

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

На правах рукописи

Мартынова Татьяна Александровна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

14.01.05 – кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор Н.И.Максимов

Ижевск
2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА.....	9
1.2. ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	13
1.3. НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА.....	15
1.4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА.....	19
1.5. ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ КАК МОДЕЛЬ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН.....	20
РЕЗЮМЕ.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.....	29
2.2. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗОВАЛИСЬ В ИССЛЕДОВАНИИ.....	38
2.2.1. ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.2.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ.....	41
2.3. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	50
3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ.....	50
3.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ.....	60

3.3.	ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭРИТРОЦИТОВ.....	66
3.4.	ПРЕДИКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭРИТРОЦИТОВ.....	75
3.5.	ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЛУБИНЫ НЕКРОЗА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST.....	82
	ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	89
	ВЫВОДЫ.....	97
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	99
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	105
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее место в структуре общей смертности. Смертность от ССЗ за 2017 год по данным Росстата из расчета на 100 тыс. населения составила 584,7 в РФ и 530,7 в УР. Весомую долю в структуру смертности от ССЗ вносит ишемической болезни сердца (ИБС), преимущественно за счет острого коронарного синдрома (ОКС). По современным представлениям морфологической основой ОКС является атеросклероз коронарных артерий (КА), включающий атерогенную дислипидемию, оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия и сосудистое воспаление [6]. На сегодняшний день созданы различные модели для прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС, однако они, основаны, как правило, на данных анамнеза, результатах ЭКГ, маркерах некроза миокарда и воспаления [4].

В патогенезе атеросклероза КА очень важны такие реологические параметры крови, как вязкость, высокая турбулентность, давление на сосудистую стенку, агрегация эритроцитов и тромбоцитов. При увеличении вязкости крови происходит снижение скорости диффузии, резко уменьшается электропроводность клеток, что играет огромную роль в процессах жизнедеятельности [110].

В патогенезе острого инфаркта миокарда (ИМ) большое значение имеют реологические свойства крови, которые определяют тяжесть микроциркуляторных расстройств, поэтому участие красных клеток крови в развитии данных изменений, объясняет актуальность изучения структурно-функциональных параметров эритроцитов [24, 35, 60, 65, 71, 85].

Дислипидемия, гиперфибриногенемия при ИБС инициируют повышение агрегации эритроцитов и снижение отрицательного поверхностного заряда красных клеток крови, что способствует повышению вязкости крови,

нарушению деформируемости эритроцитов и приводит к гипоксии тканей [20, 85].

По данным современной литературы, при ишемии и выраженных гипоксических проявлениях возникает ряд биохимических реакций, приводящих к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [12, 22, 130] и «окислительного стресса», что приводит к снижению сократительной способности миокарда [109, 138, 140].

Нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции с явлениями тканевой гипоксии способствует увеличению зоны некроза, осложняют течение заболевания кардиогенным шоком, отеком легких, различными нарушениями ритма и проводимости и ухудшает прогноз и течение заболевания. Структурно-функциональные параметры мембран красных клеток крови схожи с кардиомиоцитами, что позволяет эритроцитам выступать в качестве модели для изучения процессов, происходящих в миокарде при ИМ [20, 46, 141, 156].

Характер течения заболевания в первые часы и сутки определяет прогноз при ОКС, поэтому в остром периоде важно научиться определять прогноз заболевания и вероятность возможных осложнений [71]. В связи с этим разработка новых и информативных способов прогнозирования является одной из важнейших задач современной кардиологии.

Цель исследования: оценить клинико-диагностическое значение электрокинетических свойств эритроцитов у больных ИМ в первые часы развития заболевания и в ходе комплексной терапии с включением реваскуляризации миокарда путем чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Задачи исследования:

1. Изучить электрокинетические свойства эритроцитов у больных ИМ и их динамику в зависимости от факторов риска атеросклероза, клинической и электрокардиографической картины заболевания.
2. Оценить взаимосвязь электрокинетических свойств эритроцитов с уровнем маркеров некроза миокарда.
3. Изучить взаимосвязь электрокинетических показателей эритроцитов со структурно-функциональными изменениями миокарда.
4. Оценить влияние на электрокинетические показатели эритроцитов комплексной терапии с включением реваскуляризации миокарда путем чрескожных коронарных вмешательств.
5. Изучить возможность использования электрокинетических свойств эритроцитов в прогнозировании глубины некроза миокарда.

Научная новизна

Впервые проведена оценка электрокинетических параметров эритроцитов у больных ИМ в первые часы развития заболевания и в ходе комплексной терапии с включением реваскуляризации миокарда путем ЧКВ. Установлена связь между наличием дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), длительностью заболевания, курением и электрокинетическими параметрами эритроцитов у больных ИМ. Установлены корреляционные взаимосвязи между средней амплитудой колебания эритроцитов (САКЭ) и электрической нестабильностью миокарда, маркеруемой пароксизмами фибрилляции предсердий, аневризмой левого желудочка (ЛЖ), оценкой кровотока по шкале TIMI после реваскуляризации миокарда у больных ИМ. Создана и апробирована математическая модель, позволяющая в ранние сроки прогнозировать степень ишемического некроза миокарда при ИМпST.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы представляют ценность для практического здравоохранения. Метод оценки электрокинетических параметров эритроцитов при ИМпST может быть рекомендован с целью прогнозирования глубины некроза миокарда и своевременной профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности. Впервые проведена оценка электрокинетических параметров эритроцитов у больных острым ИМ до и после реваскуляризации миокарда путем ЧКВ. Установлена взаимосвязь между факторами риска ССЗ, таких как уровень липидов, АГ, курение и электрокинетическими параметрами эритроцитов у больных ИМ. Выявлены предикторы, оказывающие влияние на электрокинетические свойства эритроцитов при различных вариантах ИМ (толщина комплекса интима-медиа, индекс коронарной недостаточности у пациентов ИМбпST и толщина комплекса интима-медиа, аспаратаминотрансфераза, тропонин I у пациентов ИМпST). Создана и апробирована математическая модель, позволяющая в ранние сроки прогнозировать степень ишемического некроза миокарда при ИМпST и отнести пациента к группе ИМ с зубцом Q или QS.

Полученные данные могут быть использованы в деятельности врачей-кардиологов. Результаты диссертационного исследования целесообразно внедрить в программу обучения студентов медицинских вузов, а также – слушателей системы последипломной подготовки врачей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Изменения электрокинетические параметров эритроцитов отражают развитие острой ишемии миокарда и претерпевают обратное развитие после успешной реваскуляризации миокарда путем ЧКВ.

2. Электрокинетические свойства эритроцитов при ИМбпСТ взаимосвязаны со структурно-функциональным состоянием сосудов эластического типа, а при ИМпСТ – с выраженностью резорбционно-некротического синдрома.

3. Методы математического моделирования с использованием данных лабораторных показателей крови (ХС ЛПНП, ТГ, тропонина I) и электрокинетических параметров эритроцитов позволяют выявить тесные корреляции и создать высокочувствительные способы определения глубины некроза миокарда на ранних стадиях ИМпСТ.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на конкурсе «Открытия века перемен», «Малый инновационный бизнес Уральского региона», 1 место в номинации «Эссе» (г. Екатеринбург, 2012г.); Межрегиональной нааучно-практической конференции, посвященной памяти д.м.н., заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ Льва Александровича Лещинского (Ижевск, 2015); на V Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016); на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017); на VII Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2018); Межрегиональной нааучно-практической конференции, посвященной памяти д.м.н., заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ Льва Александровича Лещинского (Ижевск, 2018). Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании ФГБОУ ВО «Ижевской государственной медицинской академии» МЗ РФ 25 июня 2018 года.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В литературе существует несколько теорий, описывающих механизм повреждения стенки сосуда атеросклеротическим процессом [6, 143, 144]. Одна из них это тромбогенная теория, в основе которой лежит тромбоз; основу эксудационной гипотезы составляет накопление серозной жидкости, поступающей из крови, в интимае. Дегенеративные изменения интимы в ответ на воспаление лежат в основе инфильтративно-воспалительной теории; в моноклональной теории развития атеросклероза происходит пролиферация из одной клетки и повреждение гладкомышечных клеток внутренней оболочки сосуда по типу доброкачественной опухоли; в основе теории реакции на повреждение лежит первичное изменение эндотелия, приводящее к накоплению в сосудистой стенке плазменных компонентов крови, которые ее разрушают. Также в развитии атеросклероза может участвовать лизосомальный аппарат с нарушенной функцией, вследствие чего в гладкомышечных клетках артериальной стенки происходит избыточное накопление липидов, что составляет лизосомальную теорию. В ряде случаев этот процесс может приводить к экстрацеллюлярному накоплению липидов и гибели клеток. Также указывается на связь фазового течения процесса атерогенеза с ремиссиями и периодами активации латентной цитомегаловирусной инфекцией [6, 83, 109, 117, 140, 167].

Несмотря на множество различных концепций развития атеросклероза, лидирующее место занимает липидная теория, согласно которой на фоне дислипидемии повреждаются эндотелий и приводит к липидной инфильтрации [6, 109].

В прогрессировании атеросклеротического процесса играют роль не только атерогенные липиды, но и снижение концентрации ЛПВП в крови, приводящее к

эндотелиальной дисфункции. Имеются данные о снижении ЛПВП и более высоком уровне общего ХС, ЛПНП, а также индекса атерогенности (ИА) у пациентов с ИМ [96]. Прослеживается четкая связь гиперхолестеринемии и высокого уровня ЛПНП в крови и формирования атеросклеротических бляшек [84].

Пусковым механизмом развития атеросклероза является проникновение липопротеидов и продуктов их дегенерации в субэндотелиальное пространство. ЛПНП в поврежденную сосудистую стенку проникают гораздо быстрее, чем в интактную. Кроме того, активируется синтез коллагена и эластина, происходит пролиферация эндотелиоцитов [64].

В развитии атеросклероза также важную роль играют повреждение эндотелия и ПОЛ. Фосфолипиды, содержащиеся в клеточных мембранах и субклеточных органеллах, а также липопротеидах, богаты полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). В результате свободнорадикального ПОЛ в присутствии кислорода из ПНЖК образуются перекиси липидов [134], что увеличивает вязкость мембран и может привести к снижению барьерной функции [22].

Гидроперекиси, образующиеся вследствие ПОЛ, являются мутагенами и обладают высокой цитотоксичностью. Окислительные процессы в организме подавляются под влиянием продуктов ПОЛ, также происходит ингибирование разнообразных ферментных систем, нарушается синтез белками нуклеиновых кислот и секреция триглицеридов гепатоцитами [22].

В развитии атеросклероза, являющегося субстратом для возникновения ИБС, существенную роль играют реакции иммунного воспаления. Продукты ПОЛ, интерлейкины, окисленные ЛПНП выступают в качестве провоспалительных факторов, имеющих большое значение в процессах воспаления и повреждения интимы [5,12, 26], кроме того, под их влиянием

происходит стимуляция выработки цитокинов и вследствие торможения эндотелийзависимой вазорелаксации, провоцируется сосудистый спазм [98, 149].

Процессы ПОЛ играют большую роль при ишемии и реперфузии миокарда [96], регуляцию которых в организме осуществляет антиоксидантная система защиты с вовлечением в процесс антиоксидантных ферментов [123].

На фоне увеличения активности процессов ПОЛ у больных ИМ, снижается функциональная устойчивость красных клеток крови, появляются микроциркуляторные нарушения, снижается деформируемость и увеличивается агрегируемость эритроцитов, в результате чего повышается вязкость крови. Данный механизм усугубляется на фоне прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [45].

По данным некоторых авторов, концентрация продуктов ПОЛ в красных клетках крови при стабильной стенокардии напряжения достоверно более чем в 2 раза выше в сравнении со здоровыми лицами [4].

Уровень ПОЛ в крови, способных провоцировать констрикцию и тормозить дилатацию сосудов, прямо влияет на клиническое течение ИБС и обуславливает тяжесть ишемических процессов в миокарде, способствуя дестабилизации течения ИБС [12]. Активация ПОЛ способствует возникновению избытка ионов кальция в кардиомиоцитах и предшествует нарушению сократимости миокарда [111].

Концентрация продуктов ПОЛ в крови, инициирующая ишемические процессы в миокарде, индуцирующая ремоделирование ЛЖ и отягощающая течение ИБС, коррелирует с показателями гемодинамики и отражает повреждающее действие на миокард [96, 134].

Установлена взаимосвязь между степенью тяжести ИБС и характером изменений антиоксидантных систем эритроцитов, интенсивностью процессов перекисного окисления липидов и изменением электрической стабильности мембран [9].

В ишемизированном миокарде происходит активация свободнорадикальных процессов (СРП) с аккумуляцией свободных радикалов, которые, в свою очередь, вызывают гиперкоагуляцию, повышают вязкость крови и усиливают адгезию и агрегацию эритроцитов. В результате быстрого расщепления эндогенного оксида азота в эндотелии инициируется вазоконстрикция, а окисление экзогенного оксида азота, образующегося в результате употребления пациентами нитратов, вызывает развитие толерантности при применении данной группы препаратов. Свободные радикалы трансформируют рецепторы эндотелия, снижая их чувствительность, кроме того, оказывают прямое повреждающее действие на миокард. Вышеизложенный механизм усиливает ишемические процессы, аритмогенное действие и способствует увеличению зоны повреждения и некроза. Снижение активности ферментов антирадикальной защиты на фоне высокой степени интенсификации процессов ПОЛ с накоплением токсических продуктов липопероксидации могут быть факторами, предопределяющими развитие ИМ и его осложнений [57, 96].

На сегодняшний день участие процессов ПОЛ в ишемическом повреждении миокарда можно считать установленным фактом. Гипоксия является пусковым моментом при многих ССЗ, в патогенезе которых присутствуют механизмы активации ПОЛ [122, 123].

В зоне ишемии ускоряется некротическая дегенерация ишемизированных клеток вследствие активации СРП, в результате чего ингибирование свободнорадикальных реакций может уменьшить следствия ишемического повреждения [12]. Существуют данные, что продукты ПОЛ способны провоцировать сокращение гладкой мускулатуры, нарушают сосудистую проницаемость и вызывают коронарный ангиоспазм. Выявлено достоверное повышение уровня липопероксидов в крови и снижение активности глутатионпероксидазы у больных стабильной стенокардией напряжения в сравнении со здоровыми лицами [115]. Также есть данные о повышении уровня

малонового диальдегида у больных ИБС в сравнении с контрольной группой [138]. В условиях интраоперационной ишемии миокарда активизируются свободнорадикальные процессы в кардиомиоцитах, прямовзаимосвязанные с концентрацией продуктов ПОЛ и защитными антиоксидантными системами [129].

1.2. ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

До недавнего времени свободнорадикальные реакции в условиях ишемии не представлялись возможными [167]. Современные данные доказывают участие СРП в патогенезе ИБС, и в частности, ИМ [96].

Существуют данные, что у больных ИМ имеется увеличение продуктов ПОЛ в сыворотке крови, в то же время на сегодняшний день недостаточно информации по уровню ПОЛ в эритроцитарных мембранах, его влиянию на процессы микроциркуляции и развитие гемореологических нарушений [57, 125, 136, 138].

Белки, нуклеиновые кислоты и липиды под воздействием продуктов ПОЛ могут необратимо повреждаться [9, 12, 24, 57]. Точкой приложения свободных радикалов в первую очередь является бислойная липидная мембрана и фосфолипиды, образующие ее [123, 133]. Доказано, что реологические параметры крови определяют фосфолипиды и ХС, входящие в состав мембраны клетки [133].

ПОЛ является одной из причин, которая при патологических состояниях способствует повышению микровязкости липидов [130]. Эритроциты обеспечивают антиоксидантный потенциал крови [122], снижают интенсивность ПОЛ, уменьшают накопление перекисей различного строения. При ИБС, вне

зависимости от формы, антиоксидантные функции эритроцитов характеризуются активацией ПОЛ, в результате чего образуются перекиси липидов, которые способны повреждать биомембраны и другие клеточные структуры [122, 162].

Электрическая стабильность и способность к агрегации эритроцитов зависит от изменения энергетических процессов и метаболизма красных клеток крови. Изменение микровязкости мембраны эритроцитов повышает вязкость крови и приводит к увеличению периферического сопротивления [85].

Вышеизложенные механизмы гипоксического повреждения мембран с участием процессов ПОЛ, возникающих при ИМ, подтверждают важность изучения структурно-функциональных параметров эритроцитарных и белков, входящих в их состав. Несмотря на существенное расширение знаний в этой области, научных данных о реакциях мембранных белков эритроцитов при различных нозологиях, в том числе и при ИБС мало, что ограничивает возможность целостного представления об этой проблеме [140].

При воздействии стрессового фактора в клетке инициируются процессы быстрого синтеза белков теплового шока из семейства *HSP (Heat Shock Proteins)* и снижается продукция большинства других клеточных белков [136]. *HSP* имеют огромное значение в увеличении резистентности клеточного аппарата биосинтеза белка к воздействиям повреждающих агентов и необходимы для нормального обеспечения процессов жизнедеятельности клетки [138]. Белки теплового шока *HSP70* также объясняют феномен ишемического preconditionирования. На основании данных исследований стало понятно, что быстрый синтез *HSP70* в ответ на действие патогенных агентов лежит в основе аутоадаптации сердечной мышцы к повреждениям, позволяет оценить резервную систему эндогенной защиты и эффективность проводимой терапии [138, 140].

Биологическая роль АТФ-аз заключается в участии в транспорте ионов. При различных формах ИБС АТФ-азная активность изменяется [90]. Имеются данные, что общая АТФ-азная активность в эритроцитах вне обострения ИБС и при

нормальном содержании ХС в сыворотке крови не изменяется. Выявлено выраженное снижение активности АТФ-азы при обострении ИБС и гиперхолестеринемии [114].

Эндотелий под влиянием биологически активных веществ продуцирует цитокины, оказывающие активизирующее действие на сосудистую стенку и тромбоциты. Длительная активация тромбоцитов способствует прогрессированию атеросклеротического процесса [143, 166].

При АГ и повышении атерогенных фракций липидов в крови дисбаланс веществ, продуцируемых эндотелием, неблагоприятно влияет на структурно-функциональные параметры сосудов. При дисфункции эндотелия тромбоциты и моноциты легче проникают в субэндотелиальное пространство, что инициирует высвобождение субстанций, влияющих на пролиферацию гладкомышечных клеток внутри интимы артерии. В качестве предиктора развития и прогрессирования атеросклероза рассматривается эндотелиальная дисфункция [5, 26, 70, 99, 131].

1.3. НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Доказано, что в основе развития ОКС лежит формирование атеросклеротической бляшки коронарной артерии с разрывом и образованием пристеночного тромба, вначале тромбоцитарного, а затем фибринового. При этом продолжительность и степень тромботической окклюзии КА являются определяющим факторами для развития варианта течения ОКС (нестабильной стенокардии (НС) или ИМ) [26].

Снижение кровотока в миокарде и развившаяся вследствие этого гипоксия приводят, в первую очередь, к нарушениям энергетического метаболизма миокарда со снижением образования энергии, накоплением недоокисленных жирных кислот и повреждением клеточных мембран в результате комплекса метаболических нарушений [57]. При несоответствии потребностей миокарда в кислороде и величине коронарного кровотока возникают метаболические изменения, происходит энергетический дисбаланс в кардиомиоцитах. В клетках миокарда накапливается огромное количество протонов и молочной кислоты, наблюдается уменьшение количества высокоэнергетических фосфатов, развивается ацидоз и ионный дисбаланс [76].

При развитии ишемических явлений увеличивается поглощение глюкозы, а вместо поглощения лактата миокардом, имеющего место в нормальных условиях, происходит выход лактата из миокардиальных клеток [69].

При умеренной ишемии скорость гликолиза возрастает, а при глубокой ишемии происходит уменьшение кровотока, в результате чего в ткани накапливаются продукты гликолиза. Накопление свободных жирных кислот блокирует окисление глюкозы при реперфузии ишемизированного миокарда. Эти процессы вызывают электрическую нестабильность, нестабильность ритма сердца, активацию лизосомальных ферментов и фосфолипаз [12, 57].

В течение последних нескольких десятилетий в медицине интенсивно развивается так называемое «метаболическое» направление, изучающее на различных уровнях обменные процессы в качестве основополагающих факторов для множества болезней. Особенно интенсивно меняется представление о значении нарушений энергетического метаболизма при ССЗ, в первую очередь, при ОКС [18, 51, 89].

Состояние структуры и функции клеточных мембран, их липидный состав начинают меняться на ранних этапах гипоксии миокарда [133]. В условиях ишемии миокарда в митохондриях кардиомиоцитов синтез АТФ гораздо меньше,

чем ее потребление, что сначала приводит к снижению сократительной способности миокарда, а далее - к появлению ангинозных болей [7].

Тканевой гомеостаз и транскапиллярный обмен определяет функционирование микрососудистого русла. Тканевая перфузия обеспечивает сбалансированное функционирование организма в целом. Для поддержания адекватных перфузионных процессов в тканях необходима адекватная микроциркуляция с метаболизмом биологически активных веществ и газообменом [76].

В поддержании гемодинамических процессов огромную роль играет микроциркуляция. Нарушение процессов микроциркуляции инициируют гипоперфузию, что индуцирует дистрофические и гипоксические процессы в тканях. Микрореологические нарушения играют существенную роль в расстройствах кровообращения на регионарном уровне. В связи с относительно недавним изучением механизмов регуляции гемореологических изменений и их значения в обеспечении адекватной перфузии тканей, большое внимание уделяется исследованию реологических параметров крови как в норме, так и при патологии [60, 65, 76, 85].

