

На правах рукописи

ТУГЕЕВА ЭЛЬВИНА ФААТОВНА

**ТИРЕОИДНЫЕ КАРДИОМИОПАТИИ,
КОНТРАСТИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ И
НЕФРОПАТИИ. ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА.**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени доктора
медицинских наук**

Москва 2012

Работа выполнена в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева Российской академии медицинских наук.

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ:

Доктор медицинских наук, академик РАМН **Ю.И. Бузиашвили**

Доктор медицинских наук **Н.Ю. Свириденко**

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Валерий Александрович Сандриков - доктор медицинских наук, профессор, Российский Научный Центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН, руководитель отдела инструментальной диагностики.

Анатолий Петрович Савченко - доктор медицинских наук, профессор, Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития им. А.Л. Мясникова, руководитель лаборатории рентгенологии и ангиографических методов лечения.

Татьяна Георгиевна Никитина - доктор медицинских наук, профессор, Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, руководитель отделения кардиологии приобретенных пороков сердца.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Московский областной научно-исследовательский институт
им. М.Ф. Владимирского.

Защита диссертации состоится «11» мая 2012 г. в «14» часов на заседании диссертационного совета Д.001.015.01 при Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН (117931, Москва, Рублевское шоссе 135).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «11» апреля 2012 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета**
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Еще в 1899 г. был предложен Р.Краусом термин тиреотоксическое сердце, подразумевающее определенные нарушения в сердечно-сосудистой системе при тиреотоксикозе, и приводящее к развитию сердечной недостаточности. Между тем, термин микседематозное сердце также подразумевает увеличенное в размерах сердце, формирующее сердечную недостаточность при длительно протекающем некомпенсированном гипотиреозе. Логично предположить, что к такой кардиомегалии, такому дезадаптивному ремоделированию сердца предшествуют вполне определенные начальные изменения геометрии сердца. Но, несмотря на более чем столетнюю историю данной проблемы, в начале XXI века среди некардиальных причин развития сердечной недостаточности первое место занимает тиреоидная патология. На сегодняшний день нерешенные вопросы, оказавшиеся на стыке кардиологии и тиреологрии перешагнули за рамки сугубо научного интереса, обретая клиническую и даже социальную значимость. Это вызвано многогранностью непосредственных и опосредованных т.е. метаболических, гемодинамических тиреоидных эффектов на сердечно-сосудистую систему. Так, к примеру, до сих пор не имеет единодушного мнения необходимость заместительной терапии при субклинической форме гипотиреоза. А в работах А. Dagne 2006г именно при гипотиреозе даже субклиническом уже выявляется эндотелиальная дисфункция. Последняя является независимым предиктором развития атеросклероза. Более того, после заместительной корректно подобранной терапии только у части восстанавливается нарушение функции эндотелия.

Клинический и субклинический гипотиреоз имеют достоверную связь с тяжестью атеросклероза. J. Auer 2003 на основе проведенных собственных наблюдений представил чрезвычайной важности выводы: даже изменения уровня гормонов в физиологических рамках имеют корреляцию со степенью распространенностью атеросклероза. Так, относительно референтные высокие уровни тиреотропных гормонов связаны с низкой степенью тяжести коронарного атеросклероза. Представляет научный и практический интерес изменения контрактильных свойств миокарда после достижения эутиреоза. Аритмии сердца при тиреопатиях даже после коррекции уровня гормонов имеют стойкое проявление у определенной части больных, F. Osman 2005. Им же отмечено что и другие сердечно-сосудистые эффекты при тиреопатиях, несмотря на восстановления уровня гормонов все же сохраняются, что свидетельствует о пролонгированном, возможно необратимом характере тиреопатических повреждений. Активность и экспрессия бета-адренергических рецепторов (P.A. Modesti 2006) зависит от уровня трийодтиронина. Как оказалось, при сердечной недостаточности снижено влияние трийодтиронина на активность бета-адренергических рецепторов, что не наблюдается в здоровых кардиомиоцитах. Активность фибробластов во внеклеточном матриксе сердца также связана с активностью Т3 рецептора. Учитывая данный факт, а также и другие гемодинамические тиреоидные эффекты, ремоделирование сердца при тиреопатиях представляет область актуального исследования. Вызывает научный и практический интерес повышение резистентности к ишемии кардиомиоцитов при гипотиреозе. Таким образом, исследования «тиреоидзависимых» сердечно-сосудистых феноменов, таят в себе еще и огромный потенциал терапевтического воздействия. Между тем, не только кардиальные

изменения, вызванные тиреопатиями требуют исследований и лечения. Существуют и «кардиологически-индуцированные» тиреопатии.

Это относится к амиодароновой тиреопатии, контрастиндуцированной тиреопатии. Рост в геометрической прогрессии ангиографических исследований и методов лечения вызвал рост ранее малоизвестных, не до конца изученных контрастиндуцированных форм тиреопатии. Выявление предикторов и разработка профилактических мероприятий носит не только практический, но и социальный смысл. Анализ контрастиндуцированных нефропатий в данной работе представляется необходимым разделом, поскольку общность этиологии с контрастиндуцированными тиреопатиями позволит унифицировать превентивные мероприятия. В свою очередь увеличение смертности при развитии контрастиндуцированной нефропатии не может вызывать серьезную озабоченность клиницистов и исследователей. Попытки использования препаратов: блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов АПФ, эуфиллина с целью предотвратить такое осложнение не имело эффективности. Представляется спорным профилактическое назначение ацетилцистеина. В алгоритмах, которые публикуются в литературе, существуют отличия. Учитывая неуклонный рост инвазивных методов диагностики и лечения с использованием йодсодержащих контрастов, актуальность данной проблемы будет оставаться чрезвычайно высокой.

Цель исследования. Оценить особенности ремоделирования левого желудочка и его значение в развитии дисфункции миокарда у больных с нарушением функции щитовидной железы с и без ИБС. Изучить тиреоидные и нефротические осложнения, ассоциированные с введением рентгенконтрастных препаратов у больных ИБС. Разработать методы прогноза, профилактики и лечения.

Задачи исследования:

1. Исследовать функциональные показатели левого желудочка и оценить его ремоделирование на фоне клинических форм гипотиреоза, тиреотоксикоза в т.ч. у больных ИБС с сопутствующей тиреоидной патологией. На основании полученных данных определить взаимосвязь между степенью выраженности патологии щитовидной железы с изменениями функционально-геометрическими показателями миокарда.
2. Оценить влияние заместительной терапии тиреоидными гормонами и тиреостатической терапии на функционально-геометрические показатели миокарда у больных гипотиреозом, тиреотоксикозом, в т.ч. у больных ИБС с сопутствующей тиреоидной патологией. Разработать алгоритмы прогноза, профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных с тиреоидной патологией.
3. Изучить частоту встречаемости и структуру патологии щитовидной железы до и после введения РКС среди лиц, проживающих в регионах легкого и среднего йодного дефицита. Изучить динамику тиреоидных гормонов и ТТГ в течение 12 месяцев после введения РКС.
4. Изучить частоту возникновения и особенности гипотиреоза и тиреотоксикоза, ассоциированного с введением РКС. Изучить динамику ренальной экскреции йода после однократного введения рентгеноконтрастных препаратов и разработать алгоритм диагностики, профилактики и лечения нарушений функции щитовидной железы до и после проведения ангиографических процедур.
5. Изучить частоту возникновения и особенности течения контрастиндуцированной нефропатии у больных ИБС. Выделить прогностически неблагоприятные факторы риска развития контрастиндуцированной нефропатии. Разработать алгоритм диагностики, профилактики и лечения контрастиндуцированной

нефропатии после проведения ангиографических процедур.

Научная новизна: Использованы и проанализированы показатели ремоделирования левого желудочка и данные тканевой доплерэхокардиографии у больных тиреоидной патологией в первые месяцы манифестации заболевания. Обобщены и изучены случаи развития контрастиндуцированной тиреопатии и нефропатии. Проведен мультифакторный анализ и выявлены факторы риска развития контрастиндуцированных тирео- нефропатий.

Практическая значимость: Определены наиболее чувствительные и информативные показатели ремоделирования левого желудочка, отражающие начальные изменения его геометрии. Представлен диагностический и лечебный алгоритм ведения больных с контрастиндуцированными тирео и нефропатиями. Разработаны периоперационные меры профилактики контрастиндуцированных осложнений.

Положения выносимые на защиту.

У больных тиреотоксикозом в относительно ранние сроки развития и без исходно сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, на фоне потери массы тела, выявлены изменения ремоделирования сердца.

У больных тиреотоксикозом в относительно ранние сроки развития и без исходно сопутствующей сердечно-сосудистой патологии при достижении и поддержании эутиреоза в среднем $8,9 \pm 2,6$ мес. отмечаются изменения показателей ремоделирования к значениям контрольной группы, однако по ряду показателей геометрии статистически значимые различия к указанному сроку все же сохраняются.

У больных тиреотоксикозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии отмечается достоверное снижение пиковой систолической и ранней диастолической скорости движения митрального кольца,

которые при достижении эутиреоза имеют тенденцию к достоверному увеличению.

У больных тиреотоксикозом без исходно сопутствующей сердечно-сосудистой патологии отмечается выраженное снижение порога толерантности к физическим нагрузкам, который значительно улучшается при достижении стойкого эутиреоидного состояния, несмотря на отсутствие восстановления всех параметров ремоделирования.

У больных гипотиреозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии по линейным и объемным расчетным показателям ремоделирования отмечается тенденция к их увеличению, но достоверные различия по большинству параметров не обнаружены. Достоверные различия наблюдаются в уменьшении индекса относительной толщины стенок ЛЖ.

