

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ в 2013 году

Тема: «ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ БИОСОВМЕСТИМЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ И ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ».

Шифр 04; № госрегистрации 01201281885 от 18.12.2012.

Создание противоспаечных биodeградируемых мембран

Проведено тестирование биodeградируемых противоспаечных мембран, созданных методом электростатического формования (электроспиннинга). Показано, что для получения равномерных нано- и микроволокон оптимально использование раствора полимера от 6 до 11 %, что позволяет получать волокна диаметром от 600 нм до 6 мкм. Метод электроспиннинга позволяет включать вовнутрь волокна фармакологические препараты, которые в дальнейшем высвобождаются по

мере биodeградации противоспаечной мембраны и могут оказывать локальный терапевтический эффект. При использовании коаксиальной насадки фармпрепарат содержится только во внутренней части волокна (рис. 1а), при этом размер самой нити составляет приблизительно 5,7 мкм, а внутренняя часть – 2,6 мкм (рис. 1б).

Изучение особенностей биodeградации *in vivo* различных мембран свидетельствует, что мембраны, изготовленные методом электроспиннинга, обладают более высокими темпами биodeградации, в отличие от мембран аналогичного состава, приготовленных методом полива (рис. 2) [89].

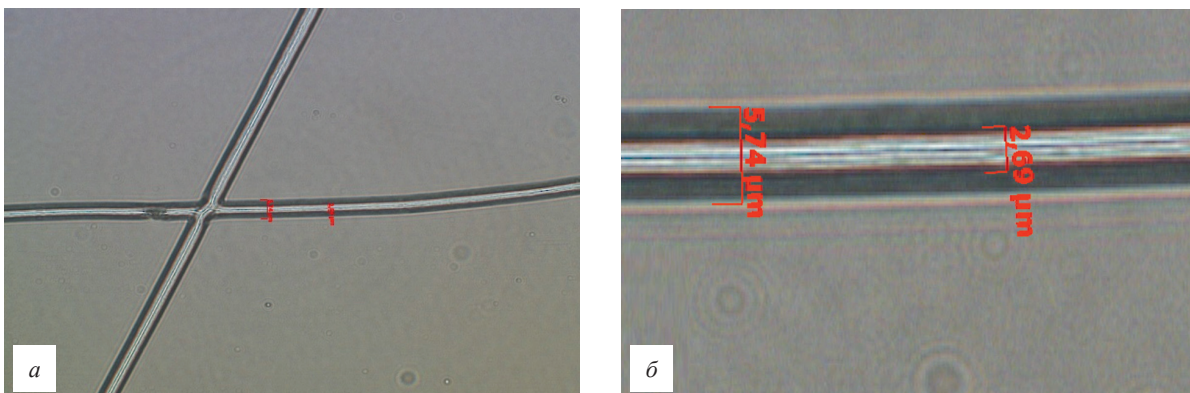


Рис. 1. Волокно, полученное методом электроспиннинга, во внутренней фазе дипиридамола:
а – общий вид нити; б – размеры волокна и его внутренней части

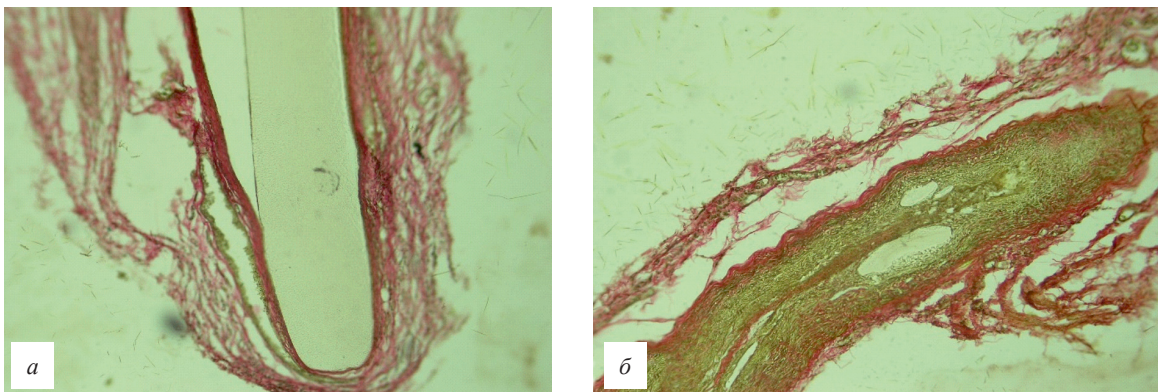


Рис. 2. Различия в скорости биodeградации мембран на основе полигидроксibuтирата с гидроксивалератом (ПГБВ) через месяц после подкожной имплантации крысам:
а – мембраны изготовлены методом полива; б – мембраны изготовлены методом электроспиннинга.
Окраска по Ван Гизону. Ув. $\times 200$

При внутрибрюшинной имплантации разработанных мембран крысам было доказано, что включение в состав мембраны лекарственных препаратов, в частности дипиридамола, позволяет уменьшить интенсивность спайкообразования (рис. 3) [189].

Разработка технологии антитромботической модификации шовного материала для сердечно-сосудистой хирургии

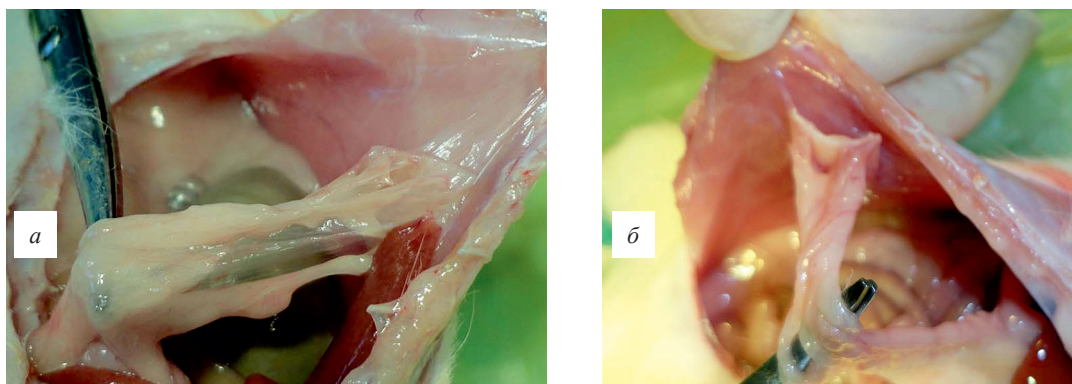
Доказано, что шовный материал способен провоцировать повышение агрегации тромбоцитов. Предупредить адгезию и агрегацию тромбоцитов в зоне сосудистого анастомоза возможно путем нанесения на шовный материал покрытия, обладающего антитромботическими свойствами. С целью повышения био- и гемосовместимых свойств на поверхность шовного материала наносили биodeградируемое покрытие на основе полигидроксibuтирата с гидроксивалератом (ПГБВ) и нефракционированного гепарина (НФГ).

Модификация полипропиленовой нити раствором ПГБВ позволила снизить агрегацию тромбоцитов до 64,32 (64,31–64,38) %. Послойная модификация ПГБВ и гепарина привела к значительному снижению агрегации тромбоцитов, которое составило 40,13 (40,09–55,16) %. Полученные ре-

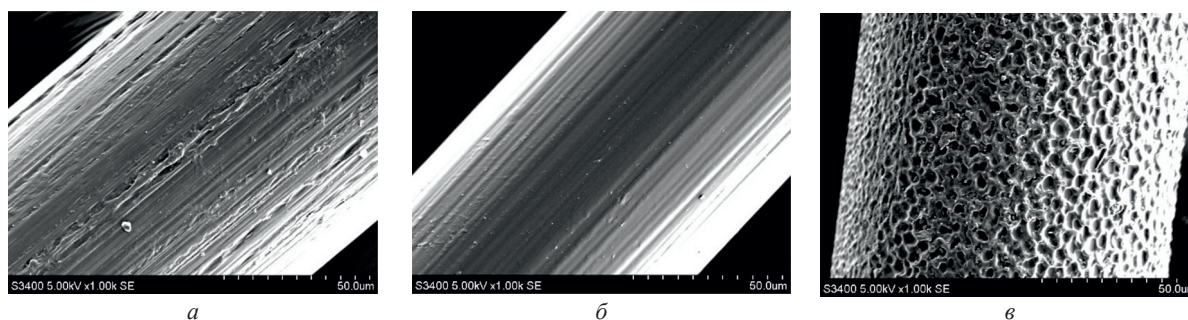
зультаты показали, что модификация нити раствором ПГБВ и гепарина позволяет снизить уровень агрегации тромбоцитов крови, тем самым уменьшая риск тромбообразования (рис. 4).

Разработка оптимальной геометрии транскатетерного биопротеза

С целью выбора оптимальной геометрии транскатетерного биопротеза изучена зависимость функциональных характеристик каркаса протеза от основных геометрических параметров его базовых элементов. Показано, что функция бесшовной фиксации представляет собой нелинейную зависимость от основных геометрических параметров ячейки и определяется соотношением сил радиального и поперечного сжатия против силы извлечения из катетера, увеличения напряженно-деформированного состояния и сужения рабочего диапазона. Были проанализированы способы оптимизации ячейки каркаса бесшовноимплантируемого клапана аорты. В ходе исследования радиального сжатия моделей с использованием комбинированных методов оптимизации было зафиксировано снижение максимума напряжения по Мизесу на 25,26 % относительно неизменной ячейки и главной логарифмической деформации – на 10,4 % (рис. 5). Изготовлен первый экспериментальный образец (рис. 6) [73, 192–194].



**Рис. 3. Результаты внутрибрюшинной имплантации матриц:
а – ПГБВ; б – ПГБВ + дипиридамола. Срок имплантации 2 недели**



**Рис. 4. Покрытие на поверхности полипропиленовой нити:
а – нить без покрытия; б – нить + ПГБВ; в – нить + ПГБВ + НФГ**

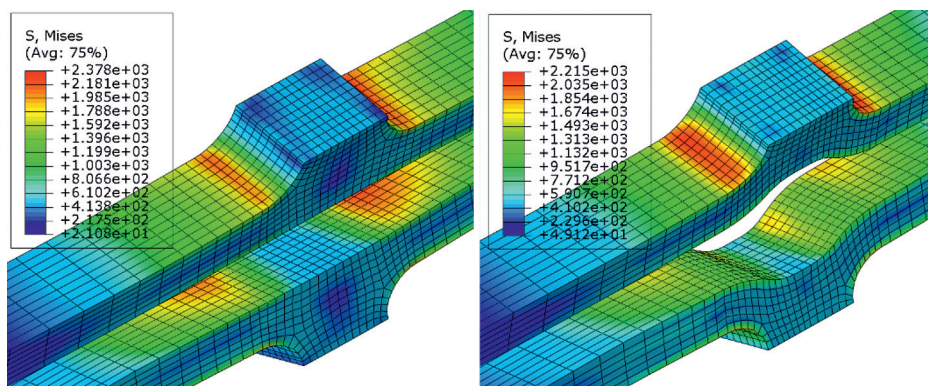


Рис. 5. Эпюры напряжений по Мизесу базового элемента опорного каркаса: слева – исходная ячейка; справа – оптимизированная ячейка

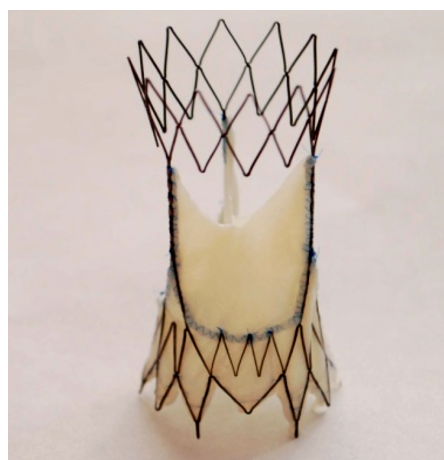
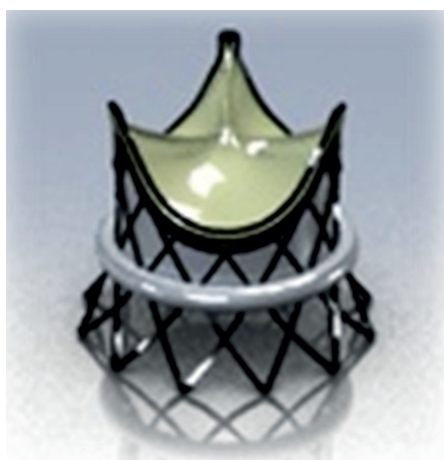


Рис. 6. Модели биопротезов аортального клапана на каркасах из никелида титана для транскатетерной и прямой бесшовной имплантации

Создание гибридного сосудистого графта на основе биосовместимых и биодеградируемых полимеров

Создание графта – один из возможных способов решить проблему отсутствия на рынке сосудистых протезов малого диаметра, необходимых для аорто-коронарного шунтирования.

На основе композиции 5 % ПГБВ/10 % поликапролактона (PCL/ПКЛ) методом электроспиннинга были изготовлены сополимерные трубчатые конструкции (рис. 7). Изучены физико-механические характеристики полученных конструкций и их биосовместимость *in vitro* и *in vivo*. По предварительным результатам физико-механических испытаний сополимерные трубчатые матриксы обладали более высокими упругодеформативными свойствами, чем нативные сосуды, используемые для коронарного шунтирования (КШ). Высокая пористость внутренней поверхности позволила в короткие сроки сформировать клеточный монослой на основе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного

мозга и эндотелиальных клеток пупочной вены человека. После взаимодействия клеток с поверхностью нетканого матрикса снижения клеточной жизнеспособности не зарегистрировано.

Проведено тестирование материала с позиции функциональных особенностей тканей сердца. Выполнена имплантация нетканых матриксов на основе 5 % ПГБВ/10 % ПКЛ на переднюю поверхность сердца крысы с последующим мониторингом воспалительного ответа в течение 3 недель (рис. 8). Полученные результаты могут отражать не только общую биосовместимость матриксов, но и возможный кардиопротективный эффект. С этой целью в сроки до 3 недель в крови исследуемых животных определяли уровни провоспалительных маркеров. В качестве контрольных групп выступили интактные и ложнооперированные животные. Нивелирование воспалительной реакции в группе с имплантированными матриксами происходило быстрее, чем в группе ложнооперированных животных, что может быть обусловлено антиоксидантными свойствами природных биосовместимых полимеров [6, 132].

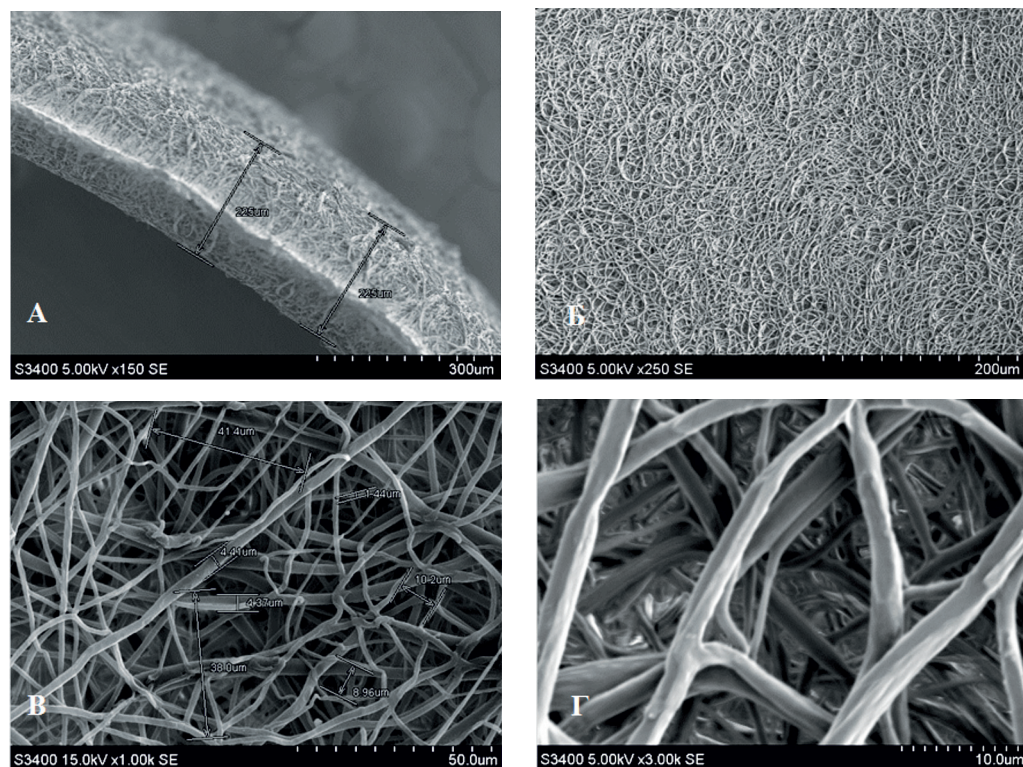


Рис. 7. Результаты сканирующей электронной микроскопии сополимерного трубчатого каркаса:
 А – толщина стенки, ув. $\times 150$; Б – внутренняя поверхность трубчатого каркаса, ув. $\times 250$;
 Б – толщина волокон и размер пор внутренней поверхности, ув. $\times 1000$;
 Г – крупный план пористости, ув. $\times 3000$