Вследствие гипоксии возникают метаболические и функциональные нарушения [123]. Вязкость крови при интактных сосудах определяет эффективность доставки кислорода в ткани. На саму вязкость влияют плазменные реологические параметры, степень агрегации и деформируемость эритроцитов, гематокрит [102, 142].

Существуют данные [20, 60, 76, 85, 102, 144] о взаимосвязи между вязкостью крови и микроциркуляторными нарушениями. Оптимальный гематокрит для хорошей перфузии тканей составляет 45%, по мере его увеличения доставка кислорода к тканям снижается [76, 144, 149].

Вязкость крови обуславливает реологические параметры, в том числе и текучесть крови, и зависит от содержания белковых компонентов плазмы,

температуры, фибриногена [144]. Плазма в капиллярах обеспечивает легкость скольжения движущихся форменных элементов крови по сосудам [76, 102]. В мелких капиллярах происходит взаимодействие между мембраной эритроцитов и эндотелиальными клетками. В капиллярах малого диаметра для возможности перемещаться эритроциты способны изменять свою форму. В этих условиях пристеночный слой плазмы сохраняет свою функциональную способность и предотвращает поглощение оксида азота, продуцируемого эндотелием. Существует мнение, захват оксид азота гемоглобином, связанным с эритроцитом, происходит медленнее в сравнении со свободным гемоглобином. Также пристеночный слой плазмы выступает в качестве барьера для диффузии кислорода [125, 149].

При различных патологических процессах нарушается целостность сосудистой стенки, коллагеновый слой становится доступным к контакту, эндотелий меняет заряд на положительный (в норме - отрицательный), клетки крови, которые имеют отрицательный заряд, активируют процессы агрегации и адгезии, закрывая место повреждения. При дегенеративных процессах в сосудистой стенке повышается концентрация факторов (коллаген, АДФ, адреналин, фактор 3-тромбоцитов), которые усиливают агрегацию и коагуляцию, способствуют образованию лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов, дополнительно усиливающих СРП, ПОЛ и снижающие образование простациклина [34, 60].

Тромбин – один из самых активных факторов агрегации, который образуется в финале каскада плазменной коагуляции [133]. Данные реакции способствуют повышению вязкости крови за счет агрегации клеток крови и синтеза фибриногена, что в сочетании с вазоконстрикцией, отеком и ремоделированием сосудистой стенки усугубляет нарушения гемодинамики, особенно на уровне микроциркуляции [71]. Развивающаяся ишемия и гипоксемия, приводят к снижению уровня АТФ в эритроцитах, усилению их агрегации, повышению

жесткости клеточной стенки. Данные патологические изменения компенсируют прохождение эритроцитов через жесткие сосуды, а затем приводят к изменению геометрии, нарушению функции транспорта газов крови, снижает доставку кислорода к тканям [144].

1.4. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Прогрессирование любой патологии сопровождается структурно-функциональными изменениями форменных элементов крови. Особый интерес вызывают изменения красных кровяных клеток, мембраны которых являются моделью молекулярной организации плазматических мембран. От структурной организации мембран эритроцитов во многом зависят их агрегационная активность и деформируемость, которые являются важнейшими компонентами в микроциркуляции [35].

Существуют данные, что при ИМ в первые сутки заболевания деформируемость эритроцитов снижается [46]. Исследования о продолжительности нарушений способности эритроцитов к деформации разнообразны и противоречивы. Ряд авторов указывает на деформацию эритроцитов в течение двух суток от начала ангинозного приступа [113], по данным других источников данные параметры возвращались к исходным цифрам через один месяц [110]. При различных формах ИБС, постинфарктном кардиосклерозе обнаружены нарушения деформируемости эритроцитов [6, 20, 107].

Выявлена тесная взаимосвязь между тяжестью течения заболевания и степенью деформируемости эритроцитов. Деформируемость эритроцитов может

выступать в качестве лучшего прогностического критерия течения ИМ, по сравнению с общепризнанными маркерами некроза миокарда [20, 67, 120, 121].

Существует мнение, что нарушение деформируемости эритроцитов зависит от классических факторов риска ССЗ, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), курение и гиперлипидемия и предшествует развитию ИМ [52, 69, 93, 128]. Выявлены корреляционные отношения между деформируемостью эритроцитов и эластичностью мембраны, процессами взаимодействия гемоглобина с мембраной [107].

При исследовании морфофункциональных свойств эритроцитов больных ОИМ, выявлено, что повышенная концентрация продуктов ПОЛ в крови влияет на структурно-функциональные параметры эритроцитов и делает липидный бислой более вязким, снижается резистентность эритроцитов [57, 90].

Состав и структура мембраны эритроцитов зависит от различных биохимических процессов, обеспечивающих клеточный гомеостаз и способность клеток выполнять транспортные и регуляторные функции [60, 103, 108].

1.5. ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭРИТРОЦИТОВ КАК МОДЕЛЬ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Одним из основных физических параметров эритроцитов является поверхностный электрический заряд, величина которого оценивается по электрофоретической подвижности (ЭФПЭ). ЭФПЭ – скорость движения эритроцитов в электрическом поле в зависимости от величины поверхностного электрического заряда.

Красные клетки крови играют основную роль в формировании реологических свойств крови [59]. Эритроцит принято считать эталоном для оценки

реологических и гемодинамических параметров крови, они являются своеобразным маркером нарушений гомеостаза в организме, что обуславливает повышенный интерес исследователей к изучению и оценке его функций [37, 128, 144].

На сегодняшний день можно утверждать, что изменение структурно-функциональных свойств эритроцитов и участие их в патологическом процессе происходит при болезнях разного генеза, а не только при гематологических заболеваниях [25, 32, 58, 64, 95]. Так ЭФПЭ больных ИБС в сочетании с СД по сравнению с показателями здоровых лиц снижена. На фоне приема антиангинальной и антиагрегантной терапии оказывается ЭФПЭ больных ИБС в сочетании с СД возвращается к нормальным показателям [68, 85].

Изменение плотности поверхностного электрического заряда красных клеток крови, возникающее при различных экстремальных состояниях, также сопровождается дестабилизацией клеточной мембраны и нарушением функциональной активности клеток [31, 42].

Учитывая, что ЭФПЭ напрямую связана с поверхностным зарядом клетки, по ее изменению можно судить о биологическом состоянии мембраны [37, 49]. В последнее время анализу ЭФПЭ, как одному из жизненно важных параметров гомеостаза человека, уделяется повышенное внимание. Повышенная агрегация эритроцитов коррелирует с отрицательнозаряженной клеткой и ЭФПЭ [25, 32]. ЭФПЭ, в свою очередь, влияет на вязкость и структуру крови, инициируя образование тромбов [99].

Изучение патологических процессов на ранних стадиях станет возможным при более детальном исследовании типовых реакций систем организма. Одной из таких систем является кровь, параметры которой возможно определить при помощи исследования электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ). Электрокинетический потенциал, определяемый перемещением эритроцитов в

знакопеременном электрическом поле, позволяет оценивать структурно-функциональное состояние мембран и состояние организма в целом [105, 110].

Снижение электрокинетических параметров эритроцитов зарегистрировано при интоксикациях [25], онкологических заболеваниях [48, 64], ИБС [56, 88], АГ [52], хронической обструктивной болезни легких [58].

Эритроцит выступает универсальной моделью, отражающей изменения структурных и функциональных свойств под воздействием различных факторов [122].

Вследствие накопления ХС в мембране эритроцита, происходят изменения основных ее параметров [129, 130], что приводит к нарушению реологических свойств. При развитии атеросклеротического процесса накопление ХС происходит в наружном бислое, вследствие чего эта разница увеличивается еще больше. В результате процесса накопления ХС нарушается проницаемость, и значительно возрастает микровязкость мембран [63, 136], что приводит к увеличению агрегационной способности красных клеток крови, изменяется активность ферментных систем мембраны, которые позволяют эритроцитам нормально функционировать [109]. Встраивание ХС в эритроцитарную мембрану приводит к макро и анизоцитозу, модифицирует мембранные рецепторы, что приводит к снижению фильтрационной способности и повышению агрегации [71].

Решающую роль в регуляции вязкости красных клеток крови играет деформируемость эритроцитов, от которой зависит эффективность кровотока на микроциркуляторном уровне [21, 90]. При изменении деформируемости красных клеток крови существенно нарушается способность эритроцитов проходить через узкие капилляры и агрегировать друг с другом [107]. Кроме собственно изменений мембранных свойств, вызвать нарушения деформируемости красных клеток крови могут связанные с атеросклерозом структурные изменения целостности сосуда [6, 11].

При нарушении мембранных свойств эритроцитов происходит гипоперфузия и снижается оксигенация тканей, а их улучшение способствует транспорту кислорода. Нарушении деформируемости эритроцитов приводит к стазу крови в микроциркуляторном русле и могут провоцировать гипоксию тканей [123, 126].

Ухудшение реологических свойств крови при патологических процессах нарушает ее транспортный потенциал [144, 153]. Одним из звеньев данного механизма является агрегация эритроцитов, что нашло отражение в научных исследованиях [92, 144, 149]. В практике врача-клинициста агрегация эритроцитов выступает одним из патогенетических звеньев развития заболеваний и их осложнений [110].

Адгезия и агрегация эритроцитов во многом обуславливает эффективность кровотока в микроциркуляторном русле. В основе формирования и прогрессирования ишемических нарушений на ранних стадиях заболевания лежат изменения морфофункциональных свойств эритроцитов, определяющие степень выраженности биоэнергетической и метаболической гипоксии [144, 149].

При увеличении агрегационной способности эритроцитов увеличивается риск тромбообразования. Агрегаты, воздействующие на систему гемостаза, приводят к развитию микроциркуляторных нарушений и вызывают гипоксию тканей [60]. Агрегацию эритроцитов определяют структурно-функциональные нарушения мембран красных клеток крови и состав плазмы [108, 110].

Агрегацию эритроцитов изменяют плазменные протеины, форма и деформируемость, поверхностный электрический заряд клетки, уровень гематокрита, фибриноген [142].

Осмолярность, pH крови и степень насыщения ее кислородом также оказывают влияние на степень агрегации эритроцитов [144]. На электростатическое взаимодействие ионных групп мембраны эритроцита оказывают непосредственное влияние показатели pH [110]. Существуют данные, что деформируемость красных клеток крови при ацидозе или при алкалозе

снижается вследствие изменения структуры мембраны эритроцита [20]. Снижение pH крови приводит к увеличению ригидности мембраны эритроцита и уменьшению трансмембранной разности потенциалов клетки [40].

Учитывая, что клеточные свойства осуществляются, в основном, через свободную мембранную поверхность, для эффективного выполнения своих функций красные клетки крови должны быть разобщены, что обеспечивается при помощи сил электростатического отталкивания [53]. Электрический заряд клеток имеет важное значение в обмене кислорода и углекислого газа, адсорбции и метаболизма веществ [130].

Отрицательный заряд клеток обуславливают сиаловые кислоты [137]. По мере отщепления сиаловых кислот заряд мембраны эритроцитов снижается, в результате чего происходит быстрая адгезия эритроцитов к эндотелию [111].

На подвижность клеток в электрическом поле оказывают влияние сила электрического тока, pH , вязкость и температура среды, структурно-функциональные параметры мембраны клетки [40]. При увеличении ионной силы раствора, окружающего клетку, электрофоретическая подвижность снижается вследствие снижения толщины двойного электрического слоя [92]. При постоянных силовых характеристиках электрического поля и вышеупомянутых параметрах среды изменения ЭФПЭ объясняются модификацией свойств мембран эритроцитов [113].

В условиях эксперимента была выявлена взаимосвязь между показателями ЭФПЭ и уровнем метаболизма в красных клетках крови, активностью ферментных и транспортных систем, играющих огромную роль в регулировании проницаемости эритроцитарной мембраны для ионов. Исходя из этого, для более тщательного изучения обменных процессов в красных клетках крови в норме и патологических состояниях целесообразно использовать показатель ЭФПЭ [37].

Изменению ЭФПЭ могут способствовать некоторые вещества, абсорбированные на их мембранах красных клеток крови, так, например,

фибриноген, содержащийся в плазме крови, вызывает резкое снижение электрофоретической подвижности, а альбумины практически не влияют на ЭФПЭ [53].

Общеизвестно, что уменьшение поверхностного клеточного заряда уменьшает силы электростатического отталкивания и способствует агрегации красных клеток крови. Однако в условиях эксперимента обратная взаимосвязь между отрицательным зарядом мембраны эритроцита и склонностью к агрегации не всегда подтверждается [110]. Так, ЭФПЭ собаки и лошади выше, по сравнению с человеком, а их агрегабельность значительно выше. Пропускная способность мембраны клетки, метаболизм внутри клетки и функциональная способность эритроцита определяются величиной отрицательного заряда [60].

Поскольку, электрический заряд клеточной мембраны определяют структурно-функциональные параметры эритроцита и свойства окружающей среды, изменения величины заряда красных клеток крови при патологических состояниях могут быть следствием нарушения структуры мембран клетки и изменений окружающей среды [37].

Патогенез многих заболеваний от клеточного до органного уровней протекает несинхронно с существенным опережением изменений на клеточном уровне. Изучение параметров мембраны эритроцитов, обусловленные воздействием различных факторов, помогут решить задачи ранней диагностики многих заболеваний, в том числе и ОКС. Изменения величины отрицательного заряда красных клеток крови может служить в качестве дополнительного диагностического и прогностического параметра при критических состояниях. Метод микроэлектрофореза, в основе которого лежит прямая зависимость величины заряда эритроцита от скорости передвижения красных клеток крови, позволяет определить электрический мембранный заряд эритроцитов [127, 143].

При наличии установки для определения величины заряда эритроцитов методика МЭФ является недорогой и не занимает много времени для ее

осуществления. Достоинством клеточного МЭФ является возможность за короткий временной промежуток получать большое количество отдельных клеточных фракций [105].

МЭФ является удобным способом оценки электрического заряда красных клеток крови как в условиях эксперимента, так и в клинической практике [37].

Выявлено, что при помощи оценки регистрации перемещения красных клеток крови в электрическом поле можно определить электрокинетический потенциал и структурно-функциональное состояние мембраны клетки, а также косвенно оценить состояние гомеостаза организма. Снижение отрицательного заряда эритроцита тесно коррелирует с усилением агрегации красных клеток крови, изменением реологии крови и индуцированием образования тромбов [108].

ЭФПЭ изменяется при различных заболеваниях [25, 40, 48, 52, 56, 58, 64, 88]. На основании литературных данных можно сделать вывод о схожести изменений подвижности эритроцитов у больных с различной патологией, в связи с чем поиск этиологии изменений ЭФПЭ при патологии является одной из актуальных задач современной медицины. Изменения структуры клеточных мембран эритроцитов могут быть генетически обусловлены и приводят к нарушению транспорта ионов и метаболизма кальция [111]. При психоэмоциональном напряжении, АГ, физических нагрузках выявлено снижение мембранного потенциала [39, 43, 52]. При воспалительных и опухолевых процессах вследствие структурно-функциональных нарушений клеточной мембраны также наблюдается снижение электрокинетических показателей [30, 40, 48].

В изменении биоэлектрических параметров красных клеток крови также большое значение имеет липидный слой [131]. При сочетании ИБС и АГ в мембранах эритроцитов нарушаются соотношения ХС и фосфолипидов и изменяются электрокинетические свойства эритроцитов. По мере увеличения содержания ХС в мембранах эритроцитов происходит снижение ЭФПЭ, что, вероятно, связано с воздействием ХС на ионогенные группы, обуславливающих

мембранный заряд. При увеличении содержания ХС в мембранах на треть, выявлено выраженное снижение ЭФПЭ [11].

В литературе описано, что электрический поверхностный заряд и ЭФПЭ не зависят от группы крови, резус-фактора, пола и расы людей [105]. По некоторым данным, электрокинетические параметры эритроцитов человека изменяются с возрастом и зависят от пола пациентов [55, 56].

Учитывая тесные корреляционные отношения между электрокинетическими свойствами эритроцитов с реологическими параметрами крови, можно предположить, что изменения ЭФПЭ могут инициировать нарушения локального кровотока [144].

РЕЗЮМЕ

Литературные данные отражают актуальность реологических свойств крови в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии. Снижение электрокинетических параметров эритроцитов вне зависимости от причин, вызываемых их, отрицательно влияет на взаимодействие клеток с эндотелием и, следовательно, способствует нарушению микроциркуляции. Однако работы по изучению роли структурно-функциональных параметров эритроцитов при ИМ неполны, выполнялись без применения современных методик исследования биофизических свойств красных клеток крови. Это послужило толчком для определения актуальности и цели настоящего исследования.

Как видно из обзора литературы, отмечается большой интерес специалистов к изменению ЭФПЭ при различной патологии. Вероятно, изменение ЭФПЭ является показателем, который отражает общие закономерности изменения гомеостаза организма.

Учитывая имеющиеся данные литературы об изменении процессов микроциркуляции у больных при ИБС, можно предположить, у больных ИМ, также происходит изменение уровня заряда эритроцитов.

Разработка достаточно информативных, неинвазивных экспресс-методов исследования является одной из первостепенных задач в практике врача-клинициста. К одной из таких методик относится метод электрофореза клеток. В последние годы этот способ получил особенно широкое распространение, но до сих пор нет достаточно полно разработанных прогностических критериев, характерных для той или иной патологии. Это и послужило поводом для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Сбор материала для работы, клинические, инструментальные и лабораторные исследования проводились на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики» (БУЗ УР «РКДЦ» МЗ УР). Работа прошла экспертизу в локальном этическом комитете Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ИГМА» МЗ РФ) Перед включением в исследование каждый больной подписал информированное согласие. Анализ мощности составил 97% и свидетельствует о соответствии объема выборки для достижения надежных статистических результатов.

Критерии включения больных в исследование:

- верифицированный ИМ;
- мужчины и женщины в возрасте от 40 до 60 лет;
- время от начала заболевания не более 24 часов.

Критерии исключения больных из исследования:

- хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- полная блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ;
- повторный ИМ;
- тромболитическая терапия на догоспитальном этапе;
- гемодинамически незначимые стенозы по данным КАГ
- эндогенные психические заболевания;

- гемодинамически значимые клапанные пороки ревматического генеза;
- онкологическая и онкогематологическая патология в анамнезе;
- анемия;
- аутоиммунные заболевания.

ИМ диагностировался на основании клинической картины (ангинозные боли в покое и/или длительностью более 20 минут), данных ЭКГ (подъем сегмента ST более 0,2 мВ в отведениях V2-V3 или новый подъем ST более 0,1 мВ в двух других последовательных отведениях, появление патологических зубцов Q, горизонтальная депрессия ST более 0,05 мВ более чем в 2 смежных отведениях, инверсия или псевдонормализация зубца T), появлении зон гипокинезии по ЭхоКГ, повышению уровня тропонина I более 0,1 нг/мл.

Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование, включающее данные анамнеза, объективный статус, а также данные полного анализа крови, биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, глюкоза), маркеров некроза миокарда (КФК-МВ и тропонина I). На основании данных анамнеза и анализа медицинской документации оценивали критерии включения и исключения больных в исследование, историю ИБС, наличие ХСН, сопутствующих заболеваний и вредных привычек.

Исследование было открытым сравнительным проспективным. В исследовании приняли участие 175 больных с ИМ (женщин – 62, мужчин – 113; средний возраст $54,1 \pm 1,5$ года). На основании изменений на ЭКГ проведено распределение пациентов на две группы: в первую группу были включены пациенты ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST), во вторую – пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). В связи с более тяжелым течением трансмурального ИМ, осложнением аневризмой ЛЖ и прогрессированием ХСН пациенты ИМпST распределены на Q-ИМ и QS-ИМ. В нашем исследовании также была выявлена связь аневризмы ЛЖ и трансмурального (QS) ИМ.

Таблица 2.1

Сопряженность показателей диагнозов и аневризма левого желудочка

		Аневризма ЛЖ		всего
		нет	Есть	
Диагноз	Q-ИМ	56	0	56
	QS-ИМ	21	14	35
Всего		77	14	91

Сопряженность показателей представлена на рисунке 2.1.

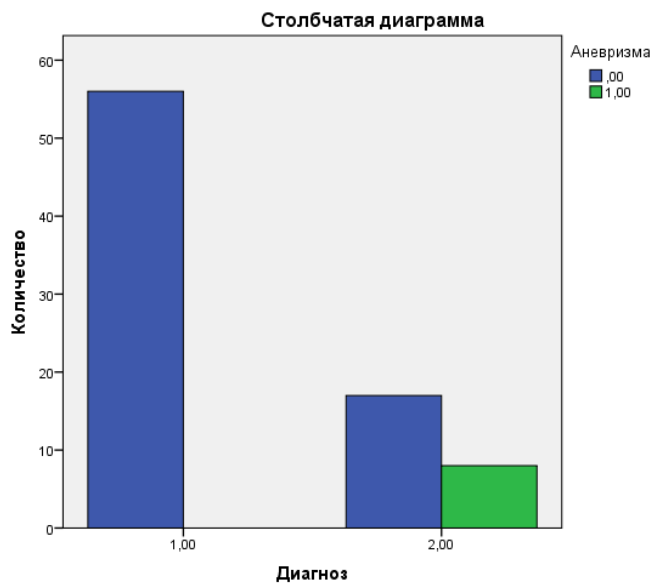


Рисунок 2.1 - Сопряженность показателей диагнозов и аневризма левого желудочка

Таблица 2.2

Результаты расчета показателя критерия согласия χ^2 Пирсона

	Значение	Ст.св.	Достоверность (асимптотическая значимость 2- сторонняя)
χ^2 Пирсона	19,884	1	0,000

Пациенты с диагнозом Q-ИМ и QS-ИМ отличаются по наличию аневризмы ЛЖ.