Сочетание ИБС с некоррегированным гипотиреозом имеет отличия в течении ИБС по сравнению с больными ИБС с компенсированным гипотиреозом. В случаях ИБС с некоррегированным гипотиреозом течение ИБС сопровождается более тяжелым поражением коронарных артерий, достоверно высокими уровнями липопротеидов низкой плотности, достоверно высокой АДФ-зависимой агрегацией тромбоцитов, а также увеличением линейных, объемных показателей левого желудочка и уменьшением ранней скорости диастолического наполнения.

У больных ИБС с отсутствием функционального нарушения щитовидной железы и интактной структурой по данным ультразвукового исследования введение рентгенконтрастных препаратов не вызывает клинически значимых функциональных изменений щитовидной железы и индукцию аутоиммунного процесса.

При этом статистически значимое повышение йодурии сохраняется до 6 месяцев после введения. Достоверно выше частота функциональных нарушений щитовидной железы у больных ИБС после введения рентгенконтрастных препаратов при наличии исходной патологии и/или функциональных нарушений щитовидной железы.

У больных ИБС с сопутствующей патологией щитовидной железы введение йодсодержащих рентгенконтрастных препаратов ухудшает течение тиреотоксикоза в 5,3% и гипотиреоза в 12,3% случаях и может вызвать развитие тиреотоксикоза в 1,8% случаев и носит дозозависимый характер. Результаты свидетельствуют, что количество вводимого препарата, содержащего до 175 г органически связанного йода не вызывает функциональных изменений щитовидной железы.

Факторами риска контрастиндуцированной нефропатии является сахарный диабет 2 типа, исходно сниженная скорость клубочковой фильтрации, объем контраста, прием диуретиков в перипроцедурный период, низкая сократительная функция левого желудочка.

Реализация результатов исследования. Результаты исследования внедрены и находят применение в клинической практике клинικο-диагностического отделения, отделения рентгено-хирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов, рентгенодиагностического отдела, а также могут быть рекомендованы к использованию в других кардиологических и кардиохирургических центрах.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на XII-XV Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва 2005 – 2008), IX-XI ежегодных сессиях НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва 2005-2008), на объединенной научной конференции НЦ ССХ

им. А. Н. Бакулева РАМН (Москва, 2009г). Диссертация апробирована на объединенной научной конференции клинико-диагностического отделения, отделения рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов, рентгено- диагностического отдела, отдела клинической лабораторной диагностики НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (19.06.2009г. Москва).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 54 научных работы, в том 15 статей, 1 методическое руководство,

Структура и объем работы: Диссертация состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа изложена на 201 страницах машинописного текста, содержит 49 таблиц, 24 рисунка, 18 диаграмм. Список литературы включает 237 источников из них 42 работы отечественных и 195 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных и методы исследования.

Для решения поставленных задач были сформированы III основные группы больных:

- больные с тиреоидной патологией,
- больных с тиреоидной патологией и сопутствующей ИБС,
- больных ИБС в т.ч. мультифокальным атеросклерозом, направляемые на ангиографические диагностические и лечебные процедуры.

Больные находились на обследовании и лечении в клинико-диагностическом отделении НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН в период с июня 2004 по март 2007 года.

Клинические формы тиреоидной патологии и ишемической болезни сердца: гипотиреоз, тиреотоксикоз, стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия прогрессирующее течение, а также сахарный диабет II типа были установлены на основании жалоб, анамнеза, клинической картины заболевания, данных объективного осмотра, лабораторных и инструментально-функциональных методов исследования. В свете решения задачи по оценке ремоделирования ЛЖ (1-2) у больных с тиреопатиями обследовано 61 больных. Возраст больных колебался от 37 до 77 лет, составляя в среднем $57,3 \pm 2,6$ лет. Продолжительность клинического течения тиреоидной патологии до начала лечения (заместительной терапии левотироксином или тиреостатической терапии тирозолом) согласно анамнезу составила от 2 месяцев до 3 лет. Продолжительность ишемического анамнеза у больных ИБС составила в среднем $38,42 \pm 4,52$ месяцев. Схема исследования для решения 3-4 задачи включала: УЗИ ЩЖ, определение уровня ТТГ, свТ4, свТ3, (забор крови в день ангиографии до процедуры). Проведение КАГ и коронарного стентирования. Определение уровня ТТГ, свТ4, свТ3 через 4 недели.

Корректировка проводимой терапии или начало терапии функциональных нарушений ЩЖ. Контрольное определение уровня ТТГ, свТ4, свТ3, УЗИ ЩЖ через 12, 24, 48 недель.

Для выполнения 5-6 задач проспективно, в сравнительном аспекте обследовано 157 больных. Дизайн исследования больных включал первым этапом до введения контрастных препаратов общее клинико-лабораторное обследование, включая уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации. После инвазивных диагностических и лечебных вмешательств, проводился мониторинг исходных показателей в т.ч. СКФ, уровня креатинина. Абсолютная диастолическая толщина

стенки ЛЖ на всех уровнях и по всем стенкам: передней, боковой, задней, и межжелудочковой перегородки достоверно меньше у больных тиреотоксикозом по сравнению с контрольной группой. Если пределы средних величин у больных тиреотоксикозом имеют значения от 0,69 до 0,74 см, то у лиц группы контроля от 0,86 до 0,97 см.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица 1.

Сравнение показателей ремоделирования миокарда у больных гипотиреозом и тиреотоксикозом.

	Базальный		Средний		Верхушечный	
	Диастола	Систола	Диастола	Систола	Диастола	Систола
МЖП <i>см</i>	0,91±0,07*	1,25±0,1	0,91±0,09*	1,26±0,1	0,90±0,1*	1,27±0,1
ПС <i>см</i>	0,86±0,09*	1,23±0,09*	0,83±0,09*	1,23±0,1*	0,89±0,1*	1,29±0,09
БС <i>см</i>	0,89±0,1*	1,27±0,09	0,93±0,1*	1,26±0,09	0,97±0,08*	1,28±0,09
ЗСЛЖ <i>см</i>	0,91±0,09*	1,26±0,1	0,81±0,1*	1,24±0,1	0,89±0,09*	1,29±0,1
Короткая ось <i>см</i>	5,1±0,23*	3,4±0,21*	5,21±0,21*	3,32±0,19*	3,1±0,12*	1,92±0,13*
Индекс сферичности	0,48±0,01	0,43±0,03*	0,48±0,1	0,41±0,12*	0,31±0,1	0,24±0,09
2HD	0,34±0,02*		0,33±0,09		0,59±0,1*	

Соотношение стенок ЛЖ к его полости, отраженное в показателе индекса относительной толщины стенки схематически изображено на диаграмме 1.

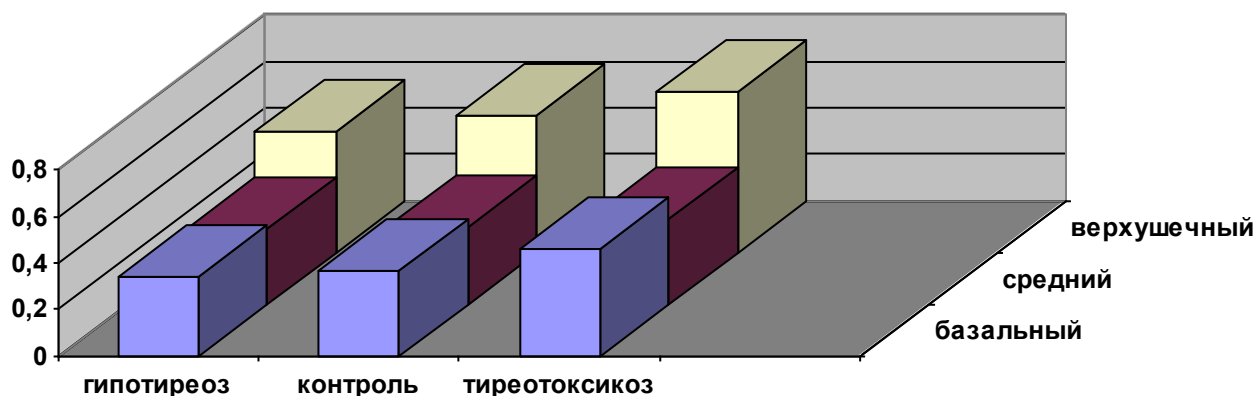


Диаграмма 1. Сравнительная оценка индекса относительной толщины стенки ЛЖ.

У больных тиреотоксикозом, в отличие от больных с гипотиреозом отмечается тенденция в сторону увеличения данного показателя. Более отчетливо данная разница отражена на верхушечном уровне. В совокупности с остальными показателями это позволяет выделить особенность: у больных с тиреотоксикозом повышение данного показателя отмечается за счет уменьшения полости ЛЖ в отличие, к примеру, от больных с гипертрофическим ремоделированием, у которых в большей степени это вызвано утолщением стенок.

Данные общей диастолической функции показывают значимую разницу между группой контроля и группой гипотиреоза. Отношение E/A в группе гипотиреоза $0,82 \pm 0,2$, а в контрольной группе $1,3 \pm 0,2$, $p < 0,001$. Общая диастолическая функция у больных тиреотоксикозом по показателю отношения E/A трансмитрального кровотока больше $1,04 \pm 0,3$ и достоверно больше, чем тот же показатель у больных гипотиреозом.

По данным тканевой доплер-эхокардиографии средняя систолическая скорость движения митрального кольца в контрольной

группе составила $s - 13,1 \pm 1,8$ см/сек, у больных гипотиреозом $11,2 \pm 1,3$ см/сек, $p < 0,001$. (Диаграмма 2).