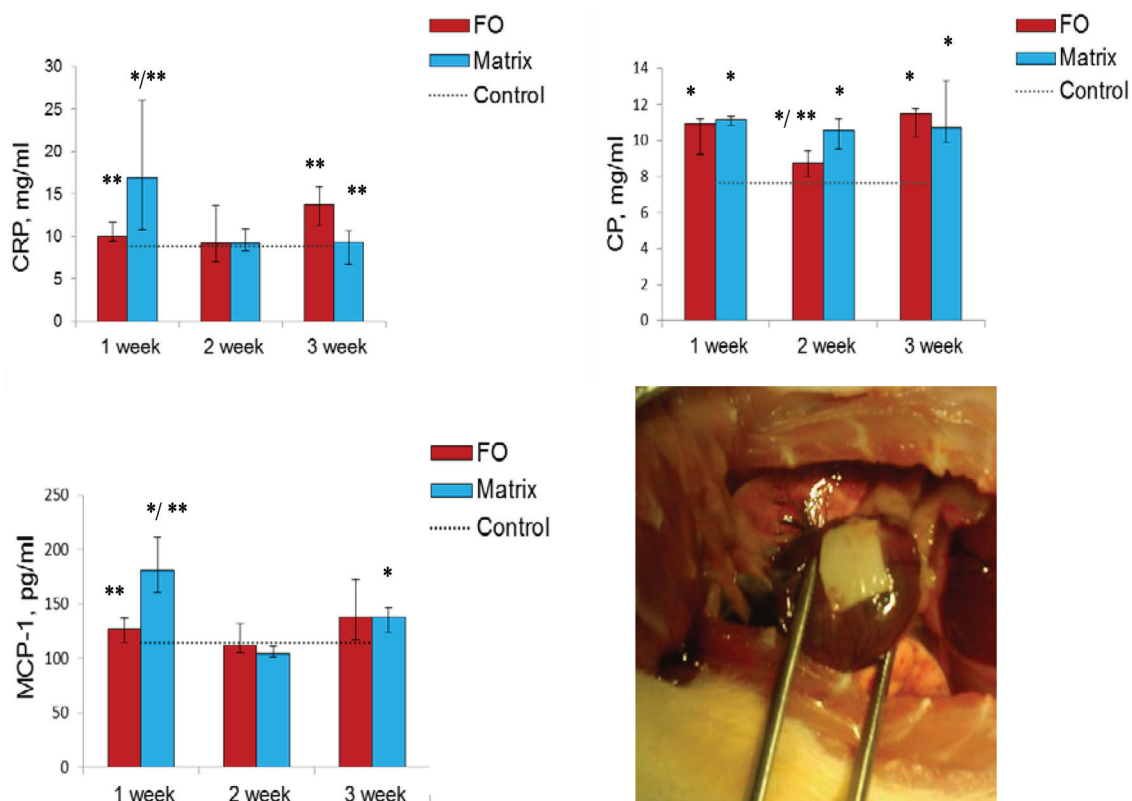


Рис. 8. Динамика уровней провоспалительных маркеров имплантации нетканых матриц на основе 5 % ПГБВ/10 % ПКЛ на переднюю поверхность сердца крысы

Результаты имплантации сосудистых графтов малого диаметра из ПКЛ, а также графтов из ПКЛ (PCL), содержащих сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), в брюшную часть аорты крыс продемонстрировали проходимость обоих видов протезов в течение всего срока эксперимента (10 месяцев). Гистологическое исследование показало, что через 10 месяцев в обеих группах после имплантации в аорту крысы стенка графта была полностью инфильтрирована клетками с морфологическими признаками миофиibroблaстов и макрофагов, участков острого воспаления не наблюдалось [5]. Волокна коллагена и эластина

были выявлены по всей толщине и длине графта. Во всех протезах из чистого ПКЛ в просвете наблюдался обтурирующий тромб с признаками реканализации. В группе с графтами, содержащими VEGF, наличие тромба в просвете протеза наблюдалось у двух животных из пяти. При этом тромб был пристеночным также с реваскуляризацией. Таким образом, возможно, что введение в структуру ПКЛ графта молекул VEGF способствует более быстрой эндотелизации внутренней поверхности, что снижает вероятность тромбообразования и обеспечивает проходимость графта (рис. 9–11) [102, 191, 195].

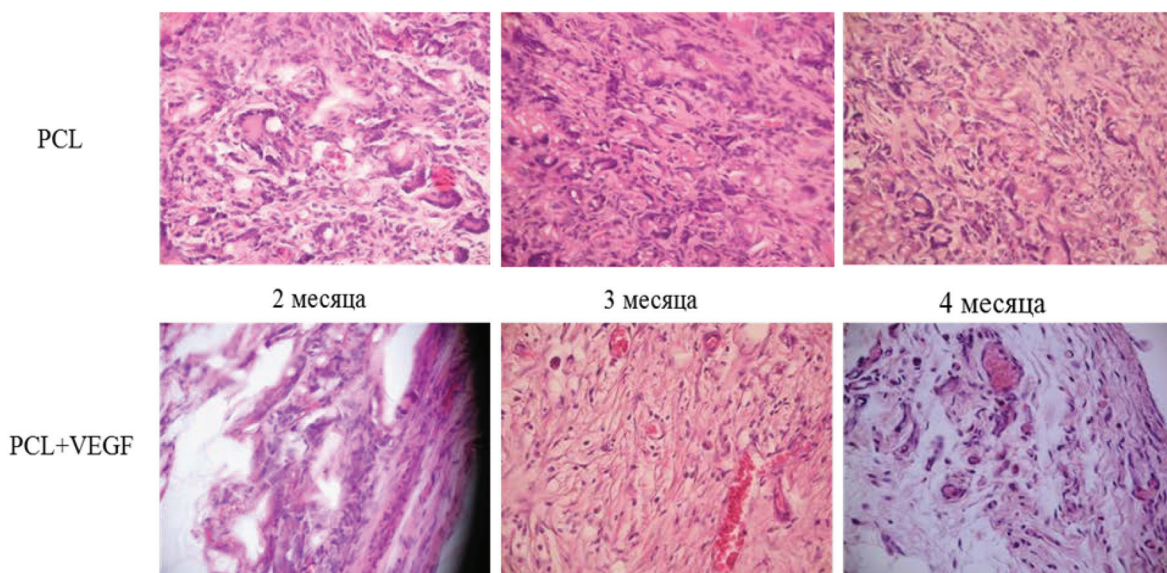


Рис. 9. PCL и PCL+VEGF матрицы, имплантированные внутрибрюшинно крысам, через 2, 3 и 4 месяца после имплантации. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

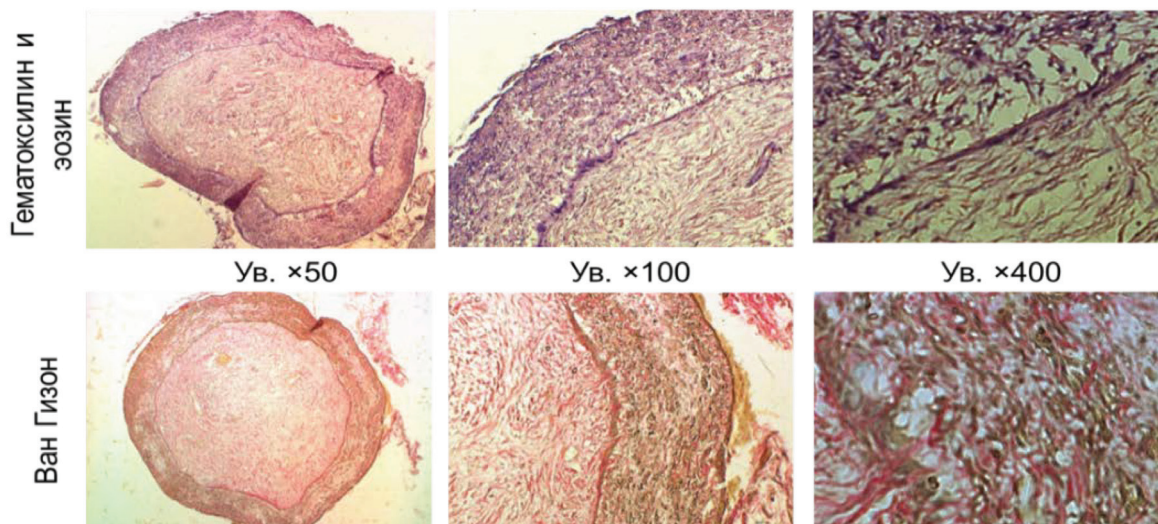


Рис. 10. Гистологическое исследование PCL графтов

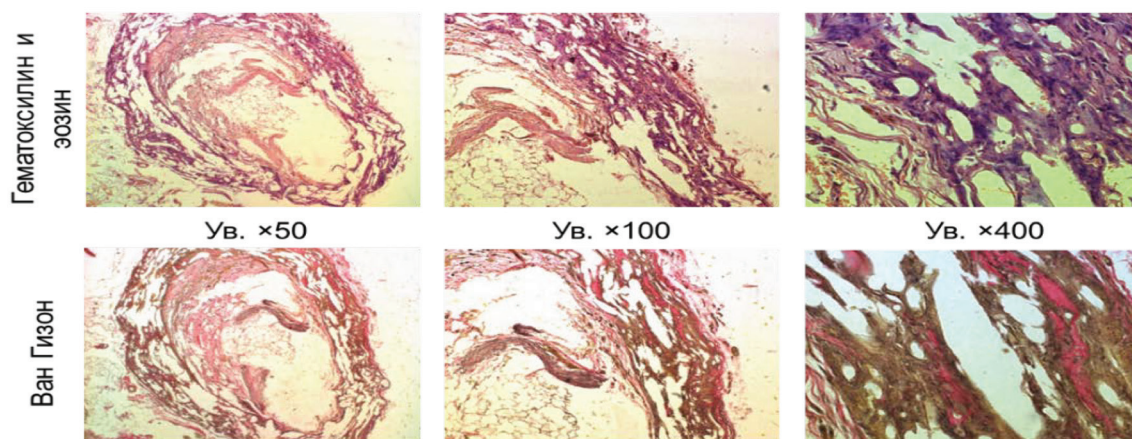


Рис. 11. Гистологическое исследование PCL графтов, содержащих VEGF

Оценка эффективности и безопасности использования биопротезов клапанов сердца

Установлено, что сниженная концентрация витамина D при повышенном уровне паратиреоидного гормона (ПТГ) увеличивает риск кальцификации биопротезов клапанов сердца. При проведении гистологических и электронномикроскопических исследований биологических протезов клапанов сердца, удаленных вследствие дисфункции, выявлено, что кальцификаты частично или полностью замещали биологическую ткань протеза, что приводило к разрушению отдельных участков тела створки или тотальной ее деструкции. Кальцификация вызывала нарушение структуры створок, разрыхление и фрагментацию коллагеновых волокон. Структура кальциевых депозитов была представлена мелко-, крупнокристаллическими, а также аморфными формами (рис. 12).

При исследовании методами сканирующей электронной микроскопии были выявлены как очаговые, так и тотальные отложения кальцифи-

катов различной формы (рис. 13) и состава. Местами отмечали участки мелкодисперсного пропитывания коллагеновых волокон и тотального замещения биологического материала минеральными отложениями. Микроэлементный анализ выявил в минерализованном биоматериале кальция, фосфор, натрий, хлор, серу, магний и в незначительных количествах алюминий, медь, железо (рис. 14). Минеральные отложения присутствовали преимущественно в виде фосфатов кальция различного состава (вариабельность соотношения Ca/P от 2,08 до 2,48) с включением фосфатов железа аморфной формы, карбонатов кальция.

В некоторых случаях наряду с кальцификатами, визуализируемыми макроскопически, при проведении детального электронномикроскопического исследования при больших увеличениях были обнаружены кальцинированные колонии бактерий (рис. 15).

При изучении факторов реципиента, влияющих на риск формирования дисфункции биопротеза клапана сердца, в исследованиях, проводимых по

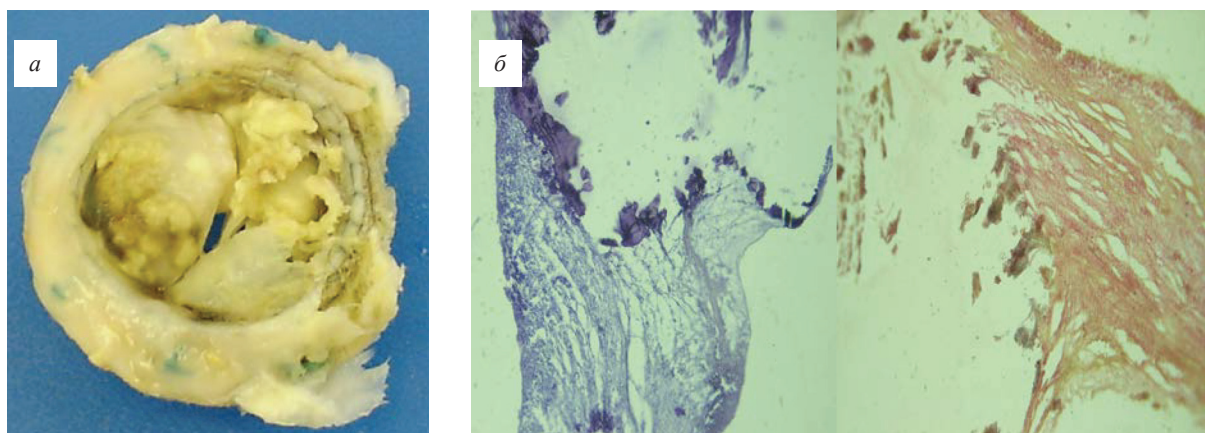


Рис. 12. Тотальный кальциноз створчатого аппарата биопротеза клапана сердца: а) окр. гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$; б) окр. по Ван Гизону. Ув. $\times 100$

принципу формирования групп сравнения коппара, установлено, что риск кальцификации биопротезов клапанов сердца увеличивается по мере снижения у пациента концентрации витамина D и повышения уровня ПТГ.

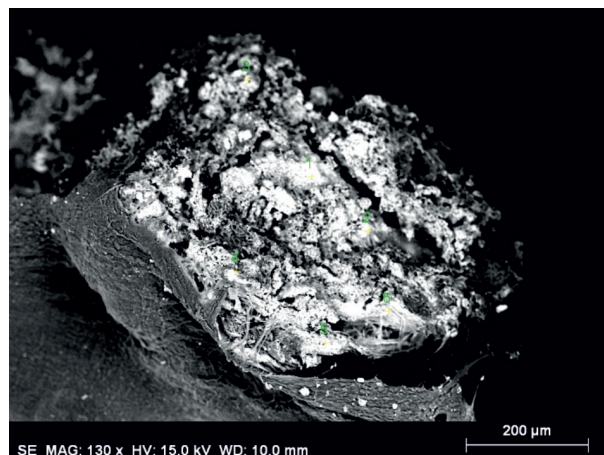


Рис. 13. Кальцинированный участок створки биологического протеза клапана сердца. СЭМ. Ув. $\times 130$

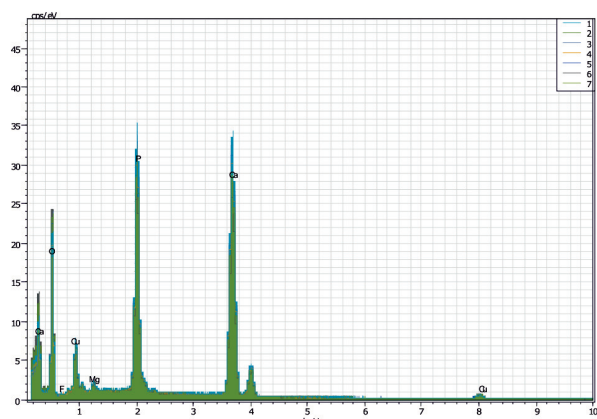


Рис. 14. Спектры EDX-анализа

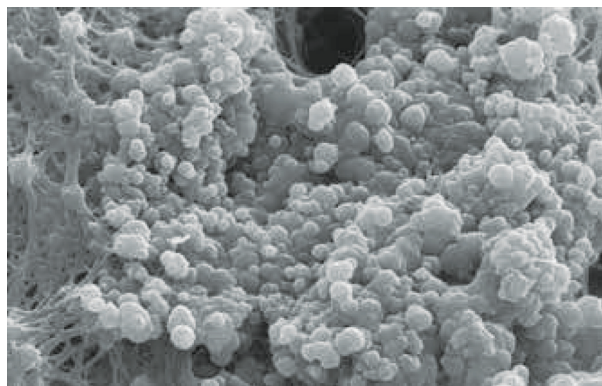


Рис. 15. Кальцинированная колония кокковых бактерий, адгезированных на створчатом аппарате биопротеза (сканирующая электронная микроскопия. Ув. $\times 3600$)

Таблица 1

Клинические предикторы формирования дисфункции БП-кальцификации

Показатель	Дисфункция (группа I)	Норма (группа II)	P
Количество пациентов, n (%)	53 (100)	175 (100)	
Пол муж/жен, n (%)	16 (30,3)/ 37 (69,7)	67 (38,3)/ 108 (61,7)	0,28
Возраст, лет	46,3 $\pm$ 9,4	48,4 $\pm$ 10,4	0,01
Период времени от имплантации БП, лет	6,6 $\pm$ 3,4	6,5 $\pm$ 2,7	0,21

ФК ХСН (НУНА)

ФК II, n (%)	1 (1,9)	12 (6,9)	0,17
ФК III, n (%)	30 (56,6)	114 (65,1)	0,25
ФК IV, n (%)	22 (41,5)	49 (28,0)	0,03

Характеристика интраоперационного периода

Время ИК, мин	116,8 $\pm$ 22,3	102,9 $\pm$ 31,7	0,01
Время ишемии, мин	83,5 $\pm$ 17,9	81,7 $\pm$ 22,3	0,32
Вмешательства на двух и > клап., n (%)	13 (24,5)	21 (12,09)	0,02
Предшествующие операции, n (%)	9 (17,0)	18 (10,3)	0,18

Таблица 2

Исследование Са/Р обмена

Анализируемый показатель	Референсные значения	Дисфункция (группа I) n=22	Норма (группа II) n=48	P
Кальций, ммоль/л	2,1–2,5	2,3 (2,0; 2,6)	2,6 (2,5; 2,7)	0,05
Фосфор, ммоль/л	0,9–1,9	0,8 (0,7; 1,3)	0,9 (0,8; 1,1)	0,43
Витамин Д, пмоль/л	47,7–144	34,0 (21,0; 49,4)	40,0 (27,2; 54,0)	0,36
ПТГ, пг/мл	21–45	37,5 (13,0; 70,9)	44,0 (18,2; 78,7)	0,32
Остеопонтин, нг/мл	14–45,3	5,6 (4,5; 11,6)	5,1 (1,6; 7,1)	0,33
Кальцитонин, пг/мл	< 30	7,3 (4,7; 20,5)	7,9 (5,2; 60,3)	0,34
Остеокальцин, нг/мл	9,6–40	10,2 (6,7; 23,1)	12,8 (8,3; 23,6)	0,33
Остеопротегерин, пг/мл	127,6 (95,5; 173,0)	82,5 (44,2; 115,4)	113,5 (65,7; 191,3)	0,32
Щелочная фосфатаза, Е/л	70–306	76,5 (42,0; 90,0)	52,0 (42,0; 60,0)	0,09
Костный изофермент ЩФ, Е/л	15–41,3	17,1 (12,2; 21,4)	22,3 (15,5; 30,5)	0,008

В 2013 г. закончено исследование *«Результаты десятилетнего применения эпоксиобработанных биопротезов клапанов сердца»*. В исследовании выполнен анализ результатов использования отечественных эпоксиобработанных биопротезов «КемКор» и «Перикор» в натриевентрикулярных позициях. Использованы материалы трех ведущих кардиохирургических центров – ФГБУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» (Москва); ФГБУ «НИИ патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина» (Новосибирск), ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН (Кемерово).