Расчет взаимосвязи возможен с применением коэффициента корреляции Крамера (таблица 2.3).

Результаты расчета взаимосвязи по коэффициенту Крамера

	Значение	Примерная значимость
V Крамера	0,495	0,000
количество допустимых наблюдений	91	

QS-ИМ и аневризма ЛЖ статистически достоверно взаимосвязаны. В группе пациентов с диагнозом Q-ИМ аневризма ЛЖ не встречается в отличие от QS-ИМ.

Включение больных в группы исследования проводилось параллельно в течение 4-х лет. Первую группу составили 82 пациента (средний возраст $54,15 \pm 1,8$ года): 32 женщины (40%) и 50 мужчин (60%); вторую группу - 91 пациент средний возраст $54,23 \pm 1,2$ лет: 30 женщин (33%) и 61 мужчина (67%). За время наблюдения во второй группе зарегистрировано два летальных исхода вследствие кардиогенного шока и нарастающих явлений сердечной недостаточности. Завершили исследование 173 пациента. На момент проведения исследования пациенты получали терапию согласно Российским национальным рекомендациям по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ и Российским национальным рекомендациям по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST ЭКГ [77, 78], терапия была сопоставима в группах и включала гепаринотерапию, клопидогрель, ацетилсалициловую кислоту, метопролол, аторвастатин и рамиприл. Для сравнительной оценки электрокинетических свойств эритроцитов была набрана контрольная группа в количестве 36 человек (средний возраст $55 \pm 1,5$ лет): 12 женщин (33%) и 24 мужчины (67%) со стабильными формами ИБС (Стабильная стенокардия напряжения, ФК 2 - 34 чел. (94,4%) и ФК 3 – 2 чел. (5,6 %)). Межгрупповых достоверных различий между мужчинами и женщинами по электрокинетическим параметрам эритроцитов выявлено не было.

Контрольная группа в 88,9 % случаев была ассоциирована с АГ (32 чел.): из них АГ 1 степени - 3 пациента (8,3 %), 2 степени – 9 пациентов (25 %), 3 степени –

20 пациентов (55,6%). По стажу ИБС в контрольной группе пациентов с длительностью заболевания менее года - 6 человек (16,7 %), от 1 года до 3 лет – 17 человек (47,2 %), от 4 до 9 лет – 9 человек (25 %) и более 10 лет – 4 человека (11,1 %). Параметры эхокардиографии (ЭХО-КГ) пациентов контрольной группы представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Параметры ЭХО-КГ контрольной группы

Показатель	Контрольная группа
	M±SD
иVЛП, мл/м ²	38,74±5,1
E/e'	8,16±1,2
ПП, мм	38,74±1,6
ПЖ, мм	36,96±1,8
КДР, мм	55,7±6,1
КСР, мм	39,52±2,9
КДО, мл	128,8±11,2
КСО, мл	42,0±6,9
ТМЖП, мм	10,97±1,15
ТЗС, мм	10,94±1,26
ФВ, %	57,3±1,1

Распределение пациентов по группам представлено на рисунке 2.2

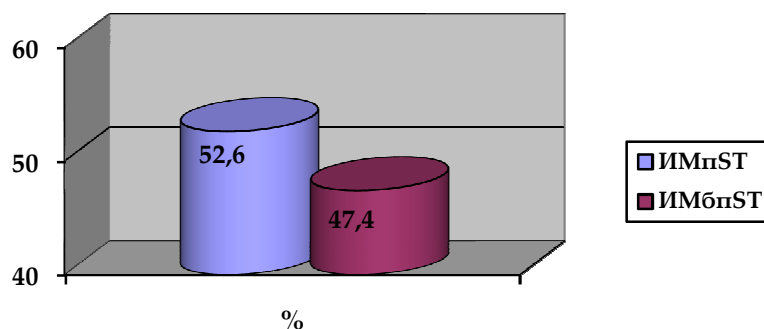


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов по группам

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.3.

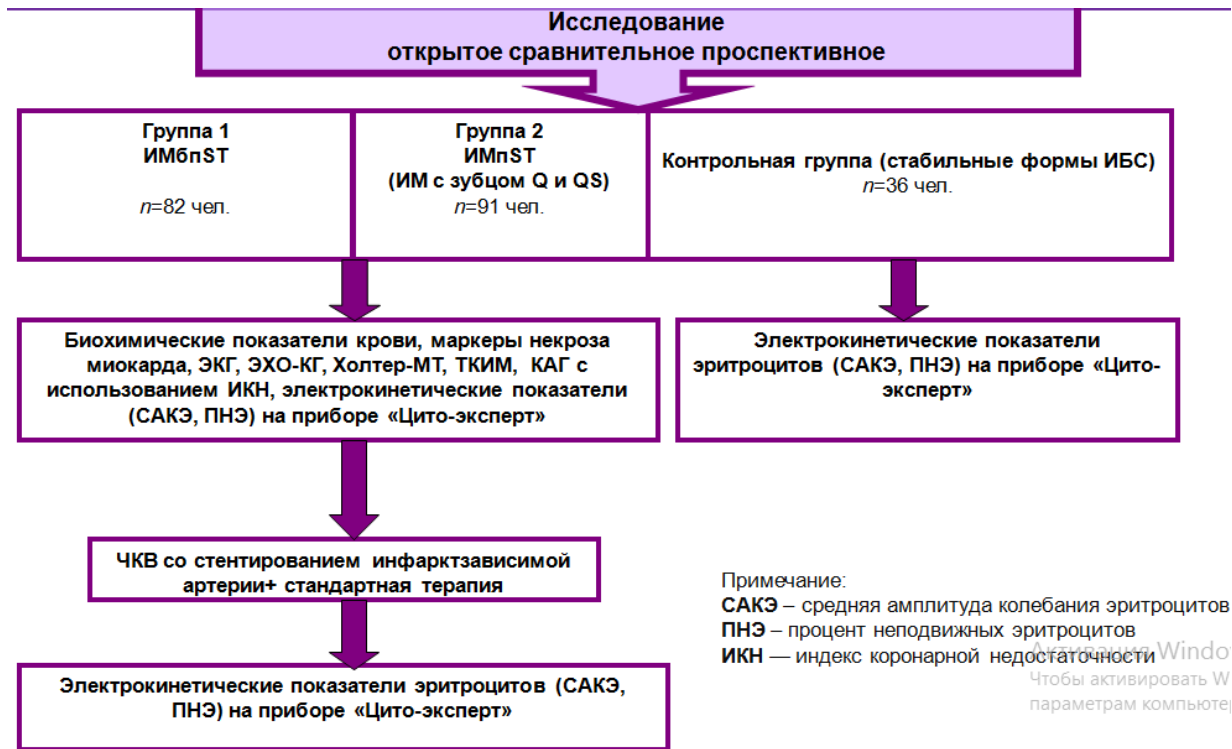


Рисунок 2.3 – Дизайн исследования

Впервые возникшая стенокардия была диагностирована у 18 больных. ИБС манифестировала ИМ у 78 больных, ИМ на фоне длительно существующей ИБС – у 100 больных. ИМ передней локализации выявлен у 86 больных, нижний – у 73 больных, нижнебоковой – у 16 больных, боковой – у 8 больных.

Клиническая характеристика групп больных, частота встречаемости сопутствующей патологии в каждой группе представлены соответственно в таблице 2.5.

Большинство из обследованных пациентов (62 чел.) поступало в стационар от 6 до 12 ч. от начала ангинозных болей.

Таблица 2.5

Клиническая характеристика групп больных

	ОКСбпСТ (n=82)	ОКСпСТ (n=91)
Средний возраст, лет	54,15±0,40	54,23±0,36
Локализация ОИМ:		
-передний	39 % (n=32)	58,2 % (n=54)
- нижний	51,2 % (n=42)	34,0 % (n=31)
- нижебоковой	9,8 % (n=8)	2,2 % (n=2)
- боковой	-	4,4 % (n=4)
ИМ без ранее диагностированной ИБС	46,3 % (n=38)	56,0 % (n=51)
Первый ОИМ на фоне предшествующей стенокардии	53,7 % (n=44)	44,0 % (n=40)
Курение	58,5 % (n=48)	58,2 % (n=53)

Среди всех включенных в исследование пациентов из сопутствующих заболеваний преобладали классические факторы риска ССЗ: АГ выявлена у 151 больных, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) – у 31 больных, СД 2 типа – у 52 больных.

Структура сопутствующей патологии по группам больных представлена в таблице 2.6.

Таблица 2.6

Структура сопутствующей патологии по группам больных

Сопутствующая патология	ИМбпСТ (n=82)	ИМпСТ (n=91)
Артериальная гипертензия	81,7 % (n=67)	92,3 % (n=84)
Сахарный диабет 2 типа	18,2 % (n=15)	40,7 % (n=37)
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)	61 % (n=50)	63,7 % (n=58)

Продолжение таблицы 2.6

Сопутствующая патология	ИМбпСТ (n=82)	ИМпСТ (n=91)
Пароксизмальная форма ФП)	8,5 % (n=7)	26,4 % (n=24)
Хронический холецистит	2,4 % (n=2)	2,2 % (n=2)
Холецистэктомия	8,5 % (n=7)	3,3 % (n=3)
Хронический пиелонефрит	4,9 % (n=4)	5,5 % (n=5)
Хронический бронхит	37,8 % (n=31)	40,7 % (n=37)
Мочекаменная болезнь	4,9 % (n=4)	4,4 % (n=4)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	2,4 % (n=2)	2,2 % (n=2)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	15,9 % (n=13)	23,1 % (n=12)
Язвенная болезнь:		
- язвенная болезнь желудка	2,4 % (n=2)	7,7 % (n=7)
- язвенная болезнь 12-перстной кишки	4,8 % (n=4)	-

В группе ИМпСТ чаще наблюдались нарушения ритма сердца: синусовая тахикардия в 2,4 раза чаще, ФП в 3 раза чаще, желудочковая экстрасистолия в 1,6 раза чаще, желудочковая тахикардия встречалась в 4 случаях в отличие от ИМбпСТ, где она не была зарегистрирована. Нарушения проводимости также чаще наблюдались в группе ИМпСТ: АВ-блокада I степени в 2,5 раза чаще, АВ-блокада II степени в 2,8 раз чаще, нарушение внутрижелудочковой проводимости в 1,6 раза чаще. Во второй группе были зарегистрированы 2 случая кардиогенного шока с летальным исходом, отек легких у 7 пациентов, аневризма ЛЖ у 14 пациентов, также 2 случая желудочно-кишечных кровотечений. Осложнения, зарегистрированные у пациентов в группах представлены в таблице 2.7.

Осложнения, зарегистрированные у исследованных больных

Осложнения	ИМбпST (n=82)	ИМпST (n=91)
Кардиогенный шок	-	2,2 % (n=2)
Аневризма ЛЖ	-	15,4 % (n=14)
Отек легких	-	7,7 % (n=7)
Желудочно-кишечное кровотечение	-	2,2 % (n=2)
Синусовая тахикардия	22 % (n=18)	52,7 % (n=48)
Синусовая брадикардия	23,2 % (n=19)	13,2 % (n=12)
Фибрилляция предсердий	8,5 % (n=7)	26,4 % (n=24)
Желудочковая экстрасистолия	30,5 % (n=25)	50,5 % (n=46)
Желудочковая тахикардия	-	4,4 % (n=4)
Нарушение внутрижелудочковой проводимости	25,6 % (n=21)	41,5 % (n=34)
АВ-блокада I степени	6,1 % (n=5)	15,4 % (n=14)
АВ-блокада II степени	2,4 % (n=2)	6,6 % (n=6)
Ранняя постинфарктная стенокардия	3,7 % (n=3)	8,8 % (n=8)
Летальный исход	-	2,2 % (n=2)

2.2. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДИК, КОТОРЫЕ ИСПОЛЬЗОВАЛИСЬ В ИССЛЕДОВАНИИ

2.2.1. ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка биохимических показателей проводилась с помощью автоматического биохимического анализатора «HORIBAABXPentra 400» (Франция) в КДЛ БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР»; оценивали ХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП (ммоль/л), АЛТ и АСТ (Ед/л), глюкозу натощак (ммоль/л), активность КФК-МВ крови. Определение уровня тропонина I выполнено на приборе в лаборатории БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР». За повышенный уровень тропонина I принималось значение более 0,1 нг/мл.

Всем пациентам проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях по стандартной методике.

Эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) проводилось с помощью ультразвукового аппарата Siemens Acuson CV 70, (Япония) по стандартной методике и из стандартных доступов. Исследование проводилось в М - и В-режиме с использованием непрерывно волнового, импульсного и цветного доплеров. Для количественной и качественной оценки сократительной способности миокарда использовали следующие эхокардиографические показатели ЛЖ: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм); толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС, мм); конечный систолический размер ЛЖ (КСР, мм); конечный диастолический размер ЛЖ (КДР, мм); конечный систолический объем (КСО, мл) и конечный диастолический объем (КДО, мл) ЛЖ. Оценивали параметры, характеризующие размеры сердца, диастолическую и систолическую функцию. Фракцию выброса (ФВ%) ЛЖ определяли по формуле Simpson. Давление наполнения ЛЖ оценивали по отношению трансмитрального

пика раннего наполнения к скорости митрального кольца (E/e') в режиме импульсно-волновой ТД. Пиковая скорость E трансмитрального кровотока обусловлена давлением в левом предсердии, релаксацией ЛЖ и возрастом, а e' ТД — зависит в большей степени от процессов релаксации ЛЖ и возраста. Следовательно, показатель E/e' в основном отображает давление наполнения ЛЖ. Давление наполнения ЛЖ у пациентов с нормальным ФВ оценить более сложно, чем у пациентов со сниженной ФВ. Определяли отношение ранних диастолических скоростей E/e' ; Степень ДД может быть небольшой (I степень соответствует характеру трансмитрального кровотока при сниженном расслаблении ЛЖ), умеренной (II степень соответствует псевдонормализации трансмитрального кровотока) или выраженной (III степень соответствует рестриктивному характеру трансмитрального кровотока). Также рассчитывался индекс локальной сократимости ЛЖ (в норме он равен 1, при увеличении более 1 - сократительная дисфункция ЛЖ): нормокинезия – 1 балл, гипокинезия – 2 балла, акинезия – 3 балла, дискинезия – 4 балла. Баллы суммировались и делились на 17 сегментов миокарда [79].

Ультразвуковое исследование толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ, мм) проводили по стандартной методике с помощью ультразвуковой системы Siemens Acuson CV 70, (Япония) датчиком 7,5 МГц на общей сонной артерии.

Суточное мониторирование ЭКГ (СмЭКГ) проводили с использованием холтеровских мониторов и компьютерных программ, разработанных компаниями Shiller (Швейцария).

Оценка состояния коронарных артерий (КА) проводилась на основании данных коронароангиографии (КАГ) через правую лучевую артерию. Гемодинамически значимым сужением КА считалось более 50 %. Данные КАГ представлены в таблице 2.8.

Результаты коронароангиографии в группах

Топика поражения	ИМбпСТ (n=82)			ИМпСТ (n=91)		
	Всего	гемодинамически значимый стеноз	в т.ч. окклюзий	Всего	гемодинамически значимый стеноз	в т.ч. окклюзий
Ствол ЛКА	6 (7,3 %)	0	-	7 (7,7 %)	6 (6,6 %)	-
ПМЖВ 1 сегм.	17 (20,7 %)	17 (20,7 %)	-	46 (50,5 %)	46 (50,5 %)	27 (29,7 %)
ПМЖВ 2 сегм.	34 (41,5 %)	34 (41,5 %)	2 (2,4 %)	24 (26,4 %)	24 (26,4 %)	6 (6,6 %)
ПМЖВ 3 сегм.	15 (18,3 %)	15 (18,3 %)	-	6 (6,6 %)	6 (6,6 %)	3 (3,3 %)
ОА 1 сегм.	25 (25,6 %)	25 (25,6 %)	1 (1,2 %)	27 (29,7 %)	27 (29,7 %)	4 (4,4 %)
ОА 2 сегм.	4 (4,9 %)	4 (4,9%)	-	3 (3,3 %)	3 (3,3 %)	2 (2,2 %)
ОА 3 сегм.	5 (6,1 %)	5 (6,1 %)	1 (1,2 %)	8 (8,8 %)	8 (8,8 %)	6 (6,6 %)
ПКА 1 сегм.	34 (41,5 %)	34 (41,5 %)	-	22 (24,2 %)	22 (24,2 %)	4 (4,4 %)
ПКА 2 сегм.	27 (32,9 %)	27 (32,9 %)	1 (1,2 %)	16 (17,6 %)	16 (17,6 %)	16 (17,6 %)
ПКА 3 сегм.	4 (4,9 %)	4 (4,9 %)	-	10 (11 %)	10 (11 %)	4 (4,4 %)
1 ДА	22 (26,8 %)	22 (26,8 %)	-	18 (19,8 %)	18 (19,8 %)	-
2 ДА	1 (1,2 %)	1 (1,2 %)	-	4 (4,4 %)	4 (4,4 %)	-
1 ВТК	9 (11 %)	9 (11 %)	-	15 (16,5 %)	15 (6,5 %)	-
2 ВТК	-	-	-	8 (8,8 %)	8 (8,8 %)	-
a. intermedia	14 (17,1 %)	14 (17,1 %)	-	8 (8,8 %)	8 (8,8 %)	2 (2,2 %)
ЗМЖВ	9 (11 %)	9 (11 %)	-	11 (12,1 %)	11 (12,1%)	-
1 сосуд	6 (7,3 %)			21 (23,1 %)		
2 сосуд	39 (47,6 %)			19 (20,9%)		
3 сосуд и более	37 (45,1 %)			51 (56 %)		

На основании полученных данных рассчитывался показатель, характеризующий количественные и качественные изменения КА и топику поражения, защищенные патентом № 2325115 [33]:

Индекс коронарной недостаточности (ИКН) в единицах рассчитывался по формуле: $ИКН = \Sigma(A \times B \times C)$, где А - изменения сосудистой стенки: отсутствие атеросклероза КА - 1, извитость КА - 3, начальные признаки коронаросклероза - 5, бляшки или стенозы КА - 7, В - топики поражений: ствол левой КА - 7, межжелудочковая передняя ветвь (проксимальный сегмент - 5, средний сегмент 3, дистальный сегмент - 1); огибающая артерия (проксимальный сегмент - 5, средний сегмент 3, дистальный сегмент - 1); правая КА (проксимальный сегмент - 5, средний сегмент 3, дистальный сегмент - 1); 1 диагональная артерия, 1 ветвь тупого края, а. intermedia - 2 балла, 2 диагональная артерия, 2 ветвь тупого края, задняя межжелудочковая ветвь - 1 балл, С - степень сужения КА (в %), деленная на 10.

После ЧКВ проводилась оценка кровотока по TIMI: в группе ИМбпST кровотоков после реваскуляризации в 100% случаев (82 чел.) соответствовал TIMI-III, в группе ИМпST - 85 % (77 чел.) TIMI-III, 15% (14 чел.) TIMI-II-III.

2.2.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ

Клеточный анализ электрокинетических свойств эритроцитов крови проводился на аппаратно-программном комплексе «Цито-эксперт» (АО «Ижевский мотозавод «Аксион-холдинг», г. Ижевск). Установка состоит из исполнительного блока, компьютера и USB-видеокамеры, которая позволяет регистрировать и оценивать параметры движения клеток под действием

знакопеременного электрического поля [87]. Прибор для изучения электрокинетических свойств клеток включает электронный блок (прибор) и исследовательскую камеру. Электронный блок установки имеет питание от сети переменного тока 220 В. На выходе создается знакопеременное напряжение 28 В, при этом в исследовательской камере поддерживается постоянный ток 200 мкА.

Работа прибора осуществляется так, для начала необходимо включить термостатное устройство, которое поддерживает в камере постоянную температуру 36-37°C. Далее в камеру необходимо поместить исследуемые клетки в растворе и включить блок питания. В камере создаются знакопеременные, разновекторные и симметричные поля. Блок коммутации определяет очередность включения пары электродов. Смена знаков в каждой паре электродов происходит автоматически с частотой 0,3-1,0 Гц. Смена симметричных пар электродов происходит в одном направлении.

Принцип исследования электрокинетических параметров эритроцитов заключается в том, что заряженные частицы перемещаются в электрическом поле. Метод микроэлектрофореза (МЭФ) позволяет исследовать переживающие клетки. Кроме того, метод многовекторного МЭФ, когда создается переменное электрическое поле, по сравнению с обычным МЭФ (когда клетка движется от анода к катоду в постоянном электрическом поле) имеет ряд преимуществ:

- исключаются погрешности, связанные с торможением клеток при их перемещении от анода к катоду;
- реакции клеток на действие электрических полей, учитывая взаимосвязь биоэлектрических реакций клеток с их цитоскелетом, уровнем проницаемости анализируются всесторонне;
- позволяет изучать различные типы клеток, в связи с чем расширяются возможности использования методики в качестве диагностического критерия заболеваний и определения эффективности терапии;

- большое количество клеток возможно исследовать за короткий временной промежуток.

