, фибрилляция желудочков

Мы не выявили статистически значимых различий в количестве CD68 + и stabilin-1 + макрофагов в инфарктной зоне между первой и второй группами (таблица 1.4). Количество CD68 + и stabilin-1 + макрофагов в зоне инфаркта значительно увеличивалось и достигало своего пика на 4-10-й день инфаркта. Значимые различия сохранялись между 1-й и 4-й группами и между 2-й и 4-й группами.

В периинфарктной области количество CD68 + макрофагов увеличивалось на высоте воспалительной фазы (24-72 часов после инфаркта миокарда; $p_{1-2} = 0,024$), достигало своего пика в течение репаративной фазы на 4-10-й дни после инфаркта миокарда ($p_{1-3} = 0,009$), и не снижалось

в позднюю фазу. В то время как количество stabilin-1+ макрофагов не изменялось в течение воспалительной фазы, выявлено их увеличение в регенеративной фазе ($p_{1-2} = 0,02$; $p_{1-3} = 0,02$) с последующим незначимым снижением к 10 –му дню инфаркта миокарда.

Кроме того, мы наблюдали увеличение числа CD68 + ($p_{1-3} = 0,04$) и stabilin-1 + макрофагов ($p_{2-3} = 0,038$) в неинфарктных областях на 4-10-й день после инфаркта миокарда.

Таблица 1.4 – Динамика содержания CD68 и stabilin-1 позитивных макрофагов в ткани сердца во время регенерации при инфаркте миокарда

Показатели	Группа 1 n=13	Группа 2 n=11	Группа 3 n=9	Группа 4 n=8
CD68+ макрофаги в зоне ИМ	102,69±112,38	154,90±210,73 ^γ	505,78±417,43 ^α	465,50±247,48 ^{βδ}
Stabilin-1+ макрофаги в зоне ИМ	4,31±10,77	1,0±2,49	232,0±253,87 ^{αγ}	236,0±254,85 ^{βδ}
CD68+ макрофаги в периинфарктной зоне	58,92±52,96	95,0±64,16*	179,89±110,20 ^α	158,25±97,73 ^β
Stabilin-1+ макрофаги в периинфарктной зоне	2,38±4,21	0,64±0,81	51,11±56,05 ^α	40,38±40,83 ^{βδ}
CD68+ макрофаги в неинфарктной зоне	60,84±53,26	65,45±35,17	127,89±83,03 ^α	88,17±36,92
Stabilin-1+ макрофаги в неинфарктной зоне	2,54±4,89	1,63±2,91	17,0±21,77 ^γ	6,0±9,36

Примечания

1 Данные представлены в виде M±SD

2 Достоверность различий определена по критериям Краскела-Уоллиса. * $p < 0,05$ различия между 1-й и 2-й группой; α - $p < 0,05$ – между 1-й и 3-й группой; β - $p < 0,05$ – различия между 1-й и 4-й группой; γ $p < 0,05$ – различия между 2-й и 3-й группой; δ - $p < 0,05$ – различия между 2-й и 4-й группой

Таким образом, мы оценили временную динамику CD68 + и stabilin-1 + макрофагов в процессе восстановительной регенерации после инфаркта миокарда, посредством трансляции основных результатов исследований по изучению множества фенотипов макрофагов в область клинического знания. Мы не наблюдали двухфазную реакцию макрофагов после острого инфаркта миокарда, подобную описанным ранее мышинным моделям. Кроме того, подтвердилась гипотеза о возможности использования stabilin-1 рецептора в качестве диагностики M2 макрофагов у больных инфарктом миокарда. Наше исследование еще раз доказывает перспективы изучения функций и свойств моноцитов/макрофагов в клинических условиях для получения новых знаний и их

использования в клинической медицине.

По подзадаче 1.3. первого раздела (блок 1) продолжается набор материала и клинико-инструментально-морфологическое сопоставление. Окончательные результаты работы ожидаются в 2019 году.

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

2.1 Сопряженность β -адренореактивности мембран эритроцитов периферической крови с общей адренореактивностью организма у больных ХСН тяжелых функциональных классов до и после коррекции вегетативного статуса

2.1.1 Изменение показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов у больных ХСН тяжелых функциональных классов до и после коррекции вегетативного статуса методом аурикулоakupунктуры

Важным патогенетическим звеном развития и прогрессирования многих ССЗ, включая ХСН и нарушения ритма сердца, является вегетативный дисбаланс [21, 22]. По современным представлениям ремоделирование сердца и, в частности, левого желудочка (ЛЖ) рассматривается как общий патологический процесс, характерный для хронической сердечной недостаточности различной этиологии [23, 24]. В последние годы возрос интерес к нейрогуморальной модели развития ХСН [25-28]. Считается, что в патогенезе хронической сердечной недостаточности гиперактивация симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) нейрогормональной регуляции играет ключевую роль, определяя реорганизацию сердца как органа, и запускает изменения миокарда на клеточном уровне [29-32].

По мнению большинства исследователей, активация САС является экстренным механизмом повышения сократимости миокарда [33]. Увеличение симпатических влияний на сердце сопровождается активацией всех метаболических процессов в миокарде. Укорочение диастолы, обусловленное тахикардией, повышает риск развития коронарной недостаточности, поскольку именно в фазу диастолы осуществляется кровоснабжение миокарда. Формируется повышенная потребность миокарда в кислороде и энергии при снижении их доставки [34]. Повышение активности САС и РААС способствует росту активности других нейрогормонов и медиаторов.

Одна из первых работ по стимуляции блуждающего нерва при СН была опубликовано в 2004 году Li et al. [35]. Для объяснения положительных эффектов стимуляции блуждающего нерва выдвигаются несколько механизмов [36]. Предполагается, что вагусная стимуляция способствует улучшению баланса автономной нервной системы. Zang Y. et al. (2009) показали, что стимуляция блуждающего нерва улучшит автономную регуляцию сердечной деятельности, приводит к повышению вариабельности сердечного ритма, барорефлекторной чувствительности и снижению

уровня норадреналина [36]. Также предполагается, что вагусная стимуляция оказывает ингибирующее влияние на РААС [37]. Таким образом, согласно данным литературы, представляется перспективным направление по изучению немедикаментозной коррекции гиперсимпатикотонии при ХСН.

Симпатоадреналовая система обеспечивает в организме важные регуляторные функции, в значительной мере определяя тонус гладкой мускулатуры, интенсивность углеводного обмена, катаболизма белков, окислительных процессов и гормональную активность некоторых эндокринных желез [31]. Её гиперактивация является значимым патофизиологическим фактором, определяющим хронический характер сердечной недостаточности ишемического генеза, и предиктором развития нарушений сердечного ритма [38-40]. Важным эффекторным звеном симпатоадреналовой системы являются адренорецепторы, их функциональное состояние в значительной мере определяет влияние всей этой системы на сердце и сосуды [41]. При этом концентрация катехоламинов в плазме крови лишь относительно характеризует активность адренорецепторов и симпатоадреналовой системы. Показано, что выраженность физиологического эффекта катехоламинов определяется рядом факторов: освобождением их из синаптических нервных окончаний и мозгового вещества надпочечников, нейрональным и экстранейрональным обратным захватом, экскрецией, связыванием с тканевыми адренорецепторами, что в свою очередь зависит от плотности последних и степени их сродства к катехоламинам плазмы [42]. Адренорецепторы эффекторных клеток являются сложными структурными образованиями гликопротеинов мембран, при взаимодействии с которыми катехоламины влияют на внутриклеточные регуляторные каскады, контролирующие протекание многих биохимических процессов [43].

Исследования последних 30 лет позволили выделить и описать $\alpha_{1,2}$ - и $\beta_{1,2}$ -адренорецепторы, из которых α_2 и β_2 присутствуют на мембранах клеток крови, в том числе на мембране эритроцита [44]. Адренорецепторы представляют специфический, но не стабильный компонент клеточной мембраны. По данным зарубежных и отечественных авторов большинство исследований в этом направлении подтверждают основную гипотезу: в условиях длительной или сильной стимуляции катехоламинами снижается количество рецепторов на мембране и меняется их функциональное состояние — проявление общебиологического явления десенситизации клеточной мембраны [45, 45]. Данное обстоятельство отражает единый принцип работы нейроэндокринной системы — принцип «обратной связи»: чем выше уровень катехоламинов в крови, тем меньше рецепторов на мембранах клеток [47]. В литературе показана однонаправленность изменений адренореактивных свойств различных тканей организма (мембранных и клеточных структур под действием катехоламинов) и эритроцитов [21]. Данные обстоятельства послужили основанием

предположить, что бета-адренореактивность мембраны эритроцитов (β -АРМ) может являться системным показателем адренореактивности организма.

По данным ряда авторов, адреномиметики и адреноблокаторы, связываясь с бета-адренорецепторами эритроцитов человека, изменяют агрегационную способность эритроцитов и степень гипоосмотического гемолиза [48]. Стимулирующее действие катехоламинов на β -адренорецепторы запускает сложный каскад внутриклеточных сигнальных систем, включающий G-белки и циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ) [43]. В процессе филогенеза эритроциты приобрели возможность реализовывать адренергическую регуляцию через Na^+/H^+ -обмен в клетке, минуя систему G-белок-аденилатциклаза. Так, установлено, что фактор регуляции Na^+/H^+ -обмена (Na^+/H^+ - exchanger regulatory factor type 3-NHERF) связан с цитоплазматическими карбоксильными концами β_2 -адренорецептора [49]. При активации или блокаде β -адренорецепторов такая связь может обеспечивать мгновенную функциональную перестройку ионообменных механизмов клетки без участия системы G-белок-аденилатциклаза. Вместе с тем показано, что в мембранах эритроцитов человека присутствуют β -адренергические рецепторы, активирующие систему G-белок-гуанилатциклаза и влияющие через цГМФ на функциональное состояние мембран эритроцитов, синтез белков и гемоглобина [46].

Длительная или сильная стимуляция катехоламинами может изменять количество и функциональное состояние адренорецепторов. Процесс такой десенситизации имеет несколько стадий. В начальной стадии происходит разобщение рецептора с комплексом G-белок-аденилатциклаза без уменьшения количества адренорецепторов. В последующем возможно уменьшение (интернализация, секвестрация) присутствия адренорецепторов на поверхности мембраны. Как правило, это изменение является обратимым и определяется продолжительностью действия адреномиметика [41]. Согласно существующим представлениям, скорость десенситизации и ресенситизации адренорецепторов сопоставима с продолжительностью воздействия стрессорного фактора и вызванной им активацией симпатoadреналовой системы [50, 51]. Таким образом, 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.

В связи с этим целью данного фрагмента нашего исследования было изучение изменения показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов у больных ХСН тяжелых функциональных классов до и после коррекции вегетативного статуса методом аурикулоакупунктуры.

Материалы и методы

Набор пациентов для оценки возможности использовать β -адренореактивность мембран эритроцитов как отражение общей адренореактивности организма больных ХСН тяжелых функциональных классов проводился на базе отделения хронической ишемической болезни сердца и атеросклероза НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В настоящее время, в исследование включено 7 пациентов с ХСН, III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Диагноз ХСН выставлялся согласно национальным рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН на основании жалоб, анамнеза, клинических данных, объективных и инструментальных методов исследования. Стадия ХСН оценивалась согласно классификации стадий ХСН Стражеско-Василенко. ФК ХСН — на основании теста 6-минутной ходьбы.

Критериями включения служили:

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

Критерии исключения из исследования:

1. Клапанная болезнь сердца.
2. Тяжелые сопутствующие заболевания, сопровождающиеся почечной, печеночной недостаточностью, тяжелые расстройства щитовидной железы, острые заболеваниями желудочно-кишечного тракта, органов дыхания;
3. Нежелание пациента продолжать лечение;
4. Наличие онкологических заболеваний;
5. Сосудистые катастрофы;
6. Отказ пациента от участия в исследовании или его нежелание продолжать наблюдение.

В исследование включено 7 пациентов (6 мужчин и 1 женщина) в возрасте от 45 до 65 лет, их состояние сохранялось стабильным на протяжении 1 месяца на фоне постоянной, оптимально подобранной терапии. В настоящий момент формирование выборки продолжается.

Комплекс клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования включал проведение теста 6-минутной ходьбы, ЭхоКГ, забор проб крови для определения: провоспалительных цитокинов и натрийуретических пептидов, а также β -адренергической

активности мембран эритроцитов. Все исследования были выполнены до и через сутки после курса электроимпульсных воздействий.

Эхокардиографию выполняли на ультразвуковых системах VIVID 7 Dimension (GE, Healthcare) и VIVID 9 с использованием матричного секторного фазированного датчика M4S (1,5-4,3 MHz). Во время ЭхоКГ регистрировались ЭКГ и АД с помощью автоматической системы Bosotron-2 (фирмы “Bosch+Sohn”, Германия).

Определение β -адренергической активности мембран эритроцитов оценивали по изменению осморезистентности эритроцитов в пробах крови объемом 2 мл, взятых у пациентов утром натощак в пластиковую пробирку с K_2 ЭДТА. 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.

При проведении *Аурикулярной Электрической Вагусной Стимуляции* (АЭВС) использовали устройство для электрической стимуляции чувствительных окончаний блуждающего нерва (патент на изобретение № 2327492 от 27 июня 2008 г). Стимуляцию проводили курсом электроимпульсных воздействий (15 дней по одному сеансу в день) 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 сеанс - 5 мин. при силе тока 0,05 мА; 4 и 5 сеанс – 10 мин. при силе тока 0,08 мА; 6 и 7 сеансы – 15 мин. при силе тока 0,1 мА; 7-9 сеансы – 20 мин. при силе тока 0,12 мА; последние 10-15 сеансы продолжались 30 мин. при силе тока 0,15 мА.

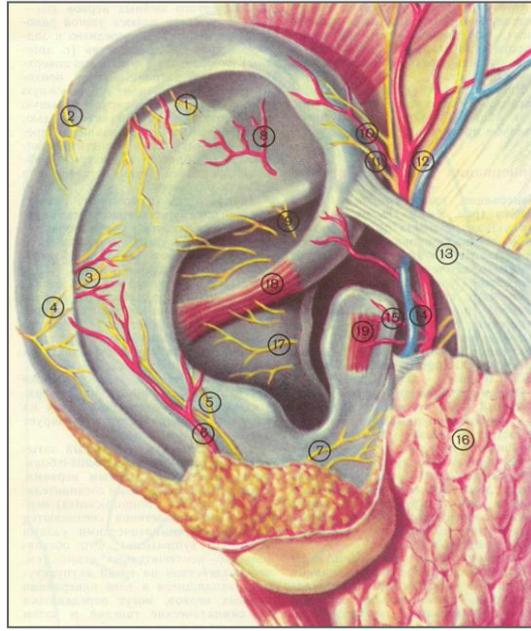
Статистическая обработка результатов исследований

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica (Ver.10.0) (StatSoft Inc.) и SPSS.

Для описания количественных признаков объем выборки проверяли на нормальность распределения. В случае нормального распределения, данные представляли в виде $M \pm SD$, где M - среднее значение, а SD - стандартное отклонение. При ненормальном распределении признака указывали медиану, нижний и верхний квартили.



А.



Б.

Рисунок 2.1 – Зона стимуляции на внутренней поверхности ушной раковины.

Проверку на нормальность распределения проводили по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. Значимость межгрупповых различий количественных признаков, в случае нормального распределения переменных, определяли с помощью параметрического критерия Стьюдента. В случае отсутствия нормального распределения, или в случае маленькой выборки, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона для оценки показателей в динамике.

Для выявления корреляционных связей пользовались корреляционным и регрессионным анализом. При нормальном распределении показателей и линейной зависимости использовали параметрический корреляционный анализ Пирсона. При нелинейной зависимости признаков или при их ненормальном распределении - непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Статистическую значимость оценивали по критерию Стьюдента.

Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Результаты этого блока исследований представлены в таблице 2.1. Согласно полученным данным, сразу после окончания курса аурикулярной электровагусной стимуляции чувствительных окончаний блуждающего нерва регистрируется значительное изменение бета-адренореактивности эритроцитарных мембран. Согласно существующим представлениям о природе этого показателя, можно говорить о снижении в межклеточной среде лигандов, а значит и активности симпатической составляющей вегетативной нервной системы.

Таблица 2.1 – β -адренореактивность у пациентов с сердечной недостаточностью до и после проведения аурикулярной стимуляции

Срок проведения исследования	β -адренореактивность (усл.ед.), Me (Q1;Q3)
Исходно (n=7)	47,03 (28,26; 78,63)
По окончании курса (n=7)	36,25 (26,45; 65,58)
	p=0,023

Примечание – p - уровень статистической значимости различий между значениями показателя до и после курса акупунктуры исходным; n - количество обследованных пациентов; Me – медиана; Q1-нижний и Q3 – верхний квартили

Представленные в таблице данные отражают средний показатель β -АРМв общей выборке из 7 пациентов с высоким функциональным классом сердечной недостаточности. Индивидуальный анализ показателя β -АРМ дает основание говорить о возможности, при формировании достаточно представительной выборки, распределить всех пациентов на две подгруппы. В настоящий момент, из семи пациентов в первую подгруппу можно отнести двух пациентов, у которых значения β -АРМ в исходном состоянии незначительно превышали верхнее значение нормы (в 1,3 раза). После проведения курса аурикулярной стимуляции снижение показателя у этих пациентов также было незначительным, в среднем на 6% относительно исходного уровня. Во второй подгруппе исходные значения β -АРМ были значительно выше и превышали верхнюю границу нормы в 2,2-4,6 раза. По окончании курса аурикулярной стимуляции показатель в среднем снижался на 21,5% относительно исходных значений. Полученные данные свидетельствуют о том, что значительная десенситизация β -адренорецепторов отмечается не у всех пациентов с ХСН. Может оказаться, что курсовое воздействие на парасимпатические окончания оказывает более выраженный эффект у пациентов с высокими значениями β -АРМ.

Таки образом, получены новые данные о том, что немедикаментозная коррекция вегетативного статуса у больных ХСН сопровождается изменением β -адренореактивности мембран эритроцитов периферической крови. Важными и перспективными для использования в кардиологии являются данные о том, что контроль за изменением показателя β -АР мембран эритроцитов периферической крови больных ХСН позволяет оценивать реакцию ядер блуждающего нерва на немедикаментозные воздействия. Исследования в данном направлении активно продолжаются.

2.2. Гуморальные и клеточные маркеры вегетативного дисбаланса миокарда и их диагностическая значимость при хирургическом лечении нарушений ритма сердца

2.2.1 Взаимосвязь функции клеток-водителей ритма с локальным симпатическим тонусом миокарда

Автономная нервная система играет важную роль в модуляции нормальной сердечной электрофизиологии. Это достигается с помощью сложной сети пред- и постганглионарных симпатических и парасимпатических волокон, синапсы которых имеются на внешних и внутренних сердечных ганглиях, и в конечном счете, непосредственно иннервируют кардиомиоциты [52]. Изменения вегетативного тонуса могут вызвать изменения электрофизиологических свойств в отдельных клетках, которые могут проявляться клинически несколькими путями, начиная от изменений в частоте сердечных сокращений и заканчивая изменением сердечного ритма. Клетки, формирующие синусно-предсердный узел сердца, также служат мишенью симпатического дисбаланса, играя ключевую роль в генезе фибрилляции предсердий (ФП) [52, 54, 51, 55]. Поиск взаимосвязей между вегетативным тонусом и элементами проводящей системы сердца сопровождается все большим увеличением доказательной базы по ключевой роли вегетативных ганглиев и симпатических нервов в патогенезе фибрилляции предсердий [52].

Однако точных неинвазивных методов оценки СНС сердца не существует. Все имеющиеся на сегодняшний день методы оценки степени активности вегетативной нервной системы имеют ограничения, не являются взаимозаменяемыми и включают определение выброса норадреналина, микронейрографию, радиоизотопные методики, анализ частоты сердечных сокращений и артериального давления (вариабельности сердечного ритма, чувствительности барорецепторов, турбулентность сердечного ритма) и лабораторного измерения концентрации адреналина и норадреналина в плазме крови [56, 57]. Перспективным способом оценки симпатического тонуса сердца может быть сцинтиграфия миокарда с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МИБГ) [58, 59], во время которой оценивается общая симпатическая активность по соотношению «сердце/средостение» («С/Ср»), скорость вымывания индикатора, и регионарная симпатическая активность по дефекту накопления радиофармпрепарата.

При инвазивном лечении ФП с помощью радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» наиболее важными «конечными точками» являются восстановление синусового ритма достаточной частоты (4 по шкале Santa Cruz [60]), а также предотвращение пароксизмов наджелудочковых тахикардий и дисфункции синусового узла в раннем послеоперационном периоде. При этом наиболее опасной является дисфункция синусового узла, которая может привести к асистолии и потребует проведения временной ЭКС в течение длительного времени, чаще всего заканчивающейся имплантацией постоянного искусственного водителя ритма. Таким

образом, предотвращение развития жизнеугрожающих аритмий путем своевременной диагностики скрытой дисфункции синусового узла на фоне ФП является очень важной задачей. Однако методы диагностики дисфункции синусового узла на фоне ФП практически отсутствуют. В настоящее время отбор пациентов для хирургического лечения длительно персистирующей ФП характеризуется тем, что пациенту интраоперационно выполняют чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца и при отсутствии тромбоза полостей сердца производят электроимпульсную кардиоверсию. В случае восстановления синусового ритма, выполняют эпикардальное электрофизиологическое исследование и при значениях времени восстановления функции синусового узла не более 1500 мс, скорректированного времени восстановления функции синусового узла не более 900 мс, точки Венкебаха не менее 90, прогнозируют восстановление синусового ритма достаточной частоты после хирургического лечения фибрилляции предсердий [61]. Метод интраоперационной оценки функции «молчащего» синусового узла достаточно трудоемок и применим лишь во время открытого вмешательства на сердце [61].

Поэтому целью нашего исследования явилась разработка малоинвазивного метода диагностики дисфункции синусового узла у пациентов с длительной персистенцией ФП на основе изучения локального симпатического тонуса сердца с выделением предикторов сохранения нормальной его функции после оперативного лечения ФП.

Материал и методы

Определение гуморальных и клеточных маркеров вегетативного дисбаланса миокарда и их возможной диагностической значимости при хирургическом лечении нарушений ритма сердца проводилось на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В исследование включено 15 пациентов с пороками митрального клапана и длительно персистирующей фибрилляцией предсердий.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Длительность персистенции ФП не менее 1 года.
2. Хирургическое лечение порока митрального клапана и фибрилляции предсердий.
3. Возраст более 18 лет.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Клинически значимое поражение паренхиматозных органов (полиорганная недостаточность).
2. Повторное вмешательство на сердце.

За 7 дней до операции пациенту отменяли все препараты, оказывающие влияние на симпатический тонус сердца. До операции всем больным выполняли оценку симпатического тонуса

сердца с помощью сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МИБГ). Затем пациентам с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий, которым наряду с операцией на митральном клапане планировали выполнение радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» с воздействием на постганглионарные нервные сплетения, определяли сохранность функции синусового узла. В качестве референсного метода для оценки функции синусового узла использовали интраоперационное электрофизиологическое исследование. После чреспищеводной ЭхоКГ для исключения внутрисердечного тромбоза, электроимпульсной терапией пациенту восстанавливали синусовый ритм и оценивали функцию синусового узла. При сохраненной функции синусового узла пациента распределяли в группу на хирургическое лечение фибрилляции предсердий. При дисфункции синусового узла хирургическое лечение фибрилляции предсердий не проводили. Интраоперационно после подключения искусственного кровообращения устанавливали катетеры в восходящую аорту и коронарный синус, из которых выполняли взятие проб крови. В пробах оценивали содержание норадреналина, метанефрина и норметанефрина. Для количественного определения норадреналина в плазме крови использовали набор Noradrenalin ELISA (фирма IBL, Гамбург, Германия). Данный набор основан на твердофазном иммуноферментном анализе с использованием «сэндвич»-метода. Антиген иммобилизован на поверхности лунок планшета (твердой фазе). Экстрагированные калибраторы, контроли и исследуемые образцы, а также иммобилизованный на твердой фазе аналит конкурируют за ограниченное число центров связывания специфичных антител. Когда система достигает равновесия, не связавшийся антиген и несвязавшиеся комплексы антиген-антитело удаляют промывкой. Связавшиеся антитела выявляют конъюгатом антикроличьих IgG с пероксидазой. Интенсивность реакции измеряют при длине волны 450 нм. Количественное содержание аналита в образцах вычисляется по стандартной кривой, построенной по калибраторам с известной концентрацией.

Статистическая обработка результатов исследований

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica (Ver.10.0) (StatSoft Inc.) и SPSS.

Для описания количественных признаков объем выборки проверяли на нормальность распределения. В случае нормального распределения, данные представляли в виде $M \pm SD$, где M - среднее значение, а SD - стандартное отклонение. При ненормальном распределении признака указывали медиану, нижний и верхний квартили. Проверку на нормальность распределения проводили по критерию согласия Колмогорова-Смирнова.

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

Для выявления корреляционных связей пользовались корреляционным и регрессионным анализом. При нормальном распределении показателей и линейной зависимости использовали параметрический корреляционный анализ Пирсона. При нелинейной зависимости признаков или при их ненормальном распределении - непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Статистическую значимость оценивали по критерию Стьюдента.

Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

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

Результаты

Результаты радиоизотопного и электрофизиологического исследований, а также определения симпатических медиаторов в крови, притекающей и оттекающей от сердца, представлены в таблице 2.2. При определении электрофизиологических показателей функции синусового узла по референтной методике определяется нормальная его функция, которая коррелирует с содержанием в крови, оттекающей от сердца норадреналина (-0,64) и норметанефрина (-0,67) ($p < 0,05$).

Пороговыми значениями для верификации сохранного синусового узла явились: для норадреналина в коронарном синусе более 819,9 пг/мл, метанефрина в восходящей аорте – более 18,83 пг/мл, норметанефрина в восходящей аорте – более 15,27 пг/мл. При этом ROC-анализ показал площадь под кривой для норадреналина 0,8, для метанефрина 0,8, для норметанефрина 0,82, что говорит о хорошем качестве модели. Корреляционных связей функции синусового узла с фармакодинамикой ^{123}I -метайодбензилгуанидина выявлено не было.

При этом чувствительность данной диагностической модели составила для норадреналина в коронарном синусе 56% при специфичности 94%. Чувствительность метанефринового и норметанефринового тестов была ниже (36% и 19% соответственно) при достаточно высокой специфичности (более 95%) для обоих показателей (рисунок 2.2).

Таблица 2.2 – Результаты радиоизотопного, электрофизиологического исследований

Показатель	Этап	M±SD	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Норадrenalин КС (пг/мл)	до лечения	860,8±223,2	625,0	1022,1
	после лечения	795,1±226,3 *	630,7	900,4
Норадrenalин ВА (пг/мл)	до лечения	1154,1±1518,0	657,9	852,5
	после лечения	789,1±221,2	667,3	926,1
NT-proBNP КС (пг/мл)	до лечения	466,0±235,3	330,1	562,0
	после лечения	407,7±165,0	263,0	458,3
NT-proBNP ВА (пг/мл)	до лечения	407,2±197,7	298,3	473,1
	после лечения	395,7±165,7	251,1	454,3
Метанефрин КС (пг/мл)	до лечения	37,3±49,4	8,9	27,0
	после лечения	14,9±14,0	5,0	19,7
Метанефрин в ВА (пг/мл)	до лечения	76,1±113,6	14,6	47,5
	после лечения	47,1±96,1	6,7	30,6
Норметанефрин в ВА (пг/мл)	до лечения	39,2±37,1	8,6	46,4
	после лечения	67,3±98,8	13,4	48,3
Норметанефрин в КС (пг/мл)	до лечения	39,3±23,9	19,8	51,3
	после лечения	33,4±20,5	20,4	50,8
WR	до лечения	25,0±30,5	10,6	41,1
	после лечения	28,2±31,1 *	24,0	52,0
H/Me	до лечения	1,9±0,3	1,6	2,0
	после лечения	1,6±0,2	1,5	1,6
H/Md	до лечения	1,7±0,3	1,6	1,9
	после лечения	1,5±0,2	1,4	1,6
ВВФСУ	до лечения	970,0±225,6	810,0	1131,0
	после лечения	1039,7±270,8	792,0	1270,0
КВВФСУ	до лечения	190,3±87,7	98,0	256,0
	после лечения	260,4±121,6 *	186,0	314,0
Точка Венкебаха	до лечения	163,8±24,7	150,0	180,0
	после лечения	134,6±23,3	120,0	150,0
SRS	до лечения	16,5±13,1	7,0	22,0
	после лечения	31,6±11,6	25,0	35,0

Примечание – M – среднее значение; SD - стандартное отклонение; КС – коронарный синус; ВА - восходящая аорта; NT-proBNP – натрийуретический пептид, фракция BRAIN; WR1 – скорость вымывания радиофармпрепарата до операции; H/Me – коэффициент «сердце-средостение» ранний; H/Md - коэффициент «сердце-средостение» отсроченный; SRS – дефект накопления радиофармпрепарата; ВВФСУ – время восстановления функции синусового узла; КВВФСУ – скорректированное время восстановления функции синусового узла; *- статистически значимое различие для попарных зависимых выборок

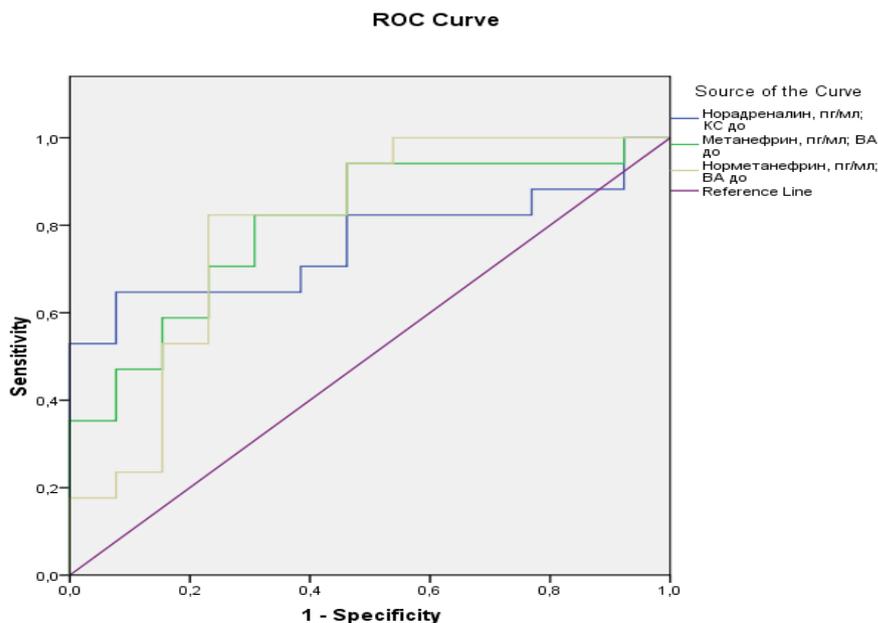


Рисунок 2.2 – Результаты ROC – анализа содержания симпатических медиаторов в коронарном русле.

В результате исследования удалось:

- провести до- или интраоперационное определение симпатического тонуса сердца, позволяющее прогнозировать эффективность хирургического лечения фибрилляции предсердий.
- освободить пациента от лучевой нагрузки при проведении сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ
- освободить пациентов в послеоперационном периоде от необходимости проведения ЭКС и антиаритмической терапии.
- Исследование в данном направлении продолжается.

Заключение

Выполненные исследования показали, что вегетативный дисбаланс может являться мишенью для медикаментозного, немедикаментозного воздействия, а его изменение может отражать эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Так, показатель β - адренореактивности эритроцитарных мембран принципиально может быть использован в качестве маркера изменения напряженности адренергической системы при проведении курса аурикулярного электрического воздействия у пациентов, страдающих ХСН.

Анализ полученных результатов позволяет считать, что оценка симпатического тонуса сердца у кардиохирургических больных может быть эффективна для диагностики дисфункции синусового узла. При этом наиболее чувствительными показателями является содержание норадреналина в коронарном синусе и метанефрина и норметанефрина в восходящей аорте до вмешательства. Пороговыми значениями явились: для норадреналина в коронарном синусе более 819,9 пг/мл, метанефрина в восходящей аорте – более 18,83 пг/мл, норметанефрина в восходящей аорте – более 15,27 пг/мл. При этом ROC-анализ показал площадь под кривой для норадреналина 0,8, для метанефрина 0,8, для норметанефрина 0,82, что говорит о хорошем качестве модели. Определены пороговые значения содержания медиаторов, которые могут указывать на дисфункцию синусового узла с чувствительностью и специфичностью до 56% и 95%, соответственно.

Выводы

1. Изменения показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов периферической крови больных хронической сердечной недостаточностью наступают уже через сутки после проведение курса аурикулярного электрического воздействия на ядра блуждающего нерва.
2. Пороговые значения концентрация норадреналина в коронарном синусе более 819,9 пг/мл, концентрация метанефрина в восходящей аорте – более 18,83 пг/мл, концентрация норметанефрина в восходящей аорте – более 15,27 пг/мл с суммарной чувствительностью до 56% и специфичностью до 95% отражают функциональное состояние «молчащего» синусового узла.

Блок 1. Раздел 3. Кардиогенетика

3. Определение молекулярно-генетических механизмов развития и прогрессирования ХСН и нарушений ритма сердца у лиц разных возрастных групп

3.1 Молекулярно-генетические механизмы развития и прогрессирования ХСН. Влияние растворимого Fas-лиганда и полиморфизма гена апоптотического протеина p53 на риск развития ремоделирования миокарда, тяжести течения и исходы хронической сердечной недостаточности

Активные меры, предпринимаемые по устранению или уменьшению влияния факторов риска, способствовали снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) [62]. Однако у всё большего числа выживших больных ИБС в более позднем периоде развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая является грозным осложнением большинства болезней сердца, отягощающим их течение и прогноз [63-65]. Современная концепция патогенеза ишемической ХСН аккумулирует в себе несколько взаимодополняющих теорий, поскольку единой, даже вполне логичной концепцией все нарушения и, тем более, решить все проблемы терапии, оказывая влияние на единственный механизм развития и прогрессирования, не существует [66].

Современной кардиологией феномен ишемического ремоделирования миокарда рассматривается как сложный многоступенчатый процесс изменения структурно-геометрических характеристик левого желудочка, проявляющийся в виде гипертрофии и дилатации камер сердца, приводящий к развитию систолической и диастолической дисфункции и ухудшающий качество жизни и выживаемость пациентов [63]. Ремоделирование миокарда предшествует клинической манифестации ХСН и сопровождает ее. В основе процесса ишемического ремоделирования миокарда лежат три ключевых механизма: фиброз, гипертрофия и гибель кардиомиоцитов [67]. В свете существующих представлений гибель кардиомиоцитов может осуществляться двумя путями - некроз и апоптоз (программированная клеточная гибель) [67-71]. Длительное время считалось, что для клеток, имеющих терминальную дифференцировку, к которым относятся и кардиомиоциты, программированная гибель клеток не является характерной. Однако при кардиомиопатиях, гипертрофии миокарда и, особенно, ХСН различной этиологии происходит прогрессивное снижение сократительной способности ЛЖ. При этом часто этот процесс может протекать в отсутствие каких-либо признаков ишемии миокарда. Установлена достоверная взаимосвязь основных гемодинамических показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функцию сердца, от числа кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу [72]. Многие исследователи признают ведущую роль апоптоза в реализации структурных изменений миокарда в результате потери массы мышечных клеток на поздних этапах декомпенсации ЛЖ, отмечая прямую

взаимосвязь между тяжестью ХСН и количеством погибших кардиомиоцитов [73-76]. Уровень апоптоза во многом определяет вариант ремоделирования миокарда и, в конечном итоге, темп прогрессирования ХСН [77].

Гибель клеток механизмом апоптоза происходит при уменьшении кровоснабжения органа, развитие которого зависит от многих факторов, включая нарушение обмена липидов, гомеостаз кальция и продукцию и инактивацию активных форм кислорода (АФК) [78]. Эти факторы способны вызвать появление "сигнала смерти", приводящего к апоптотической гибели кардиомиоцитов и, как следствие, к сердечной недостаточности. Нарушение баланса регуляторных белков и активация эффекторных апоптотических механизмов в миокарде пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы приводят к потере сократительных (рабочих) кардиомиоцитов, их дислокации и «соскальзыванию» друг относительно друга, что сопровождается непосредственным формированием прогностически неблагоприятного эксцентрического варианта гипертрофии миокарда либо переходом от адаптивного концентрического типа ремоделирования к дизадаптивному. Активность апоптоза во многом определяет вариант ремоделирования миокарда и, в конечном итоге, скорость прогрессирования ХСН. Поэтому в качестве рабочей гипотезы, объясняющей механизм развития ишемической ХСН, также был предложен апоптоз кардиомиоцитов [67,79]. В ряде работ показана ответственность апоптоза за гибель клеток-эффекторов воспаления в интерстиции зоны инфаркта, элиминацию кардиомиоцитов в отдаленном периоде ИМ и участие программируемой гибели клеток в патогенезе атеросклероза [79].

В запуске апоптоза кардиомиоцитов при ацидозе может быть задействовано несколько ключевых механизмов: активация проапоптотических представителей суперсемейства bcl-2 (bcl-2 и bax), перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} , обусловленная сочетанной активностью Na^+/H^+ - и Na^+/Ca^{2+} -обменников, приводящая в итоге к активации Ca^{2+} -зависимых ферментных систем эффекторной стадии апоптоза, а также активация протеинкиназных систем сигнальной трансдукции (JNK, p38, протеинкиназа C).

При хронической ишемии миокарда апоптоз кардиомиоцитов может запускаться по внешнему (рецепторному) пути за счет связывания растворимого лиганда с соответствующим рецептором на поверхности клетки.

Fas-лиганд. Fas-лиганд (Fas-L, лиганд к Fas/APO-1) является трансмембранным белком, относящимся к семейству фактора некроза опухоли (ФНО) [80, 81], и вырабатывается преимущественно активированными Т-лимфоцитами [81]. После связывания лигандов данного семейства с соответствующим рецептором (цитокина ФНО- α с рецептором ФНО, Fas-L с рецептором) происходит запуск каскада последовательных реакций, приводящих в итоге к активации апоптоза и гибели клетки. Основанием для этого может являться как повышение

содержания проапоптических лигандов (Fas-L, ФНО- α) в плазме крови, так и повышение количества рецепторов к соответствующим факторам на мембране кардиомиоцитов [82-86,87].

Согласно существующим представлениям, при ХСН апоптоз ассоциируется с повышенной экспрессией рецепторов Fas/APO-1 и индуцируется гипоксией, реперфузией, провоспалительными цитокинами, нейрогормонами [88]. Так, существуют данные о том что, рост экспрессии рецепторов (Fas/APO-1) в Т-лимфоцитах больных с ХСН сопровождается повышением их индекс апоптоза [66]. Показано, что активация молекулярных механизмов программируемой гибели клеток у больных миокардитом и симптомами СН ассоциировалась с увеличением уровня Fas-L в сыворотке крови [89]. Показано, что концентрация растворимой формы Fas/APO-1 (sFas/APO-1) повышается в сыворотке крови больных ХСН в результате депонирования внеклеточного домена специфического рецептора [90].

Считается, что уровень sFas/APO-1 у больных с ХСН зависит от степени активности нейрогуморальных систем и соответствует клиническому состоянию пациентов. Высказаны предположения о том, что sFas/APO-1 могут блокировать процессы апоптоза посредством блокирования связывания рецептора Fas/APO-1 с его специфическим лигандом, который, вероятно, и является сигнальной молекулой апоптоза [91]. По мере прогрессирования ХСН исчерпывается адаптивный механизм ограничения влияния индукторов на рецепторы Fas/APO-1, что приводит к усилению цитотоксического влияния ФНО- α и sFas/APO-1, а также к активации альтернативных путей реализации программы клеточной гибели.

В настоящее время известно значительное число генов апоптоза, продукты которых способны как сокращать продолжительность жизни кардиомиоцитов, так и оказывать защитное действие (антиапоптотические гены). Не исключено, что нарушение равновесия между ними может быть 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 развитием ХСН только начинается.

Белок p53. В частности, установлено, что белок p53 является фактором транскрипции и индуцирует экспрессию генов проапоптотических факторов, рецепторов семейства ФНО и ингибиторов циклинзависимых протеинкиназ, что одновременно активирует программируемую клеточную гибель и блокирует вхождение клетки в следующую фазу клеточного цикла. Кроме того, p53, поступая из ядра к митохондриям, запускает развитие апоптоза по митохондриальному пути [92].

Описан целый ряд состояний и факторов, способных активировать p53. К ним относится снижение запасов нуклеотидов, разрушение хромосомного веретена, нарушения цитоскелета (нарушения полимеризации актиновых волокон, деполимеризация микротрубочек), образование микроядер, нарушения в работе рибосом, появление полиплоидных клеток, нарушение прикрепления клеток к субстрату, состояние гипоксии и ишемии, а также гипероксии, отсутствие или, напротив, избыток некоторых факторов роста или цитокинов, гипер- и гипотермия, действие оксида азота (NO) и, вероятно, многое другое [93]. Все эти состояния вызывают изменения как самого белка p53, так и систем, контролирующих его уровень и активность. Отмечена повышенная активность p53 при развитии ишемии-реперфузии миокарда [93], в то время как адаптации миокарда к ишемии обеспечивала протекторный эффект, и рост активности p53 отсутствовал [94].

Белок p53 является продуктом гена p53, исследования которого привели к противоречивым результатам. Установлено, что ген может быть иметь различное функциональное состояние в зависимости от структурного полиморфизма ДНК. Известно большое количество однонуклеотидных замен в гене p53. Так, белок, содержащий аргинин в позиции 72, в большей степени активирует развитие апоптоза, чем белок, содержащий пролин в этой позиции [93, 95,94,96]. Сведения о подобных взаимосвязях, хотя и немногочисленные, имеются и в отношении других генов апоптоза, таких как каспаза 8 и каспаза 9: первая из них участвует в рецепторном, а вторая - в митохондриальном пути гибели клеток.

Данные об ассоциации некоторых полиморфизмов гена p53 и ИБС немногочисленны и противоречивы. Потенциальная роль p53 в атерогенезе была подтверждена в работе J.M. Isner et al. (1995), изучавших значение программированной гибели клетки в механизме развития атеросклеротического поражения коронарных артерий и в формировании рестенозов у больных ИБС после ангиопластики. Однако, в другом исследовании K.Tiroch et al. (2009) не выявили ассоциации между полиморфизмом гена p53 и рестенозированием стентов с лекарственным покрытием [97].

Таким образом, 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, актуальнейшей проблемой представляется ранняя диагностика данного заболевания. При этом совершенно очевидно, что доклиническая диагностика левожелудочковой дисфункции требует

дополнительных исследований, направленных на изучение патогенетических механизмов начальных стадий заболевания и разработки более чувствительных методов его диагностики [98].

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 [99].

Понимание механизмов развития сердечной недостаточности и процессов, лежащих в основе патогенеза заболевания, изучение влияния генов, определяющих развитие апоптоза на течение и прогрессирование ХСН, является на современном этапе, актуальным вопросом кардиологии, требующим дальнейших исследований. При этом работ по изучению сывороточной активности системы Fas-L, влияния полиморфизма гена апоптотического ДНК-зависимого протеина p53 (полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4), свидетельствующих об уровне активности процессов клеточной гибели путем апоптоза, на развитие ишемического ремоделирования ЛЖ у больных с ХСН крайне мало.

В связи с этим, **целью данного раздела нашего исследования** было изучение молекулярно-генетических механизмов развития и прогрессирования ХСН. Исследование явилось закономерным продолжением начатого 2016 году фрагмента по поиску молекулярно-генетических механизмов развития и прогрессирования ХСН.

Материал и методы исследования

Клиническая характеристика обследованных больных

Набор клинического материала проводился в отделении сердечной недостаточности (руководитель – заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор А.Т. Тепляков).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИ кардиологии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. На каждого больного заполнялась соответствующая клиническая карта.

В исследование включено 508 больных ИБС (320 мужчин и 188 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет (в среднем возрасте $56,3 \pm 5,4$) с ХСН I-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) по NYHA. В исследование вошли больные, состояние которых сохранялось стабильным на протяжении последних 2-3-х недель на постоянной базовой терапии, соответствующей национальным и европейским рекомендациям по лечению ИБС и ХСН (2013 г). Терапия включала ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину II, β -

адреноблокаторы, дезагреганты, диуретики, статины, при необходимости антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды.

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

Группу контроля составили 211 пациентов (97 мужчины и 114 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет (в среднем возрасте $53,9 \pm 5,1$ лет) без клинических проявлений ИБС и ХСН.

В начале исследования у больных выполняли забор буккального эпителия для генетических исследований, в начале исследования и через 12 месяцев наблюдения определяли содержание sFas-L в плазме крови иммуноферментным методом. Клиническое состояние больных оценивали исходно и проспективно в течение 12 месяцев с оценкой частоты комбинированной конечной точки, включавшей: летальность, повторные госпитализации по поводу прогрессирования ХСН, нефатальный ИМ, мозговой инсульт, тромбоэмболия легочной артерии.

С целью выявления прогностической значимости нового биомаркера sFas-L и полиморфизма гена p53 в ремоделировании ишемизированного миокарда ЛЖ, а также в оценке особенностей и характера течения СН больные были разделены по итогам годичного наблюдения на две группы: группа А (49 человек) – пациенты с благоприятным течением заболевания и группа Б (45 человек) – пациенты с неблагоприятным течением патологии. При этом в течение проспективного наблюдения оценивалось: частота нарастания симптомов и тяжести ХСН, частота повторных госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН, динамика фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и других показателей ЭХОКГ, контролировались ЧСС и АД.

Критериями неблагоприятного течения ХСН считали: увеличение тяжести ХСН по NYHA на 1 ФК и/или неплановая госпитализация по поводу СН более 1 раза на протяжении 12 месяцев наблюдения, снижение ФВ ЛЖ более чем на 5%, наступление неблагоприятных клинических событий (летальность по сердечным причинам, развитие нефатальных ИМ, ОКС, ТЭЛА, мозговой инсульт и др.).

Благоприятное течение заболевания отвечало следующим критериям: отсутствие нарастания симптомов и признаков ХСН, отсутствие госпитализаций по поводу СН или не более 1 раза в год, отсутствие снижения ФВ ЛЖ, сохранение прежнего ФК ХСН по NYHA или его уменьшение через 12 месяцев наблюдения.

Методы исследования

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 в процессе проспективного наблюдения осуществлялась с помощью теста шестиминутной ходьбы.

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

Диагноз СД типа 2 устанавливали по общепринятым клинико-лабораторным критериям в соответствии с современной классификацией СД, предложенной Комитетом экспертов ВОЗ [101]. Состояние компенсации углеводного обмена оценивали по величине базальной и постпрандиальной (через 2 часа после еды) гликемии (ммоль/л) [102].

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

Группу контроля составили 411 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет (в среднем возрасте 54,06±4,4лет) без клинических проявлений ИБС и ХСН.

Всем пациентам, кроме общеклинических, проводились специальные клинико-инструментальные и рентгенорадиологические исследования. Полученные результаты заносились в специализированные базы данных на основе РС IBM и обрабатывались с помощью прикладных программ.

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

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

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

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

Объемы ЛЖ в систолу и диастолу определялись из верхушечного доступа в плоскости четырехкамерного сечения сердца на уровне створок митрального клапана с визуализацией выносящего тракта ЛЖ. Для вычисления объемов ЛЖ использовалась формула «площадь-длина». ФВ ЛЖ рассчитывалась через объемы ЛЖ по формуле: $ФВ = КСО / КДО \times 100\%$ [103].

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, в г) и индекс ММЛЖ (в $г/м^2$) рассчитывали в М-режиме в конце диастолы по формуле: $ММЛЖ = 1,04 \times [(толщина МЖП + толщина ЗСЛЖ + КДР ЛЖ)^3 - КДР ЛЖ^3] - 13,6$ г. Индекс ММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела пациента [103|01]. Критерием гипертрофии ЛЖ, согласно Фремингемскому исследованию, считали величину индекса ММЛЖ $134 г/м^2$ и более у мужчин и $110 г/м^2$ и более у женщин.

Коронарография, шунтография, левая вентрикулография

Селективная КГ и левая вентрикулография выполнялись по единой схеме на ангиографическом комплексе «Cardioscop-V» и компьютерной системе «Digitron-3NAC» фирмы «Siemens», Германия в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения (зав.

отделением – Баев А.Е.). У пациентов с предшествующим КШ дополнительно проводилась шунтоангиография. В большинстве случаев коронаровентрикулография (КВГ) выполнялась трансфеморальным доступом по Сельдингеру. Классификацию КА и их ветвей, разделение на сегменты производили согласно схеме Американской сердечной ассоциации [104]. Выделяли следующие артерии и их ветви: ствол ЛКА, ПНА и ее диагональная ветвь (ДА), огибающая артерия (ОА) и ее ветви тупого края (ВТК), правая коронарная артерия (ПКА). Гемодинамически значимым считали стеноз $\geq 50\%$ диаметра КА [104].

Лабораторные методы исследования

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

Исследование общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили энзиматическим колориметрическим методом с помощью стандартных наборов («BIOCON», Germany). Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{ТГ}/2,2)$ [105]. Показатели липидного спектра выражали в ммоль/л. Кроме того, рассчитывали индекс атерогенности (ИА): $\text{ИА} = \text{ХС ЛПНП} / \text{ХС ЛПВП}$. Полученные показатели липидтранспортной системы крови оценивали как нормальные, пограничные или высокие, согласно критериям Национальной образовательной программы США по холестерину и Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике [106,107].

Исследование уровня Fas-лиганда. Содержание sFas-L определяли в плазме крови иммуноферментным методом в начале исследования и через 12 месяцев наблюдения.

Генетические исследования.

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); использовали праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины г. Новосибирска (ИХБФМ СО РАН). У всех пациентов забирался генетический материал (буккальный эпителий) с последующим типированием аллеля гена p53 - полиморфного маркера Arg72Pro экзон 4. Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции. Для этого пробирки с клиническими образцами (буккальный эпителий) центрифугировали на 14 тыс. оборотов/мин. 15 минут. Осадок ресуспендировали в 300 мкл раствора №1 (100 mM Tris HCl pH = 8,0; 10 mM EDTA, 100mM NaCl). Добавляли 50 мкл раствора №2 (10% додецил сульфат натрия (SDS)) и 10 мкл протеиназы К (10 мг/мл). Хорошо перемешивали и инкубировали 1 час при 55°C. Добавляли 200

мкл фенола, уравновешенного TE и 200 мкл хлороформа. Интенсивно перемешивали и центрифугировали 10 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку, не трогая нижнюю и интерфазу. Добавляли 400 мкл хлороформа. Перемешивали и центрифугировали 5 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Верхнюю фазу переносили в чистую пробирку. Добавляли 10 мкл ЛПААГ, 40 мкл 3М AcNa pH 5.4, 800 мкл EtOH, тщательно перемешивали. Инкубировали ночь на – 200С. Центрифугировали 15 мин на максимальной скорости (14 т.о./мин). Супернатант удаляли, к осадку добавляли 400 мкл 75% EtOH. Инкубировали 10 мин при комнатной температуре. Отбирали супернатант, следя за тем, чтобы осадок остался в пробирке. Сушили пробирки с открытыми крышками в термостате для микропробирок при 370°С в течение 15 мин. К осадку добавляли 100 мкл дистиллированной воды и прогревали при 650°С 10 минут.

Метод генотипирования однонуклеотидных замен в гене p53 основан на использовании ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Зонды отличались по структуре на один нуклеотид, соответствующий однонуклеотидному полиморфизму (SNP) (находится в центре олигонуклеотидного зонда). В реакционной смеси зонды конкурируют друг с другом за гибридизацию с матрицей. При полной комплементарности матрицы и зонда гибридизация будет более эффективна, чем в случае неполной комплементарности. Следовательно, накопление флуоресцентного сигнала, соответствующего полностью комплементарному зонду, будет преобладать.

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

Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флуоресцентные красители (FAM либо R6G) на 5'-конце. Структуры праймеров и зондов приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования в режиме реального времени методом конкурирующих TaqMan-зондов у больных с ХСН

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

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

ПЦР проводилась в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96°C-8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C-35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флуоресценции флюорофоров FAM и R6G).

Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 7.0 и SPSS 11.5 for Windows. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (p - достигнутый уровень значимости) [109].

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

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

генов с риском развития неблагоприятного исхода оценивали по значениям показателя отношения шансов (OR) и его 95% (95%С.І.) доверительного интервала. Для проведения корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой корреляции Ч. Спирмена (Spearman R).

На первом этапе исследования оценивали влияние растворимого Fas-лиганда на риск развития ремоделирования миокарда, тяжести течения и исходы хронической сердечной недостаточности, на втором – подобное исследование было выполнено для гена белка р53.

3.1.1 Влияние растворимого Fas-лиганда на развитие ремоделирования миокарда, тяжесть течения и исходы хронической сердечной недостаточности

Изучение влияния Fas-лиганда на риск развития ремоделирования миокарда, тяжести течения и исходы хронической сердечной недостаточности выполнено у 94 больных с ХСН (57 мужчин и 37 женщин, основная группа) в возрасте от 45 до 65 лет и 32 лиц (средний возраст $54,7 \pm 3,2$ лет) без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний (группа контроля). Все пациенты с ХСН, включенные в исследование, были разделены на группы по ФК с использованием теста с 6-минутной ходьбой и с вычислением баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС в модификации Мареева В.Ю., 2001 г.). В 1-ю группу вошли 35 пациентов с ФК 2 ХСН (23 мужчины и 12 женщин), во 2-ю группу – 31 пациент с ФК 3 ХСН (22 мужчины и 9 женщин), в 3-ю группу - 28 пациентов с ФК 4 ХСН (15 мужчин и 13 женщин). Согласно шкале ШОКС количество баллов в группе больных с ФК 2 составило $5,1 \pm 0,5$, клиническое состояние пациентов 2-й группы с ФК 3 было оценено в $7,8 \pm 0,3$ баллов, тогда как в самой тяжелой группе больных с ФК 4 среднее значение ШОКС составило $11,6 \pm 0,8$ баллов.

Анализ таких конвенционных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии как возраст, курение, уровень общего холестерина в исследуемых группах в зависимости от ФК ХСН показал их сопоставимость (таблица 3.1). Однако оценка этих показателей у обследованных пациентов с ХСН в зависимости от пола выявил существенно меньшее ($p < 0,007$) количество курящих женщин по сравнению с мужчинами.

Таблица 3.1 – Характеристика исследованных групп в зависимости от ФК ХСН и пола

Показатель	Пол	ФК 2 ХСН (n=35)	ФК 3 ХСН (n=31)	ФК 4 ХСН (n=28)
Общий холестерин (M±m)	муж.	$5,5 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,3$
	жен.	$4,9 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,3$
Неблагоприятное течение ХСН (% , n)	муж.	34,8 (8)	31,8 (7)	53,3 (8)
	жен.	58,3 (7)	77,8 (7)*	61,5 (8)

АГ 2 степень (% , n)	муж.	39,1 (9)	36,4 (8)	6,7 (1)
	жен.	50,0 (6)	0,0 (0)*	7,7 (1)
АГ 3 степень (% , n)	муж.	60,9 (14)	63,6 (14)	93,3 (14)
	жен.	50,0 (6)	100,0 (9)*	92,3 (12)
Стенокардия напряжения 2 ФК (% , n)	муж.	87,0 (20)	0,0 (0)	0,0 (0)
	жен.	75,0 (9)	11,1 (1)	0,0 (0)
Стенокардия напряжения 3 ФК (% , n)	муж.	13,0 (3)	68,2 (15)	40,0 (6)
	жен.	25,0 (3)	88,9 (8)	23,1 (3)
Стенокардия напряжения 4 ФК (% , n)	муж.	0,0 (0)	31,8 (7)	60,0 (9)
	жен.	0,0 (0)	0,0 (0)	76,9 (10)
ПИКС (% , n)	муж.	52,2 (12)	81,8 (18)	73,3 (11)
	жен.	66,7 (8)	77,8 (7)	61,5 (8)
Курение (% , n)	муж.	82,6 (19)	68,2 (15)	93,3 (14)
	жен.	8,3 (1)*	11,1 (1)*	23,1 (3)*

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

В контрольной группе sFas-L в крови колебался в ограниченных пределах - в среднем $21,0 \pm 1,1$ пг/мл у мужчин и $17,1 \pm 0,8$ пг/мл у женщин (таблица 3.2). Количественный анализ содержания в крови sFas-L у больных ХСН показал, что в исходном состоянии уровень этого медиатора существенно (более чем в 3-7 раз) и статистически значимо ($p = 0,0063 - < 0,001$) превышал соответствующие значения в контрольной группе. Так, у пациентов с умеренно выраженной ХСН (II ФК по NYHA) уровень sFas-L составил $71,3 \pm 4,1$ пг/мл у мужчин и $71,9 \pm 5,2$ пг/мл у женщин; в группе с манифестной ХСН III ФК выявлено пятикратное повышение в крови этого маркера, достигавшее $98,9 \pm 4,0$ пг/мл у мужчин и $107,5 \pm 4,7$ пг/мл у женщин. У больных с наиболее тяжелым течением ХСН (IV ФК) - уровень sFas-L оказался наивысшим, составив $122,2 \pm 3,5$ пг/мл у мужчин и $126,5 \pm 4,5$ пг/мл у женщин, существенно превышая уровень показателя у больных с ХСН II ФК ($p < 0,005$).

Таблица 3.2 – Результаты сравнительного анализа уровня sFas-L в сыворотке в зависимости от пола пациентов и функционального класса ХСН (по NYHA) (M±m)

Показатель	Пол	Контроль	ФК 2 ХСН (n=35)	ФК 3 ХСН (n=31)	ФК 4 ХСН (n=28)
sFas-L, пг/мл	муж.	21,0±1,1*	71,3±4,1	98,9±4,0°	122,2±3,5°
	жен.	17,1±0,8*#	71,9±5,2	107,5±4,7	126,5±4,5°

Примечание – Значимость статистических различий: *p<0,01 – по отношению к группам больных ХСН 2-4 ФК; °p<0,05 - по отношению группе больных с ФК 2; #p<0,05 – женщин по отношению к мужчинам

Анализ ассоциации растворимого Fas-лиганда с характером течения ХСН показал, что у мужчин группы Б с неблагоприятным течением патологии исходно (107,33±5,13 пг/мл) и в динамике проспективного наблюдения (131,62±5,42 пг/мл) концентрация в сыворотке крови этого биомаркера значительно превышала по своим значениям таковую в группе с благоприятным течением ХСН (на 24,9%, p=0,0015 и 68,1%, p<0,0001 соответственно) (таблица 3.3). При этом у пациентов группы Б в динамике 12 месячного наблюдения отмечалось достоверное повышение уровня sFas-L (в 1,2 раза) по отношению к исходному уровню (p=0,0078). У женщин существенных различий в уровне sFas-L в зависимости от характера течения ХСН не выявлено.

Таблица 3.3 Результаты сравнительного анализа уровня sFas-L в плазме крови зависимости от характера течения ХСН (M±m)

Показатель	Пол	Благоприятное течение ХСН (группа А, n=49)		Неблагоприятное течение ХСН (группа Б, n=45)	
		исходно	12 месяцев	исходно	12 месяцев
		sFas-L, пг/мл	муж.	85,94±4,14	78,31±5,07
	жен.	92,68±8,93	79,12±7,31	107,36±5,70	128,6±7,71

Примечание – Значимость статистических различий между исходными значениями и 12-месячным этапом наблюдения: *p<0,01 - в группе А; °p<0,05 – в группе Б

ROC-анализ показателей чувствительности и специфичности прогнозирования развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по значениям sFas-L выявил его достаточно высокую прогностическую значимость: ROC-Area±SE составила 0,75±0,05 (95%ДИ=0,60-0,81, p=0,0005) (рисунок 3.1). Уровень sFas-L более 99,9 пг/мл позволил с наибольшей вероятностью (чувствительность – 71%, специфичность – 65%) прогнозировать наступление неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ХСН.

Для оценки вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (прогрессирование ХСН, повторный ИМ, летальность) пациенты (мужчины) в зависимости от

уровня sFas-L в начале периода наблюдения были разделены на две группы: I группа (30 человек) - пациенты с уровнем маркера в сыворотке крови $\leq 99,1$ пг/мл, II группа (30 человек) - пациенты с уровнем sFas-L в сыворотке крови $>99,1$ пг/мл.



Рисунок 3.1 - ROC-кривая чувствительности и специфичности значений sFas-L в неблагоприятном прогнозе течения ХСН.

Оказалось, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года развились в I группе у 6 (20%) пациентов, во II группе – в 3 раза чаще - у 17 (57%) больных. Вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года при уровне sFas-L $99,1$ пг/мл оказалась значимо ($p=0,0041$) выше, чем при уровне sFas-L $\leq 99,1$ пг/мл (рисунок 3.2). У женщин существенных различий вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года в зависимости от уровня sFas-L ($Me=107,4$ пг/мл) не обнаружено (рисунок 3.3). Следовательно, полученные данные позволяют рассматривать повышенный уровень в крови sFAS-L в качестве надежного предиктора высокого риска развития осложнений манифестной ХСН у мужчин с ишемическим ремоделированием сердца.

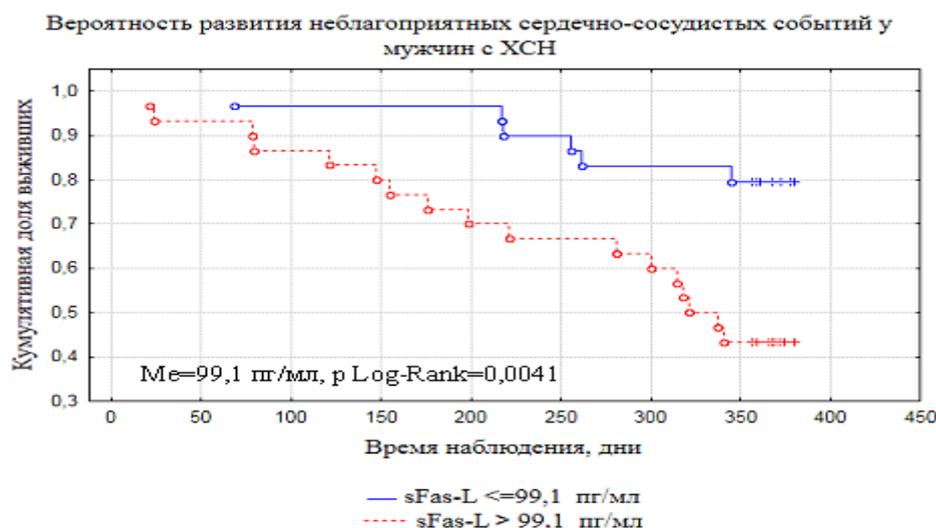


Рисунок 3.2 - Вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года (анализ по Kaplan-Meier) в зависимости от уровня sFas-L у мужчин (Me=99,1 пг/мл, p Log-Rank=0,0041).

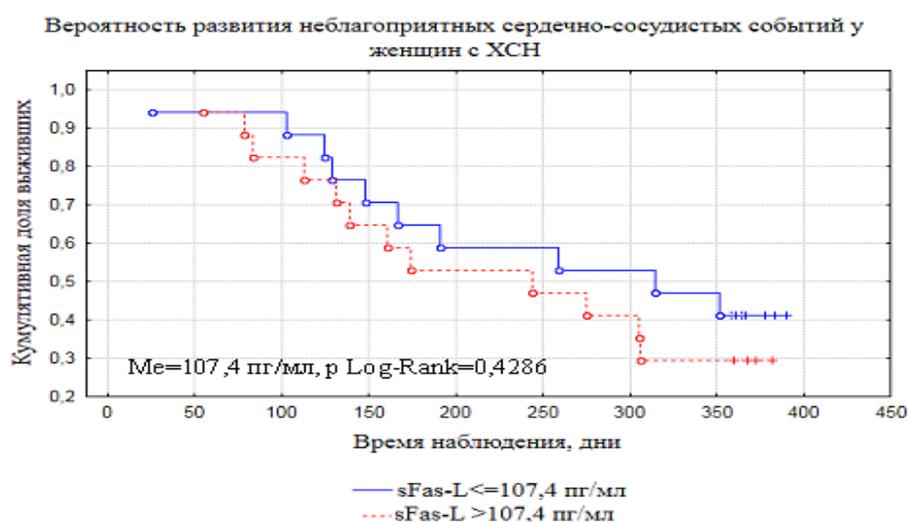


Рисунок 3.3 - Вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года (анализ по Kaplan-Meier) в зависимости от уровня sFas-L у женщин (Me=107,4 пг/мл, p Log-Rank=0,4286).