Выполнен анализ 1 021 имплантации биопротеза в митральную или трикуспидальную позиции в сроки более чем 10 лет:

- в структуре причин дисфункции биопротезов в различные сроки выявлена лидирующая роль протезного эндокардита в обеих сибирских клиниках. При этом показатели кемеровской и новосибирской групп – 80 и 74 % соответственно, были существенно ($p < 0,05$) ниже, чем показатели московской группы – 89 %;

- отсутствие первичной тканевой несостоятельности с кальцификацией к 9-му году составило в объединенной группе 89 %, в новосибирской группе – 97 % и в кемеровской – 90 %. Средний возраст больных московской группы оказался на 8 – 10 лет больше, тем не менее к 9 годам лишь 78 % пациентов были свободны от кальцификации биопротеза, что противоречит общепринятому факту зависимости риска развития первичной тканевой дегенерации с кальцификацией от возраста пациента;

- актуарные показатели выживаемости к 15-му году наблюдения почти на 18 % были выше у реципиентов «КемКор» и составили 72,5 %;

- к 10-му году наблюдения показатели выживаемости в группах биопротезов были достоверно выше, чем у механических клапанов, и составили у «КемКор» и «Перикор» 78 и 74 % соответственно.

Анализ непосредственных результатов протезирования аортального клапана с использованием ксеноперикардального биопротеза «ЮниЛайн». Совместно с клиникой ФГБУ «НИИ патологии кровообращения им. Е. Н. Мешалкина» (Новосибирск) проведен анализ непосредственных результатов протезирования аортального клапана с использованием ксеноперикардального биопротеза «ЮниЛайн» у 72 пациентов, оперированных с ноября 2011 г. по март 2013 г. Полученные данные Эхо-КГ-исследования, выполненного при выписке пациентов из стацио-

нара, демонстрируют хорошие функциональные характеристики биопротеза.

Выполнен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 88 пациентов с митральными пороками сердца, оперированных с 2008 по 2012 гг. Для проведения сравнительного анализа сформированы две группы пациентов, сопоставимые по количеству и срокам наблюдения в послеоперационном периоде: I ($n = 48$) – реципиенты ксеноаортальных биопротезов «Перикор» (период имплантации – 2008–2009 гг.), II ($n = 40$) – реципиенты ксеноперикардальных биопротезов «ЮниЛайн» (2008–2012 гг.). Таким образом, имплантация ксеноаортальных и ксеноперикардальных биопротезов в митральную позицию позволяет адекватно корректировать нарушения внутрисердечной гемодинамики у пациентов с приобретенными пороками сердца. При сравнительной оценке данные типы биопротезов демонстрируют одинаковые гемодинамические характеристики и сопоставимые клинические результаты в течение обозначенного периода наблюдения [90, 91].

Анализ результатов протезирования с использованием биологических протезов сосудов «КемАнгиопротез»: 152 операции бедренно-подколенного протезирования, выполненные пациентам с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей за период с 2006 по 2010 гг. Максимальный срок наблюдения составил 6 лет. На основе комплексного анализа маркеров неспецифического воспаления определены критерии повышения эффективности прогнозирования осложнений у пациентов в отдаленном периоде после бедренно-подколенного протезирования биопротезом «КемАнгиопротез». Представлены основные принципы профилактики стенозов и тромбозов в отдаленные сроки после бедренно-подколенного протезирования в зависимости от нарушения метаболических показателей. Разработана легко реализуемая в клинических условиях математическая модель прогнозирования рисков рестенозов и тромбозов.

Разработка липосомальных форм доставки лекарственных препаратов

Исследования 2013 г. были направлены на возможность документирования возможности внутриклеточной доставки и распределения липофильных и гидрофильных фармпрепаратов. Было доказано, что включение в состав липосомальной мембраны катионных липидов позволяет получить липосомы, обеспечивающие направленный транспорт биологически активных веществ в митохондрии (рис. 16).

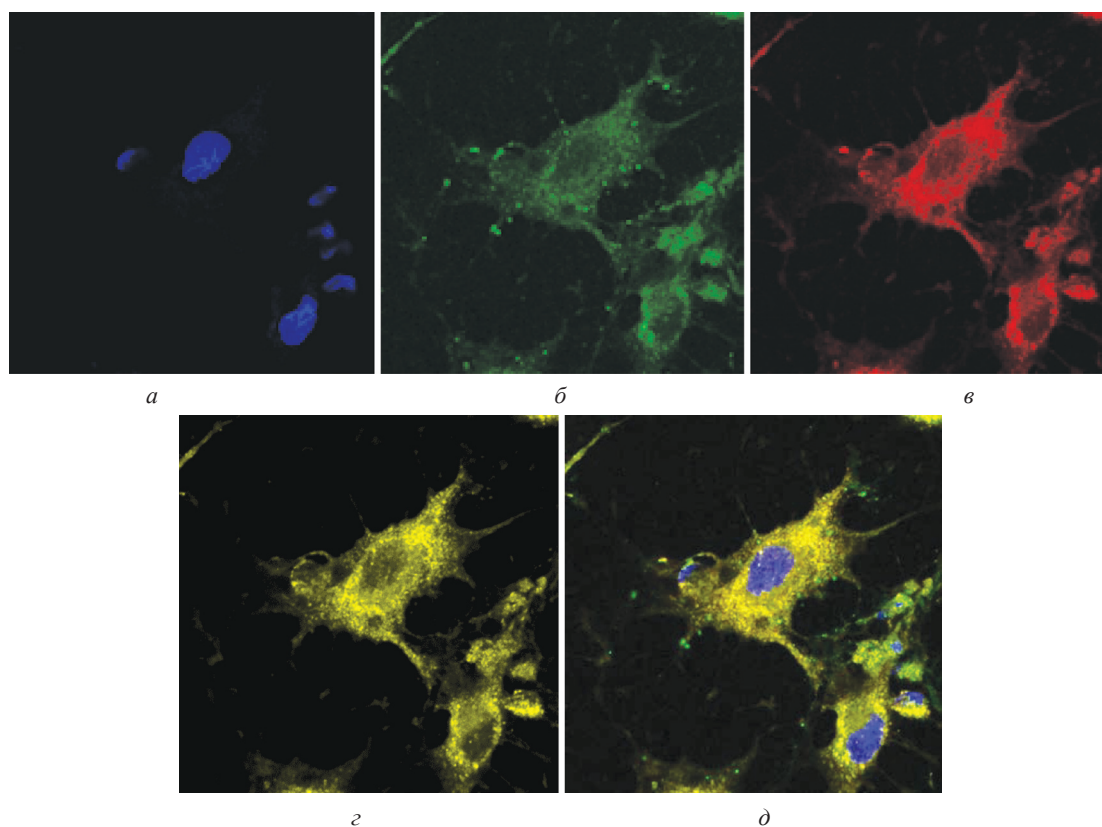


Рис. 16. Визуализация внутриклеточного распределения липосом путем раздельного окрашивания внутриклеточных структур и липосом и последующего наложения имиджей. Визуализация методами конфокальной микроскопии: а – ядер клеток; б – водной фазы липосом; в – мембранной фазы липосом; г – митохондрий; д – колокализация красителей



Рис. 17. Патогенетика болезней сердечно-сосудистого континуума. Генетические предикторы развития инфекционного эндокардита

Были определены взаимосвязи с некоторыми вариантами гена TLR6 и риском развития инфекционного эндокардита вне зависимости от пола и возраста, имеющие высокую степень достоверности.

Основные тенденции и итоги внедрения новых медицинских технологий в практику лечения пациентов с пороками сердца:

- изменение возраста пациентов (постарение), причин формирования порока (увеличение частоты дегенеративных пороков, эндокардита наркоманов) обуславливает возрастающую потребность в применении биологических протезов. Так, в 2011 г. было использовано 25 биопротезов, в 2012 г. – 40, а в 2013 г. – 54;

- уменьшение количества операций по изолированному протезированию митрального клапана (МК) – в 2011 г. было выполнено 44 вмешательства, в 2012 г. – 37, в 2013-м – 32;

- увеличение количества пластических операций на МК: 5 – в 2011 г., 14 – в 2012-м и 19 – в 2013-м;

- увеличение количества вмешательств при органическом поражении МК и функциональной недостаточности трикуспидального клапана (ТК): 29 – в 2011 г., 42 – в 2012 г. и 48 – в 2013 г. За последние два года мы полностью отказались от протезирования ТК и шовной аннулопластики. Отдаленные результаты показывают функциональную и анатомическую адекватность биологических опорных колец в позиции ТК;

- увеличение числа пациентов, требующих коррекции ишемической дисфункции МК в сочетании с КШ. В 2011 г. было выполнено 8 таких операций, в 2012-м – 14, в 2013-м – 21. В 2013 г. было выполнено 29 операций протезирования МК одновременно с радиочастотной аблацией (РЧА) по методике «Лабиринт», эффективность восстановления синусового ритма составила 65,5 %;

- увеличение количества вмешательств на аортальном клапане (АК): в 2011 г. – 55, в 2012-м – 71, в 2013-м – 76;

- рост количества операций при инфекционном эндокардите наркоманов, протезирование ТК в 2011 г. выполнено 4 пациентам, в 2012-м – 6, а в 2013-м – 11;

- уменьшение количества реконструктивных операций на восходящей аорте и ее дуге по сравнению с 2012 г. с 22 до 15;

- увеличение количества клапансохраняющих операций (операция Давида);

- у пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) при сохранении количества операций наблюдается увеличение числа операций, выполненных с искусственным кровообращением (ИК), повышена их сложность, а также рост оперированных новорожденных и детей первого года жизни (прирост 15 %); уменьшение летальности (в 2013 г. – 2,2 %, в 2012-м – 2,5 %) на фоне увеличения доли операций у новорожденных и детей первого года жизни (с 60 до 66,3 %), а также более тяжелой категории пациентов с RACS3 и RACS4; стратегия продолжения сотрудничества с ICHF «Детское сердце» себя оправдывает, это подтверждает количество внедренных новых технологий;

- выполнение в клинике НИИ практически всех операций на сердце у пациентов с ВПС, в том числе и вмешательства по поводу гипоплазии левого желудочка; сотрудники центра первыми в РФ освоили **стентирование** выводного отдела правого желудочка при ВПС как этап перед радикальной коррекцией;

- с целью повышения эффективности и безопасности долгосрочного использования непрямых антикоагулянтов у пациентов с протезами клапанов сердца внедрен в клинику метод генетической оценки чувствительности к гепарину. Доказано, что использование электронного калькулятора позволяет пациенту большую часть времени находиться в лечебном диапазоне гипокоагуляции, ограничивать риск развития тромбоэмболических осложнений и кровотечения.

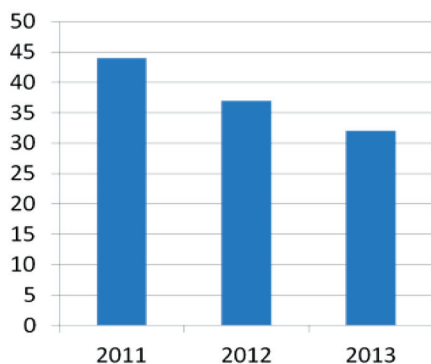


Рис. 18. Число операций изолированного протезирования МК

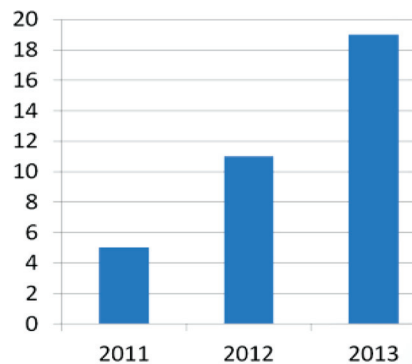
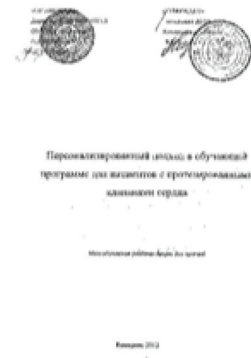
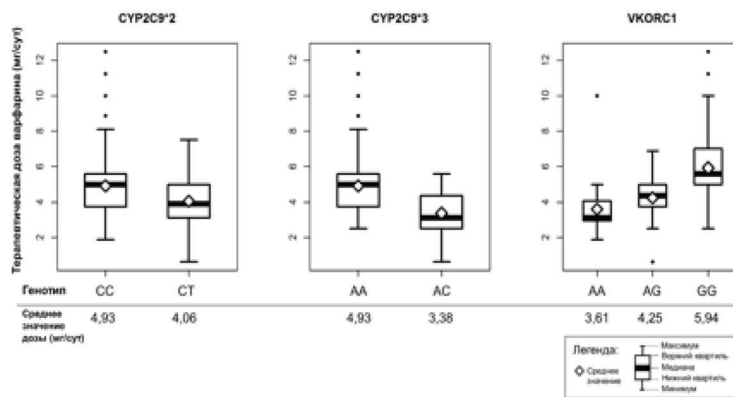


Рис. 19. Число пластических операций на МК



При применении алгоритма подбора дозы варфарина, основанного на фармакогенетическом тестировании CYP2C9 (rs1799853, rs1057910) и VKORC1 (rs9923231), особое внимание следует уделять лицам – носителям генотипов GG/AA и AA/AC по сочетанию VKORC1/CYP2C9*3, поскольку им необходимы наибольшие и наименьшие дозы препарата, соответственно; и носителям генотипов AA гена CYP2C9*3 и GG гена VKORC1, поскольку для данных лиц характерно наибольшее отклонение фактической терапевтической дозы препарата от рассчитанной с помощью алгоритма.

Рис. 20. Генетическая основа чувствительности к антикоагулянтной терапии у больных с протезированными клапанами сердца

Впервые в Кузбассе в конце 2013 г. произведена трансапикальная имплантация протеза аортального клапана кардиохирургом академиком РАН Р. С. Акчуриным.



**Тема: «ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
В РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ,
ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОГО ПОДХОДА
К ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИМ МЕРОПРИЯТИЯМ
В УСЛОВИЯХ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА СИБИРИ»**

Шифр 05; № госрегистрации 01201281884 от 18.12.2012.

**Основные научные и практические
результаты исследований
по проблеме МФА у пациентов
с острыми коронарными синдромами**

В рамках регистрового проспективного исследования, включившего около тысячи пациентов, *оценена роль коморбидности в прогнозировании острого коронарного синдрома.*

Установлено, что более чем у трети больных, госпитализированных по поводу инфаркта миокарда (ИМ), имеет место *почечная дисфункция* (ПД) – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²). Ее наличие ассоциируется с трехкратным увеличением госпитальной летальности (табл. 3).

Таблица 3

**Регистр ОКС: связь мультифокального
атеросклероза (МФА) с почечной дисфункцией
у пациентов с инфарктом миокарда**

Группы в зависимости от выраженности МФА, n = 945	СКФ менее 60 мл/мин/ 1,73 м ²	P ₁₋₄
Нет проявлений МФА, %	3,4	0,0001
Стенозы до 30 %, %	24,8	
Стенозы 30–50 %, %	29,3	
Стенозы более 50 %, %	42,5	

Примечания. Почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² диагностирована у 351 (36,8 %) больного инфарктом миокарда. У пациентов с инфарктом миокарда с нарастанием тяжести проявлений мультифокального атеросклероза увеличивается частота встречаемости хронической болезни почек, что может быть одним из патофизиологических механизмов реализации неблагоприятного прогностического эффекта МФА.