Средняя скорость раннего диастолического наполнения – e в группе контроля – $15,4 \pm 2,7$ см/сек, в группе гипотиреоза $12,3 \pm 1,2$ см/сек, $p < 0,001$, средняя скорость позднего наполнения $a - 14,9 \pm 2,5$ см/сек. в группе контроля, в группе гипотиреоза данный показатель $12,9 \pm 2,7$ см/сек., $p = 0,033$. Соответственно соотношение $e/a - 1,04 \pm 0,2$ в группе контроля и в группе гипотиреоза $0,94 \pm 0,7$ см/сек, разница не достоверна. И в группе тиреотоксикоза отмечается снижение пиковых систолодиастолических скоростей движения митрального кольца.

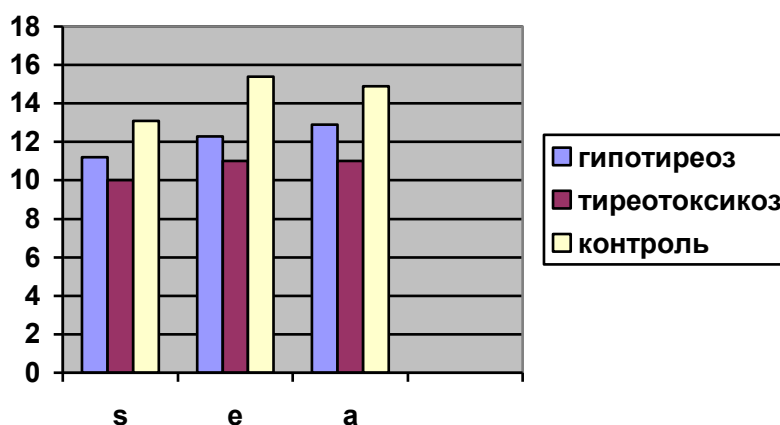


Диаграмма 2. Локальные скорости движения митрального кольца трех групп.

Сравнительная характеристика функционального резерва сердца у больных тиреотоксикозом и гипотиреозом.

В целях объективизации полученных данных всем пациентам выполнялась проба по одинаковому протоколу, т.е. с физической нагрузкой по ступенчато-возрастающему типу, согласно протоколу Брюс II. Средний порог толерантности составил в контрольной группе $148,3 \pm 11,7$ Вт, в группе гипотиреоза $105,4 \pm 9,6$ Вт, $p < 0,001$, и в группе тиреотоксикоза $57,81 \pm 14,7$ Вт, соответственно $p < 0,001$ с учетом поправки Бонферрони как в сравнении в контрольной группой, так и с группой гипотиреоза (диаграмма 3).

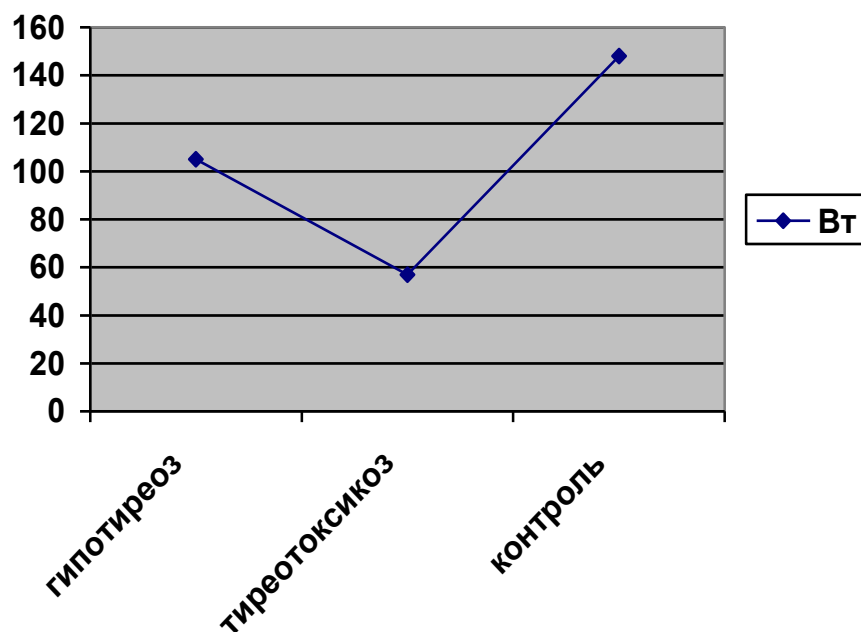


Диаграмма 3. Достигнутый порог нагрузки обследованных групп.

Итак, у больных с тиреотоксикозом отмечается наибольшее снижение толерантности к физическим нагрузкам, при этом жалобы на общую слабость.

Диастолическая и систолическая толщина стенок ЛЖ у больных во второй подгруппе (с компенсированным гипотиреозом) варьировала в небольших пределах от 0,8 до 1,1 см и из 24 стандартных измерений в 15 имела достоверные различия по сравнению с больными с некоррегированным гипотиреозом. Из 15 измерений в 9 (60%) это касалось диастолической толщины. При чем во всех случаях при некомпенсированном гипотиреозе абсолютная толщина стенок была больше, чем в сравниваемой подгруппе.

Таблица 2. Характеристика показателей геометрии ЛЖ у больных ИБС с некоррегированным гипотиреозом.

	Базальный		Средний		Верхушечный	
	Диастола	Систола	Диастола	Систола	Диастола	Систола
МЖП <i>см</i>	0,92±0,1*	1,23±0,1	0,91±0,1*	1,31±0,1*	0,93±0,11*	1,32±0,12*
ПС <i>см</i>	0,83±0,12	1,27±0,1*	0,93±0,09*	1,29±0,2	0,89±0,14*	1,28±0,13*
БС <i>см</i>	0,89±0,09	1,28±0,1*	0,88±0,1*	1,28±0,12	0,92±0,12*	1,29±0,11

ЗСЛЖ <i>см</i>	0,93±0,1*	1,26±0,09	0,87±0,09*	1,30±0,17*	0,88±0,1	1,32±0,12
Короткая ось <i>см</i>	5,11±0,73	3,54±0,7	5,04±0,62	3,45±0,76	2,91±0,67	1,32±0,34
Индекс конусности	>1	>1	>1	>1	>1	>1
Индекс сферичности	0,48±0,05	0,34±0,04	0,48±0,15	0,33±0,12	0,28±0,09*	0,15±0,09*
2H/D	0,34±0,08		0,36±0,1		0,61±0,08*	

*-статистически значимое различие при сравнении с больными ИБС и скорректированным гипотиреозом

Короткие оси левого желудочка, как в систолу, так и в диастолу не имели достоверных внутригрупповых различий. Индекс сферичности во всех измерениях был менее 0,5, т.е. имел физиологические интервалы. Но на верхушечном уровне обнаружены статистически значимые различия по данному индексу и индексу относительной толщины стенки ЛЖ. Несмотря на это расчетные показатели: индексы сферичности и конусности объективно характеризовали конусную форму левого желудочка в рассматриваемых подгруппах. По данным тканевой доплер-эхокардиографии средняя систолическая скорость движения митрального кольца у больных ИБС с некомпенсированным гипотиреозом составила $s = 10,7 \pm 0,8$ см/сек ($p=0,14$, здесь и далее при сравнении с больными ИБС с компенсированным гипотиреозом), средняя скорость раннего диастолического наполнения $e = 9,9 \pm 0,6$ см/сек ($p<0,05$), средняя скорость позднего наполнения $a = 11,7 \pm 0,8$ см/сек ($p=0,067$), соответственно соотношение $e/a = 0,85 \pm 0,6$ ($p=0,66$). Внутригрупповые различия проявились в снижении скорости раннего диастолического наполнения у больных ИБС при сопутствующем некомпенсированном гипотиреозе. В таблице 24 приведены показатели геометрии ЛЖ больными ИБС с компенсированным гипотиреозом и без него. Крайне важно отметить отсутствие достоверных различий по следующим показателям: КДО, КСО, Е/А, ОФВ. При измерении толщины стенок ЛЖ на всех уровнях в систолу и диастолу (Таб.3) в подавляющих расчетах отмечается отсутствие значимых различий.

В 4 из 26 линейных измерений достоверная разница обнаружилась на верхушечном уровне. Причем у больных ИБС без гипотиреоза абсолютные размеры толщины стенок и расчетный индекс относительной толщины стенки ЛЖ оказался больше чем в группе больных с компенсированным гипотиреозом. Показатель конусности во всех случаях имел значения более 1, несмотря на то, что были включены пациенты ИБС с перенесенными инфарктами миокарда. Больные ИБС принимали препараты, обладающие свойством уменьшать массу миокарда (иАПФ, бета-блокаторы, мочегонные).

Таблица 3
Сравнительная характеристика показателей ремоделирования ЛЖ у больных с ИБС и компенсированным гипотиреозом и у больных ИБС без гипотиреоза

Показатели	Ср значение группы больных ИБС n-19	Ср значение подгруппы с компенсированным гипотиреозом и ИБС n-34
КДО <i>мл</i>	135,7 ± 14,6	139,7±17,9
КСО <i>мл</i>	58,8 ± 16,3	61,32±10,4
ОФВ %	57,6 ± 2,8	56,1±3,9
Е/А	1,06 ± 0,27	0,9±0,32
Длинная ось (д) <i>см</i>	9,4 ± 0,8	9,3±0,5
Длинная ось (с) <i>см</i>	7,9 ± 0,9	8.1±0.9

Динамика изменений ТТГ, св.Т4, св.Т3 у эутиреоидных пациентов, но с выявленными органическими изменениями представлена в таблице 4.