Анализ показателей структурно-функционального состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ показал, что нарастанию тяжести ХСН сопутствовало явное прогрессивное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, нарастание процессов ремоделирования сердца, проявившееся увеличением размеров полостей ЛЖ и левого предсердия (ЛП). Отмечалась статистически значимая умеренная отрицательная корреляционная связь ФВ ЛЖ с концентрацией sFas-L, а также прямая

корреляционная зависимость между концентрацией sFas-L в сыворотке и размерами полостей ЛЖ (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Взаимосвязь уровня sFas-лиганда с показателями структурно-функционального состояния ЛЖ

Показатели	sFas-лиганд			
	Мужчины (n=60)		Женщины (n=34)	
	Spearman R	p	Spearman R	p
КДР, мм	0,48	0,0001	0,48	0,0040
КСР, мм	0,52	<0,0001	0,72	<0,0001
ФВ ЛЖ, %	-0,55	<0,0001	-0,69	<0,0001
ЛП, мм	0,44	0,0004	0,45	0,0078
МЖП, мм	0,55	<0,0001	0,56	0,0006
ЗСЛЖ, мм	0,53	<0,0001	0,59	0,0003

Примечание – КДР - конечный диастолический размер, КСР - конечный систолический размер, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ЛП - левое предсердие, МЖП - межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка

Обсуждение результатов

Апоптоз мышечных и немышечных клеток миокарда является одним из существенных звеньев развития ремоделирования сердца. Установлена достоверная зависимость основных гемодинамических параметров систолической и диастолической функции сердца от числа кардиомиоцитов, подвергшихся программируемой гибели, которая, в свою очередь, зависит от соотношения индукторов и ингибиторов апоптоза, а также от активности внутриклеточных механизмов регуляции [72]. В этой связи изучение патогенетической значимости ключевых регуляторных элементов программируемой гибели кардиомиоцитов в качестве предикторов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности ишемического генеза может иметь важное значение как для теоретической науки, так и для практической медицины.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что уровень растворимого Fas-лиганда в сыворотке крови пациентов ХСН тесно взаимосвязан с ремоделированием левого желудочка и тяжестью течения ХСН, неуклонно возрастая по мере прогрессирования заболевания. Так, в группе с неблагоприятным течением ХСН исходный уровень sFas-L превышал таковой в группе с благоприятным течением у мужчин на 25,9% (p=0,0015) и у женщин на 15,8% (нд). У пациентов с благоприятным течением заболевания к концу наблюдения отмечалась тенденция к снижению уровня экспрессии sFas-L по сравнению с исходным показателем у мужчин на 8,9% (нд)

и у женщин на 14,6% (нд), тогда как у пациентов с неблагоприятным течением, напротив, уровень экспрессии данного маркера достоверно повышался ($p < 0,0001$).

Повышение продукции sFas-L у пациентов с ХСН указывает на Fas-индуцированный внешний путь апоптоза кардиомиоцитов при ишемическом и/или постинфарктном ремоделировании сердца с манифестацией ХСН, а выраженность индукции апоптоза ассоциируется с тяжестью сердечной недостаточности. Незначительное повышение уровня этого комплекса можно обнаружить даже на самых ранних стадиях развития ишемической дисфункции ЛЖ. Ранее сведения о потенциальной индукции апоптотической гибели кардиомиоцитов были получены для ФНО- α . Так, показано, что повышение концентрации ФНО- α в плазме у больных с дисфункцией ЛЖ сопровождается увеличением содержания его клеточного рецептора и готовностью к запуску апоптотического стимула [80]. Вместе с тем, ФНО- α через повышение активных форм кислорода индуцирует ядерные факторы гибели клетки [108]. Имеются отдельные сведения, что синтез растворимой формы sFas-L у больных с ХСН может потенцироваться именно экспрессией провоспалительных цитокинов, запускаясь при повышении концентрации ФНО- α и участии металлопротеиназ [109].

Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что определение уровня растворимого Fas-лиганда в сыворотке крови может быть объективным биомаркером тяжести ХСН и предиктором течения ХСН у больных с манифестацией ишемического и/или постинфарктного ремоделирования сердца, позволяя оптимизировать диагностику и лечение пациентов с данной социально-значимой патологией.

3.1.2 Влияние полиморфизма гена апоптотического протеина p53 на развитие и течение ишемического ремоделирования миокарда и хронической сердечной недостаточности

Целью данного фрагмента исследования, который был логичным продолжением предыдущего, явилось изучение роли полиморфизма гена апоптотического протеина p53 в развитии ишемического ремоделирования миокарда и течение хронической сердечной недостаточности.

В исследование включено 412 больных ИБС (263 мужчин и 149 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет (в среднем $56,3 \pm 5,4$ лет) с ХСН I-IV ФК по NYHA. Группу контроля составили 211 пациентов (97 мужчины и 114 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет (в среднем $53,9 \pm 5,1$ лет) без клинических проявлений ИБС и ХСН. Всех пациентов, включенных в исследование, разделили на 4 группы. Первую группу составили 92 (22,3%) больных с I ФК ХСН, во 2-ю – 131 (31,8%) пациентов со II ФК ХСН, в 3-ю – 121 (29,4%) больной с III ФК ХСН и в 4-ю – 68 (16,5%) пациентов с IV ФК ХСН.

С целью выявления возможной ассоциации полиморфизмов гена p53 с характером течения ХСН больные были разделены по итогам годовичного наблюдения на две группы: группа А (258 человека) – пациенты с благоприятным течением заболевания и группа Б (154 человека) – пациенты с неблагоприятным течением заболевания.

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4 гена p53 в группе больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. Результаты исследования гена p53 в группе контроля и в группе больных представлены в таблице 3.5. Оказалось, что у больных ХСН по сравнению с группой контроля частота встречаемости генотипа Arg/Arg была статистически значимо выше (56,1% против 45,0%, $p < 0,05$). Таким образом, генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4 гена p53 ассоциировался с развитием ХСН у больных ИБС.

Таблица 3.5 – Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса Arg72Pro ex4 гена p53 в группе больных ХСН и в группе контроля

Выборка	Аллели, n (%)		Генотипы, n (%)		
	Arg	Pro	Arg/Arg	Arg/Pro	Pro/Pro
Группа контроля (n=211)	280 (66,4)	142 (33,6)	95 (45,0)	90 (42,7)	26 (12,3)
Группа больных (n=412)	613 (74,4)	211 (25,6)	231 (56,1)*	151 (36,6)	30 (7,3)

Примечание – * Достоверность различий по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$

Установлены значимые различия по частоте встречаемости генетических маркеров гена p53 в зависимости от тяжести ФК ХСН (таблица 3.6). Частота генотипа Arg/Arg в 3-й (71,9%) и 4-й группах (69,1%) была значимо выше, чем в 1-й (34,8%, $p < 0,05$) и во 2-й группах (49,6%, $p < 0,05$), а у больных со II ФК ХСН генотип Arg/Arg регистрировался чаще по сравнению с больными I группы с I ФК ХСН ($p < 0,05$). Частота же генотипа Arg/Pro существенно преобладала в 1-й (53,3%, $p < 0,05$) и 2-й (44,3%, $p < 0,05$) группах по сравнению с 3-й (22,3%) и 4-й (25,0%) группами. Частота аллеля Arg у больных ИБС с тяжелой ХСН III и IV ФК с явной манифестацией систолической и диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, отражавшей высокий уровень апоптоза, была значимо выше, чем у больных с I ФК ХСН (83,1% и 81,6% против 61,4%, $p < 0,05$), тогда как частота аллеля Pro была достоверно выше в 1-й группе (с низкой степенью ишемической дисфункции миокарда и апоптоза) по сравнению с 3-й и 4-й группами (38,6% против 16,9% и 18,4% соответственно, $p < 0,05$) (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса Arg72Pro ex4 гена p53 в зависимости от ФК ХСН (NYHA)

Генетический маркер	Группа 1 (I ФК), n=92	Группа 2 (II ФК), n=131	Группа 3 (III ФК), n=121	Группа 4 (IV ФК), n=68
Генотип Arg/Arg	32 (34,8%)	65 (49,6%)*	87 (71,9%)*#	47 (69,1%)*#
Генотип Arg/Pro	49 (53,3%)	58 (44,3%)	27 (22,3%)*#	17 (25,0%)*#
Генотип Pro/Pro	11 (12,0%)	8 (6,1%)	7 (5,8%)	4 (5,9%)
Аллель Arg	113 (61,4%)	188 (71,8%)	201 (83,1%)*	111 (81,6%)*
Аллель Pro	71 (38,6%)	74 (28,2%)	41 (16,9%)*	25 (18,4%)*

Примечание – * Достоверность различий по сравнению с 1-й группой, $p < 0,05$; #- достоверность различий по сравнению со 2-й группой, $p < 0,05$

Таким образом, аллель Arg и генотип Arg/Arg ассоциированы с тяжестью клинических проявлений ХСН, тогда как аллель Pro и генотип Arg/Pro проявили себя протективными факторами.

Оценка влияния различных генотипов полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53 на структурно-функциональное состояние ЛЖ по данным ЭхоКГ у больных ХСН выявила статистически значимые различия по таким ультразвуковым показателям ишемического ремоделирования миокарда ЛЖ, как ФВ ЛЖ и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ. Действительно, у пациентов с генотипом Arg/Arg ФВ ЛЖ, отражающая сниженную инотропную функцию ЛЖ, оказалась существенно ниже (на 26,2%) по сравнению с больными с генотипом Pro/Pro ($42,3 \pm 4,2\%$ против $57,3 \pm 5,1\%$, $p < 0,05$), а КДР у носителей генотипа Arg/Arg был на 12,8% больше ($p < 0,05$), чем у носителей генотипа Pro/Pro ($58,4 \pm 3,3$ мм против $50,9 \pm 2,5$ мм) (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Взаимосвязь нарушений внутрисердечной гемодинамики с генотипами гена p53 (Arg72Pro ex4) ($M \pm m$)

ЭхоКГ показатели	Генотипы гена p53		
	Генотип Arg/Arg (n=231)	Генотип Arg/Pro (n=151)	Генотип Pro/Pro (n=30)
КДР (мм)	$58,4 \pm 3,3^*$	$54,2 \pm 3,9$	$50,9 \pm 2,5$
КСР (мм)	$44,8 \pm 5,2$	$39,2 \pm 4,8$	$38,7 \pm 5,4$
ФУ %	$23,5 \pm 2,9$	$28,7 \pm 3,5$	$28,6 \pm 3,6$
ФВ %	$42,3 \pm 4,2^*$	$50,6 \pm 4,9$	$57,3 \pm 5,1$
МЖП (мм)	$11,4 \pm 1,3$	$11,6 \pm 0,9$	$10,9 \pm 1,1$

ЗСЛЖ (мм)	11,1±0,9	10,9±1,0	11,6±1,2
Е/А	0,84±0,17	0,90±0,19	0,94±0,17

Примечание – * $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по сравнению с генотипом Pro/Pro. КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФУ – фракция укорочения, ФВ – фракция выброса, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

При анализе ассоциации полиморфного локуса Arg72Pro экзон 4 гена р53 с характером течения ХСН оказалось, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (группа Б) генотип Arg/Arg встречался статистически значимо чаще по сравнению с пациентами с благоприятным течением (группа А) (64,3% и 51,2% соответственно, $p < 0,05$) (таблица 3.8).

Таким образом, генотип Arg/Arg является фактором неблагоприятного течения ХСН у больных ИБС. Вероятно, данный полиморфизм обеспечивает регуляцию уровня апоптоза, определяя тем самым интенсивность процессов ремоделирования ишемизированного миокарда и, соответственно, скорость прогрессирования ХСН.

Таблица 3.8 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного локуса Arg72Pro ex4 гена р53 в зависимости от характера течения ХСН

Генетический маркер	Группа А, n=258	Группа Б, n=154
Генотип Arg/Arg	132 (51,2%)	99 (64,3%)*
Генотип Arg/Pro	103 (39,9%)	48 (31,2%)
Генотип Pro/Pro	23 (8,9%)	7 (4,5%)
Аллель Arg	367 (71,1%)	246 (79,9%)
Аллель Pro	149 (28,9%)	62 (20,1%)

Примечание – * $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по сравнению с группой А

Обсуждение результатов

По данным исследователей однонуклеотидные полиморфизмы многочисленны, стабильны и расположены внутри генома. Хотя большинство полиморфных вариантов могут не проявляться фенотипически, определенные генетические полиморфизмы, особенно в комбинации с модифицируемыми факторами внешней среды могут способствовать развитию заболеваний и/или определять выраженность клинических проявлений, скорость прогрессирования, а также индивидуальную эффективность терапии. Применительно к сердечно-сосудистой патологии возможен комбинированный эффект набора полиморфных аллелей во множестве ключевых генов, играющих важную роль в патогенезе заболеваний сердца и сосудов, в том числе, во взаимодействии

с факторами окружающей среды, которые вместе определяют высокий риск инициации, скорости прогрессирования и развития осложнения заболеваний [110,111].

Важнейшим элементом ответа клетки на проапоптотические воздействия является ген p53 и регулируемые им гены. Экспрессия белка p53 активируется в ответ на различные стрессорные для клетки воздействия, что приводит к торможению пролиферации клеток или к их апоптотической гибели [112]. Впервые полиморфизм гена p53 выявлен группой ученых в 1986 году, описавших замену аминокислотной последовательности аргинина на пролин в 72 кодоне, определяемой методом ПЦР; именно этот участок играет ключевую роль в программируемой гибели клеток. Биохимическая активность белка p53 клеточных линий, содержащих аллели Pro и Arg различна, транскрипционная активность и чувствительность вдвое ниже у белка, содержащего аргинин, по сравнению с протеином, содержащим пролин в 72 позиции, а связывающая способность с индукторами апоптоза практически одинаковая и не зависит от уровня экспрессии белковых молекул. В исследованиях на функциональную активность оба белка подавляли клеточный рост, однако более низкие антипролиферативные свойства установлены у белка, содержащего пролин, в то время как протеин, содержащий аргинин, продемонстрировал более быстрое эффекторное проапоптотическое действие. В других работах доказана высокая апоптотическая активность полиморфизма p53Arg за счет существенного преобладания белка в митохондриях. Таким образом, белок, кодируемый геном p53 и содержащий аргинин в кодоне 72, в большей степени индуцирует программируемую клеточную гибель, чем белок с пролином в этой же позиции [93,113-120, 94], тогда как Pro/Pro форма индуцирует клеточный цикл в фазе G1, определяя тем самым клеточную пролиферацию [121]

Данные об ассоциации некоторых полиморфизмов гена p53 с риском развития ССЗ немногочисленны и противоречивы. Исследования связи этих полиморфизмов с риском развития и характером прогрессирования ХСН в кардиологической практике фактически отсутствуют. Wang X.L. et al. изучали взаимный эффект курения и двух полиморфизмов гена p53 на риск развития ИБС у австралийцев европейского происхождения [122]. Ученые анализировали два полиморфных локуса гена p53: полиморфизм в 1-м интроне (сайт рестрикции для эндонуклеазы HaeIII) и полиморфизм в 6-м интроне (сайт рестрикции для эндонуклеазы MspI). Ни один из данных полиморфных маркеров гена p53 сам по себе не ассоциировался с ИБС, а также с количеством коронарных сосудов, имеющих стеноз более 50%. Однако, и у женщин, и у мужчин было найдено взаимное влияние обоих полиморфизмов и эффекта курения на риск развития ИБС. Потенциальная роль p53 в атерогенезе была также подтверждена в работе Isner J.M. et al. [123], которые изучали роль апоптоза в развитии атеросклеротического поражения коронарных артерий и в развитии

рестенозов у больных ИБС после ангиопластики. Однако, D'Agostini F. et al. не выявили ассоциации между полиморфизмом гена p53 и развитием атеросклероза [124].

Наличие противоречивых данных при изучении генетической детерминации ХСН ишемической природы может объясняться множеством молекулярно-генетических факторов, создающих условия для сложных патофизиологических ген-генных взаимодействий, определяющих механизмы развития ХСН, а также существующими различиями в критериях отбора и протоколов формирования групп сравнения, в разной степени учитывающих влияние негенетических факторов, национальных особенностей. По всей видимости, в разных популяциях вклад тех или иных генов апоптоза в предрасположенность к развитию ХСН и ее прогрессирование различен, что определяет необходимость и перспективность изучения полиморфизмов генов, участвующих в ее патогенезе.

Известно, что ишемическое ремоделирование миокарда предшествует клиническим проявлениям ХСН и сопровождает их. Так, в нашем исследовании генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53 ассоциировался с высокой интенсивностью процессов ремоделирования миокарда, вероятно, вызывая повышенную индукцию апоптоза, как механизма, определяющего развитие систолической и диастолической дисфункции миокарда. В тоже время, генотип Arg/Pro проявил себя как протективный фактор в отношении тяжести ремоделирования ЛЖ. При ХСН на фоне ишемического и/или постинфарктного ремоделирования миокарда с явными нарушениями инотропной функции сердца и структурными изменениями ЛЖ ассоциировано носительство генотипа Arg/Arg гена p53. Кроме того, генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53 был ассоциирован с развитием и неблагоприятным течением ХСН.

Следовательно, генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53 обладает высокой способностью к активации транскрипции и экспрессии генов-мишеней в ишемизированном миокарде. Это может иметь важное значение для его использования в качестве маркера апоптоза у больных ИБС.

Резюмируя полученные данные, следует особо подчеркнуть, что носители генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53 представляют особую когорту с высоким риском развития и неблагоприятного течения ишемического ремоделирования и ХСН. Поэтому именно эти пациенты с ИБС составляют, прежде всего, приоритетную группу диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых профилактических мероприятий, направленных на профилактику развития ХСН и предотвращение у них исключительно высокой преждевременной смертности.

3.2 Влияние полиморфизма генов кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов на развитие фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусового узла

Неотъемлемым элементом клинической картины ХСН являются нарушения сердечного ритма (НРС). С другой стороны, собственно НРС нередко приводят к развитию СН. Наиболее частой формой НРС является фибрилляция предсердий (ФП). Хотя точная распространенность сочетания фибрилляции предсердий и ХСН остается неизвестной, по приблизительным оценкам, она составляет более чем 1% в общей популяции, увеличиваясь с возрастом. Также известно, что ФП ассоциируется с пятикратным увеличением риска развития инсульта, трехкратным – сердечной недостаточности, двукратным – деменции и смертности [125]. В течение длительного времени фармакотерапия была единственным способом лечения ФП. Не так давно были предложены и стали активно развиваться хирургические и интервенционные способы лечения. Несмотря на значительные успехи данных методов далеко не всегда можно добиться желаемого эффекта.

Достаточно часто в клинической практике наблюдается сочетание ФП и синдрома слабости синусового узла (СССУ) [125], в основе которого лежит снижение способности синусового узла (СУ) выполнять задачи доминантного пейсмекера или различные варианты нарушения проведения импульса. По классическому определению СССУ - это органическое необратимое поражение СУ и нижележащих центров автоматизма, приводящее к снижению частоты сердечных сокращений. Такие черты, как органический характер нарушений функции СУ, их необратимость, поражение нижележащих центров автоматизма отличают СССУ от ваготонической дисфункции СУ [127].

Распространенность дисфункции СУ в общей популяции неизвестна. Согласно имеющейся неполной информации у кардиологических больных она составляет приблизительно 3:5000. Признаки заболевания СУ отмечаются у 6,3–24% больных, в связи с чем эти больные нуждаются в имплантации водителя ритма. Считается, что нарушения функции СУ одинаково часто встречаются у мужчин и у женщин. С возрастом частота возникновения СССУ увеличивается.

Органическое происхождение заболевания проводящей системы сердца требует как можно более раннего выявления больных и своевременной хирургической коррекции с целью предотвращения внезапной смерти.

В подавляющем большинстве случаев СССУ является приобретенным и лишь в редких случаях – врожденным. В его основе лежат дегенеративные изменения в синусно-предсердной области, обусловленные многими причинами (ИБС, АГ, кардиомиопатии, гемохроматоз, метастазы опухолей, коллагенозы, инфекционные, инфекционно-аллергические заболевания, амилоидоз сердца, токсические поражения, операции на сердце).

В некоторых случаях не удается выявить причину возникновения как СССУ, так и ФП. В этих случаях встает вопрос о возможных молекулярно-генетических механизмах, обеспечивающих регуляцию гомеостаза ионов, в развитии заболеваний. Так, анализ данных, полученных при проведении Фрамингемского исследования, выявил, что наличие ФП у родителей повышает риск развития ФП у детей, определяя ее наследственную предрасположенность. Впервые семейная форма заболевания описана в 1943 г. С 1996 г. до настоящего времени Р. Brugada с коллегами описали 10 семей с аутосомно-доминантным типом наследования и выявили сцепление семейной формы ФП с локусом на хромосоме 10 (10q22). Однако, ген, ответственный за заболевание, еще не найден. Также описана семья из 34 человек, при проведении молекулярно-генетического исследования в которой, выявлено сцепление с локусом на 6 хромосоме. При исследовании одной семьи в Китае с изолированной формой ФП найдена мутация в гене KCNQ1 (KvLQT1), которая приводит к усилению функции медленного калиевого канала, вызывая укорочение продолжительности ПД и эффективного рефрактерного периода предсердий, характерных для ФП. Отмечено исходное удлинение интервала QT на ЭКГ у этих больных. Недавно появились работы с указанием на наличие мутаций в генах KCNE2 и HERG в семьях с ФП. Специфического лечения для семейной формы аритмии не разработано. Подходы к терапии аналогичны таковым при приобретенной форме ФП [128].

Первичный синдром слабости синусового узла (СССУ), характеризующийся синусовой брадикардией и периодами ареста синусового узла, относится к первичным аритмогенным заболеваниям и является генетически гетерогенным. В 2003 г описана семейная форма заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования, при которой выявлена мутация в гене SCN5A, приводящая к снижению функции натриевого канала. Наряду с этим, в двух случаях найдены мутации в гене HCN4, кодирующем α – субъединицу активируемого гиперполяризацией АТФ – зависимого катионного канала, преимущественно экспрессирующегося в синусовом узле, ответственного за пейсмекерный ток – I_f – ток Ди-Франческо. Это приводит к снижению пейсмекерного тока, следствием чего является выраженная синусовая брадикардия, в ряде случаев сочетающаяся удлинением интервала QT. В качестве основной тактики лечения является имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) на основании принятых рекомендаций [128].

Ключевым фактором в понимании природы ФП и СССУ может стать полиморфизм генов, кодирующих белки ионных каналов. Мутации в этих генах могут приводить к нарушению гомеостаза ионов в миокарде. Одним из наиболее важных ионов в клетках сердца является ион кальция Ca^{2+} [129]. Подавляющее большинство клеток, в том числе и кардиомиоциты, имеют специальные системы, которые: 1) в покое поддерживают внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} на низком уровне и обеспечивают его быстрое удаление после прекращения действия внешнего

сигнала; 2) в ответ на внешний сигнал обеспечивают вход Ca^{2+} в клетку из окружающей среды или его освобождение из внутриклеточных источников; 3) системы, которые отвечают на изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} изменением своей функциональной активности. Первые два типа систем представлены мембранными белками – Ca^{2+} -каналами и Ca^{2+} -насосами. Последняя подразумевает существование в цитоплазме специальных белков, которые при связывании Ca^{2+} изменяют свою активность и регулируют различные внутриклеточные процессы. В настоящее время такие системы хорошо известны, причем, несмотря на огромное разнообразие клеток и выполняемых ими функций, они достаточно универсальны и имеют много общих свойств. Основным депо и регулятором внутриклеточного транспорта Ca^{2+} в кардиомиоцитах является саркоплазматический ретикулум (СР) [130,131]. Транспортирующие системы СР осуществляют связывание и перенос этого иона. Так, Ca^{2+} -АТФ-аза СР участвует в процессах обратного захвата ионов Ca^{2+} . Белок кальсеквестрин обеспечивает связывание Ca^{2+} внутри СР, а рианодиновые рецепторы осуществляют их освобождение [132]. Осцилляции Ca^{2+} внутри клетки играют определяющую роль в процессах электромеханического сопряжения кардиомиоцитов и, соответственно, сократительной активности всего сердца.

Поддержание низкой концентрации Ca^{2+} в цитоплазме большинства типов клеток обеспечивается работой специальных мембранных ферментов – Ca^{2+} -АТФ-азы или Ca^{2+} насос плазматической мембраны СР, которые способны переносить через мембрану 2 иона Ca^{2+} против градиента его концентрации, при этом происходит гидролиз одной молекулы АТФ.

Ca^{2+} -АТФ-аза СР относится к обширному семейству ион транспортирующих АТФ-аз Р типа (или E1–E2 типа), к которому принадлежат также Na^+ , K^+ и Ca^{2+} АТФ-азы плазматических мембран, H^+ , K^+ АТФ-аза слизистой желудка и ряд других АТФ-аз, играющих важную роль в жизни клеток. Эти ферменты обеспечивают трансмембранный перенос катионов против их электрохимического градиента за счет энергии, освобождающейся при гидролизе АТФ. В ходе реакционного цикла образуется промежуточный фосфорилированный интермедиат фермента (отсюда название «АТФазы Р типа») вследствие переноса терминального фосфорильного остатка АТФ на остаток аспарагиновой кислоты активного центра АТФ-азы. После фосфорилирования фермента его конформация изменяется из состояния E1 в E2 (отсюда название «АТФ-азы E1–E2 типа»), что сопровождается переносом ионов через мембрану. Ca^{2+} -АТФ-аза СР, или SERCA, представлена в разных тканях млекопитающих несколькими изоформами: SERCA1a и фетальная форма SERCA1b – в быстрых скелетных мышцах, SERCA2a – в сердце, медленных скелетных и гладких мышцах, SERCA2b – во многих типах клеток (так называемый «household» фермент) и SERCA3 – в клетках крови и различных эндотелиальных и эпителиальных тканях.

Известно, что при сердечной недостаточности (СН) уровень Ca^{2+} -АТФ-азы снижается, что приводит к дефекту удаления Ca^{2+} из миоплазмы, возникновению перегрузки кардиомиоцитов ионами и повышению риска аритмий.

Перегрузка ионами кальция возможна также и при изменении структуры рианодиновых рецепторов, являющихся основной структурой кальциевых каналов в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов [133]. Основополагающая роль рианодиновых рецепторов заключается в активизации потенциалзависимых кальциевых каналов в плазмалемме. Их дестабилизации в закрытом состоянии из-за ремоделирования кардиомиоцитов вследствие диастолической утечки Ca^{2+} может индуцировать деполяризацию мембраны и, соответственно, триггерную активность кардиомиоцитов [134].

Обнаружены три изоформы рианодинового рецептора: RyR1, RyR2, RyR3, кодируемые тремя разными генами. RyR имеют несколько мест регуляции, которая осуществляется Ca^{2+} , АТФ, кальмодулином (КМ), иммунофилином и кальцинеурином. Рецептор фосфорилируется СаКМПК II (Са-кальмодулин-зависимая протеинкиназа II) и дефосфорилируется кальцинеурином. [135].

Согласно разным структурным моделям, С-конец RyR содержит до 10 трансмембранных доменов, формирующих мембранную пору. Активность RyR модулируется растительным алкалоидом рианодином из коры *Ryania speciosa*, что и определило его название. На каналы, изолированные из мышц позвоночных и ракообразных, рианодин в концентрациях от нМ до мкМ оказывает активирующее влияние, тогда как в концентрациях выше 100 мкМ он вызывает полное закрывание каналов. Было установлено, что рианодин связывается с каналом в открытом состоянии. СаКМПК II фосфорилирует все три изоформы рецептора, что приводит к его активации. Фосфорилирование этого рецептора при стимуляции β -адренорецептора, активирует сердечную изоформу RyR.

Рианодиновым рецепторам кардиомиоцитов RyR2 принадлежит существенная роль в поддержании внутриклеточного гомеостаза ионов Ca^{2+} . Нарушение их функции приводит к избыточному выходу Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, вызывает перегрузку Ca^{2+} и повышает триггерную активность миокарда желудочков. N. Liu и соавт. впервые выявили, что дисфункция рианодиновых рецепторов (RyR2) является причиной развития катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии.

Среди генов, кодирующих Ca^{2+} -транспортирующие белки, наиболее хорошо изучен ген сердечного рианодинового рецептора RyR2. Мутации данного гена связаны с аутосомно-доминантной катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардией и определяют около половины всех случаев заболевания [136]. Высокий процент успешно генотипированных пациентов позволяет рассматривать генетический скрининг в качестве диагностического метода,

дающего возможность снижать риск развития патологии на досимптоматической 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 [137].

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 [138]. Существуют варианты, связанные с семейной аритмогенной дисплазией ПЖ. В литературе представлено мало информации о роли однонуклеотидных полиморфизмов гена *CASQ2* в развитии сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее, описаны полиморфные варианты, связанные с аритмией, внезапной сердечной смертью и развитием СН у больных ишемической болезнью сердца [139].

Генетически обусловленные нарушения функционирования ионных каналов или регуляторных белков могут приводить к развитию сложных НРС. Понимание роли ионных токов в формировании потенциала действия в физиологических условиях и при патологических изменениях может способствовать успешному выбору антиаритмических препаратов для эффективного лечения аритмий и применению их с минимально возможной вероятностью аритмогенного действия. В случае с СССУ актуальной задачей является своевременное выявление таких пациентов и оказания помощи. Широкое внедрение генетических и клеточных технологий в будущем, возможно, решит проблемы профилактики и лечения различных нарушений ритма сердца.

Обобщая все вышеизложенное, целью данного фрагмента нашего исследования было изучение роли полиморфизма генов кальций-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулула кардиомиоцитов в развитии ФП и СССУ. Исследование явилось стартовым фрагментом.

Материал и методы

Анализ полиморфизма rs6684209 гена кальсеквестрина *CASQ2* выполнен у 19 пациентов методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ) на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции (руководитель - профессор, академик РАН С.В. Попов) НИИ кардиологии, Томский НИМЦ.

Для определения генотипа больных с нарушениями ритма сердца пациентам забирали кровь из кубитальной вены в пробирку с ЭДТА. Выделение ДНК из цельной крови осуществляли с

помощью набора реагентов «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega», USA) по предлагаемому фирмой протоколу. Выполнена полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием набора реактивов (ООО «ТестГен», Россия) и амплификатора Т-100 (Bio-Rad). Используемые праймеры: прямой праймер: ССАГААСТАТААГСТГААТАСАССА, обратный праймер: ААТААТААТАААТСАТААААСССАТТТГАТТТТТСТТГСАСА. Условия амплификации: первая денатурация: 95⁰С – 2 мин. 35 циклов: 94⁰С – 10 сек, 62⁰С – 20 сек, 72⁰С – 20 сек. Последний синтез цепи: 72⁰С – 2 мин. Расщепление продуктов ПЦР производили с использованием рестриктазы CASQ2-rs6684209 (BssT1I, НПО «СибЭнзим», Россия). Регистрацию результатов осуществляли электрофоретическим методом в 4% агарозном геле на основе однократного трис-боратного буфера с добавлением бромистого этидия. Использовались электрофоретические камеры и гель-документирующая система Bio-Rad Gel Doc 2000TM производства фирмы «Bio-Rad» (USA). После обработки рестриктазой получали следующие продукты: фрагмент длиной 207 п.н. (пар нуклеотидов)– генотип С/С; фрагменты длиной 182 и 25 п.н. – генотип Т/Т; фрагменты длиной 207, 182, 25 п.н. – генотип С/Т.

Результаты и обсуждение результатов исследования

У всех 19 пациентов выявлен генотип С/С полиморфизма rs6684209 гена CASQ2 (рисунок 3.4).

Полученные у небольшой группы пациентов результаты не позволяют говорить об отсутствии связи гена CASQ2 с такими заболеваниями как ФП и СССУ. По данным литературных источников мутация CASQ2 встречается в 1-2% случаев у пациентов с полиморфной желудочковой тахикардией. Распространенность мутации у пациентов с другими нарушениями ритма сердца неизвестна. В нашей выборке из 19 пациентов не выявлено пациентов с патологическим аллелем гена CASQ2. Возможно, ситуация изменится с расширением выборки.

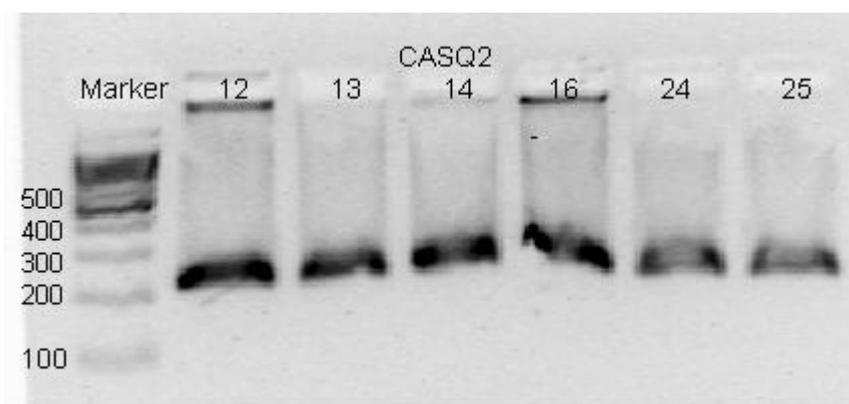


Рисунок 3.4. - Электрофореграмма продуктов рестрикции гена кальсеквестрина (CASQ2), указывающий на длину полученных фрагментов, что демонстрирует генотип С/С. Сверху цифрами указаны номера проб, сбоку – количество пар нуклеотидов.

3.3. Заключение

Значительные успехи генетики, расшифровка структуры генома человека позволили достигнуть большого прогресса в понимании патогенеза ряда сердечно-сосудистых заболеваний, например гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии. Наблюдается прогресс в исследовании генетических механизмов развития СН [140, 141]. При этом исследование полиморфизма генов ключевых факторов патогенеза ХСН и НРС может иметь практическое применение в ближайшем будущем, определяя возможный прогноз течения заболевания, помогая выделять показания для отдельных препаратов, создавая основу для персонализированной медицины [142-148].

Выводы

1. Содержание растворимого Fas-лиганда в сыворотке крови позволяет объективно оценить тяжесть ХСН у больных с ишемической кардиопатией, а также является важным маркером прогнозирования (чувствительность – 71%, специфичность – 65%) развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц с ХСН.
2. Носительство генотипа Arg/Arg гена белка p53 (полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4) у пациентов с ИБС ассоциировано с активацией транскрипции и экспрессии генов-мишеней в ишемизированном миокарде, обуславливающих стимуляцию апоптоза кардиомиоцитов, приводящую к ремоделированию миокарда и неблагоприятному течению ХСН.
3. У больных ИБС и ГБ, осложнившимися фибрилляцией предсердий, синдром слабости синусового узла или сочетанием последних, не установлено связи между данными нарушения ритма сердца и генетическим полиморфизмом белка кальсеквестрина. Отсутствие мутации

может указывать на большую значимость кальсеквестрина в регуляции гомеостаза ионов Ca^{2+} в миокарде.

Практические рекомендации

У больных ИБС, особенно после инфаркта миокарда, целесообразно определение биохимических и генетических детерминант развития и неблагоприятного течения ХСН Fas-L и Arg/Arg полиморфного локуса Arg72Pro экзона 4 гена p53. Лиц с повышенным уровнем первого показателя (для мужчин и женщин в 3,4 и 4,2 раза, соответственно, по сравнению с лицами без сердечно-сосудистых заболеваний) и наличием второго необходимо выделять в приоритетные группы наблюдения для организации эффективных целевых персонифицированных мероприятий, направленных на профилактику развития ХСН и неблагоприятного прогноза.

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

Раздел 4. Деформация и контрактильность миокарда у детей и взрослых

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

В данном отчете представлены результаты механики ЛЖ в онтогенезе у детей и подростков и у пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией и нарушенным внутривентрикулярным проведением.

4.1. Механическая функция сердца в онтогенезе у детей и подростков и у взрослых лиц с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями

4.1.1. Механическая функция сердца в онтогенезе у детей и подростков

Спиральная ориентация миофибрилл левого желудочка (ЛЖ) является структурной основой вращательного движения ЛЖ, при котором верхушка сердца идет против часовой стрелки, а основание – по часовой [149-151]. Ротация верхушки по отношению к основанию по часовой стрелке в систолу приводит к скручиванию ЛЖ [152]. Доказано, что скручивание ЛЖ не зависит от пред- и постнагрузки [153]. Установлено, что апикальная ротация ЛЖ является эффективным неинвазивным индексом глобальной контрактильности ЛЖ. Разнонаправленное вращение верхушки и базальных отделов ЛЖ является необходимым компонентом эффективной насосной функции, утрата которого может свидетельствовать о тяжелой систолической дисфункции [154], которое наблюдается при дилатационной и ишемической кардиомиопатии [155-157] у пациентов с некомпактным миокардом, при полной блокаде левой ножки пучка Гиса. Однако вышеуказанные данные касаются исследований вращения и скручивания ЛЖ у взрослого человека, в то время состояние вращения и скручивания у детей остается недостаточно изученным вопросом.

В рамках задачи 4 была проведена оценка деформационных свойств ЛЖ, а именно ротации ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов и папиллярных мышц у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными.

Материалы и методы

Анализ выполнен у 85 здоровых детей в возрасте от 5 месяцев до 18 лет, рожденных доношенными, которые относились к группе диспансерного наблюдения I-II. До включения в исследование ни один ребенок в течение последних 6 месяцев не переносил острых респираторных вирусных инфекций. В зависимости от возраста дети и подростки были разделены на следующие подгруппы: от 5 месяцев до 3 лет, от 3 до 6 лет, от 6 до 11 лет и старше 11 лет. По половому соотношению подгруппы детей между собой не различались (таблица 4.1).

Комплекс клинико-инструментальных методов исследования включал проведение стандартной ЭхоКГ, импульсной тканевой доплерографии и использование технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging) с оценкой механики ЛЖ в двухмерном режиме (2D Strain). ЭхоКГ выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) с использованием матричного датчика M5S (1,5-4,6 МГц). Стандартная ЭхоКГ включала проведение исследования в двухмерном режиме из парастернальной позиции на уровне митрального клапана (МК), папиллярных мышц (ПМ) и верхушки по короткой оси ЛЖ и апикальных позиций на уровне 2, 4 камер и по длинной оси ЛЖ.

Таблица 4.1 – ЭхоКГ- показатели здоровых детей и подростков различных возрастных групп

Показатели	Дети до 3 лет (n=25)		От 3 до 6 лет (n=15)		От 6 до 11 лет (n=22)		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
Средний возраст, г								
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
Межжелудочковая перегородка, 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
Задняя стенка 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
Масса миокарда ЛЖ, 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

Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
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

Из апикального доступа на уровне 4 и 2 камер оценивали конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО) (по Simpson) и ФВ ЛЖ.

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

По кривым, полученным из апикальной позиции на уровне 4, 2 камер и по длинной оси ЛЖ, рассчитывали глобальную деформацию ЛЖ и скорость глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в систолу (GLSR), в период ранней диастолы (GLSR_E), а также деформацию и скорость деформации каждого из 6 визуализируемых в проекции сегментов ЛЖ. Оценивали глобальную деформацию эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев ЛЖ в продольном направлении. По двумерным изображениям ЛЖ из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне МК, верхушечных сегментов и ПМ определяли глобальную и сегментарную деформацию ЛЖ по окружности (GCS), скорость деформации ЛЖ по окружности в систолу (GCSR) и раннюю диастолу (GCSR_E). Оценивали ротацию ЛЖ на уровне базальных сегментов (Rot_{MV}), ПМ (Rot_{PM}) и верхушки (Rot_{Apex}) в конце систолы, а также скорость ротации RotRate (град/с⁻¹) в систолу и в раннюю диастолу (E). Скручивание ЛЖ (Twist) определяли автоматически или как разность значений ротации на уровне верхушечных (Rot_{Apex}) и базальных сегментов (Rot_{MV}) в систолу, в градусах. Скорость скручивания определяли автоматически либо по разности значений скорости ротации ЛЖ на уровне верхушечных и базальных сегментов ЛЖ (в град/с⁻¹) в систолу, либо автоматически. Раскручивание (Untwist Rate) оценивали как разность скоростей ротации ЛЖ на уровне верхушечных сегментов и МК в период ранней диастолы (Untwist = RotRate_{ApexE} - RotRate_{MVE}), либо автоматически. Поворот ЛЖ по оси (Torsion) определяли как отношение скручивания ЛЖ к длиннику ЛЖ (град/см).

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

Статистический анализ данных

Гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова-Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk) была отвергнута, поэтому были выполнены тесты Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis, ANOVA) и Манна-Уитни (Manna-Whitney U test). При использовании таблиц сопряженности вычисляли значение Пирсона (χ^2), число степеней свободы (df), достигнутый уровень значимости для этого значения статистики. Для оценки силы связи двух качественных переменных определяли значения таких мер связи, как коэффициент контингенции (CC) и Phi-коэффициент. Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M - среднее арифметическое, SD - среднеквадратичное отклонение), медианы (Me) и нижней и верхней квартилей. Оценка чувствительности, специфичности, диагностической точности проводилась с использованием стандартных формул. Оценка согласия между методами анализа деформации ЛЖ произведена с помощью корреляционного анализа Спирмена и оценки внутриклассового коэффициента корреляции. Воспроизводимость у одного и разных исследователей оценивалась с использованием внутриклассового коэффициента корреляции и по методу Бланд-Альтмана.

Результаты

У здоровых детей и подростков, рожденных доношенными, установлено четыре типа скручивания ЛЖ (рисунок 4.1). Частота встречаемости типов скручивания приведена в таблице 4.2.

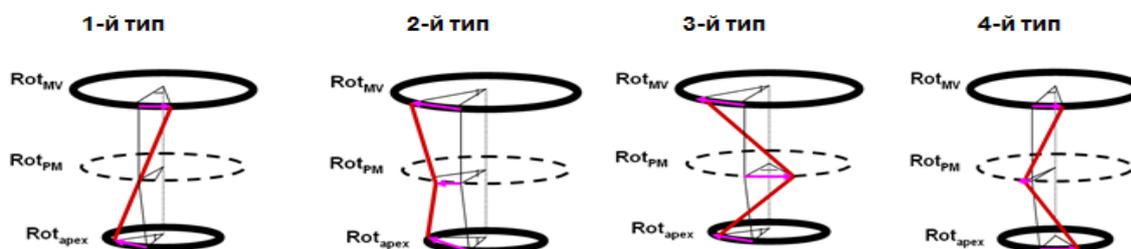


Рисунок 4.1. - Типы скручивания левого желудочка у практически здоровых детей и подростков, рожденных доношенными.

Первый тип (взрослый). Данный тип характерен для практически здоровых взрослых лиц. Этот тип регистрировали у 67,06% здоровых детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 18 лет.

Таблица 4.2 - Частота встречаемости четырех типов скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, рожденных доношенными

Возраст	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4	Все дети
Дети до 3 лет	18 (21,18%)	2 (2,35%)	4 (4,71%)	1 (1,18%)	25 (29,41%)
От 3 до 6 лет	12 (14,12%)	0 (0,00%)	2 (2,35%)	1 (1,18%)	15 (17,65%)
От 6 до 11 лет	10 (11,76%)	6 (7,06%)	3 (3,53%)	3 (3,53%)	22 (25,88%)
От 11 до 18 лет	17 (20,00%)	2 (2,35%)	1 (1,18%)	3 (3,53%)	23 (27,06%)
Все типы	57 (67,06%)	10 (11,76%)	10 (11,76%)	8 (9,41%)	85 (100%)

Второй тип – однонаправленное вращение левого желудочка против часовой стрелке на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки. Второй тип зарегистрирован у 11,76% процента здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет и, вероятно, обусловлен незрелостью фиброзного кольца и фиброзных треугольников митрального клапана и фиброзного кольца аортального клапана у детей.

Третий тип – однонаправленное вращение левого желудочка на уровне митрального клапана и верхушки против часовой стрелки, на уровне папиллярных мышц по часовой стрелке. Данный вариант скручивания выявлен у 11,76% % здоровых детей в возрасте до 18 лет.

Четвертый тип - однонаправленное движение левого желудочка на уровне митрального клапана и верхушки по часовой стрелке. Данный вариант выявлен у 9,41% детей.

Не выявлено значимых различий в частоте встречаемости типов скручивания ЛЖ в зависимости от возраста (таблица 4.2). Следует отметить, что частота различных типов ротации ЛЖ не имела статистически значимых различий у мальчиков и девочек (таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Частота встречаемости типов скручивания ЛЖ в зависимости от пола

Пол	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4	Все дети
Мальчики	29 (34,12%)	7 (8,24%)	6 (7,06%)	5 (5,88%)	47 (55,29%)
Девочки	28 (32,94%)	3 (3,53%)	4 (4,71%)	3 (3,53%)	38 (44,71%)

С нашей точки зрения, выявленные варианты скручивания ЛЖ связаны с процессами роста и развития сердца у здоровых детей и подростков в постнатальный период. Первый тип разнонаправленного вращения ЛЖ наблюдается у взрослых здоровых лиц. Второй тип (однаправленное движение по часовой стрелке базальных, апикальных сегментов и на уровне папиллярных мышц) ранее был описан в литературе [158- 160]. Данный вариант скручивания наблюдался у 11,76% детей до 18 лет. Мы предполагаем, что данный вариант скручивания есть следствие незавершенного процесса формирования фиброзных колец и центрального фиброзного тела, которые не являются достаточным каркасом прикрепления пучков миокарда ЛЖ [161], поэтому апикальная ротация доминирует над базальной ротацией и ротацией на уровне ПМ. Третий вариант скручивания, по сути, является вариантом второго типа, отличием которого является то, что вращение ЛЖ на уровне папиллярных мышц противоположно ротации на уровне базальных и верхушечных сегментов.

Обращает на себя внимание четвертый тип скручивания ЛЖ. По сути, четвертый тип является зеркальным отражением третьего типа. Как правило, движение верхушки по часовой стрелке у взрослого наблюдается при полной блокаде ЛНПГ, при тяжелой систолической дисфункции. Механизм феномена аномального движения верхушки по часовой стрелке у внешне здоровых детей не совсем ясен. У лиц с систолической дисфункцией его появление объясняют увеличением угла между субэпикардальным и субэндокардиальным слоями вследствие дилатации ЛЖ из-за более выраженных морфологических изменений мышечных волокон в субэпикардальном слое, а также потери «винтовой структуры миофибрилл» [162]. Это приводит к резкому снижению ротации верхушки, вплоть до ее «потери». Учитывая тот факт, что ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов хотя и снижена, но сохраняет свое направление, то верхушка ЛЖ в этих случаях подвергается пассивному движению за движением базальных сегментов. Однако данным фактом нельзя объяснить наличие движения верхушки по часовой стрелке у здоровых детей.

Таким образом, впервые у здоровых доношенных детей и подростков выявлено четыре типа скручивания ЛЖ. Первый тип («взрослый») обнаружен в 67,06% случаев, 2-й тип (однаправленное вращение ЛЖ против часовой стрелки) - в 11,76%, 3-й тип (однаправленное вращение на уровне базальных и верхушечных сегментов против часовой стрелки, а на уровне папиллярного клапана - по часовой) в 11,76%, четвертый тип (однаправленное движение ЛЖ по часовой стрелке) в 9,41%.

Полученные нами данные представляют как научный, так и большой клинический интерес и требуют дальнейших исследований механики сердца у здоровых детей и подростков.

4.1.2. Скручивание левого желудочка при полной блокаде левой ножки пучка Гиса

Целью данного раздела являлась оценка апикальной ротации и скручивания ЛЖ на фоне полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) у больных тяжелой левожелудочковой дисфункцией ишемического и неишемического генеза.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено у 64 пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией ишемического и неишемического генеза. В зависимости от ширины комплекса QRS были выделены две группы пациентов: QRS менее 110 мс и ≥ 110 мс (со средней продолжительностью QRS $153,1 \pm 24,5$ мс). Клинические и демографические показатели пациентов обеих групп представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Клинические и демографические показатели пациентов с тяжелой левожелудочковой дисфункцией

Показатель	Узкий комплекс QRS	QRS > 110 мс	P
Количество больных, n	42	22	<0,05
Половое соотношение, м/ж	32/10	15/7	Н.д.
Возраст, г	$54,40 \pm 7,80$	$61,21 \pm 13,52$	Н.д.
Ишемический генез левожелудочковой дисфункции, n	37	17	
Неишемический генез левожелудочковой дисфункции (синдром ДКМП), n	7	5	Н.д.
ЧСС, уд в мин	$73,22 \pm 15,10$	$72,90 \pm 11,3$	Н.д.
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA	$2,4 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,52$	<0,001

Примечание – ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

Ультразвуковые исследования выполнены на ультразвуковых системах Vivid 7 Dimension, Vivid S6 с использованием матричных фазированных датчиков M4S (1,5-4,3 MHz). Стандартная ЭхоКГ включала двухмерные изображения из парастернальной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ на уровне фиброзного кольца МК, ПМ и апикальных позиций на уровне 2, 4 камер и по длинной оси ЛЖ. Конечный систолический и конечный диастолический объемы (КДО и КСО) ЛЖ, ФВ оценены по Simpson. Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ определялся согласно 18-сегментной модели ЛЖ [30]. При этом за нормальное движение сегмента принимали

1 балл, 2 балла соответствовало гипокинезу, 3 балла – акинезу, 4 балла – дискинезу. Сумму баллов делили на общее число исследуемых сегментов. В это исследование включали больных только с хорошей визуализацией эндокарда ЛЖ всех сегментов. На уровне 4 камер определяли длинник ЛЖ с последующим расчетом индекса сферичности [163]. ЭхоКГ показатели приведены в таблице 4.5. Как видно из данной таблицы, пациенты обеих групп не различались по уровню КДО, ФВ ЛЖ, индексу сферичности ЛЖ.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали согласно рекомендациям Европейского и Американского обществ кардиологов [164, 165]. В режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии регистрировали скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки в период раннего наполнения (E_m) и соответственно рассчитывали отношение E_{mitr}/E_m . Наличие внутрижелудочковой диссинхронии оценивали по разности временных величин от зубца Q ЭКГ до пика S межжелудочковой перегородки и боковой (или задней) стенки ЛЖ в режиме тканевой ресинхронизации (Tissue Synchronization Imaging-TSI). Критерием внутрижелудочковой диссинхронии считали разность временного интервала четырех сегментов 65 мс и более.

В режиме импульсно-волновой доплерографии оценивали скорость потока в легочных венах с определением пиковой скорости диастолического потока (D PV), скорости систолического потока (S PV) и их отношения (S/D). Кроме того, определяли скоростно-временной интервал систолической (VTI S PV) и диастолической (VTI D PV) волны потока легочных вен, фракцию систолического наполнения левого предсердия (SFF) и разность времени между длительностью пика A_g потока легочных вен в систолу предсердий и пика A трансмитрального потока (A_g-A).

Результаты исследования

Глобальная деформация по окружности ЛЖ на уровне митрального клапана, верхушечных сегментов и папиллярных мышц не различалась между пациентами обеих групп. У лиц с ПБЛНПГ апикальная ротация ЛЖ была ниже, чем у пациентов, имевших узкий комплекс QRS_{ЭКГ} (таблица 4.5). Показатели стандартной ЭхоКГ для данных групп пациентов представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.5 - Глобальная деформация по длинной оси и по окружности, ротация и скручивание левого желудочка у больных, имевших тяжелую левожелудочковую дисфункцию с расширенным и узким комплексом QRS_{ЭКГ}

Показатель	Узкий комплекс QRS _{ЭКГ} (n=42)			ПБЛНПГ (n=22)			Значимость различий
	M±SD	Me	Нижняя – верхняя квартиль	M±SD	Me	Нижняя – верхняя квартиль	
GLS,%	-4,97±2,41	-5,07	-9,4 – -1,0	-5,14±2,95	-4,55	-6,80 – -3,60	Н.д
GCS _{MV} , %	-5,91±2,90	-5,47	-8,06 - -3,91	-4,83±2,30	-4,92	-6,20- -2,70	Н.д
GCS _{apex} , %	-3,68±2,00	-3,44	-4,75 - -2,5	-4,25±2,40	-4,60	-5,80 - -2,50	Н.д
Rot _{MV} , °	-3,55±2,76	-3,05	-5,03 – 1,72	-1,94±2,98	-2,72	-4,10 - -1,00	<0,05
Rot _{apex} , °	2,32±2,95	2,31	0,44 – 4,12	0,82±2,81	1,19	-0,97 – -2,20	<0,05
Twist, °	5,87±3,83	6,25	2,44 – 7,57	2,95±3,34	2,53	0,90 – 5,44	<0,01

Таблица 4.6 – Эхокардиографические показатели больных тяжелой левожелудочковой дисфункцией, имевших расширенный и узкий комплекс QRS_{ЭКГ}

Показатель	Узкий комплекс QRS _{ЭКГ} (n=42)			ПБЛНПГ (n=22)			Значимость различий
	M±SD	Me	Нижняя- верхняя квартиль	M±SD	Me	Нижняя- верхняя квартиль	
КДО, мл	285,6±89,1	269	224,0-355,0	260,3±114,2	240	184,0 – 307,0	Н.д
КСО, мл	211,4±113,7	193,5	154,0 - 269,0	197,7±117,9	184	137,0 – 219,0	Н.д.
ФВ ЛЖ,%	26,4±8,5	28,4	18,4 – 33,8	23,9 Н.д8,8	22,0	19,0 – 29,0	Н.д
Индекс сферичности, усл ед	0,68 ±	0,12	0,68 – 0,72	0,69± 0,08	0,70	0,61 – 0,76	Н.д.
E _{mitr} , см/с	68,7±27,1	64,0	47,0 – 92,0	74,8±25,2	77,0	63,5 – 93,0	Н.д
A _{mitr} , см/с	51,3±21,2	52,0	34,0 – 68,0	56,7±23,5	49,5	38,5 – 76,0	Н.д.
E/A _{mitr} , усл.ед	1,78±1,51	1,25	0,65 – 2,52	1,48±0,82	1,3	1,0 – 2,13	Н.д
IVRT, мс	79,2±37,2	77,0	52,0 – 98,0	82,9±26,4	76,0	61,0 – 112,0	Н.д.
E _m , см/с	5,47±1,86	5,0	3,0 – 10,0	4,37±1,66	4,0	3,0- 6,0	<0,02
E _{mitr} /E _m , усл.ед	12,56±6,33	16,3	3,4 – 28,3	17,12±6,82	16,5	13,9 – 23,1	<0,02
СДЛА, мм рт ст	35,04±16,9	28,7	10,0 – 61,7	44,27±8,9	44,2	41,0 – 50,0	<0,01

У 11 (50,0%) из 22 больных с ПБЛНПГ выявлена апикальная ротация ЛЖ по часовой стрелке (однонаправленное движение ЛЖ). Следует отметить, что пациенты с однонаправленным движением не отличались от больных, имевших разнонаправленное движение верхушки, по возрасту, функциональному классу сердечной недостаточности, КДО, индексу сферичности СДПЖ и по значениям глобальной деформации ЛЖ по окружности (таблица 4.7). Однако в подгруппе лиц с однонаправленным вращением ЛЖ ротация на уровне базальных сегментов и скручивание были значимо ниже. Внутрижелудочковая диссинхрония обнаружена у 6 из 11 пациентов с однонаправленным вращением ЛЖ.

Таблица 4.7 - Глобальная деформация по длинной оси, по окружности, ротация и скручивание левого желудочка у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса в зависимости от направления движения апикальной ротации

Показатель	Больные ПБЛНПГ (n=22)						Значимость различий
	Разнонаправленное вращение ЛЖ (n=11)			Однонаправленное вращение ЛЖ (n=11)			
	M±SD	Me	Нижняя – верхняя квартиль	M±SD	Me	Нижняя – верхняя квартиль	
GLS,%	-5,03±2,75	-5,0	-3,60 - -2,75	-5,26±3,27	-4,50	-6,80 - -3,60	Н.д.
GCS _{MV} ,%	-3,99±2,31	-4,1	-5,31 - -2,0	-5,68±2,06	-5,60	-6,38 - -4,40	Н.д.
GCS _{арех} , %	-4,70±2,52	-4,7	-6,40 - -2,81	-3,81±2,29	-4,50	-5,80 - -2,00	Н.д.
Rot _{MV} , ⁰	-3,63±1,94	-3,6	-5,38 - -1,75	-0,64±3,47	-1,40	-3,63 – 3,50	<0,05
Rot _{арех} , ⁰	1,77±1,36	1,44	0,69 – 2,20	-0,13±3,56	-0,97	-3,10 – 4,10	Н.д.
Twist, ⁰	5,40±2,62	5,64	2,72 – 7,35	0,51±1,86	0,50	-0,90 – 2,53	<0,001

Показатели потока в легочных венах приведены в таблице 4.8. Как видно из данной таблицы, у лиц, имевших ригидную апикальную ротацию, обнаружены более низкие значения систолического компонента и более высокие – диастолического потока в легочных вен и снижение систолической фракции наполнения (SFF) (рисунок 4.2). Подобные изменения, вероятно, связаны с более высоким конечно-диастолическим давлением в ЛЖ и худшими условиями наполнения ЛЖ. В пользу этого высказывания свидетельствовало увеличение продолжительности волны Ag легочного потока в систолу предсердий и увеличения показателя IVRT/TE_{mitr}-E_m. Вышесказанное указывает на более плохие условия наполнения ЛЖ в подгруппе лиц с ПБЛНПГ, имевших однонаправленное вращение ЛЖ.

Таблица 4.8 – Показатели потока легочных вен у больных с ПБЛНПГ в зависимости от направления апикальной ротации

Показатель	ПБЛНПГ (n=30)				Значимость различий
	Разнонаправленное вращение (n=15)		Однонаправленное вращение (n=15)		
	Me	Нижняя – верхняя квартиль	Me	Нижняя – верхняя квартиль	
S PV	50,0	42,0 -53,0	39,0	35,0- 46,0	<0,05
D PV	45,0	37,0 – 46,0	70,0	56,0 – 82,0	<0,001
S/D	1,24	0,83 – 1,31	0,50	0,48 – 0,74	<0,01
VTI S PV	9,70	7,40 – 11,80	5,90	3,60 – 7,40	<0,05
VTI D PV	8,30	8,10 – 8,60	10,9	8,60 – 15,10	<0,01
SFF	55,8	45,00 – 58,70	34,2	27,20 – 39,80	<0,001
Ar-A, мс	12,5	0,0 – 15,0	43,0	22,0 – 47,0	<0,01
IVRT/TE _{mitr} -E _m	1,85	1,46 – 2,35	65,0	31,0-	77,0

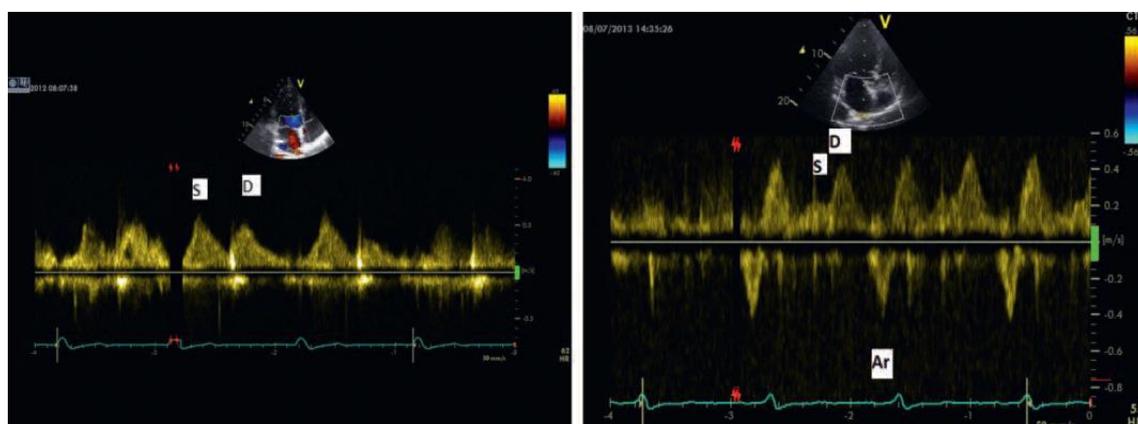


Рисунок 4.2 - Поток легочных вен у практически здорового добровольца и у пациента с тяжелой левожелудочковой дисфункцией, имевшего ПБЛНПГ и ригидную апикальную ротацию. Примечание – S - систолическая волна; D - диастолическая волна; Ar - предсердная волна.

При ПБЛНПГ в подгруппе лиц с разнонаправленным вращением ЛЖ скручивание ЛЖ коррелировало с апикальной и базальной ротацией ($r=0,78$; $p=0,001$; $r=0,60$; $p=0,02$ соответственно), в то время как у пациентов с ригидной апикальной ротацией аналогичные связи отсутствовали. У больных ПБЛНПГ, имевших однонаправленное вращение, ротация на уровне базальных сегментов коррелировала с апикальной ротацией ($r=0,83$; $p=0,000002$), что

свидетельствовало о наличии взаимно зависимого вращения на вышеуказанных уровнях: активного на одном уровне и пассивного – на другом.

Таким образом, ротация ЛЖ снижается гораздо в большей степени при ПБЛНПГ у больных с тяжелой левожелудочковой дисфункцией по сравнению с пациентами с узким комплексом QRS, несмотря на статистически незначимые различия глобальной деформации ЛЖ по окружности, ФВ и индекса сферичности ЛЖ. Аналогичные результаты получены рядом авторов [166-168]. Вероятная причина этого феномена основана на аномальной последовательности активации эпикардального слоя, вследствие этого, верхушка начинает вращаться в большей степени под действием эндокардильного слоя (противоположно направленной спирали). По нашему мнению, снижение скручивания ЛЖ у этих пациентов является не только показателем функции ЛЖ, но и указывает на тяжесть внутрижелудочковой диссинхронии. Аномальное апикальное вращение при ПБЛНПГ, по мнению ряда авторов [169-172], может быть предиктором положительного ответа на ресинхронизирующую терапию. Нарушения внутрижелудочковой проводимости, вероятно, вносят самостоятельный вклад в физиологию вращения сердца, и усугубляют дисфункцию ЛЖ. Возможно, развитие систолической левожелудочковой дисфункции при ПБЛНПГ реализуется через механизмы нарушения вращения и скручивания, чувствительным маркером которой является поток в легочных венах.

Таким образом, у 50,0% больных тяжелой левожелудочковой дисфункцией и ПБЛНПГ выявлено однонаправленная (ригидная) апикальная ротация ЛЖ. У пациентов с ригидной ротацией ЛЖ ротация на уровне базальных сегментов и скручивание значительно ниже по сравнению с больными с разнонаправленным вращением ЛЖ. Внутрижелудочковая диссинхрония выявлена у 6 из 11 пациентов с однонаправленным вращением ЛЖ. У лиц, имевших ригидную апикальную ротацию, обнаружены в большей степени сниженные значения систолического компонента и большие – диастолического потока легочных вен и снижение систолической фракции наполнения.

Необходимо продолжение исследования в данном направлении с оценкой предикторной роли показателя ротации в эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии.

Блок 2. Раздел 5. Давление в легочной артерии и легочная гипертензия

5. Изучение механизмов структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов малого круга кровообращения при легочной гипертензии разной этиологии; определить патогенетически обоснованные мишени для лечения и влияния на прогноз

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

Сердечная недостаточность – неперенный компонент всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. В большинстве случаев сердечная недостаточность (СН) проявляется как насосная недостаточность желудочков сердца, а ее причиной может быть несостоятельность левого или правого, а чаще обоих желудочков сердца [173-175]. В норме системный и легочной венозные возвраты сопоставимы по объему, а величина ударного выброса ПЖ равна соответствующему показателю для ЛЖ [176, 177]. При этом анатомическое строение и силоскоростные свойства левых и правых компрессионных камер существенно различаются, что обусловлено, прежде всего, особенностями и величинами постнагрузки. Правый желудочек менее мощный, и создает давление в пять раз меньшее, чем левый. При различных ССЗ в условиях меняющихся объемно-емкостных взаимоотношений кругов кровообращения (повышение сосудистого сопротивления, слабость левых камер, межкамерное шунтирование) именно адаптивные возможности малого круга кровообращения являются фактором компенсации циркуляторных сдвигов [178, 179]. При срыве компенсации формируется прессорно-объемный дисбаланс кругов кровообращения в виде клинических проявлений сердечной недостаточности и легочной гипертензии.