Сочетание ПД и мультифокального атеросклероза (МФА) ухудшает как ранний, так и отдаленный трехлетний прогноз ИМ с подъемом ST (ИМпST), при этом ПД в большей степени ассоциирована с неблагоприятным ранним прогнозом, а МФА – с отдаленным неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИМ. Почечная дисфункция наряду с другими факторами (возраст старше

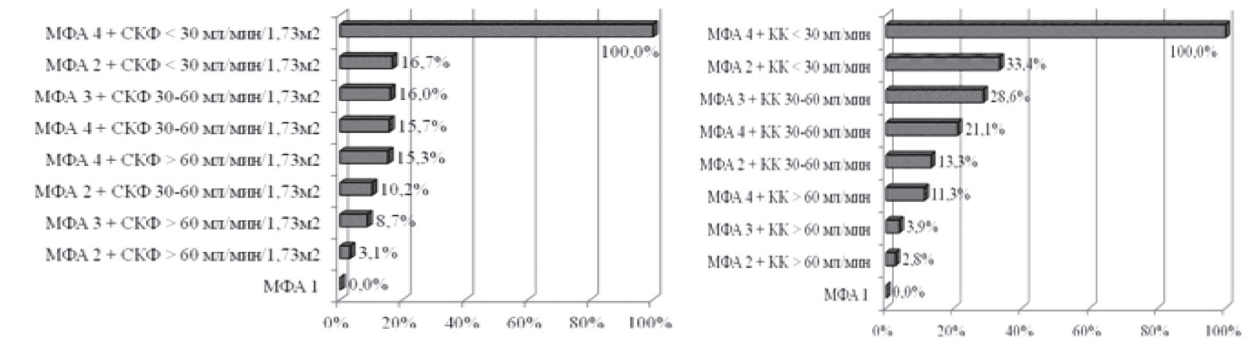
60 лет, женский пол, сахарный диабет (СД), инсульт, перенесенный ИМ, хроническая сердечная недостаточность, тяжелая острая сердечная недостаточность и др.) играет самостоятельную роль в формировании неблагоприятных исходов ИМ [63, 64, 67].

Показано, что ИМ является провоцирующим фактором в отношении прогрессирования *инсулинорезистентности* (ИР). Более чем у 77 % пациентов в остром периоде выявляются признаки ИР, а в течение года после ИМ – у 14,5 % пациентов дебютирует СД [27, 28, 66, 67]. Риск развития СД в отдаленном периоде ИМ связан с девятикратным возрастанием концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови в остром периоде заболевания. Кроме того, показано, что использование в течение года после ИМ высоких доз статинов по сравнению с низкими повышает вероятность развития СД за счет нарушения равновесия в адипокиновом статусе [28].

Доказано, что больные с ИМпST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) демонстрируют менее благоприятное течение госпитального этапа ИМ, у них чаще наблюдаются рецидивы ИМ, нарушения ритма, клиническая смерть [93]. Впервые в Кемеровском регионе показана частота выявления ХОБЛ у пациентов с ИМпST, равная 12,3 %. Наличие ХОБЛ у этих пациентов ассоциируется с более высоким классом сердечной недостаточности, более длительным стационарным этапом лечения, большей госпитальной летальностью. Более 20 % больных с ИМпST, проживающих в Кемеровской области, имеют недиагностированную необратимую бронхиальную обструкцию (рис. 25).

У пациентов с сочетанной патологией и неблагоприятным годовым прогнозом выявляется более высокий уровень СРБ, TNF-α, ИЛ-1α, ИЛ-6, а также фибриногена и sCD40L.

Продолжен поиск *лабораторных и инструментальных биомаркеров МФА* и предикторов неблагоприятного прогноза острых форм ишемической болезни сердца (ИБС).



МФА 1 – нет поражения некоронарных артерий
МФА 2 – стенозы менее 30% или утолщение КИМ ОСА более 1 мм
МФА 3 – стенозы от 30 до 50%
МФА 4 – стенозы от 50% и выше
СКФ – скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD
КК – клиренс креатинина

Рис. 21. Частота смертельных исходов у больных ИМnST в течение года в зависимости от степени выраженности МФА и снижения СКФ и клиренса креатинина

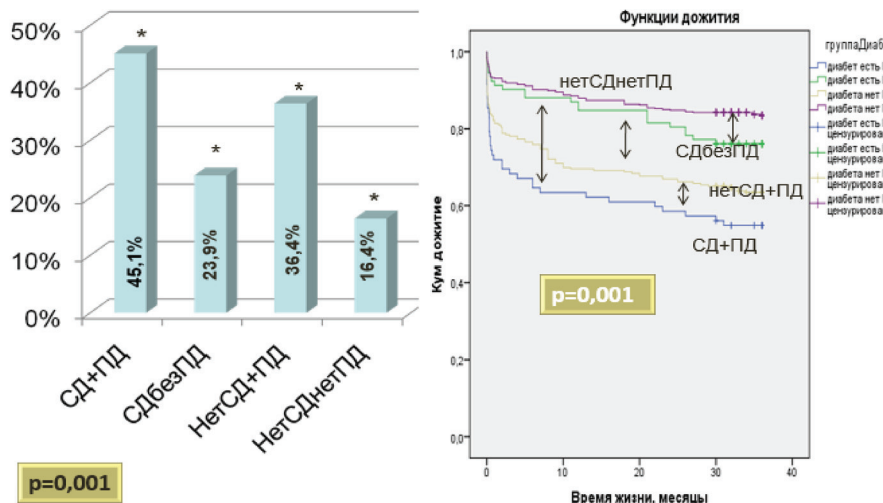


Рис. 22. Смертность через три года после ИМ в зависимости от наличия сахарного диабета и почечной дисфункции

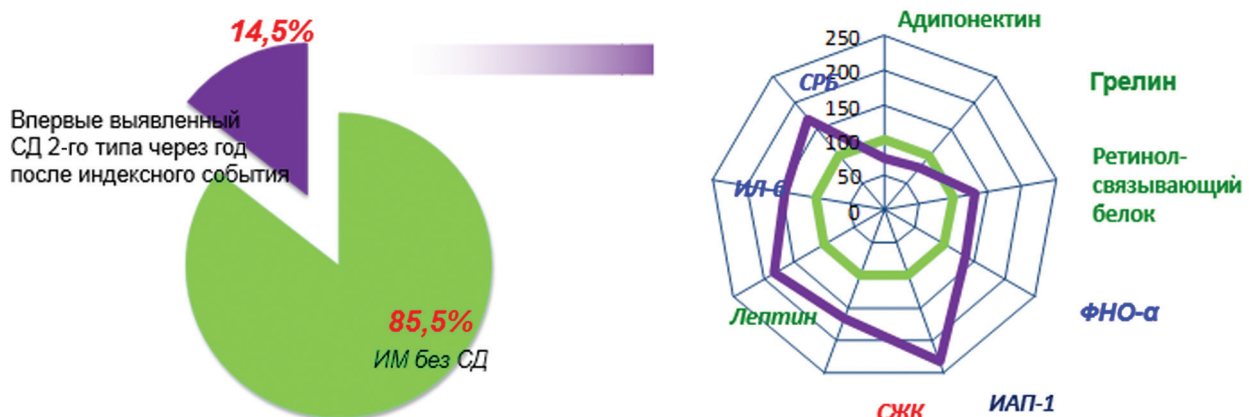


Рис. 23. Адипокиновый статус, провоспалительные и протромбогенные маркеры у пациентов с дебютом сахарного диабета в течение года после перенесенного инфаркта миокарда

Таблица 4

Отношение шансов развития СД 2-го типа через год после перенесенного инфаркта миокарда

Показатель	Площадь под ROC-кривой	ОШ	95 %-й ДИ	P
Ингибитор активатора плазминогена-1, нг/мл	0,87	1,8	0,10–1,66	0,01
СЖК, мкмоль/л	0,690	2,90	1,38–6,11	0,005
Грелин, нг/мл	0,830	0,22	0,09–0,52	0,000
Фактор некроза опухоли альфа, пкг/мл	0,915	1,54	0,90–7,49	0,037
Адипонектин, мг/мл	0,84	0,41	0,39–1,02	0,01
Ретинолсвязывающий белок, нг/мл	0,86	1,61	0,95–1,22	0,03

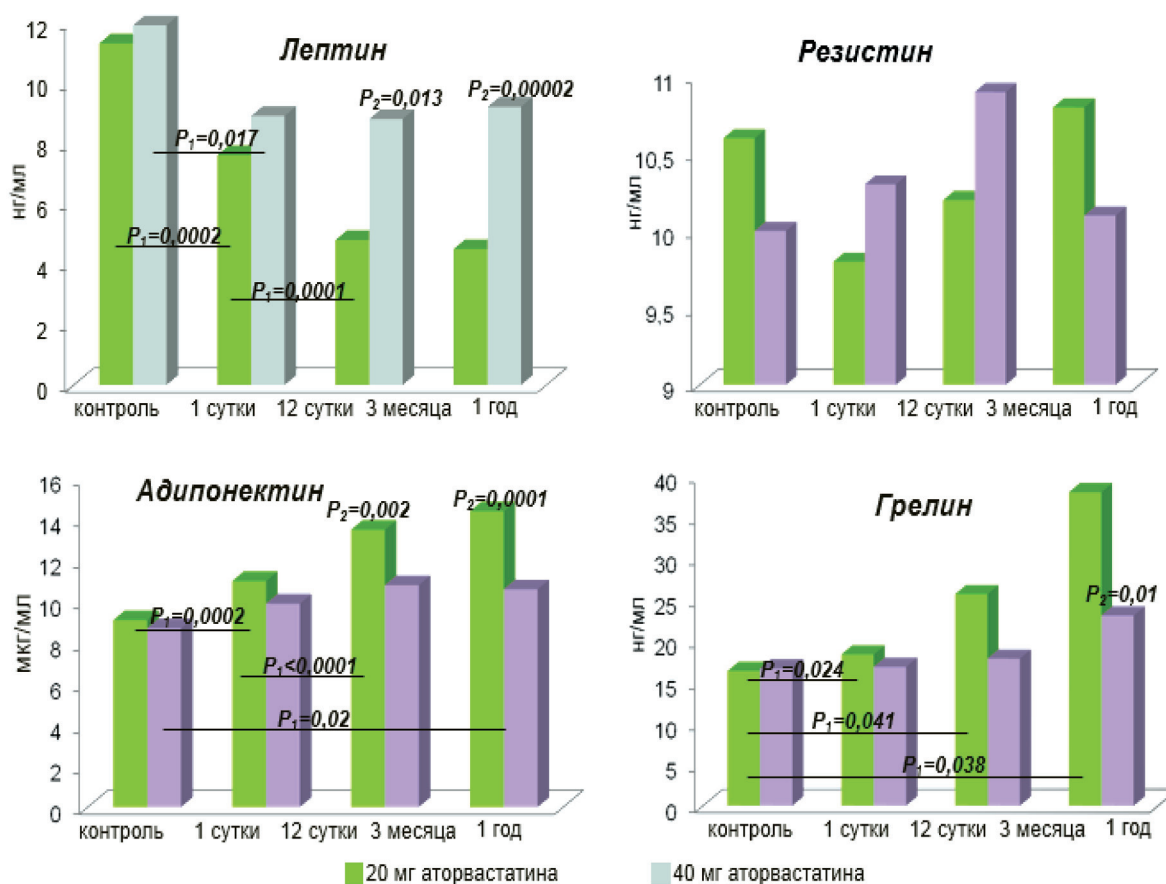


Рис. 24. Динамика показателей адипокинового статуса у пациентов с инфарктом миокарда на фоне терапии аторвастатином



Рис. 25. Характеристика впервые выявленной ХОБЛ в группе пациентов с ИМnST

Изучены медико-социальные аспекты госпитальной летальности при ИМ и построена прогностическая модель уровня летальности в зависимости от значения медико-социальных факторов с высокой прогностической эффективностью 0,940 и специфичностью 0,989.

У пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST (ОКСбпST) определена ассоциация между маркерами эндотелиальной дисфункции и наличием МФА. Уровень вазоконстрикторного маркера эндотелина-1 значимо повышался в группах пациентов с периферическим атеросклерозом и сочетанным поражением сосудистых бассейнов по сравнению с больными с изолированным поражением коронарного русла.

Проведен анализ ассоциаций полиморфизма митохондриальной ДНК с ОКСбпST и выявлены генетические маркеры, являющиеся факторами риска или имеющие протективный эффект в отношении этого заболевания.

Изучена ассоциация полиморфизма rs1800872 (C-592A) и rs3024491(G-1082A) гена IL-10 с развитием неблагоприятных исходов и МФА у больных с ОКСбпST. Установлено, что генотип CC полиморфизма rs1800872 (C-592A) может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза, в то время как носительство генотипа AA данного полиморфизма, напротив, препятствует развитию повторных сердечно-сосудистых событий. Носительство генотипа СА полиморфизма rs3024491(G-1082A) гена IL-10 может рассматриваться как предиктор неблагоприятного прогноза у больных с ОКСбпST (рис. 26).

Большой раздел генетических исследований направлен на определение генов-кандидатов развития атеросклероза в контексте мутационной изменчивости генов, кодирующих рецепторы иммунного ответа. Найдены взаимосвязи полиморфизмов некоторых локусов гена TREM-1 с риском развития атеросклероза (рис. 27).

Оценена *эффективность и безопасность различных подходов к реваскуляризации миокарда* у пациентов с ОКС.

Изучено влияние эндоваскулярной реваскуляризации на динамику диастолической функции миокарда при ИМ, подробно исследована диастолическая функция левого и правого желудочков в зависимости от вида реперфузионной терапии, разработан и внедрен расширенный протокол исследования диастолической функции с применением тканевого доплера.

У больных с ИМнST выявлено превосходство стратегии многососудистого стентирования (рис. 28, табл. 5) по сравнению с этапной реваскуляризацией по частоте развития комбинированной конечной точки и частоте вмешательств на нецелевых артериях на протяжении 12 месяцев наблюдения [126–130].

Продемонстрированы позитивные госпитальные и отдаленные результаты лечения больных высокого риска, в том числе с острыми формами коронарной патологии и тяжелым многососудистым поражением коронарного русла с помощью ЧКВ при поддержке экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО). Данный факт увеличивает доступность реваскуляризации для пациентов высокого риска, имеющих крайне неблагоприятный прогноз с невозможностью открытой реваскуляризации [42].

Оценена эффективность и определены показания к использованию вено-артериальной ЭКМО у больных с ОКС, осложненным кардиогенным шоком, а также при посткардиотомной острой сердечной недостаточности. Показано, что наибольшая эффективность ЭКМО наблюдается у пациентов с временно и обратимо сниженной насосной функцией сердца в условиях адекватной хирургической коррекции. Установлено, что вено-артериальная ЭКМО является достаточно эффективной методикой циркуляторной поддержки в комплексном лечении кардиогенного шока.

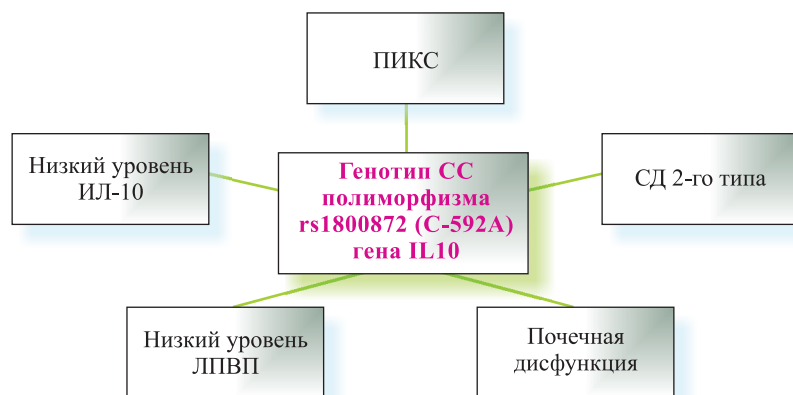


Рис. 26. Ассоциации генотипа CC полиморфизма rs1800872 (C-592A) гена IL10

Gene	Nucleotide substitution	Position	Amino-acid substitution
TLR1			
rs5743551	A>G		-7202 N/A
rs5743611	C>G		239 Arg80Thr
TLR2			
rs3804099	T>C		597 Asn199Asn
rs5743708	G>A		2258 Arg753Gln
TLR4			
rs4988790	A>G		895 Asp299Gly
rs4988791	C>T		1196 Thr399Ile
TLR6			
rs3775073	A>G		1263 Lys421Lys
rs5743810	T>C		745 Ser249Pro
TREM-1			
rs1817537	C>G	407-599	intron
rs3804277	A>G	407-1204	intron
rs6910730	A>G	407-2665	intron
rs7768162	A>G		-1118 intron
rs2234246	A>G	N/A	mRNA UTR
rs4711668	C>T	407-2505	intron
rs9471535	C>T		-1097 intron
rs2234237	A>T		73 Thr25Ser

Table 1. A list of SNPs included in the study



TREM-1 rs2234246	C/C	90 (27.8%)	164 (35.9%)	Ref.	
Dominant	C/T-T/T	234 (72.2%)	293 (64.1%)	0.62 (0.43-0.89)	0.0093
rs4711668	Recessive C/C-T/C	271 (84.2%)	350 (76.8%)	Ref.	0.034
rs3804277	C/C	91 (28.1%)	171 (37.4%)	Ref.	
Dominant	C/T-T/T	233 (71.9%)	286 (62.6%)	0.58 (0.41-0.84)	0.0033
rs2234237	Log-additive	---	---	1.46 (1.02-2.09)	0.036
rs1817537	Dominant C/C	90 (27.8%)	171 (37.4%)	Ref.	
	C/G-G/G	234 (72.2%)	286 (62.6%)	0.58 (0.4-0.84)	0.0031
rs9471535	Log-additive	---	---	1.47 (1.03-2.11)	0.032

Рис. 27. Патогенетика болезней сердечно-сосудистого континуума. Генетические предикторы развития атеросклероза различной локализации

ClinicalTrials.gov
Protocol Registration System

Protocol Registration Receipt
01/30/2013

Multivessel Stenting Versus Staged Revascularization With Zotarolimus-eluting Stent for STEMI (ZES for STEMI)

This study is currently recruiting participants.