Технология клеточного МЭФ основана на измерении величины амплитуды колебания клеток в однородном переменном электрическом поле.

Колебания клеток в знакопеременном электрическом поле записываются цифровой камерой в память компьютера. Полученные видеофайлы обрабатываются специализированной автоматической программой *NTU-Recognition-Platform.exe* и составляется отчет с указанием следующих электрокинетических параметров:

- процент неподвижных клеток (ПНЭ);
- средняя амплитуды колебания эритроцитов (САКЭ).

Продолжительность одного анализа составляет 5-7 минут, включая подготовку препарата, видеозапись, ее обработку и формирование отчета.

Информативность электрофоретического анализа клеток крови с применением автоматизированного приборного комплекса «Цито-эксперт» может быть увеличена с помощью новой аналитической методики серийного анализа. Суть методики – съемка серии видеофайлов клеточного микроэлектрофореза в течение 5-7 минут с их обычной компьютерной обработкой и представление вариативности амплитуды колебаний клеток в виде графика зависимости относительной амплитуды $A_{ср.}/A_{ср.0}$ от времени. Здесь $A_{ср.}$ - средняя амплитуда колебаний клеток в переменном электрическом поле (пропорциональная среднему заряду клетки в популяции) для текущего видеофайла, $A_{ср.0}$ - она же для первого видеофайла. Такой подход позволяет обойти главное препятствие для широкого применения метода клеточного электрофореза в клинической лабораторной диагностике – индивидуальные отклонения величины эффективного клеточного заряда, которые часто затушевывают влияние патологических факторов.

Особо следует подчеркнуть, что эта методика может быть исполнена только в переменном электрическом поле, и невозможна для приборов на постоянном поле типа «Цитоферометр», «Пармаквант» (оба – Германия) или «*Zetasizer*» (Англия). При выполнении анализа напряжение на электродах рабочей камеры не выключается, длительность видеофайлов и пауз между ними задается с помощью новой компьютерной программы *NTUReport*. Использование этой программы обеспечивает видеозапись всей серии видеофайлов в автоматическом режиме. Итоговый график выдается в формате *Excel* и может быть импортирован для других приложений.

При поступлении пациента в стационар проводилось взятие крови из локтевой вены в объеме 5 мл до начала лечения. В качестве антикоагулянта использовали гепарин (10 ЕД/мл) для исключения свертывания крови в пробирке до начала исследования. В литературе описано, что гепарин увеличивает отрицательный заряд и ЭФПЭ [50], но без добавления антикоагулянтов невозможна транспортировка и исследование крови в динамике. Все образцы крови исследовались в течение трех часов с момента забора крови при комнатной температуре с соблюдением техники безопасности.

Для проведения МЭФ достаточно было 1 мл крови. Эритроциты помещали в электрофоретическую ячейку и изучали под микроскопом в течение 15 секунд при двадцатикратном увеличении.

2.3. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программ «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc., USA, 2006), SPSS-17. При нормальном распределении определяли показатели средней величины (M) и стандартного отклонения (SD, t-критерия Стьюдента. Для выявления многомерных взаимосвязей изучаемых показателей был использован факторный анализ.

Методы вторичной обработки данных – это методы, с помощью которых проверяется, доказывается или опровергаются выдвинутая гипотеза. В исследовании были использованы:

- метод определения нормальности распределения с использованием показателей асимметрии и эксцесса и их стандартных ошибок;
- методы множественного дисперсионного и регрессионного анализа для выявления предикторов показателя «САКЭ до лечения».

Для оценки взаимосвязей показателей использовался параметрический коэффициент Пирсона. При помощи дискриминантного анализа были получены коэффициенты для изучаемых параметров, что позволило создать математическую модель для ИМпST. Значимость математического моделирования оценивалась при помощи показателей чувствительности и специфичности.

Результаты описательной статистики

Описание результатов изучения мощности исследования и определения необходимого объема выборки

Статистическая мощность означает вероятность получить «истинно положительный результат», подобрать оптимальный размер выборки и оценить

эффективность исследования. Мощность — это вероятность, с которой будет обнаружена цель исследования.

Статистическая мощность исследования прямо пропорциональна размеру выборки. Мощность критерия увеличивается по мере увеличения объема выборки.

Анализ мощности вычисляет размер выборки как функцию от ошибки первого рода и стандартного отклонения. Если планируемый объем выборки не обеспечивает приемлемую статистическую мощность (должна быть более 80%), чтобы убедительно отвергнуть нулевую гипотезу или согласиться с ней, результаты исследования не будут доказательными.

Мощность исследования определялась по показателю «ПНЭ при поступлении». Мощность при 201 испытуемом достигает 97%. Показатель мощности достигает критического порога (80%) при количестве человек – 100, что продемонстрировано на рисунке 1. Необходимый минимальный объем выборки данного исследования для количественных показателей – 100 человек. В таблице 2.9 представлены результаты исследования мощности исследования и определения необходимого объема выборки для мощности 90%.

Таблица 2.9

Результаты описательной статистики при расчете размера необходимой выборки исследования

Показатель	Значение
NullHypothesizedMean (Mu0)	0,0000
TruePopulationMean (Mu)	0,1600
Population S.D. (Sigma)	0,5600
StandardizedEffect (Es)	0,2857
Type I Error Rate (Alpha)	0,0500
PowerGoal	0,9000
Actual Power for Required N	0,9008
RequiredSampleSize (N)	173,0000

Ниже на рисунке 2.4 представлен график зависимости мощности исследования от объема выборки в данном исследовании.

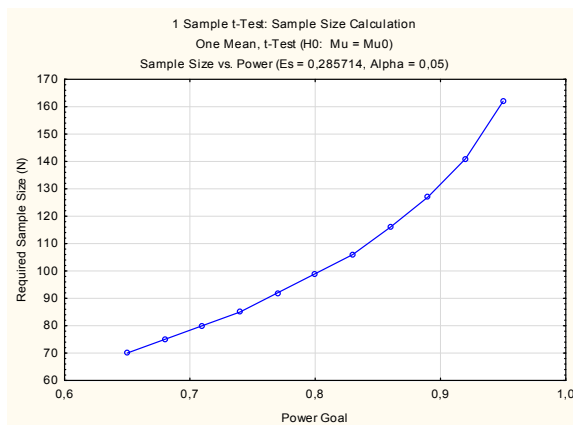


Рисунок 2.4 - Зависимость мощности исследования от объема выборки

Определение нормальности распределения

Проверка на параметричность с применением критерия Колмогорова-Смирнова показала, что данные соответствуют нормальному распределению (достоверность $<0,05$). Показатели асимметрии соответствуют необходимым критическим значениям для применения многомерных методов исследования (факторного, кластерного и дискриминантного анализов).

Оценка нормальности распределения исследуемых показателей осуществлялась на основе значений асимметрии и критерия Шапиро-Вилка, графического и статистического методов. Описательные статистики представлены в таблицах 2.10, 2.11. Асимметрия – это смещение пика кривой распределения в ту или иную сторону от средней оценки [187].

Таким образом, рассматривая статистический и графический показатель нормальности, данные соответствуют закону нормального распределения.

**Показатели асимметрии и распределений исследуемых показателей в
группе ИМбпСТ**

Показатель	Асимметрия		Тест Шапиро-Вилка	
	Статистика	стд. ошибка	статистика W	p
Возраст	-0,6023	0,2304	0,8101	0,0266
Время от начала приступа (ч.)	4,8985	0,2325	0,6399	0,0003
Стаж ИБС	2,1872	0,4405	0,6785	0,0008
ИМТ	1,6935	0,319	0,8465	0,0682
КДР	0,7729	0,2304	0,8303	0,0450
КСР	0,4018	0,2304	0,8677	0,1162
ФВ	-1,5162	0,2304	0,7474	0,0051
иVЛП	0,7021	0,2304	0,7519	0,0057
Е/е'	3,2807	0,2304	0,8619	0,1008
ПП	1,1790	0,2304	0,8096	0,0263
ПЖ	1,2218	0,2304	0,8858	0,1807
КДО	1,8972	0,2304	0,7458	0,0048
КСО	1,5969	0,2304	0,8688	0,1196
ТМЖП	-0,3329	0,2304	0,8496	0,0738
ТЗС	0,0831	0,2304	0,8428	0,0623
Макс. САД	0,0732	0,2304	0,8511	0,0766
Макс. ДАД	-0,0733	0,2304	0,7484	0,0052
Кол-во выкуриваемых сигарет	0,7815	0,2304	0,8846	0,1755
АСТ	0,3593	0,2304	0,8645	0,1075
АЛТ	0,1953	0,2304	0,8457	0,0668
Сахар крови	1,6362	0,2304	0,8449	0,0655
ОХС	-0,1537	0,2304	0,9046	0,2804
ХС ЛПВП	3,9209	0,2304	0,8813	0,1620
ХС ЛПНП	0,3301	0,2304	0,8275	0,0420
ТГ	1,8949	0,2304	0,8223	0,0366
Лейкоциты	0,1748	0,2304	0,9066	0,2926
СОЭ	2,0159	0,2304	0,8014	0,0212
Тропонин I	3,5917	0,3695	0,9276	0,0516
КФК-МВ	0,1741	0,2304	0,8138	0,0293
ТКИМ	0,5975	0,2304	0,9891	0,9948
ПНЭ после ЧКВ	1,3315	0,2304	0,7761	0,0109
ПНЭ при поступлении	1,3570	0,2325	0,7846	0,0136
САКЭ после ЧКВ	-0,0275	0,2304	0,7344	0,0036
САКЭ при поступлении	0,3472	0,2304	0,9241	0,4272
ИКН	1,3853	0,2304	0,9786	0,9569

**Показатели асимметрии и распределений исследуемых показателей в
группе ИМпСТ**

Показатель	Асимметрия		Тест Шапиро-Вилка	
	Статистика	стд. ошибка	Статистика W	p
Возраст	-0,1909	0,2673	0,9659	0,0144
время от начала приступа (ч.)	2,8167	0,2705	0,4845	0,0006
стаж ИБС	1,8515	0,6373	0,5978	0,0007
ИМТ	0,9278	0,3575	0,8692	0,0050
КДР	1,0631	0,2673	0,9370	0,1403
КСР	0,6147	0,2673	0,9294	0,0947
ФВ	-0,7293	0,2673	0,8129	0,0005
иVЛП	0,4238	0,2673	0,9443	0,2039
Е/е'	0,3680	0,2673	0,8296	0,0009
ПП	1,1489	0,2673	0,8920	0,0146
ПЖ	1,3518	0,2673	0,9440	0,2009
КДО	0,4512	0,2673	0,9032	0,0252
КСО	0,3343	0,2673	0,9295	0,0953
ТМЖП	1,3030	0,2673	0,8965	0,0182
ТЗС	1,3528	0,2673	0,7210	0,0000
макс. САД	0,2161	0,2673	0,8903	0,0135
макс. ДАД	-0,0138	0,2673	0,8121	0,0005
кол-во выкуриваемых сигарет	0,0228	0,2673	0,8110	0,0004
АСТ	2,0688	0,2673	0,7110	0,0001
АЛТ	1,7407	0,2673	0,8029	0,0003
Сахар крови	1,1559	0,2673	0,9648	0,5423
ОХС	-0,247	0,2673	0,8677	0,0047
ХС ЛПВП	1,7048	0,2673	0,5873	0,0000
ХС ЛПНП	0,9993	0,2673	0,8218	0,0006
ТГ	1,86	0,2673	0,83	0,0008
Лейкоциты	0,5988	0,2673	0,9208	0,0608
СОЭ	1,2709	0,2673	0,8612	0,0035
тропонин I	1,0293	0,3537	0,6329	0,0000
КФК-МВ	1,0646	0,2673	0,8947	0,0166
ТКИМ	0,8065	0,2673	0,8162	0,0005
ПНЭ после ЧКВ	1,8417	0,2673	0,6249	0,0000
ПНЭ при поступлении	1,8024	0,2673	0,6387	0,0000
САКЭ после ЧКВ	0,3298	0,2673	0,8477	0,0019
САКЭ при поступлении	0,7262	0,2673	0,8682	0,0049
ИКН	0,7486	0,2673	0,9405	0,1678

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ

Исследование продолжалось в течение 4-х лет, 173 человек из 175 завершили исследование. За время наблюдения во 2-й группе зафиксировано два летальных исхода вследствие кардиогенного шока и нарастающих явлений сердечной недостаточности.

Более половины пациентов оказались курящими (58,4 %) и выкуривали более 20 сигарет в день в течение более 10 лет, 14 человек (8 %) злоупотребляли алкоголем. В первой группе – курьшики 48 человек (58,5 %), во 2-й группе - 53 человек (58,2 %). Таким образом, по наличию фактора курения обе группы существенно не различаются.

В группе больных с ИМпST преобладала передняя локализация ИМ – 58,2% (54 чел.). У больных без подъема сегмента ST частота встречаемости переднего ИМ – 39 % (32 чел.). Нижняя локализация ИМ встречалась реже у больных ИМпST и составила 34 % (31 чел.), в отличие от пациентов ИМбпST – 51,2 % (42 чел.). В группе ИМпST пациентов с СД в 2 раза больше (40,7% vs 18,2%), рисунок 3.1.

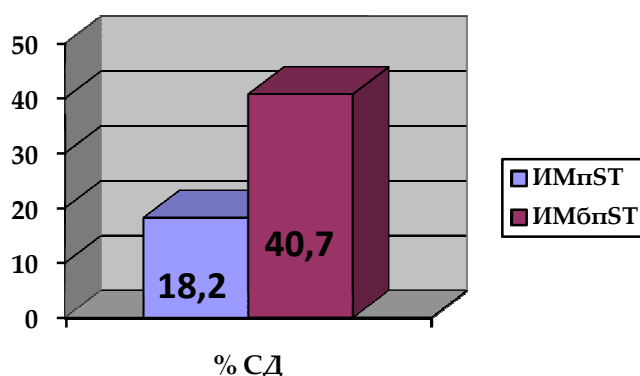


Рисунок 3.1 - Доля пациентов с СД в группах

Частота встречаемости АГ 1-й группе составила 81,8 %, во 2-й группе 92,3 %. Максимальное систолическое АД (макс. САД) по данным анамнеза в группе ИМбпСТ составило $154,4 \pm 8,5$ мм рт ст, у пациентов в группе ИМпСТ $162,1 \pm 9,8$ мм рт ст ($t=-2,114$, $p=0,036$). По уровню максимального диастолического АД по данным анамнеза достоверных различий по группам не выявлено: в группе ИМбпСТ составило $93,6 \pm 4$ мм рт ст, в группе ИМпСТ $95,7 \pm 4,5$ мм рт ст ($t=-1,196$, $p=0,233$).

Время от начала ангинозных болей до госпитализации в стационар составило: от 1 часа до 3 часов - у 35 больных (ИМбпСТ – 24 чел., ИМпСТ – 11 чел.), от 3 часов до 6 часов - у 34 больных (ИМбпСТ – 20 чел., ИМпСТ – 14 чел.), от 6 часов до 12 часов - у 62 больных (ИМбпСТ – 38 чел., ИМпСТ – 24 чел.), от 12 часов до 24 часов - у 42 больных (все ИМпСТ).

Для оценки влияния на уровень тропонина I в крови времени от начала ангинозного приступа до оказания помощи и глубины некроза миокарда был проведен дисперсионный двухфакторный анализ. При трансмуральном (QS) ИМ зафиксированы более высокие цифры тропонина I. Выявлено, что на уровень тропонина I влияют как глубина некроза миокарда и время от начала ангинозного приступа до оказания помощи по отдельности, так и совокупность данных факторов, $p < 0,000$ (рисунок 3.2).

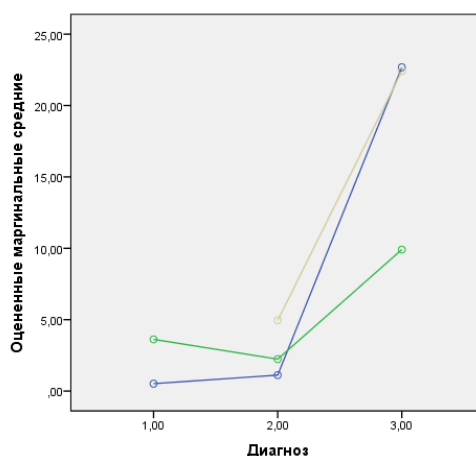


Рисунок 3.2 - Оцениваемые маргинальные средние для тропонина I

Примечание: синий – от 1 до 6, зеленый от 6 до 12 ч., желтый от 12 до 24 ч.

Критерии межгрупповых эффектов (зависимая переменная: тропонин I)

Источник	Сумма квадратов типа III	Ст.св.	Средний квадрат	F	Значимость
Скорректированная модель	4575,128a	7	653,590	59,910	0,000
Свободный член	4146,306	1	4146,306	380,066	0,000
Диагноз	2438,802	2	1219,401	111,775	0,000
Время	310,750	2	155,375	14,242	0,000
Диагноз * время	504,648	3	168,216	15,419	0,000
Ошибка	927,302	85	10,909		
Всего	7591,632	93			
Скорректированный итог	5502,430	92			

a. R-квадрат = 0,831 (скорректированный R-квадрат = 0,818)

Среди сопутствующих заболеваний АГ наблюдалась у 151 больного (87,3%), СД 2 типа – у 52 больных (30%), ожирение (ИМТ>30 кг/м²) – у 108больных (62,4%). Среди осложнений во 2-й группе аневризма ЛЖ была у 14 больных (17%), кардиогенный шок у 2 больных (2,4%) в отличие от 1-й группы.

Все пациенты были разделены на 4 группы по стажу предшествующей ИБС: 1 – до 1 мес., 2 – до 3х лет, 3- 4-9 лет, 4- 10 лет и более. Распределение пациентов по группам представлено на рисунке 3.2, 3.3.

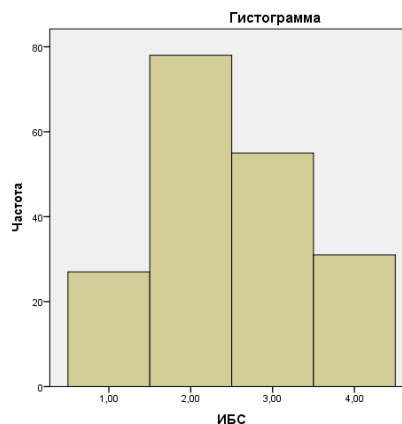


Рисунок 3.2 - Распределение пациентов по стажу ИБС

Примечание: 1 – до 1 мес., 2 – до 3х лет, 3- 4-9 лет, 4- 10 лет и более

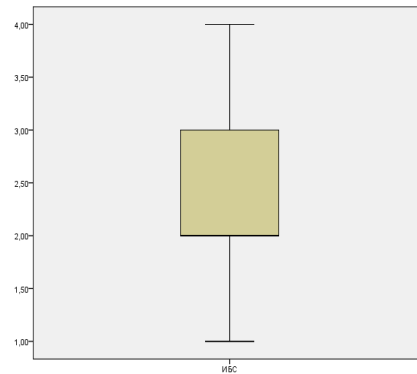
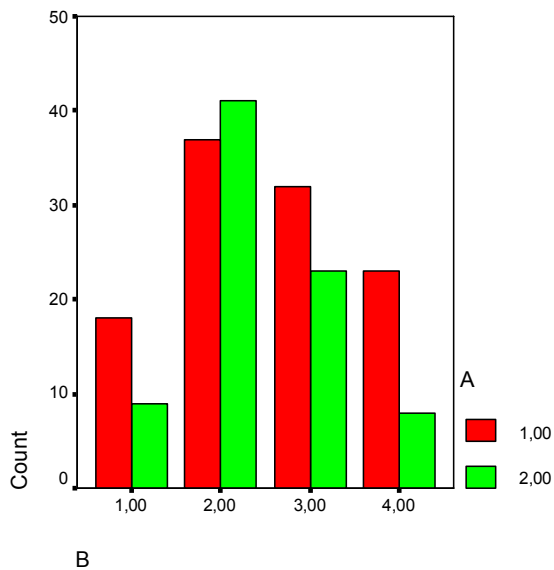


Рисунок 3.3 - Размах значений стажа ИБС у исследуемых больных

По стажу ИБС в исследуемых группах наблюдались различия (данные представлены на рисунке 3.4).



ИБС	ИМбпСТ n=82	ИМпСТ n=91
1- до 1 мес.	15,9 % (13)	11 % (10)
2- до 3 лет	34,1 % (28)	50,6 % (46)
3- 4-9 лет	29,3 % (24)	28,4 % (26)
4- 10 лет и более	20,7 % (17)	10 % (9)

Рисунок 3.4 - Стаж ИБС в группах ИМбпСТ и ИМпСТ

Примечание: красный – ИМбпСТ, зеленый - ИМпСТ

Лабораторные показатели крови в группах

В группе больных ИМпСТ наблюдались достоверно более высокие показатели трансаминаз (АСТ и АЛТ на 32% и 34% выше соответственно), лейкоцитоз на 14% выше, СОЭ на 30% выше, КФК-МВ на 83% выше и тропонин I на 91% по сравнению с группой ИМбпСТ, что говорит о более выраженном резорбционно-некротическом синдроме у пациентов этой группы. Также у

пациентов были достоверно более высокие показатели ТГ на 54 %, и более низкие ХС ЛПВП на 11%. Полученные данные свидетельствует о более значимой дислипидемии у пациентов с ИМпСТ. Уровень глюкозы на 15% выше у пациентов ИМпСТ (таблица 3.2).