В связи с этим, весьма важной для изучения нозологией представляется тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). С одной стороны, заболевание является одним из наиболее социально значимых и жизнеугрожающих ССЗ, влияя на показатели смертности и инвалидизации. С другой стороны, это одна 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 [176, 173]. 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) [176, 173]. При этом известно, что более чем в половине случаев специфические ЭКГ и рентгенографические признаки у пациентов с эмболией легочной артерии отсутствуют [174]. 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 [175, 177].

В связи с этим широко обсуждаются возможности ЭхоКГ в верификации лёгочной эмболии [180, 178, 179, 181-184]. 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 [185-189]. У лиц с массивной ТЭЛА ультразвуковые маркеры определены. Согласно современным рекомендациям, это признаки перегрузки ПЖ, признак 60/60 и признак McConnell [175]. Однако при немассивной ТЭЛА ультразвуковые маркеры изучены недостаточно и остаются предметом дискуссии [176, 180, 190]. Таким образом, необходимо проводить дальнейший поиск эхокардиографических показателей, позволяющих предположить у пациента ТЭЛА. 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.

Материалы и методы

В основную группу включены 55 человек: 39 пациентов с тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии с субмассивным или сегментарным объемом поражения и 16 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) 1-2 стадии. Критериями исключения из исследования были ИБС, артериальная гипертония, фибрилляция предсердий и патология клапанов сердца. 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 стадии был поставлен пациентам после специализированного обследования опытным врачом-пульмонологом.

Группу контроля составили 16 пациентов сопоставимого возраста и пола без ССЗ и заболеваний дыхательной системы, а также другой патологии, способствующей развитию артериальной лёгочной гипертензии. Группа контроля была необходима для оценки специфичности регистрируемых параметров при изучении индивидуального течения и темпов формирования лёгочной гипертензии различного генеза.

Для выявления особенностей структурно-функциональных характеристик сердца у лиц с тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии выполняли ЭхоКГ на ультразвуковых системах 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). 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 данных, данные представлены как среднее значение (m) и стандартное отклонение от среднего, а для сранения групп применены методы параметрической статистики.

Результаты

У пациентов с ТЭЛА по сранению с контрольной группой выявлены большие размеры ствола легочной артерии (см) ($2,76 \pm 0,42$ и $2,14 \pm 0,20$; $p < 0,001$, соответственно), поперечных

размеров правого предсердия (ПП, см) ($3,63 \pm 0,84$ и $2,88 \pm 0,38$; $p < 0,002$, соответственно) 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 ($7,96 \pm 0,93$, см и $7,31 \pm 0,51$, см; $p < 0,012$, 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 (%) ПП и ПЖ у лиц, 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 сегмент RT $0,07 \pm 0,02$ и $0,09 \pm 0,03$; $p < 0,028$) и ПЖ (1 сегмент SR $1,64 \pm 0,43$ и $1,26 \pm 0,41$; $p < 0,027$; 5 сегмент SR $1,64 \pm 0,39$ и $1,87 \pm 0,30$; $p < 0,011$; PW TDI e в 1 сегменте – $5,99 \pm 2,10$ и $7,90 \pm 1,87$; $p < 0,005$; во 2 сегменте – $5,14 \pm 1,82$ и $6,75 \pm 1,81$; $p < 0,011$, соответственно) (табл. 5.1). При изучении показателей работы левых отделов сердца выявлено, что у пациентов с ТЭЛА значения митрально-септальной сепарации, 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 (табл. 5.1). У пациентов с ТЭЛА в режиме TDI обнаружены более низкие, по сравнению с контрольной группой, величины максимальной диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу ($e', \text{ м/с}$) (от перегородочной стенки $0,09 \pm 0,03$ и $0,12 \pm 0,04$, соответственно, $p < 0,022$; от боковой стенки $0,12 \pm 0,04$ и $0,15 \pm 0,03$, соответственно, $p < 0,025$), поздней диастолической скорости движения миокарда (от задне-перегородочного базального сегмента $4,83 \pm 0,346$ и $6,68 \pm 1,28$, соответственно, $p < 0,022$) и сегментарное время изоволюмического сокращения ($ivc', \text{ мс}$) (от передне-бокового среднего сегмента ЛЖ $1,62 \pm 1,28$ и $2,90 \pm 1,52$, соответственно, $p < 0,020$).

При сравнении данных пациентов с ТЭЛА и лиц, страдающих ХОБЛ, оказалось, что величина систолического давления в правом желудочке СДПЖ, продольный размер ПП в систолу, объём левого предсердия в систолу были больше у пациентов с ТЭЛА (таблица 5.1). Систолическая скорость деформации в 1 сегменте ПЖ и в 6 сегменте ЛЖ были

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

Показатель \ 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 длинник, систола, см	4,65±0,98	3,71±0,28	3,93±0,68	0,001	0,029	0,880
ПП поперечник, систола, см	3,63±0,84	2,88±0,38	3,27±0,66	0,002	0,181	0,176
ПП поперечник, диастола, см	4,58±1,24	3,83±0,28	4,14±0,26	0,771	0,635	0,025
ПП объем, систола, мл	35,11±27,38	15,13±3,44	19,71±4,11	0,001	0,079	0,013
ПП объем, диастола, 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, толщина свободной стенки, диастола, см	0,42±0,10	0,36±0,05	0,49±0,11	0,048	0,166	0,007
ПЖ поперечник, базальная треть, систола, см	3,57±0,85	3,00±0,39	3,43±0,31	0,010	0,879	0,015
ПЖ поперечник, средняя треть, систола, см	2,81±0,78	2,32±0,35	2,74±0,49	0,036	0,716	0,037
ПЖ длинник, диастола, см	7,96±0,93	7,31±0,51	7,64±0,41	0,012	0,262	0,146
ПЖ поперечник, средняя треть, диастола, 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, мм рт.ст.	47,35±17,13	24,07±4,13	32,43±2,15	<0,001	0,001	0,001
ПЖ 1 базальный-перегородочный SR, Sm, л/с	1,64±0,43	1,26±0,41	1,04±0,29	0,027	0,005	0,314
ПЖ 1 базальный-перегородочный TDI, ivc, м/с	2,83±1,73	3,13±0,99	4,09±1,16	0,158	0,023	0,084
ПЖ 1 базальный-перегородочный, TDI e, м/с	5,99±2,10	7,90±1,87	6,48±1,66	0,005	0,318	0,091
ПЖ 2 средне-перегородочный, 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	0,08±0,03	0,09±0,02	0,10±0,02	0,217	0,026	0,063
ПП 4 RT, мс	0,07±0,02	0,09±0,03	0,09±0,02	0,028	0,036	0,880

ПП 2 ниже-перегородочный, TDI a, м/с	5,95±1,58	6,88±1,10	6,91±0,80	0,019	0,132	0,573
Продолжение таблицы 5.1						
ЛП длинник, диастола, см	7,90±10,33	4,91±0,51	4,94±0,33	0,004	0,041	0,372
ЛП поперечник, систола, 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 длинник, систола, см	3,11±0,86	2,18±0,31	2,46±0,44	0,001	0,081	0,161
ЛЖ длинник, диастола, см	4,26±1,07	3,45±0,26	3,66±0,35	0,013	0,143	0,216
ЛП объем, систола, 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
e' от боковых отделов ФК МК (1), м/с	0,12±0,04	0,15±0,03	0,11±0,02	0,025	0,879	0,018
e' от перегородочных отделов ФК МК (2), м/с	0,09±0,03	0,12±0,04	0,08±0,03	0,022	0,560	0,033
ЛЖ 6 базальный задне-перегородочный, 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 базальный задне-перегородочный, TDI a _m , м/с	4,83±3,46	6,68±1,28	6,76±0,85	0,022	0,035	0,805
ЛЖ 9 средний передне-боковой, 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; ФВ – фракция выброса; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; ПН – период наполнения; МК – митральный клапан; ФК – фиброзное кольцо; 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; e' – максимальная диастолическая скорость движения ФК МК в раннюю диастолу; ivc' - время изоволюмического сокращения; RT – режим синхронизации ткани; EPSS - митрально-септальная сепарация; 1, 2, 4, 5, 6, 9 – номера сегментов предсердий и желудочков сердца

статистически значимо выше у пациентов с ТЭЛА (таблица 5.1), а значения деформации 12 сегмента ЛЖ и пик раннего диастолического удлинения в 4 сегменте ПЖ были ниже, чем у лиц с ХОБЛ. Кроме того, у пациентов с ТЭЛА отмечено увеличение времени синхронизации в ПП (1 сегмент RT $0,08 \pm 0,0,03$ и $0,10 \pm 0,0,02$; $p < 0,026$; 4 сегмент RT $0,07 \pm 0,0,02$ и $0,09 \pm 0,0,02$; $p < 0,036$) по сравнению с лицами с ХОБЛ (таблица 5.1).

Таким образом, получены первые сведения о структурно-функциональных различиях камер сердца по данным ЭхоКГ у пациентов с немассивной ТЭЛА, здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ 1-2 стадии. Наиболее демонстративными показателями, которые можно рассматривать в качестве ранних маркеров повышенной нагрузки на правые отделы сердца при немассивной ТЭЛА оказались СДПЖ, продольный размер ПП в систолу и ЛП в диастолу, поперечный размер и объем ЛП в систолу. Исследования в этом направлении продолжаются.

Блок 2. Раздел 6. Коронарный и миокардиальный резервы кровотока

6. Вклад стенозирования магистральных коронарных артерий различной выраженности в развитие коронарной недостаточности

Ранее было убедительно доказано, что одними из ключевых макропоказателей, определяющих функцию сердца, являются резерв коронарного, миокардиального кровотока и перфузии, отражающие нарушение равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями миокарда. Их снижение чаще всего обусловлено атеросклеротическим сужением просвета магистральных коронарных артерий, но может быть следствием микрососудистой дисфункции, артериолосклероза и повышения артериальной ригидности, свойственных многим мультифакториальным ССЗ и ХСН.

В настоящее время эталонным методом оценки гемодинамической значимости коронарного поражения является определение фракционного коронарного резерва (ФКР), как показателя, учитывающего вклад макрососудистой составляющей поражения как при, так и в отсутствии поражения микрососудистого русла. Показатель ФКР рассчитывают при инвазивной коронарной ангиографии с помощью специализированного датчика как отношение давления дистальнее и проксимальнее места сужения на фоне максимальной (фармакологически индуцированной) гиперемии. Стеноз коронарной артерии считают гемодинамически значимым при значении ФКР <0,8.

Эталонным методом неинвазивного определения резерва миокардиального кровотока (РМК) является позитронная эмиссионная томография с меченой кислородом-15 водой ($[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$) [191,192]. Однако метод имеет целый ряд ограничений (сложность проведения, высокая стоимость исследования), существенно ограничивающих его применение в повседневной клинической практике.

Возможным решением данной проблемы может быть проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с использованием гамма-камер, оснащенных полупроводниковыми (*кадмий-цинк-теллуровыми*) детекторами. Подобные гамма-камеры имеют ряд преимуществ, обеспечивая сверхбыстрый сбор данных без движения детекторов, лучшее пространственное и энергетическое разрешение, а главное - возможность оценки динамических процессов в томографическом режиме.

Группой авторов из Оттавы под руководством R.G. Wells был проведен ряд экспериментов по определению показателей коронарного кровотока и миокардиального резерва с помощью препаратов на основе технеция и таллия ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl) при различной степени стенозирования коронарных артерий. В качестве эталонного метода использовали методику сцинтиграфии сердца

с мечеными микросферами альбумина. Все три исследуемых радиофармпрепарата: ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi показали тесно взаимосвязанные результаты. Однако в современной литературе почти нет работ, посвященных изучению уровня миокардиального коронарного резерва, определенного с помощью динамической ОФЭКТ, при различной степени выраженности поражения коронарного русла.

Целью данного фрагмента нашей работы было изучение состояния резерва миокардиального кровотока, оцененного с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, у пациентов со стенозами магистральных коронарных артерий различных градаций.

В настоящее время в исследование включено 12 больных с болью в левой половине грудной клетки. Всем больным выполнена ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрил) в состоянии функционального покоя и на фоне нагрузочной фармакологической пробы с аденозином с оценкой миокардиального резерва. В последующем всем больным проведены коронарная ангиография с определением ФКР на фоне максимальной вазодилатации аденозином в сопоставимой дозе. Получены предварительные результаты, свидетельствующие о наличии взаимосвязи уровня миокардиального резерва, рассчитанного с помощью ОФЭКТ, и уровня ФКР. Набор больных по данной трудоемкой задаче продолжают.

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

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

7. Изменения физико-химических свойств внутриклеточной среды и мембран клеток под влиянием оригинальной методики радиочастотного воздействия на кардиомиоциты и элементы проводящей системы на открытом сердце при тахиаритмиях

В настоящее время основным методом лечения фибрилляции предсердий является хирургический. Метод прошел несколько этапов эволюции, однако основным принципом каждого из них было создание электрического блока на пути патологического распространения возбуждения в предсердии. Сначала была предложена модификация атрио-вентрикулярного соединения, а затем операции изоляции левого предсердия, процедура "коридор" и пересечение предсердий. Недостатком всех этих методик было устранение предсердного вклада в сердечный выброс [193 - 195]. Новая эра в лечении фибрилляции предсердий началась в 1987 году, когда J. Cox предложил операцию «лабиринт» [196]. Суть этой операции и её последующих модификаций сводится к нанесению множества определенным образом ориентированных разрезов стенки предсердий с их последующим ушиванием (техника "cut and sew") [193, 194, 197]. Эта технология позволила значительно повысить эффективность хирургического лечения фибрилляции предсердий, однако тоже продемонстрировала ряд ограничений, основными из которых являются трудоёмкость, длительность процедуры и высокий риск кровотечения [193,196,198]. В связи с этим, начался поиск альтернативных методов воздействия на миокард предсердий, которые заменили бы скальпель хирурга, и позволили достичь трансмурального повреждения. Наибольшее распространение получили системы радиочастотного воздействия (РЧ), основным принципом действия которых является резистивный нагрев кардиомиоцитов до 50-55°C [199, 200, 201]. При использовании переменного тока в диапазонах от 100 до 1000 кГц происходит необратимое функциональное повреждение клеток сердечной мышцы, однако структура их при этом не нарушается, что позволяет сохранить целостность полостей сердца [199]. Повреждение кардиомиоцитов с использованием радиочастотных систем, проведенное по определённым линиям, вызывает блокирование проведения патологических импульсов, что, в свою очередь, препятствует развитию жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Одной из важнейших задач современной сердечно-сосудистой хирургии остаётся повышение эффективности воздействия РЧ систем на миокард, поскольку обязательным условием развития такого блока проведения является повреждение стенки полости сердца на всю толщину, от эпикарда до эндокарда [197, 199, 202, 203, 204]. Для этого используются различные модификации РЧ систем, в основе которого лежит один и тот же принцип воздействия, однако применяются разные схемы работы или различные

алгоритмы. Так, выделяют монополярное воздействие на миокард, когда активный электрод находится непосредственно в месте воздействия, а пассивный располагается под спиной пациента, либо биполярное воздействие, когда обе бранши электрода располагаются непосредственно в зоне воздействия, одна на эпикарде, а вторая на эндокарде [205]. Тем не менее, остаётся открытым вопрос о том, при каких характеристиках внешней среды воздействие получается максимально эффективным.

Целью данного фрагмента исследования было изучение физических основ радиочастотного воздействия на кардиомиоциты в зависимости от способа воздействия и температуры кардиомиоцита.

Материал и методы исследования

Выполнено 20 серий исследований. Были использованы сердца свиней, не имеющие структурных повреждений. Толщина стенки левого желудочка составила, в среднем, $9,8 \pm 1,2$ мм. Исследования проводили на электрофизическом стенде, с измерением температуры тканей и сопротивления. РЧ-воздействие наносили контактно при температуре тканей, характерной для тела человека в норме ($36,6^\circ\text{C}$) и при условиях, имитирующих гипотермию (20°C) с помощью двух типов монополярных электродов. Оценивали сопротивление миокарда и глубину радиочастотного повреждения.

Все серии в зависимости от типа используемого электрода для радиочастотной деструкции миокарда были разделены на 2 группы: в 1 группе серий воздействие проводили с помощью модифицированного пенетрирующего неорошаемого электрода (диаметр рабочей части электрода 6 мм, длина игольчатой части 10 мм), во второй группе – с помощью обычного шарового орошаемого электрода (диаметр рабочей части электрода 10 мм) (рисунок 7.1).

Каждая из групп серий проводилась в следующих условиях: сердца, нагретые до $36,6^\circ\text{C}$, помещали в электрофизический стенд, измеряли сопротивление между эпикардом и эндокардом. Затем проводили РЧ воздействие на стенку левого желудочка сердца в течение 10 секунд по монополярной методике с мощностью 30 Вт [206], после чего повторно измеряли сопротивление между эпикардом и эндокардом. В момент воздействия дополнительно оценивали температуру ткани в 3 точках: на эпикарде в зоне воздействия, на эндокарде точно под зоной воздействия и на середине расстояния между эпикардом и эндокардом в зоне воздействия.

Затем сердца охлаждали до 20°C и повторяли эксперимент на интактном участке сердца с тем же электродом.

После окончания экспериментов проводили поперечный разрез сердечной мышцы через центры точек воздействия и измеряли макроскопически видимую глубину радиочастотного повреждения.

Статистическую обработку проводили с применением пакета программ Statistica 10 for Windows (StatSoft). Проверку нормальности распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk). Описание данных осуществлялось с помощью медианы с определением верхнего и нижнего квартилей и межквартильного размаха. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали критерий Манна-Уитни. Уровень значимости «р» принимали равным 0,05, доверительная вероятность (Рдов)=0,95.

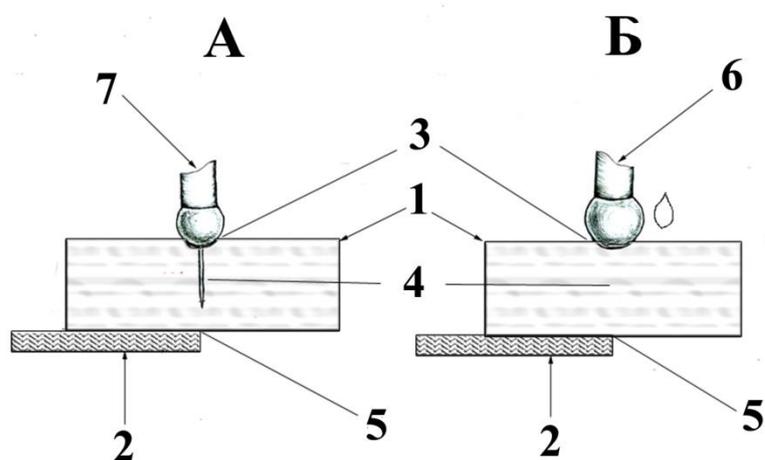


Рисунок 7.1 – Схема воздействия: А - группа 1, Б – группа 2 (1 – миокард, 2 – пассивный электрод, 3 – точки измерения температуры в зоне воздействия 4 – температурный датчик между эпи- и эндокардом, 5 – точка приложения температурного датчика со стороны эндокарда, 6 – активный монополярный орошаемый электрод, 7 – активный монополярный пенетрирующий электрод).

Результаты исследования

В первой группе наблюдений медиана сопротивления миокарда при температуре 36,6°C составила до РЧ-воздействия 3,7 Мом, после воздействия 4,84 Мом (таблица 7.1). При этом медиана температуры эпикарда в точке воздействия составила 98°C в глубине очага воздействия 81,0°C, на эндокарде – 67°C.

Таблица 7.1 – Результаты радиочастотного воздействия на миокард в группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	Межгрупповой p-value
	Медиана (Q25; Q75)	Медиана (Q25; Q75)	
Сопротивление миокарда при нормотермии (36,6°C) до РЧ воздействия, МОм	3,70 (3,6; 4,0)	3,75 (3,6; 3,8)	0,9
Сопротивление миокарда при нормотермии (36,6°C) после РЧ воздействия, МОм	4,84 (4,5; 5,1)	4,8 (4,6; 5,0)	0,28
Сопротивление миокарда при гипотермии (20°C) до РЧ воздействия, МОм	0,75 (0,6; 0,8)	0,70 (0,6; 0,9)	0,73
Сопротивление миокарда при гипотермии (20°C) после РЧ воздействия, МОм	4,5 (4,3; 4,7)	4,4 (4,1; 4,6)	0,93
Температура эпикарда в точке воздействия при исходной нормотермии, °С	98,0 (97; 98)	98,0 (96; 99)	0,74
Температура миокарда в точке воздействия при исходной нормотермии, °С	81,0 (80; 86)	67,0 (65; 69)	0,0001
Температура эндокарда в точке воздействия при исходной нормотермии, °С	67,0 (64; 69)	38,5 (39; 41)	0,0001
Температура эпикарда в точке воздействия при исходной гипотермии, °С	98,0 (97; 98)	95,0 (93; 98)	0,74
Температура миокарда в точке воздействия при исходной гипотермии, °С	81,0 (80; 86)	51,0 (49; 53)	0,0001
Температура эндокарда в точке воздействия при исходной гипотермии, °С	64,0 (61; 66)	38,0 (36; 39)	0,0001
Глубина повреждения в условиях нормотермии, мм	10,0 (10; 11)	5,8 (5,5; 6,0)	0,0001
Глубина повреждения в условиях гипотермии, мм	10 (9,0; 11)	4,9 (4,7; 5,0)	0,00006

Примечание – p – статистическая значимость различий

Медиана макроскопически видимой глубины повреждения составила 10 мм. При охлаждении сердца до 20°C сопротивление миокарда резко снижалось и до воздействия составляло 0,75 МОм. Медиана температуры эпикарда при гипотермии в точке воздействия составила 98°C в глубине

очага воздействия 81,0°C на эндокарде – 64°C. Медиана макроскопически видимой глубины повреждения не изменилась и составила 10 мм, что, очевидно, обусловлено особенностями конструкции пенетрирующего электрода (таблица 7.1).

Различия сопротивления тканей в первой группе внутри каждого температурного значения до и после воздействия различались статистически значимо, при $p < 0,05$.

Во второй группе наблюдений медиана сопротивления миокарда при температуре 36,6°C находилась в значении 3,75 МОм до РЧ-воздействия и 4,8 МОм после воздействия. Медиана температуры эпикарда в точке воздействия составила 98°C, в глубине очага воздействия 67,0°C, на эндокарде – 38,5°C. Медиана макроскопически видимой глубины повреждения составила 5,8 мм.

При охлаждении сердца до 20°C сопротивление миокарда в данной группе также снижалось и до воздействия составляло 0,7 МОм. Медиана температуры эпикарда в точке воздействия при 20°C составила 95°C, в глубине очага воздействия 51,0°C, на эндокарде – 38°C. Медиана макроскопически видимой глубины повреждения оказалась меньше и составила 4,9 мм (таблица 7.1).

Различия сопротивления тканей внутри каждого температурного значения до и после воздействия, также, как и в первой группе, различались статистически значимо, при $p < 0,05$.

Группы в равных температурных условиях статистически значимо различались между собой по температуре миокарда и эндокарда, а также в глубине радиочастотного повреждения (таблица 7.1). Остальные показатели статистически значимо не различались.

Обсуждение результатов

В нашей работе было показано, что эффективность РЧ воздействия на сердечную мышцу напрямую зависит от температуры окружающих тканей. Исходно более низкая температура способствует более медленному нагреву в зоне воздействия, что препятствует быстрому росту электрического сопротивления и уменьшает зону радиочастотной деструкции миокарда при использовании стандартного орошаемого монополярного электрода. При равном времени воздействия пенетрирующий неорошаемый электрод позволяет выполнить деструкцию миокарда трансмурально, обеспечивая равномерный нагрев всей толщины тканей до температурных значений, приводящих к необратимой гибели клеток.

Проблема повышения эффективности воздействия РЧ систем существует в течение долгого времени. В работах S. Nath (1993, 1994) рассматриваются вопросы о потенциалах мембран кардиомиоцитов в зависимости от температуры, которые показывают, что нагрев кардиомиоцитов до 48°C приводит к обратимым изменениям в них. Таким образом, недостаточный нагрев в глубине воздействия может приводить к восстановлению потенциалов мембран, и как следствие, к

неэффективности процедуры [201,207]. Показано, что при использовании орошаемых электродов точка максимального импеданса и нагрева смещается вглубь сердечной мышцы, вызывая более глубокое повреждение (рисунок 7.2).

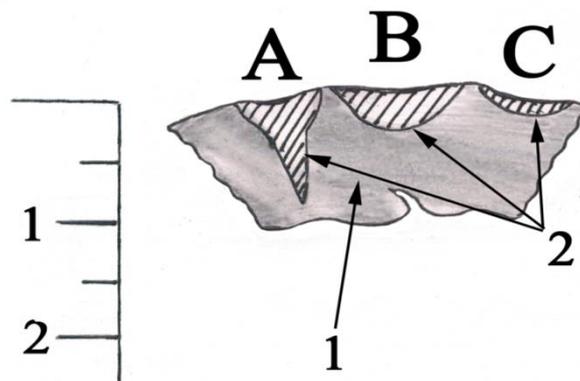


Рисунок 7.2 – Различные техники РЧ-воздействия на миокард (схема поперечного разреза миокарда левого желудочка сердца через центры точек радиочастотного воздействия): А – воздействие пенетрирующим электродом, В – воздействие орошаемым монополярным электродом, С – воздействие неорошаемым монополярным электродом (стрелками показано: 1 – миокард, 2 – зоны радиочастотной деструкции).

При использовании неорошаемых систем, в которых, в отличие от орошаемых, точка максимального нагрева находится непосредственно в зоне контакта электрода с тканью, возможны коагуляция и обугливание, приводящие к резкому повышению сопротивления, которое препятствует распространению радиочастотной энергии вглубь тканей (рисунок 7.2) [200].

В ряде работ показано, что оптимальная для деструкции температура составляет 50-70°C [199,201], так как именно в данных условиях наступает необратимая гибель клетки. Поэтому, при исходно более низкой температуре окружающих тканей нагрев происходит медленнее, так как резистивность миокарда ниже в данных условиях. Следствием этого является недостаточный прогрев субэндокардиальных слоёв и отсутствие радиочастотного повреждения на всю толщину стенки сердца, что ведёт к неэффективности процедуры.

Проведение РЧ деструкции в условиях нормотермии позволяет достичь достаточной для необратимых клеточных изменений температуры на заданной глубине поражения, однако, использование орошаемых монополярных систем не позволяет, в ряде случаев, достигнуть трансмуральности повреждения в отдельных участках предсердий, где толщина миокарда может превышать 6 мм. Кроме того, наличие эпикардиальной жировой ткани существенно ограничивает использование радиочастотных систем для деструкции миокарда в связи с тем, что жировая ткань является изолятором для радиочастотной энергии [198]. Решить эту проблему помогает использование пенетрирующей методики радиочастотного воздействия. Она позволяет сразу

проводить деструкцию на всю глубину миокарда, а особая конструкция устройства делает возможным воздействие, практически, на любую глубину (рисунок 7.2). Жировая ткань, также не является препятствием для воздействия, так как электрод проходит через неё и достигает, непосредственно, миокарда. Благодаря этому, возможно обеспечивать нагрев всех слоёв миокарда с одинаковой температурой в диапазоне 50-70°C при минимализации времени и площади воздействия.

7.2. Заключение

Таким образом, эффективность радиочастотного воздействия на миокард напрямую зависит от температуры и сопротивления тканей. Оптимальное воздействие достигается при нормальной температуре тела (36,6°C) и по мере её снижения (искусственное кровообращение, гипотермия) эффективность воздействия падает. Использование пенетрирующей методики радиочастотного воздействия позволяет нивелировать отрицательное влияние гипотермии тканей и обеспечить достаточную глубину поражения тканей. При последующем клиническом использовании это может быть благоприятным фактором для достижения эффекта процедуры и частоты рецидивов тахиаритмий.

Блок 3. Персонализированная кардиология

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

8. Определение роли функциональных факторов и биомаркеров, включая тканевые, клеточные и молекулярные, в оценке прогноза и эффективности хирургической коррекции ишемической кардиомиопатии и ХСН

В последние годы в связи с улучшением качества оказания помощи больным острым инфарктом миокарда, хронической ИБС, АГ, пороками сердца и другими наиболее социально-значимыми ССЗ, на первый план все острее выступает проблема развития и прогрессирования такого грозного осложнения, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), во многом определяющей дальнейшее качество жизни и прогноз. Хроническая сердечная недостаточность является одной из основных причин смертности и инвалидизации в мире. В Европе при населении 700 млн человек ХСН страдает около 18 млн. Точной статистики о количестве больных сердечной недостаточности в России нет, тем не менее можно предположить, что их не менее 3—3,5 млн человек. Причем это только пациенты со сниженной насосной функцией ЛЖ и явными симптомами сердечной недостаточности [208]. Поэтому решение вопросов, касающихся изучения механизмов развития ХСН и выявления закономерностей, позволяющих повлиять на течение заболевания, традиционно находится в сфере интересов работы НИИ кардиологии уже много лет. Вместе с тем, меняется глубина и направленность этих работ, а мишени исследования затрагивают все более тонкие уровни.

Ведущую роль в этиологии хронической сердечной недостаточности в 60% случаев занимает ИБС [209]. По данным разных авторов, в 10–35% случаев у больных ИБС развивается ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), обусловленная диффузным, значительно выраженным атеросклерозом коронарных артерий, ПИКС и проявляющаяся кардиомегалией, ремоделированием сердца и симптомами застойной сердечной недостаточности [210].

Процесс ремоделирования сердца представляет собой совокупность изменений формы, объема полостей и массы миокарда постинфарктного сердца в ответ на выраженные неадекватные гемодинамические условия его функционирования [211]. Зачастую хирургическое вмешательство становится единственным способом лечения: различные варианты реконструкции ЛЖ, направленные на механическое изменение размеров сердечных полостей, устранение функциональной митральной недостаточности в сочетании с АКШ занимают ведущее место в комплексном лечении этой патологии. Однако динамическое наблюдение за прооперированными больными показывает, что у части из них происходит повторное ремоделирование сердца и

прогрессирование ХСН, то есть возвращение к исходным (дооперационным) или худшим показателям размеров сердечных полостей и функциональной способности органа, в отдаленном послеоперационном периоде [212].

Предикторами смертности после оперативного лечения больных ИКМП являются следующие функциональные дооперационные показатели: размеры ЛЖ, конечно-систолический индекс ЛЖ (особенно более 80 мл/м² и 100 мл/м² [213]), ФВ ЛЖ менее 30 % [214], митральная недостаточность, количество akinетичных сегментов, легочная гипертензия более 33 мм Hg, комплекс QRS более 130 мс, почечная недостаточность до операции, время от инфаркта до оперативного лечения, возраст старше 75 лет [215]. Однако перечисленные факторы можно отнести к возможным, но не определяющим клиническим предикторам прогрессирующего послеоперационного ремоделирования ЛЖ. Попытки поиска клинических и инструментальных прогностических критериев неблагоприятных отдаленных результатов хирургического лечения больных ИКМП остаются безуспешными. Впервые поиски морфологических предикторов зарубежные исследователи начали вести 12-15 лет назад, анализируя течение послеоперационного периода и оценивая морфофункциональное состояние миокарда ЛЖ по данным интраоперационных биопсий. Эти исследования немногочисленны и крайне противоречивы [216]. В доступной нам русскоязычной литературе встречаются отдельные статьи, посвященные изучению морфофункционального состояния миокарда ЛЖ и ушка правого предсердия у больных ИБС различных функциональных классов. Широким охватом анализа морфометрических параметров эти работы также не отличаются, а некоторые авторы и вовсе ограничиваются только описательной морфологией, не вникая в механизмы возможного патогенеза ремоделирования сердца [217].

Гибель кардиомиоцитов, перестройка клеточного матрикса, фиброза являются основными процессами, протекающими в миокарде при ИКМП, и именно они отвечают за снижение сократительной функции и изменение механических свойств миокарда в результате ремоделирования. До сих пор остается не полностью выясненным вопрос, по какой причине у части пациентов после инфаркта миокарда формируется локальная аневризма ЛЖ, а в ряде случаев патологический процесс становится «кардиоглобальным», поражение миокарда мозаичным, а прогрессирующая дилатация полости ЛЖ диффузной [218]. Выявление морфологических и молекулярных предикторов послеоперационного ремоделирования ЛЖ не решит всех проблем, стоящих в практическом плане перед кардиохирургами. Однако обнаружение молекулярных предикторов послеоперационного ремоделирования в периферической крови больных [219], отвечающих за отдельные звенья патологического процесса, представляется одним из перспективных направлений научного поиска. Известно, что у пациентов с ИБС имеет место

дисбаланс в системе гуморальных вазоактивных веществ, к числу которых относятся эндотелин-1 (ЭТ-1) и метаболиты оксида азота (NO). Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органах, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов при ИБС [220]. В то же время значение метаболитов оксида азота и эндотелина-1 как маркеров благоприятного/неблагоприятного течения послеоперационного периода в коронарной хирургии, в особенности у больных ИКМП, изучено недостаточно, не ясна взаимосвязь между активностью вазопрессорных и вазодилатирующих факторов и точные причины их дисбаланса.

На коиническо-диагностическом уровне процесс постинфарктного ремоделирования проявляется нарушением сократимости миокарда (гипокинезия, акинезия, дискинезия, растяжение и истончение пораженного сегмента), компенсаторной гипертрофией интактного миокарда, расширением полости и изменением геометрии ЛЖ, изменением структуры его стенки, повышением напряжения миокарда [221].

К числу наиболее информативных и необременительных для больного диагностических способов относят в настоящее время методы радионуклидной индикации, которые, в частности, до сих пор не имеют серьезной альтернативы в комплексной оценке миокардиальной перфузии и метаболизма [222]. В последние годы возрос интерес к использованию в практической ядерной медицине исследований сердца с мечеными ^{123}I жирными кислотами, поскольку данный метод при относительно низкой себестоимости дает возможность оценить степень жизнеспособности миокарда без применения позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ). Существенно, что нарушения окислительного метаболизма жирных кислот предшествуют появлению ЭКГ- и ЭхоКГ-признаков ишемии миокарда.

По данным мировой литературы, модифицированные меченные жирные кислоты используются преимущественно для оценки острой и хронической ишемии миокарда. Метаболическая гамма-сцинтиграфия миокарда с 123-йодфенилметилпентадекановой кислотой (123I-ФМПДК) в комбинации с перфузионной сцинтиграфией миокарда позволяет оценить степень перфузионно-метаболического несоответствия, выявить участки ишемизированного и гибернированного миокарда, а также, используя феномен «ишемической памяти», судить о предшествующих эпизодах ишемии, не прибегая при этом к стресс-тестам. В то же время, в современной литературе вопросу использования меченных жирных кислот при ХСН уделено недостаточно внимания, содержание работ сводится к определению наличия жизнеспособного миокарда [223].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) гораздо точнее, чем ЭхоКГ и ангиография, позволяет оценивать гемодинамические показатели и выявлять зону некроза, очерченную с

помощью позднего контрастирования гадолинием (ПКГ). Кроме того, метод дает возможность оценить процент пораженного периметра желудочка и определить механизм, ведущий к его прогрессирующей дилатации. В частности, при МРТ возможно выявление жизнеспособного миокарда, окружающего рубцовую область, на основании эксцентрического систолического движения переходной зоны, которое имеет место сразу после ИМ [224]. Таким образом, поиск новых предикторов успеха хирургической коррекции ИКМП с помощью лучевых методов диагностики на основании изучения метаболизма, перфузии и движения миокарда представляется важной задачей.

Резюмируя всё вышесказанное, следует отметить, что в мировой практике отсутствует понимание фундаментальных механизмов протекания процессов в миокарде в частности и организме в целом, на основании изучения которых возможно построить четкий алгоритм клинического обследования и помощи пациентам с ишемической СН.

В связи с этим, основной **целью данного фрагмента нашего исследования** было комплексное изучение роли тканевых, клеточных, молекулярных и функциональных маркеров ремоделирования сердца при ИКМП, а также оценка влияния консервативного и оперативного лечения у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза на энергетическую работу сердца и гемодинамику.

Фрагмент выполняется в рамках задачи по персонифицированным медикаментозным и хирургическим подходам к коррекции хронической сердечной недостаточности.

8.1 Комплексная оценка маркеров ремоделирования сердца при ишемической кардиомиопатии и эффекта консервативного и оперативного лечения на энергетическую работу сердца и гемодинамику

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено ЛЭК НИИ кардиологии. Объектом исследования явились больные с ИКМП, которые дали информированное согласие на участие в исследовании. Уровень доказательности исследования - II.

Критерии включения пациентов в исследование:

- ФВ ЛЖ менее либо равная 40%;
- наличие в анамнезе инфаркта миокарда давностью более 3 месяцев и/или стеноз более 75% ствола левой коронарной артерии (ЛКА) либо проксимальной трети передней нисходящей артерии (ПНА) и/или стенозы более 75% двух и более коронарных артерий;
- КСИ ЛЖ более 60 мл/м² по данным ЭхоКГ.

Критерии исключения пациентов из исследования были следующими:

- наличие органических пороков сердца ревматической и инфекционной этиологии;
- острый инфаркт миокарда;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- правожелудочковая недостаточность;
- тяжелая легочная гипертензия, не связанная с митральной недостаточностью;
- противопоказания к операции с искусственным кровообращением.

Исследование включало в себя 5 самостоятельных подразделов.

8.1.1. Молекулярно-морфологическое сопоставление при ИКМП

Целью подраздела было определение морфологических и молекулярных изменения миокарда, прогнозирующих раннюю послеоперационную смертность и неблагоприятные отдаленные результаты хирургического лечения при ИКМП.

Материал и методы

Исследование проводили у больных, находившихся на стационарном лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

Для поиска и оценки молекулярных маркеров на дооперационном этапе забирали венозную кровь у 78 больных ИКМП и у 17 добровольцев сопоставимого возраста без заболеваний сердечно-сосудистой системы, выступивших в качестве контрольной группы исследования. Вторым субстратом исследования стал миокард 39 последовательных больных ИКМП обоего пола (средний возраст - $56,2 \pm 7,8$ лет) с передневерхушечной аневризмой ЛЖ. У всех пациентов во время операции на этапе аневризмэктомии брали биопсии миокарда передней, задней, боковой стенок ЛЖ и межжелудочковой перегородки со стороны ЛЖ, а во время канюляции предсердия - миокард ушка правого предсердия (УПП). Сопоставляли морфологические изменения взятого материала с функциональной активностью сегмента до операции (нормокинез, гипокинез, акинез или дискинез).

Исследование носило проспективный характер с контрольными точками до операции, 30 суток после операции (ранний послеоперационный период) и 12 месяцев после операции (поздний послеоперационный период) с разделением на группы в зависимости от исхода хирургического лечения. Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа с ухудшением течения ИКМП (снижение ФВ ЛЖ $>15\%$ от исходного уровня по данным ЭхоКГ через 1 год после операции), 2-я группа без ухудшения или с улучшением течения ИКМП (неизменный уровень или увеличение ФВ ЛЖ через год после операции). Третью группу составили больные, умершие в

раннем послеоперационном периоде (30 дней). Объем выборок в различных группах представлен в таблице 8.1.

Таблица 8.1 – Распределение больных и объема взятого материала по группам

Группа	Материал	Кол-во пациентов
Группа 1 (с ухудшением течения ИКМП через год)	Биоптат	8
	Кровь	14
Группа 2 (с неизменным течением или улучшением течения ИКМП через год)	Биоптат	15
	Кровь	34
Группа 3 (умершие в раннем послеоперационном периоде)	Биоптат	9
	Кровь	4
Больные, у которых не удалось оценить результат через 12 месяцев по различным причинам)	Биоптат	7
	Кровь	26
Все больные ИКМП (Группы 1-3 + лица, не прошедшие повторное обследование)	Биоптат	39
	Кровь	78
Контрольная группа	Кровь	17

На дооперационном этапе и в точке 12 месяцев пациенты проходили клиническое обследование и ЭхоКГ на аппарате Acuson 128 XP/10. Для изучения геометрии ЛЖ и его систолической функции оценивались следующие показатели: конечный диастолический индекс ЛЖ (КДИ ЛЖ), конечный систолический индекс ЛЖ (КСИ ЛЖ), ФВ ЛЖ. Для изучения нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ была оценена сократимость 16 его сегментов по 4-балльной системе: 1 - нормокинез, 2 - гипокинез, 3 - акинез, 4 - дискинез.

Образцы миокарда, полученные интраоперационно, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 ч, промывали в проточной воде и обезвоживали в растворе на основе изопропилового спирта IsoPrep ("БиоВитрум", Санкт-Петербург), заливали в парафиновую среду для заливки HISTOMIX® ("БиоВитрум", Санкт-Петербург). Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм, полученные при помощи санного микротомы MC-2, окрашивали гематоксилином и эозином ("BioOptica", Италия). Окрашенные препараты заключали в монтирующую среду BioMount ("BioOptica", Италия). При иммуногистохимическом исследовании оценивали CD-маркеры: CD3, CD68, CD34 (Novocastra Laboratories, UK), CD8, CD4, CD20 (Thermo Scientific, USA). Препараты изучали в световом микроскопе Axioskop 40 (CarlZeiss, Германия). Микрофотографии препаратов получали с помощью фотокамеры Canon G10 (Япония).

Проводили морфометрию удельного объема (УО) капилляров, паренхимы, стромы, ядер кардиомиоцитов и клеток стромы, перинуклеарного отека в кардиомиоцитах (КМЦ) и интерстициального отека методом точечного счета в 5-7 случайных полях зрения (1 мм^2) с помощью программ обработки графических изображений (AxioVision, CarlZeiss; ImageJ, NIH USA) [225, 226]. Диаметры КМЦ и капилляров измеряли на продольных срезах на уровне ядра КМЦ или эндотелиоцита. Дополнительно оценивали паренхиматозностромальное отношение (ПСО), трофический индекс (ТИ) и зону перикапиллярной диффузии (ЗПКД). ПСО определяли как отношение УО паренхимы миокарда к УО стромы, ТИ - как отношение УО капилляров к УО паренхимы; ЗПКД – как отношение диаметра капилляров к их УО [227, 228].

Содержание в крови больных ИКМП предшественников натрийуретических пептидов (pro-ANP и NT-proBNP), матриксных металлопротеиназ (MMP) 1, 3, 9 и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) 1 и 2, цитокинов (трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), ИЛ-6, ФНО- α , hs-CRP) и С-терминального пропептида коллагена определяли иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов (pro-ANP и NT-proBNP - Biomedica (Австрия), MMP-1 и MMP-9 - Quantikine® (R&D Systems, США), MMP-3, TIMP-2 и TIMP-1 - Biosource (Бельгия), Human TGF- β 1 Platinum - eBioscience (Австрия), ИЛ-6, ФНО- α - БЕСТ (Россия), C-Terminal Propeptide - BioPorto Diagnostics (Дания), hs-CRP - ALPCO Diagnostics (США)).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 17 для Windows (SPSS Inc). Нормальность закона распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Параметры, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывали с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (m), не подчиняющиеся нормальному закону распределения - с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q25-Q75). Качественные данные описывали частотой встречаемости или ее процентом. В случае нормального закона распределения для проверки достоверности различий количественных показателей в сравниваемых группах использовали t-критерий Стьюдента, в случае ненормального закона распределения - критерий Манна-Уитни. Для проверки достоверности различия количественных данных использовали критерий χ^2 (или с помощью z-критерия с поправкой Бонферони на непрерывность при $p=0,05$ в тех случаях, когда χ^2 провести было невозможно). Для нахождения статистических зависимостей линейного характера, определения их силы и направления рассчитывали коэффициент корреляции (r) Пирсона (между количественными показателями, подчиняющимися нормальному закону распределения) и коэффициент корреляции Спирмана (для количественных показателей, не подчиняющихся нормальному закону распределения, и для качественных показателей в порядковой шкале). Все статистические показатели считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Морфологические изменения были изучены в передней, боковой, задней стенках ЛЖ и межжелудочковой перегородке со стороны ЛЖ с учетом функционального состояния сегмента по данным ЭхоКГ. Оказалось, что характер изменений кинеза миокарда у обследованных пациентов имеет сходную топографию. Морфологические находки в миокарде определялись именно степенью нарушения сократимости сердечной стенки и не зависели от места взятия биоптата. Данные приведены на рисунке 8.1.

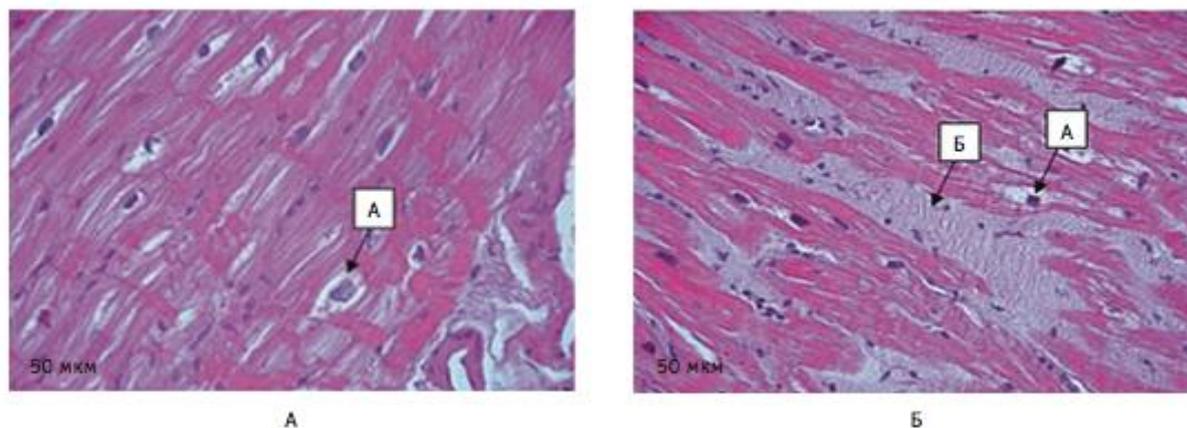


Рисунок 8.1 – Миокард боковой (А) и задней (Б) стенок ЛЖ в нормокинетических сегментах: перинуклеарный отек (А), полиморфизм, гипертрофия и гиперхроматоз ядер кардиомиоцитов, контрактуры кардиомиоцитов; Б - диффузный фиброз (Б). $\times 400$. Окраска - гематоксилин-эозин.

При микроскопическом исследовании нормокинетического миокарда ЛЖ повсеместно наблюдались гипертрофия и полиморфизм ядер КМЦ, а более чем в половине случаев - перинуклеарный отек КМЦ, неравномерное окрашивание их цитоплазмы, интерстициальный отек, расширение перикапиллярных пространств. При исследовании гипокинетического миокарда ЛЖ повсеместно регистрировались кардиомегалия, полиморфизм ядер, неравномерное уплотнение цитоплазмы КМЦ, что нередко сочеталось с миоцитоллизом и глыбчатым распадом миофибрилл. Кроме того, наблюдался в разной степени выраженный диффузный или плексиморфный фиброз с лимфоидной инфильтрацией (рисунок 8.2). У одного и того же пациента фиброз был более выражен в зонах гипокинетического миокарда по сравнению с нормокинетическими участками.

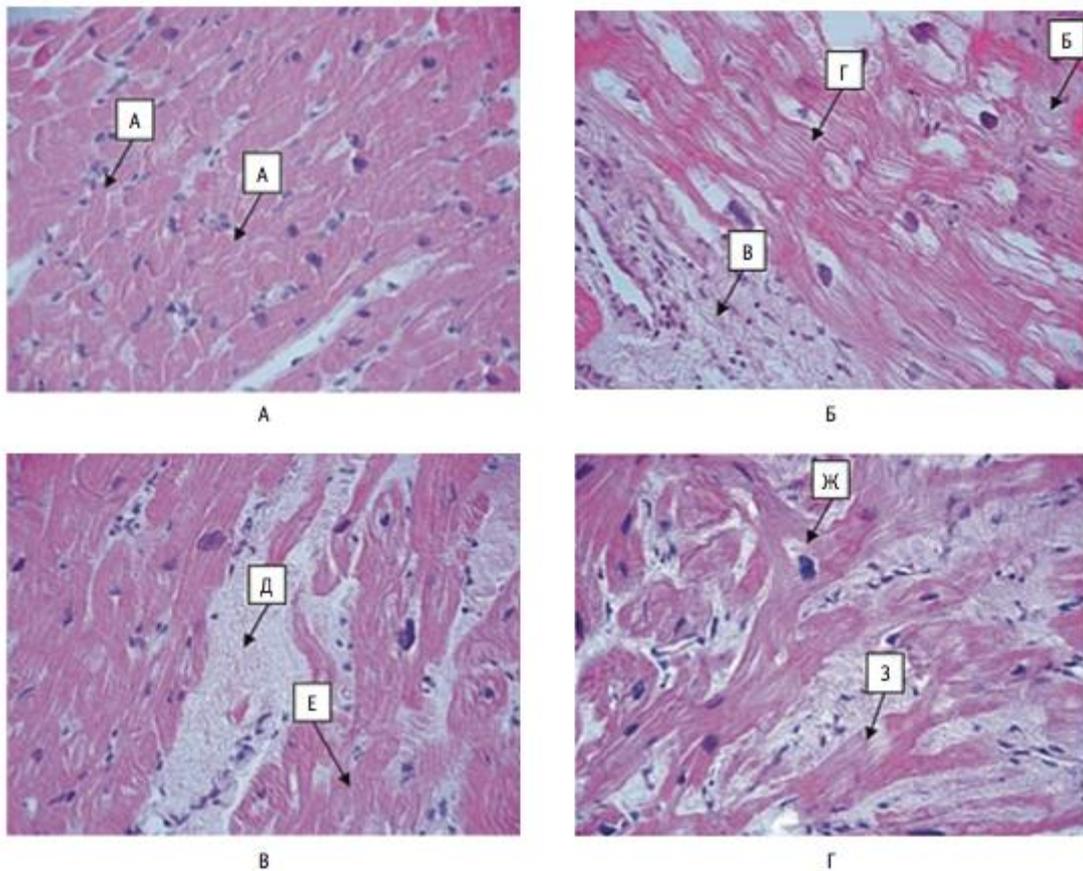


Рисунок 8.2 – Миокард ЛЖ: А - из зоны нормокинеза, полиморфизм и гипертрофия ядер кардиомиоцитов, волнообразная деформация волокон (А); Б - из зоны гипокинеза, слабовыраженный диффузный фиброз (Б), периваскулярный фиброз (В), неравномерное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов (Г); В - из зоны акинеза, лакунарный фиброз (Д), ветвление кардиомиоцитов (Е); Г - из зоны дискинеза, диффузный фиброз, звездчатые кардиомиоциты (Ж), неравномерное уплотнение цитоплазмы (З). $\times 400$. Окраска - гематоксилин-эозин.

Кардиомиоциты в зоне акинеза характеризовались кардиомегалией, гиперхромией и полиморфизмом ядер. Неравномерное окрашивание цитоплазмы, миоцитолиз, фрагментация и глыбчатый распад КМЦ встречались гораздо реже. Отмечался фиброз разной степени выраженности, более чем в половине случаев сопровождающийся лимфоидной инфильтрацией, спазмом и пролиферацией гладкомышечных клеток артериол и общим отеком.

Миокард дискинетичной стенки ЛЖ больных ИКМП характеризовался увеличением размеров и полиморфизмом, как правило, гиперхромных ядер КМЦ. В отличие от акинетичного миокарда ЛЖ в дискинетичном практически повсеместно встречались плексиморфный кардиомиофиброз и ветвление КМЦ. У половины пациентов в дискинетичном миокарде наблюдались перинуклеарный отек КМЦ, миоцитолиз, неравномерное уплотнение цитоплазмы. Миокард ЛЖ больных ИКМП в зонах с различной степенью нарушения локальной сократимости представлен на рисунке 8.2.

Обнаружены статистически значимые корреляционные связи сократительной способности миокарда в ряду "нормокинез-гипокинез-акинез-дискинез" с УО паренхимы ($r=-0,205$, $p=0,02$), УО стромы ($r=0,310$, $p<0,001$) и УО перинуклеарного отека ($r=-0,216$, $p=0,02$).

В УПП всех обследованных больных ИКМП выявляли увеличение размеров, полиморфизм ядер и волнообразную деформацию КМЦ. Более чем у половины пациентов в миокарде УПП наблюдались перинуклеарный отек, гиперхроматоз ядер, неравномерное окрашивание цитоплазмы и глыбчатый распад миофибрилл КМЦ, фиброз разной степени выраженности, интерстициальный отек. Реже встречались кариолизис, лизис и дискомплексация миокардиальных волокон, звездчатые КМЦ, выбухание ядер эндотелиоцитов в просвет капилляров, спазм артериол, полнокровие и утолщение эндокарда.

В нормокинетических участках миокарда ЛЖ у больных ИКМП, умерших в раннем послеоперационном периоде (3-я группа), липоматоз встречался чаще, чем у пациентов 2-й группы.

Диаметр капилляров гипокинетического миокарда был статистически значимо снижен у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й ($4,651\pm 0,531$ мкм и $5,622\pm 0,588$ мкм, соответственно; $t=-2,51$; $p=0,03$). Морфометрия миокарда из зоны гипокинеза показала наличие статистически значимых отличий в УО интерстициального отека между 2-й и 3-й группами. У больных 2-й группы с приростом ФВ через год этот показатель составил $0,039$ ($0,024-0,078$), тогда как в 3-й группе он был равен $0,017$ ($0,012-0,023$).

В акинетическом миокарде ЛЖ плексиморфный кардиомиофиброз встречался статистически значимо чаще у больных ИКМП 1-й группы по сравнению со 2-й, а расширение перикапиллярных пространств чаще отмечали в миокарде 3-й группы больных. В миокарде ЛЖ из зоны акинеза больных 1-й группы УО ядер стромальных клеток превышал аналогичный показатель пациентов 2-й группы ($0,019\pm 0,009$ и $0,010\pm 0,007$ соответственно). УО стромы, УО перинуклеарного отека, ПСО у пациентов 1-й группы были значительно выше, а УО паренхимы - ниже по сравнению с больными 3-й группы.

Миокард ЛЖ из зоны дискинеза статистически значимо отличался у пациентов 1-3-й групп выраженностью перинуклеарного отека. УО паренхимы и диаметр КМЦ в зоне дискинеза были увеличены в 1-й группе, составляя $0,622\pm 0,059$ и $23,0$ ($23,9-27,2$), соответственно, по сравнению с 3-й группой пациентов - $0,481\pm 0,130$ и $19,2$ ($18,6-20,8$).

Гиперхромия и лизис ядер КМЦ встречались статистически значимо чаще в 3-й группе пациентов по сравнению со 2-й группой. УО ядер клеток стромы УПП больных ИКМП характеризовался статистически значимым повышением у больных 1-й группы по сравнению со 2-й, составляя $0,021$ ($0,015-0,033$) и $0,012$ ($0,006-0,017$), соответственно. При этом ядерно-

цитоплазматическое отношение КМЦ в 1-й группе больных было достоверно выше ($0,062 \pm 0,022$), чем в 3-й группе ($0,042 \pm 0,010$), как и ТИ ($0,137 \pm 0,047$ и $0,093 \pm 0,039$ во второй и третьей группах, соответственно). Корреляционный анализ показал наличие прямой статистической зависимости средней силы ($r=0,378$; $p=0,03$) между диаметром КМЦ и УО перинуклеарного отека, а также обратной статистической зависимости средней силы ($r=-0,451$; $p=0,01$) между УО паренхимы и диаметром капилляров и между УО стромы и УО капилляров ($r=-0,443$; $p=0,001$).

Повторное ремоделирование сердца в послеоперационном периоде, как правило, развивалось у больных с морфологически идентифицируемой воспалительной инфильтрацией (более 14 клеток на квадратный миллиметр площади среза), являющейся признаком миокардита. В наших исследованиях инфильтрат визуализирован у пациентов 1-й и 2-й групп, причем во всех случаях в большом количестве встречались CD3⁺, CD8⁺-клетки, единичные CD20⁺- и CD-68⁺-клетки, а у пациентов 1-й группы выявлялись и CD4⁺ клетки (рисунок 8.3 и 8.4).

Таким образом, морфологические маркеры могли быть предикторами неблагоприятного течения ИКМП в отдаленном послеоперационном периоде. Однако дооперационную и интраоперационную оценку состояния миокарда вряд ли можно рассматривать в качестве скринингового метода, мы обратили внимание на биомаркеры.

Оказалось, что концентрация в крови pго-ANP и NT- pгоBNP у больных ИКМП статистически значимо превышает таковую у здоровых добровольцев (критерий Шапиро-Уилка равнялся 0,912 и 0,733 соответственно при $p < 0,001$): pго-ANP составил 6,53 (3,93-8,94) нмоль/л в группе ИКМП и 2,42 (1,78-2,77) нмоль/л в группе контроля, NT-pгоBNP 39,35 (23,05-71,26) фмоль/л и 6,12 (4,45-8,25) фмоль/л, соответственно. Статистически значимых различий показателей концентрации pго-ANP, NT- pгоBNP в крови у больных ИКМП с разной динамикой отдаленного послеоперационного периода не обнаружено.

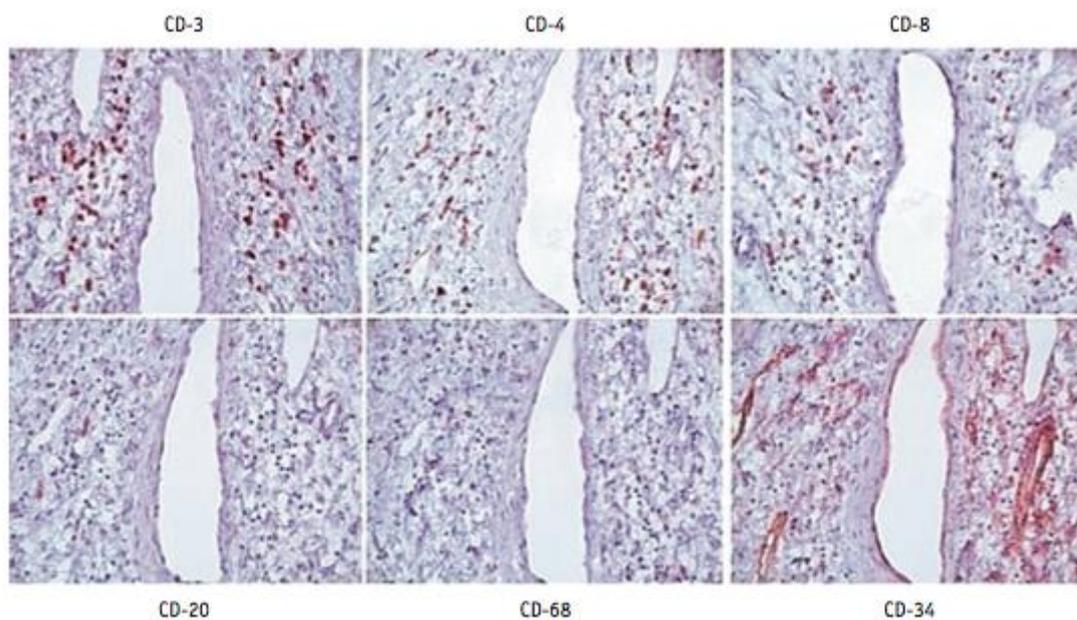


Рисунок 8.3 – Периваскулярный инфильтрат больного ИКМП первой группы. $\times 400$.

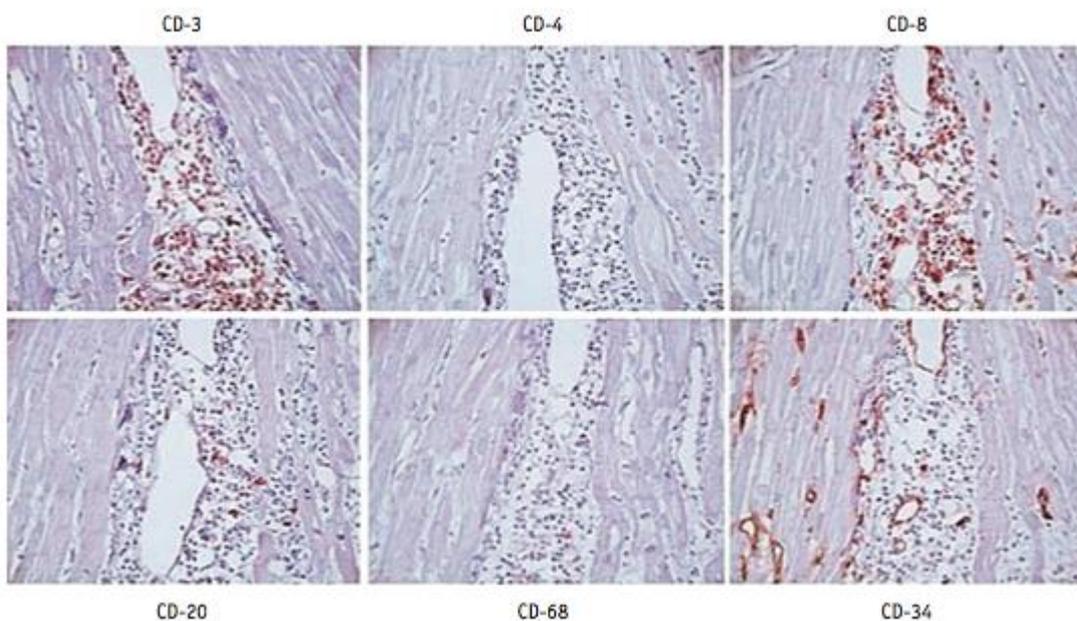


Рисунок 8.4 – Периваскулярный инфильтрат больного ИКМП второй группы. $\times 400$.

Концентрации MMP-3 и MMP-9 в крови у больных ИКМП с разной динамикой отдаленного послеоперационного периода статистически значимо отличались ($p=0,03$) и составили для MMP-3 в 1-й группе 5,72 (5,16-7,05) нг/мл, во 2-й группе - 7,11 (6,25-8,49) нг/мл, для MMP-9 64,51 (51,62-75,85) нг/мл и 90,64 (86,4-114,37) нг/мл, соответственно. Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) диагностического теста для предсказания благоприятного прогноза составили:

для MMP-3=7,7 нг/мл, Se=84,6%, Sp=100,0%; для MMP-9=102,4 нг/мл, Se=53,8%, Sp=100,0%. Концентрация TGF- β у пациентов, умерших в раннем послеоперационном периоде, была статистически значимо ниже ($2,382 \pm 1,345$) нг/мл, чем у выживших пациентов 1-й ($10,267 \pm 6,036$) и 2-й групп ($10,035 \pm 6,253$).

Заключение

Таким образом, степень восстановления функции ЛЖ после операции во многом определяется выраженностью фиброзных изменений в миокарде, зависящих от наличия/отсутствия воспалительной инфильтрации, процессов синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса и их деградации. Система MMP и их тканевых ингибиторов (TIMP) чрезвычайно важна в местной регуляции этих процессов, что объясняет предикторные свойства MMP-3 и MMP-9 в реализации неблагоприятных отдаленных исходов операций. Наряду с MMP в развитии фиброза миокарда участвует трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) [229], который продуцируется миофибробластами, гладкомышечными клетками сосудов, эндотелиальными клетками и макрофагами. Роль TGF- β в развитии сердечно-сосудистых заболеваний двояка: он усиливает формирование межклеточного матрикса и снижает иммунную реакцию за счет блока продукции ИЛ-2, IFN- γ , экспрессии МНС-2- и др. [230]. Так как у пациентов 3-й группы концентрация TGF- β в крови была в 5 раз ниже, чем в других исследуемых группах, можно предположить, что этот показатель может рассматриваться в качестве предиктора ранней послеоперационной смерти у больных ИКМП. Вместе с тем концентрации в крови таких общепризнанных воспалительных маркеров, как ИЛ-6, ФНО- α , С-реактивного белка, достоверно не отличались у пациентов всех исследуемых групп.

Результаты выполненного нами иммуно-гистохимического исследования свидетельствуют об активации Т-клеточного звена иммунного ответа, что может быть косвенным свидетельством вирусной этиологии миокардита, морфологически идентифицированного у наших пациентов. Немногочисленные литературные источники, в которых упоминается проведение исследований миокардиального инфильтрата, убеждают в необходимости дальнейших, более углубленных исследований.