Таблица 4
Динамика изменений уровня ТТГ, свТ3 и свТ4 в первой группе и группе контроля.

	исх	1	3	6	12
ТТГ	1,7	1,4*	1,4	1,5	1,7
ТТГ контр	1,8	1,7*	1,75	1,8	1,9
свТ4	14	13	13,2	12,7	13,2
свТ4 контр	14,5	14	14,4	14,1	14,6
свТ3	5,8	6,3	6,2	6	5,6
свТ3 контр	5,6	5,7	5,8	5,7	5,7

Сравнение значений показателей между группами и в группах проводилось по методам Манна-Уитни, Фридмана ANOVA и Вилкоксона.

*-отмечено единственное статистически значимое различие $p = 0,02$.

Нарушения функции ЩЖ у эутиреоидных пациентов ($n=123$) после проведения КАГ представлены 1 случаем манифестного тиреотоксикоза и 4 случаями транзиторного субклинического гипотиреоза. При этом неоднозначна динамика антител: к ТПО через год выявлено на 1 больного меньше, к ТГ через год выявлено на одного больного больше. **Диаграмма 4. Эти данные свидетельствуют об отсутствии аутоиммунной реакции на введение РКС.**

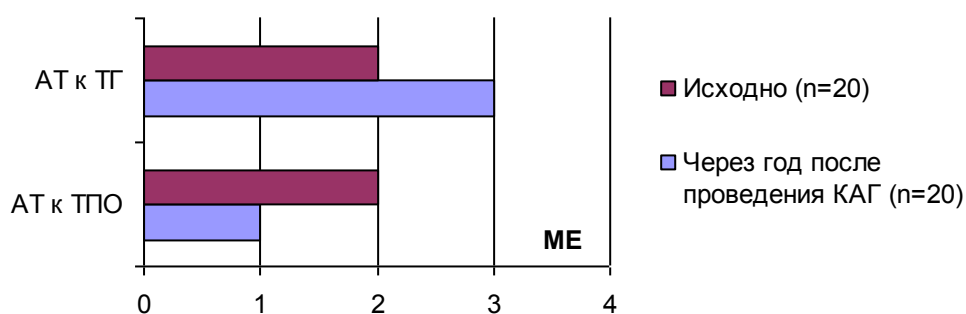
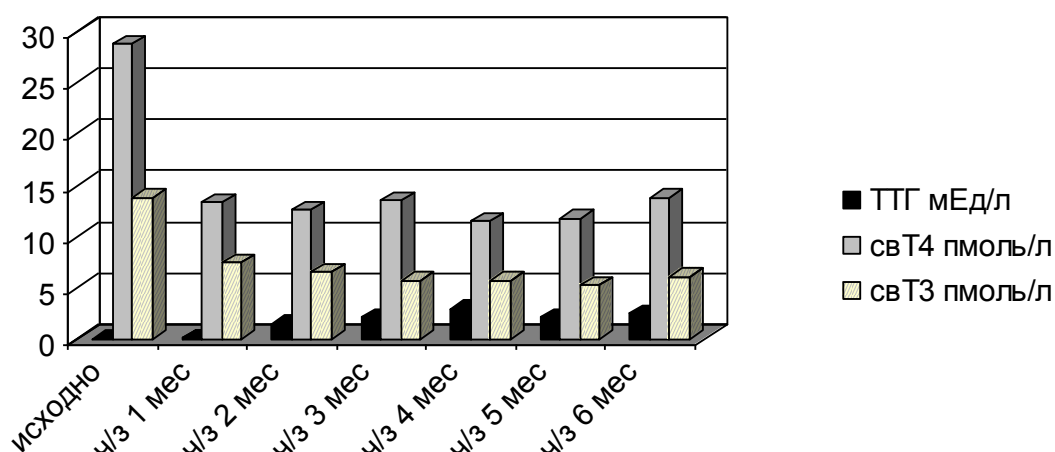


Диаграмма 4. Показатели АТ к ТПО и АТ к ТГ после проведения КАГ

Учитывая, что при проведении коронарографии и при проведении стентирования коронарных артерий используется различное количество РКС, проведен сравнительный анализ изменений функционального состояния щитовидной железы в зависимости от вида выполненной процедуры. Во всех случаях не выявлены статистически значимые различия.

Ухудшение клинического состояния произошло в следующих ситуациях. При исходном субклиническом тиреотоксикозе (n=2) в одном случае развился пароксизм фибрилляции предсердий, во втором случае манифестировал клинический тиреотоксикоз. В обоих случаях была назначена тиреостатическая терапия. При исходном эутиреозе в одном случае развился тиреотоксикоз, потребовавший назначение тиреостатиков. И в одном случае при исходном диффузном токсическом зобе даже на фоне поддерживающей терапии произошла декомпенсация, в силу чего была увеличена доза тиреостатического препарата. Поддерживающая терапия проводилась под контролем гормонов щитовидной железы, результаты которой представлены в следующей диаграмме.

Диаграмма 5.



Случаи гипотиреоза отмечены у 17 из 146 пациентов (7 мужчин и 10 женщин), что составило 11,6%. Структура клинических форм представлена в следующей таблице. Поддерживающая терапия левотироксином исходно отмечена в 7 случаях (41,2%)

Таблица 5. Характеристика пациентов с исходным гипотиреозом (n=17)

Манифестный гипотиреоз (n= 2)	11,8%
Субклинический гипотиреоз (n=8)	47%
АИТ (n=15)	88,2%
Первичный послеоперационный гипотиреоз (n=2)	11,8%

После проведения инвазивных процедур с введением РКС отмечены из 8 случаев субклинического гипотиреоза манифестация клинического гипотиреоза у 3 больных, которая потребовала назначения левотироксина. Из 7 пациентов, находящихся на поддерживающей терапии в 3 случаях потребовалась дополнительная коррекция левотироксина. В таблице 6 представлены суммарно имеющиеся нарушения после введения РКС. Как видно согласно сравнению с использованием критерия Фишера достоверно увеличиваются случаи нарушения функции щитовидной железы после коронарографии и коронарного стентирования. При этом в группу риска дисфункции щитовидной железы согласно полученным результатам входят пациенты с исходной патологией щитовидной железы - в нашем исследовании 39%; пациенты с функциональными нарушениями щитовидной железы, выявленными до проведения КАГ - в нашем исследовании 15,8%.

Таблица 6. Анализ частоты функциональных нарушений, развившихся после проведения КАГ, у пациентов с и без органической патологии ЩЖ.

	Пациенты с тиреотоксикозом и гипотиреозом (n)	Пациенты без тиреотоксикоза и гипотиреоза (n)
Пациенты с сопутствующей патологией ЩЖ (n=57)	8	49
Пациенты без сопутствующей патологии ЩЖ (n=89)	2	87
Значение p (тест Фишера)		0,014

ОШ составило 7,1. ДИ для ОШ - 4,95; 10,07

Полученные данные позволяют оптимизировать профилактику нарушений функции щитовидной железы и разработать алгоритм тактического ведения.

Таблица 7.

ДИНАМИКА КРЕАТИНИНА И СКФ ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ КАГ (M±m)

Показатели	С СД (n=151)	Без СД (n=50)
КРЕАТИНИН (мкмоль/л) До КАГ После КАГ Разница	91,1±2,0 126,0±4,7** 34,9±4,2**	90,1±2,6 112,1±8,5* 22,0±7,6*
СКФ (мл/мин/1,73м²) До КАГ После КАГ Разница	78,8±1,7 61,4 ±1,6** -17,4±1,0 **	81,7±3,1 69,7±2,9* -12,0 ±1,6*

* p<0,05, **p<0,01

После проведения КАГ уровень СКФ у больных СД 2 типа был значимо снижен по сравнению с больными без диабета ($69,7 \pm 2,9$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и $61,4 \pm 1,6$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ соответственно, $p=0,01$). Это свидетельствует о более выраженной почечной дисфункции у больных СД 2 типа после проведения КАГ.

В таблице 8 представлена статистическая значимость признаков, по которым проводилось сравнение пациентов с СД 2 типа с КИН и без КИН.

Таблица 8.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА С КИН И БЕЗ КИН ($M \pm m$, %)

Показатели	с КИН (n=61)	Без КИН (n=90)	P
Возраст, годы	$58,3 \pm 1,1$	$57,3 \pm 1,1$	НЗ
Пол (М/Ж), %	69/31	81/19	НЗ
Креатинин, мкмоль/л	$89,7 \pm 3,5$	$93,1 \pm 2,5$	НЗ
СКФ, мл/мин/ $1,73\text{м}^2$	$79,6 \pm 3,1$	$77,6 \pm 1,9$	НЗ
НК (NYHA III-IV), %	31,1	7,8	0,01
Гемоглобин, г/л	$134,8 \pm 2,6$	$139,9 \pm 1,7$	НЗ
Прием диуретиков, %	39,3	18,9	0,01
Прием ИАПФ, %	47,5	36,7	НЗ
Объем контраста, мл	$259,1 \pm 13,1$	$186,8 \pm 10,3$	0,001
Гипертрофия ЛЖ, %	61,8	56,0	НЗ
Длит. Госпитализации, дни	$18,4 \pm 1,4$	$10,1 \pm 0,7$	0,001
Множественное поражение коронарных сосудов, %	77,6	59,8	0,05
ТЛБА со стентированием, %	18,9	33,3	0,01
АКШ, %	32,8	10,3	0,001

Согласно полученным данным, наличие сердечной недостаточности III-IV класса по NYHA, множественное поражение коронарных сосудов, объем контраста более 200 мл и прием диуретиков представляют признаки, при которых значимо чаще развивается

