

## АННОТАЦИЯ ПЛАНИРУЕМОЙ ТЕМЫ

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

**Научно-исследовательский институт кардиологии**

**Наименование темы:** Разработка и внедрение новых высокотехнологичных подходов к диагностике, персонализированной профилактике и терапии социально значимой кардиологической патологии

**Сроки выполнения:** 2015-2019 гг.

**Номер и дата гос. регистрации:** АААА-А17-117052310073-6 от 23.05.2017

**Номер в автоматизированной информационной системе ФАНО России:** 0550-2017-0009

**Шифр по институту:** 004/п

**Шифр проблемы и наименование приоритетного направления:**

Приоритетные направления развития науки, технологии и техники РФ: **4. Науки о жизни.**

Научная платформа в рамках «Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г», «Сердечно-сосудистые заболевания»

Критические технологии Российской Федерации: **4. Биомедицинские и ветеринарные технологии.**

**Характер темы:** поисковая, прикладная

**Патентоспособность:** охраноспособная

**Учреждение-исполнитель:** НИИ кардиологии

**Отделения-соисполнители:**

- атеросклероза и хронической ИБС,
- детской кардиологии,
- неотложной кардиологии,
- общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний,
- популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей,
- реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями,
- сердечной недостаточности,
- лаборатория радионуклидных методов исследования,
- рентгеновских и томографических методов диагностики,
- функциональной и лабораторной диагностики,
- филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр».

**Учреждения-соисполнители:**

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ

ФГБНУ «НИИ психического здоровья», г. Томск  
Руководитель темы: академик РАН Р.С. Карпов

Ответственный исполнитель: с.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н.  
А.А. Бощенко

**Исполнители:**

**НИИ кардиологии**

- |   |                  |
|---|------------------|
| — руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования, член-корр. РАН  | Ю.Б. Лишманов    |
| — руководитель отделения детской кардиологии, д.м.н.  | И.В. Плотникова  |
| — руководитель отделения неотложной кардиологии, д.м.н., проф.  | В.А. Марков      |
| — руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, д.м.н., проф.                       | А.А. Гарганеева  |
| — руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, д.м.н. | И.А. Трубачева   |
| — руководитель отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, д.м.н., проф.   | А.Н. Репин       |
| — руководитель отделения сердечной недостаточности, д.м.н., проф.   | А.Т. Тепляков    |
| — руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, д.м.н., проф.   | В.Ю. Усов        |
| — руководитель отдела функциональной и лабораторной диагностики, д.м.н., проф.  | А.А. Соколов     |
| — в.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н., проф.   | О.А. Кошельская  |
| — в.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н., проф.   | Е.Н. Павлюкова   |
| — с.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н.  | А.А. Бощенко     |
| — с.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н.  | О.Я. Васильцева  |
| — с.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н.  | А.В. Врублевский |
| — н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, к.м.н.  | О.А. Журавлева   |
| — н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, к.м.н.  | Т.Ю. Конько      |
| — н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, к.м.н.  | М.А. Кузьмичкина |
| — н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС  | И.В. Винницкая   |
| — аспирант отделения атеросклероза и хронической ИБС  | Н.Н. Гладких     |
| — аспирант отделения атеросклероза и хронической ИБС  | А.И. Унашева     |
| — в.н.с. отделения неотложной кардиологии, д.м.н., проф.  | И.В. Максимов    |
| — в.н.с. отделения неотложной кардиологии, д.м.н., проф.  | В.В. Рябов       |
| — в.н.с. отделения неотложной кардиологии, д.м.н.   | Е.В. Вышлов      |
| — ординатор отделения детской кардиологии   | Е.В. Якимова     |
| — с.н.с. отделения сердечной недостаточности, д.м.н.  | Е.В. Гракова     |
| — с.н.с. отделения сердечной недостаточности, к.м.н.  | А.В. Кузнецова   |
| — н.с. отделения сердечной недостаточности, к.м.н.  | Е.Ю. Пушникова   |
| — м.н.с. отделения сердечной недостаточности  | А.В. Андриянова  |

— с.н.с. отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, д.м.н.	С.А. Округин
— н.с. отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, к.м.н.	К.Н. Борель
— м.н.с. отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний	М.В. Шабанова
— аспирант отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний	Е.А. Кужелева
— аспирант отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний	О.В. Тукиш
— с.н.с. отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, к.м.н.	В.Н. Серебрякова
— с.н.с. отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, к.м.н.	В.С. Кавешников
— н.с. отделения реабилитации больных, к.м.н.	Е.О. Вершинина
— н.с. отделения реабилитации больных, к.м.н.	Т.Н. Сергиенко
— м.н.с. отделения реабилитации больных, к.м.н.	Т.С. Нонка
— в.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, д.м.н.	К.В. Завадовский
— лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии	А.В. Мочула
— н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, к.м.н.	А.Е. Сухарева
— н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, к.м.н.	Т.А. Шелковникова
— м.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики	Е.Э. Бобрикова
— врач кабинета МРТ	А.А. Шикун
— аспирант	А.С. Максимова
— в.н.с. отдела функциональной и лабораторной диагностики, к.м.н.	Т.Е. Сулова
— н.с. отдела функциональной и лабораторной диагностики, к.м.н.	И.В. Кологривова
— с.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, к.м.н.	Т.Р. Рябова
— н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, к.м.н.	М.В. Солдатенко
<b>филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»</b>	
— заведующий научным отделом инструментальных методов исследования (НОИМИ), д.м.н., проф.	В.А. Кузнецов
— заведующий научным отделом клинической кардиологии (НОКК), д.м.н., проф.	Л.И. Гапон

- заведующий лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ЛЭП ССЗ) НОИМИ, д.м.н.
- гл. н.с. отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности (АГ и КН) НОКК, д.м.н.
- с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.
- с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.
- с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики (ЛИД НОИМИ), д.м.н.
- с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.
- заведующий отделением нарушений ритма сердца (НРС) НОИМИ, д.м.н.
- с.н.с. ЛИД НОИМИ, д.м.н.
- с.н.с. АГ и КН НОКК, д.м.н.
- м.н.с. отд. АГ и КН НОКК, к.м.н.
- м.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.
- с.н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.м.н.
- н.с. отд. АГ и КН НОКК, к.м.н.
- м.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.
- н.с. отделения АГ и КН НОКК, к.м.н.
- Ученый секретарь, к.б.н.
- заведующий отделением неотложной кардиологии НОКК, к.м.н.
- н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.
- н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.
- с.н.с. отд. АГ и КН НОКК, к.м.н.
- н.с. отд. АГ и КН НОКК, к.м.н.
- м.н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.м.н.
- с.н.с. отделения НРС НОИМИ, к.м.н.
- н.с. отделения НРС НОИМИ, к.м.н.
- с.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.
- м.н.с. ЛИД НОИМИ
- м.н.с. отделения НРС НОИМИ
- м.н.с. отделения НРС НОИМИ
- н.с. отделения АГ и КН НОКК
- н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.
- м.н.с. отделения НРС НОИМИ

**Внешние соисполнители:**

- доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н.
- ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н.
- зав.кафедрой подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»

Е.В. Акимова

А.П. Васильев

И.А. Велижанина

А.М. Вершинина

Т.Н. Енина

Т.И. Петелина

А.Ю. Рычков

В.В. Годосийчук

Н.П. Шуркевич

К.С. Авдеева

Т.О. Виноградова

Е.И. Гакова

О.В. Евдокимова

Л.Г. Евлампиева

А.Ю. Жержова

Е.А. Мартынова

Н.А. Мусихина

О.Ю. Нохрина

Г.С. Пушкарев

Н.Ю. Савельева

Е.Н. Семухина

О.В. Сенаторова

В.Е. Харац

Н.Ю. Хорькова

Е.И. Ярославская

Е.Л. Александрович

О.Н. Качалкова

О.В. Колычева

Н.Н. Стрельцова

А.М. Солдатова

О.А. Хрущева

Е.Н. Березикова

С.Н. Шилов

Н.И. Тарасов

- МЗ РФ д.м.н., проф.
- ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, к.м.н. М.Н. Синькова
  - 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, д.м.н., проф. М.В. Колосова
  - в.н.с. отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, д.м.н. Г.Г. Симуткин
  - с.н.с. отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, к.м.н. Е.В. Лебедева

### **Актуальность**

В последнее десятилетие происходит активная интеграция российской медицины в общемировую с унифицированием и стандартизацией основных подходов к диагностике, лечению, реабилитации и профилактике наиболее значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это касается, в первую очередь, острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС), факторов риска атеросклероза и хронической сердечной недостаточности (ХСН) ишемического и неишемического генеза, с которыми сопряжены наиболее серьезные социально-экономические потери. Вместе с тем, в последние годы в связи с реформированием здравоохранения, медицинской науки и изменения миграционной политики государства произошло существенное изменение показателей демографии, распространенности атеросклероза и его факторов риска, ХСН и смертности от них, а также структуры и этапности оказания медицинской помощи. Кроме того, бурное развитие био- и нанотехнологий, медицинской электроники и фармацевтики приводит к постоянному появлению новых или усовершенствованию известных методов диагностики и лечения, место которых в существующих диагностических и лечебных иерархиях еще не определено. Все это требует внесения корректив в существующие стандарты оказания помощи. Однако для формирования стандартизированных подходов требуется четкое понимание целевых категорий больных, которым она оказывается, и врачей, которые будут пользоваться технологиями диагностики, лечения и профилактики, определение возможностей и ограничений используемых методов, разработка показаний и противопоказаний к их применению, а также накопление значительных выборок данных, достаточных для обобщения. Выполнение подобного рода работы возможно только в условиях крупных научных центров либо при проведении многоцентровых исследований. С другой стороны, стандартизированный подход, облегчая оказание медицинской помощи в общей сети, не всегда позволяет добиться удовлетворительных результатов у конкретного пациента, адекватно предотвратить развитие повторных сердечно-сосудистых событий, повлиять на качество жизни, что в конечном итоге формирует экономическую составляющую лечения и реабилитации одного больного и общих затрат на медицину. Все это определяет актуальность нашего исследования, посвященного разработке новых высокотехнологичных способов персонифицированной диагностики, первичной и вторичной профилактики и лечению социально значимой сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь, атеросклероза, а именно острых и хронических форм ИБС, факторов риска атеросклероза и ХСН ишемического и неишемического генеза в разных возрастных группах.