8.1.2 Перфузионные и метаболические изменения в прогнозе повторного ремоделирования сердца после хирургического лечения ИКМП

Хирургические методы, выполняемые в настоящее время у больных с хронической сердечной недостаточностью, включают в себя реваскуляризацию миокарда, операции по реконструкции ЛЖ, коррекцию атриовентрикулярной недостаточности, использование устройств

вспомогательного кровообращения, а также трансплантацию сердца [231]. Но в ряде случаев риск операции выше возможного развития благоприятного эффекта операции. Критерии прогнозирования степени риска неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелой ИБС после операции на сердце с помощью лучевых методов диагностики до сих пор изучены недостаточно.

На сегодняшний момент ряд исследований по прогнозу повторного ремоделирования ЛЖ после комплексной хирургической коррекции сократительной его дисфункции сводится к определению жизнеспособного миокарда при помощи различных методов визуализации [232]. Особое место в ряду модальностей лучевой диагностики занимают радионуклидные исследования, которые способны отображать динамику патофизиологических процессов организма, в том числе таких как перфузия и метаболизм миокарда. Соответствие между интенсивностью коронарного кровотока и активностью метаболических процессов в миокарде имеет высокую прогностическую значимость, что неоднократно подтверждалось многочисленными клиническими наблюдениями. Однако позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ и ^{15}O -водой, которая является «золотым стандартом» выявления жизнеспособного миокарда, на сегодняшнем этапе развития клинической медицины остается уделом лишь малого числа клиник. Альтернативой ПЭТ-визуализации является сцинтиграфия с использованием с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксиизобутилизонитрола ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ) в качестве перфузионного агента и ^{123}I -фенилметилпентадекановой кислоты (^{123}I -ФМПДК) как индикатора метаболизма миокарда. В литературе имеются данные, демонстрирующие, что перфузионно-метаболическое несоответствие, определенное посредством вышеуказанных гамма-излучающих радиофармпрепаратов (РФП), обладает высокими показателями диагностической точности в определении жизнеспособного миокарда перед его хирургической реваскуляризацией [29]. Однако в зарубежной и отечественной литературе встречаются лишь единичные сообщения об использовании сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и ^{123}I -ФМПДК в прогнозе обратного ремоделирования миокарда ЛЖ после комплексной хирургической коррекции при ИКМП.

В связи этим **целью данного подраздела работы** явилась оценка состояния перфузии и метаболизма миокарда и их взаимоотношения у больных с ИКМП с помощью сцинтиграфических методик с разработкой сцинтиграфических предикторов комплексного хирургического лечения дисфункции ЛЖ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты (ср.возраст 56 ± 7 лет) с ИКМП ($n=32$). Всем пациентам была выполнена хирургическая реконструкция ЛЖ в различных комбинациях с реваскуляризацией миокарда и пластикой митрального клапана. Через 12 месяцев после

вмешательства пациенты были повторно госпитализированы для оценки клинического статуса и гемодинамических показателей сердца. Ретроспективно была оценена роль перфузионно-метаболической сцинтиграфии в прогнозе течения сердечной недостаточности после комплексной кардиохирургической коррекции дисфункции ЛЖ.

Все сцинтиграфические исследования выполняли на гамма-камере «Forte» (Philips Medical Systems, Netherlands) в лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии. В процессе регистрации сцинтиграфических данных детекторы устанавливали под углом 90° друг к другу. Поворот детекторов составлял 180°. Для каждого детектора регистрировали 32 проекции (всего 64 проекции) по 30 секунд каждая в матрицу размером 64×64 пиксела с использованием параллельного высокоразрешающего коллиматора для низких энергий и настройкой гамма-камеры на фотопик 99mTc – 140 кэВ или 123I – 159 кэВ с шириной окна дифференциального дискриминатора 20%.

Обработку полученных сцинтиграмм проводили при помощи пакетов прикладных программ JetStream® Workspace Release 3.0 (Philips Medical Systems, Netherlands). Реконструкцию сечений сердца по короткой и длинным осям осуществляли при помощи программы AutoSPECT+, анализ полученной информации – с использованием специализированной программы AutoQuant (Cedar Sinai Medical Centre, ADAC Laboratories, Milpitas, CA). Лучевая нагрузка при радионуклидных исследованиях не превышала предельно допустимую дозу.

Перфузионную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) миокарда выполняли в состоянии функционального покоя через 2 часа после внутривенной инъекции 99mTc-МИБИ в дозе 740-925 МБк (в зависимости от веса пациента).

Метаболическую томосцинтиграфию миокарда проводили через 3-4 дня после оценки перфузии. Исследование выполняли натощак или не ранее 3 часов после легкого завтрака. Предварительно в течение 2-3 дней осуществляли блокаду щитовидной железы стабильным йодом (по 5 капель раствора Люголя 3 раза в день). Запись метаболической ОФЭКТ осуществляли через 15 минут (раннее исследование) и через 4 часа (отсроченное исследование) после инъекции 111-370 МБк ¹²³I-ФМПДК. Оценку включения РФП в миокард ЛЖ проводили с использованием 17-сегментарной модели ЛЖ.

Выраженность локальных нарушений перфузии или метаболизма ЛЖ представляли в баллах, которые рассчитывали следующим образом: 0 – аккумуляция РФП в миокард более 70% от максимального; 1 – незначительно (55-70%) выраженные, 2 – умеренно (40-55%) выраженные, 3 – выраженные (25-40%) и 4 – резко выраженные (менее 25%) дефекты накопления индикатора. Дефекты перфузии (ДП) и метаболизма (ДМ), выраженные в процентах от максимально возможной гипоперфузии (или гипометаболизма) в каждом сегменте, определяли путем деления

суммарного количества баллов на 68, что соответствует максимально возможной сумме баллов в каждом из 17 сегментов (17×4). Показатель, отражающий перфузионно-метаболическое несоответствие (ПМН) определяли путем вычитания среднего значения размера дефекта аккумуляции метаболического агента из среднего размера дефекта накопления перфузионного РФП в каждом из 17 сегментов миокарда ЛЖ. Стандартную ЭхоКГ проводили по общепринятой методике.

Методы статистического анализа.

Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий нормальности Шапиро-Уилка (распределение считали нормальным при $p > 0,05$). Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$ для нормально распределенных выборок и $Me (Q1-Q3)$; n (%) для совокупностей, не подчинявшихся закону нормального распределения. Достоверность 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 Спирмана.

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 проводился ROC-анализ. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты

При визуальной оценке характера распределения перфузионного и метаболического радиофармпрепаратов в миокарде ЛЖ у пациентов с ИКМП было отмечено наличие выраженных дефектов перфузии и метаболизма в бассейнах пораженных коронарных артерий. Кроме того, среди всех сегментов миокарда с нарушенной перфузией в покое имели место аперфузируемые сегменты (26% от общего числа сегментов) и области с выраженной гипоперфузией (23%). Данный факт подтверждает ишемическую природу выявленных нарушений миокардиальной перфузии, так как низкое накопление индикатора при исследовании миокарда в покое свидетельствует о наличии постинфарктного кардиосклероза. Наличие сегментов с накоплением

перфузионного агента менее 25% от максимального, согласно исследованиям, под руководством Candell-Riera J [233], является наиболее специфичным признаком постинфарктного кардиосклероза. Выявленная нами визуальная картина соответствовала анамнестическим данным о предшествующих инфарктах миокарда. Данные, полученные при проведении перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ и метаболической сцинтиграфии с ^{123}I -ФМПДК, отображены в таблице 8.2.

Таблица 8.2 – Результаты перфузионной и метаболической сцинтиграфии миокарда у пациентов с ИКМП (n=32)

Сцинтиграфический показатель	Me (IQ/hQ)
ДП, %	37,5 (29,4;47,1)
ДМ ранний, %	40,4 (30,1;44,1)
ДМ отсроченный, %	29,4 (18,4;38,2)
ПМН раннее, %	0,0 (-6,6;5,8)
ПМН отсроченное, %	5,9 (3,7;16,9)

Примечание – Здесь и далее в табл. 6.3-6.4 ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; Me (IQ/hQ) – медиана и нижний/верхний квартили показателя; ДП – дефект перфузии, ДМ – дефект метаболизма, ПМН – перфузионно-метаболическое несоответствие

Как следует из данной таблицы, пациенты с ИКМП имели выраженные нарушения перфузии и метаболизма ЛЖ. Размеры зон гипо- и аперфузии ЛЖ, превышающие 35% (от максимального накопления РФП), в сочетании с его дилатацией являются патогномичными признаками ИКМП.

По результатам контрольного обследования, выполненного через год после оперативного лечения (средний срок проведения контрольного обследования составил $12,1 \pm 1,8$ мес.), пациенты были подразделены на две группы. В первую группу (n=18), определенную как «положительный эффект хирургического вмешательства», вошли пациенты, у которых спустя 12 месяцев после оперативного лечения произошло уменьшение ФК стенокардии и сердечной недостаточности, а эхокардиографические показатели контрактильной функции ЛЖ улучшились, сохранились или ухудшились менее чем на 15% по сравнению с ранним послеоперационным периодом. Во вторую группу (n=14) были отнесены пациенты, у которых, несмотря на успешное проведение операции, ремоделирование ЛЖ продолжалось и через 12 мес. после вмешательства, что проявилось увеличением конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ и/или ухудшением функционального класса сердечной недостаточности. При сравнительном анализе эхокардиографических данных и клинического статуса до оперативного вмешательства, а также в раннем послеоперационном периоде, группы достоверно не различались.

До оперативного лечения группы с положительным и отрицательным прогнозом не отличались по размеру раннего дефекта перфузии и дефекта метаболизма, но имели статистически значимые различия по показателю дефекта метаболизма на отсроченных изображениях, ПМН на ранних и отсроченных сканах (таблица 8.3).

Для определения значения изучаемых сцинтиграфических индексов, при которых чувствительность и специфичность указанных методик в прогнозировании эффективности комплексного хирургического лечения дисфункции ЛЖ оказываются максимальными, нами был выполнен ROC-анализ, результаты которого приведены в таблице 8.4. Согласно данной таблице, площади под ROC-кривыми достоверно отличались от $AUC=0,5$ в случае их построения по данным отсроченного сканирования при метаболической сцинтиграфии миокарда, и также по данным перфузионно-метаболического несоответствия, вычисленного как ранних, так и отсроченных сканах.

Учитывая, что наибольшее значение площади под ROC кривой оказалось в случае определения ПМН на отсроченных сканах, оценка именно данного показателя является, на наш взгляд, наиболее приемлемой для прогноза эффективности хирургического лечения инотропной дисфункции ЛЖ (таблица 8.4).

Таблица 8.3 - Медиана и нижний/верхний квартили показателей перфузии и метаболизма миокарда ЛЖ у пациентов с ИКМП

Сцинтиграфический показатель	Положительный результат оперативного лечения (n=18)	Прогрессирующее ремоделирование ЛЖ (n=14)	p
ДП, %	36,7 (32,4; 48,5)	38,2 (22,0; 42,6)	0,13
ДМ ранний, %	39,7 (30,9; 42,6)	41,2(26,5; 44,1)	0,59
ДМ отсроченный, %	26,5 (20,6; 32,4)	38,2 (16,2; 44,1)	0,02
ПМН раннее, %	5,9 (-5,9; 7,4)	-1,5 (-7,4; 1,5)	0,02
ПМН отсроченное, %	14,7 (5,9; 27,9)	4,4 (2,9; 7,4)	<0,001

Примечание – p – уровень статистической значимости межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни

Таблица 8.4 - Результаты ROC- анализа показателей перфузионно-метаболической сцинтиграфии миокарда в прогнозе эффективности хирургического лечения

Сцинтиграфический показатель	AUC	p	Наилучшее пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
ДП	0,611	0,126	>35,3	43	44
ДМ ранний	0,540	0,604	>42,6	43	78
ДМ отсроченный	0,675	0,020	>35,3	57	89
ПМН раннее	0,667	0,016	≤1,5	86	56
ПМН отсроченное	0,778	<0,0001	≤11,8	100	56

Примечание - AUC- area under curve - площадь под кривой; p - уровень статистической значимости

Кроме того, по результатам корреляционного анализа, нами была выявлена достоверная связь между размером ПМН на отсроченных сканах и динамикой конечно-систолического объема ($r = -0,33$; $p < 0,05$), а также ФВ ЛЖ ($r = 0,31$; $p < 0,05$) после операции.

Заключение

Как известно, перфузионно-метаболическое несоответствие, определенное как разница между состоянием перфузии и метаболизма в одних и тех же участках сердца, соответствует зонам гибернированного миокарда [234]. По данным мировой литературы чувствительность и специфичность перфузионно-метаболического несоответствия с использованием ^{123}I -ФМПДК и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в выявлении жизнеспособного миокарда, который способен восстановить контрактильную способность после реваскуляризации, составляют, соответственно 87% и 69%, диагностическая точность 80% [235]. В нашем исследовании размер ПМН, определенный по данным отсроченного сканирования, оказался наиболее значимым сцинтиграфическим показателем, позволяющим прогнозировать эффективность комплексного хирургического лечения дисфункции ЛЖ. Так, значение данного индекса более 12% позволяло прогнозировать положительный эффект хирургического лечения с чувствительностью и специфичностью 100% и 56%, соответственно.

Проведение одномоментного двухизотопного исследования при помощи ОФЭКТ томографа с детекторами на основе CaZnTe , по сравнению с исследованием на стандартной гаммакамере, позволяло уменьшить лучевую нагрузку и продолжительность исследования, улучшить логистику обследования больных в лечебном учреждении и сделать процедуру

выявления гибернированного миокарда у пациентов кардиохирургического профиля более комфортной.

Таким образом, проведение перфузионно-метаболической сцинтиграфии миокарда больным ИКМП до комплексной хирургической коррекции может быть использовано как один из методов прогноза повторного ремоделирования сердца в послеоперационном периоде. Наиболее информативным показателем сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc - МИБИ и ^{123}I -ФМПДК, позволяющим прогнозировать удовлетворительный эффект комплексной хирургической коррекции сократительной дисфункции ЛЖ при ИКМП, является размер перфузионно-метаболического несоответствия, превышающий 12%.

8.1.3 Прогноз течения послеоперационного периода у пациентов с ИКМП на основании контрастированной МРТ сердца

Среди других методов медицинской визуализации, которые могут быть использованы для неинвазивной диагностики жизнеспособного миокарда, отдельное место занимает МРТ. Метод чрезвычайно перспективен в этом отношении, поскольку обладает высокой мягкотканой контрастностью и позволяет получать изображения сердца в различных плоскостях, благодаря чему есть возможность точно определить локализацию и распространенность ишемии миокарда, толщину стенки ЛЖ и оценить целесообразность и объем проведения оперативного вмешательства. [236]. МРТ считается «золотым стандартом» по точности измерения объемов, массы и сократимости камер сердца. МРТ является наилучшей альтернативой при неудовлетворительном качестве изображений при трансторакальной ЭхоКГ [237].

Целью данного подраздела работы явилось выявление структурно-функциональной взаимосвязи ЛЖ у больных ИКМП с помощью контрастированной МРТ с выявлением предикторов неблагоприятного прогноза ХСН в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции дисфункции ЛЖ.

Материал и методы

В исследование было включено 43 (40 мужчин и 3 женщины) пациента с ИКМП. Средний возраст составил $58,6 \pm 6,5$ лет. На дооперационном этапе всем обследуемым была проведена МРТ сердца с контрастным усилением. С помощью импульсной последовательности SSFP были получены функциональные изображения миокарда в режиме «кино». Последовательность «инверсия–восстановление» с применением методики отсроченного контрастирования дала возможность получить томограммы сердца с визуализацией постинфарктных рубцовых изменений, которые имели вид субэндокардиально расположенных однородных участков

задержки вымывания контрастного препарата высокой интенсивности с четкими внешними контурами. Далее следовала обработка полученных серий изображений с использованием пакета программного обеспечения “Segment” (<http://segment.heiberg.se>). Полуавтоматически была произведена оценка глобальной сократительной функции ЛЖ, в частности определены величины конечного систолического и конечного диастолического объемов ЛЖ, ФВ ЛЖ подсчитан процент рубцового миокарда (накопившего контраст) (рисунок 8.5). Процентное содержание живого (не накопившего контрастный препарат) миокарда рассчитывали как разность 100% и доли постинфарктного рубца (%).

Хирургическое вмешательство у обследованных пациентов включало коронарное шунтирование, реконструкцию ЛЖ и, при необходимости, коррекцию митральной недостаточности (принцип "triple V") [238]. В послеоперационном периоде больные были разделены на 2 группы по качественным признакам. В 1 группу был включен 31 пациент с неосложненным течением послеоперационного периода, не потребовавших дополнительной поддержки сердечной функции и выписанные без осложнений после операции. Во вторую группу вошло 12 пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде отмечено прогрессирование сердечной недостаточности, что потребовало использования внутриаортальный баллона для контрпульсации в сроки до 10 дней.

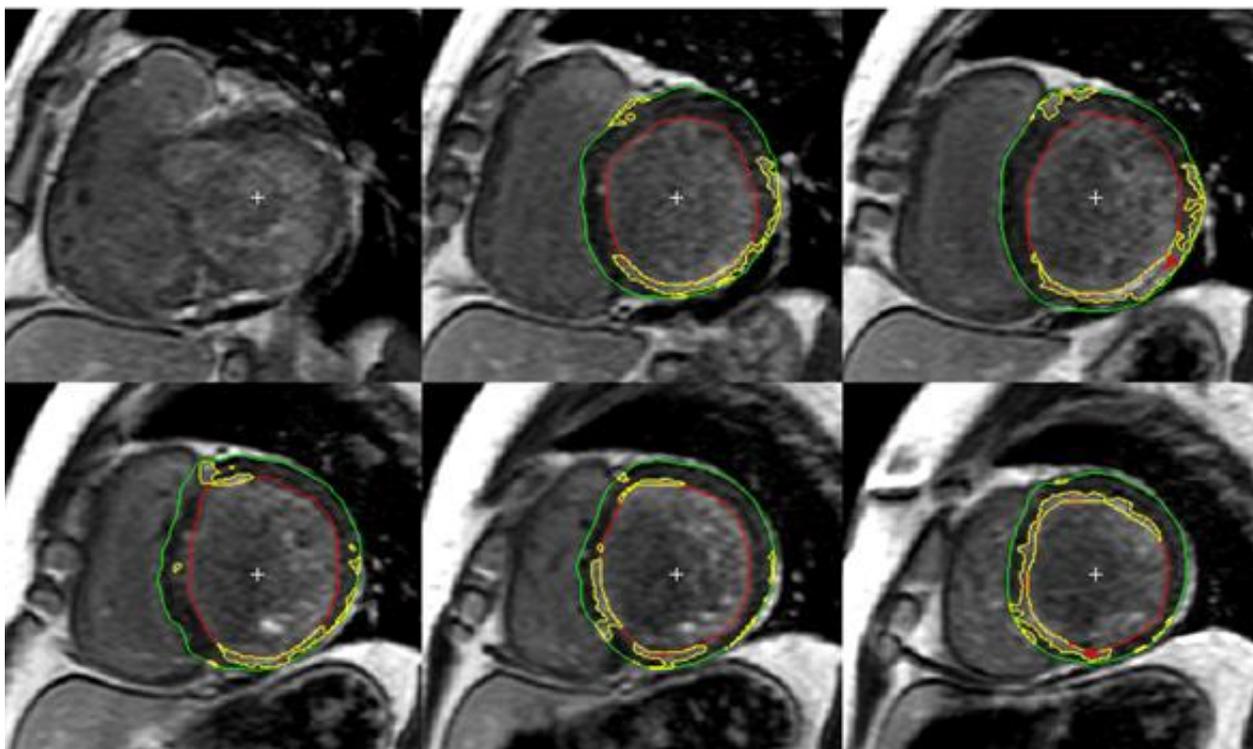


Рисунок 8.5 – Пример МР-изображения сердца по короткой оси в режиме «инверсия-восстановление» («inversion-recovery») в фазу отсроченного контрастирования (спустя 10 – 15 минут после внутривенной инъекции гадолиний-содержащего контрастного препарата).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 21.0 for Windows. Нормальность закона распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Shapiro—Wilks. Параметры, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описывались с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (StD); не подчиняющиеся нормальному закону распределения — с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q25—Q75). Качественные данные описывались частотой встречаемости или ее процентом. В случае нормального закона распределения для проверки достоверности различий количественных показателей в сравниваемых группах использовался t-критерий Стьюдента; критерий Mann—Whitney — в случае ненормального закона распределения. Для проверки достоверности различия качественных данных был использован критерий χ -квадрат (или точный критерий Фишера в тех случаях, когда χ -квадрат провести было невозможно). Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Отмечено значимое различие между двумя группами по массе живого миокарда ЛЖ: $167 \pm 37,8$ г. в первой группе, относительно второй группы, где масса живого миокарда составила $136,5 \pm 28$ г ($p < 0,05$). Было выделено использование нового расчетного параметра, для более точной оценки функции миокарда: предложено использование индекса массы живого миокарда ($I_{МЖМ}$), рассчитываемого как {масса живого миокарда ЛЖ / поверхность тела} ($г/м^2$) для оценки результатов раннего послеоперационного периода.

Дооперационные величины $I_{МЖМ}$ были достоверно выше в 1 группе, составив $83,1 \pm 21,9$ $г/м^2$, нежели во второй группе, где $I_{МЖМ}$ составил $69,52 \pm 14,1$ $г/м^2$ ($\chi^2=7,260; p < 0,05$). Величина $I_{МЖМ} = 70$ $г/м^2$ разграничивала группы, по данным ROC анализа. Показатель индекса массы живого миокарда ЛЖ является значимым при определении прогноза раннего послеоперационного исхода у пациентов с ИКМП. В случае определения $I_{МЖМ}$ до операции менее 70 $г/м^2$ высока вероятность прогрессирования сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

Заключение

Рассматриваемые в настоящем исследовании понятия течения послеоперационного периода у больных ИКМП и жизнеспособности миокарда являются не только определяющими в диагностике ИКМП, но также тесно взаимосвязаны между собой. Чем меньше будет живого миокарда, тем более выраженным будет снижение сократительной функции ЛЖ сердца и менее благоприятным послеоперационный прогноз. Влияние массы жизнеспособного миокарда у

больных ИКМП на течение послеоперационного периода неоднократно изучалось. Так, крупнейшее исследование, посвященное хирургическому лечению пациентов с ИКМП - STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart failure), затрагивало данный вопрос [239]. Коллектив авторов, во главе с В.L. Gerber [38] в своем исследовании использовали в качестве критерия жизнеспособности дисфункцирующего сегмента толщину включения контрастного препарата ($\leq 50\%$ от толщины миокарда). Достаточным для благоприятного послеоперационного прогноза у больных с ИКМП считалось наличие, по крайней мере, четырех сегментов с такими характеристиками.

Мы предложили другую методику подсчета жизнеспособного миокарда на основании определения объема и индекса живого миокарда. Она достаточно удобна, а предложенный индекс позволяет более персонафицировано оценивать миокардиальные резервы сократимости ЛЖ. Проведенное исследование с прогнозированием послеоперационной динамики у пациентов с ИКМП дает возможность предвидеть высокую вероятность осложненного послеоперационного периода, благодаря предложенному критерию и соответственно планировать объем хирургической и консервативной помощи.

Таким образом, по данным МРТ сердца в отношении прогноза течения раннего послеоперационного периода у пациентов с ИКМП, направляемых для кардиохирургического лечения, стал новый индекс. Он указывает на сам субстрат сокращения сердца и позволяет количественно оценить возможность развития декомпенсации кровообращения в послеоперационном периоде.

8.2 Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции при операции аортокоронарного шунтирования у больных ИКМП, как предикторов осложненного течения послеоперационного периода в коронарной хирургии

Оксид азота является одним из ключевых звеньев в патофизиологии окислительного стресса и, в частности, в процессе ишемии-реперфузии при кардиохирургических операциях с применением искусственного кровообращения (ИК) [240]. При ИБС значительно нарушается функциональная активность эндотелия, развивается гиперпродукция NO, который попадает в поток крови, где инактивируется в результате реакций свободно-радикального окисления [241]. Эндотелин-1 (ЕТ-1) – вазоактивный пептид, секретируемый преимущественно эндотелием, а также гладкомышечными клетками, кардиомиоцитами, фибробластами [242]. Исследования последних лет показали, что это не просто мощный вазоконстриктор, но важный регулятор ремоделирования и гипертрофии миокарда, ангиогенеза и продукции внеклеточного матрикса, экскреции натрия и воды [243]. Доказана важная роль системы эндотелина в патогенезе системной

и легочной гипертензии, атеросклероза, хронической сердечной недостаточности. Показано, что повышенный уровень ET-1 положительно коррелирует с тяжестью некротического поражения и частотой развития аритмий в остром периоде инфаркта миокарда [244], при этом селективная блокада эндотелиновых рецепторов ET-A в эксперименте благоприятно влияет на выживаемость, частоту аритмий, морфологию и функцию миокарда. В проспективном исследовании было показано, что уровень эндотелина-1 повышается во время операции АКШ, при этом искусственное кровообращение (ИК) при АКШ приводит к значимому (на 200%) повышению уровня ET-1 крови по сравнению с АКШ, проведенным без ИК (повышение на 50%) [245]. В послеоперационном периоде у пациентов с ИК также регистрировали повышение уровня ET-1, взаимосвязанного с длительностью искусственной вентиляции легких и сроками пребывания в стационаре. Достоверное повышение уровня ET-1 выявляли через 1 час, 6 часов, 24 часа (пиковые значения) после операции АКШ на фоне ИК, и сохранение повышенного уровня до 7 суток после операции. При этом была выявлена положительная корреляция между концентрацией ET-1 и активностью воспалительного ответа в послеоперационном периоде, что указывает на потенциальную взаимосвязь между искусственным кровообращением и гиперпродукцией ET-1 [246]. Показано, что эндотелиальная дисфункция и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации развиваются к 90-й минуте искусственного кровообращения (ИК), усиливаясь с течением времени. В связи с этим длительность ИК является независимым фактором риска осложнений послеоперационного периода [247]. Однако исследователи не находят взаимосвязи между предоперационным уровнем ET-1 и частотой ранней (3 месяца после операции) окклюзии шунтов, а также количеством неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 5 лет после операции [248]. Стоит отметить, что исследования были выполнены на широкой выборке, а не на селективной группе больных с ИКМП. Публикации последних лет указывают на нарушение продукции оксида азота при операции АКШ на фоне ИК, однако исследования противоречивы [249], и представленные клинические данные требуют дополнительного экспериментального подтверждения. В контексте изложенного, выяснение механизмов эндотелиальной дисфункции, определение предикторов осложненного течения послеоперационного периода при АКШ является актуальным и практически востребованным.

Целью данного подраздела нашего исследования явилась оценка динамики маркеров эндотелиальной дисфункции при операции АКШ у больных ИКМП и их значимость как предикторов осложненного течения послеоперационного периода в коронарной хирургии.

Материал и методы

Результаты предварительные и получены у 30 первых больных с ИКМП, перенесшие АКШ в условиях ИК. Перед включением в исследование диагноз верифицировался на основании клинических и инструментальных данных, всем пациентам перед включением в исследование проведен комплекс лабораторных обследований, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ, коронарография. Все без исключения пациенты получали медикаментозную терапию ИБС и фоновой патологии согласно принципам доказательной медицины и национальным рекомендациям. Исследование функции эндотелия включало определение эндотелина-1 (ЭТ-1), фмоль/л, эндогенного нитрита (NO_2^-) и нитрата (NO_3^-), а также суммарной концентрации метаболитов NO (NO_x), мкмоль/мл. Утром натощак пациентам в условиях процедурного кабинета после 10-минутного отдыха в сидячем положении производился забор 4 мл крови из периферической вены в пробирку с ЭДТА (первая проба); вторая и третья пробы забирались в отделении реанимации сразу после операции и через 1 сутки после окончания операции, соответственно. Полученные образцы центрифугировались 15 мин при 3000 g для отделения плазмы. Образцы плазмы были затем заморожены и хранились при -25°C до выполнения анализа. Плазменный уровень эндотелина-1 определяли с помощью тест-системы фирмы «Biomedica» (Австрия) методом твердофазного иммуноферментного анализа с пиком абсорбции 450 нм. Данный набор имеет предел чувствительности, равный 0.02 фмоль/мл (0.05 пг/мл). Специфичность используемых в данном наборе антител была описана ранее [250], он также использовался в исследованиях в человеческой популяции нашей группой и другими исследователями [251]. Плазменный уровень метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) определяли с помощью наборов «R&D system» (R&D SystemsParameter Total NO/Nitrite/NitrateKit, нитраты 32–80 $\mu\text{моль/л}$, нитрит 63–165 $\mu\text{моль/л}$) (США) ферментным колориметрическим методом [252]. Методика определения продуктов деградации оксида азота также ранее успешно использовалась в научных исследованиях [253]. Все образцы, полученные от одного субъекта, были исследованы одним набором во избежание межтестовой вариации. Статистический анализ и обработка полученных данных были проведены в программах Excel из пакета Microsoft Office 2007 (США), Statistica® 6.0 for Windows фирмы StatSoft® Inc. (США) Данные представлены в виде: $M(S_d)$, где M – среднее значение показателя; S_d – среднеквадратическое отклонение и $Me (25\%Q - 75\%Q)$, где Me – медианное значение показателя, а $(25\%Q - 75\%Q)$ – интерквартильный разброс. Нормальность законов распределения числовых показателей проверяли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для исследования взаимосвязи количественных показателей рассчитывали коэффициент непараметрической корреляции Спирмена. Достоверность различий количественных показателей проверяли при помощи U-критерия Манна-Уитни (сравнения

попарно независимых групп данных), W-критерия Вилкоксона (сравнения попарно связанных групп данных). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

После оперативного вмешательства в зависимости от характера течения послеоперационного периода все больные были разделены на две группы. В группу I были включены 5 пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде развился синдром полиорганной недостаточности (СПОН). У двух пациентов развитие СПОН произошло по причине желудочного кровотечения, у трех больных причиной стала острая сердечная недостаточность. Эндоскопически у двух больных верифицированы эрозивно-геморрагический гастрит и кровоточащие эрозии слизистой оболочки желудка, потребовавшие применения эндоскопического гемостаза и медикаментозного лечения, включая препараты донорской крови. В группе I трем больным проводилась внутриаортальная баллонная контрпульсация в течение 3-5 дней; 1 пациент получал почечно-заместительную терапию; все пятеро пациентов нуждались в проведении продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) от 8 до 12 суток. В группу II были включены больные с неосложненным течением послеоперационного периода. Длительность ИК в данной группе пациентов составила 78,2(19,4) мин, время пережатия аорты 54,3(22,8) мин. Пробуждение пациентов в послеоперационной палате происходило через 2-4 часа после операции, восстановление самостоятельного дыхания – через 4-7 часов. При плановом течении пациенты переводились в общую палату на вторые сутки после операции. В группе II никто из пациентов не требовал продленной ИВЛ, почечно-заместительной терапии, внутриаортальной баллонной контрпульсации. Проводилась стандартная консервативная терапия, включающая антикоагулянты, дезагреганты, бета-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, инфузионную терапию и другие лекарственные препараты (по показаниям).

Обращает на себя внимание, что для пациентов группы I характерна значительно большая продолжительность ИК ($U=1,875$; $p=0,021$) и времени пережатия аорты ($U=2,348$; $p=0,033$) по сравнению с группой II (пациенты с неосложненным течением послеоперационного периода). При анализе исходных клинических данных достоверных различий по полу и возрасту, степени недостаточности кровообращения по NYHA, тяжести стенокардии напряжения, выраженности периферической ангиопатии между группами I и II не выявлено. В то же время для пациентов группы I характерна более низкая ФВ ЛЖ ($U=11,683$; $p=0,046$) и большая частота легочной гипертензии ($U=3,182$; $p=0,021$), а также значительно более высокий средний балл EuroSCORE ($U=9,394$; $p=0,040$), что может объяснять развитие синдрома полиорганной недостаточности у данной когорты пациентов. На дооперационном этапе у пациентов группы I выявлены высокий

уровень ЭТ-1 9,01(5,86 – 12,48) (U=1,238; p=0,012). В динамике уровень ЭТ-1 в группе I оставался высоким: к концу операции он составил 9,23(6,03 – 12,96) фмоль/мл, через 24 часа после операции - 8,68(5,64 – 12,06) фмоль/мл. В группе II уровень ЭТ-1 до операции составил 1,83 (0,87 – 3,12) фмоль/мл, в конце операции у больных группы II - 1,53 (0,79 – 2,96) фмоль/мл, через 24 часа после операции – 1,57 (0,81 – 3,07) фмоль/мл. При этом наблюдалось достоверное превышение уровня ЭТ-1 в группе с осложненным течением послеоперационного периода по сравнению с группой неосложненного течения во всех трех контрольных точках: как на дооперационном этапе, так и по окончании операции и через 24 часа (p=0,012; p=0,010; p=0,015). Отмечена тесная взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 в конце операции и риском кардиохирургического вмешательства по шкале Euroscore ($r=0,75$; p=0,001).

В группе II уровень нитрата до операции составил 13,98 (10,96 – 18,45) мкмоль/л, нитрита - 1,32 (1,04 – 1,61) мкмоль/л, суммарная концентрация NOx составила 15,30 (12,13 – 18,06) мкмоль/л. На дооперационном этапе в группе I были выявлены низкие концентрации нитрата - 9,23 (6,48 - 12,53) мкмоль/л и суммарная концентрация метаболитов оксида азота (NOx) - 10,51 (7,44 – 13,21), однако различия с группой II были статистически недостоверны (p=0,11). Уровень нитрата в группе I, при осложненном течении послеоперационного периода, уже к концу операции был достоверно ниже, чем в группе II - 3,98(1,96 - 5,82) и 10,53(7,39 – 14,15) мкмоль/л, соответственно (p=0,041), а через 24 ч после операции увеличивался в 6 раз и составлял 25,9(22,85 – 29,93), значительно превышая аналогичный показатель в группе II (p=0,011). В группе II колебания уровня NO₃ на протяжении периоперационного периода были незначительными. Уровень эндогенного нитрита (NO₂) до операции был практически одинаковым в обеих группах и составлял 1,28(1,04 – 1,46) мкмоль/л в группе I и 1,32(1,04 – 1,61) мкмоль/л в группе II. Однако уже к концу операции в группе I уровень эндогенного NO₂ был в три раза ниже, чем в группе II (0,34(0,18 – 0,53) и 1,12(0,85 – 1,40) мкмоль/л, соответственно, p=0,01) и незначительно повышался к концу первых операционных суток, оставаясь, однако, на достоверно более низком уровне по сравнению с группой пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода - 0,86(0,67 – 1,02) и 1,37(1,10 – 1,66), соответственно, p=0,48.

Заключение

Результаты проведенного исследования продемонстрировали четкую взаимосвязь между повышением концентрации ЭТ-1 в плазме крови и осложненным течением послеоперационного периода после АКШ, причем повышение концентрации ЭТ-1 у пациентов с СПОН наблюдалось уже на дооперационном этапе и сохранялось во всех контрольных точках, что позволяет говорить об исходном уровне ЭТ-1 как о достоверном предикторе повышенного риска оперативного

вмешательства. В нашем исследовании также выявлена четкая корреляция между длительностью ИК и концентрацией эндотелина-1. Активность воспалительного ответа может объяснить гиперпродукцию эндотелина-1 после операции и через 24 часа, как связанную с массивным высвобождением провоспалительных факторов во время ИК, но не объясняет исходно высокий уровень ЭТ-1 у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода, что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований в этой области. Обращает на себя внимание четкая корреляция между уровнем ЭТ-1 и риском кардиохирургического вмешательства по шкале Euroscore, что также говорит о высокой прогностической значимости данного маркера. Наше исследование продемонстрировало, что концентрации нитрита и нитрата до операции у пациентов двух групп достоверно не отличались, таким образом, этот показатель не может являться прогностическим маркером осложненного течения послеоперационного периода и высокого риска кардиохирургического вмешательства. Уровень эндогенного нитрита у пациентов группы I демонстрировал четкую тенденцию к снижению интраоперационно и оставался низким к 24 ч после операции. Подобная динамика была выявлена у пациентов, перенесших АКШ на фоне непуглизирующего режима ИК [254], но не у больных перенесших операцию на работающем сердце. Анализ полученных нами данных показывает, что дисбаланс синтеза и деградации оксида азота на фоне АКШ в условиях ИК носит дезадаптивный характер и способствует осложненному течению послеоперационного периода.

Таким образом, осложненное течение послеоперационного периода в коронарной хирургии характеризуется достоверными изменениями маркеров функции эндотелия: высокой концентрацией эндотелина-1 и дисбалансом продуктов деградации оксида азота. Высокий уровень ЭТ-1 на всех этапах операции, а также снижение уровня нитрита/нитрата к концу операции могут рассматриваться как предикторы осложненного течения послеоперационного периода. Кроме того, гиперпродукция эндотелина-1 и дисбаланс продукции оксида азота в периоперационном периоде при АКШ в условиях ИК являются важным патогенетическим звеном развития послеоперационных осложнений, способствуя развитию микроциркуляторной дисфункции и полиорганной недостаточности, и могут использоваться в качестве прогностического фактора.

Общее промежуточное заключение по задаче

Изучена морфология миокарда, его иммуногистохимия и биомаркеры иммунного воспаления, выявлены механизмы дизрегуляции структуры и функции миокарда и эндотелия, клинические критерии, проявляющиеся развитием и прогрессированием ишемического ремоделирования ЛЖ и хронической сердечной недостаточности.

Предварительно, можно утверждать, к данной группе больных необходимо подходить комплексно. При обнаружении таких инструментальных и лабораторных признаков, как низкая концентрация трансформирующего фактора роста - β , высокие концентрации ММР-3 ($>7,7$ нг/мл) и ММР-9 ($>102,4$ нг/мл) в сыворотке крови, размер перфузионно-метаболического несоответствия, превышающий 12% по скintiграфии миокарда с ^{99m}Tc - МИБИ и ^{123}I -ФМПДК, $\text{И}_{\text{МЖМ}}$ до операции менее 70 г/м^2 по данным МРТ, высокий уровень концентрации эндотелина-1 и дисбаланс продуктов деградации оксида азота, целесообразно обсудить проведение эндомиокардиальной биопсии на дооперационном этапе или проводить интраоперационную биопсию миокарда ЛЖ с целью обнаружения морфологических предикторов развития прогрессивного послеоперационного ремоделирования. То есть показания к проведению биопсии миокарда следует расширить. При сочетании с утяжеляющими факторами (возраст более 70 лет, сопутствующая патология), также следует рассмотреть альтернативные методы лечения, либо, при хирургическом лечении, отказаться от реконструкции ЛЖ в пользу меньшего объема оперативного вмешательства. На данном этапе исследования создан базис для разработки алгоритма оптимизированной диагностики и тактики лечения у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза, планируемых на кардиохирургическое вмешательство, с определением риска операции и прогноза течения заболевания в послеоперационном периоде. Исследования в данном направлении активно продолжаются.

Выводы:

1. Исходы хирургического лечения больных ИКМП по принципу «triple-V» зависят от морфометрических характеристик миокарда ушка правого предсердия, миокарда ЛЖ, отсроченного перфузионно-метаболического соотношения при скintiграфии миокарда, индекса жизнеспособного миокарда по данным МРТ и маркеров эндотелиальной дисфункции.
2. Снижение трофического индекса и ядерно-цитоплазматического отношения КМЦ УПП, низкая концентрация трансформирующего фактора роста - β в сыворотке у больных ИКМП тесно взаимосвязаны с ранней послеоперационной смертностью.
3. Низкие значения индекса жизнеспособности миокарда, высокая концентрация эндотелина-1 на всех этапах операции и дисбаланс продуктов деградации оксида азота в виде снижения уровня нитрита/нитрата к концу операции ассоциированы с осложненным течением раннего послеоперационного периода в виде развития синдрома полиорганной недостаточности или ухудшения течения ХСН.

4. Диаметр капилляров и удельный объем ядер клеток стромы УПП, размер перфузионно-метаболического несоответствия при сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc - МИБИ и ^{123}I -ФМПДК, высокие концентрации ММР-3 и ММР-9 позволяют прогнозировать значения анатомических и функциональных характеристик сердца через год после операции (конечного диастолического индекса и ФВ).

Блок 3. Персонализированная кардиология

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

9. Закономерности формирования структурных сосудистых и органических поражений при артериальной гипертензии; новые методы и схемы лечения артериальной гипертензии

По прогнозам экспертов в ближайшие десятилетия сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) останутся ведущей причиной смертности [255]. Согласно данным эпидемиологических исследований, около 26% взрослого населения мира страдает артериальной гипертензией (АГ), 7,6 миллионов случаев преждевременной смерти (13,5% от общей численности) связаны с повышенным АД [256], но адекватный контроль АД в России достигается лишь у 24% пациентов [257]. Повышенное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой ряда сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как инфаркт миокарда, синдром внезапной смерти, сердечная недостаточность и инсульт [257, 258]. Более того, резистентная форма АГ (РАГ) дополнительно ассоциируется с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений [259].

Ряд научных работ указывают на то, что наличие АГ является фактором риска развития постинфарктного ремоделирования. Так, Т.А. Нечесовым и соавт. [260] проведено исследование по изучению влияния предшествующей АГ на течение ИМ в остром периоде и процессы раннего постинфарктного ремоделирования сердца. Авторами выявлено более обширное поражение миокарда, более выраженное нарушение сегментарной сократимости ЛЖ и, как следствие, тенденция к более выраженной дилатации полостей в постинфарктном периоде у больных с АГ в анамнезе. Кроме того, по данным ряда проспективных наблюдений установлено, что уровень риска сердечно-сосудистых осложнений был наиболее высоким именно в группе пациентов с концентрической гипертрофией ЛЖ [261].

По данным регистра инсульта НИИ неврологии РАН, в России синдром АГ регистрируется у 77,1-97,3% больных от общего числа лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); летальность в течение первого года от момента развития инсульта достигает 48-63%; у 72-80% выживших после инсульта наблюдаются нарушения, обуславливающие их инвалидизацию [262]; растет число пациентов с развитием когнитивных расстройств и сосудистой деменции [263]; хронических цереброваскулярных заболеваний [264], что требует детального исследования компенсаторно-приспособительных реакций гемодинамического обеспечения головного мозга (ГМ) [265]. Чаще всего выявляются хронические формы цереброваскулярной патологии, распространенность которых значительно превышает количество случаев инсультов, а медико-социальная значимость достаточно высока. Их главная опасность состоит в медленном, но неизбежном ухудшении деятельности головного мозга, вплоть

до тяжелой деменции [266], которое развивается в связи с формирующимися диффузными структурными изменениями головного мозга. Развитие методов современной нейровизуализации показало, что длительная неконтролируемая артериальная гипертензия приводит к диффузным изменениям глубинных отделов белого вещества головного мозга (лейкоареоз, ишемические поражения), которые рассматриваются как предикторы мозговых инсультов, выраженных когнитивных нарушений и деменции [267].

Одним из перспективных и новых направлений лечения тяжелых форм АГ – резистентной АГ рефрактерной является транскататерная симпатическая денервация почек, а именно радиочастотной денервации почечных артерий (РЧД ПА). Актуальность применения новых инвазивных методов лечения АГ в настоящее время обусловлена трудностью достижения оптимального контроля уровня АД у 50% больных [268], вследствие как субъективных причин, так и наличия резистентной и рефрактерной форм АГ [269, 270]. Новые технологии представляются весьма перспективными, так как позволяют снизить не только потребность в приеме препаратов, но и отказаться от препаратов с серьезными побочными эффектами [271, 272]. Являющийся логическим развитием грудной и брюшной симпатической денервации почек, разработанной в 60-х годах прошлого века, метод РЧД ПА преодолел побочные эффекты предшественника за счет инновационных миниинвазивных технологий с возможностью локальной десимпатизации при использовании интраваскулярных катетеров и энергий малой мощности, и продемонстрировал в экспериментальных и клинических исследованиях высокую антигипертензивную эффективность [273]. Малоизученными являются постпроцедурные эффекты РЧД ПА. И если по влиянию РЧД ПА на уровень АД уже накоплены некоторые сведения, то данных об структурно-функциональных изменениях в органах-мишенях АГ после вмешательств практически нет. В физиологических и экспериментальных исследованиях были получены данные, что гипоксия почки на фоне высокого АД приводит к длительному увеличению в крови концентрации ангиотензина II и запускает комплекс ауторегуляторных реакций, направленных на компенсаторное, а затем и патологическое изменение структуры и функции органов-мишеней [274, 275]. Поэтому устранение либо ослабление механизма почечной гипоксии после РЧД ПА позволяет надеяться на постпроцедурные органопротективные эффекты. В немногочисленных экспериментальных, в том числе sham-контролируемых, и клинических исследованиях с небольшим числом моделей имеются весьма разрозненные сведения о кардио- и ангиопротективных эффектах РЧД ПА. Так, было показано, что денервация почек статистически значимо снижала АД и уровни ренина и ET-1; имеются единичные данные об улучшении диастолической функции и уменьшении признаков фиброза миокарда [276, 277]. Все представленные исследования были проведены на небольших выборках в единичных центрах,

данные оценивались в коротком периоде наблюдений, часто без дифференцированного анализа у пациентов с АГ и при АГ в сочетании с СД 2 типа. С позиций доказательной медицины одной из актуальных задач становится оценка возможностей кардиопротективной и церебропротективной эффективности инновационных методов антигипертензивного лечения. Кроме того, в исследованиях по эффективности и безопасности не изучались изменения головного мозга, за исключением сообщения об определенном положительном эффекте, основанном на предварительном анализе небольшой группы обследованных [278]. Вместе с тем, денервация почек сопровождается изменением уровня АД и баланса вегетативной нервной системы, следствием чего может быть дезадаптация тонуса мозговых сосудов из-за нарушений ауторегуляции и снижение мозгового кровотока с возможным развитием ишемических изменений в головном мозге [279]. Определение динамики структурных изменений головного мозга (ГМ) в зависимости от антигипертензивной эффективности выполненного вмешательства, является важным, как с позиций оценки церебропротективных возможностей проводимой процедуры, так и с позиций оценки ее безопасности.

Таким образом, **целью** данного фрагмента нашего исследования явилось изучение состояния структурно-функциональных изменений органов-мишеней (сердца и головного мозга) при АГ с высокой степенью риска сердечно-сосудистых осложнений, РАГ и ее сочетании с СД 2 типа, а также их динамика под влиянием эндоваскулярной симпатической радиочастотной денервации почек с целью выявления предикторов эффективности процедуры.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ в отделении ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобрено Локальным этическим комитетом.

Объект исследования.

Пациенты с АГ в возрасте от 20-70 лет с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе 35 пациентов с контролируемой АГ и СД 2 типа и 82 пациента с резистентной АГ, в том числе в сочетании с СД (n=82).

Критерии включения для больных АГ:

- 1) возраст 20-70 лет;
- 2) наличие верифицированной эссенциальной артериальной гипертонии;
- 3) информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Дополнительные критерии включения для больных резистентной АГ: офисное систолическое АД (САД) ≥ 160 мм.рт.ст. или диастолическое (ДАД) ≥ 100 мм.рт.ст., несмотря на

медикаментозное лечение с использованием полнодозовой или максимально переносимой комбинации трех или более антигипертензивных препаратов различных классов, одним из которых является диуретик.

Критерии исключения из исследования: 1) отсутствие согласия на участие в исследовании; 2) противопоказания или технические препятствия для проведения общих и специальных методов исследования; 3) нервно-психические заболевания, затрудняющие контакт с врачом; 4) органические повреждения ГМ (перенесенные ОНМК, черепно-мозговые травмы), аномалии сосудов ГМ; 5) клинически значимые ренальные, гематологические, метаболические, неврологические, гастроинтестинальные, печеночные или легочные поражения, или выраженные нарушения функций органов; 6) любое хроническое заболевание, требующее приема постоянной лекарственной терапии с влиянием на кровоток, течение СД, острые воспалительные заболевания с увеличением маркеров воспаления; 7) планируемая беременность или её наличие; 8) аллергические реакции на используемые компоненты обследования и лечения.

Дополнительные критерии исключения для больных резистентной АГ: 1) скорость клубочковой фильтрации (estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)) < 30 мл/мин/1,73 м²; 2) амбулаторные показатели суточного мониторирования АД (СМАД) САД < 135 или ДАД < 85 мм рт.ст.; 3) стеноз или аномалия почечных артерий, выявленные при ультразвуковом исследовании или ангиографии почечных артерий.

Дизайн исследования. Проспективное двухлетнее исследование. Исследование было выполнено в 5 этапов:

1 этап – отбора пациентов - определение соответствия критериям включения и исключения, выявление факторов риска ССО, проведение общих клинических и инструментальных методов исследования;

2 этап – проведение специальных исследований: ультразвукового исследования сердца, МРТ головного мозга, специальных лабораторных исследований;

3 этап – комплексные расчеты параметров обследования; проведение РЧД ПА при резистентной АГ.

4 этап – повторное исследование через 6, 12 и 24 месяца.

5 этап – статистический анализ полученных данных, формирование научных заключений.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 9.1.

Таблица 9.1 - Клиническая характеристика пациентов

Параметры	Вся группа (n=168)	Мужчины (n=96) 57%	Женщины (n=72) 43%
Рост, см	167,6±7,8	171,9±6,5*	162,2±5,4*
Вес, кг	83,2±13,2	86,3±13,6	79,3±11,7*
Индекс массы тела (Кетле), кг/м ²	30,4±9,0	29,4±7,5	31,9±5,3
Офисное САД, мм рт.ст	162,4±29,5	161,4±28,9	163,6±30,0
Офисное ДАД, мм рт.ст	108,6±10,7	106,9±9,8	109,3±11,7
Офисная ЧСС, уд. в мин	72,3±9,8	75,0±11,0	69,2±7,4
Общий холестерин крови, ммоль/л	6,06±1,09	5,9±1,2	6,3±1,0*
Глюкоза крови, ммоль/л	4,91±0,93	5,0±0,8	4,7±0,5
Атеросклероз крупных артерий, %	2,4±7,9	3,3±9,3	1,5±6,1
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	142,6±18,6	141,8±20,5	143,1±17,8
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	92,8±12,4	92,6±13,0	92,9±10,6
Среднесуточная ЧСС, уд. в мин	71,3±7,9	71,1±9,3	71,6±6,8
Ночное снижение САД, мм рт. ст.	8,1±8,3	8,2±7,8	7,9±8,9
Ночное снижение ДАД, мм рт. ст.	9,3±7,8	9,3±7,7	9,3±8,0
Временной индекс САД, %	85,6±31,5	86,8±35,4	76,3±28,3
Временной индекс ДАД, %	78,7±27,2	79,7±30,2	75,8±24,2

Примечание – Отмечены статистически значимые различия: * p<0,05

Методы исследования.

Аускультативно-осциллометрическое измерение АД и ЧСС состояло из оценки данных офисного измерения, суточного контроля АД (СКАД) согласно правилам и рекомендациям контроля АД (ESH/ESC Guidelines 2003, 2007, 2013). Для СКАД использовались сертифицированные автоматические приборы: портативный или турбина. Данные измерений заносились в дневник пациента. Интервал между дневными измерениями АД составлял 10-12 часов. СМАД осуществлялось системами автоматического осциллометрического измерения АД в течение 24 часов с интервалами 15 мин. Период ночного сна определялся индивидуально по дневникам мониторинга. Критериями эффективности антигипертензивной терапии, по

данным СМАД, считались снижение систолического и/или диастолического АД на 10 и/или 5 мм рт.ст. и более.

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) выполнялась по общепринятому стандартному методу (Lang R.M. et al., 2005, 2006) на ультразвуковых диагностических системах экспертного класса. По стандартизированному протоколу измеряли и рассчитывали параметры сердца и внутрисердечной гемодинамики. Массу миокарда (ММ) ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux R.B. и соавт., 1986. Показатели объема левого предсердия (ЛП), КДО, КСО, ММ ЛЖ индексировали к площади поверхности тела. Гипертрофию ЛЖ констатировали при наличии индексов ММ ЛЖ ≥ 125 г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² для женщин. Типы ремоделирования ЛЖ определяли после расчета индекса относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. Миокардиальный стресс (МС) ЛЖ рассчитывали по общепринятым формулам (Нечесова. Т.А. и соавт., 2008). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по данным импульсно-волнового доплеровского исследования трансмитрального потока согласно рекомендациям (Nagueh S.F. et al., 2009).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) ГМ применялась для оценки состояния церебральных структур. Исследование выполняли на низко- и высокопольных магнитно-резонансных томографах. Анализ томограмм заключался в определении наличия МРТ-признаков внутричерепной гипертензии (ВЧГ), нарушения ликвородинамики и участков цереброваскулярной ишемии.

Рентгеноконтрастная селективная ангиография почечных артерий, РЧД почек выполнялись при абдоминальной аортографии и селективной почечной ангиографии стандартным методом через феморальный доступ. Выполнялись РЧД стволы ПА с обеих сторон (4-8 точек) в направлении от дистальной части к аорте: на верхней, нижней, передней и задней стенках. Для каждой процедуры точечной аблации определялись исходные значения и динамика импеданса, мощности тока и температуры электрода. Симпатическая денервация почек током низкой плотности проводилась с использованием эндокардиального катетера с температурой 600 С, максимальной мощностью 8 Вт, длительность воздействия составила 2 мин. Стандартная симпатическая денервация почек проводилась с использованием системы Symplicity (ренальный аблационный электрод Symplicity Flex с концевым электродом диаметром 4F; автоматизированный генератор РЧ напряжения со встроенными алгоритмами управления).

Ультразвуковое исследование сонных артерий. Ультразвуковое сканирование правой и левой общей сонной артерии проводили на ультразвуковой диагностической системе «ACUSON» 128 XP/10 (США) в В-режиме. Оценивали наличие атеросклеротических бляшек, степень стенозирования, проводили количественную оценку толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ)

сонных артерий. Субклинический атеросклероз диагностировали при утолщении КИМ более 0,9 мм и/или наличии стенозирования просвета сосуда менее 50%.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США) и SPSS 11.5 for Windows. Основные методы статистического анализа данных включали использование критерия t Стьюдента для количественных параметрических переменных, статистическую значимость различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия χ^2 , при значениях менее 10 использовалась поправка Yates corrected χ^2 , менее 5 – точный критерий Fisher exact. При сравнении зависимых групп критерий McNemar χ^2 . При сравнении данных из групп более 2-х применялась поправка С. Bonferroni. Использовали одно- и многофакторный дисперсионный анализ, корреляционные анализы Пирсона и Спирмена, ANOVA, MANOVA, анализ таблиц сопряженности, множественную линейную регрессию для определения отношений и связей параметров. Результаты представлены при правильном распределении: как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение и в виде Me - медианы, DI – доверительных интервалов, включающие значения минимальных - максимальных значений или 10, 25 – 90, 75 процентиля для информативного представления изучаемой выборки или при неправильном распределении. Различие считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Для изучения вероятных кардиопротективных эффектов процедуры РЧД ПА был проведен сравнительный анализ параметров эхокардиографии исходно и в динамике после процедуры (через 6 и 12 месяцев) у 56 пациентов с резистентной АГ и 26 больных при сочетании АГ с СД 2 типа.

Динамика структурно-функциональных параметров ЛЖ под влиянием РЧД ПА у больных резистентной АГ

У пациентов с резистентной АГ после РЧД ПА наблюдалась тенденция к изменению параметров, определяющих гипертрофию и геометрию ЛЖ. Зарегистрировано прогрессирующее снижение доли пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) после лечения от 54% до 51 и 42% в исходном состоянии, через 6 и 12 месяцев после РЧД ПА, соответственно. Различия не были статистически значимыми через 6 месяцев ($\chi^2=0,18$, $p=0,39$), имели тенденцию к статистической значимости через 1 год ($\chi^2=2,88$, $p=0,059$) и статистически значимо доля больных с ГЛЖ уменьшалась через 24 месяца после процедуры ($\chi^2=3,39$, $p=0,044$).

Динамика изменения массы миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) после РЧД ПА у пациентов была разнонаправленной. В 1 группу ($n=22$) были отобраны лица, у которых уменьшение ММ ЛЖ через

6 месяцев после процедуры РЧД ПА составило ≥ 10 грамм. Во вторую группу (n=38) вошли больные, у которых ММ ЛЖ уменьшалась менее чем на 10 грамм, либо увеличивалась. В исходном состоянии группы не имели различий по возрасту, полу, исходным значениям индекса массы тела, количеству принимаемых групп и доз медикаментов, исходным значениям уровней ЧСС и САД/ДАД, параметрам диастолической функции ЛЖ и размерам полостей сердца. Выявлено статистически значимое различие исходных значений толщины стенок ЛЖ между группами: МЖП $15,8 \pm 3,4$ и $13,7 \pm 2,3$ ($p=0,015$); ЗС ЛЖ $14,5 \pm 2,3$ и $12,7 \pm 2,7$ ($p=0,005$). Статистически значимой связи между значениями АД, их динамикой и динамикой ММ ЛЖ не получено. Были выявлены прямые статистически значимые корреляции динамики ММ ЛЖ с исходными значениями толщины стенок ЛЖ и ЧСС в общей популяции пациентов в 1-й группе. При учете параметров, способных повлиять на динамику ММ ЛЖ, при множественном регрессионном анализе, сохранялась значимая связь между динамикой ММ ЛЖ и исходной толщиной стенок ЛЖ ($\beta(\text{МЖП})=-0,38$, $p=0,004$; $\beta(\text{ЗС ЛЖ})=-0,40$, $p=0,003$) и утрачивалась связь с ЧСС.

Динамика структурно-функциональных параметров ЛЖ под влиянием РЧД ПА у больных резистентной АГ в селективной подгруппе с СД

Следующим фрагментом исследования кардиопротективных эффектов РЧД ПА был анализ изменения геометрии ЛЖ. Была выявлена значимая положительная динамика в виде снижения числа пациентов с концентрической ГЛЖ, самым неблагоприятным в плане прогноза типом изменения геометрии ЛЖ. Данный тип ГЛЖ трансформировался в более благоприятную форму концентрического ремоделирования (таблица 9.2).

Таблица 9.2 – Частота встречаемости типов геометрии левого желудочка у пациентов с резистентной АГ исходно и после радиочастотной денервации почечных артерий (n=100)

Типы геометрии левого желудочка	Исходно	Через 6 мес.		Через 12 мес.		Через 24 мес.	
	n	n	χ^2/p	n	χ^2/p	n	χ^2/p
Нормальный ЛЖ, %	12	6	61,9/0,00	6	61,9/0,00	6	61,9/0,00
Конц. ремоделирование, %	32	43	6,5/0,01	52	8,2/0,00	53	9,0/0,00
Концентрическая ГЛЖ, %	56	51	0,3/0,55	42	3,9/0,03	41	4,5/0,02
Эксцентрическая ГЛЖ, %	0	0		0		0	

Примечание – χ^2 – McNemar хи-квадрат, p - уровень значимости различий

Выше описанные кардиопротективные эффекты процедуры могут быть объяснены высоко статистически значимым снижением величины как диастолического, так и систолического

миокардиального стресса ЛЖ через 6 (n=47), 12 (n=40), 24 (n=16) мес. после РЧД ПА (таблица 9.3).

Таблица 9.3 – Параметры систолического и диастолического миокардиального стресса левого желудочка у пациентов с резистентной АГ исходно и после РЧД ПА

Срок наблюдения	Диастолический миокардиальный стресс, дин/см ²			Систолический миокардиальный стресс, дин/см ²		
	М	SD	p	М	SD	p
исходно	204,86	63,94		462,36	141,05	
через 6 мес.	175,85	60,59	<0,0001	389,32	141,50	<0,0001
через 12 мес.	171,89	43,89	<0,0001	384,77	105,22	<0,0001
через 24 мес.	150,59	38,96	<0,0001	339,55	78,76	<0,0001

Примечание – М – среднее значение, SD – стандартное отклонение

В селективной подгруппе у пациентов АГ с СД 2 типа ГЛЖ определялась статистически значимо чаще (92,5 против 77,5%, $p=0,04$), чем у пациентов без диабета. Через год после ренальной денервации в группе больных СД было отмечено значимое снижение как офисного (-31,7/-12,8мм рт.ст., $p<0,01$), так и 24-часового АД (-13,4/-10,0мм рт.ст., $p<0,01$). Шестнадцать больных со снижением систолического АД (САД) ≥ 10 мм рт.ст. были классифицированы как респондеры (61,5%), тогда как 10 больных (38,5%) составили группу нереспондеров. Исходно ГЛЖ определялась у 25 из 32-х больных (78%). В среднем по группе значимых изменений ИММ ЛЖ отмечено не было (от $137,6 \pm 36,8$ до $133,7 \pm 24,3$ г/м², $p=0,4$). Вместе с тем, имела место разнонаправленная динамика ИММ ЛЖ в зависимости от степени ответа на вмешательство в виде снижения этого показателя у респондеров и повышения у нереспондеров ($-5,3 \pm 21,4$ против $14,7 \pm 19,6$ г/м², $p=0,029$). При этом частота регресса ИММ ЛЖ у респондеров была существенно выше, чем среди нереспондеров (80% и 33%, $p=0,038$). Исходный ИММ ЛЖ был сопоставим в обеих группах ($147,4 \pm 41,5$ у нереспондеров против $132,9 \pm 35,4$ г/м² у респондеров, $p=0,34$), однако через 12 месяцев наблюдения ИММ ЛЖ у нереспондеров значимо превышал таковой показатель у респондеров ($147,8 \pm 21,4$ против $121,6 \pm 20,9$ г/м², $p=0,007$). Прямой взаимосвязи динамики АД и изменения ИММ ЛЖ обнаружено не было, вместе с тем, согласно результатам линейного корреляционного анализа снижение ИММ ЛЖ зависело от увеличения суточного индекса как систолического, так и диастолического АД ($r=-0,59$, $p=0,016$ и $r=-0,51$, $p=0,044$, соответственно).

Динамика структурно-функциональных параметров ГМ у больных резистентной АГ после РЧД ПА

Оценка структурных изменений ГМ после РЧД ПА выполнена у 43 пациентов с резистентной АГ (25 женщин и 18 мужчин) с периодом наблюдения 6 месяцев. МРТ головного мозга проводили исходно и через 6 месяцев после РЧД. По данным контрольного осмотра через 6 месяцев вмешательство было расценено как эффективное у большинства пациентов: в группу респондеров вошло 26 (60,5%), нереспондеров – 17 (39,5%) пациентов. Динамика АД после РЧД почек представлена в таблице 9.4.

Таблица 9.4 – Антигипертензивная эффективность симпатической денервации почек

АД мм рт.ст.	Исход (n=43)	После РЧД	Респондеры Исход (n=26)	Респондеры После РЧД
	M ±SD	M ±SD	M ±SD	M ±SD
САД-24	162,2 ±15,4	148,7 ±17,1**	158,7 ±16,9	140,9 ±14,1**
ДАД-24	94,3 ±14,8	86,1 ±14,3**	93,5 ±11,8	84,1 ±11,8**
САД офис.	176,6 ±23,0	148,3 ±20,1**	180,7 ±25,6	137,7 ±17,0**
ДАД офис.	101,0 ±17,5	87,6 ±15,6**	104,8 ±15,5	83,6 ±13,3**

Примечание – * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ – статистически значимые различия между исходным состоянием и 6 месяцами после РЧД

Через 6 месяцев после РЧД в группе обследованных зафиксировано уменьшение линейных размеров тел и рогов боковых желудочков головного мозга на 3-5%, линейных размеров субарахноидальных пространств – на 8-15%. Групповая положительная динамика была обусловлена за счет респондеров, у которых она была более значительной (таблица 9.5).

В исходном состоянии лейкоареоз (ЛейА) был диагностирован у 39 (90,7%) обследованных пациентов: у 7 (16,3%) пациентов 1 степень, у 22 (51,2%) - 2 степень, у 7 (16,3%) - 3 степень и у 3 (6,9%) - 4 степень ЛейА. После денервации почек отмечалось некоторое увеличение количества пациентов с ЛейА 1 степени (17,95 и 20,5% соответственно) и снижение – с ЛейА 4 степени (7,7% и 5,1%). При этом в группе респондеров динамика количества больных по степени выраженности ЛейА была более значительной (рисунок 9.1), а степень выраженности ЛейА снизилась статистически значимо с $2,0 \pm 0,65$ до $1,84 \pm 0,64$ (рисунок 9.2). В группе нереспондеров выраженность ЛейА не изменилась: $2,0 \pm 0,65$ в исходном состоянии, $1,94 \pm 0,69$ после РЧД ($p = 0,58$).