Таблица 3.2

Лабораторные показатели крови в сравниваемых группах

	ИМбпСТ M±SD	ИМпСТ M±SD	Достоверность различий	
			<i>T</i>	<i>P</i>
АЛТ, ЕД/л	58,47±7,4	88,71±10,3	-12,48	0,0000
АСТ, ЕД/л	62,94±7,6	92,63±8,6	-13,26	0,0000
глюкоза, ммоль/л	6,60±1,7	7,79±0,6	-6,79	0,0000
ОХС, ммоль/л	6,61±0,4	6,83±0,9	-0,29	0,770
ТГ, ммоль/л	2,1±0,4	4,6±0,7	-4,19	0,0000
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,05	0,98±0,1	2,37	0,02
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,72±0,3	4,74±0,4	-2,21	0,051
СОЭ, мм/ч	10,44 ±1,3	15,11±4,2	-2,87	0,0000
тропонин I, нг/дл	1,46±0,04	7,18±1,3	3,96	0,0000
КФК-МВ, ЕД/л	29,55±1,6	170,76±43,3	-10,369	0,0000
Лейкоциты*10 ⁹ /л	9,91±1,0	11,52±3,7	-5,66	0,0000

Примечания: p — значение достоверности различий среди групп, определенное согласно критериям Стьюдента. Жирным шрифтом выделены показатели, максимально отличающиеся от нормативных значений

У пациентов ИМ с зубцом QS по сравнению с ИМ с зубцом Q достоверно более высокие цифры АЛТ (на 48% выше), АСТ (на 29% выше), КФК-МВ (на 59% выше), тропонин I (на 80% выше), глюкозы (на 16,6% выше), лейкоцитов (на 11% выше), СОЭ (на 46% выше). По содержанию ОХС у пациентов ИМ с зубцом

Q и QS достоверных различий не выявлено, однако у пациентов ИМ с зубцом QS наблюдалась более выраженная дислипидемия (ХС ЛПНП превышали на 20%, ТГ на 40%, а ХС ЛПВП были на 22% ниже) (таблица 3.3).

Таблица 3.3

Лабораторные показатели крови у пациентов с ИМпST (по подгруппам)

	ИМ с зубцом Q M±SD	ИМ с зубцом QS M±SD	Достоверность различий	
			<i>T</i>	<i>P</i>
АЛТ, ЕД/л	77,32±7,2	114,56±6,3	-6,803	0,0000
АСТ, ЕД/л	82,39±6,1	115,68±8,2	-6,531	0,0000
глюкоза, ммоль/л	7,34±0,16	8,8±0,46	-3,829	0,0003
ОХС, ммоль/л	6,92±0,6	6,49±0,6	0,992	0,324
ТГ, ммоль/л	2,08±0,4	3,49±0,5	-7,22	0,0000
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,06	0,8±0,05	-13,46	0,0000
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,84±0,5	6,04±0,6	-13,229	0,0000
тропонин I, нг/дл	2,12±0,3	15,5 ±0,8	-8,83	0,0000
СОЭ, мм/ч	12,64 ±2,2	23,56 ±3,5	-4,415	0,0000
КФК-МВ, ЕД/л	116,29±33,7	282,06±31,18	-5,665	0,0000
Лейкоциты*10 ⁹ /л	10,65±0,8	12,38±1,1	-2,369	0,020

Параметры ЭХО-КГ в группах

По данным эхокардиографии у пациентов с ИМпST показатели индекса объема левого предсердия на 6% выше, чем в группе ИМбпST, показатели объема ЛЖ в систолу (КСО 60,0±8,6 vs 55,91±5,3) и в диастолу (КДО 152,3±12,96 vs 146,81±8,5), выполненные по формуле в группе ИМпST превышали показатели в группе ИМбпST, также во 2-й группе наблюдалась достоверно более низкая ФВ (47,4±3,1 vs 52,03±2,3). По размерам правых и левых камер сердца, а также по

ТМЖП и ТЗС в группах достоверных различий не отмечено (таблица 3.4). Также группы достоверно различались по индексу сократимости: в группе ИМбпСТ он составил $1,078 \pm 0,09$ vs $1,31 \pm 0,25$ при ИМпСТ ($t = -8,08$; $p = 0,0000$).

Таблица 3.4

Показатели ЭХО-КГ в сравниваемых группах

	ИМбпСТ M±SD	ИМпСТ M±SD	Достоверность различий	
			<i>t</i>	<i>P</i>
иVЛП, мл/м²	38,94±1,4	41,47±1,4	-5,206	0,0000
E/e'	9,46±0,4	14,58±0,4	-14,082	0,0000
ПП, мм	38,81±0,7	39,49±0,4	-1,741	0,083
ПЖ, мм	37,66±0,8	37,80±1,0	-1,089	0,278
КДР, мм	54,78±2,5	56,36±2,5	-0,97	0,333
КСР, мм	38,75±1,8	40,54±2,3	-1,628	0,105
КДО, мл	146,81±8,5	152,3±12,96	-2,400	0,027
КСО, мл	55,91±5,3	60,0±8,6	-2,11	0,036
ТМЖП, мм	9,26±0,6	9,74±0,6	-0,830	0,408
ТЗС, мм	9,44±0,3	9,83±0,3	-1,197	0,233
ФВ, %	52,03±2,3	47,4±3,1	5,890	0,0000

Примечания: *p* — значение достоверности различий среди групп, определенное согласно критериям Стьюдента. Жирным шрифтом выделены показатели, максимально отличающиеся от нормативных значений

У пациентов с ИМ с зубцом QS на 28% достоверно более низкие показатели диастолической функции левого желудочка (E/e'), размеры ПП больше на 4,5%, размеры ПЖ больше на 5,4%, размер ЛЖ в систолу (КСР) больше на 14%, объемные показатели левого желудочка в систолу (КСО) на 21% и в диастолу

(КДО) на 5% больше по сравнению с ИМ с зубцом Q. Кроме того, у пациентов ИМ с зубцом Q показатели ФВ на 18% выше ($50,0 \pm 2,1$ vs $41,52 \pm 2,4$) по сравнению с пациентами ИМ с зубцом QS. По ТМЖП и ТЗС ЛЖ группы достоверно не различались (табл. 3.5).

Таблица. 3.5

Показатели ЭХО-КГ у пациентов ИМпST по подгруппам

	ИМ с зубцом Q M±SD	ИМ с зубцом QS M±SD	Достоверность различий	
			T	P
иVЛП, мл/м ²	41,39±1,3	41,64±1,8	-0,294	0,770
E/e'	13,02±1,0	18,09±0,6	3,937	0,000
ПП, мм	38,93±1,1	40,76±1,5	-2,451	0,016
ПЖ, мм	37,14±0,8	39,28±1,1	-3,074	0,003
КДР, мм	55,21±2,2	58,92±1,9	-1,830	0,071
КСР, мм	38,61±2,0	44,88±2,5	-4,722	0,0000
КДО, мл	148,86±8,2	156,48±12,6	-3,049	0,003
КСО, мл	59,29±5,6	75,16±5,1	-3,495	0,001
ТМЖП, мм	9,73±0,6	9,76±0,2	-0,107	0,915
ТЗС, мм	9,83±0,3	9,84±0,18	-0,057	0,954
ФВ, %	50,0±2,1	41,52±2,4	7,164	0,0000

Примечания: p — значение достоверности различий среди групп, определенное согласно критериям Стьюдента. Жирным шрифтом выделены показатели, максимально отличающиеся от нормативных значений

Исследование ТКИМ в группах

ТКИМ у пациентов 1 группы (ИМбпST) и пациентов 2 группы (ИМпST) достоверно не различались ($1,42 \pm 0,15$ vs $1,36 \pm 0,13$, $t=1,233$, $p=0,219$), однако у пациентов ИМпST наблюдалась тенденция к увеличению ТКИМ (рисунок 3.5).

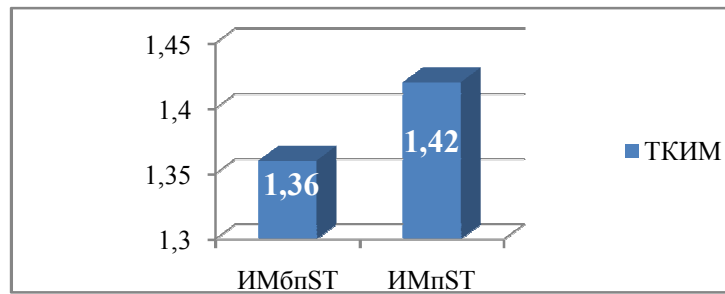


Рисунок 3.5 - ТКИМ у пациентов ИМ

Выявлено, что ТКИМ у пациентов ИМ с зубцом QS больше на 11,4%, чем у пациентов ИМ с зубцом Q ($1,47 \pm 0,2$ vs $1,32 \pm 0,1$; $t = -2,26$; $p = 0,027$), что свидетельствует о мультифокальном атеросклеротическом процессе у пациентов этой группы (рисунок 3.6).

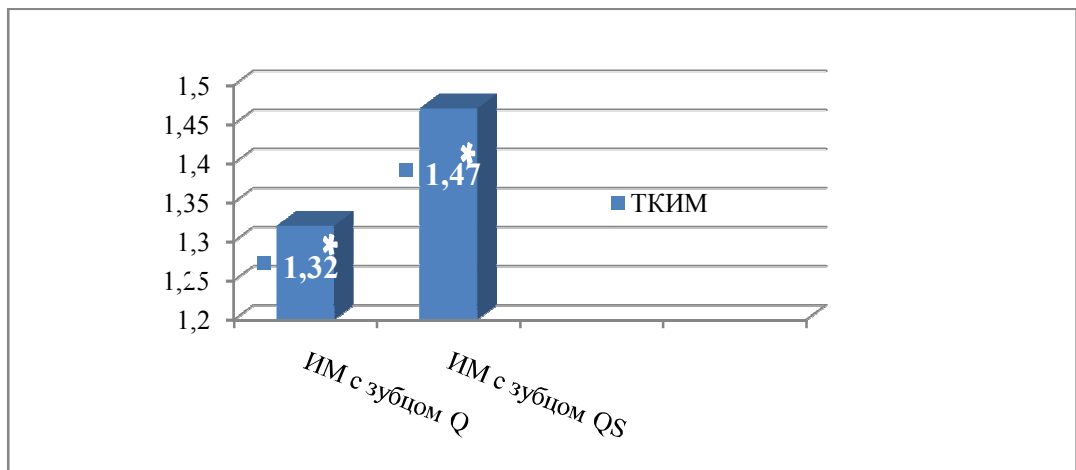


Рисунок 3.6 - ТКИМ у пациентов ИМпST

Примечание: * - $p < 0,05$

Показатель ИКН по данным КАГ

ИКН, характеризующий степень коронарной недостаточности, отразил достоверность её различий и составил соответственно в ИМпST, ИМбпST группах: $716,28 \pm 40,60$; $441,12 \pm 38,61$ ($t = -6,81$, $p = 0,0000$), рисунок 3.6.

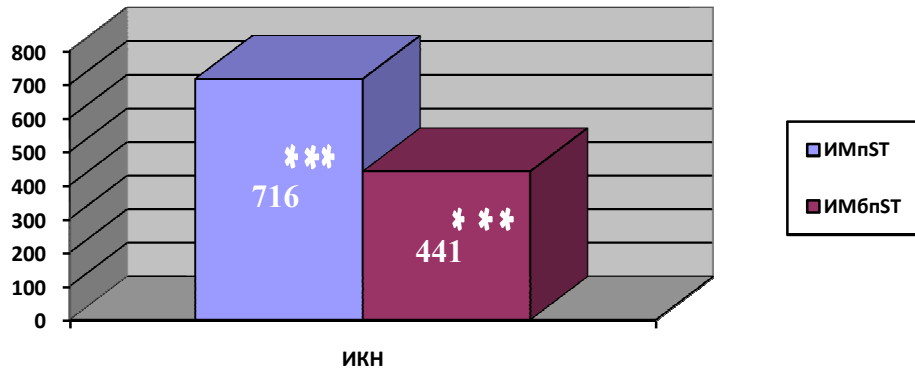


Рисунок 3.6 - Значения ИКН в группах

Примечание: ***- $p < 0,001$

У пациентов ИМ с зубцом Q и ИМ с зубцом QS ИКН составил $562,32 \pm 37,21$ vs $1029,77 \pm 69,04$ ($t = -6,28$, $p = 0,0000$). С увеличением ишемического повреждения миокарда выявлено достоверное увеличение ИКН, рисунок 3.7.

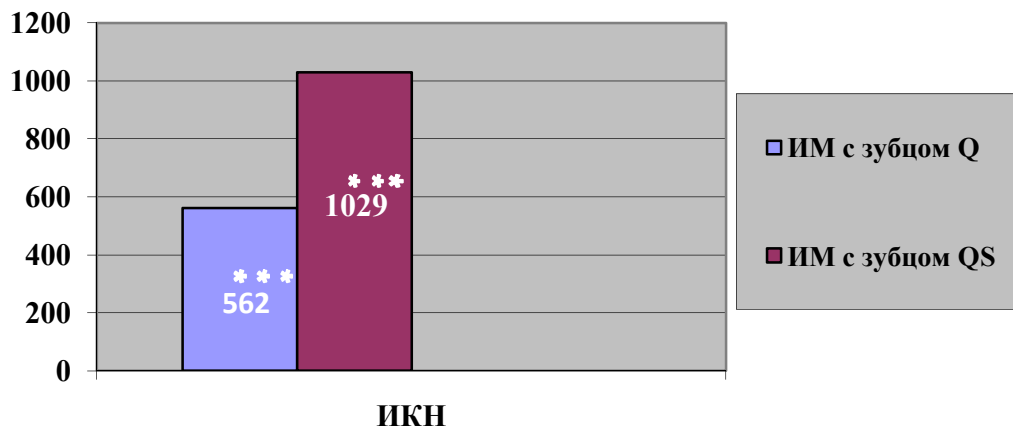


Рисунок 3.7 - Значения ИКН в подгруппах

Примечание: *** - $p < 0,001$

3.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ

Средняя амплитуда колебания эритроцитов (САКЭ) в контрольной группе составила $20,9 \pm 0,059$ мкм, процент неподвижных эритроцитов (ПНЭ) $4,5 \pm 0,034$ мкм. Выявлены статистически значимые различия между пациентами с ИМ по сравнению с контрольной группой по показателям: «САКЭ» (1 группа - $t=98,3$, $p < 0,001$; 2 группа $t=88,6$, $p < 0,001$), «ПНЭ» (1 группа $t=-3,24$, $p=0,001$; 2 группа $t=-2,68$, $p=0,009$). Пациенты с ИМ вне зависимости от варианта имели более низкие показатели САКЭ и больший ПНЭ. Достоверных различий между группами по электрокинетическим показателям эритроцитов выявлено не было, однако в группе ИМпST выявлена тенденция к более низким показателям САКЭ и больший ПНЭ по сравнению с пациентами в группе ИМбпST (таблица 3.6).

Таблица 3.6

САКЭ и ПНЭ при ИМ и в контрольной группе

Показатель	M±SD			Достоверность различий
	Контрольная группа	ИМбпST (1)	ИМпST (2)	
САКЭ, мкм	$20,9 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,1$	$1,75 \pm 0,2$	$p_{к-1} < 0,001$ $p_{к-2} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,341$
ПНЭ, %	$4,5 \pm 0,3$	$15,4 \pm 1,3$	$13,51 \pm 1,6$	$p_{к-1} = 0,001$ $p_{к-2} = 0,009$ $p_{1-2} = 0,339$

Примечание: p — значение достоверности различий среди групп, определенное согласно критериям Стьюдента

При анализе показателей МЭФ выявлена тенденция к увеличению ПНЭ и снижению САКЭ с увеличением тяжести заболевания. Было выявлено, что у пациентов с ИМ (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST) после успешной реваскуляризации путем ЧКВ САКЭ увеличивается, а ПНЭ снижается ($p < 0,001$) (таблица 3.7, рисунки 3.10, 3.11).

Таблица 3.7

Электрокинетические показатели эритроцитов у больных ИМ до и после ЧКВ

Показатель	ИМбпST M±SD		ИМпST M±SD		Достоверность различий	
	при поступлении	после ЧКВ	при поступлении	после ЧКВ	t	p
ПНЭ, %	13,51±1,6*	9,60±1,4**	15,6±1,5*	11,3±1,1**	*0,955 **1,169	*0,341 **0,244
САКЭ, мкм	1,83±0,3*	4,4±0,6**	1,75±0,2*	3,97±0,3**	*0,957 **1,011	*0,339 **0,313

Примечание: p — значение достоверности различий среди групп, определенное согласно критериям Стьюдента

У пациентов ИМпST выявлены внутригрупповые достоверные различия между пациентами ИМ с зубцом Q и QS по электрокинетическим свойствам эритроцитов до и после ревазуляризации миокарда. Выявлено, что с увеличением зоны некроза и тяжести заболевания достоверно увеличивался ПНЭ, отмечена тенденция к снижению САКЭ (таблица 3.8).

Таблица 3.8

Электрокинетические показатели эритроцитов у больных ИМпST в подгруппах

Показатели	ИМ с зубцом Q M±SD		ИМ с зубцом QS M±SD		Достоверность различий	
	при поступлении	после ЧКВ	при поступлении	после ЧКВ	T	P
ПНЭ, %	9,6±1,2*	6,34±1,1**	22,04±4,1*	16,92±3,7**	*-3,748 **-3,623	*0,000338 **0,00051
САКЭ, мкм	1,9±0,1*	3,4±0,3**	1,8±0,2*	5,1±0,5**	*-1,630 **-3,129	*0,107 **0,002

Примечание: p — значение достоверности различий среди групп, определенное согласно критериям Стьюдента.

Выявлена взаимосвязь между САКЭ, ПНЭ после лечения и кровотоком по ТИМІ (таблица 3.9).

Таблица 3.9

Корреляции между кровотоком по ТИМІ и электрокинетическими параметрами эритроцитов

		САКЭ после лечения	ТИМІ	ПНЭ после лечения
САКЭ после ЧКВ	корреляция Пирсона	1	-0,328**	0,032
	знач. (двухсторонняя)		0,003	0,776
	N	91	91	91
ТИМІ	корреляция Пирсона	-0,328**	1	0,416**
	знач. (двухсторонняя)	0,003		0,000
	N	91	91	91
ПНЭ после ЧКВ	корреляция Пирсона	0,032	0,416**	1
	знач. (двухсторонняя)	0,776	0,000	
	N	91	91	91

Примечание: **. Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Во всех исследуемых группах вне зависимости от варианта ИМ после ЧКВ и получаемой терапии электрокинетические параметры эритроцитов достоверно улучшались, причем максимальный ответ на терапию зарегистрирован у пациентов ИМ с зубцом QS ($1,8 \pm 0,2$ vs $5,1 \pm 0,5$). При ИМбпST САКЭ увеличилась в 2,4 раза ($1,8 \pm 0,3$ vs $4,4 \pm 0,6$), ИМ с зубцом Q в 1,8 раза ($1,9 \pm 0,2$ vs $3,4 \pm 0,3$) (рисунок 3.10).

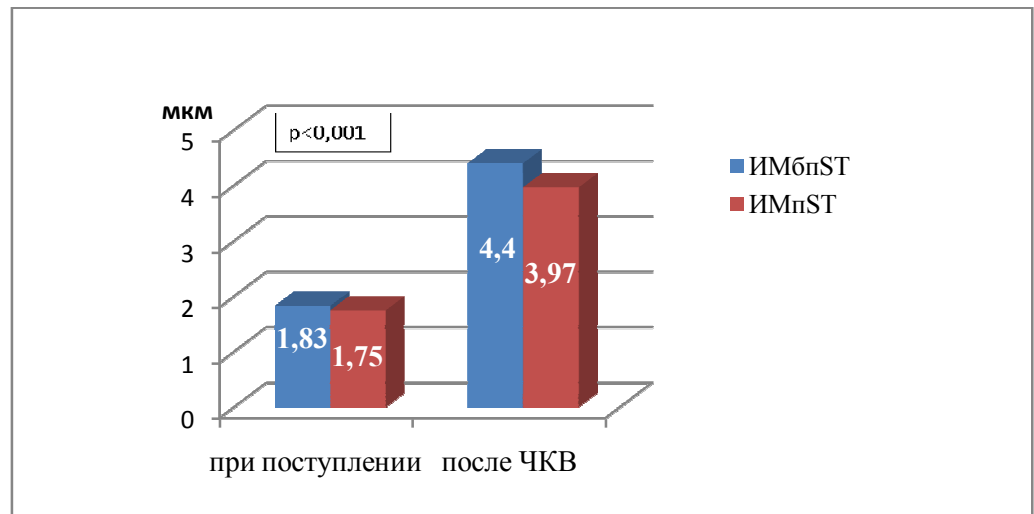


Рисунок 3.10 – Средняя амплитуда колебания эритроцитов у больных ИМ при поступлении и после ЧКВ

ПНЭ у пациентов ИМ с зубцом QS достоверно в 2,3 раза был выше, чем у пациентов ИМ с зубцом Q. Выявлены различия по ответу на терапию: «ПНЭ» на фоне комплексной терапии с включением ЧКВ уменьшался во всех исследуемых группах: при ИМбпST в 1,4 раза ($13,5 \pm 1,3$ vs $11,3 \pm 1,1$), при ИМ с зубцом Q в 1,5 раза ($9,6 \pm 1,2$ vs $6,3 \pm 1,1$), а при ИМ с зубцом QS в 1,3 раза ($22 \pm 4,1$ vs $16,9 \pm 3,7$) (рисунок 3.11).

