
РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Авторы благодарят Академию наук Республики Башкортостан за присуждение премии АН РБ имени Г.Н. Терегулова. За 20 лет существования академия сделала очень много для развития науки в республике, в частности, медицины и здравоохранения. Следует отметить, что на всех этапах выполнения научно-исследовательских работ (НИР) большую помощь и содействие нам оказывали Башкирский медицинский университет, АН РБ, БНЦ РАМН и другие научные учреждения. У истоков НИР кафедры стояли наши учителя – замечательные врачи, педагоги, ученые: почетный академик АН РБ Р.З. Амиров (1923–1995), доктора медицинских наук Д.И. Татаринов (1877–1956), Г.Н. Терегулов (1891–1984), Р.Г. Фархутдинов (1920–2010).

На конкурс АН РБ имени Г.Н. Терегулова были представлены результаты комплексных исследований сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней, проведенных в последнее десятилетие в области актуальных проблем диагностики, лечения и восстановительной терапии важнейших болезней кардиологического и пульмонологического профиля, имеющих наибольшие показатели заболеваемости и смертности среди населения от патологии внутренних органов.

Для проведения исследований авторами разработаны и использованы современные экспериментальные, функциональные и лабораторные методы, среди которых необходимо отметить создание совместно с лабораторией моделирования биомедицинских систем Уфимского авиационного технического университета аппаратно-программного комплекса «Респикард- 1.3» для исследования вариабельности сердечного и дыхательного ритмов; разработку модифицированной методики спектрального анализа вариабельности



ЗАГИДУЛЛИН

Шамиль Зарифович,
доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой *



ЗУЛКАРНЕЕВ

Рустэм Халитович,
доктор медицинских наук, профессор *



ЗАГИДУЛЛИН

Нацфаль Шамильевич,
доктор медицинских наук профессор *

* Башкирского государственного медицинского университета.

кардиореспираторного паттерна; алгоритма количественной объемной калибровки импедансной пневмограммы; модифицированной функциональной ортоклиностатической пробы. Для исследования электрического поля сердца совместно с сотрудниками кафедры, медико-технической фирмой «ДНК и К» (г. Тверь) создан отечественный кардиологический диагностический комплекс «КАД-03», позволяющий проводить запись и автоматизированную обработку комплексов электрокардиограмм с 90 отведениями, окружающими грудную клетку. Для изучения механизмов функционирования и регуляции ионного f-канала, регулирующего ритм сердца, применены современные электрофизиологические методы с использованием различных вариантов микроэлектродных экспериментов, а для селекции пейсмекероподобных клеток из эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) – молекулярно-биологические, иммуноцитохимические методы, культивирование эмбриональных стволовых клеток и другие методы исследования.

Нарушения частоты сердечных сокращений (ЧСС) является важным фактором риска у больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, ЧСС представляет один из самых важных параметров, определяющих продолжительность жизни не только у человека, но и у животных. Установлена ее прямая зависимость от ЧСС. Так, кит с ЧСС в среднем 25 уд/мин живет около 50 лет, а мышь с ЧСС 400–500 уд/мин – всего 1–2 года.

В связи с тем, что кардиальная проводящая система генерирует и синхронизирует сокращения сердца, ее дисфункция может приводить к аритмиям и нарушениям проводимости различных степеней тяжести, вплоть до внезапной смерти.

Ионный f-канал, активирующийся при гиперполяризации, регулируя ритм сердца, является определяющим для спонтанной диастолической деполяризации синоатриального узла (СА). Данный канал исследовался с помощью так называемой

микроэлектродной техники patch clamp (рис.1). Четыре изоформы данного канала HCN 1-4 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel) различаются не только своим распределением в тканях сердца и нервной системы, но и кинетикой, амплитудой и другими электрофизиологическими свойствами и являются переносчиками ионов K^+ , Na^+ и Ca^{2+} (рис.2).