Главной задачей диагностического этапа при атеросклерозе является возможность выявления заболевания на доклиническом уровне, на этапе интрамурального формирования атеросклеротической бляшки. Поэтому усовершенствование визуализационных диагностических технологий, в первую очередь, томографических, которые позволяли бы обнаружить

изменения в стенке артерии до развития стенозирующего поражения и, соответственно, развития ишемии / повреждений в органах-мишенях, представляется чрезвычайно важной задачей. Кроме того, хорошо известно, что ключевым патогенетическим звеном развития коронарной недостаточности при атеросклеротическом поражении коронарного русла является нарушение равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями миокарда, обусловленное сужением просвета артерий. Это сопровождается локальным дефицитом коронарного кровотока, миокардиальным и перфузионным дефицитом в постстенотической зоне пораженной артерии и нарушением локальной сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) (Ueno Y. и соавт., 2002; Rigo F. и соавт., 2006, 2008; De Bruyne V. и соавт., 2012). Согласно классическому ишемическому каскаду, наиболее ранними критериями гемодинамически значимого стенозирования являются локальные нарушения перфузии миокарда, микроциркуляции и снижение коронарного резерва. Оценка функции коронарного русла приобретает особую актуальность при планировании интервенционного лечения и в спорных клинических ситуациях, в частности, при диссоциации клинических и ангиографических данных, умеренных стенозах (40-70%), сочетанных макрососудистых и микрососудистых изменениях и оценке прогноза (Boden W.E. et al., 2007; Cortigiani L. et al., 2007, 2010; Sicari R. et al., 2008, 2009; Миронов В.М. и соавт., 2012). До недавнего времени прямое изучение качественных и количественных характеристик кровотока в магистральных коронарных артериях и миокарде в покое и при стресс-тестах было возможно только с помощью инвазивной интракоронарной ультразвуковой доплерографии и флоуметрии (Braden G.A., 2006; Courtis J. и соавт., 2009). Последние усовершенствования компьютерных, электронных и инженерных технологий позволили рассматривать стандартную трансторакальную эхокардиографию и сцинтиграфию миокарда на гамма-камере с CZT детекторами как неинвазивные методы, потенциально пригодные для многократной оценки коронарной и миокардиальной гемодинамики и способные конкурировать с инвазивными интракоронарными методиками (Youn H.J., 2004). В связи с этим, в настоящее время особую актуальность приобретает разработка количественных критериев ранней диагностики коронарных стенозов и оценки функциональной значимости поражения, базирующихся на изучении коронарного и миокардиального кровотока и резерва.

Ранее выполненные инвазивные исследования и работы, проведенные с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), показали, что важной мерой сократимости желудочков, в частности левого, может служить деформация миокарда (Sandstede J.J.W. et al., 2002; Buchalter M.V. et al., 1990). Соответственно, локальные изменения деформационных свойств ЛЖ в покое и при нагрузке могут претендовать на роль маркеров ишемизированного и жизнеспособного миокарда, а изменения параметров глобальной деформации служить ранним признаком развития ХСН. В последние годы широко используемый неинвазивный метод диагностики - трансторакальная эхокардиография, - была дополнена технологиями трехмерной реконструкции (3D) левого желудочка (ЛЖ) и постпроцессинговой оценки деформации миокарда с помощью режима отслеживания пятна (Speckle Tracking Imaging-2D Strain, 4D Strain). Их использование предоставило возможность детального неинвазивного, недорогого изучения деформационных свойств ЛЖ, включая оценку продольной, радиальной деформации миокарда на базальном, среднем и апикальном уровнях, скручивания и поворота желудочка по оси (Amundsen V.H. et al., 2006; Leitman M. et al., 2004) и позволило установить, что нарушения ротационной и скручивающей функции ЛЖ в состоянии покоя могут служить более чувствительными признаком нарушения локальной и глобальной сократимости, чем визуальная оценка кинеза и фракция выброса ЛЖ (Amundsen V.H., 2004, Buchalter M.V. et al., 1994; Kroeker C.A. et al., 1995; Moon M.R. et al., 1994; Hansen D.E. et al., 1991). Особенно актуально использование подобных неинвазивных технологий при подозрении на повреждение миокарда и ХСН у детей, особенно младшего возраста, которые не всегда могут даже предъявить жалобы и у которых сложно применить другие стандартные методы диагностики, в частности, нагрузочное тестирование. Вместе с тем, в настоящее время сведения о процессах становления деформационных свойств ЛЖ в процессе онтогенеза у детей практически от-

существуют, кроме отрывочных данных, свидетельствующих о существенных отличиях базальной ротации и скручивания ЛЖ в покое и при физической нагрузке в этой группе по сравнению с показателями взрослых лиц. Это требует разработки нормативных значений показателей деформации у детей и подростков, оценки динамики деформационных свойств по мере взросления и только потом формирования критериев нарушений глобальной и региональной деформации при разных патологических процессах. Помимо этого, возможность многократного динамического изучения структурно-функциональных изменений камер сердца с учетом их деформационных свойств открывает новые перспективы при изучении процессов ремоделирования после острого инфаркта миокарда (ИМ), выявления ранних предикторов неблагоприятного прогноза жизни и формирования ХСН.

Более существенная доказательная база по возможностям применения новых ультразвуковых технологий для оценки деформации миокарда была получена при дополнении ими стандартного стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ) с дипиридамолом и добутамином, которое само по себе является уникальным неинвазивным методом диагностики ишемизированного и жизнеспособного миокарда. Использование технологии 2D Strain и трехмерной реконструкции ЛЖ во время фармакологической стресс-ЭхоКГ позволяло дополнительно повысить чувствительность и специфичность метода при выявлении гемодинамически значимых коронарных стенозов (Ahmad M. et al., 2001; Lang R. et al., 2012; Matsumura Y. et al., 2005; Pratali L. et al., 2010). Согласно совместному консенсусу европейского и американского обществ по эхокардиографии (EAE/ASE), на сегодняшний день 3D стресс-ЭхоКГ рассматривается как перспективный метод для последующего использования в клинической практике. Однако широкое внедрение метода пока ограничено отсутствием четких диагностических критериев коронарной недостаточности, жизнеспособного миокарда и эффективности проводимой медикаментозной и немедикаментозной терапии, что определяет актуальность продолжения исследований в этих направлениях.

Высокая технологичность, доступность, безопасность и универсальность стресс-ЭхоКГ позволяет широко использовать его в сложных диагностических ситуациях, выходящих за пределы оценки ишемии и гибернации, в частности, при функционально пограничной клапанной патологии, ассоциированной с атеросклерозом, ишемическим и неишемическим ремоделированием ЛЖ (McMurray JJ, 2012; Bhattacharyya S, 2013; Chenzbraun A., 2014; Picano E, 2014). Тем не менее, в недавних исследованиях было показано, что в странах Европы, и, особенно, в России, стресс-ЭхоКГ все еще недостаточно используется для оценки тяжести пороков аортального и митрального клапанов (Maréchaux S., 2008, Bhattacharyya S, Chehab O, 2014). Основными причинами низкой востребованности являются низкая информированность врачей о возможностях и преимуществах метода, небольшой опыт проведения подобных тестов, стереотип оценки функции клапанов только в покое. Хотя в рекомендациях профессиональных сообществ (ASE 2007, EAE/ESC 2008, ACC/AHA 2008, ESC/EACTS 2012, ESC 2012, AHA/ACC 2014) выделены отдельные показания к проведению нагрузочных тестов у больных с клапанной патологией сердца, они не имеют адекватной доказательной базы в виде достаточно крупных или многоцентровых рандомизированных исследований (Pellikka P.A. et al., 2007; Sicari R. et al., 2008; Bonow R.O et al., 2008; Vahanian A. et al., 2012; McMurray J.J. et al., 2012; Nishimura R.A. et al., 2014). Не накоплен опыт проведения стресс-ЭхоКГ в рутинной практике, не доказана эффективность новых эхокардиографических маркеров, основанных на оценке деформации миокарда, не сформированы критерии выделения больных с гемодинамически значимым поражением, что определяет актуальность продолжения исследований.

Наиболее клинически и прогностически тяжелой острой формой ИБС, сопровождающейся высокой летальностью и инвалидизацией, остается острый инфаркт миокарда (ИМ). В последние годы у этой группы больных уже были достигнуты определенные достижения: разработаны маркеры ранней диагностики, отработана тактика ведения на догоспитальном, госпитальном этапах, способы тромболитической терапии и ранней реваскуляризации миокарда с помощью эндоваскулярных вмешательств. Однако существенным ограничивающим

фактором эффективного внедрения этих технологий в практическое здравоохранение служит отсутствие отечественных тестов ранней диагностики, препаратов для тромболитической терапии и высокая стоимость закупаемых за рубежом компонентов. Это привело к наметившейся в последнее время новой тенденции в виде увеличения смертности от острого ИМ, преимущественно за счет лиц трудоспособного возраста. В связи с этим остро стоит вопрос разработки отечественных диагностических и лечебных препаратов и импортозамещения. Кроме того, требуется дальнейшая оптимизация подходов к лечению больных острым ИМ с факторами риска и заболеваниями, существенно ухудшающими прогноз, в частности сахарным диабетом (СД).

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

Одними из наименее изученных проблем у больных с атеросклерозом и его факторами риска остаются патофизиологические механизмы нарушений биомеханических свойств артериальной стенки и артериальной ригидности, и, особенно, их клинические последствия. До настоящего времени не существует четких представлений, в какой степени ригидность артериальной стенки и сопутствующий ей механический стресс могут предрасполагать к развитию локального и диффузного атеросклероза, способствовать нарушению внутриорганного кровотока и разрыву атеросклеротических бляшек. Отсутствуют сведения о потенциальных предикторах ускоренного развития артериальной ригидности, способах его медикаментозной коррекции и маркерах, позволяющих разграничить изменения сосудистой стенки, развивающиеся вследствие атеросклероза и артериосклероза, что чрезвычайно важно в условиях широкого распространения коморбидности и наличия при атеросклерозе таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ) и СД. Ранее были получены отдельные данные о том, что развитие непротеинурической хронической болезни почек (ХБП) при СД 2 типа тесно взаимосвязано с прогрессированием артериальной ригидности, хотя клиническая значимость этого факта у пациентов с АГ, СД 2 и ХБП остается неизученной. В наших предшествующих исследованиях было установлено, что ряд схем длительной липидснижающей терапии уже в короткие сроки может индуцировать существенный рост локальной и регионарной артериальной ригидности. Мы получили также предварительные данные о существовании потенциальных предикторов прогрессии артериальной ригидности на фоне терапии статинами, что требует дальнейшего изучения. Нет сведений о возможности воздействия на артериальную ригидность с помощью разных схем комбинированной антигипертензивной терапии и критериях ее эффективности. Это объясняет наш интерес к продолжению исследований в этом направлении.