контрастиндуцированная нефропатия. Соответственно при развитии такого осложнения увеличивается и длительность госпитализации в среднем на 8 дней. Транслюминальную баллонную ангиопластику со стентированием чаще проводили больным СД 2 типа со стабильным уровнем креатинина сыворотки, а аортокоронарное шунтирование – больным с КИН, что отражает тяжесть кардиальной патологии, сопряженной с необходимостью серьезного интервенционного вмешательства. Пациенты с СД 2 типа с повышением креатинина сыворотки крови и его стабильным уровнем получали сопоставимую сахароснижающую терапию. Метформин – препарат, связанный с риском развития лактацидоза в условиях нарушения функции почек – получали 7(12%) пациентов с КИН и 12(13%) пациентов без КИН. Инсулинотерапию получали соответственно 15(25%) и 15(16%) пациентов. В остальных случаях гликемия контролировалась диетой и препаратами группы сульфонилмочевины. Оценку контроля гликемии проводили по отдельным определениям уровня глюкозы в крови в течение суток и натощак. В группе больных СД 2 типа с КИН состояние компенсации отмечено у 21 (34,4%) пациента, декомпенсация – у 40 (65,6%) пациентов. В группе больных СД 2 типа без КИН соответствующие данные составили 42 (46,7%) и 48 (53,3%) пациентов. Различия не имели статистической значимости. Сопоставимый уровень контроля гликемии в обеих группах позволяет предположить многофакторный характер развития КИН у больных СД 2 типа, особенно значимый для пациентов с выражением креатинина.

Таблица 9.

**СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА КИН У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО
ВМЕШАТЕЛЬСТВА (ПО BARRETT В. И PARFREY P.)**

Категория риска	Общее количество баллов риска	КИН+СД (n=61) число пациентов (%)	КИН-СД (n=90) число пациентов (%)
Низкий	5	18(30%)	60(67%)
Умеренный	6 – 10	27(44%)	28(31%)
Высокий	11 – 15	14(23%)	2(2%)
Очень высокий	16	2(3%)	-

В соответствии с разработанной и общепринятой классификацией Barrett ВJ по стратификации риска КИН после введения контрастных препаратов пациенты с СД 2 типа с виражом креатинина имели гораздо больше баллов, чем пациенты с СД 2 типа без КИН. Первые относились, преимущественно к категории умеренного и высокого риска, а вторые – к категории низкого риска (таблица 9).

Методом логистической регрессии были определены факторы риска КИН у больных с СД 2 типа, которые отражены в таблице 10.

Таблица 10.
ФАКТОРЫ РИСКА КИН У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА

Показатели	OR	95% ДИ	P
Гемоглобин	0.34	0.13-0.90	0.03
Объем контраста	1.007	1.003-1.011	0,0006
Прием диуретиков в перипроцедурный период	2,59	1,002-1017	0,01
Фракция выброса ЛЖ (<40%)	3,25	1,15-9,05	0,025
Множественное поражение коронарных сосудов	2,18	1,05-4,49	0.04
НК (NYHA III-IV)	4.68	1,69-12.9	0,003

Мультифакторный анализ выявил наибольшую значимость выше приведенных показателей (таблица 11).

Таблица 11.

ФАКТОРЫ РИСКА КИН У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА
(Мультифакторный анализ)

Показатели	OR	95% ДИ	P
Анемия ($Hb \leq 128$ г/л)	3.478	1.265-9.561	0.0157
Объем контраста	2.202	1.363-3.558	0,0013
НК (NYHA III-IV)	8.763	2.478-30.984	0.0008
Необходимость интервенционного вмешательства	4.089	1,524-10.969	0,0052

Для оценки комплексного кардиального и почечного прогноза была проанализирована частота достижения комбинированной конечной точки, определенной как смерть пациентов, рестеноз, инфаркт миокарда, инсульт, срочная госпитализация по поводу сердечной недостаточности, удвоение креатинина, достижение терминальной хронической почечной недостаточности, повторное АКШ или ТЛБАП в течение 24 месяца наблюдения. Данный параметр значимо чаще определялся в группе больных СД 2 типа, чем без диабета (30,9% и 12,0% соответственно, $p < 0,01$), что свидетельствует о самостоятельном вкладе СД в ухудшение прогноза выживаемости. Оценка частоты достижения конечной комбинированной точки в группе пациентов с СД 2 типа выявила, что этот показатель был значимо выше у пациентов с КИН в анамнезе, чем без КИН (48,8% и 16,7% соответственно, $p < 0,01$). Наблюдение в течение 24 месяцев показало, что у больных с СД 2 типа с КИН быстрее снижается почечная функция, чаще развиваются серьезные сердечно-сосудистые события и хуже показатели выживаемости. КИН повышала риск развития изучаемых исходов у больных СД 2 типа.

Значимость этого фактора была подтверждена в модели пропорционального риска Кокса с учетом времени события, определившей факторы «выживаемости» (таблица 12).

Таблица 12.

ФАКТОРЫ «ВЫЖИВАЕМОСТИ» БОЛНЫХ СД 2 ТИПА
(модель пропорционального риска Кокса с учетом времени события)

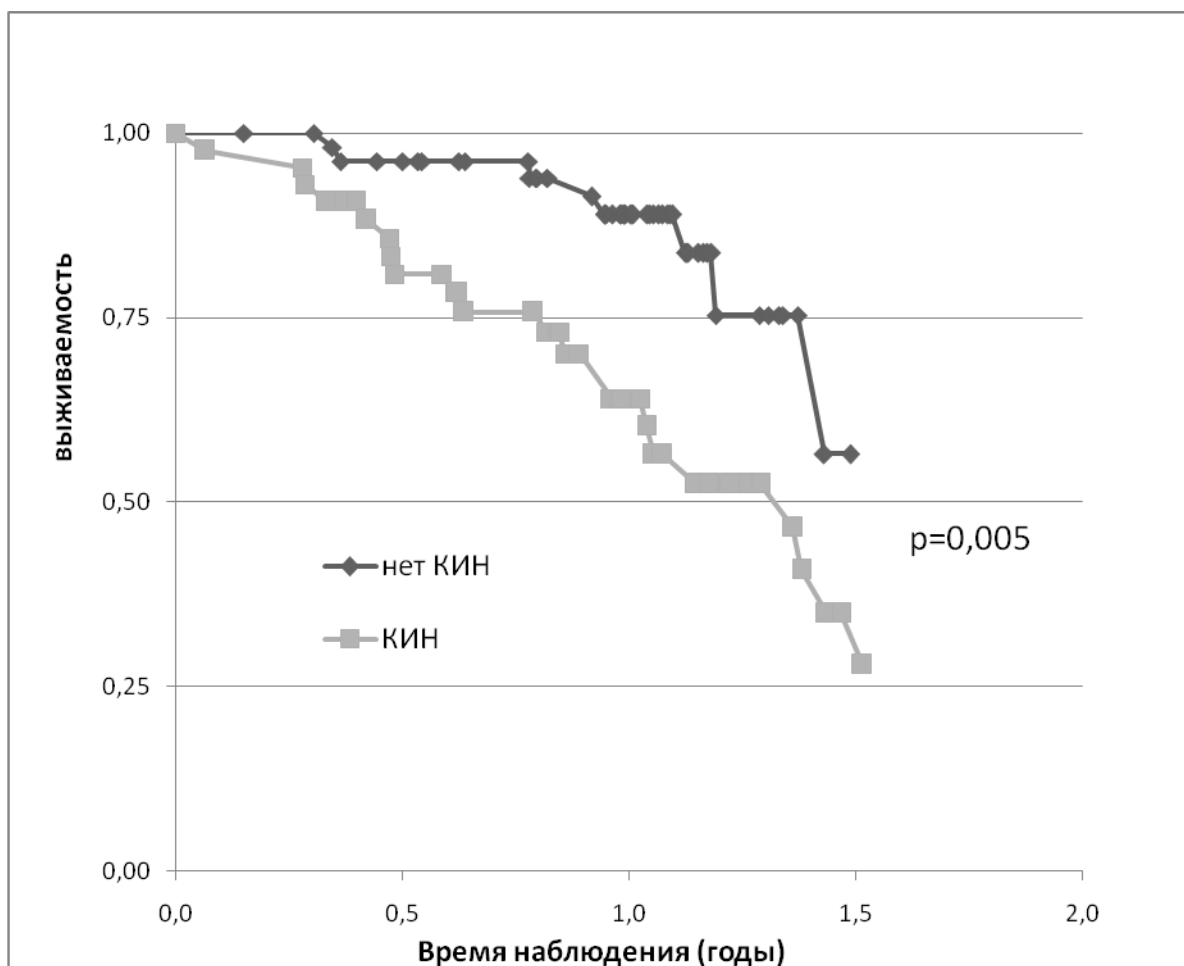
Показатели	OR	95% ДИ	P
КИН	2,64	1,17-5,97	0,02
Анемия	2,3	1,05-5,1	0,04
Исходный уровень креатинина	1,02	1,0-1,03	0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе	3,06	1,43-6,55	0,004
Прием диуретиков в перипроцедурный период	2,63	1,21-5,73	0,01
Множественное поражение коронарных артерий	10,2	2,33-44,72	0,002

Наряду с КИН, таковыми оказались: анемия, исходно повышенный уровень сывороточного креатинина, наличие ИМ в анамнезе, прием диуретиков в перипроцедурном периоде, множественное поражение коронарных сосудов.