В последние годы интенсивно разрабатываются варианты трансплантации биологических пейсмекеров (БП), созданы селективные блокаторы f-канала, что требует глубокого понимания особенностей механизмов его работы. Идентификация изоформы HCN, наиболее близкой по своим свойствам к нативному f-каналу, является необходимой предпо-

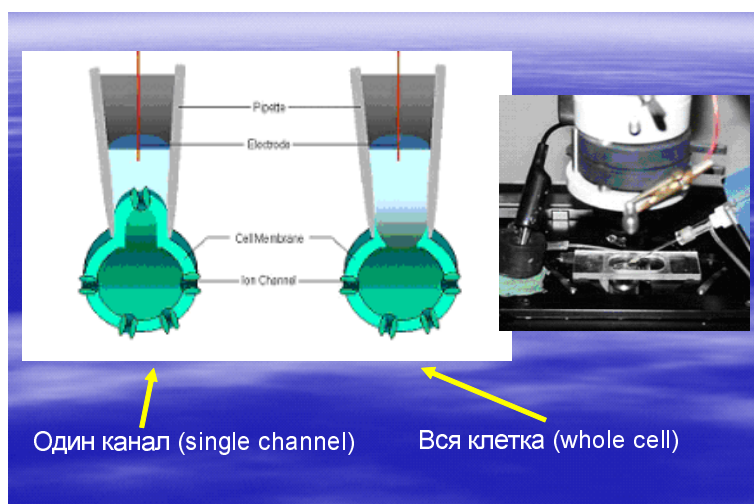


Рис. 1. Варианты микроэлектродной техники

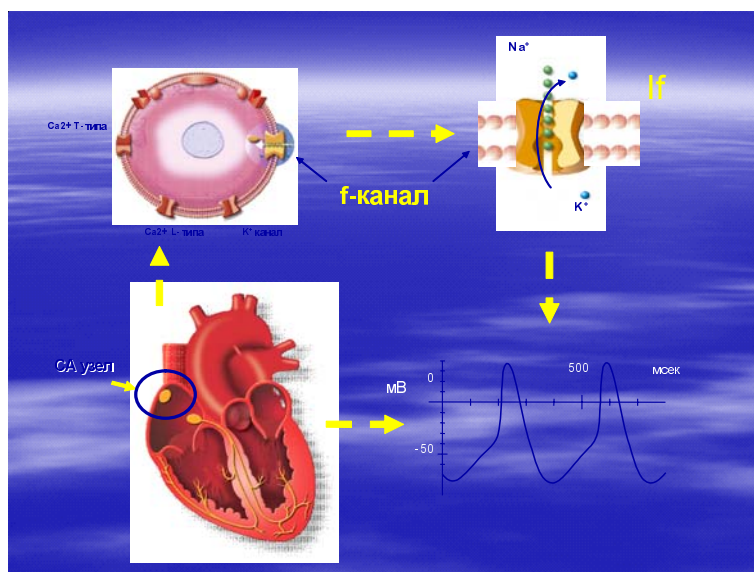


Рис. 2. Структура ионного f-канала

сылкой для создания путем трансфекции клеток-кандидатов искусственного биологического пейсмекера, который будет использован в терапевтических целях при аритмиях.

Другой способ получения биологических пейсмейкеров заключается в использовании ЭСК, которые дифференцируются в различные ткани организма, в т.ч. кардиомиоциты (КМЦ), и представляют собой удобную модель для исследования механизмов дифференцировки пейсмейкерных клеток. В настоящее время факторы дифференцировки КМЦ исследованы недостаточно.

Целью представленного фрагмента исследований явилось изучение механизмов функционирования и регуляции f-канала и селекции пейсмейкeroподобных клеток из ЭСК.

Результаты проведенных исследований имеют фундаментальное и прикладное значение. В частности, нами установлено, что:

- изоформы кардинального тока I_f HCN1, HCN2 и HCN4 при трансгенной экспрессии, по данным микроэлектродных исследований, обладают различной кинетикой активации. Самая высокая скорость активации присуща изоформе HCN1, средняя – HCN2 и низкая – HCN4. Наибольшим сходством с нативным f-каналом обладает изоформа HCN2, что позволяет считать её оптимальным кандидатом для создания биологического пейсмекера путем трансфекции клеток-носителей;

- β -субъединица калиевых каналов MiRP1 (Mink-related peptide) может быть использована для модификации электрофизиологических свойств биологического пейсмейкеров. В исследованиях типа «вся клетка» MiRP1 увеличивает плотность тока в HCN2 и HCN4, кинетику активации всех HCN изоформ, экспрессию мембранных белков HCN2 и HCN4, а в исследовании типа «один канал» – дифференцированно действует на вероятность нахождения каналов в открытом/закрытом состояниях, доступность и вероятность открытия, одновременно увеличивая амплитуду открытий канала всех изоформ (рис. 3);