В последние годы значительно возросло число больных атеросклерозом, подвергнутых различным видам чрескожных вмешательств (ЧВ), в первую очередь, баллонной ангиопластике (БАП) и стентированию коронарных артерий (Тепляков А.Т. и соавт., 2011; Мионов В.М. и соавт., 2012). Известно, что одним из патогенетических факторов развития атеросклероза выступает хроническое системное воспаление, связанное с генерализованным повреждением эндотелия сосудистого русла под влиянием различных по своей природе факторов риска (Packard R.R.S., Libby P., 2008; Палеев Ф.Н. и соавт., 2010; Барбараш О.Л. и соавт., 2014). Чрескожное вмешательство, вызывая дополнительную травматизацию интимы сосуда, может не только служить причиной острого атеротромбоза за счет активации процессов местного воспаления, но и усиливать и пролонгировать общий воспалительный ответ артериального русла (Chui P.C., 2008; Furnkranz A., 2010; Синькеев М.С. и соавт., 2012; Кузнецова И.Э., Церители Н.В., 2013; Поляков Р.С. и соавт., 2014). Поэтому с внедрением в клиническую практику новых методов ЧВ в виде имплантации более длинных стентов вместо двух

более коротких и биодegradуемых стентов (скаффолдов) появилась надежда на уменьшение травматичности процедуры, изменение характера и степени воспалительного ответа (Giulio G Stefanini, Bindu Kalesan, Patrick W Serruys, Dik Heg, Pawel Buszman., 2011). Мы полагаем, что это может благоприятно повлиять на вероятность развития атеротромботических событий, продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии и, соответственно, риск развития осложнений (в первую очередь, геморрагических), улучшая прогноз у данной категории больных. Однако исследования в этом направлении у больных с различными факторами риска пока весьма немногочисленны. Кроме того, в последние годы была показана важность проведения фармакогенетического тестирования у больных, планируемых на инвазивные высокотехнологичные вмешательства, для прогнозирования ответа на дезагрегантную, противотромботическую и гиполипидемическую терапию и рациональный выбор препарата. В частности, в отдельных работах было установлено, что фармакодинамика клопидогреля у здоровых людей зависит от гена, кодирующего фермент *CYP2C19* (*CYP-450*, семейство 2, подсемейство С, полипептид 19) (J.S. Hulot et al., 2006). Генотипы, которые приводят к образованию неполноценно функционирующего фермента (*CYP2C19\*2*), вносят серьезный вклад в происхождение сниженной реакции тромбоцитов на клопидогрель. Однако число крупных работ в этом направлении у больных, подвергнутых ЧКВ, чрезвычайно ограничено. Кроме того, остается много вопросов, касающихся персонализированных подходов к ЧВ при атеросклерозе, направленных как на уменьшение реперфузионных нарушений в инфаркт-связанной артерии, кардиальных, почечных и мозговых осложнений вмешательства, так и на повышение эффективности сопутствующей антиишемической, гипотензивной, кардиопротективной и антитромбоцитарной терапии, снижение частоты повторных процедур реваскуляризации, улучшение прогноза, базирующихся на учёте факторов риска, сочетанной патологии, маркеров воспалительного ответа, микроциркуляции и полиморфизме генов.

Одним из путей дополнительного повышения эффективности лечения, снижения риска неблагоприятных исходов основного заболевания и сердечно-сосудистой смертности при стабильной ИБС, особенно после интервенционных вмешательств, служит повышение приверженности больных лечению, которое тесно связано с фоном настроения (Swenson J. R. et al., 2006; Whang W. et al., 2009; Honkola J. et al., 2012). Однако на сегодняшний день тревожно-депрессивные расстройства, которые характерны для 20-38% больных ИБС (Смулевич А.Б., Корнетов Н.А., Лебедева Е.В., 2003), в большинстве случаев адекватно не диагностируются и не корректируются из-за того, что симптоматика психологического состояния маскируется многочисленными соматическими жалобами. Это объясняет наш интерес к продолжению изучения данной проблемы.

Хроническая сердечная недостаточность, являясь общей конечной точкой континуума всех сердечно-сосудистых заболеваний, отягощает их течение и прогноз, и служит одной из основных причин обращаемости населения за медицинской помощью (Беленков Ю.Н., 2004; Фомин И.В. и соавт., 2010; Roger V.L., 2010; Rolande D.M. et al., 2012; Liu L., Eisen H.J., 2014). У взрослых лиц основными причинами ХСН являются именно ИБС и факторы риска атеросклероза. У детей и подростков основными причинами ХСН служат другие заболевания, обычно некоронарогенные, а именно, врожденные пороки сердца (ВПС), первичные и вторичные кардиомиопатии (ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; Hsu D.T., 2005). Несмотря на этиологические различия, во всех возрастных группах особую значимость приобретает разработка новых высокотехнологичных генетических, биохимических, инструментальных и клинических подходов, направленных на: 1) выявление групп больных с высоким риском развития ССЗ, приводящих к ХСН; 2) поиск способов ранней комплексной диагностики, оценки прогрессирования, выбора оптимального метода лечения ХСН, включая хирургические и кардиоресинхронизацию; 3) определение показателей контроля эффективности проводимой терапии.

В частности, исследования генома человека сделали реальной раннюю, досимптомную диагностику не только генетических, но и многих мультифакториальных заболеваний, приводящих к развитию ХСН. В настоящее время изучается целая группа генов, участвующих

ших в формировании заболевания, а именно: гены альдостеронсинтазы, ангиотензин-превращающего фермента, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ,  $\beta$ -адренорецепторов, предсердного натрийуретического пептида, эндотелиальной NO-синтазы и ряд других (Моисеев В.С., 2000; Губаев К.И. и соавт., 2006; Кузнецова Т.Ю. и соавт., 2007; Kitsios G. et al., 2007; Pilbrow A.P. et al., 2007). Кроме того, в ряде крупных фармакогенетических исследований удалось выявить существенные различия в эффективности терапии ХСН у больных с разным генотипом (Schelleman H. et al., 2007; Beitelshes A.L., Zineh I., 2010). Определение генетических маркеров может быть полезным фактором персонализации лечения, сокращая путь до выбора наиболее подходящего препарата или группы препаратов у конкретного больного (Shin J., Johnson J.A., 2010). Однако имеющиеся сведения о полиморфных вариантах генов, ответственных за развитие ССЗ, прогнозирование риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных ИБС, противоречивы, и пока не могут быть предложены в качестве систематизированных прогностических признаков, а фармакогенетические исследования в отношении современных групп  $\beta$ -адреноблокаторов, блокаторов АТ1-рецепторов, ингибиторов АПФ и ингибиторов рецепторов альдостерона весьма ограничены. То же самое касается полиморфных маркеров генов структурных белков, нейрогуморальных маркеров регуляции кровообращения (Gaggin HK, 2013; Kelly NP, 2013), показателей вегетативного дисбаланса (La Rovere M., 2012; Parati G., Esler M., 2012) и иммунного воспаления (Харченко Е.П., 2012; Березикова Е.Н., 2012). Все это свидетельствует о необходимости продолжения исследований в данном направлении.

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

Современные методы лечения атеросклероза и факторов его риска, ХСН позволяют достаточно эффективно улучшать прогноз и качество жизни больных, но этих мер недостаточно для улучшения показателей здоровья населения в целом (Шальнова С.А. с соавт., 2006). Это вызвано, прежде всего, значительной распространенностью среди населения факторов риска этих заболеваний, обусловленных поведенческими привычками и нездоровым образом жизни, что определяет постоянный процесс формирования новых случаев патологии. Негативные тенденции, наблюдающиеся в состоянии здоровья населения за последний год, нельзя объяснить распространенностью и динамикой только конвенционных факторов риска. Большое значение имеют и психосоциальные факторы, которым уделяется существенно меньше внимания (Гафаров В.В. и соавт., 2011, 2015; Трубачева И.А. и соавт., 2012; Fong C.W. et al., 2007; Ruengorn C. et al., 2012). Многофакторность развития и прогрессирования ССЗ многократно продемонстрированы в научных исследованиях и положены в основу концепции их профилактики (Оганов Р.Г., 2002). В сравнительных контролируемых исследованиях доказана эффективность и отдельных профилактических технологий, и программ профилактики (Калинина А.М., 2003; Михайлова Н.В. с соавт., 2004; Гайнулин Ш.М., 2006). В научных исследованиях последних лет получены убедительные доказательства клинической и социально-экономической эффективности обучающих программ для больных, в частности с АГ, проводимых как в амбулаторно-поликлинических условиях, так и в организованных коллективах, на рабочем месте (Шапиро И.А., 2002; Концевая А.В., 2005; Олейникова Н.В., 2006; Осипова И.В. с соавт., 2014). В тоже время в научной литературе представлено мало информации о формировании обучающих программ для проведения Школ здоровья с учетом приоритетов популяционного диагноза той или иной группы населения. Недо-

статочно освещен вопрос в отношении особенностей проведения Школ здоровья на госпитальном этапе и в трудовых коллективах непосредственно на рабочем месте; эффективности данной профилактической технологии в различных группах населения; «выживаемости» полученных знаний и потребности в повторном обучении отдельных контингентов населения с целью немедикаментозной коррекции широко распространенных факторов риска ССЗ.

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

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

**Задачи исследования:**

1. Разработать ультразвуковые и томографические методики оценки структуры и функции артерий при атеросклерозе, включая исследование артериальной стенки, коронарного кровотока и коронарного резерва и миокардиального кровотока и миокардиального резерва; изучить состояние коронарной артериальной гемодинамики в норме и у больных коронарной недостаточностью и внедрить в практическую деятельность неинвазивные критерии диагностики доклинического атеросклеротического поражения, стенозов и хронических окклюзий магистральных коронарных артерий, гемодинамической значимости поражения и эффективности неинвазивных и эндоваскулярных лечебных подходов (**ЛРНМИ+ИБС+ОРиТМД**).
2. С помощью технологий трехмерной реконструкции ЛЖ и постпроцессинговой оценки деформации миокарда (Speckle Tracking Imaging, 2D Strain, 4D Strain) оценить механику сердца в онтогенезе у детей, у больных разных возрастных групп с коронарной и сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза; на основе полученных данных разработать новые ранние неинвазивные маркеры патологии структуры миокарда, его ишемии и жизнеспособности, критерии отбора больных на электрическую вагусную стимуляцию, показатели эффективности терапии и прогноза (**ИБС+ОДК+ФМИ+ОНК**).
3. Изучить возможности, диагностическую и прогностическую значимость стресс-эхокардиографии, дополненной современными технологиями постпроцессинговой обработки ультразвукового сигнала (2D-Strain), у больных атеросклерозом и пороками митрального и/или аортального клапанов; оптимизировать технологию проведения нагрузочного тестирования у данной категории больных (**ФМИ+ИБС**).
4. У больных острым инфарктом миокарда разработать и внедрить в клиническую практику новые методы диагностики и лечения с использованием импорт-замещающих технологий, включая метод ранней диагностики с помощью российского экспресс-теста «Кардио-БСЖК» на белки, связывающие жирные кислоты, новую методику тромболитической терапии отечественным тромболитиком фортелизином и оптимизированный метод лечения гипергликемии в острой стадии (**ОНК**).
5. У больных атеросклерозом и его факторами риска изучить закономерности развития и клинические последствия артериальной ригидности, сосудистые и метаболические эффекты длительной антигипертензивной и гиполипидемической терапии; на их основе разработать новые подходы и медицинские технологии по оптимизации диагностики и медикаментозной терапии (**ИБС+КДЛ+Тюмень**).
6. У больных атеросклерозом (острыми, хроническими формами ИБС и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей) разработать персонифицированные подходы к проведению эндоваскулярных вмешательств с использованием стандартных и новых технологий, включая стенты большой длины, биодеградируемые стенты и ряд других, а также способы реабилитации после них с учётом факторов риска, сочетанной патологии, психического статуса, маркеров воспалительного ответа, микроциркуляции и

полиморфизма генов; сформировать стратегию коррекции факторов риска осложнений и неблагоприятных исходов, направленных на улучшение качества жизни и прогноз (ОРБ+ОСН+ внешние соисполнители +Тюмень).

7. Опираясь на комплекс генетических, фармакогенетических, биохимических, функциональных и ультразвуковых исследований, разработать персонафицированный подход к профилактике, ранней диагностике и терапии хронической сердечной недостаточности ишемического и неишемического генеза у более чем 2000 больных разных возрастных групп, в том числе подвергнутых прямой или непрямой реваскуляризации миокарда или сердечной ресинхронизирующей терапии (ОСН + ОДК + ФМИ + внешние соисполнители +Тюмень).
8. Изучить особенности возникновения, клинического течения и прогноза острого инфаркта миокарда и тромбоэмболии легочной артерии у взрослого населения г.Томска с разработкой методов оценки индивидуального риска летального исхода, вероятности развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и оптимизации оказания медицинской помощи на догоспитальном, госпитальном этапе и в восстановительном периоде (ООККиЭ+ИБС).
9. В современной популяции, включающей более 4500 человек, провести клинко-профилактическое обследование на выявление основных конвенционных и психоэмоциональных факторов риска атеросклероза, определить результативность обучающих технологий их коррекции (Школы здоровья) в различных группах населения и разработать новые технологии первичной и вторичной профилактики ИБС и ХСН (ОПК+Тюмень).