Verified by Dr. Vladimir Ganyukov, Russian Academy of Medical Sciences, January 2013

Sponsor:	Russian Academy of Medical Sciences
Collaborators:	Medtronic
Information provided by (Responsible Party):	Dr. Vladimir Ganyukov, Russian Academy of Medical Sciences
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT01781715

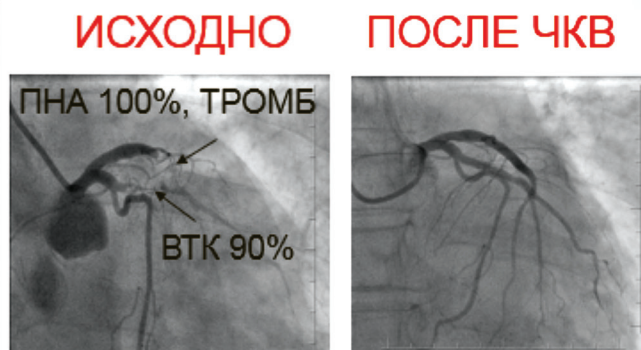


Рис. 28. Многососудистое стентирование при инфаркте миокарда с подъемом ST

Таблица 5

Годовые исходы применения различных способов реваскуляризации

Показатель	Многососудистое стентирование (n = 100)		Однососудистое стентирование (n = 113)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	2	2	8	7,1	0,15
Кардиальная смерть	2	2	8	7,1	0,05
Инфаркт миокарда	3	3	11	9,7	0,09
Повторная реваскуляризация целевых сосудов	2	2	12	10,6	0,02
Определенный тромбоз стента	3/265	1,1	6/147	4,1	0,1
Комбинированная конечная точка	6	6	31	27,4	0,0005

Примечания. Комбинированная конечная точка – кардиальная смерть + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевых сосудов; P – стандартное статистическое отклонение.

Таблица 6

Регистр 2012: ОКСбпST + многососудистое поражение

Показатель	В первые 24 часа	Летальность
ЧКВ (n = 107)	93 (87 %)	6 (5,6 %)
КШ (n = 107)	1 (4 %)	2 (8 %)
Консервативная (n = 107)	—	5 (28 %)

Таблица 7

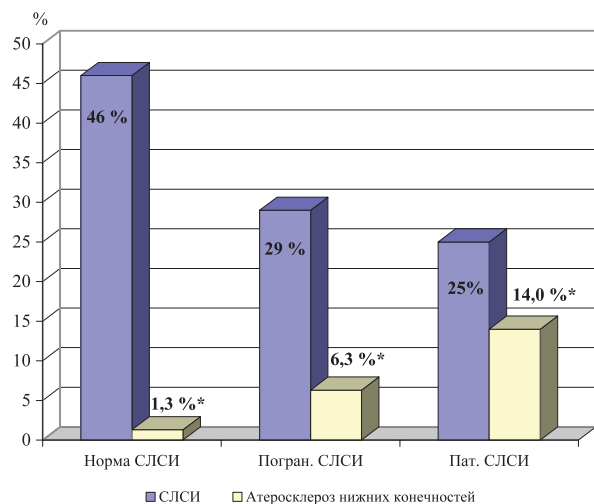
Лечение ОКСбпST + многососудистое поражение:
ЧКВ + ЭКМО (срок наблюдения – 6 месяцев)

Показатель	n = 13
Летальность	1 (8 %)
Инфаркт миокарда	0 (0 %)
Повторная реваскуляризация	2 (15 %)
«Вероятный» и «определенный» тромбоз стента (ARC definition)	1 (8 %)

Основные научные и клинические результаты исследований по проблеме МФА у пациентов с хроническими проявлениями атеросклероза

Намечены новые подходы к диагностике мультифокального атеросклероза.

У пациентов с коронарной патологией доказана диагностическая значимость сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) для выявления поражений сосудов нижних конечностей [104], что позволяет использовать данный метод в качестве скринингового с целью выявления МФА (рис. 29).



* P < 0,05

Рис. 29. Связь СЛСИ с распространенностью атеросклероза нижних конечностей

У пациентов с ИБС доказана связь выраженности коронарного и остеопенического синдрома [71]. Выявлена прямая корреляция между степенью поражения коронарного русла и минеральной плотностью костной ткани, что позволяет предпо-

лагать общность патогенетических механизмов атеросклероза и остеопороза. Наличие сахарного диабета усиливает эту связь (рис. 30–31).

По программе оптимизации периоперационного ведения пациентов с атеросклерозом сделаны важные выводы.

Проблема формирования «листа ожидания». Анализ выборки, включившей более 3 тыс. пациентов [65], ожидающих в нашем центре КШ, показал 1 %-ную частоту развития летального исхода в предоперационном периоде (по данным литературы – от 0,5 до 4,2 %). Умершие пациенты достоверно чаще имели проявления МФА и стенотические изменения в устье или проксимальном сегменте передней нисходящей артерии. Многофакторный анализ показал, что повышение риска развития смерти за период ожидания КШ связано с наличием МФА и стенотических изменений в устье или проксимальном сегменте ПНА (рис. 32).

В разделе совершенствования принципов адекватной оценки периоперационного риска при выполнении КШ оценена роль ПД в развитии госпитальных исходов. Установлено, что оценка уровня цистатина С, который отражает доклиническую стадию острого повреждения почек, до и после операции позволяет более точно прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений в госпитальном периоде КШ (рис. 33).

Послеоперационная когнитивная дисфункция

Установлено, что риск развития послеоперационной когнитивной дисфункции повышается у пациентов с СД. Такие пациенты уже до проведения КШ имеют худшие показатели внимания по сравнению с пациентами без СД (рис. 34).

Пациенты, принимавшие розувастатин в дозе 20 мг в сутки в течение всего госпитального периода, на 7–10-е сутки после КШ продемонстрировали лучшие показатели памяти и внимания по сравнению с пациентами, не принимавшими данный препарат (рис. 35). При проведении индивидуального анализа изменений нейропсихологических показателей выявлено, что ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция развилась у 81 % пациентов в группе без розувастатина и у 55 % – в группе с розувастатином (p = 0,000001).

Впервые у пациентов с послеоперационной когнитивной дисфункцией представлены ЭЭГ-корреляты корковой ишемии и дисфункции, а также перфузионные характеристики церебрального кровотока. Использование перфузионной компьютерной томографии выявило у такого рода пациентов увеличение скоростных и объемных характеристик церебрального кровотока [99].



Рис. 30. Остеопения и кальцификация коронарных артерий – звенья одного процесса

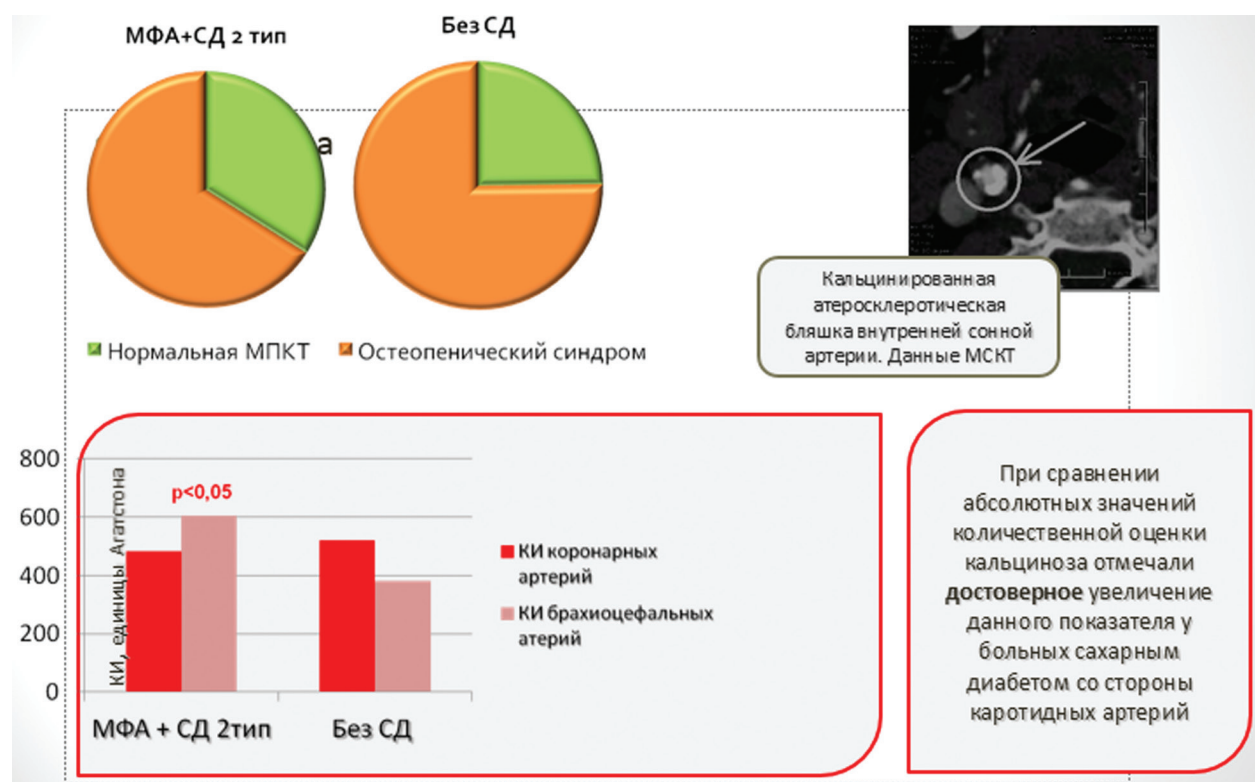


Рис. 31. Распространенность остеопенического синдрома и атерокальциноза у больных МФА с сопутствующим сахарным диабетом

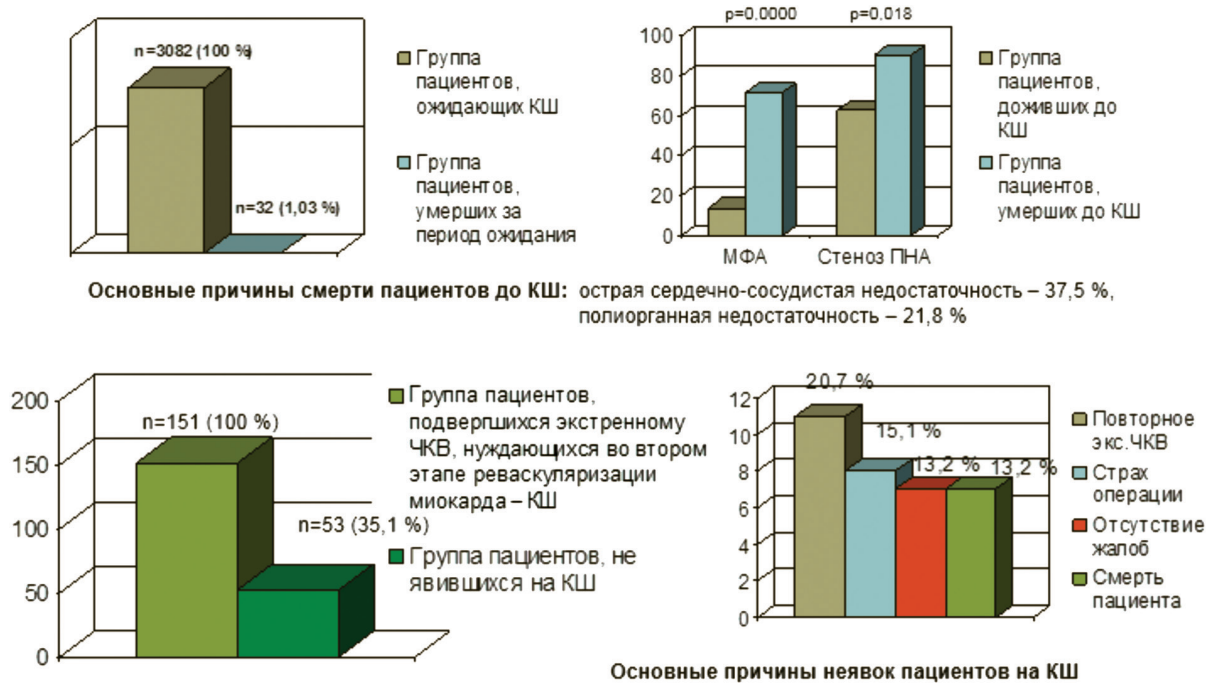


Рис. 32. Результаты анализа клиничко-анамнестических особенностей пациентов, умерших за период ожидания КШ, и причин неявок пациентов на второй этап реваскуляризации миокарда

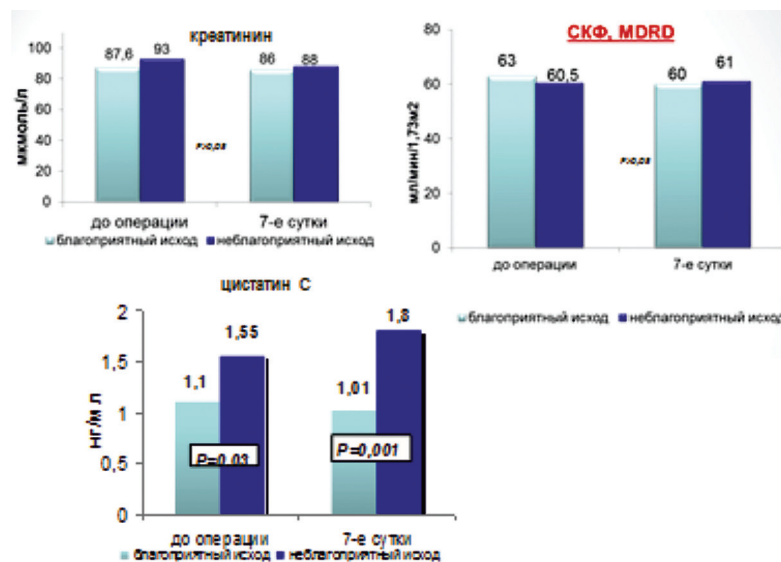


Рис. 33. Динамика концентрации почечных биомаркеров в сыворотке крови в зависимости от госпитального исхода

Механизм формирования и повреждающие эффекты системного воспалительного ответа (СВО), ишемии-реперфузии; методы их профилактики и коррекции

Доказано, что причиной активации системного воспаления при операциях с использованием ИК могут быть не только липополисахариды, но и механически поврежденная ткань миокарда, являющаяся источником внеклеточного белка теплового шока⁷⁰. Показаны синергизм и потенци-

рование комбинированного влияния продуктов механического повреждения миокарда и липополисахаридов на синтез цитокинов моноцитами [87, 149, 150].

Разработана принципиальная схема патогенеза СВО, развивающегося после проведения кардиохирургических операций, выполняемых в условиях ИК. Указанная схема позволит создавать патогенетически обоснованные алгоритмы диагностики, профилактики и лечения СВО (рис. 36).

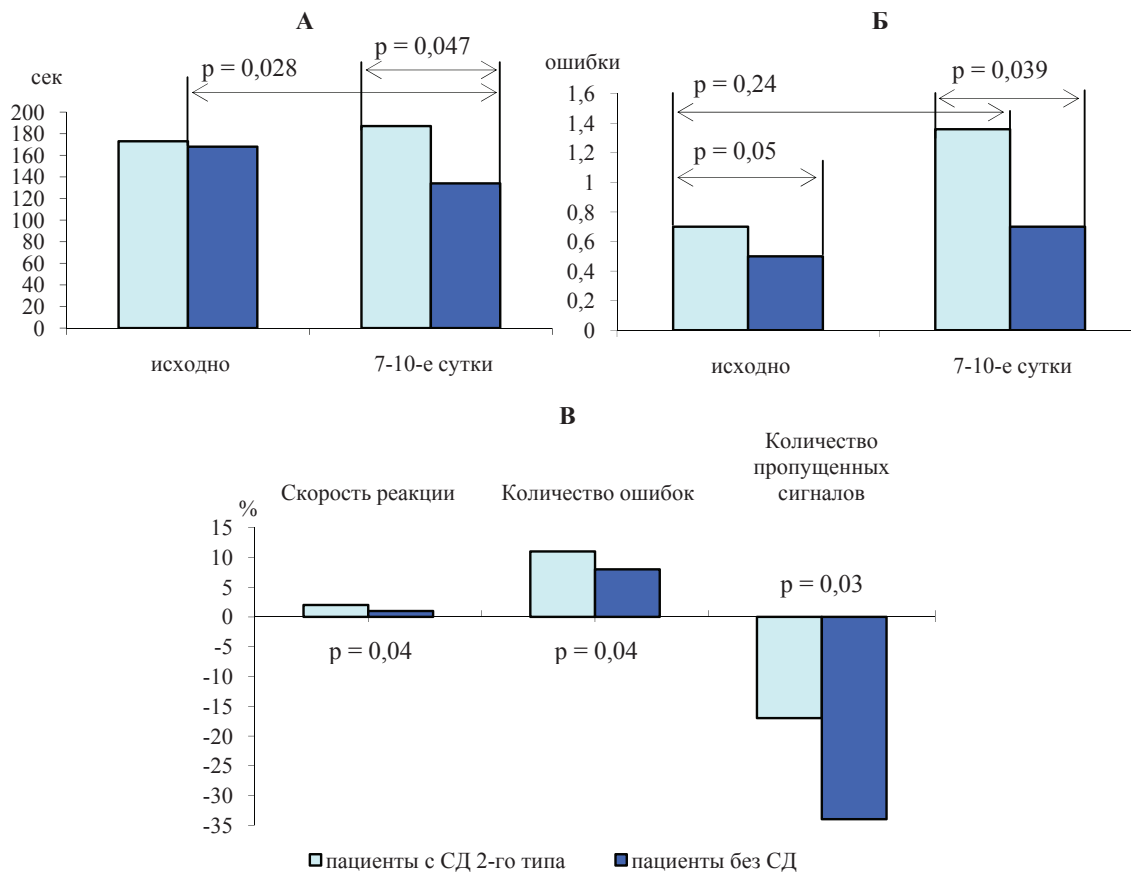


Рис. 34. Динамика времени выполнения задания (А) и количества ошибок (Б) в тесте Шульте – Горбова у пациентов, перенесших КШ; процент изменения показателей в тесте РГМ (В) по отношению к дооперационным у пациентов, перенесших КШ