Таблица 9.5 – Динамика линейных размеров субарахноидальных пространств головного мозга у респондеров

Субарахноидальные пространства	Исход	Через 6 месяцев	% снижения
Фронтальная область справа, см	0,42±0,17	0,36±0,18	-13,8
Фронтальная область слева, см	0,41±0,16	0,38±0,16	-7,3
Париетальная область справа, см	0,31±0,12	0,26±0,11	-13,3
Париетальная область слева, см	0,35±0,16	0,31±0,13	-11,4
Окципитальная область справа, см	0,25±0,11	0,18±0,11*	-28,0
Окципитальная область слева, см	0,28±0,12	0,20±0,13*	-28,6

Примечание – * - $p < 0,05$ – статистически значимые различия между исходным состоянием и 6 месяцами после РЧД

Большинство пациентов по совокупности МРТ-признаков относились к группе больных с выраженными структурными проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) (62,8%). Через 6 месяцев после РЧД почек процент лиц с легкими проявлениями ДЭ увеличился, с наиболее выраженными МРТ-признаками ДЭ снизился (1-2ст. - 4,6% и 14%; 5-8 ст. – 62,8% и 51,1% соответственно). Зафиксировано значимое снижение среднего интегративного индекса ДЭ после проведения РЧД ПА с $4,65 \pm 1,2$ до $4,31 \pm 1,4$ ($p = 0,006$).

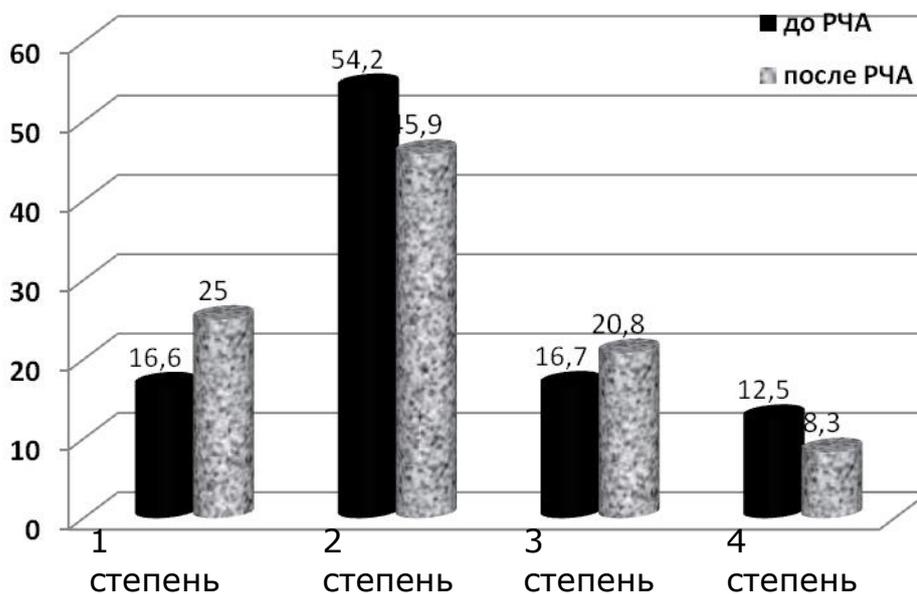


Рисунок 9.1 – Распределение лейкоареоза по степени выраженности до и после РЧД ПА у респондеров.

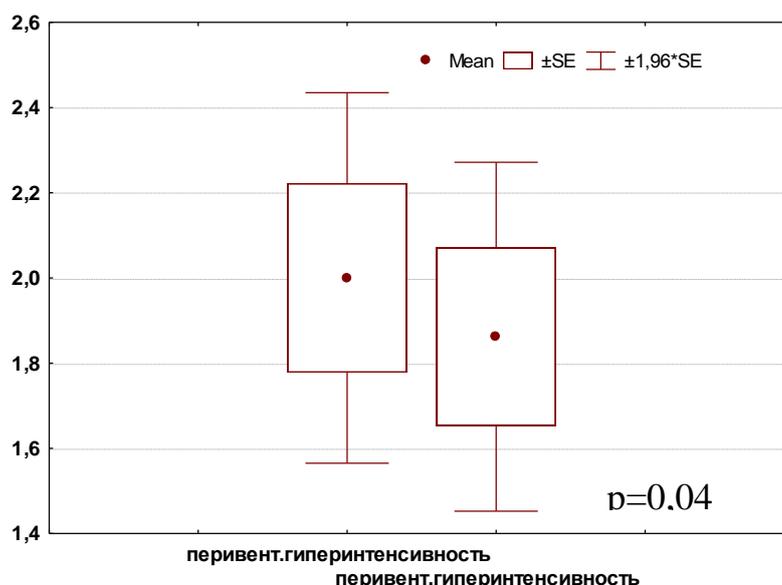


Рисунок 9.2 – Динамика выраженности лейкоэритроцитоза до и после РЧД почек у респондеров.

В группе респондеров отмечалась более значительное увеличение количества пациентов с МРТ-признаками 1-2 ст. ДЭ и, соответственно, снижение с ДЭ 5-8 ст., но эти различия были статистически незначимыми. Снижение интегративного индекса ДЭ у респондеров по результатам динамической МРТ было статистически значимо ($4,5 \pm 1,1$ и $4,0 \pm 1,4$; $p=0,02$). У нереспондеров после выполненного вмешательства выявлялось незначительное увеличение количества больных с ДЭ 3-4 балла (31,2% и 37,5% соответственно) и снижение с ДЭ 5-8 баллов (68,8% и 62,5%). Это обусловило некоторое снижение общего интегративного индекса ДЭ с $5,0 \pm 1,4$ до $4,9 \pm 1,3$ ($p=0,58$).

Обсуждение результатов

К настоящему времени убедительно доказана связь между уровнем АД и формированием поражений органов-мишеней, развитием ассоциированных клинических состояний и осложнений. В настоящее время эффективность и безопасность эндоваскулярной денервации почек активно изучается во всем мире. Однако внедрение в клиническую практику нового метода лечения предусматривает кроме оценки его безопасности и способность воздействовать на имеющиеся структурно-функциональные поражения органов-мишеней, формирующиеся на фоне длительного повышения АД. Эффект, полученный нами по снижению уровня АД у значительной части больных с резистентной АГ под влиянием РЧД ПА, позволял рассчитывать на положительные структурные и функциональные изменения со стороны органов-мишеней. Вместе с тем, оставалось неясными, насколько значимыми будут эти изменения, в какие сроки они будут развиваться, каким будет механизм развития, и можем ли мы ожидать подобных эффектов у нереспондеров. Многие данные о структурно-функциональных изменениях сердца и ГМ,

выявленных при длительном проспективном наблюдении за больными после РЧД ПА получены нами впервые.

По данным нашего исследования, изменения геометрии ЛЖ у пациентов с резистентной АГ проявлялись в виде трех типов ремоделирования. Большинство пациентов (56%) имели наиболее неблагоприятный в прогностическом плане тип ремоделирования ЛЖ - концентрическую гипертрофию, значительное число пациентов - концентрическое ремоделирование и малое количество - нормальную геометрию ЛЖ, что разительно отличается от пациентов с контролируемой АГ. По данным А.О. Конради (2003 г.), из 734 больных с контролируемой АГ, включенных в исследование, пациенты с нормальной геометрией составили 30%, концентрической гипертрофией – 32%, эксцентрической гипертрофией – 31%, концентрическим ремоделированием – 7% [280]. Ganau A. et al. в 1992 г. определили гемодинамические особенности и состояние сократимости ЛЖ у 165 пациентов с АГ в зависимости от его геометрической модели [281]. Пациенты с концентрической гипертрофией ЛЖ, как правило, характеризуются увеличенным общим периферическим сосудистым сопротивлением и увеличением сердечного индекса. Вместе с тем, концентрическая ГЛЖ часто сопряжена со снижением ударного и сердечного индекса и более ранним развитием признаков хронической сердечной недостаточности или ее острой формой во время гипертонического криза. Гипертрофия кардиомиоцитов и структурная дезорганизация миокардиофибрилл являются следствием нейрогормональной активации в результате перегрузки давлением, вызывающей нарушения сократимости и растяжимости кардиомиоцитов, которые, по крайней мере частично, компенсируются увеличением толщины стенки ЛЖ, что сохраняет его функцию. Кроме того, чрезмерное увеличение массы миокарда ЛЖ, сверх необходимого для компенсации повышенной нагрузки на него («несоответствующая» масса миокарда ЛЖ), выявляется именно при концентрической гипертрофии. На структурном уровне гипертрофия ЛЖ вследствие перегрузки давлением характеризуется более выраженными нарушениями на уровне саркомеров и экстрацеллюлярного матрикса, в отличие от перегрузки объемом [282, 283]. Этим объясняется значительное преобладание концентрической геометрии ЛЖ при естественном прогрессировании резистентной АГ. Еще с большей скоростью подобные явления протекали у пациентов при сочетании резистентной АГ и СД 2 типа. Более высокая частота развития ГЛЖ у пациентов резистентной АГ в сочетании с СД может быть обусловлена более выраженной степенью повышения симпатического тонуса, поскольку эти больные, как известно, имеют максимальную степень симпатической гиперактивации по сравнению с больными без СД [284].

В настоящее время некоторые исследования подтверждают кардиопротективный эффект РЧД ПА - снижение ММ ЛЖ и нормализацию параметров функции сердца. Данные были

получены как в эксперименте, так и в клинических исследованиях уже через 6 месяцев после процедуры РЧД ПА. В опубликованных работах было показано снижение ММ ЛЖ после процедуры РЧД ПА при отсутствии эффекта в контрольной группе, продолжающей терапию, что свидетельствует о самостоятельной эффективности процедуры, обусловленной ослаблением активности симпатической нервной системы вследствие разрыва связи почки с центральной нервной системой через эфферентные волокна. Эта связь в порочном круге формирования гипертонической болезни запускает целый комплекс ауторегуляторных реакций, направленных на компенсаторное, а затем и патологическое изменение структуры и функции органов-мишеней [285, 286]. Несмотря на оптимистичные результаты исследований по положительному влиянию РЧД ПА на структурно-функциональные нарушения сердца, представленных к данному моменту, абсолютная нормализация этих нарушений, особенно у пациентов с тяжелыми формами гипертонии, в 100% случаев не происходит. Это обусловлено тем, что любой метод лечения не является универсальным, и не влияет на весь механизм формирования самой гипертонической болезни и этапно развивающихся поражений органов-мишеней. Подобные результаты мы наблюдаем и в нашем исследовании, что определяет в качестве приоритетной еще одну задачу - поиск предикторов эффективности РЧД ПА с последующим формированием алгоритма оправданного отбора потенциальных респондеров перед процедурой.

На данный момент мы имеем самый большой в России опыт проспективного наблюдения за больными, которым была выполнена РЧД ПА. Как и в зарубежных исследованиях, мы выявили снижение ММ ЛЖ и изменение параметров диастолической функции ЛЖ, но статистически значимым оно было лишь у части пациентов при соотносимых типах медикаментозного лечения и данных антропометрии, отсутствии гендерных различий и равных исходных значениях уровней и динамики АД и ЧСС между группами с регрессией ММ ЛЖ и без нее. Принимая во внимание патогенез развития гипертонии и область приложения метода РЧД ПА, правомочным было ожидать, что пациенты, имевшие исходно большие объемы полостей ЛЖ, будут иметь и более выраженную регрессию ММ ЛЖ за счет снижения объема циркулирующей крови, и как следствие, уменьшение, определяемых при эхокардиографическом контроле, объемов полостей ЛЖ. Однако мы обнаружили, что только исходная большая толщина стенок ЛЖ была определяющей для процессов регрессии ММ ЛЖ, в отличие от ожидаемых изменений других параметров в группах, в том числе от значений и динамики ЧСС и АД.

Математическая модель расчета динамики ММ ЛЖ включает размеры каждой из стенок ЛЖ и можно полагать, что статистическая значимость могла быть определена участием этих параметров в расчетной формуле массы, но в этом случае и конечно-диастолический размер также должен был определять регресс ММ ЛЖ, чего в действительности не наблюдалось. Для

устранения ограничений сравнительных методов исследования был проведен корреляционный анализ, который подтвердил наличие взаимосвязи между динамикой ММ и исходными значениями МЖП и ЗС ЛЖ и не выявил зависимости от размеров полости ЛЖ. Анализ множественной регрессии подтвердил самостоятельную и большую значимость исходных величин ЗС ЛЖ и МЖП, а не исходных значений КДР, ЧСС или АД [287]. Возможно, наблюдение за показателями объема камер сердца и диастолической функцией при данном типе вмешательства в будущем достигнет убедительной статистической значимости при увеличении числа наблюдений. Это предположение базируется на данных исследований, появившихся в последнее время. В марте 2016 года были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования - фармакотерапия и РЧД ПА у 25 пациентов с ХСН и сохраненной ФВ. Исследование было проведено в Миннесоте (США), для РЧД ПА использовался катетер Symplicity, как и у части наших пациентов. В исследовании продемонстрировано статистически значимое снижение объема ЛП, изменение показателей E/e' было у 31% против 13%, $p = 0,04$ [288].

Очевидно, что механизмы регресса ГЛЖ после ренальной денервации включают не только уменьшение влияния повышенного уровня АД на миокард, но и самостоятельный симпатолитический эффект денервации, о чем свидетельствует факт обратного развития ГЛЖ у 33% нереспондеров [289].

Артериальная гипертензия всегда рано или поздно оказывает повреждающее влияние на головной мозг. Поражение головного мозга при АГ связано чаще не с патологией крупных экстракраниальных артерий и основных интракраниальных ветвей, а с поражением мелких мозговых артерий (церебральная микроангиопатия) [290]. Внедрение в клиническую практику методов нейровизуализации позволяет выявить органические изменения головного мозга на ранних стадиях артериальной гипертонии [291], обоснованно и дифференцированно организовывая профилактику церебральных осложнений [292].

Пациенты с резистентной АГ представляют особую группу, поскольку у них чрезвычайно высок риск развития церебральных осложнений. По данным МРТ у больных с резистентной АГ выявляются выраженные латентные структурные проявления дисциркуляторной энцефалопатии. Это, прежде всего, относится к таким общепризнанным предикторам острых мозговых сосудистых катастроф, как лейкоареоз и очаги ишемического поражения головного мозга. Особо следует подчеркнуть, что МРТ-изменения регистрировались у пациентов с резистентной АГ на фоне интенсивной регулярной антигипертензивной терапии. Ранее динамика церебральных изменений после катетерной аблации почек в зависимости от антигипертензивного эффекта не изучалась.

Мы оценивали не только антигипертензивный эффект ренальной денервации, но и ее влияние на выявленные исходно латентные структурные изменения головного мозга с позиций

органопротективного эффекта проводимой процедуры. Было установлено, что у большинства больных (62,8%) катетерная абляция почек оказалась эффективной, снижение АД по данным врачебных измерений составляло 16-18%. Церебропротективная эффективность РЧД анализировалась в двух группах больных: респондеров и нереспондеров. Было установлено, что в целом по группе обследованных через 6 месяцев после РЧД отмечалась некоторая положительная динамика ликвородинамических нарушений и перивентрикулярного лейкоареоза. При этом наиболее значительный эффект определялся в группе респондеров, что подтверждает факт регресса цереброваскулярных проявлений при снижении системного АД. У респондеров выявлялось статистически значимое уменьшение линейных размеров ликвородинамических пространств, степени лейкоареоза и, как следствие, снижение интегративного индекса МРТ-признаков дисциркуляторной энцефалопатии.

Вместе с тем, даже в группе нереспондеров отмечалась тенденция к уменьшению некоторых анализируемых показателей, что, вероятно, обусловлено небольшим снижением АД и симпатических влияний. Этот факт представляется очень важным, особенно в связи с имеющимися данными о том, что у больных АГ даже в случае небольшого, но длительного (в течение 3–5 лет) и стабильного снижения АД можно ожидать значительного улучшения отдаленного прогноза [293]. Немаловажным является факт отсутствия отрицательной динамики количества фокальных поражений вещества головного мозга и лакун, что свидетельствует о безопасности проводимого вмешательства.

Заключение.

Таким образом, лечение резистентной АГ с использованием нового эндоваскулярного метода симпатической радиочастотной ренальной денервации приводит к уменьшению доли пациентов с гипертрофией левого желудочка после лечения с положительной трансформацией геометрии сердца. При соотносимых типах медикаментозного лечения и данных антропометрии, отсутствии гендерных различий и равных исходных значениях уровней и динамики АД и ЧСС, определяющими и зависимыми параметрами регрессии массы миокарда являются исходные значения толщины стенок левого желудочка. Значения межжелудочковой перегородки – М/Ме=15,6/15,0мм и задней стенки левого желудочка - 13,9/ 13,5мм определяют прогностическую значимость размеров стенок левого желудочка для потенциальных респондеров. Для больных резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом 2 типа характерна более высокая частота гипертрофий левого желудочка, при этом ренальная денервация у данной категории больных сопровождается уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка, степень которого зависит не только от антигипертензивного ответа на вмешательство, но и от улучшения суточного

профиля АД.

Исследование выявило церебральную безопасность данного метода лечения резистентной АГ: не было зарегистрировано значимой отрицательной динамики структурных изменений головного мозга, отмечалось уменьшение линейных размеров боковых желудочков мозга и субарахноидальных пространств. Еще более важным представляется факт уменьшения степени выраженности перивентрикулярного лейкоареоза с учетом его клинического и прогностического значения. Выраженность церебропротективного эффекта зависит от эффективности проведенного вмешательства, поскольку наиболее значимый регресс нарушений ликвородинамики и выраженности лейкоареоза зарегистрирован у респондеров. Вместе с тем, даже при небольшом антигипертензивном эффекте имеется небольшая положительная динамика лейкоареоза.

Полученные нами данные являются новыми и приоритетными, поскольку работы, посвященные комплексной оценке структуры и функции сердца и головного мозга после процедуры ренальной денервации у пациентов с резистентной АГ, а также сочетанием резистентной АГ и СД 2 типа, ранее не проводились. На данный момент транскатетерная радиочастотная ренальная денервация может рассматриваться не только как действенный метод снижения АД у пациентов с резистентной АГ, но и как возможность комплексной защиты сердца и головного мозга, с вероятным снижением риска развития кардиальных и церебральных осложнений. Необходимо дальнейшее изучение динамики структурно-функциональных изменений органов-мишеней с поиском предикторов эффективности процедуры под влиянием радиочастотной абляции почек применительно к срокам вмешательства, степени снижения артериального давления, способности к репаративным или органопротективным эффектам процедуры с оценкой изменения показателей симпатической активности.

Блок 4. Трансляционная кардиология: от G1 к G4

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

10 Закономерные взаимосвязи структуры и функции митрального клапана и механизмы нарушений при его поражении ишемического генеза: механика аннуло-папиллярного комплекса митрального клапана у пациентов с ишемической болезнью сердца и вторичной (постинфарктной) митральной недостаточностью

Ишемическая митральная регургитация (МР) является частым осложнением у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и отрицательно влияет на прогноз выживаемости [294-299]. Дисфункция папиллярных мышц (ПМ), как главная причина ишемической МР, впервые описана Burch G.E. с соавт. [300, 301]. Однако в последующих экспериментальных исследованиях было выявлено, что изолированное повреждение [302-308] или снижение перфузии ПМ [309] не приводит к развитию МР. Только одновременное повреждение ПМ и прилежащей к ПМ стенки левого желудочка (ЛЖ) оказалось способно приводить к формированию МР [308]. Клинические исследования в этом направлении единичны, есть указание на то, что частота встречаемости ишемической МР вследствие пролапса створки митрального клапана (МК) крайне низка [307, 310-312, 313]. В классической концепции Komeda M. с соавт. [314], теории взаимосвязи стенки ЛЖ и ПМ, теории натяжения (tethering) и смещения ПМ [294, 295], как наиболее крупных теоретических и экспериментальных документов о патофизиологических механизмах развития МР, сократительная функция самих ПМ и их влияние на степень МР не обсуждаются. Не ясно, играет ли контрактильность папиллярных мышц ведущую или вспомогательную роль в развитии и прогрессировании МР.

Внедрение в клиническую практику новой ультразвуковой технологии след пятна (Speckle Tracking Imaging-2D Strain) позволяет оценить контрактильность любого участка ЛЖ, включая ПМ. В литературе имеются данные, касающиеся глобальной и сегментарной деформации ЛЖ у больных ИБС в зависимости от фракции выброса (ФВ) ЛЖ [315-319], степени МР [320, 321]. Моопен М. с соавт. выявили снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении в покое у больных ИБС, имевших МР [322]. Однако эти работы также не учитывали структурно-функциональное состояние папиллярных мышц, в том числе во взаимосвязи с геометрией и функцией ЛЖ.

Целью данного фрагмента нашего исследования явилась оценка контрактильности папиллярных мышц с позиций деформации и скорости деформации, а также функции прилежащих сегментов левого желудочка у больных ИБС в зависимости от степени митральной регургитации.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено у 56 больных (возраст от 38 до 77 лет) с хронической ишемической МР Шв типа по A.Carpentier [323] и синусовым ритмом. Критериями исключения из исследования служили: первичное поражение митрального клапана, наличие аневризмы ЛЖ, дискинезии стенки ЛЖ, ФВ ЛЖ менее 35%, функциональный класс сердечной недостаточности III-IV NYHA. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 10.1.

Таблица 10.1 - Клиническая характеристика больных ишемической МР

Показатель	Степень митральной регургитации					
	I (n=13)		II (n=17)		III (n=23)	
	M±SD	Me	M±SD	Me	M±SD	Me
Возраст, лет	57,73±6,74	58,00	61,47±9,46	62,00	64,08 ±7,86	64,50
Пол: м/ж, n	10/3		14/3		13/10	
Артериальная гипертония, n	13		17		23	
Перенесенный инфаркт, n	13		17		23	
Сахарный диабет, n	6		3		1	

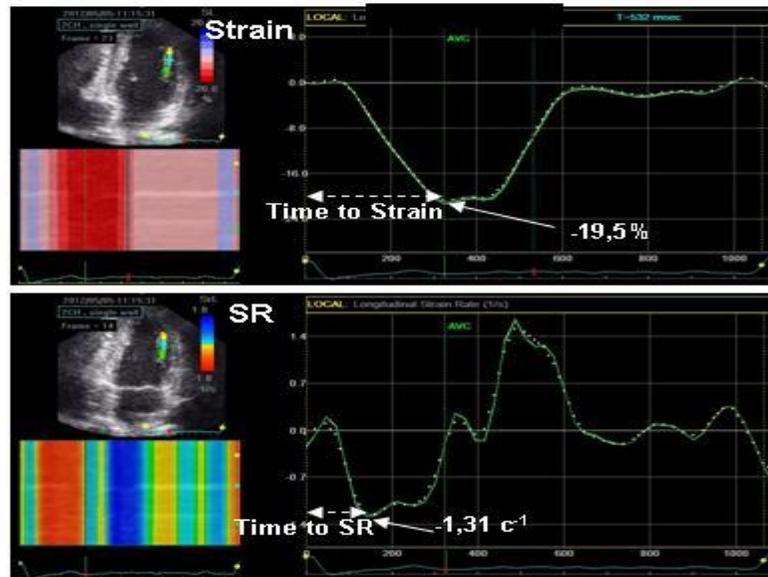
Исследования выполнены на ультразвуковой системе VIVID 7 Dimension (GE, Healthcare) с использованием матричных датчиков M3S (1,5-4MHz) и M4S (1,5-4,3MHz). Стандартная ЭхоКГ включала получение двухмерных изображений из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ, короткой оси ЛЖ на уровне фиброзного кольца МК и ПМ и апикальных позиций на уровне 2, 4 камер и по длинной оси ЛЖ. Конечный систолический и конечный диастолический объемы (КДО и КСО) ЛЖ, ФВ оценены по Simpson. Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ определяли согласно 18-сегментной модели ЛЖ [324]. При этом нормально движущемуся сегменту присваивали 1 балл, гипокинетичному - 2 балла, akinетичному - 3 балла, дискинетичному - 4 балла. Сумму баллов делили на общее число исследуемых сегментов. Поскольку сегменты с недостаточно четкой границей эндокарда не учитывались, то в это исследование включали больных только с хорошей визуализацией эндокарда ЛЖ всех сегментов. На уровне 4 камер определяли длинник ЛЖ с последующим расчетом индекса сферичности [324].

Оценка показателей геометрии МК включала определение диаметра фиброзного кольца МК (на уровне 2 и 4 камер) [324], характеристики створок МК, длину и глубину кооптации, площадь tenting МК, расстояние между основаниями папиллярных мышц [325]. Оценка степени МР

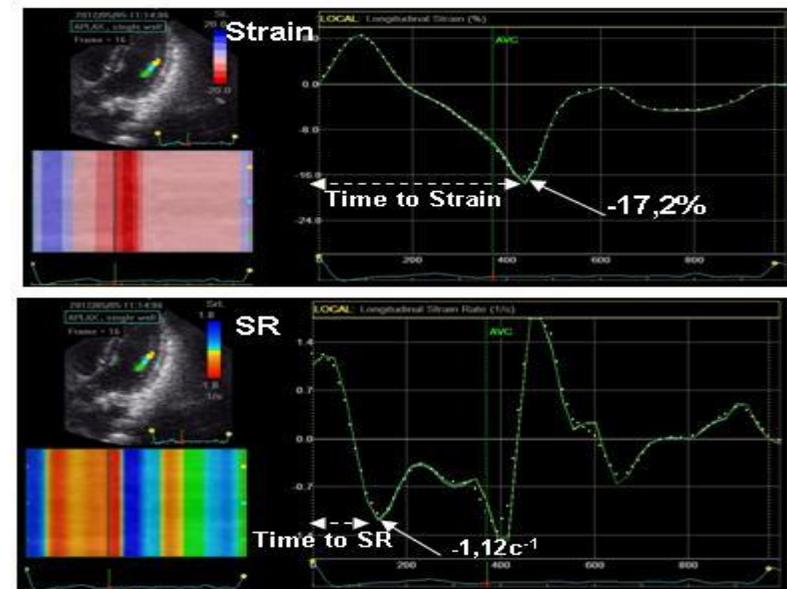
проводилась с применением постоянного и цветового доплеровского исследования. Рассчитывали площадь струи регургитации, произведение площади притекающей струи регургитации (PISA), эффективную площадь отверстия регургитации (ERO, см²) [325, 326]. Определяли глобальную деформацию и скорость глобальной деформации ЛЖ во время систолы в продольном направлении (Global Longitudinal Stain/Strain Rate) в качестве показателя глобальной систолической функции ЛЖ [327]. В режиме кинопетли регистрировали три сердечных цикла, затем выполняли оценку деформационных свойств миокарда ЛЖ в каждом сердечном цикле с помощью новой ультразвуковой технологии – след пятна (Speckle Tracking Imaging-2D Strain) с использованием пакета прикладных программ Echopac PC 112 (GE Healthcare). Двухмерные изображения ЛЖ, зарегистрированные из апикальной и парастернальной позиций в серошкальном изображении (при частоте кадров 36 и более в секунду), автоматически фиксировались в конце систолы. Проводили оконтуривание границ эндокарда, автоматически получали изогнутый M-режим, кривые Strain (%) и Strain Rate (с⁻¹) от шести сегментов и кривую глобальной деформации ЛЖ. По кривым, полученным из апикальной позиции на уровне 4 и 2 камер и по длинной оси ЛЖ, рассчитывали деформацию каждого из 18 сегментов ЛЖ в продольном направлении.

Визуализацию ПМ выполняли из апикальных позиций. Визуализация заднемедиальной ПМ осуществляли из промежуточной позиции на уровне 4 и 5 камер, а переднебоковую ПМ визуализировали из модифицированной 2-камерной позиции. Анализ деформации, скорости деформации папиллярных мышц проводили off-line. Дополнительно рассчитывали время до максимальной деформации в систолу и время до максимальной скорости деформации в первую треть систолы (рисунок 10.1).

Статистический анализ. Проверка гипотезы о гаусовском распределении по критериям Колмогорова–Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk) отвергала эту гипотезу, поэтому были выполнены тесты Манна–Уитни (Manna–Whitney U) и Краскел-Валлиса (Kruskal-Wallis ANOVA).



Переднебоковая ПМ



Заднедиагильная ПМ

Рисунок 10.1 – Технология «след пятна» (Speckle Tracking Imaging). Оценка деформации (Strain) и скорости деформации (Strain Rate) папиллярных мышц. Кривые деформации (Strain) и скорости деформации (Strain Rate) направлены вниз (ниже изолинии).

Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Оценка связей между парами качественных признаков выполнялась с использованием анализа таблиц сопряженности с определением χ^2 и коэффициентов Phi и CC. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение), медианы и нижнего и верхнего квартилей. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

Показатели стандартной ЭхоКГ представлены в таблице 10.2, показатели деформации ПМ приведены в таблице 10.3. Как видно из таблицы 10.3, деформация и скорость деформации заднемедиальной ПМ были снижены в большей степени при 3-й степени МР. Данная закономерность была характерна и для деформации переднебоковой ПМ, в то время как скорость деформации этой мышцы не была связана со степенью МР. Время до максимальной деформации и скорости деформации обеих ПМ также зависело от степени МР. Снижение деформации ПМ (менее -18% в абсолютных значениях) обнаружено как у больных с 1-й, так и с 3-й степенью МР. При этом значительно чаще деформация заднемедиальной ПМ отсутствовала при 3-й степени МР (таблица 10.4). На рисунке 10.2 приведен клинический пример пациента с 3-й степенью МР, у которого зарегистрирован положительный Strain ПМ. Только в одном случае нами было выявлено отсутствие деформации обеих ПМ. У 26 пациентов наблюдалось снижение деформации (менее -18%) обеих ПМ. У пациентов, у которых отсутствовала контрактильность ПМ, были выявлены большие диаметр фиброзного кольца МК, площадь тентинга, глубина коаптации створок МК и показатели объема МР (таблица 10.5).

Деформация заднемедиальной ПМ взаимосвязана с диаметром ФК МК ($r=0,44$; $p=0,03$), глубиной коаптации ($r=0,46$; $p=0,02$) и площадью тентинга створок МК ($r=0,74$; $p=0,0002$) только при 3-й степени ишемической МР. У лиц со 2-й и 1-й степенями МР аналогичные связи отсутствовали. Деформации заднемедиальной ПМ не коррелировала с объемными показателями МР ни при 1-й, ни при 2-й и 3-й степенях МР. Следует отметить, что деформация и скорость деформации переднебоковой ПМ не были связаны с показателями геометрии МК как у пациентов с 1-й, так и со 2-й, и 3-й степенью МР. Мы оценили значения Strain и Strain Rate и время до пиковой деформации и скорости деформации в зависимости от кинеза прилежащих сегментов к ПМ. Как видно из рис. 10.3, несмотря на акинез прилежащих к ПМ сегментов, деформация ПМ имела место, хотя и была сниженной.

Таблица 10.2 – Показатели стандартной ЭхоКГ у больных ишемической МР

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

Таблица 10.3 - Значения деформации папиллярных мышц в зависимости от степени митральной регургитации у больных ишемической МР

Показатель	Степень митральной регургитации			Kruskal-Wallis ANOVA test (H, p)	Пара, имеющая статистически значимые различия по Mann-Whitney U Test (U; Z _{adj} ; p)
	I (n=13)	II (n=17)	III (n=23)		
	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]		
Заднемедиальная ПМ					
Strain, %	-19,30 [-22,50; -13,20]	-9,53 [17,03;-3,44]	-8,98 [-12,65; -4,06]	H=12,38; p=0,002	U _{I-II} =54,00; Z _{adj} =-2,75; p=0,005; U _{I-III} =66,00; Z _{adj} =-3,27; p=0,001;
Strain Rate, с ⁻¹	-1,10 [-1,20; -0,85]	-0,85 [-1,16; -0,53]	-0,54 [-0,87; -0,39]	H=7,96; p=0,018	U _{I-III} =66,50; Z _{adj} =-2,76; p=0,005;
Время до Strain, мс	356,00 [333,00; 385,00]	386,00 [321,50; 483,00]	420,00 [340,00; 508,00]		U _{I-III} =79,00; Z _{adj} =-2,18; p=0,028;
Время до Strain Rate в систолу, мс	198,00 [180,00; 212,00]	242,00 [158,00; 387,00]	176,50 [122,50; 343,00]		
Переднебоковая ПМ					
Strain, %	-17,66 [-20,90; -14,60]	-14,22 [-17,03; -10,16]	-7,66 [-13,89; -4,76]	H=16,04; p=0,0003	U _{I-II} =62,00; Z _{adj} =-2,45; p=0,014; U _{I-III} =50,00; Z _{adj} =-3,73; p=0,0008;
Strain Rate, с ⁻¹	-1,05 [-1,19; -0,86]	-0,82 [-1,08; -0,58]	-0,71 [-0,98; -0,34]	H=9,28; p=0,009	U _{I-II} =72,00; Z _{adj} =-2,07; p=0,037; U _{I-III} =80,00; Z _{adj} =-2,87; p=0,004;
Врем до Strain, мс	349,00 [320,00; 370,00]	346,00 [290,00; 415,00]	402,00 [360,00; 504,00]		U _{I-III} =97,00; Z _{adj} =-2,08; p=0,036;
Время до Strain Rate в систолу, мс	124,00 [96,00; 161,00]	180,50 [116,50; 241,50]	208,00 [145,00; 242,00]	H=7,58; p=0,022	U _{I-III} =78,50; Z _{adj} =-2,66; p=0,007;

Таблица 10.4 – Количество больных с нормальными, сниженными значениями деформации ПМ и с отсутствием деформации в зависимости от степени ишемической МР

Степень МР	Деформация папиллярной мышцы		
	Более (-18%)	Менее (-18%)	Отсутствие деформации
Заднемедиальная папиллярная мышца			
I (n=13)	7	6	0
II (n=17)	2	13	2
III (n=23)	3	14	6
$\chi^2=12,44$; df=4; p=0,01; Phi=0,48; CC=0,44			
Переднебоковая папиллярная мышца			
I (n=13)	7	6	0
II (n=17)	4	13	0
III (n=23)	2	18	3
$\chi^2=12,21$; df=4; p=0,01; Phi=0,48; CC=0,43			

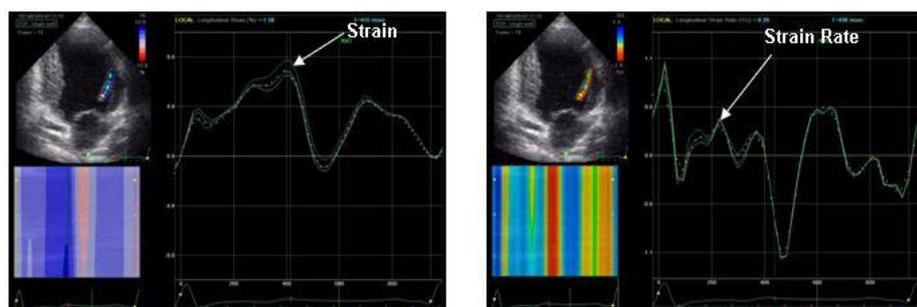


Рисунок 10.2 – Технология «след пятна» (Speckle Tracking Imaging). Отсутствие деформации переднебоковой папиллярной мышцы. Кривые деформации (Strain) и скорости деформации (Strain Rate) направлены вверх (выше изолинии).

Таблица 10.5 – Показатели геометрии МК и объема МР в зависимости от деформации папиллярных мышц у больных ишемической МР

Показатель	Подгруппы пациентов	M±SD	Me	Нижняя-верхняя квартиль	Пара, имеющая статистически значимые различия по Mann- Whitney U Test (Z_{adj} ; p)
Диаметр ФК МК, мм	Strain ПМ положительный (n=9)	3,83±0,26	3,90	3,80-3,90	$Z_{adj} = 2,61$ P=0,008
	Strain ПМ отрицательный (n=44)	3,56±0,27	3,60	3,40-3,80	
Тентинг створок МК, см ²	Strain ПМ положительный (n=9)	2,11±0,22	2,00	2,00-2,40	$Z_{adj} = 3,63$ p=0,0002
	Strain ПМ отрицательный (n=44)	1,23±0,66	1,55	0,50-1,80	
Глубина коаптации створок МК , мм	Strain ПМ положительный (n=9)	8,33±1,50	8,00	7,00-10,00	$Z_{adj} = 3,02$ p=0,002
	Strain ПМ отрицательный (n=44)	5,51±2,61	6,00	4,00-7,00	
Процент МР, %	Strain ПМ положительный (n=9)	35,77±5,30	35,00	32,00-40,00	$Z_{adj} = -2,33$ p=0,019
	Strain ПМ отрицательный (n=44)	23,02±16,69	27,00	3,00-35,00	
PISA, мм	Strain ПМ положительный (n=9)	6,44±1,13	6,00	6,00-7,00	$Z_{adj} = -2,30$ p=0,02
	Strain ПМ отрицательный (n=44)	4,48±2,43	6,00	1,00-6,00	
ERO, мм ²	Strain ПМ положительный (n=9)	2,33±0,50	2,00	2,00-3,00	$Z_{adj} = -2,21$ p=0,026
	Strain ПМ отрицательный (n=44)	1,57±0,94	2,00	0,50-2,00	
Ширина Vena contracta, мм	Strain ПМ положительный (n=9)	6,22±1,64	6,00	6,00-6,00	$Z_{adj} = -2,13$ p=0,033
	Strain ПМ отрицательный (n=44)	4,27±2,27	5,00	1,00-6,00	
Площадь струи регургитации, см ²	Strain ПМ положительный (n=9)	8,76±2,65	8,60	7,10-10,35	$Z_{adj} = -2,28$ p=0,022
	Strain ПМ отрицательный (n=44)	5,46±3,80	5,65	1,10-8,00	

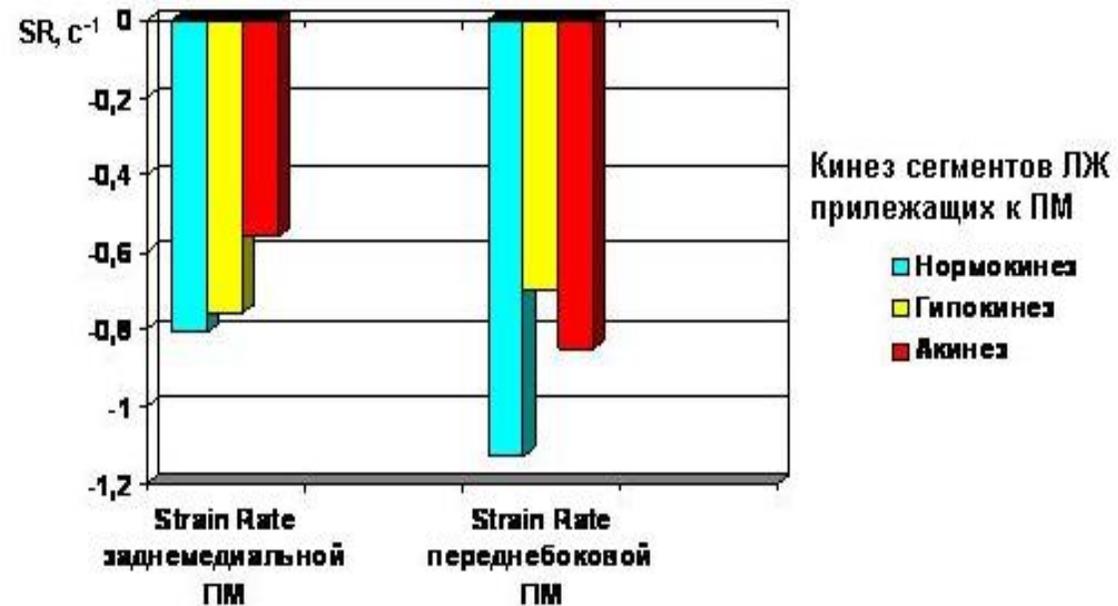
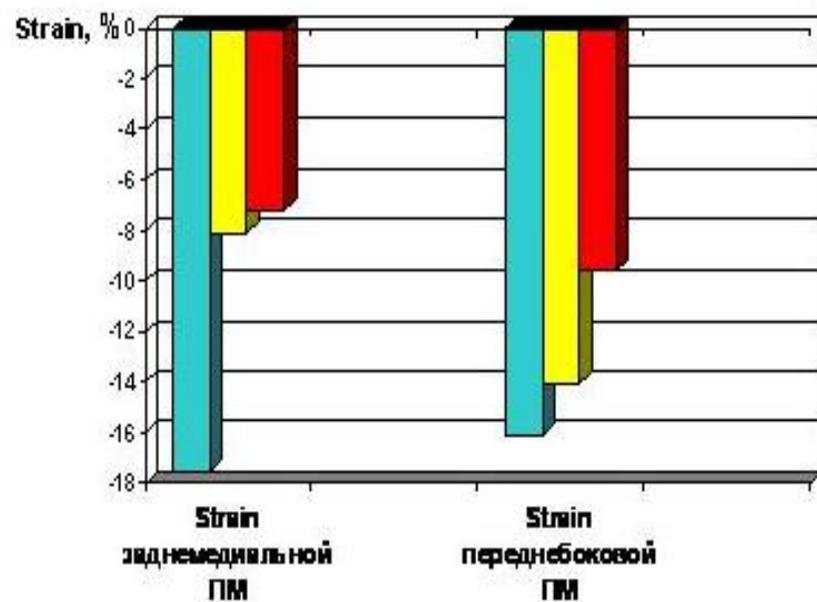


Рисунок 10.3 – Деформация (Strain) и скорость деформации (Strain Rate) заднемедиальной и переднебоковой папиллярных мышц при нарушении локальной сократимости в сегментах левого желудочка, прилежащих к папиллярным мышцам.

Обсуждение результатов

В настоящее время ишемическую МР рассматривают не как патологию МК, а как маркер геометрических нарушений ЛЖ, который сочетается с нарушением сократимости одного или более сегментов ЛЖ, поражением коронарных артерий и структурно-нормальными створками и хордальным аппаратом [294, 295, 325].

Ранее было сформировано мнение о том, что изолированное поражение ПМ не является ведущей причиной развития ишемической МР. Так, у больных острым нижним инфарктом миокарда снижение деформации ПМ в продольном направлении парадоксальным образом даже уменьшало степень МР [328] за счет снижения напряжения хорд и натяжения ПМ [329]. Однако полученные нами данные свидетельствуют о том, что деформация ПМ взаимосвязана со степенью МР. По нашему мнению, это свидетельствует о самостоятельном вкладе сократимости ПМ в развитие МР. Это согласуется с данными Бузиашвили Ю.И. с соавт.(2014), которые, используя метод тканевой доплерографии, показали взаимосвязь скорости движения заднемедиальной ПМ во время систолы с тяжестью МР (ERO: $r=-0,67$) у больных ИБС после хирургического лечения [294]. В нашем исследовании объёмные показатели МР (площадь и % МР) были более тесно взаимосвязаны с контрактильностью не заднемедиальной, а переднебоковой ПМ, тогда как контрактильность заднемедиальной створки в большей степени обеспечивала тентинг створок МК ($r=0,57$) и другие показатели его геометрии.

Складывается количественное впечатление, что контрактильность ПМ в первую очередь, влияет на геометрию МК (площадь тентинга, глубину коаптации створок), причем наибольшую роль в этом механизме играет заднемедиальная ПМ. Соответственно, изменение геометрии влечет за собой нарастание выраженности МР. По-видимому, этот факт необходимо учитывать при хирургической коррекции ишемической МР. Недавнее исследование Nappi F. и соавт. [330] показало, что аппроксимация ПМ при тяжелой ишемической МР сопровождается улучшением ремоделирования ЛЖ, восстановлением геометрии МК по сравнению с изолированной аннулопластикой ФК МК. Однако полученные данные пока единичны.

Согласно данным литературы [306], контрактильность сегментов ЛЖ, прилегающих к ПМ, оказывает влияние на контрактильность ПМ и, следовательно, на степень МР. Соответственно, мы должны были бы получить данные о том, что акинез сегментов, прилежащих к ПМ, совпадает с отсутствием деформации ПМ. Однако мы установили, что акинез прилегающих к ПМ сегментов приводит к снижению, но не исчезновению деформации ПМ. Следует отметить, что значительно чаще было зарегистрировано отсутствие деформации заднемедиальной ПМ по сравнению с переднебоковой ПМ. Полученные нами данные согласуются с результатами Voci

Р. с соавт.[313] показавшими, что дисфункция заднемедиальной ПМ встречается чаще, чем переднебоковой ПМ.

Таким образом,.

Выводы

1. У 19,5% больных ишемической МР 2-й и 3-й степени отсутствует деформации заднемедиальной ПМ; у 12,5% пациентов с ишемической МР 3-й степени отсутствует деформация переднебоковой ПМ.
2. Деформация заднемедиальной ПМ взаимосвязана с показателями геометрии МК при ишемической МР.
3. Деформация ПМ не зависит от нарушения локальной сократимости прилежащих к ПМ сегментов ЛЖ.

Блок 4. Трансляционная кардиология: от G1 к G4

Раздел 11. Болезни аорты и ее ветвей

11. Морфологические и контрактильные характеристики аутоартериальных и аутовенозных графтов после эндоскопического метода выделения в лоскуте с целью оптимизации графта

Одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных локализаций атеросклеротического поражения ветвей аорты является коронарное поражение. Известно, что «золотым стандартом» коронарного шунтирования является использование левой внутренней грудной артерии на переднюю нисходящую артерию (ПНА). Остальные же коронарные артерии реваскуляризируются с помощью дополнительных кондуитов – большой подкожной вены (БПВ) и лучевой артерии (ЛА) [331]. Традиционное выделение кондуитов БПВ и ЛА предполагает сплошной разрез кожи. Для БПВ это один из самых длинных в хирургии разрезов кожи, который может достигать на ноге до 70 см и сопровождаться множеством осложнений, таких как лимфорея, диастаз швов, инфицирование, нарушение заживления с развитием обширных ран на нижних конечностях [332]. Поэтому, в настоящее время альтернативой традиционному открытому способу является метод эндоскопического выделения кондуитов, предложенный в 1990 году [333]. При миниинвазивном коронарном шунтировании (MIDCAB – Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass) выделение внутренней грудной артерии с помощью эндоскопических технологий значительно уменьшает травму в месте инвазии и позволяет добиться оптимальной длины шунта для реваскуляризации ПНА (Byrne J., 2008). Разработано несколько наборов оборудования и инструментов эндоскопического забора кондуитов: система VasoView 7 (Maquet), VascuClear (Sorin), VirtuoSaph (Terumo) и набор инструментов Karl Storz [334]. Все описанные методы эндоскопического выделения кондуитов связаны с предварительным скелетированием БПВ одним типом инструментов (Endoscope and Dissection tip (Maquet), Optical Vessel Dissector (Sorin), Dissector Rod (Terumo), Vein Dissector (Karl Storz)) и обработкой каждого притока дополнительно с помощью других типов инструментов (Endoscopic harvestin system (Maquet), Harmonic Scalpel (Sorin), Harvester Rod (Terumo), Clip Applicator (Karl Storz)). Такая подготовка сама по себе сопровождается высокой частотой повреждения кондуита, отрыва коллатералей и конверсий [335], представляющих непосредственную угрозу для целостности кондуита и дальнейшей функциональности шунта [336]. Также велика вероятность эмболии, тромбоза и повреждения эндотелия сосуда в связи с необходимостью введения углекислого газа (CO₂) для формирования туннеля в подкожно-жировой клетчатке [336]. При эндоскопическом методе выделения такого дополнительного графта, как ЛА, одним из дополнительных грозных осложнений служит развитие длительных спастических реакций

с риском развития инфарктов миокарда в ближайшем послеоперационном периоде. В связи с этим ряд исследователей не рекомендуют применять практику хирургического забора трансплантатов с помощью видеоассистированной поддержки в качестве рутинной [336, 337].

Поэтому **целью** данного фрагмента нашего исследования явилось изучение морфологических характеристик аутоартериальных и аутовенозных графтов после модифицированного эндоскопического метода выделения в лоскуте с формированием предпосылок для получения анатомически и функционально состоятельного шунта.

Материалы и методы исследования

Проведено сравнительное клиническое рандомизированное исследование у 246 пациентов, которым выполнено АКШ. В первую группу по методу конвертов рандомизирован 121 пациент, которому проведено эндоскопическое выделение кондуитов. Во вторую группу, в которой использован стандартный открытый метод выделения графтов, рандомизировано 125 пациентов. Группы не имели статистически значимых различий по основной и сопутствующей патологии. Эндоскопическое выделение БПВ осуществляли следующим образом: после стандартной дезинфекции и подготовки операционного поля выполняли поперечный разрез кожи на внутренней поверхности нижней конечности на уровне коленного сустава в месте прохождения БПВ длиной от 2 до 3 сантиметров. Выполняли освобождение сегмента лоскута БПВ от окружающих тканей под прямым визуальным контролем и формировали карманы в дистальном и проксимальном направлениях (рисунок 11.1). Непосредственно над подготовленным сегментом лоскута БПВ в сформированный карман в дистальном направлении заводили ретрактор (49205 FDZ, ширина 2,5 см, длина 27 см, модель Freiburg, Karl Storz) со встроенным эндоскопом (оптика HOPKINS Forward-Oblique Telescope 45°, Karl Storz) и инструмента с функцией биполярной коагуляции и диссекции (Valleylab LigaSure, Ethicon Enseal, Rema Maryland, ППП Л-0109) (рисунок 11.2). Далее под визуальным эндоскопическим контролем с помощью биполярного коагулятора-диссектора продолжали формирование лоскута БПВ со слоем окружающих тканей без выделения коллатералей. В последующем дополнительно создавали тоннель над БПВ для дальнейшего движения ретрактора с эндоскопом (рисунок 11.2а). Таким образом, благодаря одновременной биполярной коагуляции и диссекции и поступательному движению ретрактора формировали тоннель над лоскутом БПВ в дистальном, а затем в проксимальном направлениях. Тоннель в подкожно-жировой клетчатке мог достигать в проксимальном направлении места впадения БПВ в бедренную вену в паховой области, а в дистальном направлении – лодыжки. По окончании выделения концы БПВ лигировали клип-аппликатором (LUTZ Clip Applicator 49205 L, длина 43 см, Karl Storz) (Рис. 11.2 б) и отсекали ножницами (LUTZ Scissors 38461 MW, длина 43

см, Karl Storz) (рисунок 11.2в). Во второй группе выделение БПВ проводили по традиционной методике через сплошной разрез кожи [331]. Подобным образом проводили выделение в двух группах проводили выделение ЛА.

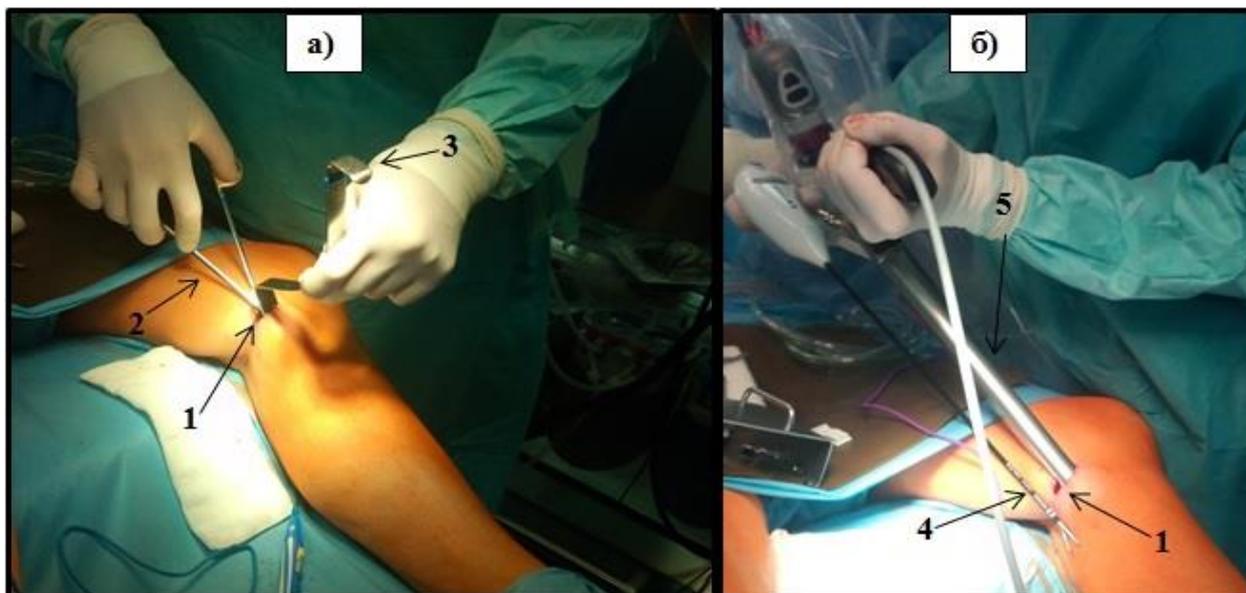


Рисунок 11.1 – Эндоскопическое выделение БПВ: а) формирование кармана над БПВ в дистальном направлении под прямым зрением; б) заведение ретрактора в сформированный карман; 1 – разрез кожи на медиальной поверхности бедра в проекции коленного сустава, 2 – ножницы, 3 – крючок, 4 – электродиссектор, 5 – ретрактор.

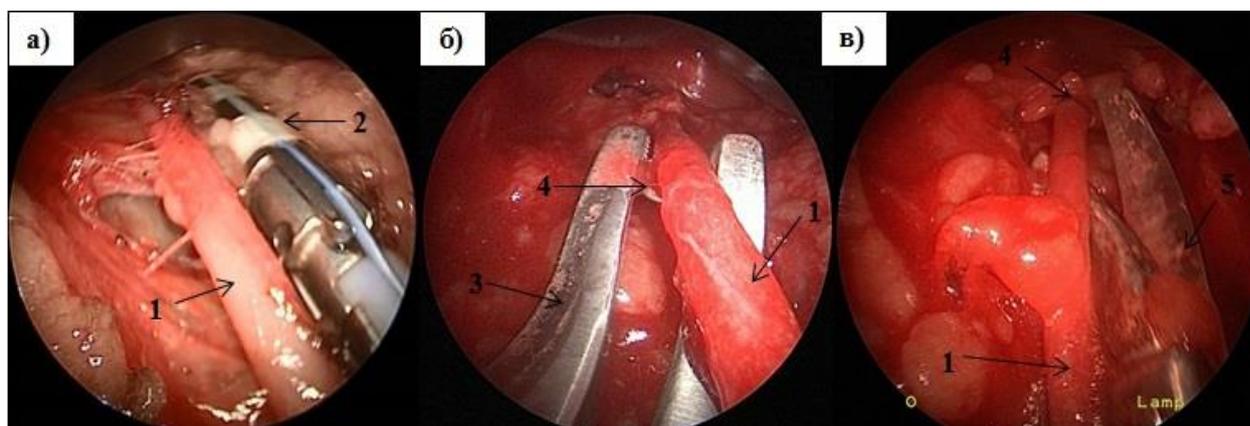


Рисунок 11.2 – Этапы эндоскопического выделения БПВ: а) выделение БПВ электродиссектором; б) лигирование БПВ клип-аппликатором; в) отсечение БПВ ниже клипы; 1 – БПВ, 2 – электродиссектор, 3 – клип-аппликатор, 4 – клипа, 5 – ножницы.

Для морфологического и биофизического исследования взяты:

- 1) фрагменты потенциальных аутоартериальных шунтов из ЛА (n=40, по 20 в каждой группе)

- в виде изолированных гладкомышечных полосок биоптатов, помещаемых в среду физиологического раствора Кребса с непрерывной термостатируемой перфузией для изучения механического напряжения гладкомышечных сегментов с регистрацией амплитуды сократительных ответов;
 - фиксации в растворе формалина с последующей заливкой в парафин и морфометрией микропрепаратов лучевой артерии с измерением отдельной и суммарной толщины и объемной плотности tunica intima, tunica media и диаметра сосуда;
- 2) фрагменты потенциальных аутоартериальных шунтов из БПВ (n=60, по 30 в каждой группе), фиксируемых в растворе формалина с последующей заливкой в парафин и морфометрией микропрепаратов.

Проведен тайминг основных этапов операции, оценена частота послеоперационных осложнений, включая кардиальные и осложнения со стороны нижних конечностей.

Результаты

Обработаны первые результаты гистологических исследований 40 сегментов ЛА (по 20 сегментов из каждой группы) и 60 сегментов БПВ (по 30 сегментов из каждой группы). Гистологических различий в сегментах аутоартериальных и аутовенозных кондуитов (ЛА и БПВ), выделенных открытым (рисунок 11.3) и эндоскопическим (рисунок 11.4.) способами, не обнаружено. Эндотелий и другие структуры сосудистой стенки вне зависимости от выбранного метода препарирования кондуита, были сохранены. Не выявлено признаков термического и механического повреждения стенки при эндоскопическом способе получения кондуита.

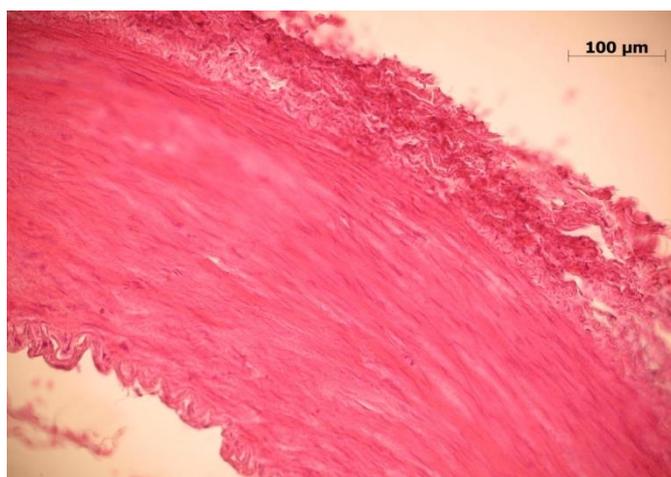


Рисунок 11.3 – Сегмент БПВ, выделенный открытым способом.

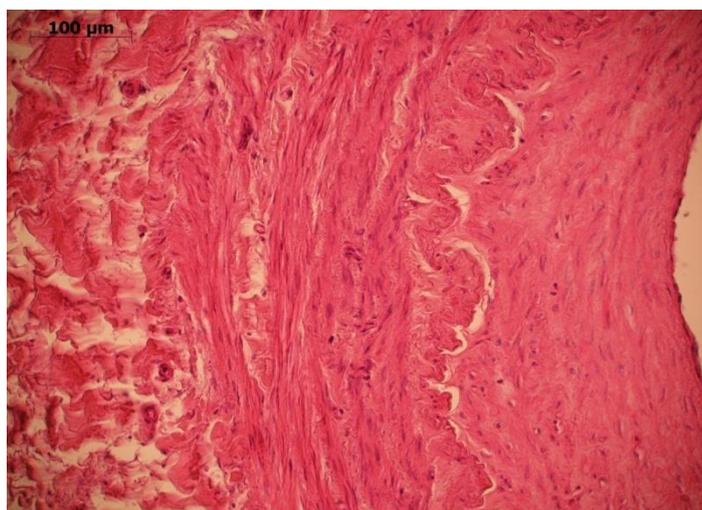


Рисунок 11.4 – Сегмент БПВ, выделенный эндоскопическим способом.

Проведен сравнительный анализ данных интраоперационных временных затрат и послеоперационных осложнений у пациентов двух групп. Время выделения кондуита не имело статистически значимых отличий как при традиционном ($29 \pm 3,3$ минут), так и при эндоскопическом способе ($30 \pm 2,1$ минут). Однако общее время инвазии оказалось больше при традиционном открытом способе, чем при эндоскопическом, за счет более длительного этапа ушивания больших разрезов ($45 \pm 3,5$ минут и $22 \pm 1,7$ минут, соответственно, $p < 0,05$). В раннем послеоперационном периоде возобновление стенокардии в обеих группах встречалось в небольшом количестве случаев, и также не значимо не различалось (1,65% в 1 группе и 1,6% во 2 группе) (таблица 11.1). Повторных инфарктов миокарда у пациентов не зарегистрировано. Однако в первой группе количество послеоперационных осложнений со стороны нижних конечностей было значительно ниже, чем во второй (9,09% в 1 группе и 26,4% во 2 группе, $p = 0,131$). При открытом способе выделения чаще зарегистрированы случаи лимфорей, гематом, расхождения швов (21,6%) по сравнению с первой группой пациентов (3,3%) ($p = 0,167$), что в 10,4% случаев потребовало вторичной хирургической обработки ран. Это привело к увеличению сроков пребывания в стационаре у пациентов 2 группы по сравнению с 1 после операции ($15 \pm 4,5$ суток и $8 \pm 1,1$ суток, во 2 и 1 группе, соответственно; $p = 0,361$).

Обсуждение

Полученные результаты являются предварительными. Продолжается набор и обработка материала по данному направлению. Первым шагом явилась оптимизация методики эндоскопического выделения БПВ и ЛА благодаря применению инструментов с функцией биполярной электрокоагуляции и диссекции (Valleylab LigaSure, Ethicon Enseal, Rema Maryland, ППП Л-0109), позволяющих исключить непосредственный механический и термический контакт с

основным стволом и коллатеральными сосудами. Мы предложили выделять БПВ единым лоскутом с окружающими тканями, которые, по данным отдельных авторов, могут благоприятствовать сохранению структурно-функционального статуса выделенного сегмента [338], и обеспечивать его большую патентность в качестве шунта. Имеются единичные сведения о том, что при таком методе выделения минимизируется развитие гиперплазии интимы и развитие стеноза в просвете сосуда за счет сохранения мультифакторных сосудосберегающих механизмов [339]. Получены первые ожидаемые сведения, что новый способ эндоскопического выделения сосудов в лоскуте позволяет уменьшить операционную в зоне выделения кондуита, уменьшить количество местных осложнений и сократить сроки пребывания пациентов в стационаре после операции. Получены первые сведения о том, что новый способ выделения кондуита не влияет на структуру кондуита, позволяя сохранить его полную анатомическую целостность.

Таблица 11.1 – Осложнения после выделения БПВ в госпитальном периоде.

Осложнения	1 группа (n=121)	2 группа (n=125)
Общее количество осложнений	11 (9,09%)	33 (26,4%)
Возобновление стенокардии	2 (1,65%)	2 (1,6%)
Инфаркт миокарда	0	0
Случаи повреждения вен	5 (4,13%)	4 (3,2%)
Лимфоррея, гематома, расхождение швов.	4 (3,3%)	27 (21,6%)
Вторичная хирургическая обработка швов	1 (0,82%)	13 (10,4%)
Сроки пребывания в стационаре после операции	8±1,1 суток	15±2,5 суток

Примечание – 1 группа – эндоскопическое выделение, 2 группа – открытое выделение

Заключение

Получены первые данные о том, что модифицированный способ эндоскопического выделение аутоартериальных и аутовенозных шунтов в лоскуте с одновременной биполярной коагуляцией и диссекцией не влияет на структуру кондуита, позволяя сохранить его полную анатомическую целостность по данным морфологического исследования. Исследования в данном направлении продолжаются.

Блок 4. Трансляционная кардиология: от G1 к G4.

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

12. Патофизиологическое обоснование профилактики и лечения ишемических и реперфузионных повреждений сердца, головного мозга и других жизненно-важных органов при кардиохирургических операциях с помощью физических и фармакологических агентов

Операции на открытом сердце сопровождаются выраженным гормональным и воспалительным ответом, который развивается во время искусственного кровообращения (ИК). Генерализация системной воспалительной реакции после кардиохирургического вмешательства в условиях ИК является причиной формирования послеоперационных полиорганных дисфункций. Органами «высокого риска» развития повреждений являются миокард, головной мозг, легкие, почки, желудочно-кишечный тракт (Hausenloy D.J. et al., 2008; Tarkka M., 2008). Отсутствие единого мнения о характере и степени выраженности полиорганных нарушений у пациентов этого профиля диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении. Одним из возможных путей решения проблемы комплексной защиты миокарда и других жизненно-важных органов во время кардиохирургического вмешательства является исследование защитных механизмов прекондиционирования и внедрение в клиническую практику гипоксическо-гипероксического прекондиционирования. В последнее время молекулярно-клеточные механизмы прекондиционирования изучаются в ведущих клиниках мира. Однако, комплексных фундаментальных научных исследований, напрямую опирающихся на клинику, в России и за рубежом до настоящего времени не проводилось.