#### Объект исследования:

№ задачи	Здоровые	хрИБС + ФР	Острый ИМ	Атеросклероз аорты, крупных артерий	ХСН или вероятная ХСН	Пороки МК, АК	Кардиты, кардиомиопатии	ТЭЛА или ФР ТЭЛА
1	30-40	150-180		100				
2	60 (дети)	300	60-70		100-150		40-45 (дети)	
3						60-70		
4			1000					
5	20-30	150						
6		500	300-400	70-80				
7	150 (дети)				2150			
8	Постоянное население г. Томска в возрасте 20 лет и старше							430
9	Популяция педагогов средних общеобразовательных школ, г. Томска, n=575 Популяция неорганизованного населения г. Томска – 1600 человек Больные с ССЗ – 200 человек Открытая неорганизованного населения г.Тюмень – не менее 2000 человек							
<b>Всего</b>	<b>260-280 (150 из них дети)</b>	<b>1100-1130</b>	<b>1360-1470</b>	<b>170-180</b>	<b>2250-230</b>	<b>60-70</b>	<b>40-45 (дети)</b>	<b>430</b>

+ Популяция неорганизованного населения n=4375

#### Используемое оборудование и расходные материалы:

- двух-детекторная томографическая гамма-камера «Forte» (Philips, США);
- ангиографические комплексы «Coroscop» (Siemens; Германия), «Axiom.Artis» (Siemens; Германия), «Innova» (GE, США), «Diagnost ARC A», «Poly Diagnost C», «Integris Allura» - все Phillips, Голландия;
- ультразвуковая система экспертного класса Vivid E9, ЭхоПак (версия 112, 113) (GE, США);

- ультразвуковая система «ACUSON 128 XP/10» (США);
- ультразвуковая система HD15 (Philips, Нидерланды);
- ультразвуковые системы Imagepoint NX, Agilente Technologies (Phillips, США); Vivid 3, 4, 7 Systems (Vingmed-GE-Horten – Норвегия-США);
- портативный УЗ–сканер «MySono U6» (Самсунг Медиссон, Корея)
- велоэргометр «eBike PC» (GE Medical Systems, США);
- неинвазивная портативная система «SpaceLabs Medical 90207» (США) для мониторинга АД;
- электрокардиограф;
- комплекс для оперативной регистрации и анализа ЭКГ покоя на платформе PADSU для медицинских учреждений, Германия;
- инфузомат для введения добутамина;
- анализатор «Konelab» («ThermoFisher SCIENTIFIC», США);
- спироэргометр (SCHILLER, Германия);
- аппаратно-программный комплекс компьютерной РКГ КАП-РК-01-«Микор» высокого разрешения (ЗАО «Микор», г. Челябинск, Россия);
- гель-документирующие системы «Bio-Rad Gel Doc 2000» фирмы «Bio-Rad»;
- весы медицинские ВЭМ-150 - «Масса-К», Россия;
- ростомер РМ-1 «Диакос», Россия;
- тонометр автоматический «OMRON M3 Expert» (Япония);
- сфигмоманометр и сфигмометр «Vasera VS-1500N» (Fukuda, Япония);
- центрифуга лабораторная настольная рефрижераторная, Россия;
- автоматический биохимический анализатор открытого типа в комплекте с системой очистки воды. Производительность: до 400 тестов/час по фотометрии;
- прибор AggRAM Platelet Aggregometer , фирма Helena Laboratories;
- автоматизированный биохимический анализатор с компьютерным управлением Cobas Integra 400 Plus (Германия), аналитические наборы «Roche Diagnostics Gmb» (Германия);
- анализатор Stat Fax 4200 (США), аналитические наборы «Human sCD40 ELISA», «Human sCD40 L ELISA», «Human TIMP-1 ELISA», «Human MMP-9 ELISA», (Bender MedSystems and Bioscience Company, Австрия);
- иммунохемилюминисцентный анализатор IMMULITE 1000 (США), аналитические наборы «TNF- $\alpha$ », «IL-1 $\beta$ », «IL-6», «IL-8», «Homocystein» (все - Siemens, США);
- полуавтоматический анализатор открытого типа Clima MC-15 (Испания), аналитический набор «C-reactive protein hs» (BioSystem, Испания);
- полуавтоматический анализатор Dynatech MR 5000 (Германия), аналитический набор «Endotelin (1-21)» (Biomedica, Австрия);
- полуавтоматический анализатор Humalyzer 2000 Human (Германия), реактив Грисса для исследования уровня нитритов;
- спектрофотометр 2000 - фотометрический метод – для оценки показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты;
- анализатор Bio Rad D-10 (США), аналитический набор «Hemoglobin A1c» (Bio Rad, США);
- Расходный материал для генетических исследований: праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ СО РАН); конкурирующие TaqMan-зонды; реактивы (РФ): KCl, MgCl<sub>2</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl; ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Для генетических исследований использовали ДНК, выделенную из клеток периферической крови пациентов с применением коммерческого набора «Wizard Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Promega», США.

Дальнейшие этапы планирования для удобства восприятия представлены в виде отдельных задач.

### **По задаче №1**

#### **Объект исследования**

1. 30-40 здоровых добровольцев;
2. 150-180 больных ИБС, планируемых для проведения коронарной ангиографии и возможной коронарной реваскуляризации;
3. 100 больных с распространенным атеросклерозом, атеросклеротическими и воспалительными поражениями аорты, каротидных, коронарных и почечных артерий.

#### **Методы исследования:**

##### *1) Основные*

- трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий в состоянии покоя;
- стресс-эхокардиографическое исследование с дипиридамолом (до 0,84 мг/кг за 6 минут), чреспищеводной электрокардиостимуляцией, физической нагрузкой с одновременной оценкой коронарного резерва передней нисходящей и правой коронарных артериях;
- методика динамической записи прохождения метокси-изобутил-изонитрила (МИБИ) в миокарде на совмещенном однофотонно-эмиссионном и рентгеновском компьютерном томографе GE Discovery NM/CT 570C;
- магнитно-резонансная томография сердца, аорты и крупных сосудов с парамагнитным контрастным усилением соединениями гадолиния, марганца и железа, в ангиографических и томографических режимах;
- методы вычислительной обработки изображений МРТ для получения дополнительной диагностической информации о характере поражений стенки сосудов и ранней диагностики атеросклеротического процесса.

##### *2) Дополнительные*

- электрокардиография (ЭКГ);
- ультразвуковое исследование сонных, бедренных артерий;
- эхокардиография (ЭхоКГ);
- исследование уровня глюкозы, липидного спектра
- коронарная ангиография

#### **Научная новизна:**

- Впервые будет продемонстрирована возможность визуализации атеросклеротических поражений стенки крупных сосудов на ранних стадиях средствами контрастированной магнитно-резонансной (МР) томографии и изучены взаимоотношения между васкуляризацией бляшек и сосудистой стенки и формированием липидных депозитов, соединительной ткани, геморрагическими поражениями.
- Планируется провести разработку и отбор парамагнитных контрастных препаратов для наилучшей визуализации атеросклеротических поражений — как оценки патологической васкуляризации стенки и бляшек, так и клеточных составляющих атеросклеротического поражения.
- Будут определены методы обработки изображений и созданы патофизиологически обоснованные математические модели, позволяющие улучшить диагностическую МР-визуализацию атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей.
- Будет разработан новый метод количественной радионуклидной оценки миокардиального резерва.
- Используя новый метод радионуклидной оценки миокардиального резерва, предполагается получить новые знания об особенностях гемодинамики левого желудочка и гемодинамической значимости атеросклеротических поражений коронарных сосудов.

- Будут оценены возможности и ограничения трансторакального ультразвукового исследования при визуализации всех сегментов магистральных коронарных артерий в сравнении с коронарной ангиографией, при диагностике коронарных стенозов и окклюзий и оценке лечебного эффекта интракоронарных интервенционных вмешательств.
- Будет определено прогностическое значение показателя коронарного резерва в передней нисходящей и правой коронарной артериях, изученного изолированно и при стресс-эхокардиографии с дилепиридамолом дополнительно к визуальной оценке кинеза и электрокардиографическим изменениям, при выявлении стенозов коронарных артерий разных градаций.
- Планируется адаптировать для трансторакальной доплерографии концепцию относительного коронарного резерва и определить роль показателя в разграничении поражения макрососудистого и микрососудистого звеньев коронарного русла.
- Планируется сравнить возможности фармакологического и нефармакологического (с чреспищеводной электрокардиостимуляцией, дозированной физической нагрузкой) стресс-эхокардиографического исследования с оценкой коронарного резерва при диагностике гемодинамически значимых коронарных стенозов и выбрать предпочтительный тип теста.

#### **Практическая значимость работы:**

Планируется разработать новое практическое направление в ранней диагностике и оценке тяжести атеросклеротического поражения у пациентов с поражением аорты и ее крупных ветвей с помощью МР-томографического исследования с контрастированием.

На основании комплексного диагностического подхода, включающего проведение методики оценки коронарного резерва и перфузионной сцинтиграфии миокарда, будут разработаны критерии гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий.

Будут разработаны и предложены к применению: 1) методические рекомендации по трансторакальному ультразвуковому исследованию магистральных коронарных артерий; 2) протокол трансторакальной доплерографической диагностики коронарных стенозов и хронических коронарных окклюзий; 3) протокол фармакологической стресс-эхокардиографии, интегрирующий оценку ЭКГ-изменений, нарушений локальной сократимости левого желудочка, количественную оценку резерва кровотока и предназначенный для диагностики коронарных стенозов >50%; 4) полуколичественные и количественные критерии эффективности интракоронарных интервенционных вмешательств, основанные на оценке резерва кровотока в реваскуляризированной артерии, и критерии рестенозирования после вмешательств, базирующиеся на динамическом исследовании направления и скоростей коронарного кровотока в зоне стента в состоянии покоя. Будет предложен неинвазивный способ, позволяющий на основании расчета относительного коронарного резерва помочь в разграничении уровня поражения коронарного русла.

#### **Ожидаемые результаты:**

Предполагается, что сосудистый компонент формирования vasa vasorum является одним из важнейших при развитии атеросклеротических поражений стенки, и может быть выявлен на ранних стадиях средствами контрастированной МР-томографии.

Ожидается, что парамагнитные контрастные внеклеточные препараты могут быть адекватным маркером поражения сосудистой стенки аорты и крупных артерий уже на ранних стадиях развития атеросклероза, и далее использоваться для проспективного контроля патологии и оценки эффективности терапии.

Планируется получить данные о состоянии миокардиального кровотока и резерва у пациентов с однососудистым и многососудистым атеросклерозом, а также в группе лиц без стенотического процесса в коронарных артериях. На этой основе будет разработана технология неинвазивного количественного определения миокардиального кровотока для выявления коронарной недостаточности.

Предполагается, что трансторакальная эхокардиография может быть полезным скрининговым неинвазивным методом диагностики коронарных стенозов и окклюзий отдельных локализаций, имеющим свою нишу применения.