- из ЭСК получены клетки, экспрессирующие зеленый флуоресцирующий белок EGFP (enhanced green fluorescent protein) под транскрипционным контролем кардиоспецифич-

ного промотора гена ANP (atrial natriuretic peptide) по морфологическим признакам веретенообразной формы, обладающие электрофизиологическими характеристиками пейсмейкерных клеток, которые могут быть использованы при создании биологических пейсмейкеров;

- разработаны научные подходы к созданию биологических пейсмейкеров на основе изоформы HCN2, обладающей электрофизиологическими свойствами нативного f-канала, а также ANP-EGFP-позитивных пейсмейкeroподобных клеток, полученных из ЭСК, для их использования при лечении некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, синдрома слабости синусового узла.

Использование метода интегральной электрокардиотопографии (ИЭКТГ) позволило получить новые данные о состоянии электрического поля сердца при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и болезнях органов дыхания: бронхиальной астмы, гипертонической болезни, блокады левой и правой ножек пучка Гиса (ЛНПГ и ПНПГ), острого коронарного синдрома и его основных проявлений – стенокардии напряжения и инфаркта миокарда в зависимости от локализации и степени поражения коронарного русла, а также динамики электрических процессов у больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда; разработать новые электрокардиотопографические критерии ишемической болезни сердца, а также установить важ-

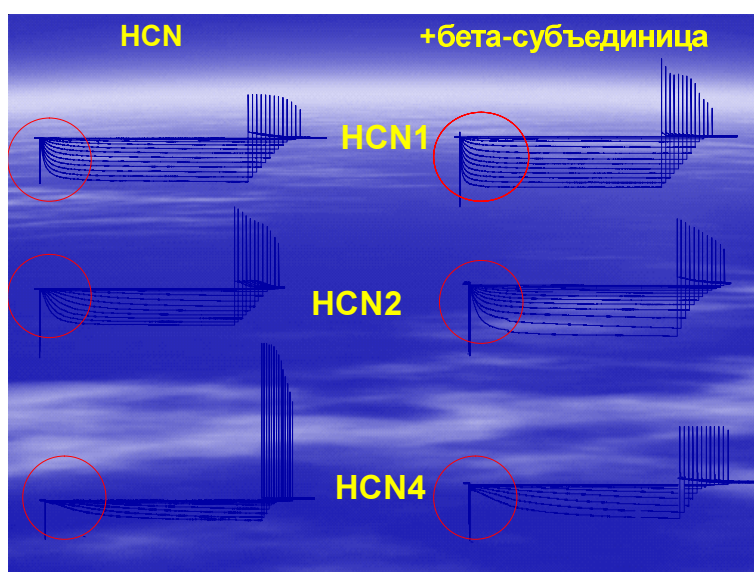


Рис. 3. Влияние β -субъединицы калиевых каналов на электрофизиологические свойства изоформ кардинального тока I_f

ное значение ЭКТГ-критериев в оценке эффективности лечения и восстановительной терапии больных инфарктом миокарда.

Результаты проведенных исследований показали, что интегральная электрокардиотопография-90 как метод регистрации электрических потенциалов сердца на всей поверхности грудной клетки позволяет выявлять особенности рельефа электрического поля сердца при наличии блокады ЛНПГ. Определены качественные и количественные параметры ИЭКТГ-90, характеризующие блокаду ЛНПГ.

Целью исследований, проведенных совместно с кафедрой госпитальной терапии (член-корреспондент АН РБ В.В. Плечев), явилась оптимизация диагностики ИБС на основе комплексного динамического изучения данных ИЭКТГ, коронарографии и показателей внутрисердечной гемодинамики при различных видах реваскуляризации миокарда.

В работе проанализированы результаты обследования 100 больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–IV функциональных классов по классификации CCS, прошедших обследование, хирургическое лечение и реабилитацию в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения, кардиологических отделениях Республиканского кардиологического диспансера г.Уфы и отделения реабилитации санатория «Зеленая роща».