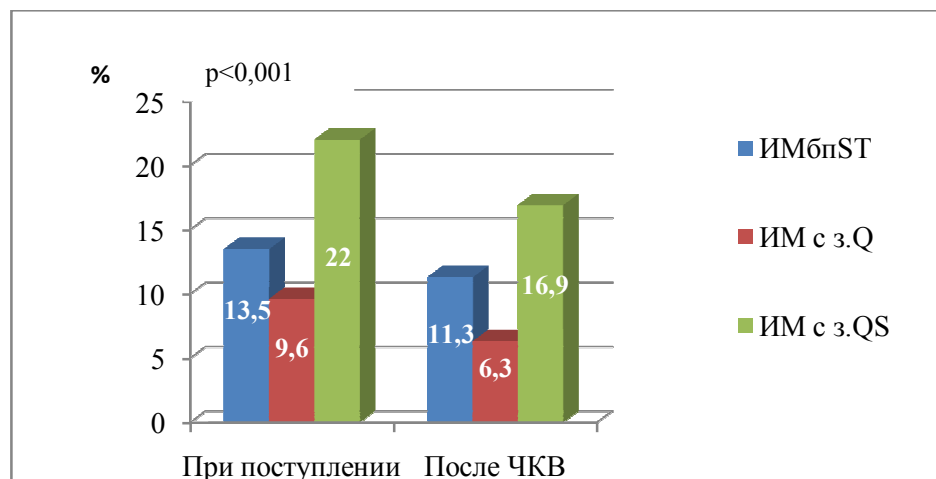


Рисунок 3.11 – Процент неподвижных эритроцитов у пациентов ИМ до и после ЧКВ

Выявление согласования показателей, представленных в дихотомических шкалах, и качественных показателей проводилось с применением критерия Хи-квадрат Пирсона, корреляция определялась с применением критерия Крамера. У пациентов ИМпСТ установлено согласование показателей глубины некроза миокарда и САКЭ после проведенного ЧКВ (приложение 1, рисунок 3.12).

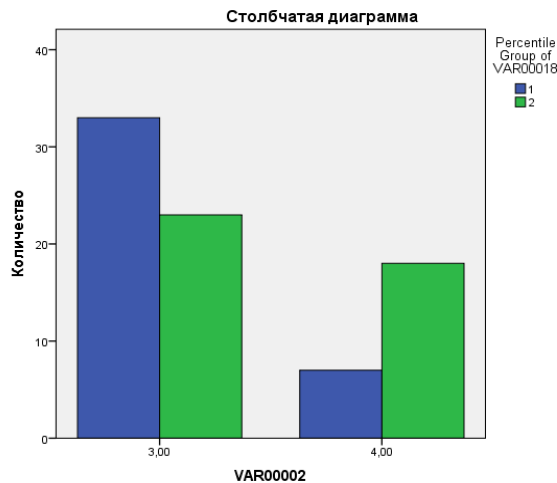


Рисунок 3.12 - Взаимосвязь глубины некроза миокарда и САКЭ после ЧКВ в группе ИМпСТ

Примечания: синим цветом обозначены низкие показатели САКЭ, зеленым цветом – высокие показатели САКЭ. 3- ИМ зубцом Q, 4- ИМ с зубцом QS

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что у пациентов с более тяжелым поражением миокарда терапия оказывает лучший эффект на САКЭ ($\chi^2=6,614$, $p=0,01$), что, вероятно, может быть связано с восстановлением кровотока в зоне некроза и в оглушенном миокарде.

Выявлена достоверная взаимосвязь между САКЭ и нарушением ритма сердца: пароксизмами фибрилляции предсердий (приложение 2, рисунок 3.13).

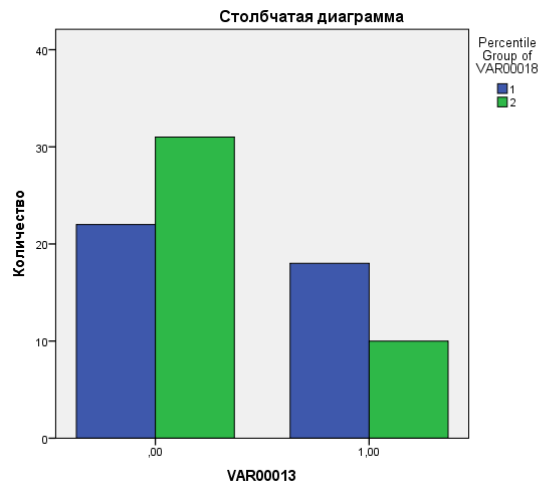


Рисунок 3.13 - Взаимосвязь пароксизмов ФП и САКЭ в группе ИМпСТ

Примечание: синим цветом обозначены низкие показатели САКЭ, зеленым цветом – высокие показатели САКЭ. 0- отсутствие ФП, 1- наличие ФП

Выявлена взаимосвязь между пароксизмами ФП и САКЭ, у пациентов с ФП более низкие показатели САКЭ ($\chi^2=3,802$, $p=0,05$).

В группе ИМпСТ отмечена взаимосвязь между САКЭ и аневризмой ЛЖ, выявлено, что у пациентов с аневризмой ЛЖ более низкие показатели САКЭ ($\chi^2=4,831$, $p=0,028$), приложение 3, рисунок 3.14. Полученные данные можно объяснить нарушением реологических свойств у пациентов с аневризмой ЛЖ и увеличением вероятности образования тромбов в полости сердца.

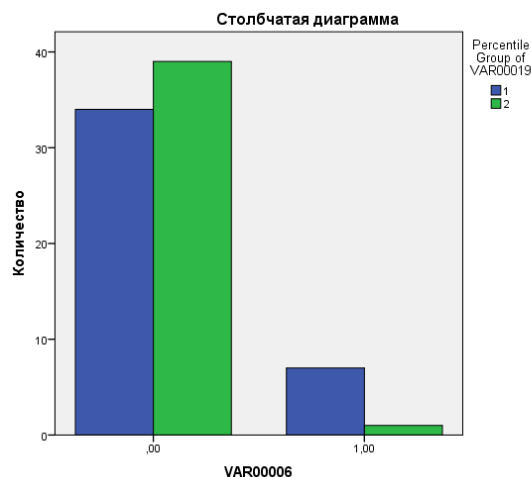


Рисунок 3.14 - Взаимосвязь пароксизмов ФП и САКЭ в группе ИМпСТ

Примечание: синим цветом обозначены низкие показатели САКЭ, зеленым цветом – высокие показатели САКЭ. 0- отсутствие аневризмы ЛЖ, 1- наличие аневризмы ЛЖ

3.3. ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭРИТРОЦИТОВ

Для исследования системы взаимосвязей показателей мы подвергли данные, полученные в ходе исследования факторному анализу методом главных компонент. Оценка пригодности данных для факторного анализа проводилась с применением критерия сферичности Бартлета. В группе ИМпСТ достоверность критерия сферичности Бартлета приемлемая ($p < 0,001$), величина меры выборочной адекватности Кайзера-Мейера-Олкина (КМО) (0,415). В группе ИМбпСТ достоверность критерия сферичности Бартлета приемлемая ($p < 0,001$), величина меры выборочной адекватности величина Кайзера-Мейера-Олкина (КМО) (0,506). Полученные результаты демонстрируют адекватность выборки и приемлемы для факторного анализа. Данные анализа представлены в приложении 1. Полученные в ходе исследования данные находятся в диапазоне асимметрии от -2 до +2, что подтверждает нормальность распределения и делает возможным применение факторного анализа.

Определение количества факторов проводилось по показателям общей дисперсии факторов (таблица 4.1, таблица 4.2) и графику собственных значений факторов «каменистой осыпи» (рисунок 4.1, рисунок 4.2). Таким образом, в группе ИМпСТ выделены три значимых фактора, процент общей дисперсии которых составляет 87,7% (таблица 4.2) при проценте переменных, входящих в каждый из трех факторов больше 5%. В группе ИМбпСТ выделены три значимых фактора, процент общей дисперсии которых составляет 88,0% (таблица 4.1) при проценте переменных, входящих в каждый из трех факторов больше 5%.

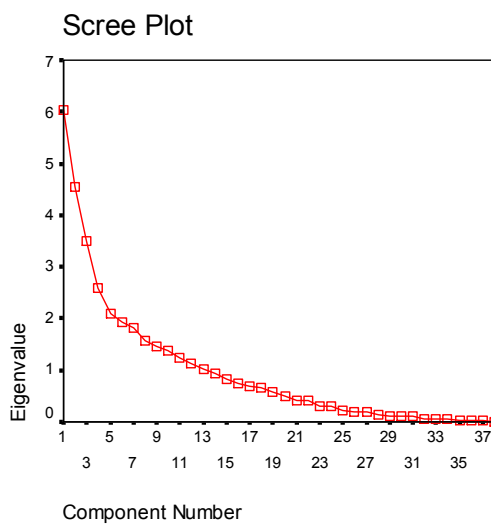


Рисунок 4.1- Собственные значения факторов в группе ИМбпСТ

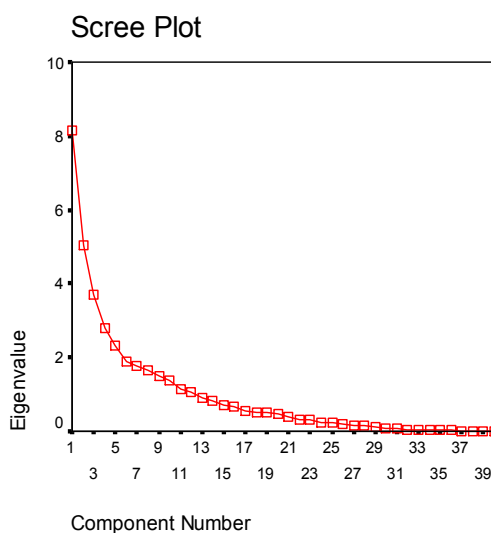


Рисунок 4.2 - Собственные значения факторов в группе ИМпСТ

Таблица 4.1

Общая дисперсия выделенных факторов в группе ИМбпСТ

Компонент	Начальные собственные значения		
	всего	% дисперсии	суммарный %
1	9,299	24,470	24,470
2	9,146	24,069	48,539
3	8,853	23,297	71,836
4	6,154	16,194	88,030

Общая дисперсия выделенных факторов в группе ИМпСТ

Компонент	Начальные собственные значения		
	всего	% дисперсии	суммарный %
1	15,865	42,880	42,880
2	11,164	30,172	73,052
3	5,400	14,595	87,647
4	2,723	7,359	95,006
5	1,195	3,229	98,235

Матрица факторных нагрузок – матрица взаимосвязей (трактуемых как коэффициенты корреляций) между переменными и факторами. Факторная нагрузка является корреляцией между фактором и каждой переменной по очереди. Фактор объясняется сильносвязанными с ним (с высокой факторной нагрузкой) переменными. Матрицы факторных нагрузок показателей исследуемых групп представлены в приложении 4.

Необходимо отметить, что анализ факторов осуществлялся с целью интерпретации систем показателей взаимосвязанных с показателями «САКЭ при поступлении» и «ПНЭ при поступлении». В нашем исследовании важно было изучить взаимосвязи показателей «САКЭ при поступлении» и «ПНЭ при поступлении», входящих во второй и третий факторы соответственно в группе ИМпСТ, в третий и четвертый факторы соответственно в группе ИМбпСТ, далее в работе именно эти параметры подвергнуты интерпретации.

4.1. Интерпретация факторного анализа в группе ИМбпСТ

«САКЭ при поступлении» (23,29% общей дисперсии) образован пятью показателями: САКЭ при поступлении(0,67), стаж гипертонии (-0,92), уровнем

ХС ЛПНП (-0,79), САКЭ после ЧКВ (0,71), количеством выкуриваемых сигарет (-0,61). Показатель «САКЭ при поступлении» обратно взаимосвязан со стажем гипертонии, уровнем ЛПНП и количеством выкуриваемых сигарет и прямо взаимосвязан с показателями: САКЭ при поступлении.

Анализ взаимосвязей САКЭ до лечения позволяет сделать вывод о том, что системообразующим показателем является стаж гипертонии (-0,92), он оказывает наибольшее влияние на данную систему показателей. Далее в соответствии со степенью влияния расположены другие показатели (таблица 4.3).

Таблица 4.3

Факторные веса показателей фактора «САКЭ до лечения» в группе ИМбпST

Показатель	Значимость	Достоверность
Стаж гипертонии	-0,92	0,0001
ХС ЛПНП	-0,72	0,002
САКЭ после ЧКВ	0,71	0,001
САКЭ при поступлении	0,67	0,001
Кол-во выкуриваемых сигарет	-0,61	0,01

«ПНЭ при поступлении» (16,19% общей дисперсии) образован семью показателями: ПНЭ при поступлении(0,60), иVЛП (0,77), ПНЭ после ЧКВ (0,64), время от начала приступа (0,87), уровнем общего ХС (0,62), возраст (0,60), длительностью ИБС (-0,81). Все показатели данного фактора (кроме длительности ИБС) прямо взаимосвязаны с показателем «ПНЭ при поступлении».

Анализ взаимосвязей ПНЭ при поступлении позволяет сделать вывод о том, что системообразующим показателем является время от начала приступа (0,87), он оказывает наибольшее влияние на данную систему показателей. Далее в соответствии со степенью влияния расположены другие показатели (таблица 4.4).

Факторные веса показателей фактора «ПНЭ» в группе ИМбпST

Показатель	Значимость	Достоверность
Время от начала приступа	0,87	0,001
Длительность ИБС	-0,81	0,001
иVЛП	0,77	0,0001
ПНЭ после ЧКВ	0,64	0,001
Уровень общего ХС	0,62	0,001
ПНЭ при поступлении	0,60	0,001
Возраст	0,60	0,001

4.2. Интерпретации факторного анализа в группе ИМпST

«САКЭ при поступлении» (42,8% общей дисперсии) образована одиннадцатью показателями: САКЭ при поступлении(-0,62), длительностью ИБС (0,87), количеством выкуриваемых сигарет (0,863), гликемией (0,815), иVЛП (-0,813), ДДЛЖ (-0,76), макс. САД (0,74), уровнем тропонина I (0,72), АСТ (0,71), ХС ЛПНП (0,58), САКЭ после ЧКВ (-0,506). Показатели ХС ЛПНП и иVЛП важны в нашем исследовании, поэтому мы подвергли их значения интерпретации несмотря на то, что они входят и в другие факторы и их интерпретация не может быть однозначной. Чем больше факторная нагрузка какой-либо переменной, тем больше вероятность того, что данная переменная определяет фактор [81]. Факторные нагрузки определяются следующим образом: 0,32 (объясняет 10% дисперсии) — слабые, 0,45 (20%) — удовлетворительные, 0,55 (30%) — хорошие, 0,63 (40% дисперсии) — очень хорошие и более 0,71 (объясняет 50% дисперсии), — превосходные.

Показатель «САКЭ при поступлении» обратно взаимосвязан с показателями второго фактора: уровнем ХС, длительностью ИБС, количеством выкуриваемых

сигарет, гликемией, макс. САД, уровнем тропонина I, АСТ, ХС ЛПНП. Прямо взаимосвязан с показателями: иVЛП, ДДЛЖ, САКЭ после ЧКВ.

Анализ взаимосвязей второго фактора позволяет сделать вывод о том, что системообразующим показателем является уровень ХС (0,94), он оказывает наибольшее влияние на данную систему показателей. Далее в соответствии со степенью влияния расположены другие показатели (таблица 4.5).

Таблица 4.5

Факторные веса показателей фактора «САКЭ при поступлении» в группе ИМпСТ

Показатель	Значимость	Достоверность
ОХС	0,942	0,0001
Длительность ИБС	0,872	0,001
Кол-во выкуриваемых сигарет	0,863	0,001
Сахар крови	0,815	0,001
иVЛП	-0,813	0,001
ДДЛЖ	-0,765	0,001
Макс. САД	0,744	0,003
Тропонин I	0,722	0,01
АСТ	0,709	0,01
САКЭ при поступлении	-0,622	0,01
ХС ЛПНП	0,582	0,03
САКЭ после ЧКВ	-0,506	0,03

«ПНЭ при поступлении» (30,17% общей дисперсии) образован тремя показателями: ПНЭ при поступлении (0,81), ПНЭ после ЧКВ (0,88), ТКИМ (0,66). Все показатели данного фактора прямо взаимосвязаны.

Анализ взаимосвязей ПНЭ при поступлении позволяет сделать вывод о том, что системообразующим показателем является ТКИМ (0,66), он оказывает наибольшее влияние на данную систему физических показателей. Далее в соответствии со степенью влияния расположены другие показатели (таблица 4.6).

Факторные веса показателей фактора «ПНЭ до лечения» в группе ИМпСТ

Показатель	Значимость	Достоверность
ПНЭ после ЧКВ	0,88	0,0001
ПНЭ при поступлении	0,81	0,001
ТКИМ	0,66	0,001

Исходя из результатов факторного анализа, мы сравнивали системы взаимосвязей показателей в группах ИМ с подъемом и без подъема ST. Данные системы взаимосвязей неодинаковы (рисунки 3-6), факторные нагрузки отличаются и по количеству и по виду. «САКЭ при поступлении» в группе ИМбпСТ формируется, прежде всего, за счет стажа гипертонии и уровня ХС ЛННП, а в группе ИМпСТ за счет уровня ХС и длительности ИБС. «ПНЭ при поступлении» в группе ИМбпСТ формируется, прежде всего, за счет времени от начала ангинозного приступа и стажа ИБС, а в группе ОКСпСТ - за счет ТКИМ. Таким образом, в изучаемых группах электрокинетические параметры эритроцитов взаимосвязаны с переменными, характеризующими атеросклеротический процесс.

По встречаемости факторных нагрузок среди всех четырех факторов дважды были выявлены иВЛП, длительность ИБС, уровень общего ХС и ХС ЛННП, количество выкуриваемых сигарет. Они встречаются в обеих группах. Показатели в сравниваемых группах разные, что свидетельствует о различных детерминантах данных процессов.

В группе ИМбпСТ обнаружено больше (шесть) реципрокных, межфакторных корреляционных зависимостей, в отличие от группы ИМпСТ (четыре). Такие данные свидетельствуют о большей зависимости и переключаемости систем взаимосвязанных показателей «САКЭ при поступлении» и «ПНЭ при поступлении» в группе ИМбпСТ.

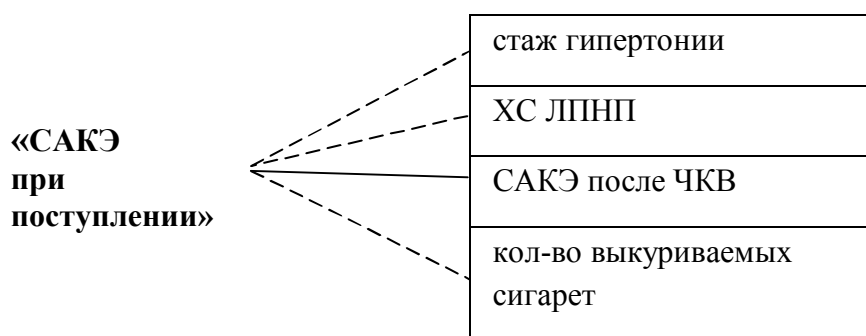


Рисунок 4.5 - Фактор «САКЭ при поступлении» в группе пациентов ИМбпST

Примечание: сплошной линией обозначены взаимосвязи показателей, имеющие прямую взаимосвязь, а пунктирной обратную взаимосвязь с показателем «САКЭ при поступлении»

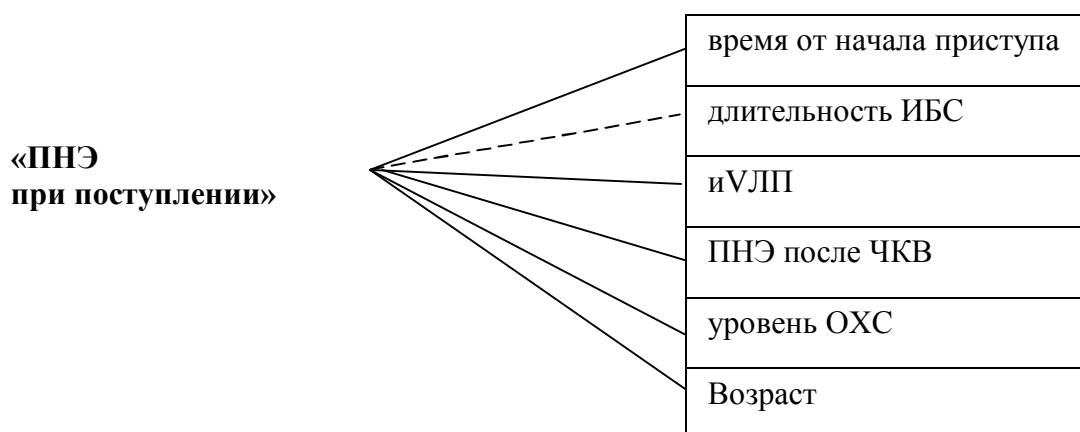


Рисунок 4.6 - Фактор «ПНЭ при поступлении» в группе пациентов ИМбпST

Примечание: сплошной линией обозначены взаимосвязи показателей, имеющие прямую взаимосвязь с показателем «ПНЭ при поступлении».