Планируется, что оценка относительного коронарного резерва при фармакологической стресс-эхокардиографии может помочь в разграничении вклада макрососудистой и микрососудистой составляющих в развитие коронарной недостаточности у больных ИБС и вынести более обоснованное мнение о гемодинамической значимости стенозирования и необходимости реваскуляризации миокарда.

Предполагается, что стресс-эхокардиография с дилпиридамолом, дополненная оценкой коронарного резерва в магистральных коронарных артериях, может позволить диагностировать стенозы магистральных коронарных стенозов >50% с более высокой чувствительностью, чем стандартная стресс-эхокардиография, особенно у отдельных групп пациентов (с однососудистым поражением, у молодых больных).

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

#### **Область применения.**

Кардиология, кардиохирургия, внутренние болезни, эндоваскулярная хирургия, лучевая диагностика, функциональная диагностика, ультразвуковая диагностика, патологическая физиология, фармакология.

**Формы и уровень внедрения:** монография (1), медицинские технологии (15), статьи (10-15), патент (3).

#### **Годовые этапы:**

**2015 г.** Набор больных, разработка медицинских технологий по визуализации аорты и сонных артерий средствами контрастированной МРТ; применимости контрастированной МРТ в первичной диагностике и оценке эффективности хирургического лечения стенозирующего атеросклероза; неинвазивному количественному определению миокардиального кровотока для выявления коронарной недостаточности; комплексной неинвазивной ультразвуковой диагностике стенооокклюзирующего поражения магистрального коронарного русла. Выпуск 1 монографии, 2-3 статей.

**2016 г.** Разработка технологии применения контрастированной МР-томографии в диагностике и оценке тяжести атеросклеротического поражения аорты и почечных артерий; разработки математических алгоритмов по оценке распространенности сосудистого атеросклеротического поражения с помощью МРТ-визуализации; неинвазивной оценки трехсосудистого поражения коронарных артерий и неинвазивного разграничения вклада макрососудистого и микрососудистого звеньев коронарного русла в развитие коронарной недостаточности у больных ИБС. Выпуск 1-3 статей и 1 методических рекомендаций по трансторакальному ультразвуковому исследованию коронарного кровотока и коронарного резерва.

**2017 г.** Разработка технологии определения гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий с помощью оценки миокардиального резерва и улучшения диагностики гемодинамически значимых коронарных стенозов путем модификации стандартного протокола стресс-эхокардиографического исследования с дилпиридамолом.

**2018 г.** Разработка технологии увеличения информативности перфузионной сцинтиграфии миокарда и неинвазивной оценки эффективности интракоронарных интервенционных вмешательств и рестенозирования после них с помощью динамического ультразвукового исследования коронарного кровотока и коронарного резерва, оформление 1 статьи

**2019 г.** Разработка технологии оценки сократительного резерва миокарда правого желудочка и применения новых стресс-агентов для неинвазивной ультразвуковой оценки коронарного резерва.

#### **По задаче №2**

##### **Объект исследования:**

1. 300 больных хронической ИБС;
2. 60-70 больных острым первичным передним Q-инфарктом миокарда в возрасте до 75 лет с синдромом STEMI, поступивших в палату интенсивной терапии и подвергнутых ЧКВ инфаркт-связанной артерии в течение первых суток болезни;

3. 100-150 больных с ХСН ишемического и неишемического генеза;
4. 60 здоровых детей разного возраста;
5. 40-45 детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет с неревматическими заболеваниями сердца (кардиомиопатии, кардиты);

**Методы исследования:**

- ЭхоКГ с использованием технологий 3D реконструкции и 2D и 4D Strain;
- динамическая ЭхоКГ с использованием технологий 2D Strain на 3, 10, 21 сутки, в конце 6 и 12 месяца после острого ИМ;
- фармакологическая (с добутамином) и нефармакологическая (с чреспищеводной электрокардиостимуляцией) стресс-эхокардиография с использованием технологий 3D реконструкции, 2D и 4D Strain;
- коронарная ангиография;
- мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ-ангиография);
- суточное мониторирование ЭКГ;
- тест 6 минутной ходьбы;
- суточное мониторирование ЭКГ (с оценкой вариабельности сердечного ритма)
- оценка роста, веса, площади поверхности тела;
- ЭКГ;
- измерение АД и ЧСС.

**Научная новизна:**

Впервые с помощью новых ультразвуковых технологий в состоянии покоя и при нагрузочных исследованиях будут оценены показатели продольной деформации, ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ, в том числе в зависимости от возраста, массы миокарда и геометрии полости ЛЖ, у практически здоровых детей и подростков, у больных разного возраста с ХСН ишемического и неишемического генеза; сопоставлены данные механики ЛЖ, оцениваемой в режимах 2D и 4D Strain.

Будут получены новые данные по проспективному изменению показателей биомеханики сердца у больных острым ИМ с помощью технологии отслеживания пятна и разработаны диагностические критерии нарушений и маркеры прогрессирования ХСН.

Впервые будут получены данные, касающиеся влияния ревазуляризации на деформационные свойства разных слоев миокарда (субэндокардиального и субэпикардиального)

**Практическая значимость работы:** Впервые на основании использования технологий постпроцессинговой оценки деформации миокарда 2D и 4D Strain при ЭхоКГ и стресс-ЭхоКГ будут разработаны показатели деформации ЛЖ в норме у детей разного возраста, ранние маркеры ишемизированного и жизнеспособного миокарда, верификации сердечной недостаточности при сохраненной фракции выброса ЛЖ, критерии эффективности медикаментозной и немедикаментозной терапии коронарной и сердечной недостаточности, прогноза после острого ИМ.

**Ожидаемые результаты:** будут получены новые данные по практическому применению современных технологий оценки деформационных свойств миокарда, будут предложены персонализированные подходы к диагностике ишемизированного и жизнеспособного миокарда, сердечной недостаточности, оценке эффективности терапии.

**Область применения:** кардиология, детская кардиология, педиатрия, ультразвуковая и функциональная диагностика

**Формы и уровень внедрения:** тезисы (1), методические рекомендации для врачей (1), статьи (4), медицинские технологии (6-8).

**Годовые этапы:**

**2015 – 2016 гг.** Изучение базальной и апикальной ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ в зависимости от возраста у практически здоровых детей и подростков, и определение их взаимосвязи с возрастом, массой миокарда и геометрией полости ЛЖ. Оформление 1 статьи и 1 медицинской технологии.

**2017-2018 гг.** Оценка деформационных свойств ЛЖ в режимах 2D и 4D Strain у больных с гипертрофией ЛЖ разного генеза, ишемической и неишемической ХСН, коронарной недостаточностью и митральной регургитацией. Сопоставление показателей механики сердца с суточным профилем АД, вариабельностью сердечного ритма, уровнем натрийуретических пептидов. Оформление 1 патента, 2 статей и 1-2 медицинских технологий.

**2018-2019 гг.** Разработка новых критериев коронарной недостаточности, жизнеспособного миокарда, ХСН, эффективности терапии и реваскуляризации миокарда на основании динамического исследования показателей деформации ЛЖ. Разработка 1 методических рекомендаций для врачей «Стресс-эхокардиография при хронической сердечной недостаточности», оформление 1 статьи, 2-3 медицинских технологий.

### **По задаче №3**

#### **Объект исследования**

60-70 больных с умеренными пороками аортального или митрального клапанов атеросклеротического генеза или вследствие ремоделирования ЛЖ

#### **Методы исследования:**

Фармакологическая и нефармакологическая стресс-ЭхоКГ с использованием технологии 2D Strain

**Научная новизна:** впервые в нашей стране будут изучены возможности, диагностическая и прогностическая значимость стресс-ЭхоКГ у больных с приобретенными клапанными пороками сердца с использованием новых технологий оценки деформационных свойств миокарда.

**Практическая значимость работы:** будет показана возможность диагностического использования стресс-ЭхоКГ для решения вопроса о хирургическом лечении клапанных пороков сердца, эффективность новых ультразвуковых технологий для повышения качества диагностики. Будут разработаны методические рекомендации для врачей и внедрены в клиническую практику индивидуальные подходы к выполнению стресс-ЭхоКГ у разных категорий больных.

**Ожидаемые результаты:** будут получены новые данные по практическому применению современных технологий оценки деформационных свойств миокарда и предложены персонализированные подходы к диагностике тяжести клапанных пороков сердца.

**Область применения:** кардиология, ультразвуковая и функциональная диагностика

**Формы и уровень внедрения:** методические рекомендации для врачей «Стресс-эхокардиография у больных с приобретенными пороками сердца», 2 статьи, 1-2 медицинские ультразвуковые технологии

### **По задаче №4**

#### **Объект исследования**

1000 больных острым ИМ (200 в год)

#### **Научная новизна.**

Впервые будет разработан метод дифференциальной диагностики острого ИМ с помощью диагностического теста на белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК).

Впервые будет апробирован и внедрен в клиническую практику метод введения фортелизина в виде одного болюса 15 мг.

Будет определен наиболее оптимальный метод лечения гипергликемии у больных с острым инфарктом миокарда и СД 2 типа.

#### **Практическая значимость работы.**

Использование болюсного метода введения фортелизина позволит наиболее удобно проводить тромболизис этим тромболитиком на догоспитальном этапе.

Более эффективное лечение гипергликемии позволит уменьшить частоту неблагоприятных исходов заболевания.

Использование диагностического теста на БСЖК позволит решить проблему импортозамещения при ранней диагностике инфаркта миокарда.

**Ожидаемые результаты.**

Ожидается, что введение фортелизина в виде одного болюса будет не менее эффективно, чем введение в виде 2-х болюсов, и тромболизиса тенектеплазой.

Гипогликемическая терапия посредством инфузии инсулина по предложенному протоколу будет способствовать повышению эффективности терапии по достижению целевой гликемии в острый период инфаркта миокарда, а также снизит риск развития гипогликемии в сравнении с традиционной гипогликемической терапией.

Ожидается, что использование отечественного диагностического теста на БСЖК окажется более эффективным в ранней диагностике инфаркта миокарда, чем использование импортного теста на тропонин I.

**Область применения.** Кардиология (бригады скорой медицинской помощи и стационары, оказывающие помощь больным острым ИМ).

**Формы и уровень внедрения.** Медицинские технологии (5), статьи (7), методические рекомендации, кандидатские диссертации (2).

**Годовые этапы.**

**2015 г.** – набор материала, статистическая обработка, технология по болюсному введению фортелизина и технология метода ранней диагностики инфаркта миокарда с помощью диагностического теста на БСЖК.

**2016-2019 гг.** - подготовка статей (7), методических рекомендаций (1), защита кандидатских диссертаций (2), 2016 г.- технология по интенсивной гипогликемической терапии

**По задаче №5**

**Объект исследования:**

- 60 больных с хроническими формами ИБС и факторами риска атеросклероза в возрасте 40-65 лет;
- 90 больных с АГ и дислипидемией (n=90) в возрасте 40-65 лет;
- 20-30 человек - группа здорового контроля.

**Критерии внутригрупповой рандомизации:**

- наличие и отсутствие ишемии миокарда и документированного коронарного атеросклероза (стенозирующего или гемодинамически незначимого);
- наличие и отсутствие стенозирующего каротидного и периферического атеросклероза;
- наличие и отсутствие СД 2 типа или латентных нарушений углеводного обмена;
- наличие и отсутствие абдоминального/эпикардального ожирения;
- наличие и отсутствие нарушений ренальной гемодинамики.