Результаты исследований показали, что использование метода интегральной электро-

кардиотопографии при определении показаний к хирургическому лечению позволяет с высокой степенью достоверности выявлять признаки ИБС у больных однососудистым и многососудистым поражением коронарных артерий. Для ишемической болезни сердца характерны изменения суммарных показателей сегмента ST (YST, Y-ST, Y+ST) и зубца Т (УТ, У-Т, У+Т). Разработаны показатели интегральной электрокардиотопограммы для отбора больных на хирургическую реваскуляризацию миокарда, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать ишемические изменения в соответствующих зонах кровоснабжения: при поражениях передней межжелудочковой артерии – YST, Y-ST, Y+ST, УТ, У+Т, огибающей артерии – Y-ST, УТ, У-Т, У+Т, правой коронарной артерии – Y-ST, Y+ST, УТ, У-Т. На рисунке 4 представлены разработанные нами карты Q₃R при различных локализациях инфаркта миокарда.

Оригинальная диагностическая методика анализа вариабельности кардиореспираторного паттерна с применением неинвазивных методов исследования дыхания и кровообращения на основе оценки количественных и качественных характеристик кардиореспираторной динамики позволила повысить эффективность функциональной диагностики при основных заболеваниях органов дыхания – бронхиальной астмы (БА), внебольничной пневмонии (ВП), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – на основе раскрытия особенностей вариабельности сердечного и дыхательного ритмов при данных заболеваниях.

Разработан автоматизированный метод анализа вариабельности кардиореспираторного паттерна с применением неинвазивной процедуры его регистрации; предложена модифицированная методика спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, установлена целесообразность выделения в структуре дыхательного цикла трех последовательных фаз – «вдох-выдох-постэкспираторная пауза», что обладает существенными диагностическими преимуществами по сравнению с часто используемой двухфазной моделью; предложена модификация функциональной про-

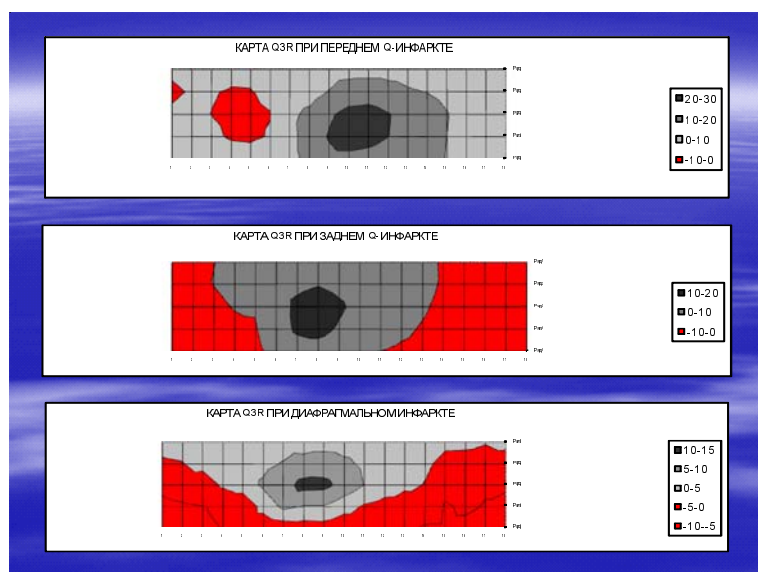


Рис. 4. Карты Q₃R при различных локализациях инфаркта миокарда

бы с ингаляционными бронхолитиками на основе оценки вариабельности кардиореспираторного паттерна.

Результаты исследований позволили установить, что кардиореспираторная динамика человека характеризуется выраженной вариабельностью параметров во времени. Наибольшая интенсивность флуктуаций характерна для дыхательного объема с коэффициентом вариации до 40% и для продолжительности дыхательного цикла – 26%. Вариабельность сердечного ритма существенно ниже, коэффициент вариации – 6,4%. Дыхательная и сердечная ритмика человека имеет различные уровни динамической сложности. В структуре дыхательного ритма динамическая память процесса существенно короче и изменения тенденций происходят значительно чаще, чем в структуре сердечного ритма. Этот факт отражает меньшую устойчивость, но более высокую адаптивность дыхательной системы к изменению условий внутренней и внешней среды.