Анализ выживания, осуществленный методом множественных оценок Каплана-Мейера, позволил проследить роль КИН после проведения КАГ в анамнезе. КИН у больных СД 2 типа значимо повышала риск достижения конечной комбинированной точки за 24 месяца наблюдения по сравнению с группой без КИН ($p=0,005$) (диаграмма 6).

Диаграмма 6.

Выживаемость больных СД 2 типа в зависимости от КИН в анамнезе



ВЫВОДЫ:

1. У больных тиреотоксикозом в относительно ранние сроки развития и без исходно сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, на фоне потери массы тела, выявлены изменения ремоделирования сердца: уменьшение полости левого желудочка в продольном и в поперечном направлениях, уменьшение толщины его стенок, увеличение индекса относительной толщины стенки левого желудочка, что свидетельствует о преимущественном уменьшении полости ЛЖ.

2. У больных тиреотоксикозом в относительно ранние сроки развития и без исходно сопутствующей сердечно-сосудистой патологии при достижении и поддержании эутиреоза в среднем $8,9 \pm 2,6$ мес. отмечаются изменения показателей ремоделирования к значениям контрольной группы, однако по ряду показателей геометрии статистически значимые различия к указанному сроку все же сохраняются.

3. У больных тиреотоксикозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии отмечается достоверное снижение пиковой систолической и ранней диастолической скорости движения митрального кольца, которые при достижении эутиреоза имеют тенденцию к достоверному увеличению.

4. У больных тиреотоксикозом без исходно сопутствующей сердечно-сосудистой патологии отмечается выраженное снижение порога толерантности к физическим нагрузкам, который значительно улучшается при достижении стойкого эутиреоидного состояния, несмотря на отсутствие восстановления всех параметров ремоделирования.

5. У больных гипотиреозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии по линейным и объемным расчетным показателям ремоделирования отмечается тенденция к их увеличению, но достоверные различия по большинству параметров не обнаружены. Достоверные различия наблюдаются в уменьшении индекса относительной толщины стенок ЛЖ. Наиболее подверженные изменениям при ИБС показатели ремоделирования сердца: индекс сферичности, индекс конусности при гипотиреозе не имеют патологических сдвигов. Существует положительной направленности слабая связь между повышением тиреотропным гормоном и конечно-диастолическим объемом левого желудочка ($r=0.54$).

6. У больных гипотиреозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии выявлено достоверное снижение пиковой систолической и ранней диастолической скорости движения митрального кольца, а также снижение порога толерантности к физическим нагрузкам. Достижение эутиреоза в течение 3 месяцев и более сопровождается увеличением локальных скоростей движения митрального кольца и увеличением толерантности к физическим нагрузкам, однако при этом сохраняется статистически значимое уменьшение их по сравнению со здоровой группой.

7. Сочетание ИБС с некоррегированным гипотиреозом имеет отличия в течении ИБС по сравнению с больными ИБС с компенсированным гипотиреозом. В случаях ИБС с некоррегированным гипотиреозом течение ИБС сопровождается более тяжелым поражением коронарных артерий, достоверно высокими уровнями липопротеидов низкой плотности, достоверно высокой АДФ-зависимой агрегацией тромбоцитов, а также увеличением линейных, объемных показателей левого желудочка и уменьшением ранней скорости диастолического наполнения.

8. У больных ИБС с отсутствием функционального нарушения щитовидной железы и интактной структурой по данным ультразвукового исследования введение рентгенконтрастных препаратов не вызывает клинически значимых функциональных изменений щитовидной железы и индукцию аутоиммунного процесса. При этом статистически значимое повышение йодурии сохраняется до 6 месяцев после введения.

9. Достоверно выше частота функциональных нарушений щитовидной железы у больных ИБС после введения рентгенконтрастных препаратов при наличии исходной патологии и/или функциональных нарушений щитовидной железы. До введения рентгенконтрастных препаратов

частота сопутствующей тиреоидной патологии по данным ультразвукового исследования составляет до 39% и представлена преимущественно узловым, многоузловым зобом и в меньшей степени аутоиммунным тиреоидитом. Частота функциональных нарушений щитовидной железы составила - 15,8%, из них: тиреотоксикоза – 4,1%, гипотиреоза – 11,7%

10.У больных ИБС с сопутствующей патологией щитовидной железы введение йодсодержащих рентгенконтрастных препаратов ухудшает течение тиреотоксикоза в 5,3% и гипотиреоза в 12,3% случаях и может вызвать развитие тиреотоксикоза в 1,8% случаев. Развитие и/или ухудшение течения заболеваний щитовидной железы носит дозозависимый характер. Результаты свидетельствуют, что количество вводимого препарата, содержащего до 175 г органически связанного йода не вызывает функциональных изменений щитовидной железы.

11.Развитие контрастиндуцированной нефропатии у больных ИБС сопровождается ухудшением прогноза заболевания. Факторами риска контрастиндуцированной нефропатии является сахарный диабет 2 типа, исходно сниженная скорость клубочковой фильтрации, объем контраста, прием диуретиков в перипроцедурный период, низкая сократительная функция левого желудочка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1.Скрининг исследование щитовидной железы, включающее определение уровня ТТГ, УЗИ щитовидной железы позволяет выделить группы высокого риска развития йодиндуцированных изменений щитовидной железы.

2.В целях своевременного выявления и коррекции контрастиндуцированных изменений щитовидной железы пациентам с высоким риском развития йодиндуцированных тиреопатий

рекомендовано через месяц после ангиографической процедуры повторное исследование функции щитовидной железы.

3. При субклиническом и манифестном гипотиреозе/тиреотоксикозе выполнение ангиографических процедур не противопоказано. Учитывая высокий риск ухудшения течения тиреопатии, рекомендовано повторное исследование функции щитовидной железы на фоне продолжающейся медикаментозной коррекции.

4. В целях профилактики и своевременного выявления дезадаптивного ремоделирования левого желудочка у больных с манифестными формами тиреопатий рекомендовано повторное эхокардиографическое исследование с оценкой линейных и объемных показателей, определение индекса относительной толщины стенки, а также определение локальной скорости движения митрального кольца.

5. Учитывая медленное течение процессов ремоделирования эхокардиографическое исследование сердца при достижении эутиреоза следует проводить с интервалом в 6 месяцев и более.

6. Для своевременной диагностики контрастиндуцированной нефропатии рекомендуется оценивать в динамике уровень креатинина в режиме до и через 48 часов после введения контраста.

7. Учитывая дозозависимый характер развития контрастиндуцированной нефропатии следует уменьшить контрастную нагрузку за счет разделения ангиографического вмешательства на этапы.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сигаев, И.Ю. Оценка диастолической функции ЛЖ у больных ИБС до и после операции АКШ / И.Ю. Сигаев, Е.М. Хананашвили, И.В. Кокшенева, М.А. Арипов, С.Т. Мацкеплишвили, М.Б. Ушерзон, Э.Ф. Тугеева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2001.- №4.-С.30-35.
2. Бузиашвили, Ю.И. Противотромботическая терапия у больных мультифокальным атеросклерозом в ближайшие сроки после операции реваскуляризации миокарда / Ю.И. Бузиашвили, Л.Г. Климкович, А.А. Иващенко, Н.Н. Самсонова, С.Г. Амбатьелло, Э.Ф. Тугеева, И.В. Ключников // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2001.- №6.- С. 65-69.
3. Бузиашвили, Ю.И. Эффективность эндоваскулярного лечения и оценка качества жизни у больных с острым коронарным синдромом / Ю.И. Бузиашвили, Л.Г. Климкович, А.А. Иващенко, Н.Н. Самсонова, С.Г. Амбатьелло, Э.Ф. Тугеева // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. - 2004.-том 5.- № 9.-С. 23-29.
4. Бокерия, Л.А. Применение мышечной контрпульсации в комплексном лечении больных ишемической болезнью сердца в раннем периоде после операции аортокоронарного шунтирования / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Л.В. Лапанашвили, Д.Х. Камардинов, В.И. Иошина, Э.Ф. Тугеева, Н.В. Лобжанидзе // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. - 2004.-том 5.- №9.- С.30-37.
5. Бузиашвили, Ю.И. Оценка параметров ремоделирования левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца при эхокардиографии в покое / Ю.И. Бузиашвили, М.М. Степанов, В.И. Иошина, С.Т. Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, М.А. Арипов,

Э.Ф. Тугеева // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. -2004.-том 5.- №9.-С. 64-70.

6.Бузиашвили, Ю.И. Влияние сахарного диабета на выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца / Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, И.В. Кокшенева, Э.У. Асымбекова, Н.К. Ахмедярова, Э.Ф. Тугеева, О.М. Шерстянникова, Н.С. Бусленко // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.- 2004.-том 5.- №9.- С. 138-151.

7.Бузиашвили, Ю.И. Функциональное состояние правого желудочка и межжелудочковая взаимосвязь у больных ишемической болезнью сердца с различной степенью дисфункции левого желудочка / Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, И.В. Кокшенева, Э.У. Асымбекова, Н.К. Ахмедярова, Э.Ф. Тугеева, О.М. Шерстянникова, Н.С. Бусленко // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.2004.- том 5.-№9.- С. 138-151.

8.Бурдули, Т.В. Влияние гипертонического ремоделирования левого желудочка на диагностику и результаты хирургического лечения ИБС / Т.В. Бурдули, А.А. Можина, С.Т. Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, Ю.С. Басараб, М.Ю.Лужина, Ю.И. Бузиашвили // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.- 2004.-том 5.- №9.- С. 119-126.