**Методы исследования:**

- суточное мониторирование АД;
- ультразвуковое сканирование сонных, бедренных артерий, магистральных почечных и внутрипочечных артерий;
- ультразвуковое исследование локальной артериальной жесткости;
- объемная сфигмометрия с оценкой регионарной артериальной жесткости;
- рентгеноконтрастная коронарография;
- оценка фракционного коронарного резерва при инвазивной коронарографии;
- МСКТ-ангиография с контрастированием;
- неинвазивное измерение резерва коронарного кровотока с помощью трансторакальной ЭхоКГ коронарных артерий;
- стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом, добутамином;
- МРТ-оценка толщины висцеральной жировой ткани;
- перфузионная сцинтиграфия миокарда;
- МСКТ-панаортография;

- биохимические методы исследования липидов крови, HbA1c, базального и постпрандиального уровня глюкозы, С-пептида и инсулина с расчетом индекса НОМА, факторов воспаления и оксидативного стресса, гормональной активности жировой ткани, регуляции матриксных металлопротеиназ, внутриклеточные сигнальные системы (цГМФ, цАМФ-зависимые регуляторы), маркеров синтеза коллагена, определение активности ренина в плазме крови;
- количественное определение микроальбуминурии и цистатина С;
- расчет СКФ;
- динамическая сцинтиграфия почек.

#### **Научная новизна:**

Предполагается получить новые сведения о роли атеросклероза и нарушений биомеханических свойств артериальной стенки в развитии и прогрессировании стенозирующего атеросклероза и поражений органов-мишеней.

Впервые будет проведена оценка динамики внутриорганного кровотока под влиянием медикаментозной терапии в зависимости от характера изменений биомеханических свойств магистральных артерий и выраженности атеросклероза.

Впервые будет дана комплексная оценка состояния цГМФ и цАМФ-зависимых внутриклеточных сигнальных систем в инсулин-опосредованной регуляции агрегационной активности тромбоцитов у больных ССЗ в сочетании с СД 2.

#### **Практическая значимость:**

Будет разработан методический подход к оценке клинической значимости артериальной ригидности у пациентов с АГ и хроническими формами ИБС

Планируется разработать новые медицинские технологии по оптимизации медикаментозной терапии пациентов с атеросклерозом и его факторами риска.

Будет изучена возможность применения в клинической практике отработанных технологий лабораторных исследований инсулин-опосредованной регуляции агрегационной активности тромбоцитов у больных ССЗ с сочетанием СД 2.

**Ожидаемые результаты:** у пациентов с атеросклерозом и его факторами риска планируется установить закономерности развития и прогрессирования атеросклероза и нарушений внутриорганной перфузии; определить предикторы прогрессии артериальной ригидности; предложить подходы к медикаментозной коррекции артериальной ригидности

**Область применения:** клиническая кардиология, терапия, диабетология

**Формы и уровень внедрения:** публикации научных статей в центральных журналах (10-12), регистрация патентов (2-3) и медицинских технологий (4), издание монографии и практических рекомендаций, выступления с докладами на российских и международных конференциях.

#### **Годовые этапы:**

**2015 г.:** Формирование базы данных пациентов с атеросклерозом и его факторами риска, имеющих нарушения биомеханических свойств артериальной стенки. Разработка новых медицинских технологий: «Оптимизация антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа, с использованием комплекса клиничко-инструментальных методов» и «Метод оценки инсулин-опосредованной регуляции агрегационной активности тромбоцитов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сочетанием сахарного диабета 2 типа».

**2016 г.:** Исследовать гемодинамические, метаболические и гуморально-клеточные механизмы развития и прогрессирования артериальной ригидности у пациентов с атеросклерозом и его факторами риска. Изучить влияние разных схем длительной гиполипидемической терапии на показатели метаболизма, факторы воспаления, регуляцию матриксных металлопротеиназ, локальную и регионарную артериальную жесткость..

**2017 г.:** Оценить участие абдоминального и эпикардального ожирения в формировании стенозирующего атеросклероза и артериальной ригидности. Исследовать метаболические,

нейрогормональные и сосудистые эффекты влияния разных схем длительной комбинированной антигипертензивной терапии.

**2018 г.:** Изучить связь артериальной ригидности и сосудистой кальцификации с клиническими вариантами и выраженностью атеросклероза, характером сосудистого ремоделирования и нарушениями внутриорганный кровотока (коронарного, внутривисочечного). Разработать медицинскую технологию по прогнозированию прогрессирования артериальной ригидности у пациентов с атеросклерозом и его факторами риска, получающих терапию статинами.

**2019 г.:** Разработать новые медицинские подходы и технологии по оптимизации медикаментозной терапии пациентов с атеросклерозом и его факторами риска.

### **По задаче №6**

#### **Объект исследования:**

- 300-400 больных острой ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q, инфаркт миокарда с зубцом Q) или хронической ИБС с факторами риска атеросклероза в возрасте 40 до 75 лет, которым планируется проведение ЧКВ;
- 500 больных хронической ИБС с симптомами тревожно-депрессивных нарушений, верифицированных психиатром клинически в соответствии с критериями МКБ-10, которым выбрана стратегия медикаментозного лечения или ЧКВ;
- больные ИБС из «Регистра проведенных операций коронарной ангиографии» Тюменского кардиологического центра, за исключением случаев с повторной ангиографией;
- больные ИБС из «Перспективного регистра чрескожных коронарных вмешательств» Тюменского кардиологического центра, за исключением случаев повторной ЧКВ;
- 70-80 больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и симптомами перемежающейся хромоты, планируемых на чрескожные вмешательства на артериях нижних конечностей.

#### **Методы исследования и лечения:**

- клинический осмотр;
- психиатрическое тестирование с помощью шкал тревоги, депрессии и социальной адаптации;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ;
- велоэргометрия или тест 6-минутной ходьбы;
- коронарная ангиография;
- исследование микроциркуляции кожи стопы пораженной конечности будет методом лазерной доплеровской флоуметрии;
- рентгеноконтрастная ангиография нижних конечностей;
- исследование лодыжечно-плечевого индекса.
- суточное мониторирование ЭКГ и АД (по необходимости);
- ультразвуковое исследование сонных артерий;
- определение липидов крови;
- определение уровня гликированного гемоглобина, базального и постпрандиального уровня глюкозы;
- биохимические непрямые маркеры инсулинорезистентности: базального и постпрандиального уровня С-пептида и инсулина сыворотки крови с расчетом отношения глюкоза/инсулин, глюкоза/С-пептид, С-пептид /инсулин; индекса инсулино-чувствительности тканей НОМА;
- биохимические маркеры сердечной недостаточности (мозговой натрийуретический пептид (BNP), концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNB), БСЖК, эндотелин, метаболиты оксида азота, антитела к миокарду), воспаления, оксидативного стресса и синтеза коллагена (цитокины (ФНО- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8), трансформиру-

ющей фактор роста  $\beta$ , фактор роста фибробластов (основной)), регуляции матриксных металлопротеиназ (ММП-9, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ – TIMP-1 и TIMP-4);

- забор генетического материала (бuccальный эпителий и лейкоциты) с последующим типированием аллелей генов, вовлеченных в регуляцию апоптоза (ген каспазы 8), нейрогормональных систем (полиморфизмы гена  $\beta$ 1-адренорецептора, гена ангиотензиногена, гена ангиотензинпревращающего фермента, гена рецептора ангиотензина 2 (1 тип), гена мозгового натрийуретического пептида, гена предсердного натрийуретического пептида), липидного обмена (полиморфизмы - апополипротеина A1, гена апополипротеина C3, гена апополипротеина E) и тромбоцитарного гемостаза (полиморфизм гена тромбоцитарного гликопротеина-1BA).

#### **Научная новизна:**

В сравнительном аспекте будет оценена эффективность, частота развития ранних осложнений, включая атеротромботические, и отдаленные исходы ЧКВ при атеросклерозе, выполненной с использованием стандартных подходов (голометаллические стенты, покрытые стенты) и новых подходов (стентов повышенной длины, биodeградируемых стентов и других) в зависимости от течения ИБС, локализации и протяженности стенозов, факторов риска, поло-возрастных параметров, модифицируемых и немодифицируемых факторов, влияющих на пролонгирование воспалительного ответа и функцию эндотелия.

В крупном проспективном исследовании у больных ОКС после ЧКВ, выполненной с применением новых подходов, в сравнительном аспекте будет изучено влияние разных стратегий антитромбоцитарной терапии, проводимой на фоне стандартной антиангинальной и гипотензивной терапии, на течение коронарной недостаточности, симптомы, ближайший и отдаленный прогноз.

Планируется получить новые сведения об особенностях функционирования микроциркуляторного русла у больных с гемодинамически значимым атеросклерозом нижних конечностей и факторами риска атеросклероза во взаимосвязи с нарушениями липидного и углеводного обмена, а также характер изменения периферического кровотока после баллонной ангиопластики стенозированной артерии; выделить различные варианты микрососудистой реакции.

У пациентов, подвергшихся ЧКВ, планируется выявить новые биомаркеры раннего рестенозирования стентов, и изучить фармакогенетические особенности индивидуальной эффективности терапии статинами в процессе длительной профилактической терапии

#### **Практическая значимость:**

Будут разработаны показания и противопоказания к имплантации биodeградируемых стентов в зависимости от локализации коронарного поражения. Предполагается, что установка биodeградируемых стентов позволит сократить длительность двойной антитромбоцитарной терапии, и, возможно, более значимо уменьшить функциональный класс стенокардии в послеоперационном периоде за счет отсутствия металлизации артерии и менее выраженной активации локального воспаления с утолщением интимы.

Будет разработана эффективная стратегия медикаментозной профилактики реперфузионного и контраст-индуцированного повреждения органов-мишеней при эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях.

Будут выявлены предикторы возникновения неблагоприятных кардиальных событий и определены пути их профилактики у больных ИБС после ЧКВ в зависимости от пола, факторов риска, наличия тревожно-депрессивных расстройств, биохимических маркеров воспаления и генетических маркеров.

Впервые будет предложен способ диагностики психических расстройств при междисциплинарном ведении больных ИБС и разработаны пути коррекции фона настроения, позволяющие повысить приверженность больных ИБС лечению.

**Область применения:** кардиология, эндоваскулярная хирургия, сосудистая хирургия, психотерапия, психиатрия, образовательные курсы для врачей общей практики, образовательные программы медицинских вузов и ФУВ.

**Формы и уровень внедрения:** медицинские технологии (15-20), патенты (2), журнальные публикации

**Ожидаемые результаты и годовые этапы исследования:**

**2015 г.** Разработать технологию оценки пролонгированного сосудистого воспалительного ответа у больных ИБС и АГ, рекомендации по отбору больных с перемежающейся хромотой для баллонной ангиопластики сосудов и медикаментозной терапии с учетом особенностей микроциркуляторной картины, способа диагностики тревожно-депрессивных расстройств у больных ССЗ в кардиологическом стационаре.

**2016 г.** Разработать способ защиты миокарда и улучшения исходов при эндоваскулярных вмешательствах у больных ИБС путем применения медикаментозной цитопroteкции триметазидином. Изучить эффекты применения биodeградируемых стентов в зависимости от локализации коронарного стеноза. Оценить особенности микроциркуляции кожи нижних конечностей у больных перемежающейся хромотой с сопутствующим СД.