Преко́ндиционирование умеренной гипоксией и гипероксией представляет собой немедикаментозный способ повышения резистентности организма к повреждающим воздействиям. Преко́ндиционирование улучшает энергетическое состояние ишемизированных клеток (кардиомиоцитов, нейронов головного мозга и т.д.), уменьшает их перегрузку ионами Ca^{2+} , снижает повреждение митохондриальных мембран и сарколеммы. Это обеспечивает лучшее выживание тканей в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами. Клинические наблюдения показывают, что преко́ндиционирование оказывает кардиопротективный и нейропротективный эффекты. Гипоксическое преко́ндиционирование не только ограничивает размер инфаркта, но и улучшает насосную функцию сердца в реперфузионном периоде, что доказано на лабораторных животных [340]. Гипероксия обладает преко́ндиционирующим действием на миокард и защищает его от реперфузионного повреждения

во время кардиохирургической операции до подключения аппарата искусственного кровообращения (YoungR.W., 2012).

По результатам экспериментальных исследований, выполненных нами в рамках этого направления в 2016 году, было установлено, что разные виды прекондиционирования оказывают положительное действие на сердечную мышцу при остром инфаркте миокарда в эксперименте, выражающееся в значимом уменьшении очага некроза кардиомиоцитов по сравнению с контрольной группой животных. Наиболее высокой толерантности миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению удалось достичь при проведении гипоксическо-гипероксического прекондиционирования (ГГП). ГГП эффективно корригировало морфологическую картину миокарда, что выразалось в значительном уменьшении межуточного и периваскулярного отека, отсутствии кровоизлияний и меньшей клеточной инфильтрацией по сравнению с контрольными животными. В этом году мы проводили анализ эффективности предлагаемых методов защиты жизненно-важных органов путем ГГП во время кардиохирургических операций.

Таким образом, основной задачей 2017 года явилась оценка наличия и степени защитного влияния гипоксическо-гипероксического прекондиционирования на функциональное состояние жизненно-важных органов у кардиохирургических пациентов с ИБС, оперируемых в условиях ИК.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное исследование у 60 больных ИБС, стенокардией напряжения III–IV ФК в соответствии с Канадской классификацией. Возраст больных составил от 60 до 67 лет. Характеристика пациентов представлена в таблице 12.1.

Всем пациентам были выполнены операции аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования в условиях нормотермического ИК. 30 пациентам основной группы перед ИК было проведено ГГП. 30 пациентам группы сравнения ГГП не проводили.

Для контроля безопасности проведения ГГП мониторировали ЭКГ, АД (инвазивно), сердечный выброс, проводили пульсоксиметрию, капнографию, церебральную оксиметрию, измеряли уровень анаэробного порога. Уровень анаэробного порога до операции характеризует состояние адаптационных возможностей организма и позволяет индивидуально выбрать безопасно допустимый уровень гипоксемии.

Гипоксическо-гипероксическое прекондиционирование проводили следующим образом. После вводной анестезии и интубации трахеи, выставляли дыхательные параметры,

Таблица 12.1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр	Группа ГП (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Общие сведения			
Возраст, годы	65,3±3,82	63,8±2,91	0,650
Мужской пол	30	27	0,574
Вес, кг	69,4±2,25	67,9±2,05	0,734
Факторы риска и сопутствующие заболевания			
Сахарный диабет	10	11	0,792
Артериальная гипертония	29	27	0,651
Хроническая почечная недостаточность	17	19	0,623
Хроническая обструктивная болезнь легких	21	18	0,471
Фибрилляция предсердий	23	21	0,406
Терапия			
β-блокаторы	15	17	0,543
Блокаторы кальциевых каналов	11	13	0,694
Диуретики	6	4	0,682
Ингибитор АПФ	7	6	0,745
Антагонисты рецепторов ангиотензина	7	7	0,954
Характеристики ИБС			
ФК по Канадской классификации III-IV	15	16	0,815
Фракция выброса левого желудочка	52±1.2	56±1.3	0,652
Фракция выброса <35%	10	8	0,674
Инфаркт миокарда в анамнезе	21	18	0,383

Примечани – Данные представлены как M±SD или n, где n – количество больных

соответствующие возрасту, идеальной массе тела пациента и его сопутствующей патологии (контроль - по газам артериальной крови). В дыхательном контуре создавали газовую смесь с 10-12% содержанием кислорода, исходя из уровня анаэробного порога, путем подачи в закрытый контур наркозно-дыхательного аппарата воздуха со скоростью 200-250 мл/мин и азота. Снижение содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси до 10-12% обеспечивали постепенно в течение 5-8 минут за счет поглощения кислорода организмом пациента, данную концентрацию поддерживали в течение 10 минут, далее содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси увеличивали до 90-95%. Затем устанавливали исходные параметры дыхания с 21% содержанием

кислорода. После этого подключали аппарат ИК. Газовая смесь с 10-12% содержанием кислорода обеспечивала снижение paO_2 больного до 40-62 мм рт.ст., SaO_2 до 72-79%. По данным церебральной оксиметрии (церебральный оксиметр INVOS Somanetics) rSO_2 снижался до 55-63%. Не допускали снижения данных показателей ниже критического уровня: насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом 50%, соответствующее напряжение кислорода в артериальной крови 27 мм рт.ст. Для контроля кислотно-метаболического состояния каждые 10 минут проводили измерения насыщения артериальной и смешанной венозной крови кислородом, уровня лактата, глюкозы, pH; рассчитывали индексы потребления и доставки кислорода, отношение артерио-венозной разницы напряжения углекислоты к артерио-венозной разнице по кислороду ($\Delta PCO_2/C(a-v)O_2$).

Результаты и их обсуждение

В обеих группах во время и после проведения ИК регистрировали показатели и проводили анализ интраоперационных данных и послеоперационных осложнений (таблица 12.2., таблица 12.3). В постперфузионном периоде самостоятельное восстановление синусового ритма наблюдалось чаще у больных основной группы, чем у больных группы сравнения (таблица 12.2). В раннем послеоперационном периоде статистически значимо отличалась длительность проведения инотропной поддержки и длительность ИВЛ.

Динамика показателей кислородного баланса (таблица 12.3) показала, что, несмотря на мало изменившийся индекс доставки кислорода, проведение ГГП способствовало повышению индекса потребления кислорода тканями.

Таблица 11.2 – Сведения о периоперационном периоде в основной и контрольной группах больных

Параметр	Группа ГГП (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Длительность ИК, мин	133±2,6	125±2,3	0,640
Время пережатия аорты, min	79±2,2	74±1,8	0,741
Количество шунтов	3,8±0,23	3,6±0,31	0,750
rSO ₂ до ИК, %			
Слева	62,6±1,55	63,5±1,63	0,715
Справа	58,8±1,62	59,8±1,66	0,862
rSO ₂ после кардиopleгии, %			

Слева	54,2±1,50	56,4±1,84	0,524
Справа	55,1±1,42	54,0±1,44	0,687
Кислотно-щелочное состояние крови после кардиоплегии			
pH	7,42±0,04	7,41±0,06	0,734
раСО ₂ ,mmHg	42,7±0,30	40,4±0,23	0,751
раО ₂ ,mmHg	121±0,21	125±0,24	0,650
SaO ₂ , %	99,3±0,42	99,2±0,45	0,898
BE, ммоль/л	-0,7±0,16	0,6±0,19	0,427
Лас, mmol/l	1,7±0,02	2,1±0,02	0,578
Дефибрилляция	9	18	0,026
Инотропная поддержка ¹			
легкая	27	26	0,884
средняя	15	20	0,085
Время инотропной поддержки, min	540±46,5	980±56,6	0,036
Длительность ИВЛ, hours	11,8±0,41	18,9±0,67	0,039
Длительность лечения в ОАР, дни	5,5±0,6	8,2±0,4	0,068
Длительность лечения в стационаре после операции, дни	20,2±0,4	28,5±0,6	0,056

Примечание – Данные представлены как M±SD или n, где n – количество больных; ¹Инотропная поддержка, легкая – допамин <4 мкг/кг/мин, норэпинефрин <0,2 мкг/кг/мин; средняя – допамин 4-10 мкг/кг/мин, норэпинефрин 0,2-0,5 мкг/кг/мин

Таблица 11.3 – Динамика показателей кислородного баланса во время проведения ГГП

Показатель	Исходно	Гипоксическая фаза	Гипероксическая фаза		
			10 минут	20 минут	30 минут
раО ₂ mmHg	102,7±3,5	44,9 ±10	339,86 ±92,9	364,86 ±80,6	359,83 ± 60
рvО ₂ mmHg	41,4 ±3,2	35,6±5,3	70,44± 23,8	66,12 ±18,4	61,76± 10,3
SaO ₂ ,%	96,8±1,5	75,7 ±11,3	99,57± 0,7	99,6± 0,6	99,56± 0,6
SvO ₂ , %	70,5±5,4	59,4 ±7,9	88,52± 5,4	87,05± 6,3	85,57 ±6,3
VO ₂ , мл/мин	270,1±21,3	154,8±11,4	159,7±9,7	173,6±10,1	192,7±8,6
IVO ₂	138,6±7,1	79±5,4	81,5±16,9	88,3±13,2	97,8±9,6
IDO ₂	462,6±21,3	352,3±14,4	490±23,6	492±16,4	492±17,3

PEO ₂	27,1±3,3	22,4±2,2	12,5±1,3	12,7±0,9	15,6±1,2
Лас, mmol/l	0,7±0,1	0,7±0,2	0,6 ±0,1	0,8 ±0,2	0,7 ±0,2

Заключение

Полученные данные показали, что

1) Гипоксически-гипероксическое прекондиционирование во время аортокоронарного шунтирования у больных ИБС является действенным механизмом защиты жизненно важных органов от ишемического и реперфузионного повреждения за счет повышения утилизации кислорода тканями.

2) Гипоксически-гипероксическое прекондиционирование во время аортокоронарного шунтирования у больных ИБС обеспечивает более частое самостоятельное восстановление синусового ритма после искусственного кровообращения, позволяет сократить длительность проведения инотропной поддержки и длительность ИВЛ в послеоперационном периоде.

Исследования в данном направлении продолжаются.

Блок 4. Трансляционная кардиология: от G1 к G4

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

Атеросклероз — социально важнейшее из заболеваний и основная причина смертности в развитых индустриальных странах [341]. Атеросклероз сонных артерий, в частности, является основной патогенетической причиной мозгового инсульта, который занимает 2-3 место среди основных причин смерти в различных странах и регионах [342].

Морфологической причиной осложнений атеросклероза, в частности острых ишемических повреждений головного мозга, наиболее часто служит разрыв бляшки, в основе которого, в свою очередь, лежит ее сниженная механическая прочность. Последняя зависит от многих анатомо-морфологических характеристики бляшки, но в наибольшей степени — от наличия геморрагий в толще бляшки и патологической васкуляризации, в особенности — патологической васкуляризации, в том числе зоне фиброзной поверхностной покрышки бляшки [343]. Внутривенный неоангиогенез и прямо обусловленная им патологическая васкуляризация бляшки являются важнейшими причинами развития ишемических васкулогенных повреждений связанного сосудистого региона — головного мозга, сердца, нижних конечностей, почек и других.

Наиболее ярким биофизическим проявлением неангиогенеза в толще бляшки и в стенке артерий мышечного и эластического типа в целом, является повышение сосудистой проницаемости гистогематического барьера для макромолекул, в том числе и вводимых извне — таких, как контрастные препараты для рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Поскольку проникновение парамагнитных контрастных препаратов в патологический очаг, как правило, подчиняется кинетике пассивного транспорта по градиенту концентрации, естественно ожидать, что степень васкуляризации бляшки и накопление в ней парамагнетика взаимосвязаны, однако прямых доказательств такой связи пока не получено. Существуют лишь косвенные признаки. В частности, тот факт, что повышенная вероятность ишемического повреждения мозга связана как с усилением контрастирования сосудистой стенки каротидных артерий [344], так и с повышенной плотностью капилляров в атеросклеротической каротидной бляшке [345, 346].

В аспекте применения контрастных парамагнитных препаратов для этой цели высокая диагностическая эффективность парамагнитного контрастирования при магнитно-резонансной томографии (МРТ) в клинике [347] и одновременно научная информативность МРТ-исследований

с контрастированием в эксперименте [348] сегодня в целом хорошо обоснованы. Наряду с используемыми уже много лет парамагнетиками на основе комплексов гадолиния [349], разрабатываются новые парамагнитные соединения на основе других лантанидов [350], металл-несодержащих высокомолекулярных парамагнитных соединений [351, 352], комплексов фтора [353]. Одним из рациональных направлений разработок представляется создание клинических парамагнитных диагностических препаратов на основе комплексов марганца (II). Марганец является природным микроэлементом, с одной стороны, и мощным парамагнетиком, незначительно отличающимся от гадолиния по физическим магнитным параметрам, с другой. В особенности такой подход перспективен для создания парамагнитных контрастов специфических патологических процессов, из молекулы которых высвобождение парамагнетика в организме пусть невелико, но заметно, поскольку это можно допустить для марганца и абсолютно неприемлемо для токсичного гадолиния.

Использование Mn(II) в практике МРТ было бы оправдано уже сегодня в том случае, если бы удалось получить контрастный препарат с гарантированной высокой устойчивостью, исключаяющей всякое диссоциационное высвобождение металла из соединения с хелатом в условиях организма, и одновременно обладающего высокой релаксивностью, не уступающей или превосходящей релаксивность комплексов Gd.

Проведенный квантовохимический анализ механизмов релаксации в водных биологических средах в условиях магнитных полей, обеспечиваемых МР-томографами с напряженностями 0,2 – 3Т позволил нам предполагать, что комплекс марганца с полиацетатным хелатом, включающим в свой состав циклическую структуру, например циклогексан, мог бы обладать высокой, возможно превосходящей линейные полиацетаты, релаксивностью. В качестве такого комплексообразователя мы остановились на транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоте, иногда применяемой в биологических исследованиях и в ЯМР-спектроскопии в качестве хелата лантанидов.

Поэтому целью данного фрагмента нашего исследования явилось в клинических и экспериментальных исследованиях с помощью технологий биоинженерии и органического синтеза получить обоснование для создания новых парамагнитных контрастных препаратов.

Для этого первоначально сопоставили показатели морфологически определяемой плотности капилляров атеросклеротической бляшки и интенсивности накопления контраста-парамагнетика в ней, у пациентов с атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии, которым в связи с гемодинамически критическим характером стеноза была проведена кароидная эндартерэктомия. При этом показатели интенсивности накопления обосновывались результатами вычислительного моделирования кинетики существующих контрастных препаратов при оценке

атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей с помощью магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастным усилением.

Затем мы осуществили синтез комплекса Mn(II) с транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислотой (названного нами цикломангом) и оценили его токсикологические характеристики при однократном введении лабораторным животным, оценив существенные для МРТ в клинике визуализирующие свойства.

В этой связи **задачами нашего исследования на данном этапе (2016-2017 гг.)** были:

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

13.1. Вычислительное моделирование кинетики контрастных препаратов для визуализации атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей при магнитно-резонансной томографии

Материал и методы исследования

В исследование, носившее ретроспективный характер, были включены результаты МР-томографических и МР-ангиографических обследований 22 пациентов, у которых по результатам комплексного ангионеврологического исследования, включавшего МР-ангиографию, ультразвуковое исследование и детальное неврологическое исследование, были выявлены критические — превышавшие 70% просвета сосуда по ECST [Дудко В А 2002, Савелло А В 2012], - стенозы внутренней сонной артерии (ВСА), преимущественно моностеральные (15 пациентов), или двусторонние (7 пациентов). Все пациенты были старше 50 лет (18 мужчин, средний возраст 58 ± 9 лет; 4 женщин, средний возраст 61 ± 8 лет). Всем была выполнена каротидная эндартерэктомия на стороне наибольшего стеноза, с удалением и последующим патоморфологическим исследованием материала каротидной бляшки.

По данным микроскопии удаленной атеросклеротической бляшки, окрашенной гематоксилин-эозином [Пальцев, 2002], определяли показатель васкуляризации. Его рассчитывали среднее по десяти полям зрения количество микрососудов на поле зрения (при ув. $\times 200$) (таблица 13.1).

Таблица 13.1 – Градации степени васкуляризации атеросклеротической бляшки в зависимости от плотности сосудов на поле зрения при микроскопии

Степень васкуляризации бляшки	0	1	2	3	4
количество микрососудов на поле зрения, ув. $\times 200$	капилляры не определяются, количественный подсчет невозможен	1-3	4-6	7-9	10 и более

Магнитно-резонансная ангиография сонных артерий и магнитно-резонансная томография с парамагнитным контрастным усилением. В ходе диагностических исследований у всех пациентов было выполнено МР-ангиографическое исследование сонных артерий в пролетном режиме и также методом контрастированной МР-ангиографии по первому прохождению болюса парамагнетика. Кроме того, для детальной визуализации структуры атеросклеротической бляшки всем было выполнено прицельное исследование области бифуркации сонных артерий и внутренней сонной артерии (ВСА) в аксиальной плоскости в режиме T2- и T1- взвешивания, срезами по 1-3 мм толщиной, в плоскости, перпендикулярной ходу общей сонной артерии перед разделением ее на НСА и ВСА. Параметры исследований составляли соответственно: для T1-взвешенного режима – TR= 500-900 мс, TE = 10 мс, толщина среза 1-3 мм, во всех случаях запись проводилась в матрицу 256×256 вокселей, при этом размер вокселя составлял $0,2 \times 0,2 \times 2$ мм, исследование повторялось дважды: до введения препарата и спустя 12-15 мин. после болюсной внутривенной инъекции контраста-парамагнетика в дозировке из расчета 2 мл 0,5М раствора на 10 кг веса тела, для МР-ангиографии, как представлено выше; для T2-взвешенного режима – TR= 3000-4000 мс, TE = 100-105 мс. Типичная картина МР-ангиографии и МР-томограмм атеросклеротических бляшек представлена на рисунке 13.1. Дополнительно выполняли исследование головного мозга в режимах протоной плотности, T2-, T1-, и flair-взвешенном.

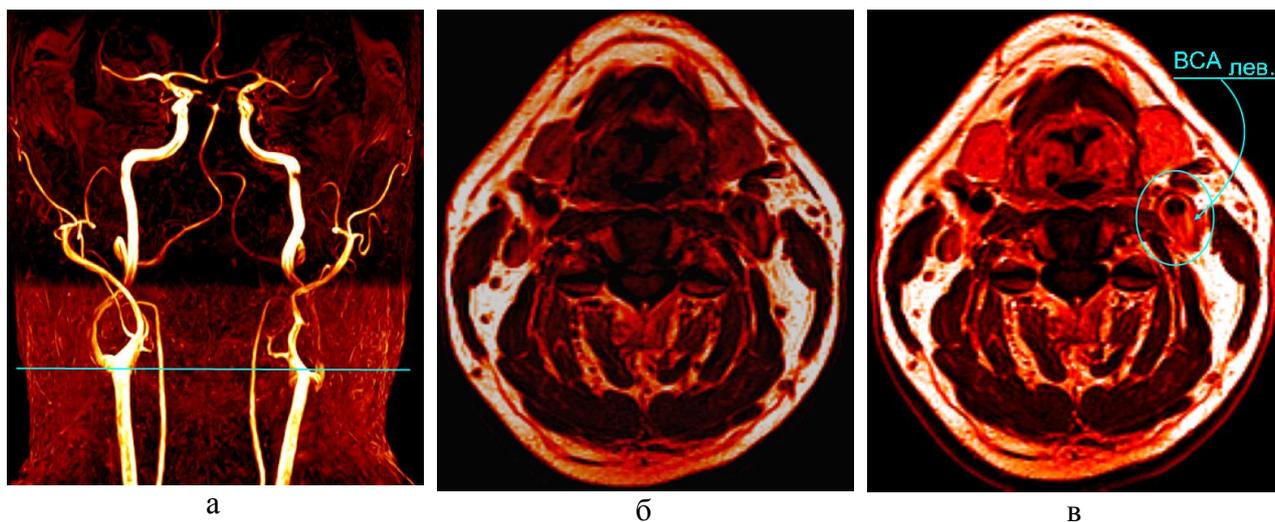


Рисунок 13.1 – Типичная картина МР-ангиографии сонных артерий и поперечных срезов МРТ на уровне каротидных бифуркаций при двустороннем атеросклеротическом поражении сонных артерий и формировании критического протяженного стеноза ВСА слева. а — МР-ангиография сонных артерий, в передней проекции визуализируется двустороннее сужение ВСА, слева — критическое, более 75% по ECST. Горизонтальная линия — маркер уровня расположения поперечных срезов бифуркаций сонных артерий. (б) и (в) – поперечные срезы ВСА до (б) и через 15 минут после (в) введения парамагнитного контрастного препарата (0,5 М, 15 мл внутривенно). На послеконтрастном томосрезе (в) визуализируется интенсивное усиление изображения бифуркации общей сонной артерии - ВСА (выделено окружностью с подписью - указателем).

Для оценки изменений T1-взвешенных изображений сонных артерий после введения контрастного препарата во всех случаях рассчитывался индекс усиления (ИУ) изображения как отношение интенсивности T1-взвешенного изображения после введения парамагнетика и исходной интенсивности, до введения контраста (рисунок 13.2), коррелирующий с константой скорости транспорта «плазма — атеросклеротическая бляшка» (КП-Б) [353].



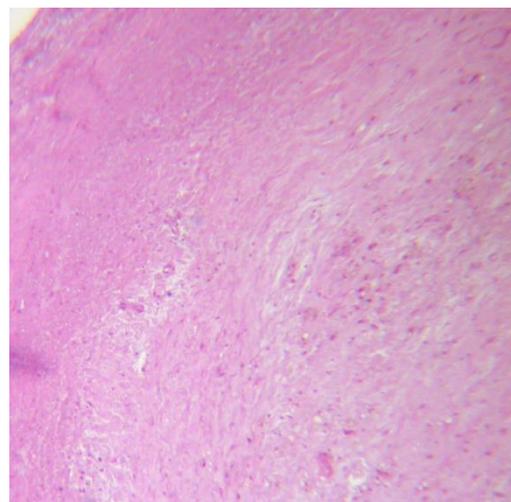
Рисунок. 13.2 – Расчет индекса усиления интенсивности МР-томографического изображения атеросклеротической бляшки ВСА у отхождения от бифуркации ОСА, при парамагнитном контрастном усилении (0,5М 15 мл) как отношения интенсивностей в области атеросклеротической бляшки после введения парамагнитного контрастного препарата и исходной. Зона оценки интенсивности идентична по положению на томосрезах до и после введения контраста, выделена красным.

Результаты

При визуальной оценке одновременно степени микрососудистой васкуляризации и интенсивности усиления атеросклеротических бляшек при МР-томографическом исследовании с парамагнитным контрастированием, отмечалась качественная зависимость между этими двумя характеристиками бляшек. В частности, бляшки с минимальной или отсутствующей васкуляризацией и преобладанием фиброзного компонента, практически не аккумулировали парамагнетик в толще. При введении парамагнетика они оставались гипоинтенсивными в T1-взвешенном спин-эхо изображении (рисунок 13.3).



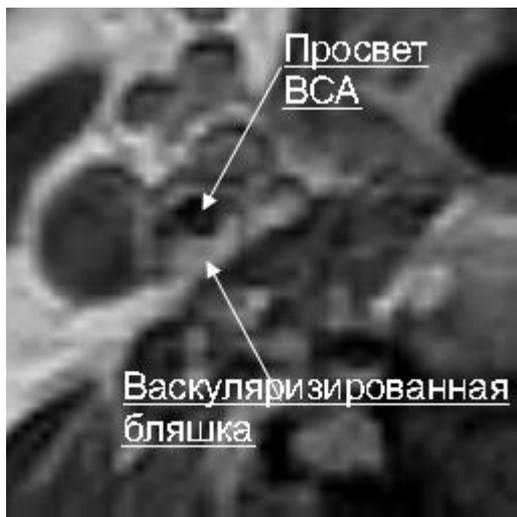
а



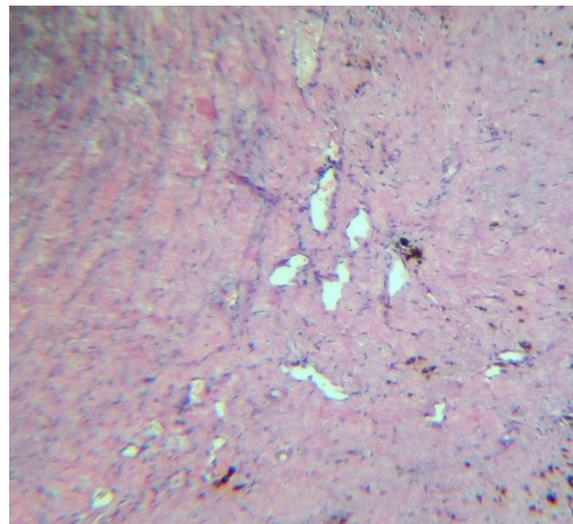
б

Рисунок 13.3. Соотношение картины МРТ атеросклеротической бляшки с парамагнитным контрастным усилением (а) и ее микропрепарата (окраска гематоксилин-эозином, ув. x200) для случая аваскулярной фиброзной бляшки пациента со стенозом ВСА 78%. На МР-томосрезе с парамагнитным контрастированием (а) видно, что в толще бляшки накопление парамагнетика практически отсутствует. На микропрепарате (б) не более 1-2 микрососудов на поле зрения.

Напротив, для бляшек с хорошей васкуляризацией по данным морфологического исследования было характерно высокоинтенсивное накопление парамагнетика в толще, которое легко распознавалось при обычном визуальном анализе, при представлении МР-томограмм в цветовой градации, и в черной-белой (рисунок 13.4). Бляшки с промежуточной степенью васкуляризации — 2 и 3 — также вполне укладывались в эту тенденцию.



а



б

Рисунок 13.4 – Соотношение картины МРТ атеросклеротической бляшки с парамагнитным контрастным усилением (а) и ее микропрепарата (б, окраска гематоксилин-эозином, ув. х 200) для случая интенсивно васкуляризированной смешанной бляшки пациента с стенозом ВСА 65%. На МР-томосрезе бляшки с парамагнитным контрастированием (а) визуализируется интенсивное накопление контраста-парамагнетика в толще циркулярно стенозирующей просвет сосуда атеросклеротической бляшки. На микропрепарате (б) визуализируется большое, более 12 на поле зрения, количество микрососудов — индекс микроваскуляризации 4.

При прямом сопоставлении в целом по группе обследованных показателей интенсивности накопления контраста-парамагнетика и степени васкуляризации атеросклеротической бляшки оказывается, что они взаимосвязаны практически линейно, с весьма высоким и статистически значимым значением коэффициента корреляции, достаточно редким для биомедицинских исследований - более 0,9 (рискнок 13.5).

Диапазон ИУ при парамагнитном контрастировании 1,01-1,15 соответствовал степени васкуляризации 0-1; ИУ 1,16-1,34 - степени васкуляризации 2; ИУ 1,35-1,46 - степени васкуляризации 3 и, наконец, значения ИУ более 1,46 соответствовали степени васкуляризации 4. Во всех случаях статистическая значимость межгрупповых различий составляла $p < 0,05$.

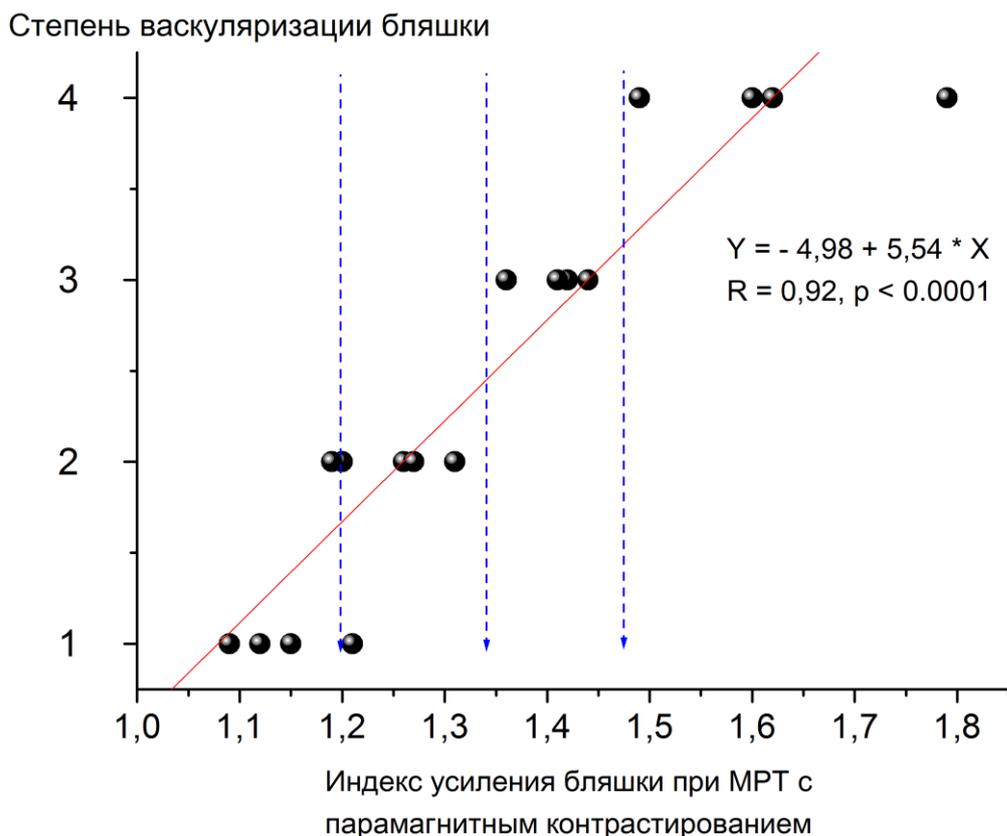


Рисунок 13.5 – Взаимозависимость индекса усиления интенсивности T1-взв. спин-эхо изображения атеросклеротической бляшки ВСА при парамагнитном контрастировании и степени микрососудистой васкуляризации бляшки (количества сосудов на поле зрения) по данным микроскопии.

Необходимо отметить, что очаги ишемического повреждения полушарий при МР-томографии собственно головного мозга выявлялись ипсилатерально к пораженной ВСА лишь у пациентов со второй и более степенью васкуляризации бляшки, при величине ИУ более 1,22.

Обсуждение результатов

Еще со времен первых морфологических исследований каротидных атеросклеротических бляшек в конце 1950-х гг [354] было установлено, что повышенная васкуляризация бляшки, наряду с наличием обширного рыхлого липидного ядра и микрогеморрагий в толщу бляшки, является значимым отрицательным прогностическим фактором, в том числе в отношении инсульта [346].

С другой стороны — ранее было доказано [344] и затем подтверждено различными авторами в ряде последующих публикаций [355, 356, 357, 358] что бляшки с высоким накоплением парамагнитного контрастного препарата представляют собой источник наибольшего риска

развития острых ишемических нарушений мозгового кровообращения. Однако пока васкуляризация атеросклеротической бляшки не считается важнейшим фактором риска ее разрыва и развития ишемического повреждения головного мозга, уступая в морфологических классификациях основное место количественным характеристикам липидного ядра, объемам внутрибляшечной геморрагии и фиброзных структур [343]. Между тем, с биофизических позиций очевидно, что именно васкуляризация бляшки должна играть важнейшую роль в ее развитии, поскольку именно и только *vasa vasorum* бляшки обеспечивают доставку в ее толщу патологических молекулярных и клеточных компонент [359]. Внутрибляшечный кровоток для диагностических и исследовательских целей может быть охарактеризован с помощью ультразвуковых методов, поскольку до своего распада ультразвуковые контрасты в основном остаются в циркулирующей в крови фазе и практически не диффундируют из просвета крупных сосудов за пределы эндотелия [360, 347].

Эта же задача может быть решена и средствами МР-томографии, с использованием парамагнитных контрастных препаратов [353]. Парамагнитные контрастные препараты представляют собой не столько внутрисосудистые маркеры, сколько индикаторы поврежденного гистогематического барьера, накапливаясь уже в первые секунды после введения в кровоток в областях, где гистогематический барьер поврежден [361]. В атеросклеротических бляшках в их вновь образованных *vasa vasorum* гистогематический барьер неполноценен – его проницаемость повышена. Поэтому гидрофильные молекулы – такие, как полиацетатные парамагнитные комплексы – контрастные препараты для МРТ – проникают во внесосудистое пространство и там надолго задерживаются. При этом, поскольку проницаемость эндотелиального барьера микрососудов бляшек для макромолекул практически отсутствует, накопление парамагнетика в внеклеточном пространстве бляшки за счет диффузии из сосудистого просвета оказывается лимитировано количеством непосредственно прорастающих ее микрососудов. Однако этот, хотя и вполне логичный с позиций биофизических механизмов, механизм без прямого подтверждения выглядел до последнего времени чисто умозрительным. Наши данные, представленные здесь, как качественно, так и количественно подтверждают взаимосвязь между количеством микрососудов в атеросклеротической бляшке (степенью васкуляризации) и интенсивностью накопления парамагнетика в ткани бляшки. Таким образом, представленная выше гипотеза справедлива, и МР-томография атеросклеротических поражений с парамагнитным контрастным усилением может быть использована для неинвазивной оценки их микроваскуляризации.

Однако здесь нельзя не отметить ряда ограничений нашего исследования. В первую очередь это касается невозможности оценить взаимосвязь между степенью васкуляризации атеросклеротического поражения стенки каротидных артерий при меньших степенях

атеросклеротического стеноза. Ранее мы неоднократно отмечали [344, 362], что выраженная патологическая васкуляризация стенки как сонных, так и позвоночных артерий отмечается и при субкритических – далеко меньших 75% по просвету – стенозах, но при этом связана с повышенным риском ишемических нарушений мозгового кровообращения. В настоящее время мы ведем накопление патологического материала для решения и этого вопроса, поскольку ангиохирургическое ведение у таких пациентов показано далеко не во всех случаях.

13.2 Синтез и доклинические исследования токсикологических и биофизических параметров специализированного контрастного препарата на основе линейных полиацетатных комплексов марганца для визуализации атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей

Вторая часть нашего исследования посвящена синтезу и доклинической оценке токсикологических и биофизических параметров специализированного контрастного препарата на основе линейных полиацетатных комплексов марганца для визуализации атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей

Материалы и методы

Синтез и очистка. Цикломанг (0,5 М раствор комплекса Mn^{2+} - транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты, Mn-ДЦТА) был получен на кафедре органической химии химико-технологического факультета Томского политехнического университета, в один этап из оксида марганца (II) и NaH_2DCTA , с выходом в итоге 0,5 М раствора Mn-ДЦТА при отсутствии определяемых концентраций свободного марганца, без токсических примесей и при небольшом избыточном количестве свободного ДЦТА (до 0,55%), при pH готового раствора фармацевтической формы в пределах 6,7–7,4. Растворы Mn-ДЦТА автоклавировались при $t=140^{\circ}C$ и фильтровались через мембранные микрофильтры «Millipore» (США) (размер пор менее 0,22 мкм), с получением стерильного раствора для внутривенного введения. Не было выявлено признаков наличия микробиологических загрязнений. Препарат помещался в стандартные флаконы по 10 и 20 мл под резиновой пробкой с закатыванием и повторным автоклавированием в течение часа, и использовался как для физико-химических исследований, так и для экспериментов на лабораторных животных. Лекарственная форма цикломанга представляет собой прозрачную, с трудноуловимым слабо-розовым оттенком жидкость без осадка, pH=6,4–7,4.

Оценка химической чистоты и физико-химических параметров. С помощью общепринятых лабораторных методов исследования [363] оценивались плотность, вязкость и осмолярность цикломанга. Для сравнения те же параметры одновременно определялись для инъекционных форм гадопентетата

(0,5М раствор Gd-ДТПА) и мангапентетата (0,5М раствор Mn-ДТПА). Химическая чистота препарата оценивалась по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии, в пробах препарата непосредственно после его получения и спустя 3 месяца, 6 месяцев и 1 год после получения.

Фантомные исследования. Для оценки возможности использования Mn-ДЦТА в качестве контрастного препарата были проведены исследования МРТ в T1-взвешенном режиме на фантомах, заполненных физраствором с содержанием в нем растворенного Mn-ДЦТА от 0,25 мМ/л до 64 мМ/л, т.е. в пределах, достигаемых в тканях при введении обычных доз контраста – 0,2 мл/кг массы тела (0,1 мМ/кг). Фантомные исследования проводились при времени повторения T1-взвешенного исследования TR = 200-1500 мс. Показатели релаксивности рассчитывали по классической методике [364] при напряженности магнитного поля 0,2 Т (на МР-томографе Магнетом Опен, Сименс Медикал).

Исследование токсичности препарата у лабораторных животных. Оценка острой токсичности в соответствии с государственными нормативами России по изучению новых фармакологических веществ [365] была проведена на половозрелых белых неинбредных мышах (животных, поровну самцов и самок, исходная масса тела 20-30 г) и крысах (животных, по 20 самцов и самок, исходная масса тела 130-250 г) разводки лаборатории экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии Томского НИМЦ. Содержание животных осуществлялось в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), с соблюдением всех необходимых требований содержания и кормления [366]. Контролем служили животные (по 5 самцов и самок), получившие в эквивалентном объеме физиологический раствор. Mn-ДЦТА вводили мышам и крысам однократно внутривенно, внутривентально и подкожно. Длительность наблюдения за животными составляла до 14 дней. В ходе эксперимента следили за поведением, внешним видом, двигательной активностью, реакцией животных на внешние раздражители, общей массой. Измеряли температуру тела, исследовали показатели форменных элементов периферической крови, костного мозга, функцию печени, ЦНС, оценивали ЭКГ, а также морфологию основных внутренних органов. Температуру тела измеряли ректально с помощью медицинского электротермометра ТПЭМ-1. Состояние костномозгового кровотока у крыс оценивали путем подсчета общего количества миелокариоцитов (ОКК) на бедренную кость (10^6 /бедро) и миелограмм на мазках, приготовленных из гомогената фрагмента миелоидной ткани, взятой из сегмента грудины, и аутологичной сыворотки (1:1), комбинированно окрашенных фиксатором-красителем Май-Грюнвальда и азур II-эозином по Нохту. Процентное содержание отдельных клеточных форм при подсчете миелограмм переводили в абсолютные цифры – $\times 10^6$ клеток на бедро.

Патоморфологическое исследование острой токсичности на крысах. Для изучения патоморфологии острой токсичности Mn-ДЦТА вводили крысам исходной массой 150-220 г внутривенно однократно в дозе 5,0 мл/кг. Контрольные животные получали внутривенно инъекцию физиологического раствора в дозе 5,0 мл/кг. В каждой группе было по 10 крыс (по 5 самок и 5 самцов). Макро- и микроскопическое исследование проводили через 10 дней после введения. После забоя животных путем декапитации и взятия крови, проводили вскрытие крыс, макроскопическое исследование внутренних органов и определение их массы. Для микроскопического исследования были взяты следующие органы: головной мозг, сердце, легкое, печень, почка, мочевой пузырь, желудок, тонкая и толстая кишка, поджелудочная и щитовидная железы, селезенка, тимус, надпочечник, яичник или семенник. Кусочки органов фиксировали в формалине и заливали в парафин. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Оценка кинетики в организме и контрастированные МРТ-исследования у животных

Оценку возможности использования мангапентетата для визуализации патологических процессов проводили в ходе ветеринарно-клинического обследования 10 собак (масса тела 10-45 кг) с опухолевыми поражениями (менингеомами) головного мозга, заподозренными и выявленными у амбулаторных пациентов ветеринарной клиники. У собак исследование проводилось с использованием радиочастотной катушки для исследований головы. Перед проведением исследования животные наркотизировались путем внутривенной инфузии раствора рекофола, до 5 мл/ч. Раствор Mn-ДЦТА вводился внутривенно в дозе 2 мл/10 кг веса тела. Использовался T₁-взвешенный спин-эхо режим (TR = 400 мс; TE=15,0/1 мс, толщина среза – SL=5,0, в матрицу 256x256), до и спустя 10-15 минут после введения парамагнетика. Оценка контрастирующего эффекта Mn-ДЦТА осуществлялась по величине индексов усиления изображения, которые рассчитывались как отношение : ИУ = (Интенсивность T₁-взв. МРТ_{после Mn-дцта}) / (Интенсивность T₁-взв. МРТ_{исходная}). При обработке результатов исследований с помощью средств выделения зон интереса на изображениях T₁-взвешенных МРТ, при TR = 400–420 мс, выделялись области подкожной клетчатки, мышц, корковых и мозговых отделов почек, печеночной паренхимы, головного мозга. Для каждой области рассчитывался представленный индекс усиления. До исследования и во время контрастированной МРТ у собак брались пробы венозной крови для оценки уровня свободного Mn в плазме крови.

Статистическое сравнение групп и анализ взаимозависимости различных показателей проводился с использованием графического и статистического пакета Origin 6.4.

Результаты

Химическая устойчивость Mn-ДЦТА в 0,5М растворе при pH=6,4-7,5 характеризовалась константой стойкости в 19,6. Эта величина несколько выше, но близка к константе стойкости для гадопентетата (составляющей 17,9-18,1) и практически означает отсутствие диссоциации Mn-ДЦТА в условиях плазмы и других жидкостей и сред организма человека. По показателям вязкости и осмоляльности Mn-ДЦТА статистически значимо не отличался от гадопентетата (таблица 13.2).

Таблица 13.2 – Биофизические характеристики комплекса Mn-ДЦТА (цикломанг)

Контраст — парамагнетик	Mn-ДЦТА (цикломанг)	Mn-ДТПА	Gd-DTPA (гадопентетат)
Релаксивность R1, при $B_0=0,2T$, $\text{ммоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$3,68 \pm 0,08$	$3,25 \pm 0,06$	$3,75 \pm 0,09$
Вязкость, $\text{мПа} \cdot \text{с}$, при 37°C	$2,97 \pm 0,07$	$2,77 \pm 0,07$	$2,90 \pm 0,05$
Осмоляльность, $\text{мОсмоль} / (\text{кг } \text{H}_2\text{O})$, при 37°C	1754 ± 21	1947 ± 34	1955 ± 15
Константа стойкости, при pH=7,4	19,6	15,6	18,1

Токсичность. Токсичность Mn-ДЦТА оценивалась по величинам LD_{50} (таблица 13.3). Так, при первоначальном введении Mn-ДЦТА внутривенно однократно в дозе 10 мл/кг крысам (предельный объем для введения этим лабораторным животным), не наблюдалось гибели животных и каких-либо патологических изменений общего состояния, динамики общей массы, функциональной активности и морфологии изученных внутренних органов и систем. Последующее введение этим животным внутривенно больших количеств препарата выявило, что для 0,5М раствора Mn-ДЦТА показатель LD_{50} значимо превышает 17,5 мл/кг веса. Изменений содержания марганца в плазме крови крыс при введении им Mn-ДЦТА не происходило. Введение препарата животным внутривенно в дозах, более высоких, чем 19 мл/кг веса, не проводилось. Величины LD_{50} позволяют отнести препарат в соответствии с ГОСТ 121007 – 76 к группе 4 (малоопасные вещества). У собак при МРТ-исследованиях изменений уровня Mn в плазме не происходило.

Таблица 13.3 – Показатель летальности LD₅₀ при однократном внутривенном введении крысам 0,5М раствора комплекса Mn-ДЦТА, в сравнении с Gd-ДТПА и Mn-ДТПА

Контраст — парамагнетик	Mn-ДЦТА (цикломанг)	Mn- ДТПА	Gd-ДТПА (гадопентетат)
LD ₅₀ , при однократном в/в введении, мл/кг	17,1±1,2	14,1±0,8	16,9±1,1

Микроскопическое исследование внутренних органов экспериментальных крыс. При однократном внутривенном введении Mn-ДЦТА в дозе 10,0 мл/кг массы тела, установлено, что препарат не оказывает токсического влияния на морфологию внутренних органов животных, так как изученные органы имели обычное строение и не отличались от контрольных. В состоянии периферической крови крыс на 14 сутки после однократного внутривенного введения Mn-ДЦТА в дозе 10 мл/кг не было выявлено статистически значимых отличий от таковых у животных соответствующей контрольной группы (таблицы 13.4, 13.5). Микроскопическое исследование костного мозга не выявило статистически значимой разницы в показателях содержания костномозговых клеточных форм. Признаков миелотоксичности Mn-ДЦТА не было. Введение Mn-ДЦТА не приводило к изменению показателей, отражающих функциональное состояние почек.

Релаксивность Mn-ДЦТА представлена в сравнении мангапентетатом и гадопентетатом. Показатель спин-решетчатой релаксивности R1 Mn-ДЦТА заметно превосходил величину для мангапентетата и был близок к релаксивности гадопентетата. Максимум усиления изображения фантомов наблюдается в интервале концентраций в среде 1,0-4,0 мМ/л. При этом усиление интенсивности T1-взв. спин-эхо изображений оказывается более высоким для более коротких времен повторения TR - в интервале 300 - 700мс. Это позволяет предполагать применимость препарата не только для контрастирования объемных патологических процессов, сопровождающихся повреждением гистогематических барьеров, но и для МР-ангиографических исследований, для оценки экскреторной функции почек, исследований уродинамики, а также кинетики проникновения препарата через гистогематические барьеры.

Таблица 13.4 – Показатели периферической крови у крыс на 14-е сутки после однократного введения Mn-ДЦТА в максимально допустимой дозе 10 мл/кг

Показатели	Самцы		Самки	
	Mn-ДЦТА	Контроль	Mn-ДЦТА	Контроль
Гемоглобин, г/л	134,6 ± 4,2	136,5 ± 6,2	132,9 ± 8,3	135,7 ± 7,1
Эритроциты, тыс/л	7,92 ± 0,29	8,15 ± 0,34	7,84 ± 0,72	7,92 ± 0,63
Ретикулоциты, ‰	43,7 ± 2,9	47,2 ± 3,5	48,4 ± 3,4	53,5 ± 6,1

Гематокрит, %	38,9 ± 1,4	40,1 ± 2,1	36,2 ± 3,1	38,7 ± 2,9
Тромбоциты, г/л	791 ± 73	852 ± 51	804,0 ± 181	833 ± 107
СОЭ, мм/ч	3,1 ± 0,5	3,0 ± 0,4	2,4 ± 0,4	4,1 ± 1,1
Общее число лейкоцитов, г/л	14,3 ± 1,5	15,4 ± 2,3	12,5 ± 4,4	13,5 ± 2,2
Базофилы, г/л	0,04 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,01 ± 0,01	0,02 ± 0,01
Эозинофилы, г/л	0,18 ± 0,05	0,23 ± 0,06	0,23 ± 0,11	0,25 ± 0,12
Незрелые нейтрофилы, г/л	0,21 ± 0,10	0,21 ± 0,09	0,09 ± 0,05	0,14 ± 0,07
Зрелые нейтрофилы, г/л	1,35 ± 0,19	1,34 ± 0,30	1,32 ± 0,08	1,43 ± 0,33
Моноциты, г/л	1,28 ± 0,09	1,43 ± 0,42	0,83 ± 0,25	1,21 ± 0,34
Лимфоциты, г/л	10,32 ± 1,29	9,95 ± 1,26	9,37 ± 3,95	8,53 ± 1,94

Примечание – Данные представлены как среднее ± ошибка среднего; статистически значимых межгрупповых различий не отмечено ни по одному из исследованных показателей

Визуализационные свойства *in vivo* — собаки с травмой ЦНС и с опухолями. Сочетание нетоксичности и высокой релаксивности цикломанга позволило предполагать, что это соединение окажется высокоэффективным в качестве контраста-парамагнетика *in vivo*. При введении цикломанга собакам с опухолями головного мозга достоверное накопление парамагнетика происходило в области жизнеспособной ткани опухоли, где сочеталось наличие опухолевого кровотока с поврежденным гистогематическим барьером (рисунок 13.6). При этом степень усиления изображения достоверно отличалась от 1 только в зонах опухолевой ткани (ИУ= 1,53 ± 0,14) и в области гипофиза (ИУ= 1,46 ± 0,10), в котором накопление парамагнетиков отмечается и в норме. Накопления препарата в неповрежденной ткани мозга не происходило нигде.

Таблица 13.5 – Биохимические показатели крови у крыс на 14 сутки после однократного введения цикломанга в дозе 10,0 мл/кг

Показатели	Самцы		Самки	
	Мп-ДЦТА	Контроль	Мп-ДЦТА	Контроль
АлАТ, мккат/л	0,56±0,05	0,54±0,03	0,42±0,05	0,39±0,02
АсАТ, мккат/л	0,50±0,02	0,52±0,04	0,48±0,02	0,49±0,01
ЩФ, Е/л	814,8±42,7	827,7±53,4	454,0±83,9	375,7±76,0
Глюкоза, ммоль/л	6,59±0,53	6,83±0,69	9,07±0,89	8,25±0,51
Мочевина, ммоль/л	6,75±1,19	6,12±0,71	6,43±1,06	6,94±0,57
Креатинин, мкмоль/л	52,47±1,55	48,59 ±1,87	80,87±4,31	76,36±10,92
Белок, г/л	51,95±1,25	50,81±1,76	59,50±1,32	62,53±2,76
Холестерин, ммоль/л	2,27±0,27	2,27±0,11	2,41±0,21	2,03±0,86
Общий билирубин, мкмоль/л	9,43±0,89	9,45±2,03	5,17±0,86	7,30±0,70

Примечание – Данные представлены как среднее ± ошибка среднего; статистически значимых межгрупповых различий не отмечено

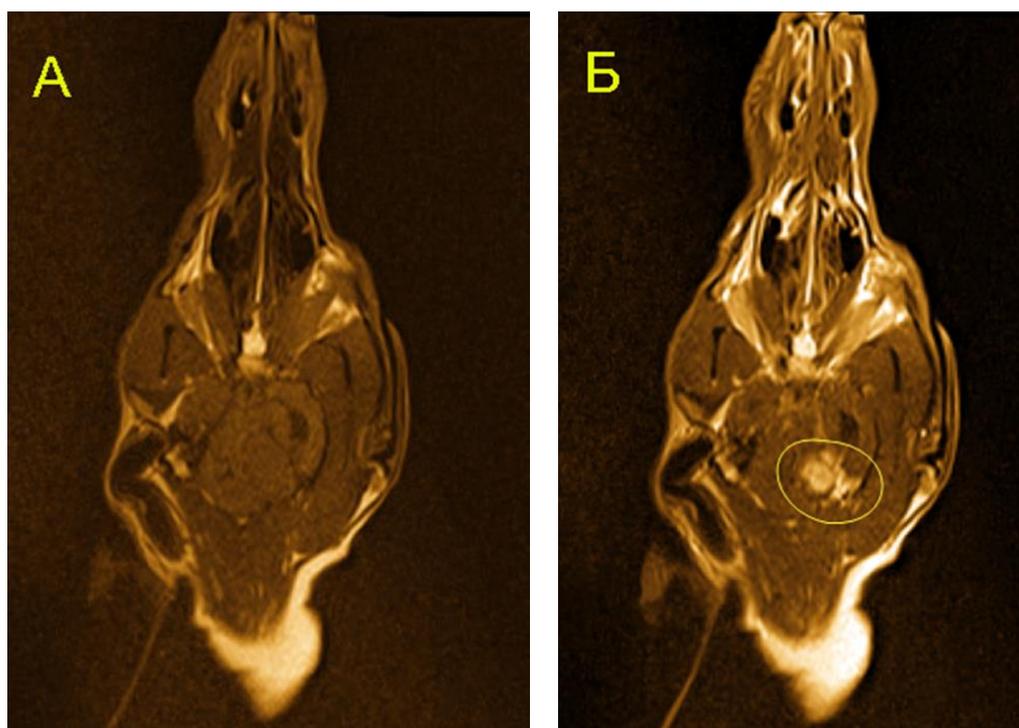


Рисунок 13.6 – Накопление Мп-ДЦТА при опухоли мостомозжечкового угла слева у собаки с выраженными нарушениями слуха и поведения. **А** - исходное Т1-взв. МРТ исследование в аксиальной плоскости, на уровне боковых желудочков. **Б** - Т1-взвешенное МРТ исследование через 10 минут после контрастирования Мп-ДЦТА, на том же уровне. Выраженное усиление интенсивности и четкое отграничение опухоли за счет аккумуляции Мп-ДЦТА в зонах жизнеспособной перфузируемой опухолевой ткани. За счет контрастирования видна четкая граница опухоли и неповрежденного мозга.

Внутренние органы, за исключением почек, - а именно печень, скелетные мышцы, легкие, миокард не изменяли интенсивности T1-взвешенного изображения при введении цикломанга в дозировке 0,1 мМ/кг веса. Интенсивность изображения почек усиливалась значительно (ИУ=1,68 ± 0,12). Таким образом, в эксперименте *in vivo* при введении цикломанга МРТ в T1-взв. режиме визуализировала проникновение его в область опухолевого образования в зоне нарушения гематэнцефалического барьера.

Обсуждение

Необходимость создания общедоступных контрастных препаратов для МРТ сегодня не вызывает сомнения, поскольку их применение резко повышает эффективность диагностических процедур и планирование последующего лечения. Пока создание новых препаратов для клинической МРТ основывается на синтезе комплексов гадолиния, как наиболее сильного парамагнетика [367]. Внедрение в практику Магневиста, а затем и Омнискана, Оптимарка, Вьюгама [368, 369] составило эпоху в современной лучевой диагностике.

Однако тот факт, что гадолиний является в чистом виде токсичным ксенобиотиком, и ранее вызывавший опасения, в последнее время получил ряд подтверждений. Было показано незначительное, но значимое высвобождение гадолиния в плазме из комплексов под конкурентным воздействием цинка, кальция, других двухвалентных ионов, и развитие тяжелых осложнений в виде интерстициального фиброза почек и потенциально смертельных поражений соединительной ткани, достоверно манифестным у пациентов с хронической почечной недостаточностью [370]. Кроме того, это ограничивает создание принципиально новых диагностических соединений для частных патологических процессов, абсолютно запрещая высвобождение из них Gd, тогда как для Mn, в пределах его физиологической концентрации в плазме некоторое высвобождения из комплекса может быть приемлемо. Таким образом, появляется необходимость поиска и практической апробации контрастов-парамагнетиков для МР-томографической диагностики и на негадолиниевой основе.

Ранее как *in vitro*, так и *in vivo* был исследован комплекс Mn-ДТПА [371]. Это соединение оказалось не уступающим по визуализирующим свойствам существующим комплексам гадолиния в эксперименте [371]. Однако, теоретические представления о том, что комплекс Mn-ДТПА уступает в стабильности комплексам гадолиния [372], вызвал обоснованные предположения о его недостаточной безопасности и возможности диссоциации комплекса с высвобождением Mn^{2+} [369]. Необходимость получения комплекса Mn, обладающего более высокой, чем Mn-ДТПА, релаксивностью, и одновременно более устойчивого, очевидна. По результатам вычислительного квантовохимического моделирования структуры расположения молекул воды в окружении

комплекса комплексон-парамагнетик и процессов релаксации при T1-взвешенных последовательностях МР-томографии (при временах повторения 300 – 900 мс и временах эхо 15-50 мс) в качестве такого препарата был предложен комплекс Mn(II) с полиацетатным производным циклогексана - транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислотой — Mn-ДЦТА.

Для комплекса Mn-ДЦТА (в концентрации 0,5М – цикломанг) релаксивность препарата в нашем исследовании оказалась значительно больше, чем у мангапентетата, и не уступала релаксивности гадопентетата. Постоянная стойкость в водном растворе была более 18, что исключает возможность диссоциации комплекса Mn-ДЦТА в плазме, моче и других физиологических средах. Концентрация свободного Mn в плазме у собак в ходе контрастирования Mn-ДЦТА не менялась.

Отсутствие диссоциации Mn-ДЦТА в физиологических средах, высокая релаксивность, невысокая осмоляльность и плотность объясняют тот факт, что токсичность Mn-ДЦТА оказалась низкой. LD₅₀ для Mn-ДЦТА оказалась больше 17,0 мл/кг веса, тогда как диагностическая доза составляет обычно 0,2 мл/кг веса. Соотношение этих величин дает диагностический диапазон до 85. Это в клинических условиях позволит безопасно обеспечить практически любые необходимые режимы и протоколы однократного или повторного контрастирования.

Накопление препарата *in vivo* соответствовало типичной кинетике гидрофильных контрастов-маркеров проницаемости гистогематических барьеров. В частности, паренхиматозные органы с интактным гистогематическим барьером не демонстрировали никакого накопления препарата. Почки, активно фильтрующие Mn-ДЦТА в норме, за счет этого выражено контрастировались при введении обычных диагностических доз препарата.

При опухоли головного мозга у собак препарат с высокой интенсивностью за счет фильтрации и экстравазации контраст накапливался в зонах расположения жизнеспособной перфузируемой опухолевой ткани. Величина спин-решеточной релаксивности $R1=3,68 \text{ ммоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ в водных средах вероятно позволит также осуществлять на МР-томографах с высокой скоростью нарастания градиентов полноценные МР-аниографические исследования. Однако для заключений о диагностических возможностях цикломанга очевидно будет необходимым исследование его в клинических условиях на высокопольных и сверхвысокопольных томографах.

Заключение

Таким образом в ходе настоящего этапа исследования можно считать доказанным, что усиленное накопление парамагнитного контрастного препарата в толще атеросклеротической бляшки каротидных артерий происходит при ее повышенной капиллярной васкуляризации, может

рассматриваться как дополнительное показание к каротидной эндартерэктомии или стентированию такого стеноза.

Уже полученные результаты позволяют считать, что Mn-ДЦТА достоверно превосходит по показателям химической устойчивости, по токсикологическим характеристикам, и по релаксивности другие изученные комплексы Mn(II), обладает высокими визуализационными диагностическими характеристиками и может служить основой для создания клинического парамагнитного контрастирующего агента.

Блок 5. Раздел 14. Популяционная и профилактическая кардиология

14. Популяционные закономерности традиционных и новых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, их взаимосвязь с маркерами атеросклеротического поражения каротидных артерий; дескриптивная модель сердечно-сосудистого риска у взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона

Решение 14-й задачи направлено на изучение популяционных закономерностей ССЗ и их факторов риска у взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона. Актуальность этого направления обусловлена тем, что неудовлетворительный контроль ССЗ и их ФР на популяционном уровне в РФ является ведущей причиной негативных медико-демографических процессов, обусловленных этой группой патологии. Нехватка популяционных исследований в РФ привела к тому, что многие вопросы текущего кризиса здоровья в стране остаются без ответа (Marquez P.V., 2005). Современное понимание проблемы ССЗ как хронического эпидемического процесса в виде сердечно-сосудистого континуума обосновывает необходимость их изучения в контексте конкретных популяций, подвергающихся определённому риску.

Выявление и мониторинг каротидного атеросклероза (КАС) в популяции рассматривается сегодня в качестве потенциальной возможности для улучшения контроля сердечно-сосудистого риска по сравнению с использованием традиционного подхода, основанного на оценке только классических ФР ССЗ [373]. Современные данные о распространенности КАС в общей популяции весьма ограничены как в России, так и за рубежом. Большой массив научной информации по данной проблеме получен в ходе исследований популяций старшего возраста, различных категорий пациентов, здоровых добровольцев. Имеющиеся данные дают ответ на ряд научных и практических вопросов. Однако наиболее объективные сведения о состоянии обсуждаемой проблемы в популяции могут быть получены только в ходе эпидемиологических исследований, что и составило суть **подзадачи 14.1.**

Материал и методы

Для реализации научной **подзадачи 14.1** с целью изучения на популяционном уровне распространенности каротидного атеросклероза, а также его ассоциаций с конвенционными ФР ССЗ, была обследована случайная репрезентативная выборка мужского и женского взрослого населения 25-64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири (Томск) в рамках протокола ЭССЕ-РФ-2012 [374]. В таблице 14.1 представлена структура обследованной выборки населения для изучения популяционных закономерностей распространенности каротидного

атеросклероза неорганизованного населения 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири.

Таблица 14.1 - Структура обследованной выборки из неорганизованного населения для изучения популяционных закономерностей распространенности каротидного населения

Пол обследованных	Возрастные группы, лет									
	25-34		35-44		45-54		55-64		25-64	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	175	48,7	134	43,6	157	36,9	193	38,0	659	41,2
Женщины	184	51,3	173	56,4	269	63,1	315	62,0	941	58,8
Всего	359	100	307	100	426	100	508	100	1600	100

Первичный набор материала был проведен в рамках одномоментного эпидемиологического исследования (октябрь-декабрь 2012 г.). Принцип формирования выборки и программа кардиологического скрининга были опубликованы в статье [374]. Исследование проводили с использованием ультразвуковой системы *Samsung Medison MySono U6*. Использовали линейный датчик с частотой 7,5 МГц. Атеросклеротическая бляшка (АСБ) определялась как фокальное образование на внутренней стенке сосуда, выступающее в просвет более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса «интима-медиа», выступающее в просвет сосуда более чем на 1,5 мм [375]. Сканирование проводилось в положении лежа на спине по стандартной методике в двух продольных и поперечном сечении. На предмет наличия АСБ билатерально исследовались проксимальный и дистальный сегменты общей сонной артерии (ОСА), бифуркация и экстракраниальный сегмент ВСА. Идентификацию артерий проводили в В-режиме в комбинации с цветовым или импульсноволновым картированием потока. Для каждого сегмента величину сужения сосуда измеряли в поперечном сечении как степень уменьшения диаметра просвета в месте его максимального сужения. Для подтверждения стеноза $\geq 50\%$ дополнительно использовали спектральный анализ доплеровского сдвига частот. Критерием гемодинамически значимого стенозирования считали прирост скорости трансстенотического потока по сравнению с постстенотическим ≥ 10 см/сек в бифуркации и ≥ 20 см/сек в ВСА [376]. В количественный анализ включали величину наибольшего сужения из всех исследованных сегментов. Все исследования выполнены одним оператором. Все измерения проводились в реальном времени в диастолу. Глубина, угол сканирования и усиление регулировались в процессе для получения оптимальной визуализации бляшек и измерений.

Внутриоператорская воспроизводимость исследуемой классификации АСБ (к, 95%ДИ) составила 0,72 (0,49-0,95), $p < 0,001$. Стаж курения определяли как количество полных лет экспозиции независимо от текущего статуса. Абдоминальное ожирение определяли по критериям IDF-2005. Под низким уровнем образования принимали начальное или незаконченное среднее образование. Сахарный диабет определяли как информирование врачом пациента о наличии патологии или проводимая гипогликемическая терапия.

Статистическая обработка результатов эпидемиологического фрагмента НИР в рамках задачи 14 проводилась с использованием программы SPSS (12), R (2.15.0) и Statistica V10.0 (компания StatSoft Inc.). Сравнение частот проводили методом χ^2 Пирсона и точным тестом Фишера, где это было необходимо. Для исследования ассоциаций использовали логистический регрессионный анализ. Вероятность ошибки (p) менее 5% считали статистически значимой. Стандартизацию проводили прямым методом с использованием Европейского стандарта населения в возрастном диапазоне 25–64 лет.

Результаты

Исследованы популяционные закономерности распространения КАС в гендерно-возрастном аспекте (таблица 14.2). Атеросклеротические бляшки выявлены у 470 человек (29,4%), у 240 мужчин (36,4%) и 230 женщин (24,4%), $p < 0,001$. Распространенность каротидного атеросклероза увеличивалась с возрастом, как у мужчин, так и у женщин. У мужчин рост данного показателя от одной возрастной декады к другой на всем протяжении анализируемого периода был статистически значимым на уровне $p \leq 0,001$. У женщин наблюдалось менее выраженное увеличение частоты атеросклероза от возрастной группы 25–34 к группе 35–44 лет ($p = 0,096$), с последующим статистически значимым ростом данного показателя в каждой возрастной декаде ($p < 0,001$). Как видно из рисунка 14.1, возрастной тренд распространенности КАС у мужчин и у женщин носил нелинейный характер. До 50 лет у мужчин наблюдался более интенсивный рост распространенности АСБ, чем у женщин, в то время как от 50 до 59 лет рост был выше у женщин, чем у мужчин. Особенностью мужского тренда был умеренный рост распространенности АСБ в возрасте до 45 лет, затем интенсивный взлет между 45 и 50 годами с постепенным замедлением процесса после 50 лет. В отличие от мужчин, у женщин до 45 лет распространенность АСБ была незначительной, затем наблюдался перелом тренда с последующим линейным ростом данного показателя.