9.Тугеева, Э.Ф. Ультразвуковая оценка состояния внутренней грудной артерии и маммаро-коронарных шунтов / Э.Ф. Тугеева, Н.Ю. Свириденко, М.А. Арипов, И.П. Шуваев, В.А. Алпенидзе, Д.Х. Камардинов, С.Т. Мацкеплишвили, Ю.И. Бузиашвили // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.- 2004.- том 5.- №9.- С. 119-126.

- 10.Тугеева, Э.Ф. Наджелудочковые нарушения ритма после операции аортокоронарного шунтирования: возможности профилактики / Э.Ф. Тугеева, Н.Ю. Свириденко, М.А. Арипов, И.П. Шуваев, В.А. Алпенидзе, Д.Х. Камардинов, С.Т. Мацкеплишвили, Ю.И. Бузиашвили // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.- 2004.-том 5.- №9.- С. 127-133.
- 11.Бокерия, Л.А. Эффективность и ближайшие послеоперационные результаты стентирования коронарных артерий у больных ИБС и сахарным диабетом / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, Б.Г. Алемян, Э.У. Асымбекова, С.Т. Мацкеплишвили, Э.Ф. Тугеева, Л.Р. Баркалая // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.- 2006.- том 7.- №5.- С. 58-65.
- 12.Шамхалова, М.Ш. Контрастиндуцированная нефропатия при коронарографии у больных сахарным диабетом 2-го типа: Факторы риска развития, прогностическая значимость, пути профилактики / М.Ш. Шамхалова, А.В. Зайцева, К.О. Курумова, М.В. Шестакова, А.Д. Деев, С.Т. Мацкеплишвили, Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили // Терапевтический архив.- 2009.- том 81.- С.36-41.
- 13.Клефотова, И.И. Особенности клиники и диагностики ишемической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа / И.И. Клефотова, М.Ш. Шамхалова, О.В. Ремизов, А.И. Бухман, М.В. Шестакова, В.А. Алпенидзе, Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили, Д.В. Устюжанин, М.А. Шария // Сахарный диабет.- 2007.- С.44-49.
- 14.Свириденко, Н.Ю. Функциональное состояние щитовидной железы после проведения коронарной ангиографии и ангиопластики / Н.Ю. Свириденко, Н.М. Платонова, А.В. Егоров, А.Н. Самко, В.Г. Наумов, М.В. Ежов, Ю.И. Бузиашвили, Э.Ф. Тугеева // Клиническая и экспериментальная тиреидология.- 2007.- том 3.- №2.- С.46-52.

- 15.Бузиашвили, Ю.И. Кардиоинтервенционное лечение больных сахарным диабетом 2 типа с ИБС/ Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, С.Т. Мацкеплишвили, Э.Ф. Тугеева, Л.Г. Нерсесьянц, Л.Р. Баркалая, И.П.Шуваев // Сахарный диабет.- 2008.- С.35-39.
- 16.Мельниченко, Г.А. Мониторинг пациентов с патологией щитовидной железы после проведения коронарной ангиографии и ангиопластики / Г.А. Мельниченко, Н.Ю. Свириденко, Н.М. Платонова, А.В. Егоров, А.Н. Самко, В.Г. Наумов, Е.Ф. Ежов, Ю.И. Бузиашвили, Э.Ф. Тугеева // Методическое руководство.- Москва.- 2007.
- 17.Ключников, И.В. Способ оценки формы ЛЖ у больных ИБС / И.В. Ключников, Н.И. Харитонова, С.Т. Мацкеплишвили С.Г. Амбатьелло, Е.В. Иноземцева, О.И.Ткачева, А.М.Мелконян, Э.Ф. Тугеева // Материалы Третьей ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых.- 1999.- Москва.- Тезисы.- С.102.
- 18.Амбатьелло, С.Г. Современные тенденции диагностики мультифокального атеросклероза / С.Г. Амбатьелло, С.Т. Мацкеплишвили, Э.Ф. Тугеева, А.А. Иващенко // Материалы третьей ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых.- 1999.-Москва.- Тезисы.- С.102.
- 19.Мацкеплишвили, С.Т. Диагностическая значимость неинвазивных методов исследования коронарного и периферического кровообращения у больных мультифокальным атеросклерозом / С.Т. Мацкеплишвили, С.Г. Амбатьелло, Э.Ф. Тугеева // Пятый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.- 1999.- Новосибирск.- Тезисы.- С.157.
- 20.Ключников, И.В. Рентгенэндоваскулярная хирургия множественных поражений коронарного русла у больных ИБС в сочетании с тяжелой

сопутствующей патологией / И.В. Ключников, Б.Г. Алекян, Н.С. Бусленко, С.Г. Амбатьелло, Э.Ф. Тугеева, С.Т. Мацкеплишвили // Материалы четвертой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н.Бакулева с всероссийской конференцией молодых ученых.-2000.-Москва.- Тезисы.- С. 158.

21.Бокерия, Л.А. Хирургическое лечение больных с мультифокальным атеросклерозом / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Г. Амбатьелло, Б.Г. Алекян, С.Т. Мацкеплишвили, М.В. Шумилина, Э.Ф. Тугеева // Материалы четвертой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н.Бакулева с всероссийской конференцией молодых ученых.-2000.-Москва. –Тезисы.- С. 149.

22.Тугеева, Э.Ф. Оценка чувствительности различных методик стресс ЭХО КГ при определении жизнеспособности миокарда ЛЖ у больных с ИБС / Э.Ф. Тугеева, С.Т. Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, К.К. Осадчий, М.Б. Ушерзон, Ю.И. Бузиашвили // Материалы четвертой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н.Бакулева с всероссийской конференцией молодых ученых.- 2000.- Москва.- Тезисы.- С. 237.

23.Бокерия, Л.А. Тактика лечения больных мультифокальным атеросклерозом с различной тяжестью ИБС / Л.А. Бокерия, С.Г. Амбатьелло, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили, Э.Ф. Тугеева // Материалы четвертой ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых.- 2000.-Москва.- Тезисы.- С. 156.

24.Борисов, К.В. Использование тканевой импульсно-волновой доплер-эхокардиографии для оценки региональной диастолической функции ЛЖ у больных гипертрофической кардиомиопатией / К.В. Борисов, М.А. Арипов, Э.Ф. Тугеева // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН.7-й Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов// 2001.- Москва.-

Том 2.- №6.- Тезисы.- С.122.

25.Асымбекова, Э.У. Тканевая доплерэхокардиография в оценке сегментарной диастолической функции ЛЖ у больных ИБС / Э.У. Асымбекова, С.Т. Мацкеплишвили, М.А. Арипов, Т.В. Бурдули, Э.Ф. Тугеева, Н.К. Ахмедярова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 7-й Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.- 2001.- Москва.- Том 2.- №6.- Тезисы.- С.212.

26.Тугеева, Э.Ф. Наличие гибернированного миокарда у больных ИБС: риск фактор развития жизнеугрожающих нарушений ритма? / Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили, Е.М. Хананашвили, Э.У. Асымбекова, Д.А. Джанджгава, И.П. Шуваев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы VIII ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых.- 2004.-Москва.- том 5.- №5.-Тезисы.- С.307.

27.Тугеева, Э.Ф. Профилактика наджелудочковых и желудочковых аритмий после операции аортокоронарного шунтирования небольшими дозами соталола / Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили, Е.М. Хананашвили, Э.У. Асымбекова, Д.А. Джанджгава, И.П. Шуваев, О.М. Шерстянникова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы VIII ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых.- 2004.- том 5.- №5.-Тезисы.- С .330.

28.Тугеева, Э.Ф. Вариабельность сердечного ритма у больных с различными формами ИБС как предиктор развития желудочковых аритмий / Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили, Е.М. Хананашвили, Д.А. Джанджгава, И.П. Шуваев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, VIII Ежегодная сессия научного центра сердечно-сосудистой

хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых.- 2004.- том 5.- №5.-Тезисы.- С.316.

29.Тугеева, Э.Ф. Ремоделирование ЛЖ у больных с мелкоочаговым инфарктом миокарда в анамнезе: до и после реваскуляризации миокарда / Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили, М.М. Степанов, С.Т.Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, М.А. Арипов // Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН, VIII Ежегодная сессия научного центра сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых.-2004.-Москва.-том 5.-№5.-Тезисы.- С.329.

30.Тугеева, Э.Ф. Профилактика наджелудочковых и желудочковых аритмий после операции аортокоронарного шунтирования антиаритмическими препаратами 3 класса / Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили, Е.М. Хананашвили, Д.А. Джанджгава, И.П.Шуваев, Т.И. Шмарина, О.М. Шерстянникова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, VIII Ежегодная сессия научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых.- 2004.-Москва.-Тезисы.- том 5.- №5.- С.308.

31.Тугеева, Э.Ф. Оценка параметров ремоделирования ЛЖ у больных ИБС при эхокардиографии в покое / Э.Ф. Тугеева, Ю.И .Бузиашвили, М.М.Степанов, С.Т. Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, М.А. Арипов, В.И. Иошина // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Десятый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.- 2004.-Москва.-Тезисы.- том 5.- №11.- С.319.

32.Тугеева, Э.Ф. Оценка эффективности транслуминальной баллонной ангиопластики со стентированием и качества жизни больных с острым коронарным синдромом / Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили, М.М. Степанов, С.Т. Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, М.А. Арипов, В.И. Иошина // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы

десятого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов.- 2004.- Москва.-Тезисы.- том 5.- №11.- С.315.

33.Мацкеплишвили, С.Т. Ультразвуковая оценка состояния внутренней грудной артерии и маммарно-коронарных шунтов / С.Т. Мацкеплишвили, В.А. Алпенидзе, Э.Ф. Тугеева, Е.П. Голубев, И.Ю. Сигаев, Ю.И. Бузиашвили // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Десятый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.- 2004.-Москва.-Тезисы.- том 5.- №11.- С.291.