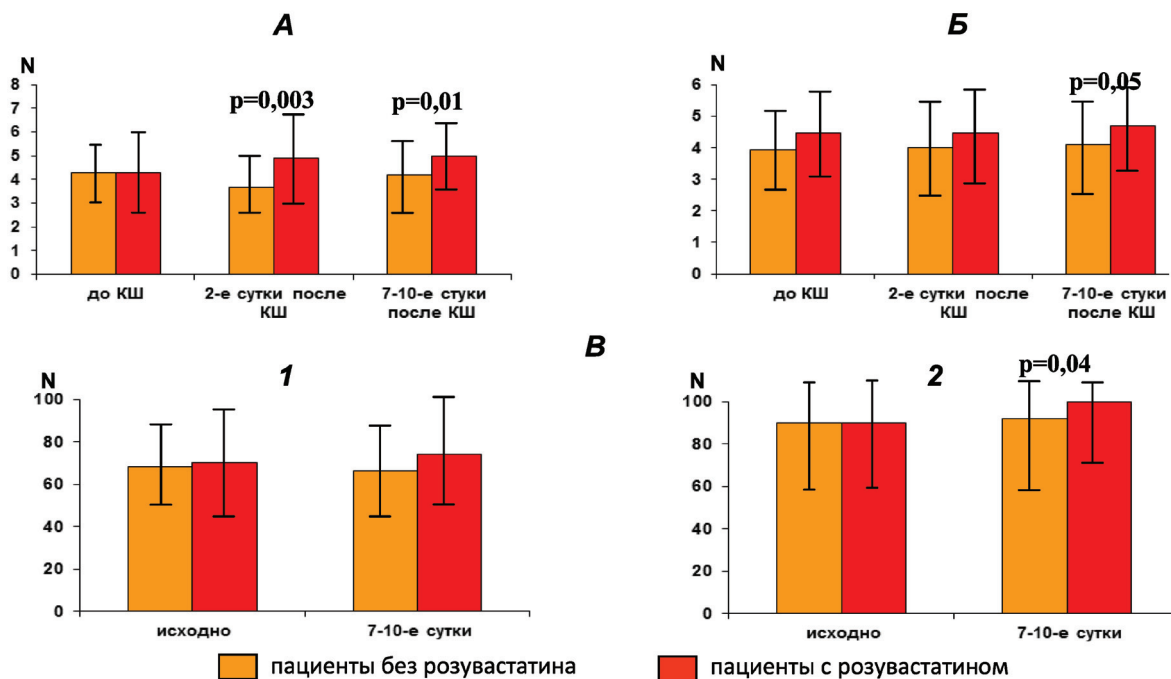


Рис. 35. Динамика показателей памяти и внимания в зависимости от приема розувастатина у пациентов, перенесших КШ: А – запоминание чисел; Б – запоминание слов; В – корректирующая проба (1 – 1-я минута, 2 – 4-я минута)



Рис. 36. Принципиальная схема патогенеза системного воспалительного ответа после проведения операции в условиях управляемой ишемии и реперфузии

Сформулирован новый подход, позволяющий более точно и на более ранних сроках диагностировать развитие послеоперационного осложненного системного воспалительного ответа. Данная оценка базируется на определении коэффициента прироста концентрации растворимой формы триггерного рецептора, экспрессируемого на миелиоидных клетках (sTREM-1) в сыворотке крови пациента:

$$K = \frac{\text{концентрация в настоящий момент}}{\text{концентрация исходная (до операции)}}$$

С целью оптимизации защиты ишемизированного и реперфузируемого миокарда в экспериментальной модели изолированного сердца крысы в составе липосом использовали антиоксиданты. Убедительно продемонстрирован выраженный кар-

диопротекторный эффект липосом, содержащих эпоксипин (рис. 37). Обоснован выбор адекватных концентраций липосомальной формы эпоксипина, позволяющий эффективно восстанавливать параметры сократительной активности и величины коронарного протока [133–135].

Развитие «липосомальной» технологии доставки лекарственных препаратов позволило доказать возможность использования данного принципа для стимулирования процессов ангиогенеза. На модели ИМ у крыс оценивали эффективность липосомальной формы VEGF. При применении липосомальной формы достоверно увеличивается плотность сосудистой сети по сравнению с группой контроля. Данный метод в перспективе может рассматриваться как новая технология в лечении и профилактике сердечной недостаточности [36].

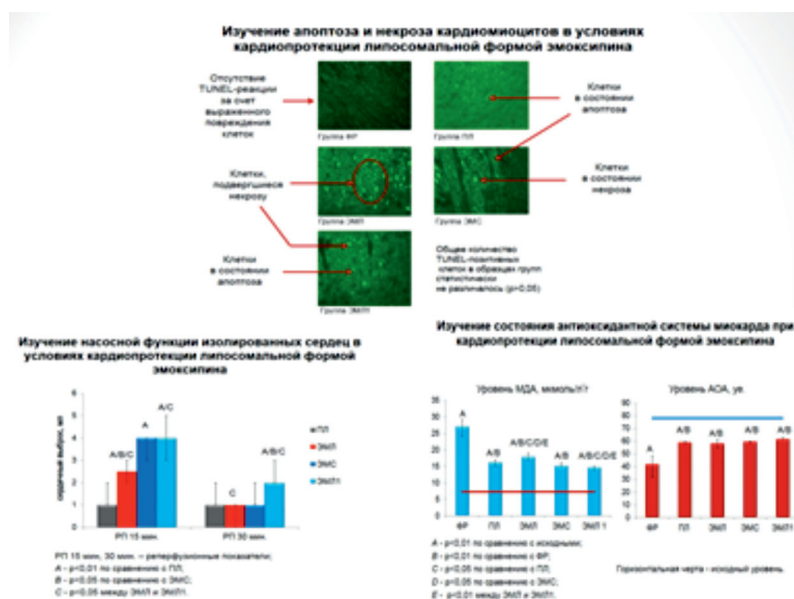


Рис. 37. Изучение механизмов ишемии и реперфузии в условиях кардиопротекции липосомальной формы эпоксипина

Клиническое использование методов органопротекции при сердечно-сосудистой хирургии

Разработан алгоритм предоперационной подготовки больных с МФА с низкой фракцией изгнания левого желудочка (ФИЛЖ) к КШ, заключающийся в дифференцированном подходе к выбору способа кардиопротекции [159].

На основании динамики биохимических маркеров ишемического повреждения показано кардиопротективное влияние левосимендана.

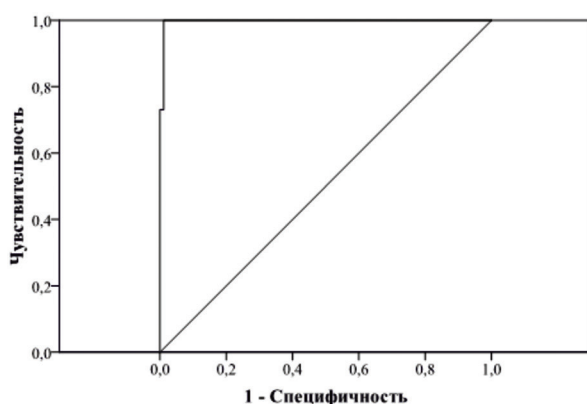
Установлено, что анестезия с использованием ингаляционного анестетика севофлурана с позиций кислородного баланса и динамики высокочувствительных биохимических маркеров миокардиальной ишемии обладает более выраженным кардиопротективным эффектом, чем анестезия на основе пропофола, и ее можно рекомендовать пациентам с высоким ФК стенокардии.

Обосновано и доказано кардиопротективное влияние периоперационной ЭКМО при плановом ЧКВ у пациентов крайне высокого риска с МФА [42,187].

Доказана высокая предиктивная роль предоперационной оценки активности системного воспаления, интегральным критерием тяжести пациента с ИБС в предоперационном периоде являются высокие значения СРБ и низкие – противовоспалительного ИЛ-10. Показано, что эти закономерности характерны для пациентов даже с гемодинамически незначимым МФА [15, 17].

Представлены доказательства, позволяющие использовать генетические маркеры в прогнозировании возможного развития осложненного послеоперационного системного воспалительного ответа. Доказано, что у лиц старше 60 лет, имеющих в генотипе аллель *TNF-α* -308G, риск возникновения послеоперационных осложнений проведения КШ возрастает в шесть раз [149, 150, 172].

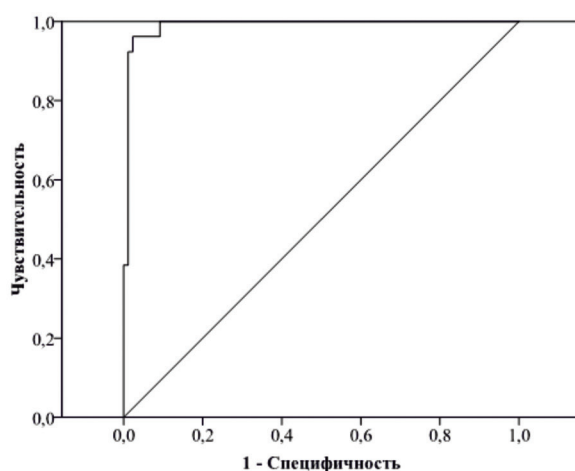
Доказана высокая эффективность периоперационного использования статинов в отношении снижения системного воспалительного ответа и органопротекции (рис. 40).



Значения площади под ROC-кривой 0,997

факторы	B	Wald	p
С-РБ	1,166	3,892	0,048
ИЛ-10	-3,211	4,21	0,04
ИЛ-12	0,075	4,328	0,037
ФНО-α	1,895	5,948	0,015
Константа	-11,071	7,801	0,005

Рис. 38. Регрессионный анализ по маркерам воспаления



Значения площади под ROC-кривой 0,997

факторы	B	Wald	p
С-РБ (X1)	2,266	14,979	0,0001
ИЛ-10 (X2)	-1,732	5,325	0,021
ФВЛЖ (X3)	-0,257	8,736	0,003
Константа	8,084	4,055	0,044

$$P(Y=1/X_1, X_2, X_3) = \frac{1}{1 + e^{-(8,084 + 2,266 \cdot X_1 - 1,732 \cdot X_2 - 0,257 \cdot X_3)}}$$

Рис. 39. Клинико-анамнестические данные + маркеры воспаления

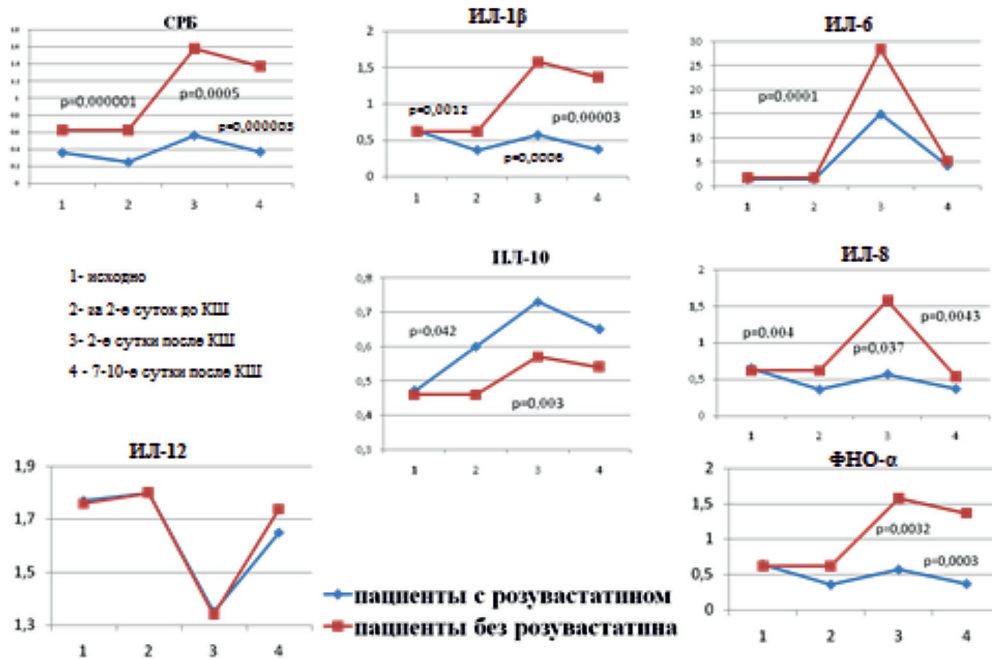


Рис. 40. Периоперационная динамика концентрации цитокинов и СРБ в зависимости от приема розувастатина

Дальнейшее развитие и научное обоснование эффективности программ вторичной профилактики-реабилитации после КШ.

Установлено, что в течение года после КШ более чем у трети пациентов имеет место прогрессирование некоронарного атеросклероза, коррелирующее с частотой возврата стенокардии. В развитии постоперационного прогрессирования атеросклероза доказана важная роль активности системной воспалительной реакции. Для пациентов с наличием даже гемодинамически незначимого МФА обоснована необходимость агрессивной вторичной профилактики.

Показана низкая приверженность пациентов к выполнению рекомендаций врача как до, так и после КШ (рис. 41). В рамках проспективного исследования доказана важная роль привержен-

ности в профилактике сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, повторной госпитализации и смерти [96, 160].

Доказана неэффективность существующей системы реабилитации пациентов после КШ. Выявлены *основные факторы, препятствующие возвращению к трудовой деятельности* пациентов после КШ. Показано, что этот процесс регулируется исключительно субъективными факторами и не базируется на оценке объективных критериев эффективности оперативного вмешательства.

Совершенствование стратегии реваскуляризации миокарда основано на активном выявлении МФА, мультидисциплинарном подходе к выбору объема, этапности, методик реваскуляризации миокарда и способов органопroteкции.

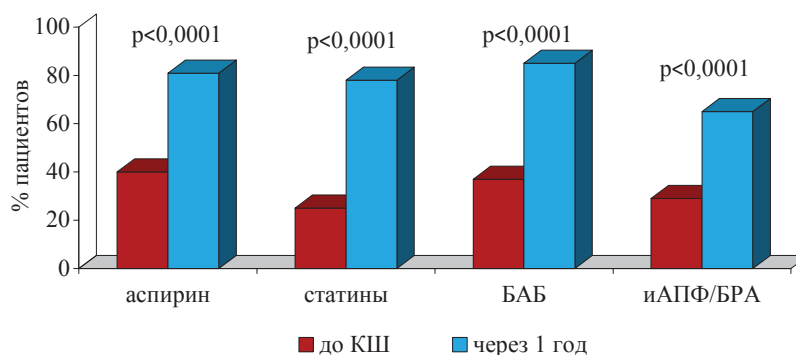


Рис. 41. Динамика количества пациентов, принимавших рекомендованные лекарственные препараты

Разработаны и обоснованы подходы к снижению риска развития жизнеугрожающих неврологических событий I типа при КШ. Доказано, что у пациентов с персистирующей или постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) выполнение биатриальной радиочастотной абляции во время КШ позволяет снизить риск развития данного вида неврологических осложнений с 12,5 до 5,4 %, а у пациентов с пароксизмальной формой – с 8,7 до 2,3 % в отдаленные (5 лет) послеоперационные сроки наблюдения.

В рамках исследования HREVS у пациентов со стабильной стенокардией при многососудистом поражении коронарного русла продемонстрированы удовлетворительные результаты гибридного подхода к стратегии реваскуляризации (шунтирование передней межжелудочковой артерии из минидоступа на работающем сердце с последующим ЧКВ) и многососудистое стентирование с применением стентов с лекарственным покрытием второй генерации (табл. 8).

Минимизация перипроцедурных осложнений стала возможна в 2013 г. благодаря более широкому использованию трансрадиального доступа (увеличению процента использования доступа с 12 % в 2011 г. до 61 % в 2013 г.), а также новых и более безопасных с позиции кровотечений антикоагулянтов (бивалирудина).

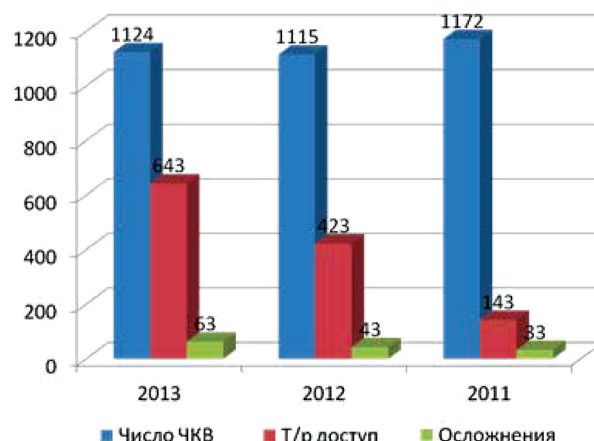


Рис. 42. Динамика количества ЧКВ, трансрадиального (т/р) доступа и осложнений при ЧКВ

Освоение и внедрение новых диагностических и лечебных технологий:

- внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий (n=14);
- измерение фракционного резерва кровотока (n=3);
- выполнение для исключения синдрома отторжения оценки донорского сердца после проведения процедуры трансплантации сердца 18 эндоваскулярных биопсий миокарда;
- внедрение оценки остаточной агрегации тромбоцитов на аппарате «VerifyNow» для оценки эф-

Таблица 8

Промежуточные результаты исследования HREVS (Hybrid Revascularization Versus Standart)
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01699048>

Показатель	Включено больных	30 дней	1 год	Успех	Смерть	ОИМ	Повторная реваскуляризация
ЧКВ	31	31	14	30 (97 %)	0	0	0
АКШ	29	29	0	29 (100 %)	0	0	0
Гибрид	18	18	3	17	0	0	1 (5,5 %)
P				NS	NS	NS	NS

Таблица 9

Госпитальные результаты сравнения эффективности бивалирудина и гепарина при плановом ЧКВ

Результат	Бивалирудин (трансфеморальный доступ), n = 65, %	Гепарин (трансрадиальный доступ), n = 62, %	P
Смерть	—	—	—
Повторный ИМ	3,1	1,6	0,899
Повторная реваскуляризация	1,5	1,6	0,988
Геморрагические осложнения (> 2-го типа по BARC)	4,6	3,2	0,899
Общее кол-во неблагоприятных серд.-сосуд. событий	6,1	6,4	0,675

Оценка риска кровотечений по шкале MENRAN (до ЧКВ)

MENRAN score	14±7	13±6	0,451
--------------	------	------	-------

фективности проводимой антитромботической терапии и выявления возможной резистентности к аспирину и клопидогрелю;

- внедрение в клиническую практику методики эндоваскулярного закрытия дефекта межжелудочковой перегородки у детей (n=9);

- совершенствование электронной системы регистрации осложнений вмешательств;

- внедрение рутинного применения герметичных систем введения контраста;

- успешное сопровождение ЧКВ высокого риска ЭКМО (n=14);

- внедрение в программу предоперационной подготовки к КШ практики сохранения приема антиагреганта аспирина; у данной категории пациентов оптимизирована схема фармакологического и хирургического постоперационного гемостаза;

- успешное внедрение в хирургическую практику таких высокотехнологических вмешательств, как:

- трансплантация сердца (n=5),

- реконструктивные вмешательства на торакоабдоминальной аорте при аневризмах и расслоениях (n=8),

- открытые хирургические операции при массивной тромбоэмболии легочной артерии (n=1),

- гибридные технологии в реконструктивной хирургии периферических артерий у пациентов с ИБС,

- костнопластические операции на грудной клетке (n=9).