**2017 г.:** Разработка технологии по прогнозированию развития неблагоприятных кардиальных событий после проведения ЧКВ у больных ИБС. Создание способа диагностики и коррекции резистентности к антиагрегантам у пациентов с ИБС и планирующимся стентированием коронарных артерий с целью снижения риска послеоперационных осложнений.

**2018 г.** Разработка и внедрение технологии оптимизации разных схем двойной антитромбоцитарной терапии после ЧКВ со стентированием. Разработка способа защиты миокарда и улучшения исходов при эндоваскулярных вмешательствах у больных ИБС путем применения активной липидснижающей терапии. Определение изменений микроциркуляции кожи нижних конечностей у больных перемежающейся хромотой после стентирования артерий в ранние (1 сутки) и отдаленные (1 месяц) сроки.

**2019 г.** – завершение набора материала (проспективное наблюдение), обработка материала, статистический анализ, публикации, заключительный отчет. Разработка и внедрение технологии оптимизации метода ЧКВ путем внедрения широкого использования биodeградируемых стентов и баллонов с лекарственным покрытием у пациентов с ОКС. У пациентов с ИБС и ХСН, ассоциированной с СД 2 типа, перенесших эндоваскулярную коронарную реваскуляризацию, планируется выявить новые биомаркеры раннего рестенозирования стентов, а также изучить фармакогенетические особенности индивидуальной эффективности терапии статинами в процессе длительной профилактической терапии.

**По задаче №7**

**Объект исследования:**

- 2000 больных атеросклерозом с факторами риска ССЗ с ХСН или без ХСН (в среднем 400 в год);
- 50 больных ХСН ишемической этиологии (возраст от 40 до 69 лет) с фракцией выброса ЛЖ 21-44%;
- 40-45 детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет с неревматическими заболеваниями сердца (кардиомиопатии, кардиты);
- 150 здоровых детей в возрасте от 0 до 18 лет - контрольная группа;
- 40-50 больных ХСН ишемического и неишемического генеза с показаниями к СРТ в виде клинических проявлений, дилатации полостей сердца и снижением фракции выброса ЛЖ < 35% по данным ЭхоКГ, длительности комплекса QRS на ЭКГ > 120 мс, > 2 функционального класса ХСН по данным теста 6-минутной ходьбы;

- 40-50 больных с ХСН без показаний для проведения СРТ, в том числе с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами - контрольная группа

#### **Методы исследования:**

- опросные, антропометрические, измерение АД, частоты сердечных сокращений;
- ЭхоКГ, в том числе с использованием режима 2D Strain, оценкой dp/dt;
- суточное мониторирование ЭКГ и АД (по необходимости);
- тест 6-минутной ходьбы;
- велоэргометрия;
- модифицированный Гарвардский степ-тест;
- кардиореспираторное тестирование;
- ультразвуковое исследование сонных артерий;
- селективная коронарография и ангиография;
- перфузионная эмиссионная компьютерная томография сердца, совмещенная с мультиспиральной компьютерной томографией (ОЭКТ-МСКТ-коронарография).
- определение липидов крови;
- определение уровня гликированного гемоглобина, базального и постпрандиального уровня глюкозы;
- биохимические непрямые маркеры инсулинорезистентности: базального и постпрандиального уровня С-пептида и инсулина сыворотки крови с расчетом отношения глюкоза/инсулин, глюкоза/С-пептид, С-пептид /инсулин; индекса инсулино-чувствительности тканей НОМА;
- биохимические маркеры сердечной недостаточности (мозговой натрийуретический пептид (BNP), концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNB), БСЖК, эндотелин, метаболиты оксида азота, антитела к миокарду), воспаления, оксидативного стресса и синтеза коллагена (CD 40, sCD 40L, CD 40/s CD 40L, цитокины (ФНО- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8), галектин – 3, гомоцистеин, трансформирующей фактор роста  $\beta$ , фактор роста фибробластов (основной)), регуляции матриксных металлопротеиназ (матриксная металлопротеиназа-9 (ММР-9), тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ – TIMP-1 и TIMP-4);
- забор генетического материала (буккальный эпителий и лейкоциты) с последующим типированием аллелей генов;
- определение уровней адреналина, норадреналина в суточной моче;
- исследование вариабельности ритма сердца в покое и при выполнении антиортостатической пробы.

#### **Научная новизна**

Будут выявлены ассоциативные взаимосвязи генетических полиморфизмов изучаемых генов с уровнем экспрессии соответствующих белков, играющих важную роль в патогенезе ХСН и формировании ответа на антиангинальную и гипотензивную терапию, в том числе у больных ИБС, подвергшихся интервенционным вмешательствам. На основании полученных данных будут выделены особые группы высокого риска прогрессирования ХСН и развития сердечно-сосудистых осложнений для осуществления индивидуализированных эффективных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания и снижение высокой преждевременной смертности.

На основе комплексного исследования биомаркеров ХСН, фиброза, оценки содержания катехоламинов в суточной моче и показателей вариабельности ритма сердца в покое и при выполнении антиортостатической пробы будут получены новые сведения об оценке степени тяжести ХСН и типе ответа на СРТ.

#### **Практическая значимость**

Будут разработаны и предложены более эффективные научно обоснованные рекомендации для врачей клинической практики по клинико-функциональному, генетическому, биохимическому прогнозированию особенностей развития и эффективному лечению ССЗ. По-

следнее позволит обеспечить эффективную, безопасную вторичную профилактику манифестных форм ХСН с использованием модуляторов нейрогуморальной активации, а также хирургических и эндоваскулярных методов коррекции ишемической кардиомиопатии.

У детей с неревматическими болезнями сердца (кардиомиопатии, кардиты) с помощью комплекса диагностических мероприятий будут выявлены ранние маркеры развития ХСН и предикторы эффективности проводимой терапии.

Будут разработаны неинвазивные ультразвуковые критерии, базирующиеся на оценке силоскоростных свойств ЛЖ (скорость нарастания внутрижелудочкового давления ( $dp/dt_{max}$ ) и др.) и кардиореспираторного тестирования, которые смогут служить хорошей альтернативой оценки сердечного выброса, дополняя показатели ударного и минутного объемов кровообращения, фракции выброса ЛЖ при динамическом наблюдении за больными ХСН ишемического генеза.

На основе комплексного исследования биомаркеров ХСН, фиброза, оценки содержания катехоламинов в суточной моче и анализа показателей вариабельности ритма сердца в покое будет выделена прогностически неблагоприятная группа больных с ХСН с более выраженным необратимым органическим поражением миокарда и отсутствием возможного хорошего ответа на СРТ.

### **Ожидаемые результаты**

Молекулярно-генетическое тестирование и анализ ассоциаций генетических, молекулярных, клеточных и биохимических детерминант с заболеванием и его течением лягут в основу формирования групп повышенного риска социальной значимой патологии, в частности, неблагоприятного течения ХСН. Это позволит разработать и предложить для клинической практики методы дифференцированного персонализированного подхода по профилактике и лечению данной патологии и ее осложнений с учетом наследственной предрасположенности конкретного пациента.

Медицинские технологии позволят прогнозировать неблагоприятное течение ХСН, обусловленное влиянием немодифицируемых (генетических) факторов риска у больных ИБС, путем идентификации генотипов, что позволяет выделить приоритетную группу больных ИБС для диспансерного наблюдения с организацией эффективных целевых мероприятий, направленных на профилактику развития ХСН.

### **Область применения**

Кардиология, детская кардиология, внутренние болезни, педиатрия, профилактическая медицина, семейная медицина, функциональная диагностика.

### **Форма и уровень внедрения**

Методические рекомендации – 1 - «Типирование генов, определяющих факторы риска неблагоприятного течения ХСН в урбанизированной популяции населения Западной Сибири и Дальнего Востока», патенты (9), статьи (7-8), медицинские технологии (8), из них по диагностике – 6, по лечению – 1, реабилитации – 1.

### **Годовые этапы**

**2015 г.** Подготовка исследовательской группы, оборудования, расходных материалов и скрининг-центра, стандартизация исследовательских методик, формирование контингентов для обследования, проведение 1-го этапа проспективного исследования. Начальный этап формирования информационно-аналитической базы данных, начальный этап разработки материалов по внедрению НИР.

На основании анализа экспрессии NT-proBNP, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-1Ra, VEGF, PDGF-AB и FGF basic, sFas-лиганда планируется выявить предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у мужчин и у женщин; установить предикторное значение повышенной экспрессии генов, контролирующих экспрессию ряда нейрогормонов и провоспалительных цитокинов - BNP, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, гена MTHFR (C677T) и VEGF в ранней диагностике ХСН ишемического генеза.

Планируется изучить особенности вегетативной регуляции сердечного ритма, содержания катехоламинов и их соотношения у больных ХСН при проведении СРТ.

Предполагается получить 3 патента РФ на изобретение, опубликовать 2-3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ, и внедрить в клиническую практику 1 медицинскую технологию «Способ реабилитации пожилых пациентов ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда».

**2016 – 2017 гг.**

Формирование информационно-аналитической базы данных, предварительный анализ данных. Ожидается установить наличие ассоциаций между полиморфизмами генов, вовлеченных в регуляцию апоптоза, воспаления, нейрогуморальных систем, обмена фолатов, эндотелия, ростовых факторов, матриксных металлопротеиназ, липидного обмена и тромбоцитарного гемостаза и нарушениями внутрисердечной гемодинамики при развитии ХСН; будет оценена взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений, прогнозированием риска неблагоприятного течения ХСН и полиморфизмами генов, вовлеченных в регуляцию апоптоза (BNP, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, MTHFR и VEGF), провоспалительных цитокинов, нейрогуморальных систем, антиоксидантной и эндотелиновой систем, ростовыми факторами.

В процессе проспективного наблюдения у больных ХСН после СРТ будут оценены изменения биомаркеров ХСН, изучены демографические характеристики. Планируется получить 3-4 патента РФ на изобретение, опубликовать 2-3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Будут внедрены в клиническую практику 5 медицинских технологий для прогнозирования течения и лечения ХСН: 1) на основании оценки содержания в крови растворимого Fas-лиганда, 2) с учетом оценки экспрессии в крови нового биомаркера метаболического состояния атероматозной бляшки - липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и 3 технологии по прогнозированию эффективности СРТ.

**2018 – 2019 гг.**

Формирование информационно-аналитической базы данных, предварительный анализ данных, начальный этап разработки материалов по внедрению НИР.

Практический результат исследований реализуется в виде разработки и опубликования методических рекомендаций «Типирование генов, определяющих факторы риска неблагоприятного течения ХСН в урбанизированной популяции населения Западной Сибири и Дальнего Востока» и внедрению 7-9 медицинских технологий (по комплексу диагностических мероприятий по предикции прогрессирования ХСН у детей с неревматическими болезнями миокарда (кардиомиопатии, хроническими кардитами), ультразвуковому способу оценки эффективности реабилитации больных ХСН).

Планируется получить 3-4 патента РФ на изобретение, опубликовать 2-3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК РФ.