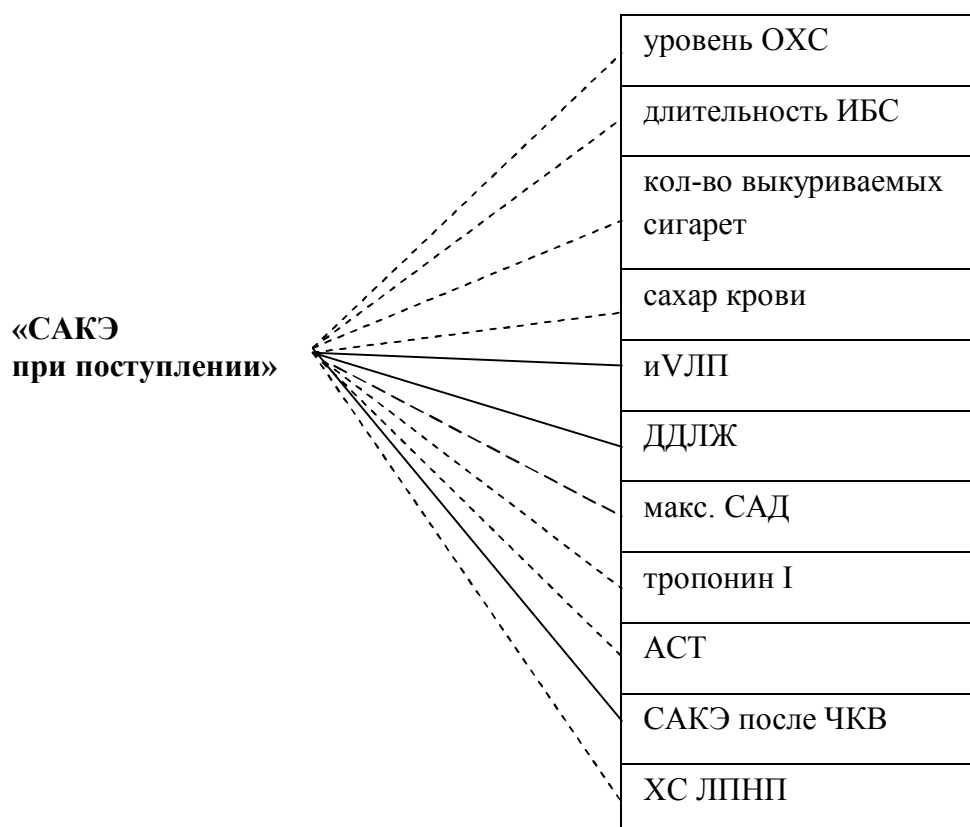


Рисунок 4.3 - Фактор «САКЭ при поступлении» в группе пациентов ИМпСТ

Примечание: сплошной линией обозначены взаимосвязи показателей, имеющие прямую взаимосвязь, а пунктирной обратную взаимосвязь с показателем «САКЭ при поступлении»

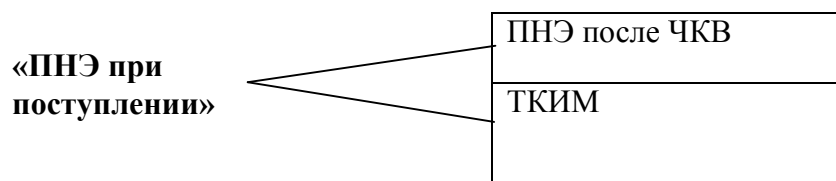


Рисунок 4.4 - Фактор «ПНЭ при поступлении» в группе пациентов ИМпСТ

Примечание: сплошной линией обозначены взаимосвязи показателей, имеющие прямую взаимосвязь с показателем «Процент неподвижных клеток при поступлении»

Таким образом, каждая группа ИМ имеет общие связи с исследуемыми факторами, что подтверждает единую этиологию и в то же время разное количество факторных связей и свой индивидуальный коррелированный набор признаков, создающий специфический для каждой группы патогенетический профиль.

3.4. ПРЕДИКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭЛЕКТРОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Методы вторичной обработки данных – это методы, с помощью которых проверяется, доказывается или опровергается выдвинутая гипотеза. В исследовании были использованы:

- метод определения нормальности распределения с использованием показателей асимметрии и эксцесса и их стандартных ошибок;
- методы множественного дисперсионного и регрессионного анализа для выявления предикторов показателя «САКЭ при поступлении».

Для оценки взаимосвязей показателей использовался параметрический коэффициент Пирсона. Корреляций высокого уровня в данной системе не выявлено. Далее был проведен множественный регрессионный анализ с методом принудительного включения предикторов.

При ИМбпСТ достоверно влияющих предикторов на САКЭ в исследуемых параметрах выявлено не было.

В группе ИМпСТ данные предикторы на 16,4% детерминируют показатель «САКЭ при поступлении» (таблица 5.1), что свидетельствует о достаточной прогностической способности модели.

Таблица 5.1

Сводка для модели «САКЭ при поступлении» (предикторы: ПНЭ при поступлении, тропонин I)

Модель	R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки
4	0,404	0,164	0,142	0,53292

Результаты дисперсионного анализа подтверждают влияние системы показателей на «САКЭ при поступлении» с высокой достоверностью ($F=7,4$

$p < 0,01$). Данные многофакторного дисперсионного анализа представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2

Данные многомерного дисперсионного анализа ANOVA

Модель	Сумма квадратов	Ст.св.	Средний квадрат	F	Значимость
Регрессия	4,220	2	2,110	7,429	0,001
Остаток	21,584	76	0,284		
Всего	25,804	78			

Примечание: предикторы- константа, ПНЭ при поступлении, тропонин I

Таблица 5.3

Результаты множественного регрессионного анализа методом принудительного включения всех независимых переменных (зависимая переменная: «САКЭ при поступлении»)

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	Значимость
	B	стандартная ошибка	бета		
Константа	1,813	0,084		21,648	0,000
ПНЭ до ЧКВ	-,013	0,004	-,335	-3,063	0,003
Тропонин I	-,027	0,009	-,340	-3,106	0,003

В данной модели лишь коэффициенты регрессии предикторов «ПНЭ при поступлении» и «тропонин I» зависимой переменной «САКЭ при поступлении» достигают статистической значимости ($p < 0,005$). Следовательно, вклад остальных предикторов в прогноз зависимой переменной «САКЭ при поступлении» имеет сомнительную ценность и результат не может быть интерпретирован. При этом 16,4% дисперсии переменной «САКЭ при поступлении» объясняется влиянием данных предикторов.

Таким образом, с учетом полученных данных, можно вывести формулу «САКЭ».

$$\text{САКЭ} = 1,8 - 0,01 \times \text{ПНЭ} - 0,03 \times \text{тропонин I}$$

При ИМпСТ в 16,4% дисперсии «САКЭ» объясняется ПНЭ и уровнем тропонина I.

В группе ИМбпСТ использовались методы множественного дисперсионного и регрессионного анализа для выявления предикторов показателя «ПНЭ».

Данные предикторы на 41,7% детерминируют показатель «ПНЭ при поступлении» (таблица 5.4), что свидетельствует о достаточной прогностической способности модели.

Таблица 5.4

Сводка для модели «ПНЭ при поступлении» (предикторы: ТКИМ, ИКН)

Модель	R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки
2	0,646	0,417	0,384	14,20595

Результаты дисперсионного анализа подтверждают влияние системы показателей на «ПНЭ при поступлении» с высокой достоверностью ($F=12,86$ $p<0,000$). Данные многомерного дисперсионного анализа представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5

Данные многомерного дисперсионного анализа ANOVA

Модель	Сумма квадратов	Ст. св.	Средний квадрат	F	Значимость
Регрессия	5191,851	3	2595,926	12,863	0,000
Остаток	7265,123	36	201,809		
Всего	12456,973	38			

Примечание: предикторы в модели - константа, ТКИМ, ИКН

Таблица 5.6

**Результаты множественного регрессионного анализа методом
принудительного включения всех независимых переменных (зависимая
переменная: «ПНЭ при поступлении»)**

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	Т	Значимость
	В	стандартная ошибка	бета		
Константа	-42,421	11,823		0,6618	0,001
ТКИМ	36,191	7,664	-0,602	-2,427	0,000
ИКН	0,018	0,009	0,271	2,113	0,041

Ниже на рисунке 5.1 представлено соответствие исследуемых переменных.

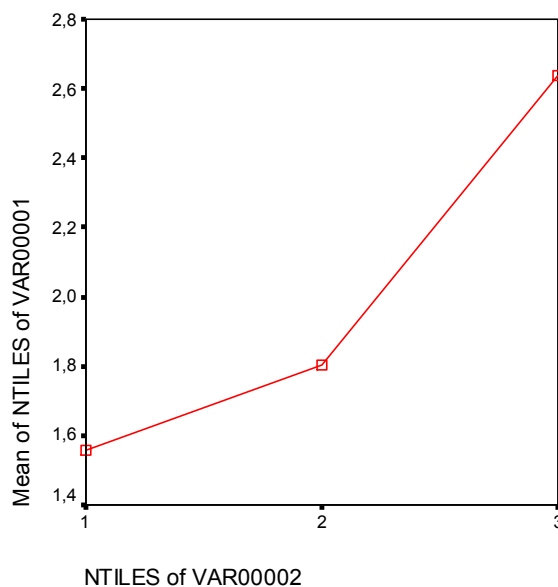


Рисунок 5.1 - Распределение показателей «ПНЭ до лечения» (1) и ТКИМ (2)

В данной модели лишь коэффициенты регрессии предикторов «ТКИМ», и «ИКН» зависимой переменной «ПНЭ при поступлении» достигают статистической значимости ($p < 0,005$). Следовательно, вклад остальных предикторов в прогноз зависимой переменной «ПНЭ при поступлении» имеет сомнительную ценность и результат не может быть интерпретирован. При этом 41,7% дисперсии переменной «ПНЭ при поступлении» объясняется влиянием данных предикторов.

Таким образом, на основании полученных данных можно вывести формулу ПНЭ у пациентов с ИМбпСТ:

$$\text{ПНЭ} = 36,2 \times \text{ТКИМ} + 0,018 \times \text{ИКН} - 42,4$$

При ИМбпСТ с высокой долей вероятности можно сказать, что ТКИМ и ИКН в 41,7% случаев детерминируют показатель ПНЭ.

В группе ИМпСТ использовались методы множественного дисперсионного и регрессионного анализа для выявления предикторов показателя «ПНЭ при поступлении».

Для оценки взаимосвязей показателей использовался параметрический коэффициент Пирсона. Корреляций высокого уровня в данной системе более не выявлено. Далее был проведен множественный регрессионный анализ с методом принудительного включения предикторов. Данные предикторы на 52,1% детерминируют показатель «ПНЭ при поступлении» (таблица 5.7), что свидетельствует о достаточной прогностической способности модели.

Таблица 5.7

Сводка для модели «ПНЭ при поступлении» (предикторы: ТКИМ, тропонин I, САКЭ, АСТ)

Модель	R	R-квадрат	Скорректированный R-квадрат	Стандартная ошибка оценки
4	0,722	0,521	0,495	10,61060

Результаты дисперсионного анализа подтверждают влияние системы показателей на «ПНЭ при поступлении» с высокой достоверностью ($F=20,144$ $p<0,000$). Данные многофакторного дисперсионного анализа представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8

Данные многомерного дисперсионного анализа ANOVA

Модель	Сумма квадратов	Ст. св.	Средний квадрат	F	Значимость
Регрессия	9071,755	4	2267,939	20,144	0,000
Остаток	8331,282	74	112,585		
Всего	17403,038	78			

Примечание: Предикторы в модели - константа, ТКИМ, тропонин I, САКЭ до лечения, АСТ

Таблица 5.9

Результаты множественного регрессионного анализа методом принудительного включения всех независимых переменных (зависимая переменная: «ПНЭ при поступлении»)

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	Т	Значимость
	В	стандартная ошибка	Бета		
Константа	-26,994	8,220		-3,284	0,002
ТКИМ	27,965	4,354	0,548	6,423	0,000
Тропонин I	0,423	0,190	0,201	2,221	0,029
САКЭ при поступлении	-5,092	2,242	-0,196	-2,271	0,026
АСТ	0,102	0,051	0,181	2,001	0,049

Ниже на рисунке 5.2. представлено соответствие исследуемых переменных.

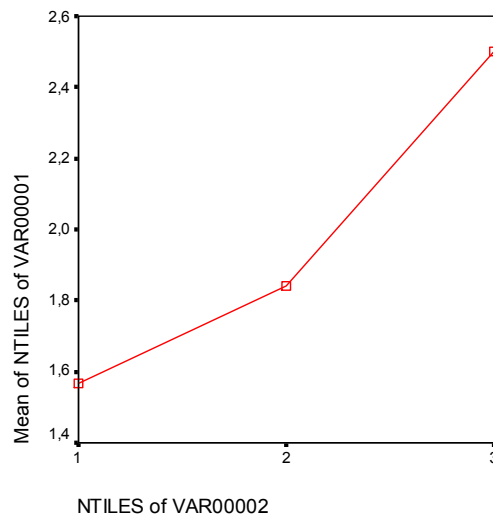


Рисунок 5.2 - Распределение показателей «ПНЭ до лечения» (1) и ТКИМ (2)

В данной модели лишь коэффициенты регрессии предикторов «ТКИМ», «Тропонин I», «САКЭ» и «АСТ» зависимой переменной «ПНЭ до лечения» достигают статистической значимости ($p < 0,005$). Следовательно, вклад остальных предикторов в прогноз зависимой переменной «ПНЭ при поступлении» имеет сомнительную ценность и результат не может быть интерпретирован. При этом 56,8% дисперсии переменной «ПНЭ при поступлении» объясняется влиянием данных предикторов.

Таким образом, на основании полученных данных можно вывести формулу ПНЭ у пациентов с ИМпСТ:

$$\text{ПНЭ} = -27 + 28 \times \text{ТКИМ} + 0,42 \times \text{тропонин I} - 5 \times \text{САКЭ} + 0,1 \times \text{АСТ}$$

При ИМпСТ в 56,8% случаев ПНЭ детерминируют ТКИМ, тропонин I, САКЭ при поступлении, АСТ.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что основной вклад как в ИМпСТ, так и ИМбпСТ вносит атеросклеротический процесс и ремоделирование сосудистой стенки, однако при ИМпСТ также оказывает влияние выраженность резорбционно-некротического синдрома, определяемая тропонином I и уровнем АСТ (рисунок 5.4,5.5).

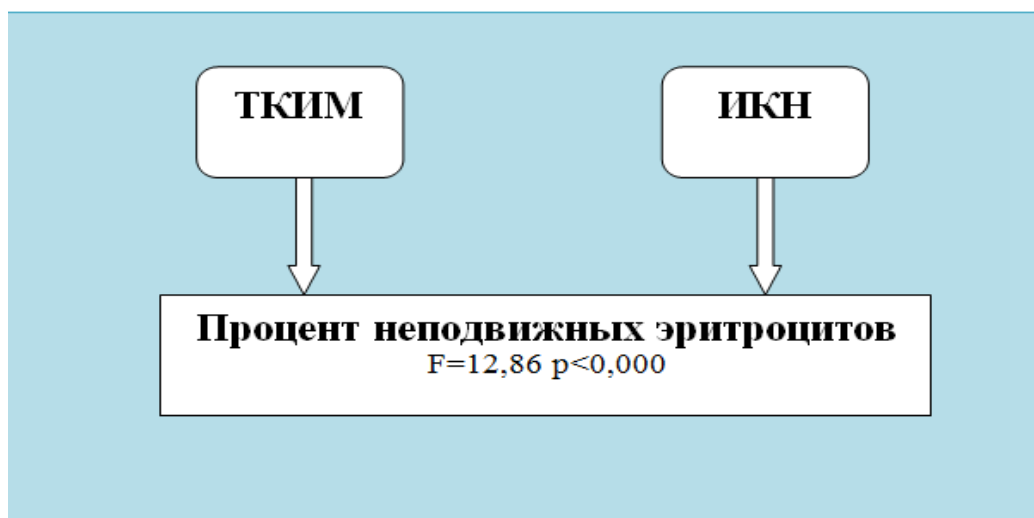


Рисунок 5.4. - Влияние предикторов на электрокинетические параметры эритроцитов у больных ИМбпСТ

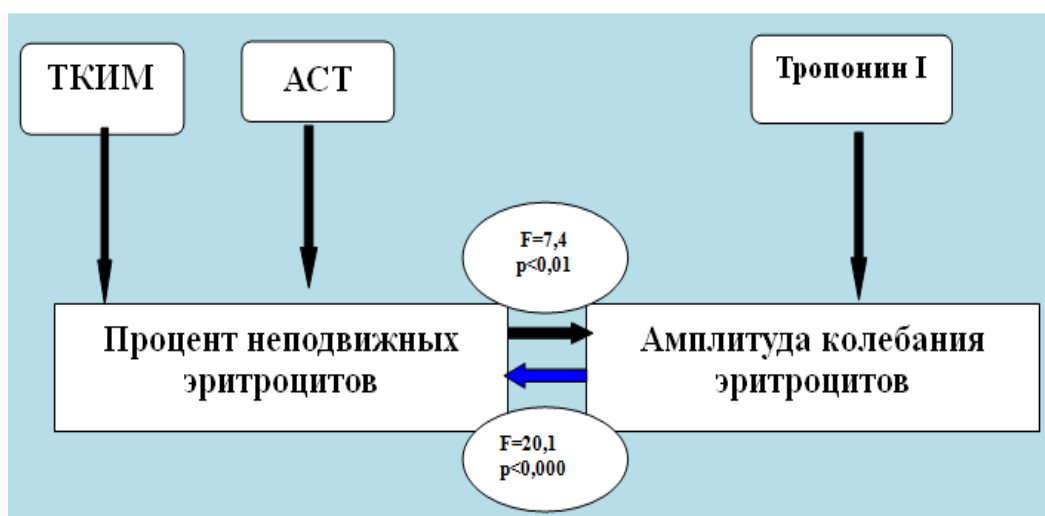


Рисунок 5.5. - Влияние предикторов на электрокинетические параметры эритроцитов у больных ИМпСТ

То, что не все показатели коррелируют с зависимой переменной, можно объяснить эффектами системного подхода. В системе одни показатели могут усиливать или уменьшать влияние других. С большинством переменных корреляции присутствуют.

3.5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЛУБИНЫ НЕКРОЗА МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Далее, в ходе исследования, результаты мы подвергли дискриминантному анализу методом Уилкса (Wilks). Основной задачей дискриминантного анализа является возможность по дискриминантным переменным для объектов определить величины классифицирующей переменной, то есть выявить типы пациентов. В нашем случае классифицирующая переменная – в группе ИМпСТ «глубина некроза миокарда».

Дискриминантный анализ позволяет разделять сравниваемые группы (в данном случае на пациентов с ИМ с зубцом Q и QS на ЭКГ) путём построения объективной межгрупповой оценки.

По степени влияния на показатель «глубина некроза миокарда» (ГНМ) была выделена дискриминантная функция, представлена в структурной матрице (таблица 6.1). В приложении 4 представлены F-критерии для каждого показателя и уровни значимости. По ним судят значимое различие переменных для двух групп. О состоятельности функции свидетельствует статистическая значимость меньшая 0,05 (таблица 6.1).

Таблица 6.1

Основные статистики канонической дискриминантной функции

Критерий для функций	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	Ст.св.	Значимость
1	0,150	77,823	4	0,000

В таблице 6.2 приведена таблица нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции. Это корреляции внутри группы между стандартизованными и дискриминирующими переменными каноническими дискриминантными функциями. Коэффициенты на относительный вклад переменных в значение дискриминантной функции с учетом влияния остальных переменных. Чем больше абсолютное значение коэффициента, тем больше относительный вклад данной переменной в значение дискриминантной функции, разделяющей группы пациентов в группе ИМпST на ИМ с зубцом Q и QS.

Таблица 6.2

Стандартизированные коэффициенты дискриминантной функции

Показатели	функция 1
ХС ЛПНП	0,932
ТГ	0,522
тропонин I	0,461
ПНЭ при поступлении	0,185

Функцию составляют показатели, представленные в таблице 6.3. По совокупности показателей данную функцию мы можем назвать ГНМ.

Другое назначение дискриминантного анализа – возможность классифицировать исследуемые объекты, а именно определять групповую принадлежность параметров. Для решения данных задач проводится построение классификационных функций, которые представляют собой уравнения, вычисляемые для каждой группы и состоящие из классификационных коэффициентов и константы.

Таблица 6.3

Коэффициенты для вычисления уравнения регрессии

Показатели	функция 1
ХС ЛПНП	0,349
ТГ	0,059
тропонин I	0,094
ПНЭ при поступлении	0,014
Константа	-4,107

Далее было получено уравнение, позволяющее классифицировать пациентов ОКСпСТ на группы ИМ с зубцом Q или зубцом QS. По имеющимся данным предсказывать наличие или отсутствие большей зоны ишемического поражения миокарда. Выбор критериев наиболее ценных для предсказания является центральной проблемой предсказания по комплексу признаков.