Таблица 14.2 - Распространенность каротидного атеросклероза в популяционной выборке

Возраст, лет	Наличие АСБ		Максимальное сужение просвета, %					
			< 25		25 – 49		≥ 50	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины								
25–34	5	2,8	3	1,7	2	1,1	0	0,0
35–44	18	13,4	14	10,4	4	3,0	0	0,0
45–54	83	52,9	51	32,5	30	19,1	2	1,3
55–64	134	69,4	80	41,4	50	25,9	4	2,1
25–64	240	36,4	148	22,5	86	13,0	6	0,9
СП		32,7		20,4		11,5		0,8
Женщины								
25–34	2	1,1	2	1,1	0	0,0	0	0,0
35–44	7	4,0	7	4,0	0	0,0	0	0,0
45–54	67	24,9	47	17,5	20	7,4	0	0,0
55–64	154	48,9	118	37,5	36	11,4	0	0,0
25–64	230	24,4	174	18,5	56	5,9	0	0,0
СП		18,1		13,8		4,3		0,0

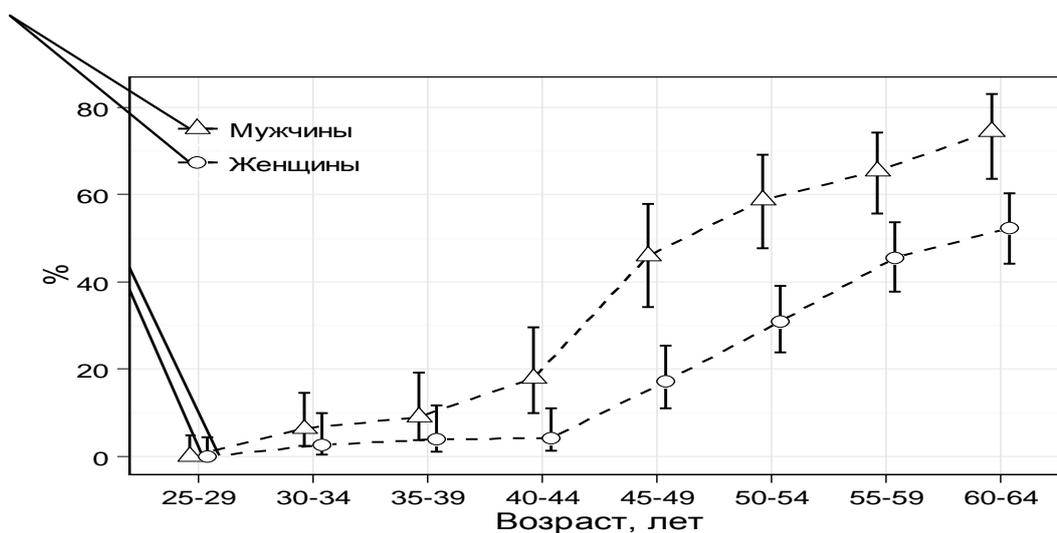


Рисунок 14.1 - Распространенность каротидного атеросклероза в популяционной выборке, 95% ДИ.

Распространенность КАС была выше у мужчин, чем у женщин во всех изученных возрастных группах. Как видно из таблицы 14.3, шансы встречаемости КАС у мужчин были втрое выше, чем у женщин в возрасте от 35 до 54 лет и вдвое выше в младшей и старшей возрастных группах, соответственно.

Таблица 14.3 - Шансы встречаемости каротидного атеросклероза у мужчин по сравнению с женщинами в популяционной выборке г. Томска

Возраст, лет	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ) ¹
Наличие атеросклероза		
25–34	2,13 (0,39 – 11,8)	1,47 (0,20 – 10,9)
35–44	3,60 (1,46 – 8,90)	2,25 (0,75 – 6,74)
45–54	3,34 (2,20 – 5,08)	2,62 (1,62 – 4,24)
55–64	2,31 (1,58 – 3,38)	2,00 (1,23 – 3,01)
25–64	1,74 (1,39 – 2,16)	2,23 (1,65 – 3,01)
Степень сужения <25%		
25–34	1,05 (0,15 – 7,56)	– ²
35–44	2,70 (1,06 – 6,91)	1,84 (0,59 – 1,85)
45–54	2,24 (1,42 – 3,55)	2,04 (1,20 – 3,46)
55–64	1,17 (0,81 – 1,70)	1,23 (0,80 – 1,89)
25–64	1,26 (0,98 – 1,61)	1,49 (1,10 – 2,03)
Степень сужения 25-49%		
25–34	– ²	– ²
35–44	– ²	– ²
45–54	2,91 (1,59 – 5,32)	1,99 (0,98 – 4,03)
55–64	2,63 (1,63 – 4,23)	2,03 (1,17 – 3,53)
25–64	2,32 (1,63 – 3,31)	2,16 (1,42 – 3,30)

Примечания

1 Отношение шансов, 95% доверительный интервал с поправкой на возраст, статус курения, наличие АГ, индекс массы тела, уровень липопротеидов высокой и низкой плотности

2 Показатель не может быть рассчитан из-за низкой распространенности изучаемого признака в популяции

После поправки на возраст, статус курения, наличие артериальной гипертензии (АГ), индекс массы тела (ИМТ), уровень липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) гендерные различия незначительно уменьшились в отдельных возрастных категориях и утратили статистическую значимость в группе 35–44 лет. Наибольшая абсолютная разница в

распространенности КАС между мужчинами и женщинами наблюдалась в возрасте от 45 до 54 лет (рисунок 14.1).

Данные о распространенности КАС в зависимости от степени максимального сужения сосуда представлены в таблице 14.2. В структуре АСБ сужения <25% составили 68,5%: 61,7% у мужчин и 75,7% у женщин, $p=0,001$. Статистически значимой вариации данного показателя в зависимости от возраста у мужчин и у женщин не установлено. Распространенность сужения <25% в обследованной популяции составила 22,5% у мужчин, 18,5% у женщин. У мужчин рост данного показателя с каждой возрастной декадой был статистически значимым на уровне $p \leq 0,001$ до 55 лет, затем менее выраженным ($p=0,085$). У женщин рост был незначительным между возрастными группами 25-34 и 35-44 лет ($p=0,096$) и статистически значимым на уровне $p < 0,001$ в последующих группах. Возрастной тренд распространенности атеросклероза с сужением просвета <25% представлен на рисунке 14.2.

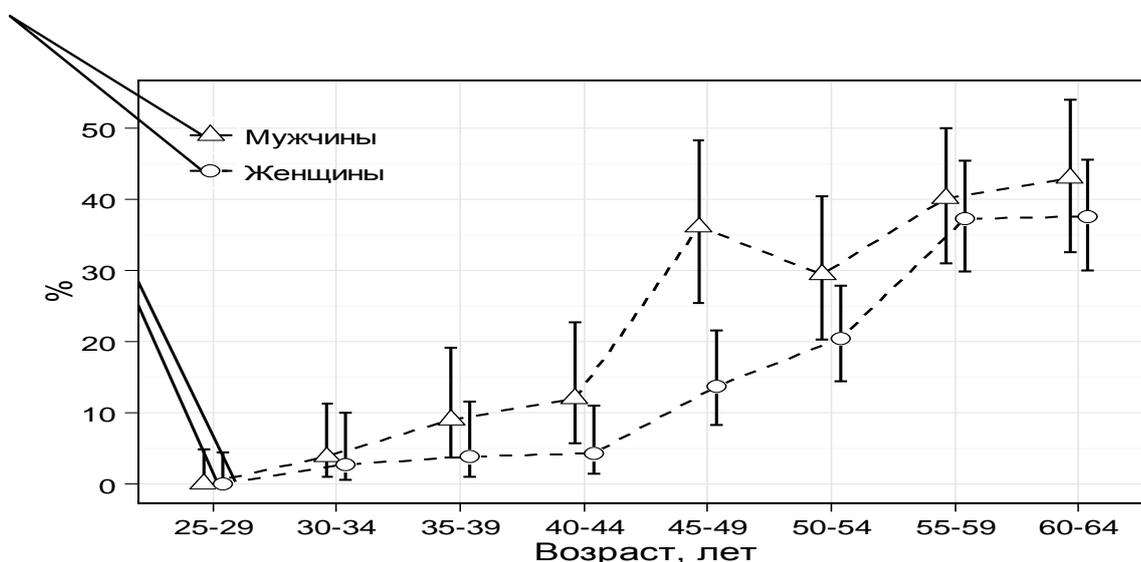


Рисунок 14.2 - Распространенность каротидного атеросклероза с сужением просвета <25% в популяционной выборке г. Томска, 95% ДИ.

До 50 лет обсуждаемый тренд соответствовал закономерностям возрастного распределения АСБ в целом (рисунок 14.1). Обращает на себя внимание незначительная регрессия тренда у мужчин в возрасте 50–54 лет и замедление роста данного показателя у женщин в возрасте 60–64 лет. Шансы выявления АСБ со степенью сужения <25% были существенно выше у мужчин, чем у женщин в возрасте от 35 до 54 лет. После поправки на сопутствующие факторы гендерный эффект наблюдался только в возрастной группе 45–54 лет (таблица 14.3).

Сужения 25–49% составили 30,2% от всех случаев КАС: 35,8% у мужчин и 24,3% у женщин, соответственно, $p=0,007$. Статистически значимой возрастной вариации данного показателя не выявлено. В обследованной популяции сужение 25–49% выявлено у 13,1% мужчин и 6% женщин. Сужения данной степени у женщин до 45 лет не встречались. Статистически значимый рост распространенности данного показателя как у мужчин, так и у женщин наблюдался между возрастными группами 35–44 и 45–54 лет на уровне $p<0,001$. Различия между другими возрастными декадами не были статистически значимыми. Как видно из рисунка 14.3, наиболее интенсивный рост распространенности АСБ с сужением 25–49% у мужчин и женщин в рамках 5-летнего возрастного тренда происходил между возрастными группами 45–49 и 50–54 лет.

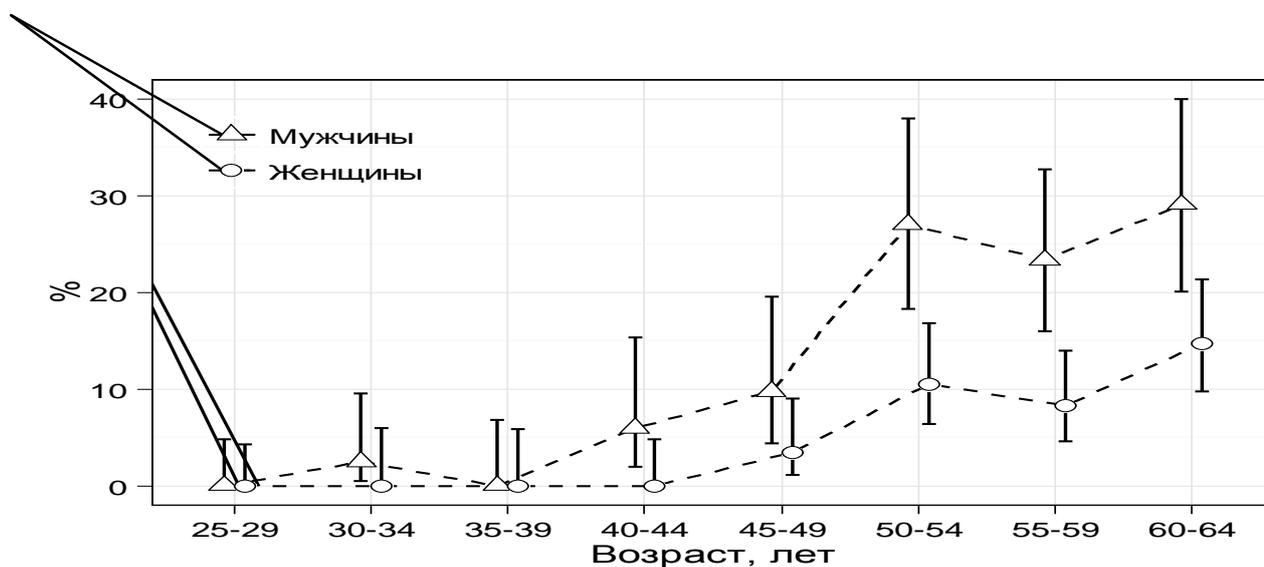


Рисунок 14.3 - Распространенность каротидного атеросклероза с сужением просвета 25-49% в популяционной выборке г. Томска, 95% ДИ.

Аналогичный процесс в отношении бляшек с меньшей степенью сужения (<25%) наблюдался на 5 лет раньше, между группами 40–44 и 45–49 лет, соответственно (рисунок 14.2). В возрастной группе 55–59 лет у мужчин и женщин наблюдалась регрессия тренда с последующим возобновлением роста обсуждаемого показателя в группе 60–64 лет.

Шансы выявления АСБ со степенью сужения 25–49% были выше у мужчин, чем у женщин, что нашло статистическое подтверждение в возрасте старше 45 лет. После поправки на сопутствующие факторы статистически значимый эффект мужского пола сохранялся только в возрастной группе 55–64 лет (таблица 14.3).

Распространенность каротидных стенозов $\geq 50\%$ в обследованной популяции составила 0,4% (таблица 14.2). Сужения данной степени встречались только у мужчин (0,9%).

Изолированное поражение бифуркации сонных артерий выявлено в 45,1% всех случаев КАС. У женщин данный тип локализации встречался чаще, чем у мужчин, 51,3 и 39,2%, соответственно, $p=0,008$. В 14,9% случаев наблюдалось сочетанное поражение бифуркации и ВСА, 18,8% у мужчин и 10,9% у женщин, $p=0,016$. Изолированные поражения ВСА и ОСА составили 12,1 и 9,1%, соответственно. В 8,3% случаев выявлено сочетанное поражение бифуркации и ОСА. Так же часто встречалось одновременное поражение ОСА, бифуркации и ВСА - 8,3%. Наиболее редкой комбинацией было сочетанное поражение ОСА и ВСА – 2,1%, при этом у мужчин данная комбинация встречалась чаще, чем у женщин, 3,8 и 0,4%, $p=0,02$. Таким образом, в 90,9% случаев АСБ располагались в пределах бифуркации или ВСА.

В таблице 14.4 отражены результаты регрессионного анализа, показывающие прямую и скорректированную по возрасту и полу ассоциацию исследуемых ФР ССЗ с распространенностью КАС. Представленные материалы демонстрируют, что в одномерном контексте все изучаемые ФР были ассоциированы с встречаемостью АСБ на высоком статистическом уровне значимости. При поправке влияния возраста и пола только три ФР подтвердили статистически значимую ассоциацию с распространенностью АСБ - ОХС, стаж курения и низкий уровень образования. Влияние еще трех ФР характеризовалось как тенденция на уровне $p<0,10$: hsСРБ, САД и ЛПВП. Мы не выявили статистически значимых различий относительно выявленных закономерностей между мужчинами и женщинами ($p>0,10$). В таблице 14.5 представлены результаты многофакторного регрессионного анализа ($\chi^2=552,2$; $df=8$, $p<0,001$), отражающие основные ковариационные детерминанты распространенности КАС в обследованной популяции. В частности, наиболее важными ФР в порядке убывания значимости были возраст, общий холестерин, стаж курения, ЛПВП, мужской пол. Относительно менее значимым было влияние низкого образования, абдоминального ожирения и САД.

На рисунке 14.4 представлена вероятность КАС по данным многомерной модели в зависимости от уровня ОХС, стратифицированная по стажу курения. Как видно из рисунка, по мере увеличения последнего прослеживалась тенденция к постепенному ослаблению ассоциации между уровнем ОХС и встречаемостью АСБ.

Таблица 14.4 – Регрессионный анализ ассоциации между исследуемыми факторами риска ССЗ и распространенностью каротидного атеросклероза в неорганизованной популяционной выборке 25-64 лет г. Томска

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ) ¹	p
Возраст	1,14 (1,12-1,15)	<0,001	-	
Мужской пол	1,77 (1,43-2,20)	<0,001	-	
Низкий уровень образования	2,62 (1,69-4,07)	<0,001	2,07 (1,19-3,59)	0,010

Систолическое АД*	1,37 (1,29-1,44)	<0,001	1,06 (0,99-1,13)	0,085
Гипотензивная терапия	2,75 (2,19-3,46)	<0,001	1,18 (0,90-1,56)	0,229
Стаж курения	1,04 (1,03-1,05)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Абдоминальное ожирение	1,53 (1,22-1,93)	<0,001	0,80 (0,59-1,07)	0,134
Общий холестерин	1,54 (1,40-1,70)	<0,001	1,23 (1,10-1,37)	<0,001
Липопротеиды высокой плотности	0,57 (0,41-0,79)	0,001	0,70 (0,47-1,06)	0,091
Гиполипидемическая терапия	4,42 (2,48-7,85)	<0,001	1,50 (0,79-2,83)	0,212
Высококчувствительный С-реактивный белок	1,46 (1,20-1,78)	<0,001	1,22 (0,99-1,48)	0,051
Глюкоза плазмы натощак	1,19 (1,10-1,28)	<0,001	0,97 (0,89-1,05)	0,441
Сахарный диабет	1,74 (1,18-2,56)	0,005	0,75 (0,48-1,15)	0,185

Примечания – 1. ОШ - отношение шансов, 95% ДИ - 95% доверительный интервал, скорректированные по полу и возрасту; * - риск для САД повышается при увеличении показателя на каждые 10 мм рт. ст. - здесь и далее

Таблица 14.5 – Многофакторная модель ассоциации изучаемых факторов риска ССЗ с распространенностью каротидного атеросклероза в неорганизованной популяционной выборке 25-64 лет г. Томска

Факторы	χ^2	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	198,4	1,13 (1,11-1,15)	<0,001
Общий холестерин	20,52	1,32 (1,17-1,49)	<0,001
Стаж курения (лет)	17,94	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Липопротеиды высокой плотности	11,73	0,45 (0,29-0,71)	0,001
Мужской пол	9,359	1,68 (1,21-2,34)	0,002
Низкий уровень образования	7,348	2,19 (1,24-3,87)	0,007
Абдоминальное ожирение	6,206	0,66 (0,48-0,92)	0,013
Систолическое АД*	4,497	1,08 (1,01-1,15)	0,034

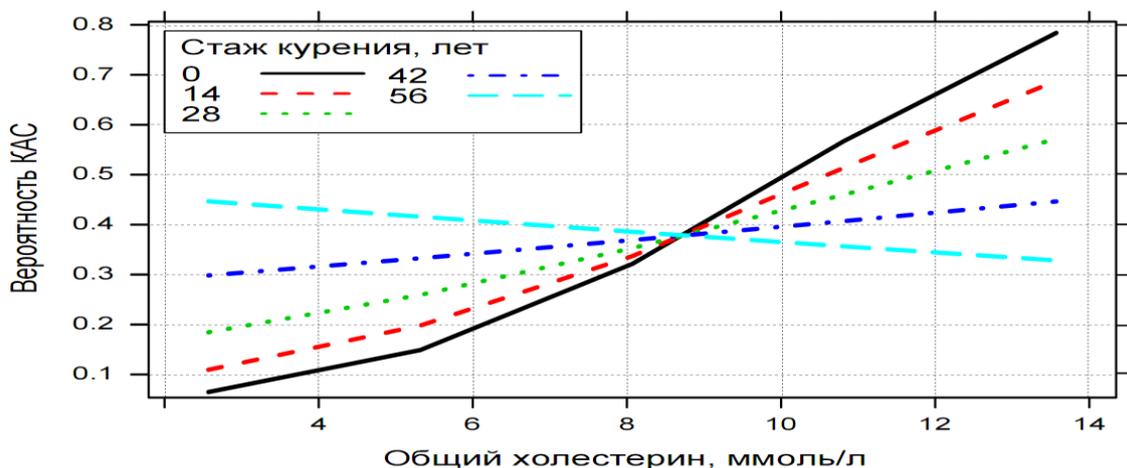


Рисунок 14.4 – Предиктивная вероятность каротидного атеросклероза в зависимости от уровня общего холестерина, стратифицированная по стажу курения.

В контексте многофакторной модели ассоциация исследуемых ФР с встречаемостью АСБ не показала статистически значимых гендерных аспектов. Выявлено обратное взаимодействие ОХС и стажа курения в отношении распространенности КАС ($\chi^2=4,09$; $df=1$, $p=0,043$). На рисунке 14.5 представлен обратный характер ассоциации между абдоминальным ожирением и вероятностью КАС в обследованной популяции, который был нами установлен. Выявленная закономерность соответствует активно обсуждаемому в научной литературе феномену, известному как «парадокс ожирения».

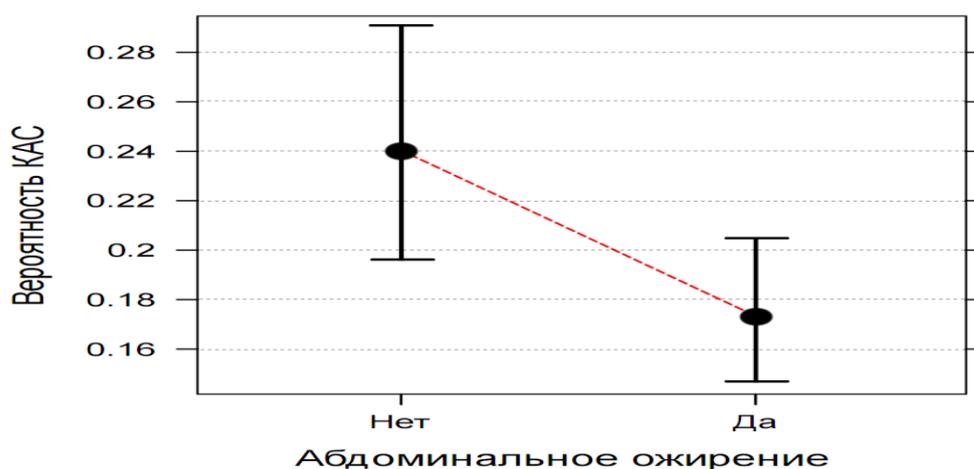


Рисунок 14.5 – Предиктивная вероятность каротидного атеросклероза среди лиц, имеющих и не имеющих абдоминальное ожирение (IDF-2005)

Обсуждение

В рамках выполнения **подзадачи 14.1** нами изучена распространенность КАС в неорганизованной выборке из общей популяции 25-64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири. Из актуальных исследований, адресованных данной проблеме, можно выделить несколько подобных по дизайну [376, 377, 378], но выполненных за рубежом и различающихся по ряду методических аспектов. Наиболее близким по формату к данной работе является исследование Tromsø [376]. По данным нашего исследования установлена значительная вариация распространенности АСБ в зависимости от возраста и пола, что согласуется с результатами других популяционных исследований [376, 377, 378, 379]. При общей распространенности 29,4%, свыше 90% случаев КАС у мужчин и >95% у женщин было выявлено в возрастных категориях ≥ 45 лет. Анализ возрастного тренда показал, что формирование АСБ у мужчин начиналось раньше, чем у женщин. Встречаемость АСБ до 35 лет была крайне низкой у представителей обоих полов. Однако уже в 35-39 лет распространенность КАС у мужчин приближалась к 10%, в то время как у женщин данный показатель сохранялся на уровне не более 5% вплоть до 45 лет. Преодоление 10% порога распространенности КАС наблюдалось вскоре после 40 лет у мужчин и в 45-49 лет у женщин. Существенное ускорение роста распространенности АСБ происходило в возрасте 45-49 лет, при этом у мужчин наблюдалась тенденция к более интенсивному росту данного показателя, чем у женщин. В целом следует отметить, что рост распространенности КАС до 50 лет был более интенсивным у мужчин и от 50 до 59 лет у женщин. Наблюдаемое изменение тренда после 50 лет было обусловлено снижением скорости роста данного показателя у мужчин на фоне сохраняющегося линейного роста у женщин. В формате одномоментного перекрестного исследования это может быть следствием селективного смещения обсуждаемого показателя в популяции, из которой в данном возрасте вследствие сердечно-сосудистых событий в большей степени выбывают представители мужского пола, имеющие АСБ. Стандартизованный показатель распространенности КАС в томской популяции превышал соответствующие показатели в исследовании Tromsø на 8,3 и 1,4%, у мужчин и женщин, соответственно. Сравнительный анализ трендов показал, что распространенность КАС в данной работе была близкой к соответствующим показателям в популяции Tromsø до 40 лет и превышала таковую после 40 лет, в частности у мужчин. Так в возрастной группе 45-54 лет данное превышение составило 21 и 8,6% у мужчин и женщин, соответственно. Возрастной тренд обсуждаемого показателя в мужской популяции Tromsø носил более линейный характер, в нем наблюдался менее интенсивный рост распространенности АСБ в возрасте 45-49, чем у мужчин Томска. Так распространенность КАС выросла с 21 до 30% и с 19 до 45% между возрастными группами 40-44 и 45-49 лет, у мужчин Tromsø и Томска, соответственно. Следует также отметить, что у женщин в томской популяции

изменение тренда и переход к интенсивному линейному росту распространенности КАС наблюдался в 45-49 лет, в то время как у женщин Tromsø данный процесс имел место в 50-54 лет. В то же время замедление скорости роста данного показателя, наблюдаемое после 50 лет у мужчин Томска, в соответствующей популяции Tromsø происходило после 60 лет. Распространенность КАС в зависимости от степени сужения просвета сосуда обсуждается в работе Fabris F. и соавт. [377]. Следует, однако, отметить ряд методических различий, затрудняющих детальное сравнение. Полученные данные показали, что 2/3 всех случаев КАС в томской популяции составили АСБ со степенью сужения просвета <25%. В исследовании Fabris и соавт. небольшие АСБ выявлялись относительно реже, чем в нашей работе, что нашло свое отражение, как в меньшем показателе распространенности, так и в меньшей доле данного типа АСБ в структуре КАС. Встречаемость каротидных стенозов ($\geq 50\%$) в обследованной популяции была низкой, что согласуется с данными Fabris и соавт. У женщин Томска распространенность каротидных стенозов с вероятностью 95% не превышала 0,3%. Согласно нашим данным, показатели распространенности различных градаций сужения сосуда также существенно варьировали в зависимости от возраста и пола. Тренд распространенности сужений <25% во многом соответствовал закономерностям возрастного распределения АСБ в целом. Однако у мужчин в возрастной категории 50-54 лет после интенсивного роста показателя в возрасте 45-49 лет наблюдалась регрессия тренда, которая может быть обусловлена, как обсуждаемым выше систематическим смещением, так и переходом в данном возрасте части АСБ в категорию более выраженных сужений (25-49%). Аналогичный процесс наблюдался в отношении сужений 25-49% у представителей обоих полов в возрасте 55-59 лет. Наиболее интенсивный рост распространенности данной градации КАС происходил в возрастном диапазоне 50-54 лет, в котором сужения <25% и 25-49% у мужчин встречались одинаково часто. Обсуждаемые тренды также дают косвенное представление о скорости роста АСБ. Так от появления АСБ до ее перехода в категорию сужения 25-49% может пройти не более 5-10 лет. Шансы КАС в обследованной популяции были более чем в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин. Величина данного показателя зависела от возраста, была максимальной в возрасте 45-54 лет и снижалась после 55 лет. В исследовании Tromsø максимальный гендерный эффект наблюдался в менее широком возрастном диапазоне 45-49 лет. Более высокие шансы КАС у мужчин по сравнению с женщинами отчасти были обусловлены влиянием сопутствующих факторов, коррекция которых сопровождалась незначительным уменьшением эффекта мужского пола в отдельных возрастных категориях. Наблюдаемые различия находят свое подтверждение в исследовании Tromsø [380], величина гендерного эффекта в котором существенно не отличалась от полученных нами данных. Различие в шансах КАС со степенью сужения просвета сосуда <25% у мужчин по сравнению с женщинами

было максимальным в возрастной группе 45-49 лет. После 55 лет шансы выявления небольших АСБ у мужчин и женщин были относительно равными. Гендерный эффект мужского пола в отношении сужений 25-49% появлялся после 50 лет, сохраняя свою актуальность в группе 60-64 лет. Вариация традиционных ФР ССЗ объясняет до 60% сердечно-сосудистой смертности в популяции, что ставит их контроль в ряд приоритетных лечебно-профилактических целей [381, 382]. Атеросклеротические бляшки относят к одним из важнейших медиаторов сердечно-сосудистых осложнений, и их выявление является полезным инструментом стратификации риска. В то же время сведения о взаимосвязи традиционных ФР ССЗ с распространенностью АСБ в общей популяции весьма ограничены [377, 382, 383, 384, 385, 386]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что наиболее весомыми детерминантами распространенности КАС в обследуемой выборке населения были возраст, ОХС, стаж курения, ЛПВП и мужской пол. Самым влиятельным предиктором распространенности КАС в обследованной популяции был возраст, что согласуется с результатами других исследований [378, 378, 384, 386]. Объяснение роли возраста в прогрессировании атеросклероза основывается на двух часто обсуждаемых концепциях, в частности в возрастном физиологическом и экспозиционном аспектах. Возраст является мощным маркером кумулятивного воздействия на организм известных и скрытых ФР, что во многих случаях делает его влияние доминирующим в отношении различных сердечно-сосудистых показателей [377, 378, 387]. Общий холестерин относят к наиболее значимым ФР ССЗ. По данным ранее выполненных исследований существует сильный положительный градиент между уровнем ОХС и сердечно-сосудистым риском. Данная закономерность носит универсальный характер, актуальна как в отношении здоровых лиц, так и пациентов, имеющих ССЗ [387]. Общий холестерин был вторым по значимости фактором, ассоциированным с КАС в обследованной популяции. При увеличении уровня ОХС на 1 ммоль/л шансы КАС возрастали на 32%. Данная ассоциация носила близкий к линейному характер, была стойкой к влиянию возраста, пола и других ФР. Роль ОХС в качестве предиктора распространенности КАС ранее изучалась в популяционных исследованиях. Полученные нами результаты согласуются с данными работ F. Fabris и соавт. [377], Y. Lee и соавт. [384], в которых была выявлена ассоциация ОХС с распространенностью КАС в общей популяции 18-97 лет и в популяции мужчин 20-74 лет, соответственно. Курение также является мощным и независимым ФР ССЗ. Согласно современным рекомендациям отказ от курения должен рассматриваться в качестве первостепенных мер, направленных на улучшение сердечно-сосудистого здоровья [387]. Среди параметров, связанных с курением, помимо статуса важное значение имеют показатели экспозиции. Не менее чем в половине рассмотренных нами популяционных исследований в качестве основного индикатора использовался стаж курения или его производные. В нашей работе стаж курения был третьим по

значимости фактором, ассоциированным с КАС, опережая в данном качестве гендерное влияние. Согласно полученным результатам каждые 5 лет курения повышали шансы КАС в среднем на 10%. Роль курения в качестве предиктора распространенности АСБ изучалась ранее [378, 386]. В работе P. Prati и соавт. [386] суммарное число выкуренных пачек сигарет было вторым по значимости предиктором КАС после возраста в общей популяции старше 40 лет. Похожие результаты получены в исследовании S. Walleit и соавт. [378] в популяции мужчин 50-64 лет. В обследованной выборке ассоциация стажа курения с распространенностью КАС была характерна как для мужчин, так и для женщин. В ходе анализа было установлено, что по мере роста стажа курения наблюдалось постепенное ослабление взаимосвязи между ОХС и встречаемостью АСБ. При большом стаже курения прослеживалась тенденция к обратному характеру обсуждаемой ассоциации. В рамках одномоментного поперечного исследования данное явление объяснить довольно трудно. Тем не менее, нельзя исключить возможность того, что по мере сочетанного роста ОХС и стажа курения популяция становится все более и более селективной в отношении выживаемости и атеросклеротической нагруженности. Данная гипотеза может найти свое подтверждение в рамках проспективных исследований. Липопротеиды высокой плотности обладают антиатерогенным потенциалом [387]. Полученные результаты в отношении ЛПВП согласуются с традиционными представлениями об их роли в развитии атеросклероза: ЛПВП показали обратную взаимосвязь с распространенностью КАС в обследованной популяции. В частности, шансы КАС снижались на 55% с увеличением ЛПВП на каждый 1 ммоль/л. Похожие результаты в отношении распространенности АСБ были получены ранее [384, 386, 388]. Другие исследования не показали независимого влияния ЛПВП на встречаемость [385], размеры [373, 382] и риск формирования новых АСБ [376]. Пятерку наиболее влиятельных детерминант распространенности КАС в обследованной выборке замыкал мужской пол. Величина гендерного влияния (OR) в обсуждаемой модели КАС была несколько ниже, чем в ранее опубликованной работе [389]: 1,68 и 2,23, соответственно ($p > 0,05$). Прежде всего, данное снижение могло быть обусловлено спецификой использованного в анализе индикатора курения (стаж курения), обладающего более мощным конфаундинг-потенциалом, чем обсуждаемый в указанной работе статус курения. Близкие к нашим показатели гендерного влияния ранее были получены O. Joakimsen и соавт. (OR=1,66) [390], J. Willeit и S. Kiechl (OR=1,63) [391]. В исследовании F. Fabris и соавт. [377] величина эффекта принадлежности к мужскому полу (OR=2,67) в большей степени лежала в русле ранее опубликованных нами данных [389], что могло отчасти быть обусловлено использованием в регрессионной модели [377] статуса курения в качестве индикатора. По данным P. Prati и соавт. [386] в популяционной выборке с более старшим возрастным составом отмечалась тенденция к меньшей гендерной дифференциации, что в определенной мере также могло быть и

следствием использования кумулятивного индикатора курения (пачка-лет). Исследования показывают, что низкий уровень образования повышает риск КАС и ассоциируется с его количественными аспектами [382, 385, 387]. Согласно полученным данным, низкий уровень образования более чем вдвое повышал шансы встречаемости КАС в обследованной популяции. Эффект данного показателя был толерантен к влиянию других ФР и в целом подтверждает результаты ранее проведенных исследований. В последнее время все большую актуальность в качестве предиктора ССЗ приобретает АО. Широкий интерес к данному показателю обусловлен прежде всего его ролью в развитии метаболических расстройств. По данным литературы АО ассоциировано с риском ССЗ [392] и смертностью от всех причин у мужчин [393]. Роль данного фактора в эпидемиологии КАС относительно мало изучена. Согласно полученным нами данным среди лиц с АО шансы КАС были на 34% ниже, чем у остальных. Подобный результат довольно сложно объяснить в рамках одномоментного поперечного исследования. В качестве причин, потенциально лежащих в основе полученного результата в отсутствие биологической ассоциации, нельзя исключить наличие скрытой гетерогенности обследованной популяции. Для уточнения ее характера может быть полезным исследование данной проблемы в проспективном аспекте. Систолическое АД является одним из важнейших сердечно-сосудистых параметров. Риск смерти от ишемической болезни сердца и инсульта линейно увеличивается по мере увеличения САД, начиная с 115 мм рт. ст. [387]. Результаты большинства исследований, адресованных проблеме ассоциации САД и КАС, свидетельствуют в пользу независимой роли САД в вариации последнего. В частности, сообщалось о негативном влиянии САД на распространенность [378, 386], размеры [373], формирование новых [376] и рост существующих АСБ [376, 382]. В работе [377] не выявлено влияния САД на распространенность КАС, что могло быть обусловлено популяционно-специфическими различиями в распределении САД. По нашим данным повышение САД на 10 мм рт. ст. сопровождалось соответствующим ростом шансов встречаемости КАС в среднем на 8%, что согласуется с данными P. Prati и соавт. (OR=1,12), полученными в популяции старше 40 лет. В то же время наши показатели были несколько ниже, чем в исследовании J. Willeit и соавт. [378] (OR=1,33 и 1,38) в популяции 50-64 лет у мужчин и женщин, соответственно, что вероятно обусловлено более низким возрастным составом томской выборки. В целом, полученный результат в отношении САД согласуется с результатами других исследований и свидетельствует в пользу умеренной предиктивной роли данного показателя в отношении вариации КАС в обследованной популяции. Глюкоза, hsCRP, СД, гиполипидемическая и гипотензивная терапия не показали устойчивой ассоциации с распространенностью КАС. Следует отметить, что в других эпидемиологических работах в отношении данных факторов были получены весьма неоднозначные результаты. В частности, уровень глюкозы ассоциировался с количественными

параметрами КАС у мужчин, но не у женщин [373]. Сахарный диабет был независимым предиктором количественных аспектов [377, 382], но не распространенности КАС [384]. С встречаемостью АСБ ассоциировалась гипотензивная, но не гиполипидемическая терапия [382]. Полученные результаты опровергают гипотезу о самостоятельной роли данных факторов в качестве детерминант встречаемости КАС в обследованной популяции. Данные литературы свидетельствуют, что классическими ФР ССЗ объясняется не более половины вариации различных проявлений атеросклероза. Информативность построенной нами математической модели находилась в рамках существующих тенденций [376, 382, 383, 394] и объясняла до 42% вариации распространенности КАС в популяции. Согласно результатам ранее проведенных исследований возраст, стаж курения, мужской пол и САД являлись наиболее весомыми детерминантами встречаемости АСБ [377, 378, 384, 386]. По нашим данным возраст, ОХС, стаж курения, ЛПВП и мужской пол были ведущими факторами, ассоциированными с распространенностью КАС в обследованной выборке населения.

Заключение

Полученные данные в рамках **подзадачи 14.1** свидетельствуют о том, что по данным популяционного исследования в женской гендерной группе каротидный атеросклероз выявлялся относительно редко вплоть до 45 лет, в то время как для мужчин проблема КАС может быть актуальна уже после 35 лет. В возрасте от 40 до 50 лет распространенность КАС среди населения увеличивалась в разы, но в большей степени у мужчин, чем у женщин. Разработанная дескриптивная модель каротидного атеросклероза включает 8 факторов, потенциально независимо связанных с встречаемостью АСБ. Наиболее важными из них явились: возраст, ОХС, стаж курения, ЛПВП и мужской пол. Ассоциация других ФР, в частности низкого уровня образования и САД была существенной, но относительно менее значимой. Полученные результаты в отношении АО противоречили ожидаемым закономерностям и требуют дальнейшего изучения. По мере увеличения стажа курения наблюдалась тенденция к постепенному изменению взаимосвязи между ОХС и встречаемостью АСБ, что не уменьшает роль каждого из этих ФР, а вполне вероятно свидетельствует о существенной опасности сочетания их высоких значений для сердечно-сосудистого здоровья. Полученные результаты частично согласуются с данными зарубежных популяционных исследований, в которых возраст, стаж курения, мужской пол и САД традиционно конкурировали за роль наиболее влиятельных детерминант распространенности КАС. К особенностям обследованной популяции в данном аспекте следует отнести ведущую роль ОХС и стажа курения. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности более эффективного контроля целевых параметров липидного профиля, в частности ОХС, а также

предупреждения экспозиции курения для снижения распространенности каротидного атеросклероза среди городского взрослого населения, проживающего в условиях сибирского региона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБЩЕЕ)

Таким образом, по результатам второго года выполнения темы получены предварительные данные по целому ряду разделов исследований, позволяющие сделать вывод о целесообразности продолжения работы по выбранным тематикам. Вероятность получения результатов, готовых к внедрению в диагностический, лечебный и профилактические процессы в области кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии у детей и взрослых, лучевой диагностики, функциональной диагностики, эпидемиологии после окончательного завершения темы высокая.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ И ПРЕДСТАВЛЕННЫХ
ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Semke G., Ripp T., Falkovskaya A., Sitkova E., Lichikaki V., Popov S. Denervation of the distal renal arterial branches versus conventional main renal artery treatment: a randomised controlled trial for treatment of resistant hypertension // *J. of Hypertension*. – 2017. – Vol.35, No2. – P.369-375.
2. Ryabov V.V., Kirgizova M.A., Suslova T.E., Karas S.I., Markov V.A., Karpov R.S. Relationships of growth factors, proinflammatory cytokines, and anti-inflammatory cytokines with long-term clinical results of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in STEMI // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol.12, No5. – P.1-19.
3. Shipulin V., Kozlov B., Nasrashvili G., Zatolokin V., Kuznetsov M., Panfilov D., Afanasiev S. Intraoperative chlorpromazine treatment for prevention of radial artery spasm in aortocoronary bypass grafting // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol.25, No3. – P.493-495.
4. Krivoshchekov E.V., Ackerman J.P., Yanulevich O.S., Sokolov A.A., Ershova N.V., Dearani J.A., Cetta F. Modified Cone Reconstruction of the Tricuspid Valve for Ebstein Anomaly as Performed in Siberia // *Texas Heart Institute J.* – 2017. – Vol.44, No1. – P.39-42.
5. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. Динамика скручивания левого желудочка при идиопатической блокаде левой ножки пучка Гиса во время нагрузочной пробы // *Тер. архив*. – 2017. – Том 89, № 9. – С. 15-19.
6. Кожевников М.Л., Шипулин В.М., Суходоло И.В. Вирусно-иммунная гипотеза развития дилатации сердца // *Тер. архив*. – 2017. – Т. 89, № 11. – С. 79-83.
7. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Попова А.А., Андриянова А.В. Патогенетическая и прогностическая значимость ростовых факторов в развитии хронической сердечной недостаточности // *Кардиология*. – 2017. – Том 57, № 10. – С. 20-28.
8. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Канев А.Ф., Козлов Б.Н., Попов С.В. Различия в динамике зависимости "интервал–сила" изолированного миокарда человека с ИБС на фоне и без СД 2 типа, роль СА2+-АТФ-АЗЫ саркоплазматического ретикулула // *Физиология человека*. – 2017. – Том 43, №1. – С.63-69.
9. Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н. Генотип -786СС гена эндотелиальной NO-синтазы NOS3 как фактор неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и риска повышенной агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов // *Рос. кардиологический журн.* – 2017. – № 10 (150). – С. 29-32.

10. Гарганеева А.А., Борель К.Н., Округин С.А., Кужелева Е.А. Предикторы летального исхода острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста // Клиническая медицина. – 2017. – Том 95, №8. – С.713-718.
11. Сморгон А.В., Лебедев Д.И., Усенков С.Ю., Дубанаев А.А., Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Шелемехов А.Е., Попов С.В. Применение Speckle-tracking внутрисердечной эхокардиографии у пациентов с фибрилляцией предсердий во время радиочастотной изоляции легочных вен // Рос. кардиологический журн. – 2017. – Том 147, №7. – С.117-120.
12. Лебедев Д.И., Криволапов С.Н., Завадовский К.В., Сазонова С.И., Карпов Р.С., Попов С.В. Состояние сократительной функции миокарда правого желудочка, как предиктор эффективности проводимой сердечной ресинхронизирующей терапии // Рос. кардиологический журн. – 2017. – Том 147, №7 (147). – С.87-92.
13. Татарский Б.А., Попов С.В., Казеннова Н.В. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность: подходы к антитромботической терапии // Рос. кардиологический журн. – 2017. – №7 (147). – С.132-138.
14. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. Скручивание левого желудочка при идиопатической блокаде левой ножки пучка Гиса // Рос. кардиологический журн. – 2017. – №7(147). – С.121-124.
15. Аншелес А. А., Саушкина Ю. В., Сергиенко В. Б. Возможности нейротропной сцинтиграфии миокарда в оценке прогноза внезапной сердечной смерти у пациентов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. – Том 98, №4. – С.177-184.
16. Мочула О.В., Терешенкова Е.К., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю. Оценка порога критической гипертрофии миокарда у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией по данным МРТ с парамагнитным контрастным усилением // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Том 7, №2. – С.46-55.
17. Завадовский К.В., Мишкина А.И., Мочула А.В., Лишманов Ю.Б. Методика устранения артефактов движения сердца при выполнении перфузионной сцинтиграфии миокарда // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Том 7, №2. – С.56-64.
18. Сазонова С.И., Ильюшенкова Ю.Н., Лишманов Ю.Б. Современные возможности радионуклидных методов исследования в диагностике воспалительных процессов в миокарде // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Том 7, №2. – С.142-150.
19. Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Суслова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции // Ожирение и метаболизм. – 2017. – №3. – С.3-10.

20. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Горлова А.А., Селиванова И.Х. Артериальные тромбозы большого круга кровообращения // Клиническая медицина. – 2017. – Том 95, № 9. – С. 773-779.
21. Саркисова О.Л., Реброва Н.В., Богомолова И.И., Анисимова Е.А., Карпов Р.С., Мордовин В.Ф., Хрулева Т.Г. Влияние лизиноприла на показатели суточного мониторирования артериального давления и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Том 13, № 5. – С. 661-666.
22. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Том 13, № 5. – С. 675-683.
23. Веснина Ж.В., Арсеньева Ю.А., Лишманов Ю.Б. Информативность радионуклидной реносцинтиграфии и биохимических маркеров в выявлении дисфункции почек у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Том 7, №4. – С.65-73.
24. 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 // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Том 7, №4. – С.39-54.
25. Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Сморгон А.В., Плотникова И.В. Современные подходы к лечению суправентрикулярных тахикардий у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Том 96, №3. – С.172-182.
26. Буховец И.Л., Максимова А.С., Михеев С.Л., Козлов Б.Н., Усов В.Ю. Использование контрастного усиления в амбулаторной ультразвуковой диагностике для выявления и оценки тяжести постинфарктной аневризмы левого желудочка // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Том 7, №2. – С.186-190.
27. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Горбатенко В.П., Округин С.А., Кужевская И.В. Особенности развития и течения острой коронарной недостаточности в период экстремально жарких погодных условий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Том 16, № 5. – С. 52-56.
28. Вечерский Ю.Ю., Затолокин В.В., Петлин К.А., Ахмедов Ш.Д., Шипулин В.М. Новый метод эндоскопического выделения большой подкожной вены в открытой системе // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Том 23, №2. – С.131-135.

29. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Деев А.Д., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Индукаева Е.В., Кулакова Н.В., Либис Р.А., Недогода С.В., Ротарь О.П., Толпаров Г.В., Трубачева И.А., Черных Т.М., Шабунова А.А., Бойцов С.А. Риск сахарного диабета и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ // Рос. кардиологический журн. – 2017. – №9 (149). – С.13-20.
30. Рябов В.В., Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В., Марков В.А., Эрлих А.Д. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3 // Рос. кардиологический журнал.- 2017.- № 11 (151).- С. 15-21.
31. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Александренко В.А. Популяционное исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда в Томске // Рос. кардиологический журнал.- 2017.- № 11 (151). - С. 27-30.
32. Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Шелковникова Т.А., Баев А.Е., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В., Усов В.Ю. Магнитно-резонансная томография сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у больных необструктивным коронарным атеросклерозом // Рос. кардиологический журнал. - 2017.- № 12 (152). - С. 47-54.
33. Кошельская О.А., Сушкова А.С., Журавлева О.А., Винницкая И.В., Бразовская Н.Г., Кравченко Е.С., Сулова Т.Е., Карпов Р.С. Прогнозирование динамики базальной гликемии в ходе полугодовой липидснижающей терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска // Сахарный диабет. - 2017.- Том 20, № 5. - С. 374-383.
34. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Саушкин В.В., Кузнецов М.С., Насрашвили Г.Г., Андриянова А.В., Шипулин В.М. Одноцентровый опыт имплантации гибридного стент-графта «E-vita open plus» // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Том 23, №2. – С.59-63.
35. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Саушкин В.В., Насрашвили Г.Г., Кузнецов М.С., Шипулин В.М. Среднесрочные результаты гибридного лечения расслоения аорты в сочетании с дивертикулом Коммерелля // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2017.- № 11.- С. 72-76.
36. Ефимова Е.В., Конобеевская И.Н., Максименко Г.В., Карпов Р.С. Курение и сердечно-сосудистая смертность населения в условиях Томска - типичного города Западной Сибири // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017.- Том 16, № 6. - С. 115-121.
37. Ефимова Н.Ю., Кривоногов Н.Г., Лишманов Ю.Б., Ефимова И.Ю. Современные возможности использования радиофармпрепаратов для оценки церебрального кровотока// Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. – Том 98, №1. – С.44-49.

38. Тупикина А.А., Плотникова И.В., Ковалев И.А., Свинцова Л.И., Джаффарова О.Ю., Янулевич О.С., Кривошеков Е.В., Гусакова А.М. Маркеры эндотелиальной дисфункции у детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Том 18, №2. – С.133-137.
39. Округин С.А., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н. Возрастно-гендерные и клиничко-anamнестические особенности атипичных клинических форм острого инфаркта миокарда // Рос. мед. журн. – 2017. – Том 23, №2. – С.79-83.
40. Шелковникова Т.А., Роговская Ю.В., Аптекарь В.Д., Максимова А.С., Усов В.Ю. Структурные изменения миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным МРТ с контрастным усилением в динамике наблюдения // Медицинская визуализация. – 2017. – Том 21, №4. – С.65-71.
41. Рюмшина Н.И., Лукьяненко П.И., Мордовин В.Ф., Усов В.Ю. Использование антропометрической оценки почек и надпочечников методами магнитно-резонансной томографии для прогнозирования эффективности ренальной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с медикаментозно-резистентной артериальной гипертензией // Медицинская визуализация. – 2017. – Том 21, №4. – С.58-64.
42. Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Крылов А.Л., Лишманов Ю.Б. Сцинтиграфическая оценка резерва миокардиального кровотока у больных ишемической болезнью сердца с различной выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий // Медицинская визуализация. – 2017. – Том 21, № 4. – С. 72-81.
43. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Яковлев Е.И., Новоселов О.В. Корреляционный анализ скручивания левого желудочка при блокаде левой ножки пучка Гиса // Сибирское медицинское обозрение. - 2017.- № 5 (107). - С. 73-79.
44. Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Нащекина Ю.А., Никонов П.О., Роговская Ю.В., Большасов Е.Н., Твердохлебов С.Н. Сравнительная оценка возможности заселения клеточного материала в матрицы, изготовленные методами электроспиннинга и аэродинамического формирования в турбулентном газовом потоке // Сиб. мед. журнал (Томск). - 2017. - Том 32, № 3. - С. 71-76.
45. Атабеков Т.А., Сазонова С.И., Баталов Р.Е., Попов С.В. Предиكتورы развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами // Сиб. мед. журнал (Томск). - 2017. - Том 32, № 3. - С. 22-28.
46. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Чуринов А.А., Федорова Е.П., Ламзина Т.Ю., Попов С.В. Возрастные особенности периферического звена эритрона у крыс и его состояние при

экспериментальном постинфарктном кардиосклерозе // Успехи геронтологии. – 2017. – Том 130, №1. – С.56-61.

47. Хлынин М.С., Попов С.В., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., Арчаков Е.А., Хлынин С.М. Неинвазивная диагностика предсердных аритмий с помощью программно-аппаратного комплекса «Амикард» // Вестник аритмологии. – 2017. – №88. – С.42-45.

48. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. Деформационные свойства и движение межжелудочковой перегородки при идиопатической блокаде левой ножки пучка Гиса во время пробы с физической нагрузкой // Вестник аритмологии. – 2017. – №88. – С.46-51.

49. 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.

50. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А. Диастолическая функция левого желудочка при идиопатической блокаде левой ножки пучка Гиса при нагрузочной пробе // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2017.- № 4.- С. 39-48.

51. Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Попов С.В., Муслимова Э.Ф., Сморгон А.В., Афанасьев С.А. Роль полиморфизма гена кальсеквестрина в развитии фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусового узла // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2017. – Том 32, №1. – С.50-54.

52. Александренко В.А., Муслимова Э.Ф., Кужелева Е.А., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Прогностическая роль полиморфизмов I/D гена ACE И T1565C гена ITGB3 в развитии осложнений острого инфаркта миокарда // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2017. – Том 32, №1. – С.36-39.

53. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Попов С.В. Возрастные особенности окислительной модификации компонентов эритроцитарных мембран и активность NA^{+}/K^{+} - АТФазы при формировании кардиосклероза у крыс // Дальневосточный мед. журн. – 2017. – №3. – С.63-66.

54. Керчева М.А., Рябова Т.Р., Гусакова А.М. Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка и сывороточный уровень матриксных металлопротеиназ, маркеров миокардиальной дисфункции и субклинического воспаления у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2017. – Том 32, №1. – С.31-35.

55. Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Ассоциации высокого уровня враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин 25-64 лет // Тер. архив. -2 017. - № 1 .- С. 28-31.

56. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Сапожников С.С., Потолинская Ю.В., Зырянова Т.И. Сравнение прямого стентирования и стентирования с предилатацией у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Кардиология. - 2017.- 57(11). - С.5-11.
57. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Лыцова Н.Л. Структурные особенности липидного бислоя эритроцитарной мембраны у лиц с изолированной гиперхолестеринемией без ишемической болезни сердца и больных с ишемической болезнью сердца// Тер. архив. – 2017.– №4 (89). – С. 39–44.
58. Акимов А.М., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Кузнецов В.А. Стресс в семье и на рабочем месте в открытой мужской популяции // Научная мысль. – 2017. – № 1. – С. 11–17.
59. Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Физическая активность и социальный градиент в открытой городской популяции: гендерные различия // Профилактическая медицина. – 2017. – Том 20. – № 4. – С. 32-36.
60. Акимова Е.В., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Акимов А.М., Фролова Е.Ю. Компоненты метаболического синдрома и стресс на рабочем месте у мужчин открытой городской популяции // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – Т.32, № 3. – С. 95-99.
61. Акимова Е.В., Гакова Е.И., Каюмова М.М., Фролова Е.Ю. Распространенность ишемической болезни сердца у мужчин открытой городской популяции. Ассоциации с объективно-субъективными показателем здоровья населения// Врач. - 2017. – № 4.- С. 76-79.
62. Бессонов И. С., Кузнецов В. А. Хроническая ишемическая болезнь сердца при поражении ствола левой коронарной артерии: современное состояние проблемы и методы лечения // Сибирский медицинский журнал. - 2017. - Том 32, № 3. - С. 14–21.
63. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Основные принципы диагностики и дифференциальной диагностики стенокардии//Consilium medicum (Кардиология). - 2017.- № 19(12). - С. 26-31.
64. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Аэробно-гемодинамические механизмы увеличения переносимости физических нагрузок у больных стенокардией под влиянием антиангинальных препаратов// Российский кардиологический журнал. - 2017.- 12 (152).- С. 55-61.
65. Гакова Е.И., Акимов М.Ю., Каюмова М.М., Кузнецов В.А. Гендерные особенности отношения к табакокурению при разных уровнях образования и семейного статуса у мужчин и женщин трудоспособного возраста г. Тюмени // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2017.- Том 16, №5. - С. 57-62.
66. Гапон Л.И., Микова Е.В., Савельева, Н.Ю. Колунин Г.В., Жержова А.Ю. Клиническая эффективность симпатической денервации почечных артерий у пациентов с

резистентной артериальной гипертонией в рамках годового проспективного наблюдения // Системные гипертензии. - 2017. – Т.14, №2. - С.41-44.

67. Гапон Л.И., Микова Е.В., Савельева Н.Ю., Копылова Л.Н., Александрович Е.Л. Гипотензивный эффект радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертонией // Клиническая практика. - 2017. - №3.- С. 25-31.

68. Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Петелина Т.И., Криночкин Д.В., Рычков А.Ю., Нохрина О.Ю. Биохимические аспекты гендерных различий ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию// Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2017. – Том 16 (2).-С.103–109.

69. Каюмова М.М., Акимов А.М., Кузнецов В.А. Отношение к курению табака у мужчин 25-64 лет с наличием и отсутствием ишемической болезни сердца // Инновационное развитие.- 2017. - № 1(6). - С. 76-78.

70. Каюмова М.М., Гафаров В.В., Гакова Е.И., Акимова Е.В. Отношение к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний в открытой популяции: гендерные различия // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. - 2017.- Том 5, №13. - С. 3- 9.

71. Кузнецов В.А. Широков Н.Е., Солдатова А.М., Дьячков С.М., Криночкин Д.В., Механическая диссинхрония как предиктор суперответа на сердечную ресинхронизирующую терапию// Вестник аритмологии. – 2017.– №88.– С. 36 – 41.

72. Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Криночкин Д.В., Енина Т.Н. Сердечная ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: нужно ли ждать быстрого ответа? // Журнал Сердечная недостаточность.– 2017. – 18(3). - С.172–177.

73. Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Малишевский Л.М. Использование параметров комплекса QRS электрокардиограммы при отборе пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию // Вестник аритмологии. – 2017.– №87.– С. 42– 48.

74. Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Фанаков А.В. Роль эхокардиографии в стратификации риска внезапной сердечной смерти // Вестник аритмологии. - 2017. – 90.- С. 47-52.

75. Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Еменева Е.В., Горбатенко Е.А. Особенности параметров липидного профиля и сосудистой воспалительной реакции у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией // Уральский медицинский журнал.– 2017.– №3 (147). – С. 26–32.

76. Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Бессонов И.С. Функциональная социальная поддержка у больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное стентирование // Сердце: журнал для практикующих врачей.– 2017.– Том 16, №1.– С. 66–72.
77. Рычков А.Ю., Хорькова Н.Ю., Минулина А.В. Как изменилось применение антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии.- 2017.- № 87.- С. 29–32.
78. Стрельцова Н.Н., Васильев А.П., Дубова Т.В. Сдвиги аэробно–гемодинамических показателей при физической нагрузке у больных стенокардией напряжения под влиянием изосорбида динитрата // Уральский медицинский журнал.– 2017.- Том 145, №1.– С. 53–57.
79. Фишер Я.А., Пушкарев Г.С., Солдатова А.М., Енина Т.Н., Сапожникова А.Д., Кузнецов В.А. Прогностическая роль депрессии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших операцию по имплантации кардиологических электронных устройств // Сердце: журнал для практикующих врачей .– 2017.–Том 16, №2.– С. 98–102.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. 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.
2. Anzai T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: a double-edged sword // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77(3). – P. 580-587.
3. Christia P., Frangogiannis N.G. Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction // *Eur. J. Clin. Invest.* - 2013 Sep. – Vol. 43(9). – P. 986-995.
4. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // *Clin. Chem.* - 2008 Jan. – Vol. 54(1). – P. 24-38.
5. Bolognese L., Neskovic A.N., Parodi G. et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: pattern of left ventricular dilation and long-term prognostic implications // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2351–2357.
6. Ishii H., Amano T., Matsubara T., Murohara T. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118. – P. 2710-2718
7. 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 : ССТ, 2014. - 244 с.
8. Min Xie, Jana S. Burchfield, Joseph A. Hill. Pathological Ventricular Remodeling: Therapies: Part 2 of 2 // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128. – P. 1021-1030.
9. Murray P.J., Wynn T.A. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 723–737.
10. Fujii K., Nagai R. Contributions of cardiomyocyte-cardiac fibroblast-immune cell interactions in heart failure development // *Basic Res. Cardiol.* – 2013. - Vol. 108. – P. 357.
11. Fujii K., Wong J. Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophage // *Cardiovasc. Research* [Electronic resource] - doi:10.1093/cvr/cvu059.
12. Kzhyshkowska J., Workman G., Cardo'-Vila M. et al. Novel Function of Alternatively Activated Macrophages: Stabilin-1-Mediated Clearance of SPARC1 // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 5825-5832.
13. Passlick B., Flieger D., Ziegler-Heitbrock H.W. Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood // *Blood.* - 1989. – Vol. 74. – P. 2527–2534.

14. Tsutomu Yoshikawa, Yasunori Okada, Shigeo Koyasu et al. Remodeling Regulatory Role of Dendritic Cells in Postinfarction Healing and Left Ventricular // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1234-1245.
15. Feuerer M.1, Hill J.A., Mathis D., Benoist C. Foxp3+ regulatory T cells: differentiation, specification, subphenotypes // *Nat. Immunol.* - 2009 Jul. – Vol. 10(7). – P. 689-695 [Electronic resource] - doi: 10.1038/ni.1760.
16. Kraszula L., Jasińska A., Eusebio M. et al. Evaluation of the relationship between leptin, resistin, adiponectin and natural regulatory T cells in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Neurol. Neurochir. Pol.* // 2012 Jan-Feb. – Vol. 46(1). – P. 22-28.
17. Moraes-Vieira P.M., Bassi E.J., Araujo R.C., Câmara N.O. Leptin as a link between the immune system and kidney-related diseases: leading actor or just a coadjuvant? // *Obes. Rev.* - 2012 Aug. – Vol. 13(8). – P. 733-743 [Electronic resource] - doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.00997.x. Epub 2012 Apr 12. Review.
18. Iacobellis G.1., Assael F., Ribaud M.C. et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction // *Obes. Res.* - 2003 Feb. – Vol. 11(2). – P. 304-310.
19. Mookadam F.1., Moustafa S.E., Lester S.J., Warsame T. Subclinical atherosclerosis: evolving role of carotid intima-media thickness // *Prev. Cardiol.* - 2010 Fall. – Vol. 13(4). – P. 186-197 [Electronic resource] - doi: 10.1111/j.1751-7141.2010.00072.x.
20. Гусев Д.Е., Потиевский Б.Г., Райчевин Н., Сыркин А.Л. Маркеры воспаления при различных формах ишемической болезни сердца // *Кардиология*. - 2012. - № 4. - С. 4-8.
21. Bristow M.R. β -Adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // *Circulation*. - 2000. - Vol. 10. - P. 558-569.
22. Dzau V.J., Hirsch A.T. Emerging role of the tissue renin-angiotensin systems in congestive heart failure // *Eur. Heart J.* – 1990. – Vol. 11. – P. 65-71.
23. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? // *Сердечн. недостат.* – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 135-138.
24. Шилов А.М., Мельник М.В., Авшалумов А.Ш. Бета-адреноблокаторы III поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Леч. врач.* – 2010. – № 2. – С. 6-11.
25. Арболишвили Г.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. Вариабельность ритма сердца при хронической сердечной недостаточности и ее роль в прогнозе заболевания // *Кардиология*. - 2006. – Т. 46, № 12. - С. 4-11.

26. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления // Сердечн. недостат. – 2003. – Т. 4, № 5(21). – С. 256–260.
27. Бабов К.Д., Шумаков В.А., Братусь В.В. Особенности иммунологического статуса больных с различными формами ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 1995. – № 4. - С. 17–21.
28. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Болезни сердца. Руководство для врачей. - М. : Литтерра, 2006. - С. 1225-1242.
29. Duprez D.A., Cohn J.N. Identifying early cardiovascular disease to target candidates for treatment // J. Clin. Hypertens. – 2008. – Vol. 10. – P. 226-231.
30. Smith E.R., Kacker S.R., Raskin A. et al. Central propranolol and pindolol, but not atenolol nor metoprolol, inhibit sexual behavior in male rats // Physiol. Behav. – 1996. – Vol. 59. – P. 241–246.
31. Лопатин Ю.М. Симпатико-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции // Сердечн. недостат. – 2003. – № 2. – С. 105-106.
32. Свиридова Е.В., Щеголева Т.И., Бахова Л.К., Васильев И.М. Молекулярно-клеточные аспекты прогноза течения острого инфаркта миокарда // Кардиология. – 1993. – Т. 33, № 11. – С. 58-60.
33. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 432 с.
34. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Тер. архив. – 2001. – № 18. – С. 82–84.
35. Li M., Zheng C., Sato T. et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 120–124.
36. Zhang L., Zhang Z., Guo H., Wang Y. Na⁺/K⁺-ATPase-mediated signal transduction and Na⁺/K⁺-ATPase regulation // Fundam. Clin. Pharmacol. - 2008 Dec. – Vol. 22(6). - P. 615-621.
37. Mancina G., Romero J.C., Shepherd J.T. Continuous inhibition of renin release in dogs by vagally innervated receptors in the cardiopulmonary region // Circ. Res. – 1975. – Vol. 36. – P. 529–535.
38. Akutsu Y., Kaneko K., Kodama Y. et al. The Significance of cardiac sympathetic nervous system abnormality in the long-term prognosis of patients with a history of ventricular tachyarrhythmia // J. Nucl. Med. - 2009. – Vol. 50. - P. 61–67.
39. Olshansky B., Sabbah H.N., Hauptman P.J., Colucci W.S. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy // Circulation. - 2008. – Vol. 118(8). - P. 863-871.