Изменения объемов наиболее сложных видов оперативных вмешательств по программе МФА:

- увеличение на 23 % количества симультанных вмешательств с 3-кратным снижением показателей госпитальной летальности (рис. 43);

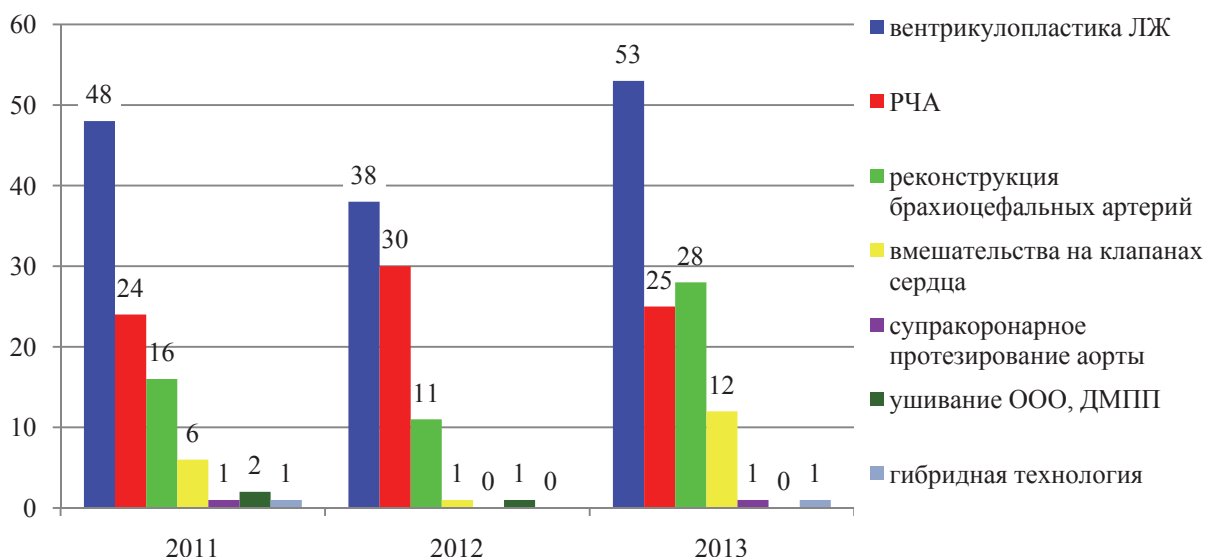
- увеличение на 73 % числа операций по методике MIDCAP;

- увеличение на 10,4 % количества вентрикулопластик ЛЖ;

- увеличение на 75 % числа операций КШ в сочетании с различными видами реконструкций брахиоцефальных артерий (БЦА), в число которых входит и протезирование БЦА;

- впервые в клинике выполнение у четырех тяжелых пациентов шунтирующих операций с одномоментной коррекцией клапанной недостаточности и резекцией аневризмы ЛЖ;

- уменьшение в три раза количества необоснованных операций с использованием двух внутренних грудных артерий.



* При симультанных вмешательствах периоперационная летальность составила: в 2011 г. – 6,25 % (n=6), а в 2013 г. – 2,5 % (n=3)

Рис. 43. Основные симультанные вмешательства при КШ

Тема: «ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА»

Шифр 07. Утверждена Постановлением № 1

Ученого совета ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН от 15.02.2013

Получены отдаленные результаты применения авторского метода радиочастотной абляции персистирующей формы фибрилляции предсердий

(ФП), убедительно продемонстрировавшие значительно более высокую ее эффективность в сравнении с традиционными подходами (рис. 44, 45) [49].

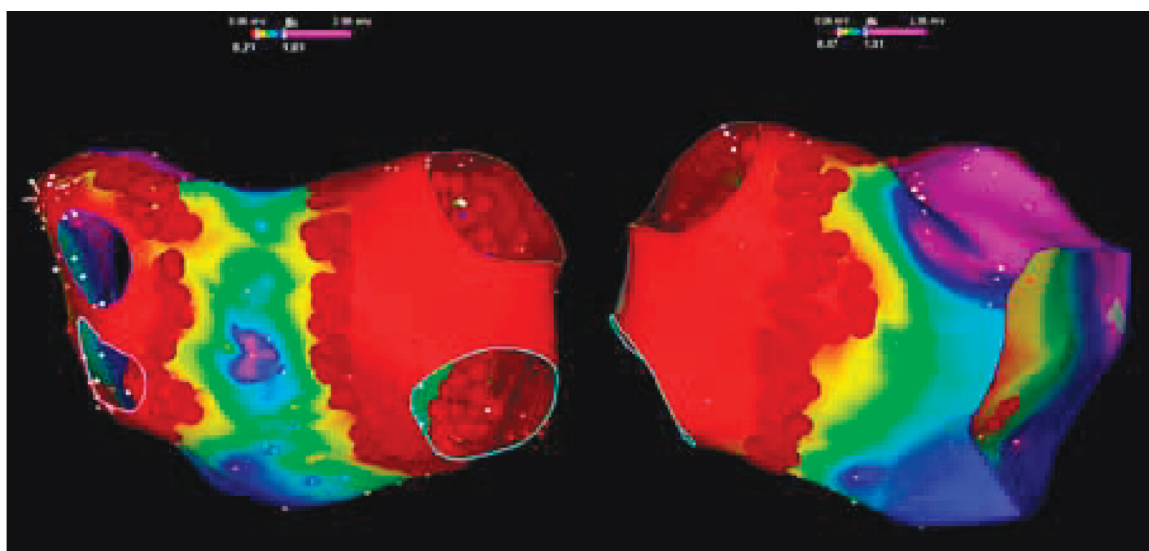


Рис. 44. Расширенная антральная изоляция легочных вен – авторский дизайн радиочастотной абляции при персистирующей форме фибрилляции предсердий (патент РФ № 2443390, зарегистрирован 27.02.2012)

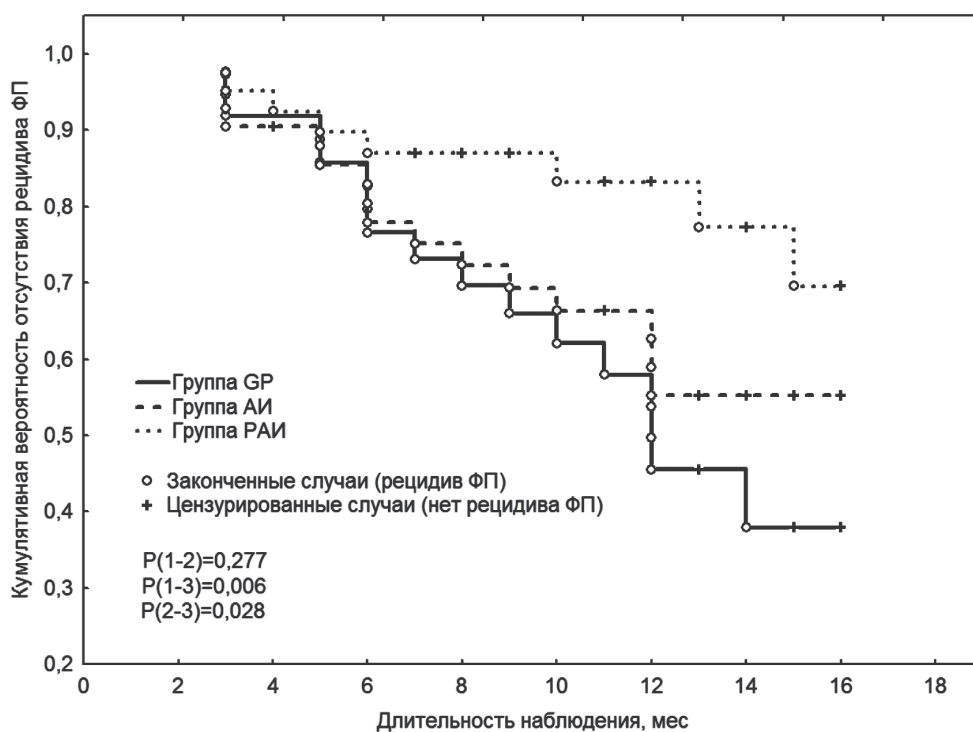


Рис. 45. Динамика рецидивирования симптомной ФП в группах абляции ганглионарных сплетений (GP), антральной изоляции (AI) и расширенной антральной изоляции (РАИ) легочных вен в сроки наблюдения с 3 месяцев («слепой» период) до 16 месяцев

Впервые установлено, что у человека легочные вены (ЛВ) принимают активное участие в наполнении левого предсердия (ЛП) путем сокращения их мышечных муфт. Антральная изоляция ЛВ приводит к ухудшению резервуарного компонента механической функции ЛП и сократительной функции муфт ЛВ (рис. 46).

Представлен первый в Российской Федерации опыт ультразвукового картирования при абляции

желудочковых тахикардий (рис. 47, табл. 10).

Показано, что использование разработанной сотрудниками лаборатории методики высокоамплитудного стимуляционного картирования увеличивает первичную эффективность радиочастотной абляции (РЧА) эктопических аритмий, локализованных в парагисальной области, и уменьшает риск возникновения АВ-блокады (рис. 48, 49) [156, 203].

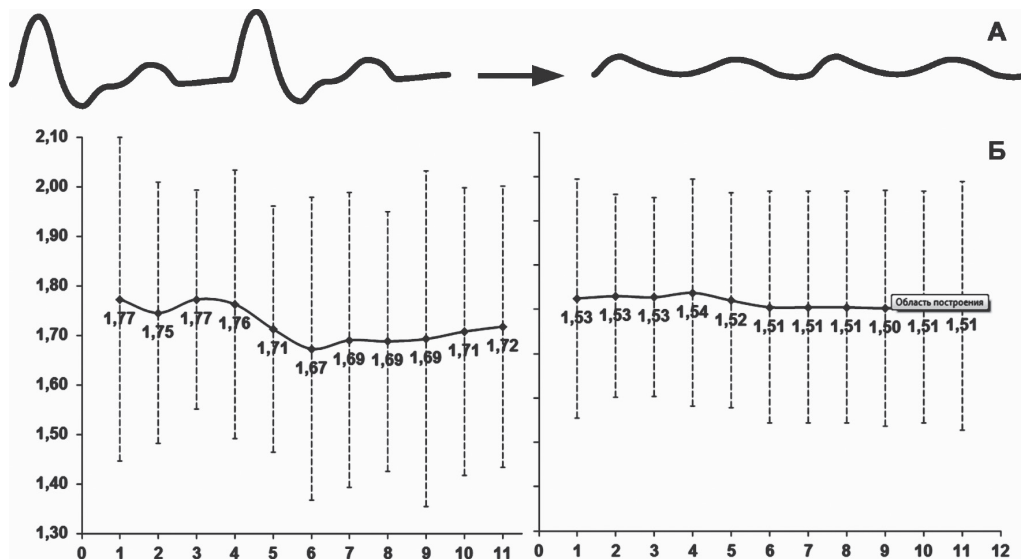


Рис. 46. Изменение механической функции четырех муфт ЛВ после выполнения их антральной изоляции у одного пациента:

А – демпфирование кривой давления в баллоне, раздутом на уровне муфт ЛВ;

Б – уменьшение колебаний диаметров ЛВ по данным МСКТ на пятые сутки после процедуры

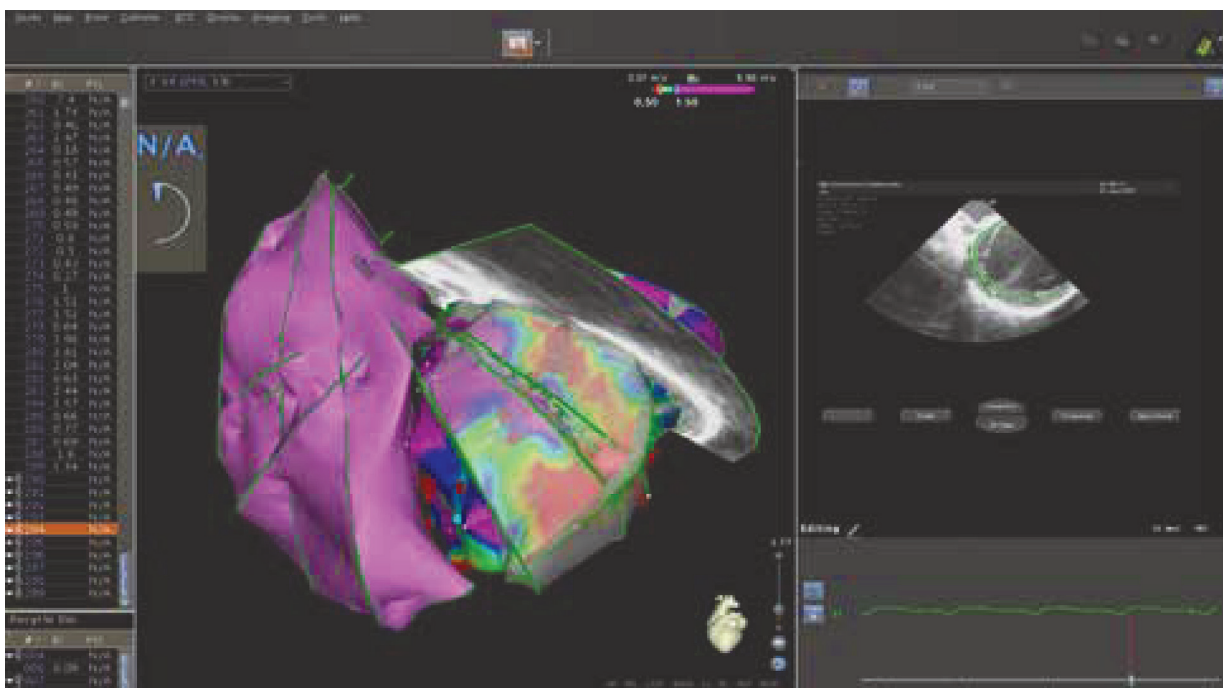


Рис. 47. Интеграция ультразвукового и электроанатомического картирования при радиочастотной абляции постинфарктных желудочковых тахикардий

Таблица 10

Сравнительная эффективность ультразвукового (группа I) и электроанатомического (группа II) картирования при аблации постинфарктных рендрии-тахикардий

Показатель	Группа I (n = 8)	Группа II (n = 12)	P
Длительность процедуры, мин*	167 (133; 209)	183 (151; 224)	0,041
Длительность флюороскопии, мин*	40 (34; 52)	51 (40; 62)	0,044
Длительность картирования, мин*	22,1 (16,3; 24,6)	42,4 (36,8; 47,1)	0,038
Длительность гепаринизации, мин*	127 (104; 152)	155 (128; 185)	0,031
Первичная эффективность	8/8 (100 %)	11/12 (92 %)	0,834
Осложнения	0/9 (0 %)	1/18 (6 %)	0,719
Рецидивы	1/8 (13 %)	6/11 (55 %)	0,163
Наблюдение после ReDo, мес	7,5 (4,8–9,2)		
Эффективность после ReDo	8/8 (100 %)	12/12 (100 %)	–

* Данные представлены в виде медианы и квартильного размаха.