34.Мацкеплишвили, С.Т. Возможности ультразвукового дуплексного сканирования в диагностике стенозов маммарно-коронарных шунтов различной локализации / С.Т. Мацкеплишвили, В.А. Алпенидзе, Э.Ф. Тугеева, В.Ю. Мерзляков, Ю.И. Бузиашвили // Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН. Десятый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.- 2004.-Москва.-Тезисы.- том 5.- №11.- С.282.

35.Бокерия, Л.А. Влияние наружной мышечной контрпульсации на показатели центральной гемодинамики у больных ИБС в раннем периоде после операции аортокоронарного шунтирования / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, Л.В. Лапанашвили, Г.И. Кассирский, С.Т. Мацкеплишвили, Т.Г. Лобжанидзе, В.И. Иошина, Д.Х. Камардинов, Э.Ф. Тугеева, Б.Р. Сандухадзе, Ц.А. Гунджуа // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. Девятая Ежегодная сессия научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых.- 2005.-Москва.-Тезисы.- том 6.- №3.- С.162.

36.Клефтортова, И.И. Особенности клиники и диагностики шемической нефропатии у больных с сахарным диабетом типа 2 / И.И. Клефтортова, М.Ш. Шамхалова, Н.Б. Смирнова, В.А. Алпенидзе, Э.Ф. Тугеева, М.В. Шестаков, Ю.И. Бузиашвили // IV конференция РДО, Нефрология и

диализ.- Санкт-Петербург.- 2005.-Тезисы.-Том 7.- №3.-С.364.

37.Бузиашвили, Ю.И Эффективность хирургического метода лечения у больных ИБС с низкой фракцией выброса ЛЖ / Ю.И. Бузиашвили, М.В. Желихажева, С.Т. Мацкеплишвили, Х.К. Мамаев, М.Б. Ушерзон, Э.Ф. Тугеева // Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН. Материалы десятого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов.- 2006.-Москва.-Тезисы.- том 7.- №3.- С. 45.

38.Баркалая, Л.Р. Клинико-функциональное состояние больных ИБС с множественным поражением коронарных артерий и сахарным диабетом / Б Л.Р. Баркалая, Р.В. Кипиани, Х.С. Шамлиди, Э.У. Асымбекова, С.Т. Мацкеплишвили, М.А. Арипов, Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили // Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН. Материалы десятого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов.- 2006.-Москва.-Тезисы.- том 7.- №3.- С. 205.

39.Тугеева, Э.Ф. Оценка параметров ремоделирования левого желудочка у больных тиреотоксикозом / Э.Ф. Тугеева, С.Т. Мацкеплишвили, М.А. Арипов, В.И. Иошина, Н.Ю. Свириденко, Ю.И. Бузиашвили // Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН. Материалы десятого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов.- 2006.-Москва.-Тезисы.- том 7.- №3.- С. 207.

40.Асымбекова, Э.У. Результаты ангиопластики и стентирования коронарных артерий у больных ИБС с сахарным диабетом в ближайший послеоперационный период / Э.У. Асымбекова, С.Т. Мацкеплишвили, Л.Р. Баркалая, Э.Ф. Тугеева, М.А. Арипов, Р.В. Кипиани, Х.С. Шамлиди, Н.К. Ахмедярова, Е.В. Жертовская, Ю.И. Бузиашвили // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы двенадцатого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов.- 2006.-Москва.-Тезисы.- том 7.- №5.- С. 256.

- 41.Мацкеплишвили, С.Т. Возможности использования нового инотропного препарата левосимендана у больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью / С.Т. Мацкеплишвили, Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили, Д.Х. Камардинов, В.И. Иошина, Э.В. Жертовская, И.П. Шуваев, С.В. Мадоян // Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева РАМН. Материалы двенадцатого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов.- 2006.-Москва.-Тезисы.- том 7.- №5.- С. 261.
- 42.Бузиашвили, Ю.И. Ремоделирование левого желудочка и локальной систолической, диастолической функции при гипотиреозе / Ю.И. Бузиашвили, Э.Ф. Тугеева, Н.Ю. Свириденко, С.Т. Мацкеплишвили, М.А. Арипов, И.П. Шуваев, Е.М. Суркичина, О.М. Шерстянникова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы тринадцатого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов.- 2009.-Москва.-Тезисы.- том 10.- № 5.- С.176.
- 43.Тугеева, Э.Ф. Изменение локальной систолической, диастолической функции при гипотиреозе по данным тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии / Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили, Н.Ю. Свириденко // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Пятнадцатый всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов.- 2009.-Москва.-Тезисы.- том 10.- №6.- С. 308.
- 44.N. Zaytseva Contrast- induced nefropaty: Risk factors in patients with diabetes mellitus type 2/ N. Zaytseva, M. Shamkhalova, S. Matskeplishvili, E. Tugeeva, U. Buziashvili // Congress of the European Renal Association. Nephrology Dialysis Transplantation.- 2008.-Stocholm.-Volume 1.-supp. 2.
- 45.N.Zaytseva Risk of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus type 2 / N. Zaytseva, M. Shamkhalova, E. Drozdova, S. Matskeplishvili, E. Tugeeva, U.Buziashvili, A.V. Deev // EASD Annual

- Meeting, Diabetologia.- 2007.-Amsterdam.- Abstracts.- volume 50.- suppl.1.
- 46.I. Klefortova Renal artery stenosis and its prevalence in type 2 diabetes / I. Klefortova, M. Shamkhalova, N. Smirnova, V. Alpenidze, E. Tugeeva, U. Buziashvili // XIII Congress of the European Renal Association. Nephrology Dialysis Transplantation.- 2006.-Glasgow,United Kingdom.- Abstracts .- Volume 21.-suppl. 4.
- 47.I. Klefortova Prevalence of ischaemic nephropathy in in type 2 diabetes / I. Klefortova, M. Shamkhalova, N. Smirnova, M. Shestakova, V. Alpenidze, E. Tugeeva, U. Buziashvili // The European Association for the Study of Diabetes. - 2006.- Copenhagen-Malmoe.- Abstracts.- volume 42.
- 48.M. Shestakova Ischemic Nephropaty and its prevalence in type 2 diabetes / M. Shestakova, I. Klefortova, M.Shamkhalova, N. Smirnova, V. Alpenidze, E. Tugeeva,U. Buziashvili // Congress on Controversies in Obesity, Diabetes and Hypertensions.- 2006.- Berlin, Germany.- Abstracts.- suppl. 46.
- 49.I. Klefortova Contrast- induced nephropathy in patients with diabetes type 2 during coronary angiography: Risk-factors and prognostic value / I. Klefortova, M. Shamkhalova, N. Smirnova, M. Shestakova, V. Alpenidze, E. Tugeeva, U. Buziashvili // Diabetologia, Abstracts if the 42 and EASD Annual Meeting.- 2009.-Denmark-Sweden.- volume 86.-suppl. 1.-pages-63.
- 50.Мацкеплишвили, С.Т. Поражение коронарного русла у больных ИБС с наличием и без метаболического синдрома / С.Т. Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, Е.М. Суркичин, М.А. Арипов, Э.Ф. Тугеева, А.В. Стаферов, И.П. Шуваев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы двенадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно- сосудистой хирургии с всероссийской конференцией молодых ученых. Сердечно-сосудистые заболевания. -2008.Москва. -Тезисы.-Том 9.- № 3.- С.168.
- 51.Мацкеплишвили, С.Т. Клиническое значение лептина и функции эндотелия у больных ИБС с метаболическим синдромом /

С.Т. Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, И.П. Шуваев, Е.М. Суркичин, Э.Ф. Тугеева, Л.Б. Ахмедярова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы двенадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии с всероссийской конференцией молодых ученых. Сердечно-сосудистые заболевания. -2008.-Москва.-Тезисы.-Том 9.-№ 3.- С. 168.

52.Мацкеплишвили, С.Т. Инсулинорезистентность и функциональное состояние эндотелия у больных с метаболическим синдромом с и без ИБС / С.Т. Мацкеплишвили, Е.М. Суркичин, И.П. Шуваев, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева Л.Б. Ахмедярова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы тринадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии с всероссийской конференцией молодых ученых. Сердечно-сосудистые заболевания.- 2009.-Москва.-Тезисы.-Том 10.-С. 50.

53. Шуваев, И.П. Особенности поражения нативных коронарных артерий у больных ИБС с метаболическим синдромом/ И.П. Шуваев, Е.М. Суркичин, С.Т. Мацкеплишвили, Э.У. Асымбекова, А.В. Стаферов, Э.Ф. Тугеева, М.М.Степанов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы тринадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии с всероссийской конференцией молодых ученых. Сердечно-сосудистые заболевания.- 2009.-Москва.- Том 10.- № 3.- С. 171.

54. Мацкеплишвили, С.Т. Инсулинорезистентность и степень распространенности коронарного атеросклероза у мужчин и женщин с метаболическим синдромом / С.Т. Мацкеплишвили, Е.М. Суркичин, И.П. Шуваев, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, Л.Б. Ахмедярова // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы пятнадцатого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Сердечно-сосудистые заболевания.- 2009.-Москва.-Тезисы.- Том 10.-№6.- С.299.

Подписано в печать: 06.04.2012
Тираж: 150 экз. Заказ № 91
Отпечатано в типографии «Реглет»
119526, г. Москва, Страстной бульвар, д. 6, стр. 1
(495) 978-43-34; www.reglet.ru