40. Singh R.B., Kartik C., Otsuka K. et al. Brain-heart connection and the risk of heart attack // *Biomed. Pharmacother.* - 2002. – Vol. 56(2). - P. 257–265.
41. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. - М. : Медицина, 2003. – 160 с.
42. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. – М : Медицина. - 1987. – 192 с.
43. Macdougall D.A., Agarwal S.R., Stopford E.A. et al. 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(2). – P. 388-400.
44. Tuvia S., Moses A., Gulayev N. Beta-adrenergic agonists regulate cell membrane fluctuations of human erythrocytes // *J. Physiol.* - 1999. - Vol. 516, No. 3. - P. 781-792.
45. Гусева Е.П., Тихомирова И.А., Муравьев А.В., Волков Ю.Н. Влияние катехоламинов на степень агрегации и сорбционную способность эритроцитов при сердечной патологии // *Гемореология в микро- и макроциркуляции: мат. междун. конф.* - Ярославль, 2005. - 204 с.
46. Horga J.F., Gisbert J., De Agustin J.C. et al. A beta-2-adrenergic receptor activates adenylate-cyclase in human erythrocyte membranes at physiological calcium plasma concentration // *Blood Cell. Mol. Dis.* - 2000. - Vol. 3. - P. 223-228.
47. Bree F., Gault I., d’Athis P., Tillement J.P. Beta adrenoceptors of human red blood cells, determination of their subtypes // *Biochem. Pharmacol.* - 1984. - Vol. 33, No. 24. - P. 4045-4050.
48. Hines P.S., Zen Q., Burney S.N. et al. Novel epinephrine and cyclic cAMP -mediated action on BCAM/Lu dependent sickle (SS) RBC adhesion // *Blood.* - 2003. - Vol. 101, No. 8. - P. 3281-3287.
49. Shenolikar S., Weinman E.J. NHERF: targeting and trafficking membrane proteins. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2001. – Vol. 280(3). – P. F389-395.
50. Гилман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману : в 4 т.; пер. с англ. Т. 1. - М. : Практика, 2006. - 520 с.
51. Hong K.N. et al. Patient-specific characteristics determine success of surgical atrial fibrillation ablation in patients with persistent atrial fibrillation // *Heart Surg. Forum.* – 2007. – Vol. 10. – P. E468–472.
52. Капа 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.
53. Lorincz I. et al. Atrial fibrillation and the autonomous nervous system // *Orvosi Hetilap.* – 2008. - Vol. 149. – P. 2019–2028.

54. Oliveira M. et al. Acute vagal modulation of electrophysiology of the atrial and pulmonary veins increases vulnerability to atrial fibrillation // *Exper. Physiology*. – 2011. – Vol. 96, No. 2. – P. 125–133.
55. Szalay Z.A. et al. Predictors of failure to cure atrial fibrillation with the mini-maze operation // *J. Card. Surg.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1–6.
56. Cygankiewicz I., Zareba W. Heart rate variability // *Handb. Clin. Neurol.* – 2013. – Vol. 117. – P. 379–393.
57. Patel H.C., Rosen S.D., Lindsay A. et al. Targeting the autonomic nervous system: measuring autonomic function and novel devices for heart failure management // *Eur. Heart J.* – 2014 Jan. – Vol. 35(2). – P. 77–85.
58. Ji S.Y., Travin M.I. Radionuclide imaging of cardiac autonomic innervation // *J. Nucl. Cardiol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 655–666.
59. Nagamatsu H., Momose M., Kobayashi H. et al. Prognostic value of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine in patients with various heart diseases // *Ann. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 21. – P. 513–520.
60. Melo J.Q., Neves J., Adragao P. et al. When and how to report results of surgery on atrial fibrillation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1997. – Vol. 12. – P. 739–744.
61. Способ отбора пациентов для хирургического лечения длительно персистирующей фибрилляции предсердий [Текст]: пат. 2486868 Рос. Федерация: МПК А61В 8/ Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А., Смышляев К.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – № 2012113221; заяв. 04.04.12; опубл. 10.07.13, Бюл. № 19. – 7 с. ил. 1
62. Polosova G.V., Oganov R.G., Koltunov I.E. et al. Monitoring of secondary prevention of coronary heart disease in Russia and Europe: results of an international multicenter study EUROASPIRE III // *Kardiologia*. – 2011. – No. 1. – P. 34–40.
63. Бузиашвили Ю.И., Ключников И.В., Мелконян А.М. и др. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция) // *Кардиология*. – 2002. – № 10. – С. 88–95.
64. Rolande D.M., Fantini J.P., Cardinalli A.N. et al. Prognostic determinants of patients with chronic systolic heart failure secondary to systemic arterial hypertension. – *Brazilian Arch. Cardiology*. – 2012. – No. 98(1). – P. 76–84.
65. Liu L., Eisen H.J. Epidemiology of heart failure and scope of the problem // *Cardiology Clinics*. – 2014. – No. 32(1). – P. 1–8 [Electronic resource] - doi: 10.1016/j.ccl.2013.09.009.

66. Iversen P.O., Woldbaek P.R., Toennesen T. et al. Apoptosis of hematopoietic progenitor cells and increased activation of the TNF α /Fas death pathway within the mouse bone marrow in congestive heart failure // *G. Eur. Heart J.* - 2001. – No. 22. – P. 391-397.
67. Mughal W., Dhingra R., Kirshenbaum L.A. Striking a balance: autophagy, apoptosis, and necrosis in a normal and failing heart // *Cur. Hypertens. Reports.* - 2012. – No. 14(6). – P. 540-547 [Electronic resource] - doi: 10.1007/s11906-012-0304-5.
68. Pangonyte D., Stalioraityte E., Ziuraitiene R. et al. Cardiomyocyte remodeling in ischemic heart disease // *Medicina (Kaunas).* - 2008. – Vol. 44. – P. 848-854.
69. Aharinejad S., Andrukhova O., Lucas T. et al. Programmed Cell Death in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy is Mediated by Suppression of the Apoptosis Inhibitor Apollon // *Ann. Thorac. Surg.* - 2008. – No. 86. -P. 109-114.
70. Kwak H.B. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart // *J. Exerc. Rehabil.* - 2013. – No. 9(2). – P. 212–219.
71. Gustafsson A.B., Gottlieb R.A. Bcl-2 family members and apoptosis, taken to heart // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* - 2007. – No. 292. – P. C45-C51.
72. Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Fas-рецептор и его роль при атопических заболеваниях // *Иммунология.* - 2001. – № 3. – С. 24–29.
73. Хлапов А.П., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В. и др. Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда // *Бюл. сиб. медицины.* - 2008. - № 3. – С. 33-37.
74. Angelini A., Maiolino G., La Canna G. et al. Relevance of apoptosis in influencing recovery of hibernating myocardium // *Eur. J. Heart Failure.* - 2007. – No. 9. – P. 377–383 [Electronic resource] - doi:10.1016/j.ejheart.2006.09.012
75. Залесский В.Н., Поливода С.Н. Апоптоз кардиомиоцитов, сердечная недостаточность и постинфарктное ремоделирование (проблемы и перспективы) // *Запорожский мед. журн.* - 2003. - № 5. – С. 55–58.
76. Lee Y., Gustafsson A.B. Role of apoptosis in cardiovascular disease // *Apoptosis.* - 2009. – No. 14(4). – P. 536-548. [Electronic resource] - doi:10.1007/s10495-008-0302-x.
77. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Вечерский Ю.Ю. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы // *Бюл. сиб. медицины.* - 2007. – № 4. – С. 71-79.
78. Sabbah H.N. Apoptotic cell death in heart failure // *Cardiovasc. Res.* - 2000. – No. 45. – P. 704-712.

79. Venkataraman K., Khurana S., Tai T.C. Oxidative stress in aging-matters of the heart and mind // *Int. J. Mol. Sci.* - 2013. – No. 14(9). – P. 17897–17925.
80. Atasoy P., Bozdogan O., Erekul S. et al. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium // *Gynecol. Oncology.* - 2003. – No. 91(2). – P. 309–317.
81. Stamatis A., John T.P., Michael G. et al. Growth hormone administration reduces circulating proinflammatory cytokines and soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. Heart J.* - 2002. – No. 144 (2). – P. 359–364.
82. Garg S., Narula J., Chandrashekhar Y. Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target // *J. Molec. Cell. Cardiology.* - 2005. – No. 38. – P. 73-79 [Electronic resource] - doi:10.1016/j.yjmcc.2004.11.006.
83. Макаров А.И., Салмаси Ж.М., Санина Н.П. Апоптоз и сердечная недостаточность // *Сердечн. недостат.* - 2003. - № 6. – С. 312-314.
84. Непомнящих Л.М. Регенераторно-пластическая недостаточность кардиомиоцитов при нарушении синтеза белка // – *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* - 2001. – № 1. – С. 11-21.
85. Сторжаков Г.И., Утешев Д.Б. Роль апоптоза в развитии атеросклероза, ишемии миокарда и сердечной недостаточности // *Сердечн. недостат.* - 2000. – № 4. – С. 131-134.
86. Терещенко С.Н., Бармотин Г.В., Соколовская А.А. и др. Апоптоз и иммунный статус больных острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью // *Успехи клинич. иммунол. и аллергол.* - 2000. - № 1. – С. 179-190.
87. Rodriguer M., Lucchesi B.R., Schaper J. Apoptosis in myocardial infarction // *Ann. Medicine.* - 2002. – No. 34. – P. 470–479.
88. Grzela T., Odak M., Jowak J., Malejczyk J. Induction of apoptosis by receptors for factors from the TNF family // *Postery Hig. Med. Sur.* - 1999. – No. 53(2). – P. 351-363.
89. Cai W., Devaux B., Schaper W. et al. The role of Fas/APO 1 and apoptosis in the development of human atherosclerotic lesions // *J. Atherosclerosis.* - 1997. – No. 131. – P. 177-186.
90. Sharov V.G., Sabbah H.N., Shimoyama H. et al. Evidence of cardiocyte apoptosis in myocardium of dogs with chronic heart failure // *Am. J. Pathol.* - 1996. – No. 148. – P. 141-149.
91. Sullivan A., Syed N., Gasco M. Polymorphism in wild-type p53 modulates response to chemotherapy in vitro and in vivo // *Oncogene.* - 2004. – No. 3. – P. 3328-3337.
92. Дзяк Г.В., Коваль Е.А., Каплан П.А. Гипергомоцистеинемия и целесообразность ее коррекции у больных ишемической болезнью сердца // *Международ. мед. журн.* - 2004. – № 1. – С. 14-15.

93. Ma S., Zhang H., Sun W. et al. Hyperhomocysteinemia induces cardiac injury by up-regulation of p53-dependent Noxa and Bax expression through the p53 DNA methylation in ApoE(-/-) mice // *Acta Biochim. Biophys. Sin.* - 2013. – No. 45(5). – P. 391-400.
94. Tiroch K., Koch W., Mehilli J. et al. P27 and P53 gene polymorphisms and restenosis following coronary implantation of drug-eluting stents // *Cardiology.* - 2009. – No. 112(4). – P. 263-269.
95. Pim D., Banks L. P53 polymorphic variants at codon 72 exert different effects on cell cycle progression // *Int. J. Cancer.* - 2004. – No. 108. – P. 196-199.
96. Patti G., Fossati C., Nusca A. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genetic polymorphism and late infarct-related coronary artery patency after thrombolysis // *J. Thromb. Thrombolysis.* - 2009. – No. 27(4). – P. 413-420.
97. Alioglu E., Turk U., Cam S. et al. Polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase, vascular endothelial growth factor, endothelial nitric oxide synthase, monocyte chemoattractant protein-1 and apolipoprotein E genes are not associated with carotid intima-media thickness // *Can. J. Cardiol.* - 2009. – No. 25(1). – P. 1-5.
98. Pieske B., Maier L., Bers D., Hasenfuss G. Ca²⁺ Handling and Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ Content in Isolated Failing and Nonfailing Human Myocardium // *Circ. Res.* - 1999. – Vol. 85. – P. 38-46.
99. Лунегова О.С., Керимкулова А.С., Турдакматова Н.Б. и др. Ассоциация полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы с инсулинорезистентностью у этнических киргизов // *Кардиология.* - 2011. - № 3. – С. 58-62.
100. Agoston-Coldea L., Mocan T., Gafosse M. et al. Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction // *Plasma Cardiology J.* - 2011. – Vol. 18(1). – P. 55-62.
101. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М. : Мир, 1993. – 347 с.
102. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Reaction of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // *An. Ind. Med.* – 1991. – Vol. 114. – P. 345-382.
103. Freedwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* - 1972. – Vol. 256. – P. 2835-2838.
104. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* - 2001. – Vol. 285. – P. 2285-2489.

105. Daniels L.B., Laughlin G.A., Sarno M.J. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A? Independently Predicts Incident Coronary Heart Disease (CHD) in an Apparently Healthy Older Population: The Rancho Bernardo Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. – Vol. 51. – P. 913-919.
106. Ravens U., Mahl C., Ohler A. et al. Mechanical restitution and recirculation fraction in cardiac myocytes and left ventricular muscle of adult rats // *Basic Res. Cardiol.* - 1996. – Vol. 91, No. 2 – P. 123-130.
107. Wu S.N., Shen A.Y., Hwang T.L. Analysis of mechanical restitution and post-rest potentiation in isolated rat atrium // *Chinese J. Physiol.* - 1996. – Vol. 39. – P. 23-29.
108. Thomas M., Kalita A., Labrecque S. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically // *Mol. Cell Biol.* - 1999. – No. 19(2). – P. 1092–1100.
109. Wang E. Regulation of apoptosis resistance and ontogeny of age-dependent diseases // *Exp. Gerontol.* - 1997. – Vol. 32(4-5). – P. 471-484.
110. Economou E., Farmakis D., Stefanadis C. Elevated circulating levels of the soluble form of Fas/APO-1, an important cofactor to the activation of apoptosis, in chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 1998. – Vol. 19. – P. 468-471.
111. Keyt B.A., Nguyen H.V., Berleau L.T. et al. Identification of vascular endothelial growth factor determinants for binding KDR and FLT-1 receptors. Generation of receptor-selective VEGF variants by site-directed mutagenesis // *J. Biol. Chem.* – 1996. - Vol. 271(10). – P. 5638-5646.
112. Соболева Е.В. Гомоцистеинемия и ремоделирование артерий у больных хроническими формами ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2007. – 25 с.
113. Schnabel R., Lackner K.J., Tupprecht H.J. et al. Glutathione Peroxidase-1 and homocysteine for cardiovascular risk prediction // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2005. – No. 45. – P. 1631–7163.
114. 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.
115. Judge D.P., Johnson N.M., Cirino A.L., Ho C.Y. Heart failure and genomics // *Am. Coll. Cardiol.* - 2007. – No. 49. – P. 1106-1107.
116. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease // *Am. Heart J.* - 2000. – No. 139. – P. S2-S8.
117. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Моисеев В.С. Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности // *Тер. архив.* - 2000. - № 4. – С. 75-77.
118. Pilbrow A.P., Palmer B.R., Frampton C.M. et al. Angiotensinogen M235 T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure // *Hypertension.* - 2007. – No. 49. – P. 322-327.

119. Bonafe M., Salvioli S., Barbi C. et al. The different apoptotic potential of the p53 codon 72 alleles increases with age and modulates in vivo ischaemia-induced cell death // *Cell Death Differ.* - 2004. – No. 11. – P. 962-973.
120. Dumont P., Leu J.I., Delia Pietra A.C. et al. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential // *J. Nat. Genet.* - 2003. – No. 33(3). – P. 357-365.
121. Isner J.M., Kearney M., Bortman S. et al. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis // *Circulation.* - 1995. – Vol. 91(11). – P. 2703-2711.
122. D'Agostini F., Fronza, G., Campomenosi P. et al. Cancer biomarkers in human atherosclerotic lesions: no evidence of p53 involvement // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 1995. – No. 4. – P. 111–115.
123. Lai W.K., Kan M.Y. Homocysteine-induced endothelial dysfunction // *Ann. Nutrition and Metabolism.* - 2015. – Vol. 67(1). – P. 1-12 [Electronic resource] - doi: 10.1159/000437098
124. Okuyan E., Uslu A., Cakar M.A. et al. Homocysteine levels in patients with heart failure with preserved ejection fraction // *Cardiology.* - 2010. – Vol. 117(1). – P. 21-27 [Electronic resource] - doi: 10.1159/000320106.
125. Lehnart S.E., Maier L.S., Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart // *Heart Fail. Rev.* - 2009. – No. 14. – P. 213-224.
126. Емельяничук Е.Ю., Анциферова Е.В., Чернова А.А. и др. Диагностика синдрома слабости синусового узла у детей // *Вестн. аритмологии.* - 2010. – № 32(61). – С. 6-14.
127. Heinzl 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.
128. Черняк Ю.И., Колесников С.И., Черняк Е.В. Цитохром P450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины : учебн. метод. пособие. – Иркутск : ИГУ, 2014. – 47 с.
129. Franzini-Armstrong C., Protasi F., Ramesh V. Shape, size, and distribution of Ca(2+) release units and couplons in skeletal and cardiac muscle // *J. Biophys.* - 1999. – No. 77. – P. 1528-1539.
130. Fontes-Carvalho R., Ladeiras-Lopes R., Bettencourt P. et al. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes // *Cardiovasc. Diabetol.* - 2015. – No. 14(1). – P. 4.
131. Argelia Medeiros-Domingo, Zahurul A. Bhuiyan, David J. Tester et al. The RYR2-Encoded Ryanodine Receptor/Calcium Release Channel in Patients Diagnosed Previously With Either Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia or Genotype Negative, Exercise-Induced Long QT Syndrome // *J. Am. Coll. Cardiology.* - 2009. – Vol. 54(22). – P. 2066-2074.

132. Miao Y., Zhang W., Zhong Y. et al. Diastolic function of the right ventricle is impaired in experimental type 2 diabetic rat models // *J. Med. Sci.* - 2014. – No. 44(3). – P. 448-453.
133. Ran Y., Chen J., Li N. et al. Common RuR2 variants associate with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in chronic heart failure // *Clin. Sci. (Lond.)*. - 2010. – Vol. 119. – P. 215-223.
134. Fill M., Copello J. Ryanodine receptor calcium release channels // *Physiol. Rev.* - 2002. – Vol. 82. – P. 893–922.
135. Liu N., Ruan Y., Priori S. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 2008. – Vol. 51. – P. 23–30.
136. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца // *Анн. аритмологии*. - 2014. – № 3. – С. 277-284.
137. Refaat M.M., Aouizerat B.E., Pullinger C.R. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease // *Heart Rhythm*. - 2014. – № 11. – P. 646-652.
138. Gussak I., Antzelevitch C. Electrical diseases of the heart. Genetics, mechanisms, treatment, prevention // Springer-Verlag London, 2008. – P. 461-654, 705-719.
139. Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства / ред. В.И. Ганюков, А.В. Протопопов. – Новосибирск : «АРЕАЛ», 2014. – 252 с.
140. Торшин И.Ю., Громова О.А. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Часть 1. Ассоциативные исследования и патофизиология сосудистых заболеваний // *Трудный пациент*. - 2008. - № 2. – С. 15-18.
141. Hudson M.P., Armstrong P.W., Ruzyllo W. et al. Effects of selective matrix metalloproteinase inhibitor (PG-116800) to prevent ventricular remodeling after myocardial infarction: Results of the PREMIER (Prevention of Myocardial Infarction Early Remodeling) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. – Vol. 48. – P. 15-20.
142. Dandona P., Ghanim H., Brooks D. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease // *J. Hypertens.* - 2007. – Vol. 25(4). – P. 731-741.
143. Korf-Klingebiel M., Kempf T., Schlüter K.D. et al. Conditional transgenic expression of fibroblast growth factor 9 in the adult mouse heart reduces heart failure mortality after myocardial infarction // *Circulation*. - 2011. – Vol. 123. – P. 504-514.
144. Del Ry S., Morales M.A., Scali M.C. et al. Effect of concomitant oral chronic dipyridamole therapy on inflammatory cytokines in heart failure patients // *Clin. Lab.* - 2013. – Vol. 59(7-8). – P. 843-849.
145. Pöling J., Gajawada P., Richter M. et al. Therapeutic targeting of the oncostatin M receptor- β prevents inflammatory heart failure // *Basic Res. Cardiol.* - 2014. – Vol. 109(1). – P. 396.

146. Yang B., Ye D., Wang Y. Caspase-3 as a therapeutic target for heart failure // *Expert Opin. Ther. Targets.* - 2013. – Vol. 17(3). – P. 255-263.
147. Maier L.S., Barkhausen P., Weisser J. et al. Ca(2+) handling in isolated human atrial myocardium // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2000. – Vol. 279(3). – P. 952-958.
148. Pieske B., Sütterlin M., Schmidt-Schweda S. et al. Diminished post-rest potentiation of contractile force in human dilated cardiomyopathy. Functional evidence for alterations in intracellular Ca²⁺ handling // *J. Clin. Invest.* - 1996. – Vol. 98(3). – P. 764-776.
149. Henson R.E., Song S.K., Pastorek J.S. et al. Left ventricular torsion is equal in mice and humans // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2000. - Vol. 278. - P. 1117-1123.
150. Opdahl A., Helle-Valle T., Remme E.W. et al. Apical rotation by Speckle Tracking echocardiography: a simplified bedside index of left ventricular twist // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2008. - Vol. 21. - P. 1121-1128.
151. Torrent-Guasp F., Buckberg G.D., Clemente C. et al. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart // *Thorac. Cardiovasc. Surgery.* - 2001. - Vol. 13(4). – No. 301. - P. 3198-3210.
152. Helle-Valle T., Crosby J., Edvardsen T. et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography // *Circulation.* – 2005. - Vol. 112. - P. 3149-3156.
153. Beladan C.C., Calin A., Rosca M. et al. Left ventricular twist dynamics: principles and applications // *Heart.* - 2014. - Vol. 100. - P. 731-740.
154. Mestroni L., Maisch B., McKenna W.J. et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy // *Eur. Heart. J.* - 1999. - Vol. 20. - P. 93-102.
155. Павлюкова Е.Н., Карпов Р.С. Деформация, ротация и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией // *Тер. архив.* - 2012. - № 9. - С. 11-16.
156. Павлюкова Е.Н., Трубина Е.В., Карпов Р.С. Ротация, скручивание и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической и дилатационной кардиомиопатией // *Ультразвук. и функцион. диагностика.* – 2013. – № 1. – С. 44-53.
157. Карпов Р.С., Павлюкова Е.Н. Глобальная деформация, ротация и скручивание левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией // *Центр.-Азиат. Мед. Журн.* - 2012. - № 1. – С. 19-27.
158. Al-Naami G.H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children and adolescents // *Eur. J. Echocardiography.* - 2010. - Vol. 11. - P. 853-862.

159. Notomi Y., Srinath G., Shiota T. et al. Maturational and Adaptive Modulation of Left Ventricular Torsional Biomechanics: Doppler Tissue Imaging Observation from Infancy to Adulthood // *Circulation*. - 2006. - Vol. 113. - P. 2534-2541.
160. Yi Zhang, Qi-chang Zhou, Da-rong Pu, Lin Zou, Yi Tan. Differences in Left Ventricular Twist Related to Age: Speckle Tracking Echocardiographic Data for Healthy Volunteers from Neonate to Age 70 Years // *Echocardiogr*. - 2010. - Vol. 27. - P. 1205-1210.
161. Спирина Г.А. Некоторые особенности морфологии сердца плодов человека // *Междунар. журн. эксперимент. образования*. - 2010. - № 7. - С. 63-65.
162. Sengupta P.P., Tajik J., Chandrasekaran K. Twist mechanics of the Left Ventricle // *JACC: Cardiovasc. Imaging*. - 2008. - Vol. 1, No. 3. - P. 366-376.
163. Bansal M., Leano R.L., Marwick Th. H. Clinical assessment of left ventricular systolic torsion: effects of myocardial infarction and ischemia // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. - 2008. - Vol. 21, No. 8. - P. 887-894.
164. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. - 2009. - Vol. 22, No. 2. - P. 107-133.
165. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. - 2016. - Vol. 29. - P. 277-314.
166. Fuchs E., Muller M.F., Oswald H. et al. Cardiac rotation and relaxation in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail*. - 2004. - No. 6. - P. 715-722.
167. Matsumoto K., Tanaka H., Tatsumi K. et al. Left Ventricular Dyssynchrony Using Three-Dimensional Speckle-Tracking Imaging as a Determinant of Torsional Mechanics in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol*. - 2012. - Vol. 109. - P. 1197-1205.
168. Mornos C., Petrescu L., Cozma D. et al. The Influence of Left Bundle Branch-Block and Cardiac Dyssynchrony on 2D-strain Parameters in Patients with Heart Failure Complicating Ischemic Cardiomyopathy // *Rom. J. Intern. Med*. - 2011. - Vol. 49(3). - P. 179-188.
169. Bertini M., Sengupta P.P., Nucifora G. et al. Role of Left Ventricular Twist Mechanics in the Assessment of Cardiac Dyssynchrony in Heart Failure // *JACC*. - 2009. - Vol. 2(12). - P. 1425-1435.
170. Punske B.B., Taccardi B., Steadman B. et al. Effect of fiber orientation on propagation: electrical mapping of genetically altered mouse hearts // *J. Electrocardiol*. - 2005. - Vol. 38. - P. 40-44.

171. Sade L.E., Demir O., Atar I. et al. Effect of mechanical dyssynchrony and cardiac resynchronization therapy on left ventricular rotational mechanics // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. – P. 1163-1169.
172. Tibayan F.A., Lai D.T., Timek T.A. et al. Alterations in left ventricular torsion in tachycardia-induced dilated cardiomyopathy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 124. – P. 43-49.
173. Гиляревский С.Р. Современные подходы к диагностике и лечению эмболии легочной артерии: основные положения европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии. Часть I. Подходы к диагностике эмболии легочной артерии // *Сердце.* – 2009. – Т. 8(5). – С. 270-290.
174. Беленков Ю.Н., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность. – М : Ньюдиамед, 2009. – 374 с.
175. 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. – Vol. 29. – P. 2276–2315 [Electronic resource] - doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn310>.
176. Le Gal G., Righini M., Sanchez O. 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(6). – P. 963–966 [Electronic resource] - doi: 10.1160/TH06-03-0158.
177. 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(43). – P. 3033-3073 - doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
178. Бабак О.Я., Крахмалова Е.О. Новые подходы к изучению особенностей морфофункционального состояния правого желудочка сердца. Ремоделирование правого желудочка при тромбоэмболии легочной артерии и хронической постэмболической легочной гипертензии // *Журн. АМН України.* – 2008. - № 14(2). - С. 283–298.
179. Burgess M.I., Bright-Thomas R.J., Ray S.G. Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function // *Eur. J. Echocardiography.* – 2002. – Vol. 3(4). – P. 252–262 [Electronic resource] - doi: <http://dx.doi.org/10.1053/euje.2002.0172>.
180. Vonk M.C., Sanderb M.H., van den Hoogena F.H.J. 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(5). – P. 317–321 - doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euje.2006.06.002>.

181. Крахмалова Е.О. Хроническая постэмболическая лёгочная гипертензия: терапевтические аспекты. Особенности течения, диагностики и современные подходы к лечению // Серцева недостатність. – 2010. - № 1. – С. 45–61.

182. 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 [Electronic resource] - doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ejechocard/jep149>.

183. 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. – Vol. 63. – P. 16–24 [Electronic resource] - doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2013.08.016>.

184. 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(2). – P. 99–104 [Electronic resource] - doi: 10.4103/1817-1737.109822.

185. 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.

186. Неклюдова Г.В., Калманова Е.Н. Роль эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии // Болезни сердца и сосудов. – 2006. - № 2(2). – С. 1–18.

187. Ройтберг Г.Е., Сланикова И.Д., Варганова М.А., Мерзвяко Л.К. Возможности эхокардиографии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии // Ультразвук. и функц. диагностика. – 2009. - № 3. – С. 74–80.

188. Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Допплеровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда (лекция 1) // Ультразвук. и функц. диагностика. – 2011. - № 1. – С. 105–117.

189. Саидова М.А., Лоскутова А.С., Кобаль Е.А. Роль современных методов эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии // Кардиология. – 2014. - № 5. – С. 72-79.

190. Чучалин А.Г. Руководство по медицине. Диагностика и лечение / пер. с англ. под общ. ред. А.Г. Чучалина. - 2-е изд. - М.: Литерра, 2011. - С. 548–562. [

191. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. – Томск : STT, 2011. – 688 с.

192. Scanlon P.J., Faxon D.P., Audet A.M. et al. ACC/AHA Guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2345-2357.
193. Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А. и др. Определение концепции повышения эффективности отдалённых результатов радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» на основании опыта двухсот операций // *Вестн. аритмол.* – 2012. - № 69. – С. 5-11.
194. Nitta T., Ishii Y., Ogasawara H. et al. Initial experience with the radial incision approach for atrial fibrillation. // *Ann. Thorac. Surg.* - 1999.- Vol. 68. - P. 805-810.
195. Szalay Z.A., Skwara W., Pitscher H.-F. et al. Midterm results after mini-maze procedure // *Eur. J. Cardio Thorac. Surg.* - 1999. - Vol. 16. - P. 306-311.
196. Cox J.L., Boineau J.P., Schuessler R.B. et al. Electrophysiologic basis, surgical development, and clinical results of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation // *Advances in Cardiac Surgery*. - 1995. - Vol. 6. - P. 61-67.
197. Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А. и др. Пути оптимизации достижения трансмуральности повреждения миокарда предсердий при радиочастотном воздействии // *Вестн. аритмол.* – 2007. - № 48. – С. 15-21.
198. Ishii Y. Informed consent for the Maze Procedure for atrial fibrillation // *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. - 2014. - Vol. 15, No. 5. - P. 266-269.
199. Swanson D.K., Smith W.J., Ibrahim T. et al. Tissue temperature control and power the key to successful ablation // *Innovations*. - 2011. - Vol. 6, No. 4. - P. 276-282.
200. Nath S., Haines D.E. Biophysics and pathology of catheter energy delivery systems // *Prog. Cardiovasc. Dis.* - 1995. - Vol. 37. - P. 185-204.
201. Nath S., Lynch C. 3rd, Wayne J.G., Haines D.E. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation // *Circulation*. - 1993. - Vol. 88. - P. 1826-1831.
202. Chang D., Zhang S., Yang D. et al. Effect of epicardial fat pad ablation on acute atrial electrical remodeling and inducibility of atrial fibrillation // *Circulation J.* - 2010. - Vol. 74, No. 5. - P. 885–894.
203. Saliba W., Wazni O.M. Sinus rhythm restoration and treatment success: insight from recent clinical trials // *Clin. Cardiol.* - 2011. - Vol. 34. - P. 12–22.
204. Wenning C. et al. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation is associated with regional cardiac sympathetic denervation // *EJNMMI Res.* - 2013. - Vol. 3. - P. 81.
205. La Meir M., Gelsomino S., Luca F. et al. Minimally invasive thoracoscopic hybrid treatment of lone atrial fibrillation: early results of monopolar versus bipolar radiofrequency source // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surgery*. - 2012. - Vol. 1. - P. 1-6.

206. Способ достижения трансмуральности повреждения миокарда предсердий при лечении наджелудочковых аритмий и устройство для его осуществления [Текст]: пат. 2394522 Рос. Федерация: МПК А61В 18/12/ Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А., Беленкова Е.М.; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук ГУ НИИ кардиологии. – № 2008108609; заявл. 04.03.2008; опубл. 20.07.2010, Бюл. № 20. – 12 с. ил. 4.
207. Nath S., Whayne J. G., Kaul S. et al. Effects of radiofrequency catheter ablation on regional myocardial blood flow. Possible mechanism for late electrophysiological outcome // *Circulation*. - 1994. - Vol. 89. - P. 2667-2672.
208. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса // *Cons medicum*. – 2002. - № 3. - С. 112–114.
209. Buckberg G.D. Questions and answers about the STICH trial: a different perspective // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2005 Aug. – Vol. 130(2). – P. 245-249.
210. Cleland J.G., Swedberg K., Follath F. et al. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis // *Eur. Heart J.* - 2003 Mar. – Vol. 24(5). – P. 442-463.
211. Maisch B. Ventricular remodeling // *Cardiology*. - 1996. – Vol. 87, Suppl. 1. – P. 2-10.
212. Menicanti L., Di Donato M. The Dor procedure: what has changed after fifteen years of clinical practice? // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 124. – P. 886-890.
213. Yamaguchi A., Adachi H., Kawahito K. et al. Left ventricular reconstruction benefits patients with dilated ischemic cardiomyopathy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 456–461.
214. Yamaguchi H. et al. Characteristics of myocardial 18F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography in dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy // *Ann. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 14(1). – P. 33-38.
215. Athanasuleas C.L. et al. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to postinfarction ventricular dilation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. Vol. 44. – P. 1439-1445.
216. Popović Z., Mirić M., Nesković A.N. et al. Functional capacity late after partial left ventriculectomy: relation to ventricular geometry and performance // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* - 2001 Jan. – Vol. 19(1). – P. 61-67.
217. Лискова Ю.В., Саликова С.П., Стадников А.А. Особенности ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда левого желудочка крыс с экспериментальной сердечной

недостаточностью при введении периндоприла и мелатонина // Кардиология. - 2014. - Т. 54, № 9. - С. 52–56.

218. Mann D.L., Bristow M.R. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond // Circulation. - 2005 May 31. – Vol. 111(21). – P. 2837-2849.

219. Москалева Е.Ю., Северин С.Е. Возможные механизмы адаптации клетки к повреждениям, индуцирующим программированную гибель. Связь с > патологией // Пат. физиология и эксперимент. терапия. - 2006. - № 2. - С. 2-16.

220. Кравчун П.Г., Лапшина Л.А., Глебова О.В. Эндотелиальная функция и кардиогемодинамика в кластерах, разделенных по уровню эндотелина-1, при остром инфаркте миокарда и позднем постинфарктном периоде // Междунар. мед. журн. – 2012. - № 1. – С. 22-27.

221. Velazquez E.J., Pfeffer M.A. Acute heart failure complicating acute coronary syndromes: a deadly intersection // Circulation. - 2004 Feb 3. – Vol. 109(4). – P. 440-442.

222. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. – Томск : STT, 2011. – 688 с.

223. Momose M., Kondo C. Assessment of myocardial viability by FDG-PET // Rinsho Byori. - 2007. - Vol. 55. - P. 639-647. [

224. Dor V., Donato M, Civaia F. Postinfarction left ventricular remodeling: Magnetic resonance imaging for evaluation pathophysiology after reconstruction left ventricle // Thorac. Cardiovasc. Surgery - 2014. No. 3. - P. 14-27.

225. Tolosana J.M., Mont L., Stiges M. et al. Plasma tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1): an independent predictor of poor response to cardiac resynchronization therapy // Eur. J. Heart Fail. - 2010 May. – Vol. 12(5). – P. 492-498.

226. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У. Дисфункции миокарда и сердечная хирургия. Классификация, диагностика, хирургическое лечение. - М. : ГЭОТАР-МЕД, 2009. - 352 с.

227. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. - М. : Медицина, 1990. - 384 с.

228. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Колесникова Л.В. и др. Морфометрический и стереологический анализ миокарда. – Новосибирск : Полиграфкомбинат, 1984. - 159 с.

229. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor- β 1 in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia Immunology // Immunology. - 2006. - Vol. 118, No. 1. - P. 10-24.

230. Gordon K.J., Blobel G.C. Role of transforming growth factor- β superfamily signaling pathways in human disease // Biochim. Biophys. Acta. - 2008. - Vol. 1782, No. 4. - P. 197-228.

231. Marchenko A., Chernyavsky A., Efendiev V. et al. Results of coronary artery bypass grafting alone and combined with surgical ventricular reconstruction for ischemic heart failure // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* - 2011. - Vol. 13(1). - P. 46-51.
232. Vom Dahl J., Eitzman D.T., Al-Aouar Z.R. et al. Relation of regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization // *Circulation.* - 1994. - Vol. 90. - P. 2356–2365.
233. Candell-Riera J., Romero-Farina G., Aguadé-Bruix S. et al. Ischemic cardiomyopathy: a clinical nuclear cardiology perspective // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2009. - Vol. 62, No. 8. - P. 903-917.
234. Di Carli M.F., Asgarzadie F., Schelbert H.R. et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy // *J. Circulation.* - 1995. - Vol. 15, No. 12. - P. 3436-3444.
235. Hambye A.S., Dobbeleir, A.A., Vervaet A.M. et al. BMIPP imaging to improve the value of sestamibi scintigraphy for predicting functional outcome in severe chronic ischemic left ventricular dysfunction // *J. Nucl. Med.* - 1999. - Vol. 40, No. 9. - P. 1468-1476.
236. Raman S.V., Simonetti O.P. The CMR examination in heart failure // *Heart Fail. Clin.* - 2009. - Vol. 5(3). - P. 283-300.
237. Schwitter J., Arai A.E. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance // *Eur. Heart J.* - 2011. - Vol. 32(7). - P. 799-809.
238. Buckberg G., Athanasuleas C., Conte J. Surgical ventricular restoration for the treatment of heart failure // *Nat. Rev. Cardiol.* - 2012 Dec. - Vol. 9(12). - P. 703-716.
239. Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A. et al. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction // *N. Engl. J. Med.* - 2011. - Vol. 364. - P. 1607–1616.
240. Gemici B., Tan R., Ongut G., Izgut-Uysal V.N. Expressions of Inducible Nitric Oxide Synthase and Cyclooxygenase-2 in Gastric Ischemia-Reperfusion: Role of Angiotensin II // *J. Surgic. Research.* - 2010. - Vol. 161. - P. 126–133.
241. Esper R.J., Nordaby R.A., Vilariño J.O. et al. Review Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal // *Cardiovasc. Diabetology.* - 2006. - No. 5. - P. 4-22.
242. Kisanuki Y.Y., Emoto N., Ohuchi T. et al. Low blood pressure in endothelial cell-specific endothelin 1 knockout mice // *Hypertension.* - 2010. - Vol. 56. - P. 121–128.
243. Rodriguez-Pascual F., Busnadiego O., Lagares D., Lamas S. Role of endothelin in the cardiovascular system // *Pharmacol. Res.* - 2011. - Vol. 63. - P. 463–472.
244. Kolettis T.M., Barton M., Langleben D., Matsumura Y. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction // *Cardiol. Rev.* - 2013 Sep-Oct. - Vol. 21(5). - P. 249-256.

245. Dorman B.H., Kratz J.M., Multani M.M. et al. A prospective, randomized study of endothelin and postoperative recovery in off-pump versus conventional coronary artery bypass surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2004 Feb. – Vol. 18(1). – P. 25-29.
246. Cuculi F., Lim C.C., van Gaal W. et al. Systemic levels of endothelin correlate with systemic inflammation and not with myocardial injury or left ventricular ejection fraction in patients undergoing percutaneous coronary intervention and on-pump coronary artery bypass grafting // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* - 2011 Dec. – Vol. 13(6). – P. 585-589.
247. Rodriguez-Pascual F., Busnadiego O., Lagares D., Lamas S. Role of endothelin in the cardiovascular system // *Pharmacol. Res.* – 2011. – Vol. 63. – P. 463–472.
248. Hedman A., Larsson P.T., Alam M. et al. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? // *Int. J. Cardiol.* - 2007 Aug 9. – Vol. 120(1). – P. 108-114.
249. Kedzierski R.M., Yanagisawa M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2001. – Vol. 41. – P. 851–876.
250. Wagner A., Domanovits H., Holzer M. et al. Plasma endothelin in patients with acute aortic disease // *Resuscitation.* – 2002. – Vol. 53. – P. 71–76.
251. Мандель И.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Желудочно-кишечные кровотечения в кардиохирургии при эндотелиальной дисфункции // *Клинич. медицина: научно-практич. журн.* - 2014. - Т. 92, № 3. - С. 63-68.
252. Miles A.M., Wink D.A., Cook J.C., Grisham M.B. Determination of nitric oxide using fluorescence spectroscopy // *Methods Enzymol.* – 1996. – Vol. 268. – P. 105–120.
253. Whitworth J.R. et al. Pulmonary Vascular Complications in Asymptomatic Children with Portal Hypertension // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 2009. - Vol. 49(5). – P. 607–612.
254. Lanzarone E., Gelmini F., Fumero A. et al. Preservation of endothelium nitric oxide release during beating heart surgery with respect to continuous flow cardiopulmonary bypass // *Perfusion.* - 2010 Mar. – Vol. 25(2). – P. 57-64.
255. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией // *Кардиология.* – 2014. – Т. 54, № 10. – С. 4–12.
256. Farooq U., Ray S.G. 2014 Guideline for the Management of High Blood Pressure (Eighth Joint National Committee): Take-Home Messages // *Med. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 99, No. 4. – P. 733–738.

257. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 8–12.
258. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels- updated overview and meta-analyses of randomized trials // J. Hypertens. – 2016. – Vol. 34, No. 4. – P. 613-622.
259. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // Circulation. – 2012. – Vol. 125, No. 13. – P. 1635–1642.
260. Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки // Мед. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
261. Bluemke D.A., Kronmal R.A., Lima J.A. et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, No. 25. – P. 2148–2155.
262. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. и др. Первичная профилактика инсульта // Качество жизни. Медицина. – 2006. – № 2. – С. 72–77.
263. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics - 2016 Update: A Report from the American Heart Association // Circulation. – 2016. – Vol. 133, No. 4. – P. 447–454.
264. Sabayan B., van der Grond J., Westendorp R.G. et al. Cerebral blood flow and mortality in old age A 12-year follow-up study // Neurology. – 2013. – Vol. 81, No. 22. – P. 1922–1929.
265. Lee L.K., Giannopoulos S., Marshall R.S. Cerebrovascular reactivity and cerebral autoregulation in normal subjects // J. Neurol. Sci. – 2009. – Vol. 285, No. 1-2. – P. 191–194.
266. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Consilium medicum. – 2007. – № 8. – С. 72-79.
267. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Комплексное лечение хронических сосудистых заболеваний головного мозга (дисциркуляторных энцефалопатий) // Неврология и ревматология. – 2011. – № 1. – С. 263-264.
268. Звартау Н.Э., Конради А.О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии // Артер. гипертензия. – 2015. – Т 21, № 5. – С. 451–458.
269. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J. et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension // Kidney Int. – 2015. – Vol. 88, No. 3. – P. 622–632.

270. Jung O., Gechter J.L., Wunder C. et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, No. 4. – P. 766–774.
271. Руденко Б.А., Шаноян А.С., Ахадова А.Ш. и др. Симпатическая денервация почечных артерий: рандомизированные исследования и реальная клиническая практика // *Артер. гипертензия.* – 2015. – Т. 21, № 5. – С. 459–467.
272. Ewen S., Meyer M.R., Cremers B. et al. Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 104, No. 12. – P. 1097–1105.
273. Kaździela J., Prejbisz A., Kostka-Jeziorny K. et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure and glycemic control in patients with true resistant hypertension: results of Polish Renal Denervation Registry (RDN-POL Registry) [Electronic resource] // *Kardiol. Pol.* – 2016. – URL: <https://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/view/10311>.
274. Shen M.J., Zipes D.P. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, No. 6. – P. 1004–1021.
275. Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Рубанова Н.С. Вазоренальная артериальная гипертензия в условиях денервации почек // *Артер. гипертензия.* – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 552–558.
276. Lu J., Ling Z., Chen W. et al. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1 // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – Vol. 15, No. 4. – P. 532–539.
277. Schirmer S.H., Sayed M.M., Reil J.C. et al. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation: effects beyond blood pressure and heart rate reduction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, No. 18. – P. 1916–1923.
278. Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В. и др. Влияние транскатетерной денервации почечных артерий на уровень артериального давления и структурные изменения головного мозга у пациентов с резистентной артериальной гипертензией // *Артер. гипертензия.* – 2013 – Т. 19(3). – С. 73-76.
279. Czosnyka M., Brady K., Reinhard M. et al. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links // *Neurocrit Care.* – 2009. – Vol. 10. – P. 373–386.
280. Конради А.О. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2003. – 31 с.
281. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19, No. 7. – P. 1550–1558.

282. Cioffi G., Mureddu G.F., Stefenelli C., de Simone G. Relationship between left ventricular geometry and left atrial size and function in patients with systemic hypertension // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22, No. 8. – P. 1589–1596.
283. Simone G. Concentric or eccentric hypertrophy: how clinically relevant is the difference? // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – P. 714–715.
284. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G. et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension // *Circulation.* – 2003 – Vol. 108 – P. 3097–3101.
285. Mahfoud F., Urban D., Teller D. et al. Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, No. 33. – P. 2224–2231.
286. Jiang W., Tan L., Guo Y. et al. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms // *Acta Cir. Bras.* – 2012. – Vol. 27, No. 11. – P. 815–820.
287. Ripp T.M., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E. et al. Predictors of Renal Denervation Efficacy in the Treatment of Resistant Hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2015. – Vol. 17, No. 12. – P. 90-94.
288. Patel H.C., Rosen S.D., Hayward C. et al. Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18, No. 6. – P. 703–712.
289. Brandt M.C., Mahfoud F., Reda S. et al. Renal Sympathetic Denervation Reduces Left Ventricular Hypertrophy and Improves Cardiac Function in Patients With Resistant Hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 901–909.
290. Schmidtke K., Hull M. Cerebral small vessel disease: how does it progress? // *Neurol. Sciences.* – 2005. – Vol. 229-230. - P. 13-20.
291. Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Трусова Н.А., Левин О.С. Нейровизуализационные маркёры церебральной микроангиопатии по данным магнитно-резонансной томографии // *Russian electronic journal of radiology.* – 2014 – Т. 4(1). – С. 25-33.
292. Смоленская О.Г., Комельских К.А. Структурные изменения головного мозга и значение церебропротекции при лечении артериальной гипертензии // *Кардиология.* – 2008. – № 4. – С. 38-41.
293. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А. Лечение артериальной гипертензии у больных старших возрастов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений // *Рос. кардиол. журнал.* – 2006. – Т. 5(61). – С. 82–87.
294. Бузиашвили Ю.И., Кокшенова И.В., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Голубев Е.П., Мацкеплишвили С.Т. Ишемическая митральная регургитация: механизмы развития и

прогрессирования. Актуальные вопросы лечебной тактики. - М. : НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН, 2014. - 196 с.

295. Fattouch K., Lancellotti P., Angelini G.D. Secondary Mitral Regurgitation. – London : Springer Verlag, 2015. - 206 p.

296. Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Zehr K.J. et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment // *Circulation*. - 2001. - Vol. 103, No. 13. - P. 1759–1764.

297. Lamas G.A., Mitchell G.F., Flaker G.C. et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement investigators // *Circulation*. - 1997. - Vol. 96, No. 3. - P. 827–833.

298. Lehmann K.G., Francis C.K., Dodge H.T. Mitral regurgitation in early myocardial infarction. Incidence, clinical detection, and prognostic implications. TIMI Study Group // *An. Intern. Med.* - 1992. - Vol. 117, No. 1. - P. 10-17.

299. Rossi A., Dini F.L., Faggiano P. et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure: a quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and nonischaemic dilated cardiomyopathy // *Heart*. - 2011. - Vol. 97, No. 20. - P. 1675–1680.

300. Burch G.E., De Pasquale N.P., Phillips J.H. Clinical manifestations of papillary muscle dysfunction // *Arch. Intern. Med.* - 1963. - Vol. 112. - P. 112–117.

301. Burch G.E., De Pasquale N.P., Phillips J.H. The syndrome of papillary muscle dysfunction // *Am. Heart J.* - 1968. - Vol. 75. - P. 399–415.

302. Hider C.F., Taylor D.E., Wade J.D. The effect of papillary muscle damage on atrioventricular valve function in the left heart // *Quarterly J. Experim. Physiology Cognate Med. Sciences*. - 1965. - Vol. 50, No. 1. - P. 15-22.

303. Matsuzaki M., Yonezawa F., Toma Y. et al. Experimental mitral regurgitation in ischemia-induced papillary muscle dysfunction // *J. Cardiology*. - 1988. - Vol. 18, Suppl. - P. 121-126.

304. Miller G.E. Jr, Kerth W.J., Gerbode F. Experimental papillary muscle infarction // *J. Thorac. Cardiovasc. Surger.* - 1968. - Vol. 56. - P. 611-616.

305. Tsakiris A.G., Rastelli G.C, Amorim D.S. et al. Effect of experimental papillary muscle damage on mitral valve closure in intact anesthetized dogs // *Mayo Clinic Proceedings*. - 1970. - Vol. 45. - P. 275-285.

306. Carpentier A., Starr A. Surgery of mitral valve and left atrium. – Paris, 1990. - P. 60.

307. Godley R.W., Wann L.S., Rogers E.W. Incomplete mitral leaflet closure in patients with papillary muscle dysfunction // *Circulation*. - 1981. - Vol. 63, No. 3. - P. 565-571.

308. Mittal A.K., Langston M. Jr., Cohn K.E. et al. Combined papillary muscle and left ventricular wall dysfunction as a cause of mitral regurgitation. An experimental study // *Circulation*. - 1971. - Vol. 44, No. 2. - P. 174–180.
309. Kaul S., Spotnitz W.D., Glasheen W.P., Touchstone D.A. Mechanism of ischemic mitral regurgitation. An experimental evaluation // *Circulation*. - 1991. - Vol. 84, No. 5. - P. 2167-2180.
310. Gorman J.H., Gorman R.C., Plappert T. et al. Infarct size and location determine development of mitral regurgitation in the sheep model // *J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*. - 1998. - Vol. 115, No. 3. - P. 615-622.
311. Ogawa S., Hubbard F.E., Mardelli T.J., Dreifus L.S. Cross-sectional echocardiographic spectrum of papillary muscle dysfunction // *Am. Heart J.* - 1979. - Vol. 97. - P. 312-321.
312. Otsuji Y., Levine R.A., Takeuchi M. et al. Mechanism of Ischemic Mitral Regurgitation // *J. Cardiovasc. Ultrasound*. - 2008. - Vol. 16, No. 1. - P. 1-8.
313. Voci P., Bilotta F., Caretta Q. et al. Papillary muscle perfusion pattern. Hypothesis for ischemic papillary muscle dysfunction // *Circulation*. - 1995. - Vol. 91, No. 6. - P. 1714-1718.
314. Komeda M., Glasson J.R., Bolger A.F. et al. Geometric determinants of ischemic mitral regurgitation // *Circulation*. - 1997. - Vol. 96, No. 4. – Suppl. II. - P. 128-133.
315. Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. - М. : Изд. дом Видар, 2012. - 88 с.
316. Константинов Б.А., Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю. Деформация миокарда и насосная функция сердца, 1-е изд. - М. : ООО «Фирма СТРОМ», 2006. - 304 с.
317. Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации в клинической практике / Учебное пособие. - СПб. : Изд-во «КультИнформПресс», 2015. - 28 с.
318. Павлюкова Е.Н., Карпов Р.С. Деформация, ротация и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией // *Тер. архив*. - 2012. - № 9. - С. 11-16.
319. Choi J.O., Cho S.W., Song Y.B. et al. Longitudinal 2D Strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall abnormality // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2009. - Vol. 10, No. 5. - P. 695-701.
320. Agricola E., Galderisi M., Oppizzi M. et al. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation // *Heart*. - 2004. - Vol. 90, No. 4. - P. 406–410.
321. Rosa I., Marini C., Stella S. et al. Mechanical dyssynchrony and deformation imaging in patients with functional mitral regurgitation // *World J. Cardiology*. - 2016. - Vol. 8, No. 2. - P. 146-162.

322. Moonen M., Lancellotti P., Zacharakis D., Pierard L. The Value of 2D Strain Imaging during Stress Testing // *Echocardiography*. - 2009. - Vol. 26, No. 3. - P. 307-314.
323. Carpentier A. Cardiac valve surgery – the “French correction”// *J. Thoracic Cardiovasc. Surgery*. - 1983. - Vol. 86, No. 3. - P. 323-337.
324. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur. Heart J. – Cardiovascular Imaging*. - 2015. - Vol. 16. - P. 233-271.
325. Lancellotti P., Moura L., Pierard L.A. et al. European Association of Echocardiography. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2010. - Vol. 11, No. 4. - P. 307-332.
326. Ashley P.A., Roldan C. *Mitral regurgitation. The ultimate echo guide*, 2nd ed. - Lippincott Williams&Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2012. - 346 p.
327. Reisner S.A., Lysyansky P., Agmon Y. et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2004. - Vol. 17, No. 6. - P. 630-633.
328. Uemura T., Otsuji Y., Nakashiki K. et al. Papillary muscle dysfunction attenuates ischemic mitral regurgitation in patients with localized basal inferior left ventricular remodeling: insights from tissue Doppler strain imaging // *J. Am. Coll. Cardiology*. - 2005. - Vol. 46, No. 1. - P. 113–119.
329. Dudzinski D.V., Hung J. Echocardiographic assessment of ischemic mitral Regurgitation // *Cardiovasc. Ultrasound*. - 2014. - Vol. 12. - P. 46-62.
330. Nappi F., Lusini M., Spadaccio C. et al. Papillary Muscle Approximation versus Restrictive Annuloplasty Alone for Severe Ischemic Mitral Regurgitaion // *J. Am. Coll. Cardiology*. - 2016. - Vol. 67, No. 20. - P. 2334-2346.
331. Raja S.G., Haider Z., Ahmad M. et al. Saphenous vein grafts: to use or not to use? // *Heart Lung Circ.* – 2004. – Vol. 13. – P. 403–409.
332. Athanasiou T., Aziz O., Skapinakis P. et al. Leg wound infection after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis comparing minimally invasive versus conventional vein harvesting // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76. – P. 2141–2146.
333. Krishnamoorthya B., Critchleyb W.R., Glover A.T. et al. A randomized study comparing three groups of vein harvesting methods for coronary artery bypass grafting: endoscopic harvest versus standard bridging and open techniques // *Interact. Cardiovasc. Thoracic Surg.* – 2012. – Vol. 15. – P. 224–228.

334. Aziz O., Athanasiou T., Panesar S.S. et al. Does Minimally Invasive Vein Harvesting Technique Affect the Quality of the Conduit for Coronary Revascularization? // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 80. – P. 2407–2414.
335. Rousou L.J., Taylor K.B., Lu X.J. et al. Saphenous Vein Conduits Harvested by Endoscopic Technique Exhibit Structural and Functional Damage // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87. – P. 62–70.
336. Lopes R.D., Hafley G.E., Allen K.B. et al. Endoscopic versus Open Vein-Graft Harvesting in Coronary-Artery Bypass Surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 235-244.
337. Black E.A., Guzik T.J., West N.E. et al. Minimally invasive saphenous vein harvesting: effects on endothelial and smooth muscle function // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 1503-1507.
338. Samano N., Geijer H., Liden M. et al. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency, after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery: A randomized trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015. – Vol. 4(150). – P. 889-890.
339. Samano N., Geijer H., Liden M. et al. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency, after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery: A randomized trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015. – Vol. 4(150). – P. 889-890.
340. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В. и др. Гипероксическое preconditionирование как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца // *Ангиология и сосуд. хирургия.* – 2011. -Т. 17, № 3. – С. 27-36.
341. Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. – Томск : STT, 2002. – 416 с.
342. Самородская И.В. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // *Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* - 2004. - Т. 5, № 11. - С. 359-362.
343. Фрейнд Г.Г., Данилова М.А., Байдина Т.В. Клинико-морфологическая характеристика атеросклероза сонных артерий // *Проблемы экспертизы в медицине.* - 2012. - Т. 12, № 3-4(47-48). - С. 26-29. [
344. Бобрикова Е.Э., Щербань Н.В., Ханеев В.Б., Шелковникова Т.А. Высокорастворимая контрастированная МРТ в оценке состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий: взаимосвязь с ишемическими повреждениями мозга // *Бюл. сиб. мед.* - 2012. - Т. 11, № S1. - С. 18-20.
345. Mofidi R., Crotty T.B., McCarthy P. et al. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease // *Br. J. Surg.* - 2001. – Vol. 88, No. 7. - P. 945-950.

346. Mofidi R., Powell T.I., Crotty T. et al. Angiogenesis in carotid atherosclerotic lesions is associated with timing of neurological events and presence of computed tomographic cerebral infarction in the ipsilateral cerebral hemisphere // *Ann. Vasc. Surg.* - 2008. - Vol. 22, No. 2. - P. 266-272.
347. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Роль и эффективность применения одномолярного гадолиний-содержащего контрастного средства для магнитно-резонансной ангиографии // *Мед. визуализация.* – 2007. - № 4. – С. 126-132.
348. Boekhorst B.C., Cramer M.J., Pasterkamp G. et al. Recent developments and new perspectives on imaging of atherosclerotic plaque: role of anatomical, cellular and molecular MRI part III // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – Vol. 26(4). – P. 447-457.
349. Тютин Л.А., Шимановский Н.Л., Трофимова Т.Н. 15 лет клинического применения “Магневиста” – первого магнитно-резонансного контрастного средства // *Мед. визуализация.* – 2004. – № 3. – С. 125-131.
350. Pereira G.A., Peters J.A., Paz F.A. et al. Evaluation of [Ln(H₂cmp)(H₂O)] metal organic framework materials for potential application as magnetic resonance imaging contrast agents // *Inorg. Chem.* – 2010. – Vol. 49(6), – P. 2969-2974.
351. Сорокина К.Н. Нитроксильные радикалы как контрастные средства для магнитно-резонансной томографии : дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2006. – 161 с.
352. Овчаренко В.И., Фурсова Е.Ю., Сорокина К.Н. и др. // *Докл. АН.* – 2005. - Т. 403(2). – С. 171-175.
353. Chen J., Lanza G.M., Wickline S.A. Quantitative magnetic resonance fluorine imaging: today and tomorrow // *Nanomed. Nanobiotechnol.* – 2010. – Vol. 2, No. 4. – P. 431-440.
354. Wilens S.L. The comparative vascularity of cutaneous xanthomas and atheromatous plaques of arteries // *Am. J. Med. Sci.* - 1957. – Vol. 233, No. 1. - P. 4-9.
355. De Rotte A.A., Truijman M.T., van Dijk A.C. et al. Plaque components in symptomatic moderately stenosed carotid arteries related to cerebral infarcts: the plaque at RISK study // *Stroke.* - 2015. – Vol. 46, No. 2. - P. 568-571.
356. Naylor A.R., Schroeder T.V., Sillesen H. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic carotid disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2014. - Vol. 48, No. 6. - P. 633-640.
357. Ryu C.W., Jahng G.H., Shin H.S. Gadolinium enhancement of atherosclerotic plaque in the middle cerebral artery: relation to symptoms and degree of stenosis // *Am. J. Neuroradiol.* - 2014. – Vol. 35, No. 12. - P. 2306-2310.
358. Brinjikji W., Huston J. 3rd, Rabinstein A.A. et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability // *J. Neurosurg.* - 2016 Jan. – Vol. 124(1). – P. 27-42.

359. Глотов В.А. Искривление микрососудов и пластичность конфигурации микрососудистых сетей // Математ. морфология. - 1999. - Т. 3, № 2. - С. 94-104.
360. Тимина И.Е., Калинин Д.В., Чехоева О.А., Кармазановский Г.Г. Ультразвуковое исследование атеросклеротической бляшки в сонных артериях с использованием контрастного препарата – Мед. визуализация. - 2015. - № 1. - С. 126-132.
361. Усов В.Ю., Величко О.Б., Бородин О.Ю. и др. Оценка эндотелиальной проницаемости опухолей мозга методом динамической магнитно-резонансной томографии с контрастированием магневистом на низкопольном МР-томографе // Вестн. рентгенол. и радиол. - 2001. - № 3. - С. 22-29.
362. Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Лукьяненко П.И. и соавт. Возможности магнитно-резонансной томографии с парамагнитным усилением в проспективной оценке атеросклеротического процесса в динамике терапии аторвастатином на примере сонных артерий // Сиб. мед. журн. (Томск). - 2015. - Т. 30, №2. - С. 96-101.
363. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. - М. : Химия, 1998.
364. Pettersson H., Slone R.M., Spanier S. et al. Musculoskeletal tumors: T1 and T2 relaxation times // Radiology. – 1988. – Vol. 167(4). – P. 783-785.
365. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Хабриева Р.У. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
366. Лабораторные животные / под ред. Н.Н. Каркищенко. – М. : ВПК, 2003. – 138 с.
367. McRobbie D.W., Moore E.A., Graves M.J., Prince M. MRI – from picture to proton. – Cambridge University Press, Cambridge, 2004. – 359 p.
368. Carr D.H., Brown J., Bydder G.M. et al. Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MRI: Initial clinical experience in 20 patients // Am. J. Radiol. – 1984. – Vol. 143(2). – P. 215-224.
369. Шимановский Н.Л. Комментарий к статье В.Ю. Усова с соавт. “Доклиническое исследование Mn(II)-диэтиленetriаминпентаацетата в качестве парамагнитного контрастного препарата для магнитно-резонансной томографии” // Эксп. клин. фармакол. – 2007. – № 71(4). – С. 47-48.
370. Perazella M.A. Gadolinium-Contrast toxicity in patients with kidney disease: Nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis // Curr. Drug. Saf. – 2008. – Vol. 3(1). – P. 67-75.
371. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Применение Mn-диэтиленetriаминпентаацетата (ДТПА) для парамагнитного контрастирования при МРТ – результаты доклинических исследований и сравнения с Gd-ДТПА // Мед. визуализация. – 2008. – № 4. – С. 134-142.

372. Gallez B., Baudelet C., Adline J. et al. Accumulation of manganese in the brain of mice after intravenous injection of manganese-based contrast agents // *Chem. Res. Toxicol.* – 1997. – Vol. 10(4). – P. 360-363.
373. Mannami T., Konishi M., Baba S. et al. Prevalence of Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Lesions Detected by High-Resolution Ultrasonography and Its Relation to Cardiovascular Risk Factors in the General Population of a Japanese City. The Suita Study // *Stroke.* – 1997. – Vol. 28. – P. 518-525.
374. Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В. и соавт. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского Федерального Округа // *Системные гипертензии.* - 2013. - Т. 10, № 4. - С. 30-37.
375. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* – 2011, приложение 2. - № 10(6). – С. 1-64.
376. Johnsen S.H., Ellisiv B.M. Ultrasound imaging of carotid atherosclerosis in a normal population. The Tromso Study // *Norsk. Epidemiologi.* - 2009. – No. 19(1). - P. 17-28.
377. Fabris F., Zancocci M., Bo M. et al. Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects // *Stroke.* - 1994. – No. 25(6). - P. 1133-1140.
378. Willeit J., Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study // *Arterioscler. Thromb.* - 1993. – No. 13(5). - P. 661-668.
379. Gostomzyk J.G., Heller W.D., Gerhardt P. et al. B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg) // *Klin. Wochenschr.* - 1988. – Vol. 66, Suppl. 11. - P. 58-65.
380. Акимова Е.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний в открытой популяции Тюмени и социальный градиент // *Тер. архив.* – 2004. – Т. 76, № 10. – С. 94-96.
381. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и соавт. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // *Рос. кардиологич. журн.* - 2012. – Т. 97, № 5. - С. 6-11.
382. Kuo F., Gardener H., Dong C. et al. Traditional cardiovascular risk factors explain the minority of the variability in carotid plaque // *Stroke.* - 2012. - Vol. 43, No. 7. - P. 1755-1760.
383. Lanktree M.B., Hegele R.A., Schork N.J. et al. Extremes of unexplained variation as a phenotype: an efficient approach for genome-wide association studies of cardiovascular disease // *Circ. Cardiovasc. Genet.* - 2010. - Vol. 3, No. 2. - P. 215-221.

384. Lee Y.H., Cui L.H., Shin M.H. et al. Associations between carotid intima-media thickness, plaque and cardiovascular risk factors [Article in Korean] // J. Prev. Med. Public. Health. - 2006. - Vol. 39, No. 6. - P. 477-484.
385. Nash S.D., Cruickshanks K.J., Klein R. et al. Socioeconomic status and subclinical atherosclerosis in older adults // Prev. Med. - 2011. - Vol. 52. - P. 208-212.
386. Prati P., Vanuzzo D., Casaroli M. et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population // Stroke. - 1992. - Vol. 23, No. 12. - P. 1705-1711.
387. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // Eur. Heart J. - 2012. – Vol. 33(13). - P. 1635-1701.
388. Yang C., Sun Z., Li Y. et al. The correlation between serum lipid profile with carotid intima-media thickness and plaque // BMC Cardiovasc. Disord. - 2014. - Vol. 14. - P. 181.
389. Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. и соавт. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска // Системные гипертензии. - 2014. – Т. 11, № 4. - С. 37-42.
390. Гафаров В.В., Пак В.А, Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2-х десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. – Новосибирск, 2000. – 284 с.
391. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира // Проф. медицина. – 2013. – № 5. – С. 9-19.
392. Kramer C.K., Von Muhlen D., Gross J.L. et al. A prospective study of abdominal obesity and coronary artery calcium progression in older adults // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2009. - Vol. 94, No. 12. - P. 5039–5044.
393. Kuk J.L., Katzmarzyk P.T., Nichaman M.Z. et al. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men // Obesity (Silver Spring). - 2006. - Vol. 14, No. 2. - P. 336–341.
394. Spence J.D., Barnett P.A., Bulman D.E. et al. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis // Atherosclerosis. - 1999. - Vol. 144, No. 2. - P. 429-434.