### **По задаче №8**

#### **Объект исследования:**

1. Постоянное население г. Томска в возрасте 20 лет и старше;
2. 230 больных в возрасте 18 лет и старше, находящихся в стационаре с верифицированным диагнозом с ТЭЛА;
3. 200 больных в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных в стационар с различными нозологическими формами

#### **Методы исследования:**

1. исследование по острому ИМ будет проводиться в рамках эпидемиологической программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». Все данные будут регистрироваться в информационно-аналитической базе данных «РОИМ».
2. У больных с ТЭЛА или вероятной ТЭЛА:
  - клиническое обследование;
  - определение Д-димера;
  - определение показателей общего анализа крови с формулой и тромбоцитами;

- определение показателей свертывающей системы (РФМК, ПТИ, протромбиновое время, время свёртывания крови, АЧТВ, фибриноген), МНО;
- вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия;
- компьютерная томография с контрастированием легочной артерии;
- ЭхоКГ стандартная + с использованием тканевой доплеровской визуализации в режимах Strain и Strain rate, режиме изображения синхронизации ткани;
- рентгенография грудной клетки;
- ЭКГ

#### **Научная новизна:**

Впервые на популяционном уровне будут изучены возрастно-половые особенности острого ИМ и проведен 5-летний анализ динамики клинического течения постинфарктного периода у лиц трудоспособного, а также пожилого и старческого возраста.

С помощью многофакторного математического анализа впервые будет выявлен набор предикторов, определяющих 5-летний прогноз острого ИМ в разных возрастных группах.

Впервые будут изучены клиничко-anamнестические особенности пациентов, умерших от острого ИМ на догоспитальном этапе, с выявлением наиболее значимых факторов, определяющих вероятность развития летального исхода.

С использованием базы данных «РОИМ» впервые будут оценены характер и качество медикаментозной терапии, осуществляемой в остром периоде ИМ, и проанализирована преемственность выполнения рекомендаций на этапе «стационар-поликлиника», а также будет изучена долгосрочная приверженность лечению пациентов, перенесших ИМ, и ее влияние на течение постинфарктного периода.

Впервые будет получен метод, позволяющий определить вероятность развития летального исхода независимо от его причины у пациента с ТЭЛА, находящегося в стационаре.

Будет получен способ, позволяющий определить вероятность развития ТЭЛА из правых камер сердца, включая ушко ПП, у пациентов, госпитализированных в стационар с разными нозологическими формами.

**Практическая значимость:** Данные о факторах, влияющих на отдаленные исходы острого ИМ среди лиц всех возрастных категорий, могут быть использованы врачами практического здравоохранения для персонифицированного прогнозирования риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в целях оптимизации амбулаторного этапа медицинской помощи.

Среди госпитализированных будет выделена группа лиц, имеющих высокий риск летального исхода от всех причин при развитии ТЭЛА. Принадлежность пациента к группе высокого риска летального исхода может быть основанием для интенсивной многоуровневой профилактики тромбоэмболических осложнений с целью их предотвращения, а также применения в случае развития ТЭЛА тромболитической терапии при отсутствии противопоказаний

Будет определена группа лиц с высоким риском вероятности развития ТЭЛА из правых камер сердца, включая ушко ПП, у пациентов, госпитализированных в стационар по поводу разных причин. Выявление принадлежности к группе высокого риска будет служить основанием для дополнительного обследования (ЭхоКГ, чреспищеводное ЭхоКГ, МРТ) по показаниям для обязательного применения у соответствующих пациентов всех известных способов профилактики лёгочной эмболии, в том числе использовании профилактических доз антикоагулянтов, а также определения показаний к хирургическому лечению – эмболэктомии и других.

#### **Ожидаемые результаты:**

1. Будут предложены способы прогнозирования исходов перенесенной коронарной катастрофы, с разработкой соответствующей математической модели, что сделает возможным определение степени риска летального исхода в отдаленном периоде у больных разных возрастных групп, и обеспечит персонифицированный и максимально эффективный подход к реабилитационным и лечебным мероприятиям.

2. С учетом особенностей восстановительного лечения пациентов, перенесших ИМ, будет определен ряд факторов, влияющих на характер клинического течения постинфарктного периода, с созданием прогностической математической модели, предназначенной для определения вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет после перенесенного ИМ.
3. На основе изучения возрастно-гендерных особенностей и влияния на развитие и прогноз острого ИМ конвенционных и неконвенционных факторов будут определены возможные пути снижения смертности от острого ИМ населения г. Томска и оптимизации вторичной профилактики ИБС с учетом основных прогностических критериев и способов воздействия (медикаментозное, интервенционное, хирургическое).
4. Своевременная оправданная интенсивная профилактика тромбоэмболических осложнений позволит предотвратить развитие легочной эмболии в стационаре, персонализированное применение тромболитической терапии позволит повысить её эффективность, что приведёт к снижению госпитальной летальности от всех причин
5. Ранняя диагностика у пациентов тромбов в правых камерах сердца позволит своевременно назначить антикоагулянтную терапию и при необходимости провести эмболэктомию, то есть предотвратить развитие легочной эмболии.

**Область применения:** Кардиология, внутренние болезни, организация здравоохранения, профилактическая медицина, семейная медицина. Разработка региональных профилактических программ.

**Формы и уровень внедрения:** медицинские технологии (7), патенты (2), информационно-аналитические базы данных, журнальные публикации

**Годовые этапы:**

**2015 г.** – впервые на популяционном уровне будут изучены клиничко-анамнестические и возрастно-половые особенности пациентов, умерших от острого ИМ, и разработаны методы прогнозирования летального исхода у пациентов трудоспособного возраста на догоспитальном этапе острого инфаркта миокарда и в отдаленном периоде заболевания.

**2016 г.** - планируется изучить особенности клинического течения постинфарктного периода у лиц трудоспособного возраста, выявить предикторы, оказывающие значимое влияние на его характер и разработать математическую модель прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного острого ИМ. Планируется создание математической модели прогнозирования неблагоприятного течения постинфарктного периода у трудоспособной когорты больных. Технология «Метод оценки вероятности летального исхода у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии, находящихся в стационаре».

**2017 г.** – планируется разработать модель для определения вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повторных инфарктов миокарда, госпитализаций по поводу обострения ишемической болезни сердца, прогрессирования хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердечной деятельности) у больных, перенесших ИМ, с учетом приверженности лечению.

**2018 г.** - планируется разработать оптимизирующую методику ведения восстановительного периода у больных с ИБС, перенесших ИМ и подвергшихся коронарному шунтированию, с использованием информационно-мотивационной технологии персонализированного подхода

**2019 г.** – планируется изучить особенности клинического течения, ближайшие и отдаленные исходы острого ИМ у лиц пожилого и старческого возраста, определить факторы, влияющие на долгосрочный прогноз и разработать методы оценки индивидуального риска с целью оптимизации оказания медицинской помощи данной когорте пациентов. Внедрение медицинской технологии «Способ оценки вероятности развития ТЭЛА из правых камер сердца, включая ушко правого предсердия, у пациентов, находящихся в стационаре».

### **По задаче №9**

**Объект исследования:**

1. Популяция педагогов средних общеобразовательных школ (СОШ) г. Томска, 575 человек в возрасте 35-64 года;
2. Популяция неорганизованного населения г. Томска – 1600 человек в возрасте 25-64 лет;
3. Пациенты клиники НИИ кардиологии – 200 человек.
4. Открытая популяция взрослого (25-64 лет) населения – не менее 2000 человек Центрального административного округа г. Тюмени. Формирование выборок будет проводиться с использованием таблиц случайных чисел на основе поименных избирательных списков лиц мужского и женского населения округа. Выборки будут представлены в каждом возрастном десятилетии жизни: 25-34; 35-44; 45-54; 55-64 лет.

#### **Методы исследования:**

- медико-социологический опрос;
- клинико-профилактическое обследование: опрос с использованием стандартизованной анкеты для изучения психосоциальных и поведенческих факторов риска ССЗ (отношения к своему здоровью, к курению, питанию, физической активности, стресс в семье и на работе) и физикальное обследование, рекомендованное для кардиологического скрининга;
- адаптация образовательных технологий профилактики факторов риска ССЗ с учетом выявленных приоритетов в каждой фокусной группе населения;
- формирование групп профилактического вмешательства;
- реализация дифференцированного профилактического вмешательства;
- повторное клинико-профилактическое обследование для оценки результативности профилактического вмешательства;
- статистический анализ.

#### **Научная новизна:**

На основе установленной на популяционном уровне ассоциации поведенческих, социальных характеристик и субъективно-объективного показателя здоровья у мужчин и женщин 25-64 лет будут разработаны и внедрены в кардиологическую клинику технологии способов первичной и вторичной профилактики ИБС.

Будут отработаны, реализованы и оценены в плане эффективности обучающие профилактические программы (*Школы здоровья*) немедикаментозной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, выявленных в ходе клинико-профилактического стандартизованного обследования фокусных групп населения. Будет определена концепция (наполнение) обучающих профилактических программ с учетом приоритетных потребностей конкретного популяционного диагноза в отношении ФР ССЗ в отдельных группах населения.

**Практическая значимость работы:** Будут отработаны подходы к проведению обучающих профилактических программ (*Школы здоровья*) немедикаментозной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с учетом конкретных потребностей обследованных групп населения на госпитальном и амбулаторном этапе, которые могут быть рекомендованы для практического здравоохранения.

#### **Ожидаемые результаты**

1. Будет оценена потребность в коррекции метаболических, поведенческих и психосоциальных факторов риска ССЗ в каждой группе населения.
2. Будут представлены особенности проведения Школ здоровья на госпитальном этапе и в трудовых коллективах непосредственно на рабочем месте.
3. Будет продемонстрирована эффективность *Школ здоровья* для немедикаментозной коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в различных группах населения.
4. Будет определена «выживаемость» полученных знаний в отдельных группах населения и оценена потребность в повторном обучении отдельных контингентов населения в Школах здоровья.

**Область применения:** кардиология, медицинская профилактика, семейная медицина, общественное здоровье и здравоохранение

**Формы и уровень внедрения:** научные публикации (15 в журналах списка ВАК); новые медицинские технологии (5); пособие для медицинских работников (1).

**Годовые этапы**

**2015 г.** – Изучение встречаемости традиционных и психосоциальных факторов риска у пациентов специализированной кардиологической клиники. Модификация программы и отработка методики проведения Школы на госпитальном этапе с учетом выявленных потребностей пациентов. 3 статьи, 2 новые медицинские технологии.

**2016 г.** – Оценка распространенности метаболических, поведенческих и психосоциальных факторов риска ССЗ в организованной популяции педагогов СОШ. Модификация программы и отработка методики проведения Школы здоровья для немедикаментозной профилактики факторов риска ССЗ в трудовом коллективе непосредственно на рабочем месте. 3 статьи, 2 новые медицинские технологии

**2017 г.** – Исследование эпидемиологической ситуации в отношении ФР ССЗ в неорганизованной популяции г. Томска. Отработка программы обучения в Школе здоровья с учетом выявленных закономерностей. 3 статьи, 2 новые медицинские технологии

**2018 г.** - Сравнительная оценка «выживаемости» знаний по немедикаментозной профилактике факторов риска ССЗ у лиц, прошедших обучение в Школах здоровья в госпитальных условиях и непосредственно на рабочем месте. 3 статьи, 2 новые медицинские технологии.

**2019 г.** - Оформление отчетных материалов. 3 статьи, 2 новые медицинские технологии, 1 пособие для врачей.

Суммарно планируется создание около 100 медицинских технологий, более 50 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК, пособий и методических рекомендаций для врачей (5), монографий.

**Руководитель темы:**

академик РАН



Р.С. Карпов