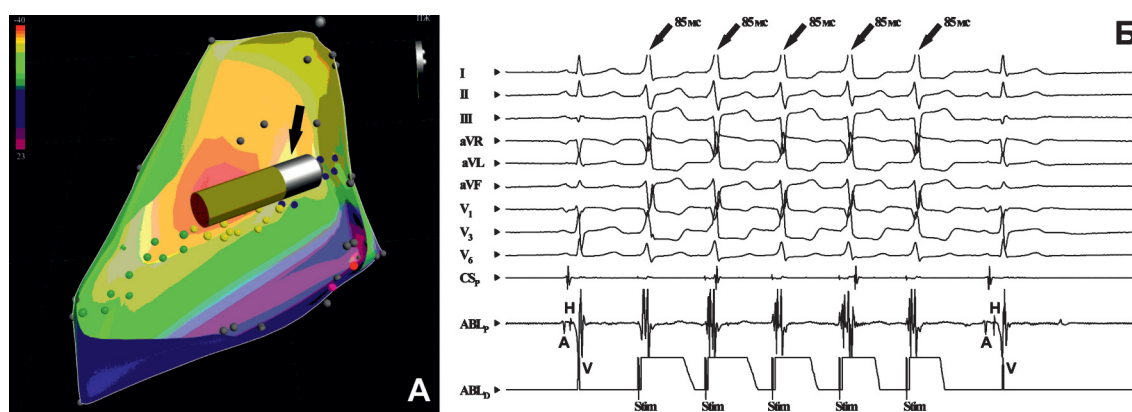


Рис. 48. Электрофизиологическая характеристика эктопического комплекса, локализуемого в парасистоальной области:

А – фрагмент электроанатомической карты правого желудочка (ПЖ); красным цветом обозначена область, определенная как эктопический фокус по данным активационного картирования, зелеными точками – область АВ узла, желтыми – пучка Гиса, синими – его правой ножки; стрелкой обозначен абляционный электрод, установленный в области ветвящегося сегмента пучка Гиса; *Б* – при высокоамплитудной стимуляции в зоне картирования наблюдаются комплексы QRS длительностью 85 мс. (черные стрелки), что означает близость пучка Гиса к месту стимуляции, поэтому риск развития АВ блокады высок, если РЧА проводить в этой области. Отмечен потенциал Гиса, регистрируемый с картирующего/абляционного катетера

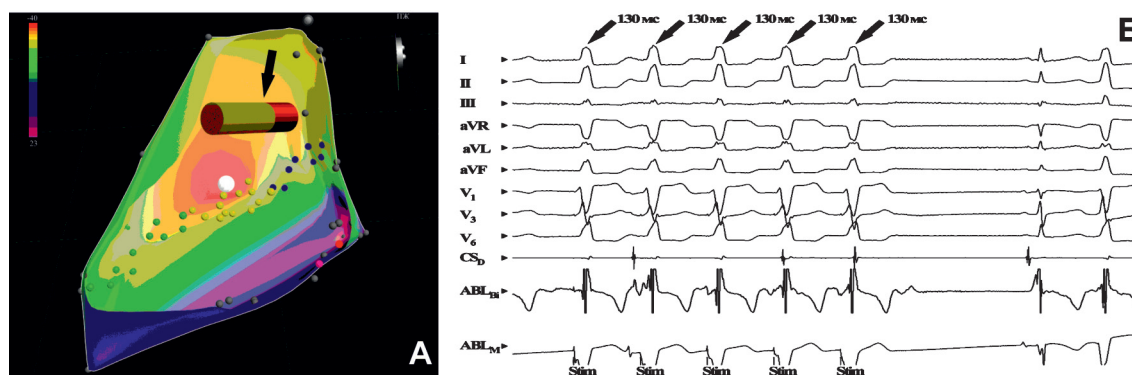


Рис. 49. Электрофизиологическая характеристика сердца при предложенном методе расположения катетера:

А – фрагмент электроанатомической карты ПЖ; красным цветом обозначена область, определенная как эктопический фокус по данным активационного картирования, белой точкой – место наиболее раннего опрежения локальной активации, зелеными – область АВ узла, желтыми – пучка Гиса, синими – его правой ножки; стрелкой обозначен абляционный электрод, установленный несколько выше и впереди от пучка Гиса; *Б* – повторяется высокоамплитудное картирование, в этой зоне ширина комплекса QRS составляет 130 мс (черные стрелки), что говорит о низком риске возникновения АВ блокады и возможности безопасного проведения аблации в этом месте. Необходимо заметить, что стимулированные комплексы QRS (черные стрелки) идентичны спонтанному эктопическому ритму (последний комплекс QRS)

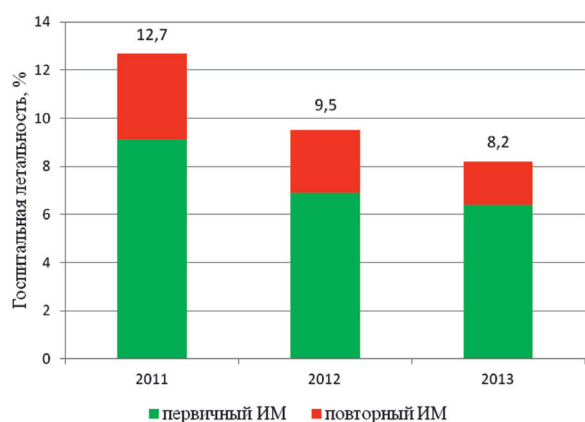
**Тема: «ИЗУЧЕНИЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ,
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ, КЛИНИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПОПУЛЯЦИЯХ СИБИРИ И РАЗРАБОТКА
ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ УПРАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ»**

Шифр 06; № госрегистрации 01201281886 от 18.12.2012

Научно обоснована *инновационная модель деятельности приемного отделения* кардиологического стационара на принципах четкого информационного взаимодействия с догоспитальными службами, междисциплинарного подхода к определению стратегии лечения пациента, медицинской сортировки больных на классы ранней инвазивной и консервативной тактики лечения, одномоментной диагностики и интенсивной терапии при ОКС. Этот подход позволил снизить летальность от кардиогенного шока с 98 до 80,7 % ($p=0,0001$) [7, 11, 77].

Итогом совместных научных исследований по проблеме ОКС двух учреждений (НИИ + МБУЗ ККД) являются следующие результаты (рис. 50):

- снижение в клинике МБУЗ ККД за последние три года показателя госпитальной летальности при остром ИМ с 12,7 % в 2011 г. до 9,5 и 8,2 % в 2012 и 2013 гг. соответственно;
- снижение процента повторных ИМ с 29 % в 2011 г. до 28 и 23 % в 2012 и 2013 гг. соответственно;
- снижение показателя госпитальной летальности при повторных ИМ с 27,4 % в 2011 г. до 24,4 и 21,1 % в 2012 и 2013 гг. соответственно;
- снижение показателя госпитальной летальности при ЧКВ с 9,8 % в 2012 г. до 3,8 % в 2013 г.



**Рис. 50. Основные результаты деятельности МБУЗ ККД по лечению пациентов с ОКС.
Динамика госпитальной летальности – 2011–2013 гг.**

Доказана *результативность новых форм управления ЛПУ на примере кардиологического стационара для пациентов с ИМ* по таким

показателям, как: частота расхождения догоспитального диагноза с заключительным (33,6±4,3 % случаев); использование реперфузионной терапии (46,0±7,4 % пациентов), среднее время до проведения ЧКВ (54,6±48,4 мин) [204].

Сформированы базы данных работников угледобывающих (1 481 чел.), металлургических предприятий (888 чел.); умственного и физического труда (2 130 чел.) случайной популяции городских и сельских жителей Кемеровской области (1 770 чел.); коренного населения Горной Шории (435 чел.).

Доказаны положения, вносящие вклад в расширение представлений об организации медицинской помощи на открытых угольных разрезах Кемеровской области с целью профилактики артериальной гипертензии (АГ) [1, 3, 175].

Изучены медико-социальные факторы риска развития АГ и уровень приверженности к ее профилактике. Эпидемиологические исследования работающего населения Западной Сибири доказали, что *существуют профессиональные особенности, влияющие на распространенность традиционных факторов риска АГ*.

Установлено, что распространенность АГ опосредована эффектом «здорового рабочего», являющегося специфическим проявлением профессионального отбора, связанного с ограничением вовлеченности лиц с АГ в трудовую деятельность некоторых профессий [9, 82]. Установлено, что в ряде профессиональных групп шахтеров (машинисты подземной техники, горнорабочие подземные, слесари) устранение профессионального отбора привело к увеличению частоты АГ в 1,2–1,8 раза (рис. 52). Наибольший вклад в развитие АГ работающего населения вносят ожирение – 100 у.е., возраст – 78 у.е., уровень холестерина – 71 у.е., абдоминальное ожирение – 63 у.е. и др. (рис. 51) [2, 80, 81, 146].

Проведено изучение *роли химических веществ, загрязняющих воздух городской среды, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)* и вероятности смертельного исхода. Выявлена прямая зависимость потерь здоровья населения при ИМ от уровней экспонирования отдельными химическими веществами у лиц молодого возраста (до 46 лет). С увеличением возраста связь

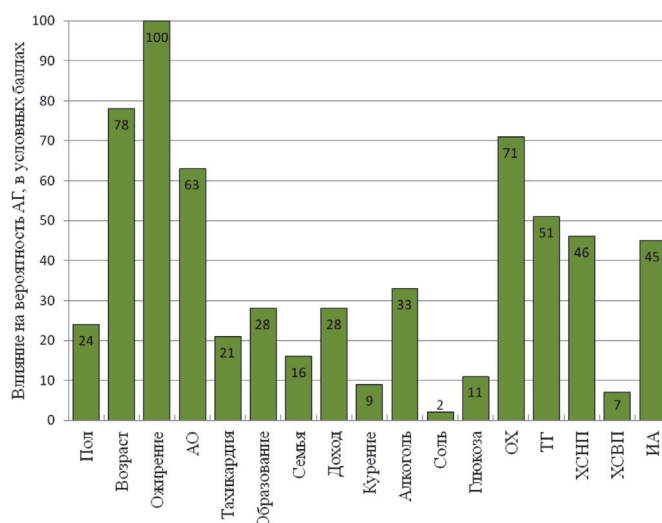
слабеет или даже меняется на обратную, что характеризует снижение зависимости развития ИМ от экологического фактора и усиление роли классических факторов сердечно-сосудистого риска (рис. 53) [10].

Проведен анализ демографических эффектов реализации региональных и федеральных программ по снижению смертности от болезней системы кровообращения в Кузбассе за 2000–2011 гг. При этом региональные особенности характеризуются тенденцией к уменьшению показателей смертности от болезней системы кровообращения, более высокими темпами снижения (положительная динамика) смертности от ИБС и более низкими темпами снижения (негативная динамика) смертности от цереброваскулярных болезней по сравнению с параметрами РФ (рис. 54).

Определены особенности модифицируемых факторов риска АГ в популяции малочисленного коренного населения Кузбасса. В июле – августе 2013 года проведены три экспедиционных клинико-эпидемиологических обследования коренного и некоренного населения Горной Шории (450 чел.), включавших в себя помимо основного обследования заполнение клинико-генеалогических анкет, инструментальные и лабораторные методы исследования. По полученным данным проведен сравнительный анализ распространенности АГ и ряда факторов сердечно-сосудистого риска среди этнических шорцев и некоренного населения.

В условиях областного и городского перинатальных центров изучена **эффективность внедрения управленческих технологий при оказании медицинской помощи детскому населению** на основе анализа особенностей диагностики, терапии и исходов госпитализации пациентов с критическими ВПС (рис. 55). Анализ показал, что внедрение мультидисциплинарного подхода к организации помощи новорожденным повышает отбор на оперативное лечение с 35 до 68 % и снижает госпитальную летальность на дооперационном этапе на 13,9 %.

Проведена оценка эффективности внедрения **новой технологии профилактики на основе разработанного программно-аппаратного комплекса** в территориальной поликлинике г. Кемерово [214]. Установлено, что в результате внедрения новой технологии профилактики увеличилось количество пациентов, достигших целевых уровней зна-



АО – абдоминальное ожирение; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХСНП и ХСВП – холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности; ИА – индекс атерогенности.

Рис. 51. Вклад факторов сердечно-сосудистого риска в развитие АГ у работающего населения Западной Сибири

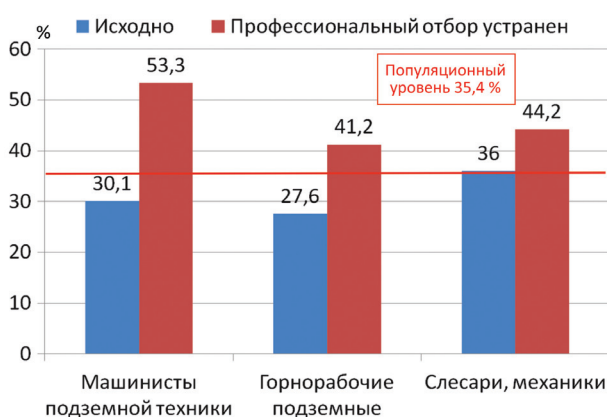


Рис. 52. Частота АГ у работающего населения в зависимости от профессионального отбора

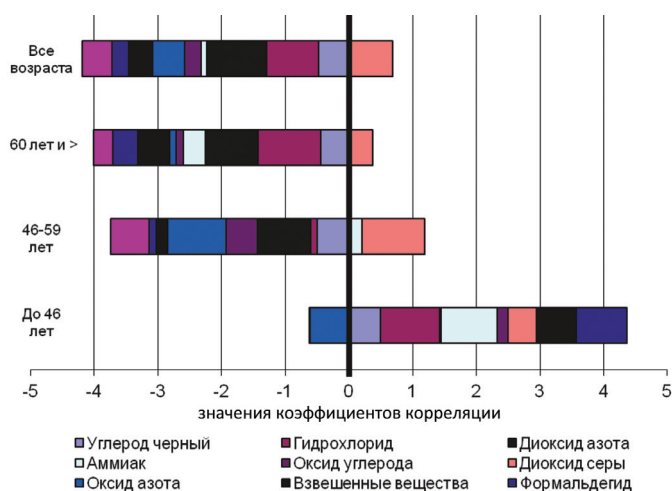


Рис. 53. Возрастные особенности корреляции индекса DALY по ИМ с уровнями воздействия химических веществ в атмосфере г. Кемерово

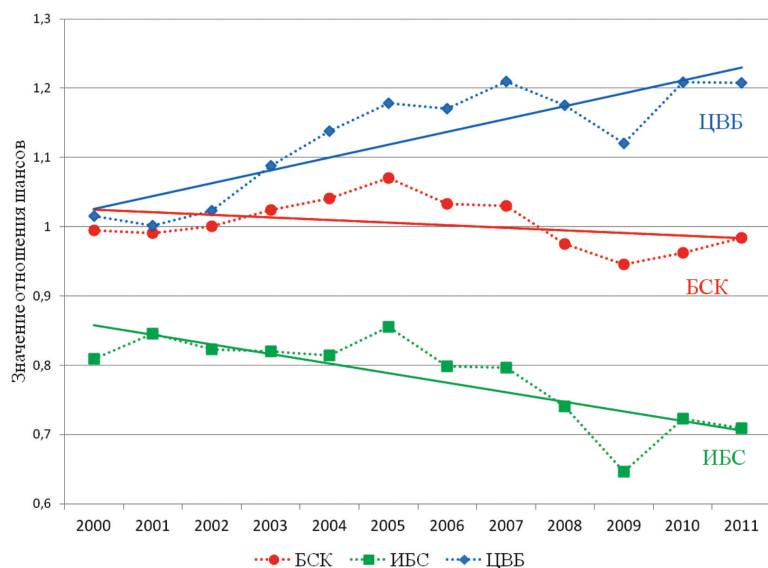


Рис. 54. Линейный тренд отношения шансов смертности от БСК, ИБС, ЦВБ в Кемеровской области по сравнению с РФ в 2000–2011 гг.

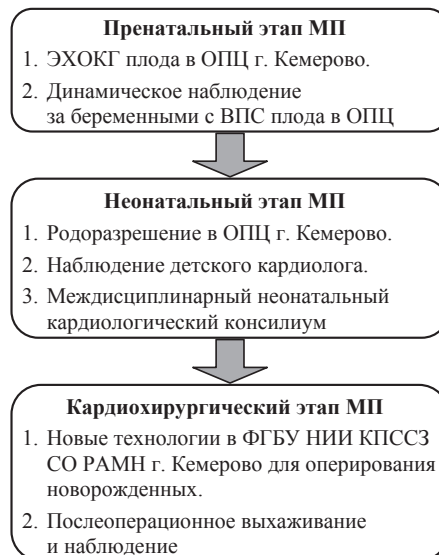


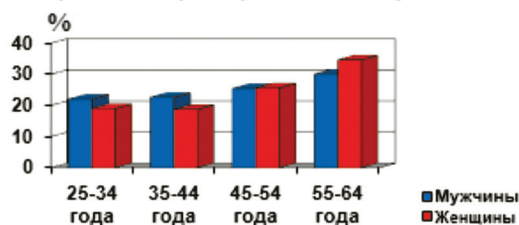
Рис. 55. Этапы оказания помощи новорожденным детям с критическими ВПС в Кемеровской области

чений АД, с 12 до 37 %, уменьшилось число обострений АГ с 6,7 до 4,3 % и ИБС – с 9,0 до 8,1 % соответственно.

В 2013 г. стартовал *проект первого много-центрового эпидемиологического исследования «ЭССЕ»*. В данном проекте приняли участие 13 регионов России с целью изучения эпидемиологии ССЗ и их факторов риска в г. Кемерово, а также вклада традиционных и «новых» факторов сер-

дечно-сосудистого риска в смертность (рис. 56). Осмотрено 1 700 человек, сформирована база данных, отправлена в Федеральный центр. В настоящее время проводится проверка базы данных координатором исследования Федерального центра. Программа обследования помимо традиционных факторов риска включала оценку генетических и иммунологических маркеров риска, оценку кальциевого SCORE.

Половозрастная характеристика выборки



Распространенность, информированность и лечение АГ в г. Кемерово

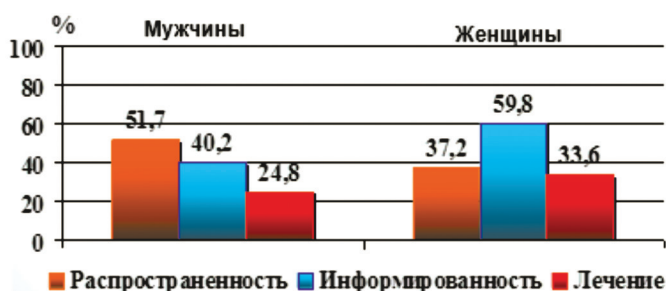


Рис. 56. Эпидемиологическое исследование распространенности БСК и их факторов риска – ЭССЕ-РФ

Распространенность факторов риска в выборке г. Кемерово

- Избыточная масса тела и ожирение – 67,8 %
- Курение – 30,5 %
- Злоупотребление алкоголем – 42,5 %
- Повышенный уровень холестерина – 53,1 %
- Повышенный уровень глюкозы – 17,2 %