При бронхиальной астме существенно снижена вариабельность параметров кардиореспираторного паттерна. Уже в группе лиц с легким персистирующим течением заболевания индивидуальный коэффициент вариации дыхательного ритма снижен до 20,5%, сердечного ритма – до 5,4%. Отмечаются признаки усиления парасимпатической модуляции сердечного ритма в виде уменьшения отношения низко- и высокочастотной спектральной мощности вариабельности сердечного ритма. Дыхательный паттерн претерпевает незначительные изменения, сохраняется нормальная центральная инспираторная активность, оцененная по средней скорости вдоха. В динамике лечения отмечается нормализация преимущественно вариабельности сердечного ритма.

При хронической обструктивной болезни легких снижение вариабельности параметров дыхательного паттерна характерно для тяжелой стадии заболевания, в то же время вариабельность сердечного ритма резко снижена во всех группах больных ХОБЛ. При легкой и среднетяжелой стадии ХОБЛ коэффициент вариации сердечного ритма снижен до 3,7%, при тяжелой – 2,5%. У больных ХОБЛ

преобладает симпатическая модуляция сердечного ритма, что проявляется увеличением отношения низко- и высокочастотных составляющих вариабельности сердечного ритма.

При внебольничной пневмонии наблюдается существенное снижение кардиореспираторной вариабельности, в т.ч. и при нетяжелом течении заболевания. У больных с тяжелым течением ВП индивидуальный коэффициент вариации дыхательного объема снижен вплоть до 22,1%, а дыхательного ритма – до 18,8%. Эти изменения наиболее выражены в первые сутки госпитализации. В динамике лечения у больных с нетяжелым течением пневмонии нарушения кардиореспираторной вариабельности нормализуются. При тяжелом течении заболевания нарушения, несмотря на тенденцию к нормализации, сохраняются на фоне улучшения клинико-лабораторных проявлений пневмонии. Отмечается преобладание симпатической модуляции сердечного ритма, что приводит к увеличению отношения низко- и высокочастотных составляющих вариабельности сердечного ритма (рис. 5).

При заболеваниях органов дыхания увеличивается регулярность и снижается энтропия сердечного ритма, что отражает функциональную изоляцию сердца от внешних влияний. Для дыхательной ритмики характерны противоположные сдвиги: усиление нерегулярности и повышение энтропии дыхательного ритма, что косвенно отражает усиление информационного потока в дыхательной системе за

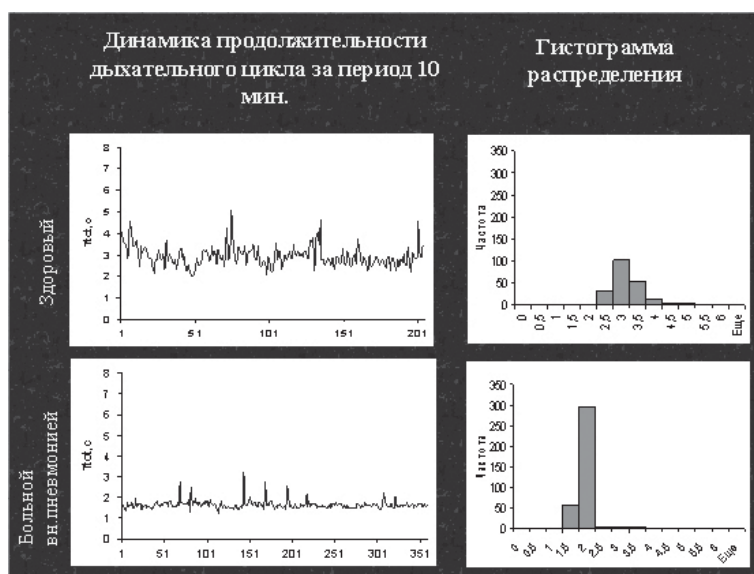


Рис. 5. Вариабельность дыхательного ритма при внебольничной пневмонии

счет появления дополнительных патологических контуров регуляции дыхания (рис. 6).

Интерес представляют исследования особенностей клинико-функционального состояния сочетанной патологии – хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. У больных данной патологией выявлены нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма, изменения характера фармакотерапии этих заболеваний, показана эффективность ингибитора f-канала ивабрадина у больных ХОБЛ в остром фармакологическом тесте для нивелирования положительного хронотропного действия сальбутамола на сердечно-сосудистую систему, не влияющего на показатели бронхиальной проходимости, капнографии и вариабельности сердечного ритма.

Учитывая важную роль санаторно-курортных факторов в восстановительном лечении заболеваний внутренних органов, нами совместно с кафедрой технической кибернетики УГАТУ и врачами санатория «Красноусольск» (директор – доктор медицинских наук Ф.Х. Мазитов) разработаны организационно-методические основы системного подхода к совершенствованию медицинской помощи в области реабилитации и управления санаторно-курортным комплексом, что позволило повысить эффективность его деятельности. Предложена системная модель организации и планирования лечебно-диагностического процесса, которая позволяет оптимизировать все этапы лечения от диагностики болезни до современных технологий восстановительного лечения.

Результаты исследований были представлены на ежегодных (2005–2010) конгрессах

Европейского общества кардиологов, Европейского респираторного общества, Национальных конгрессах по болезням органов дыхания, «Человек и лекарство», российских и республиканских научно-практических форумах и конференциях.

В процессе реализации программы данных исследований было получено 3 патента на изобретения, издан «Атлас по электрокардиотопографии» (Тверь–Уфа, 2000), опубликовано 75 научных трудов, из них 35 статей, в т.ч. 16 – в зарубежной печати. По материалам работы защищено 3 докторские и 12 кандидатских диссертаций.

Выполнение НИР на кафедре стало возможным благодаря тесному сотрудничеству с другими научными коллективами. Так, электрофизиологические и молекулярно-генетические исследования по изучению характеристики и регуляции I_f / HCN-канала и разработке научных подходов к созданию биологических пейсмекеров были выполнены совместно с клиникой кардиологии медицинского факультета Кельнского университета (Германия). Изучение различных аспектов диагностики, лечения и профилактики болезней органов дыхания проводится при тесном сотрудничестве с Институтом пульмонологии ФМБА (директор – академик РАМН А.Г. Чучалин). На протяжении нескольких лет совместно с отделом генетики Института биохимии и генетики УНЦ РАН (член-корреспондент АН РБ Э.К. Хуснутдинов, доктор медицинских наук Т.В. Викторова) продолжается весьма перспективное, на наш взгляд, направление НИР по изучению полиморфизма различных генов у больных с патологией органов дыхания (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и др.). Сравнительно недавно совместно с лабораторией многофазных структур Института механики УНЦ РАН (кандидат медицинских наук А.Т. Ахметов) начаты приоритетные работы по изучению реологических свойств крови и других биологических жидкостей при малых скоростях сдвига с помощью современной аппаратуры (HAAK-MARS) у больных с патологией органов дыхания и пищеварения.

Весьма плодотворными оказались научные контакты с УГАТУ. Это выразилось в апробации и внедре-



Рис. 6. Информационные потоки в дыхательной системе в норме и патологии

нии в клиническую практику прибора «Хемилюминометр» (доктор медицинских наук Р.Р. Фархутдинов), с помощью которого стало возможным оценить состояние процессов свободнорадикального окисления в биологических субстратах при заболеваниях органов дыхания, почек и др.; разработке и создании комплекса «Респикард» (кандидат технических наук Л.М. Бакусов); использовании системных принципов, законов и подходов при организации лечебно-диагностического процесса и процессов управления санаторно-курортным комплексом (член-корреспондент АН РБ Б.Г. Ильясов и др.).

Учитывая высокий потенциал научного сообщества республики, авторы уверены, что тесная кооперация медицинских и технических учреждений (вузов, НИИ, ЛПУ, СКТБ и др.) является залогом достижения успехов в

реализации инновационных программ в области медицины и практического здравоохранения. В этом направлении, с нашей точки зрения, актуально создание междисциплинарной аналитической группы (комиссии), возможно при АН РБ, по экспертизе медицинских и технических «заделов», проектов с целью разработки и внедрения новых технологий в лечебно-диагностический процесс, а также создания приборов и аппаратуры медицинского назначения. Целесообразно также усиление фундаментальной составляющей научных исследований в области молекулярной биологии, генетики, патогенеза важнейших заболеваний.

Искренне благодарим все коллективы и персонально каждого из коллег за всестороннюю помощь и сотрудничество в научной деятельности.

К сведению читателей

Вышла книга:

Кудояров Габдулла

Моя жизнь – офтальмология // Габдулла Кудояров. – Уфа: АН РБ, Гилем, 2010. – 172 с.: илл.

В книге представлены воспоминания известного офтальмолога, профессора Габдуллы Хабировича Кудоярова, а также его близких родственников и коллег о нем.

Рассчитана на широкий круг читателей.