Было получено уравнение, позволяющее относить пациентов к группе ИМ с зубцом Q или зубцом QS.

$$\text{ГНМ} = \text{ХС ЛПНП} \times 0,35 + \text{ТГ} \times 0,059 + \text{тропонин I} \times 0,094 + \text{ПНЭ} \times 0,014 - 4,107$$

Применив в данном уравнении численные значения, можно отнести пациента к одной из групп. При получении в ходе расчетов положительного числа – прогнозируется ИМ с зубцом QS, отрицательного – с зубцом Q. Таким образом, был разработан метод, позволяющий оценивать глубину некроза миокарда по комплексу показателей.

Нестандартизованные канонические дискриминантные функции, вычисленные в групповых средних (таблица 6.4). Для каждой группы можно определить положение центроида - точки, координаты которой являются средними значениями дискриминантных переменных для данной группы. Центроид - значение функции, которое получается при подстановке в дискриминантное уравнение средних значений предикторов. Центроид можно использовать для описания различий между группами и для определения принадлежности «неизвестных» объектов к одной из групп. В таблице 5 представлены значения канонических функций для групповых центроидов.

Таблица 6.4

Функции в центроидах групп

Rank	Функция
	1
1,000	-1,814
2,000	2,988

На рисунках 6.1 и 6.2 наблюдается четкое разделение групп пациентов ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST по значениям первой дискриминантной функции.

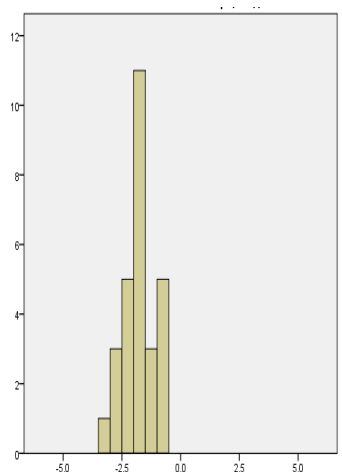


Рисунок 6.1 - Распределение на оси дискриминантной функции пациентов ИМ с зубцом Q

В таблице 6.5 представлены результаты двух пациентов.

Значения показателей пациентов, подлежащих прогнозу ОКСпST

	Пациент 1	Пациент 2
ХС ЛПНП	4,7	6,6
ТГ	2,8	3,8
тропонин I	1,7	22,1
ПНЭ при поступлении	18	63

В результате вычислений, согласно полученной формуле, были получены следующие значения: первый пациент -1,9, второй 1,38. Видно, что по отрицательному значению полученного результата первый пациент относится к группе «ИМ с зубцом Q», а второй с подъемом «ИМ с зубцом QS». Идентификация пациентов выполнена однозначно.

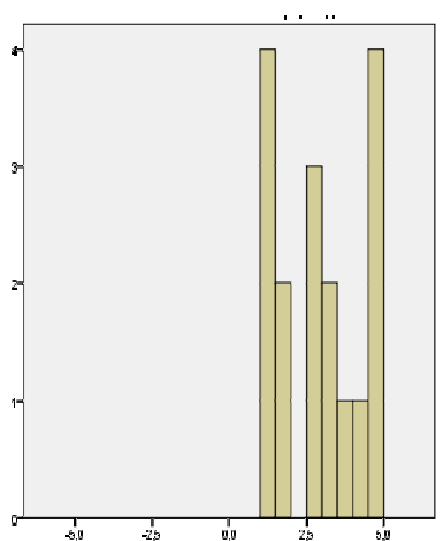


Рисунок 6.2 - Распределение на оси дискриминантной функции пациентов ИМ с зубцом QS

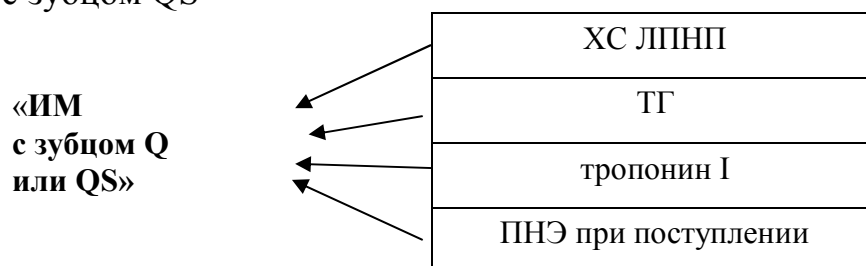


Рисунок 6.3 - Модель, выявленная на основе влияния показателей на зависимую переменную «глубина некроза миокарда»

Примечание: сплошной линией обозначены взаимосвязи показателей, имеющие прямое влияние

Расчет мощности статистических критериев. Одна из задач исследования – исследование влияния в системе показателей. Для ее решения применяются критерий Фишера. В таблицах 6.6 и 6.7 представлены результаты анализа мощности критерия Фишера в данном исследовании.

Таблица 6.6

Результаты статистики мощности критерия оценки влияния показателей в группе ИМпСТ

Показатель	Значение
NumberOfGroups	2,0000
GroupSampleSize (N)	91,0000
Type I Error Rate (Alpha)	0,0500
Power	0,7923

Таблица 6.7

Результаты статистики мощности критерия оценки влияния показателей в общей выборке

Показатель	Значение
NumberOfGroups	2,0000
GroupSampleSize (N)	173,0000
Type I Error Rate (Alpha)	0,0500
Power	0,9383

Таким образом, при выявлении влияния в двух группах общей выборки или в группах «ИМпСТ» достигается мощность критерия 0,93 (93%) и 0,79 (79%) соответственно. Данный анализ обладает высокой прогностической способностью и эффективностью.

Оценка чувствительности дискриминантного анализа представлена в таблице 6.8. 100,0% исходных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно. При анализе перекрестная проверка производится только для этих наблюдений. При перекрестной проверке каждое наблюдение классифицируется с помощью функций, полученных из всех остальных наблюдений, кроме данного. 100,0% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений

классифицированы правильно. Чувствительность анализа – 100 %.
 Специфичность метода – 100%.

Таблица 6.8

Результаты классификации

		Rank of процент при поступлении	предсказанная принадлежность к группе	
			1	2
Исходный	количество	1,000	56	0
		2,000	0	35
	%	1,000	100,0	0,0
		2,000	0,0	100,0
перекрестно проверено	количество	1,000	56	0
		2,000	0	35
	%	1,000	100,0	0,0
		2,000	0,0	100,0

При помощи вычисления критических значений нами составлен алгоритм определения пациентов в группу ИМ с зубцом Q и QS. На рисунке 6.4. представлен алгоритм определения ГНМ на основании уровня ХС ЛПНП, ТГ, тропонина I и ПНЭ.

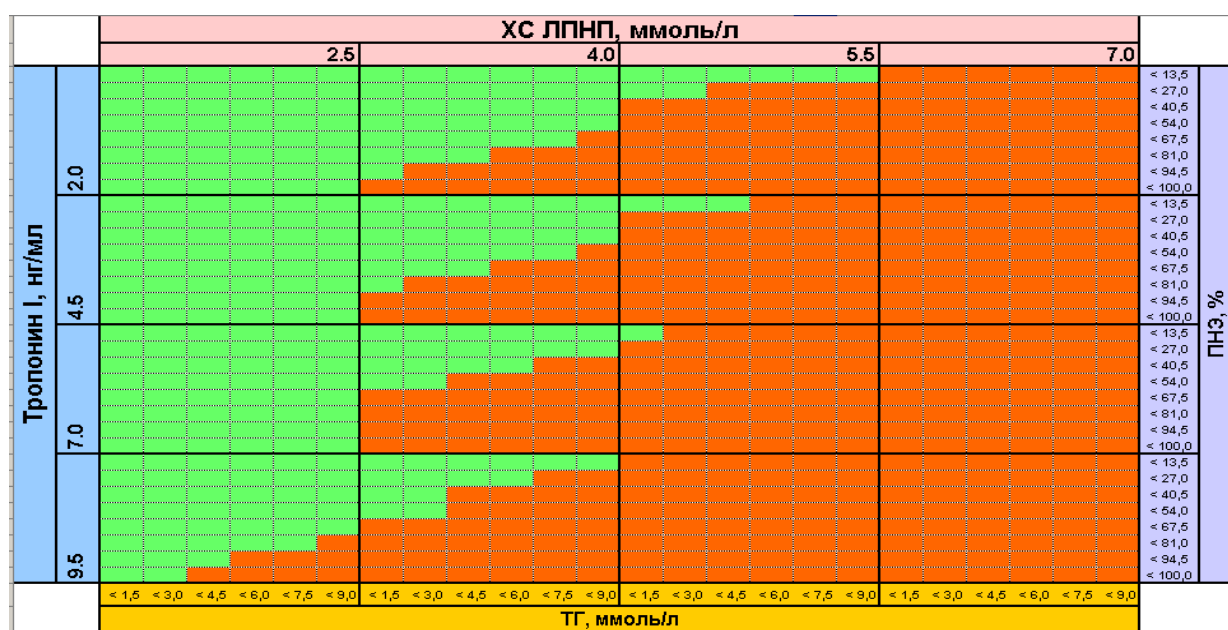


Рисунок 6.4 - Алгоритм определения глубины некроза миокарда у пациентов ИМпST

Примечание: зеленый цвет – ИМ с зубцом Q, красный цвет – ИМ с зубцом Q

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы метод МЭФ получил широкое распространение в научных исследованиях и практической медицине. Основопологающим в методе МЭФ лежит исследование электрического потенциала клетки, обусловленного наличием в ней заряженных молекул. Под влиянием внешних факторов заряд клетки может изменяться. Эритроциты, оболочка которых богата ферментами АТФ-аз, обладают высоким мембранным потенциалом и являются своеобразным эталоном для изучения влияния различных эндо- и экзогенных факторов [37]. Метод МЭФ не требует больших временных и материальных затрат [97]. Несмотря на наличие работ по оценке электрокинетических свойств эритроцитов, «золотой стандарт», который явился бы идеальной моделью для сравнения результатов методики МЭФ, в настоящее время отсутствует. В зависимости от производителя показания прибора могут различаться.

Первым этапом нашей работы явилась оценка общих показателей электрокинетических свойств эритроцитов у больных ИМ. В качестве определяющих критериев использовались САКЭ и ПНЭ. По сравнению с группой контроля ПНЭ у обследованных пациентов оказался практически в 3 раза выше, а САКЭ, напротив, ниже. Снижение электрокинетических параметров эритроцитов зарегистрировано при интоксикациях [25], онкозаболеваниях [48, 64], АГ [52], ИБС [56, 88], хронической обструктивной болезни легких [58]. При ОКС исследований электрокинетических параметров эритроцитов в доступной нам литературе мы не встретили. Воздействие стресс-факторов, активируя процессы окислительного стресса в крови, инициируют запуск клеточной адаптации. Снижение перфузии тканей приводит к нарушению механизмов клеточной адаптации. При развитии и прогрессировании стрессового процесса происходит истощение адаптационных механизмов [31]. Закономерности изменения ЭФПЭ при патологии отражают общие неспецифические реакции организма на эндогенный или экзогенный фактор и обусловлены влиянием

симпатоадреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем [38]. Снижение ЭФПЭ обусловлено активацией симпатоадреналовой системы, тогда как повышение – гипофизарно-надпочечниковой [42].

Таким образом, в нашей работе снижение САКЭ у больных с ИМ могло свидетельствовать об истощении адаптационных механизмов гипофизарно-надпочечниковой системы. На фоне увеличения активности процессов ПОЛ в эритроцитах у больных ИМ снижается их функциональная устойчивость, появляются микроциркуляторные нарушения, снижается деформируемость и увеличивается агрегируемость красных клеток крови, в результате чего повышается вязкость крови. Данный механизм усугубляется на фоне прогрессирования ХСН [45].

Следующий этап работы был посвящен исследованию биофизических свойств эритроцитов у пациентов в зависимости от варианта ИМ. САКЭ в электрическом поле одинаково снижалась как у пациентов ИМбпST, так и у пациентов ИМпST, однако у пациентов с трансмуральным ИМ выявлены достоверно более высокие показатели ПНЭ по сравнению с крупноочаговым ИМ, наблюдалась тенденция к снижению САКЭ, что может свидетельствовать о связи между электрокинетическими параметрами эритроцитов, глубиной некроза миокарда и тяжестью течения заболевания.

После реваскуляризации миокарда путем ЧКВ и на фоне получаемой терапии электрокинетические свойства эритроцитов улучшались во всех исследуемых группах: САКЭ увеличивалась, а ПНЭ уменьшалась ($p < 0,001$). Выявлена взаимосвязь между САКЭ, ПНЭ после лечения и кровотоком по ТИМІ соответственно ($\chi^2 = -0,328$, $p = 0,003$; $\chi^2 = 0,416$, $p = 0,000$). В группе ИМ с зубцом QS ответ на терапию был наиболее выраженным (1,8 vs 5,1, $p < 0,001$). Такие изменения электрокинетических параметров эритроцитов, по-видимому, связаны с выходом из оглушенного состояния ишемизированного миокарда, окружающего зону некроза.

Ликвидация нарушений в мембранах клеток может входить в комплекс мероприятий по лечению заболеваний, в патогенезе которых изменения на уровне мембран играют важную роль. Сами мембраны могут использоваться как тест системы для оценки лечения и апробировании лекарственных средств [67]. Выявленное снижение САКЭ и увеличение ПНЭ подтверждают целесообразность назначения антитромбоцитарной терапии пациентам с ИБС и ЧКВ, и позволяют сделать заключение о возможности ее усиления или удлинения сроков проведения у пациентов с более выраженными изменениями электрокинетических свойств эритроцитов, а также в связи с этим необходимости увеличения дозы статинов, учитывая их плеiotропный эффект.

Атеросклеротический процесс в стенке артерии на ранних стадиях не всегда уменьшает просвета сосуда вследствие компенсаторного расширения в зоне атерогенеза, при помощи УЗИ исследования можно с высокой точностью выявить начальные структурные изменения сосудов в виде увеличения ТКИМ, являющегося на сегодняшний день одним из основных показателей формирования и прогрессирования атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов [21].

В нашей работе у пациентов с ИМпST были выявлены наиболее выраженные гемодинамические нарушения. ТКИМ у пациентов ИМ с зубцом QS оказалась достоверно выше показателя пациентов ИМ с зубцом Q (1,47 vs 1,32, $p=0,027$), что свидетельствует о мультифокальном атеросклеротическом процессе и нарастании изменений в сосудистой стенке при более тяжелом течении заболевания у данных пациентов. В литературе есть данные об утолщении КИМ брахецефальных артерий у больных нестабильной стенокардией, связанное с дисфункцией эндотелия и турбулентностью кровотока [23].

Фундаментальные свойства сердечной мышцы: возбудимость клеток и распространение возбуждения связана с деятельностью мембранных структур клеток сердца [131], что нашло подтверждение в нашем исследовании: выявлена

достоверная взаимосвязь пароксизмами ФП и САКЭ ($p=0,05$). Электрокинетические свойства эритроцитов – показатель сосудисто-метаболических (микроциркуляторных) нарушений в миокарде. В условиях ишемии в клетках миокарда накапливаются продукты гликолиза, что вызывает электрическую нестабильность миокарда и соответственно нарушения ритма сердца [81, 112]. Кроме того, в группе ИМпСТ выявлено, что у пациентов с аневризмой ЛЖ зарегистрированы более низкие показатели амплитуды колебания эритроцитов. Выявленную взаимосвязь можно объяснить тем, что у пациентов с аневризмой ЛЖ изменение реологических характеристик и склонность к стазу крови, что увеличивает вероятность тромбоза ЛЖ. Нарушения реологии крови и повышенная агрегация эритроцитов коррелирует с электрокинетическим потенциалом отрицательнозаряженной клетки и ЭФПЭ. ЭФПЭ, в свою очередь, влияет на вязкость и структуру крови, индуцируя образование тромбов [25, 32, 99].

Наиболее частой причиной ССЗ является прогрессирование атеросклеротического процесса с развитием стенозирующих и окклюзирующих поражений КА [5]. При интерпретации результатов факторного анализа в группе ИМпСТ выявлено, что САКЭ взаимосвязана с уровнем ХС и ХС ЛПНП, а ПНЭ - с ТКИМ, что, вероятно, свидетельствует о тесной связи электрокинетических свойств эритроцитов с факторами риска, которые могут обуславливать прогрессирование атеросклеротического процесса при ИМ; связь с концентрацией тропонина I и уровнем АСТ в крови характеризует более выраженный резорбционно-некротический синдром у пациентов данной группы. Также выявлено влияние на САКЭ максимального САД, длительности течения ИБС, что может свидетельствовать о большей жесткости сосудистой стенки и выраженной эндотелиальной дисфункции у пациентов ИМпСТ, которые, в свою очередь, рассматриваются как предикторы атеросклероза. Диастолическая дисфункция и увеличение иVЛП свидетельствует о структурно-функциональных изменениях

миокарда, связанных, вероятнее всего, с перегрузкой левых камер сердца. Сопоставление активности эритроцитов с данными КАГ показало зависимость нарушений диастолической функции миокарда не только от глубины и распространенности тканевой деструкции в миокарде, но и косвенно от степени сужения и числа вовлеченных в процесс коронарных сосудов.

На ПНЭ в группе ИМбпST основное влияние оказывает время от начала ангинозного приступа до госпитализации, на основании чего можно предположить обратимость ишемических процессов в миокарде при своевременно оказанной помощи. Также влияние на электрокинетические параметры эритроцитов в данной группе оказывают классические факторы риска ССЗ: стаж АГ, уровень ХС ЛПНП крови, курение. Доказано, что ПНЭ находится в тесной связи с длительностью течения ИБС и возрастом пациентов. С возрастом формируется коллатеральное кровообращение, что вероятно, может способствовать меньшему ишемическому повреждению миокарда с вовлечением процессов ишемического прекодиционирования.

Полученные данные свидетельствуют о возможно единых ранних патогенетических механизмах развития различных вариантов ИМ и в тоже время на течение заболевания влияет определенный набор факторов, специфичных для каждого варианта ИМ.

Существующие в настоящее время сведения об изменении биофизических свойств мембран эритроцитов вследствие нарушений холестеринового обмена плазмы крови не являются однозначными. Имеются факты о возрастассоциированном повышении ОХС плазмы крови, изменяющем морфофункциональное состояние мембран эритроцитов [56, 63], и, наоборот, свойства мембран эритроцитов не изменялись при увеличении концентрации ОХС в крови [92].

Установленная взаимосвязь уровня ХС и ХС ЛПНП плазмы крови и электрокинетических параметров эритроцитов у пациентов ИМпST и

ИМбпSTпозволяет сделать вывод, что перестройка мембранных свойств эритроцитов происходит в том числе и при участии липидов плазмы.

Вследствие накопления ХС в мембране эритроцита, происходит изменение ее основных параметров, что приводит к нарушению реологических свойств [129, 130]. При развитии атеросклеротического процесса накопление ХС происходит в наружном бислое, вследствие чего эта разница увеличивается еще больше. В результате процесса накопления ХС нарушается проницаемость, и значительно возрастает микровязкости мембран [63, 136], что приводит к увеличению агрегационной способности красных клеток крови [109]. Встраивание ХС в клеточную мембрану приводит к макро- и анизоцитозу, модифицирует рецепторы, что приводит к снижению фильтрационной способности мембран и повышению агрегации эритроцитов [71].

ХС, накапливаясь в мембранах эритроцитов, снижает ЭФПЭ, что связано, по-видимому, с воздействием на ионогенные группы, которые обуславливают мембранный заряд и снижают ЭФПЭ. При увеличении концентрации ХС в мембранах на треть, наблюдается выраженное снижение ЭФПЭ [11]. Также была выявлена зависимость между степенью агрегации эритроцитов и увеличением содержания ХС в мембране красных клеток крови у больных СД, изменения электрокинетических параметров красных клеток крови при сочетании АГ и ИБС связывают с нарушением в мембранах соотношения холестерина/фосфолипиды [40]. При изучении структурных свойств мембран эритроцитов у пациентов СД с различными видами диспротеинемий повышение в крови уровня ЛПОНП приводит к увеличению их микровязкости [68]. В нашем исследовании корреляций между электрокинетическими свойствами эритроцитов и СД выявлено не было.

Для определения предикторов, влияющих на электрокинетические параметры мембран эритроцитов у пациентов с ИМ, нами был проведен регрессионный анализ. Предикторами, оказывающими влияние на ПНЭ в группе пациентов с

ИМбпST, оказались ТКИМ и ИКН, а в группе ИМпST на электрокинетические свойства красных клеток крови влияют ТКИМ, уровень АСТ и тропонина I в крови. Полученные данные продемонстрировали тесную связь патофизиологических процессов нарушения структурно-функционального состояния красных клеток крови и прогрессирования атеросклеротического процесса в обеих группах. В группе ИМпST имеет также значение увеличение маркеров некроза миокарда и выраженность резорбционно-некротического синдрома.

Поскольку пациенты с трансмуральным ИМ – это более тяжелые пациенты, течение заболевания которых часто сопровождается осложнениями, мы посчитали целесообразным выделить их в отдельную группу. Трансмуральный ИМ в большинстве случаев ассоциирован с развитием аневризмы ЛЖ, желудочковыми нарушениями ритма сердца и дальнейшим прогрессированием ХСН, тромбоэмболическими осложнениями [147].

Возможность прогнозировать течение ИМ для врача-клинициста явилось бы большим подспорьем при выборе тактики ведения больного и позволило бы профилактировать возможные осложнения. При использовании дискриминантного анализа получена и апробирована математическая модель для раннего прогнозирования глубины некроза миокарда. Сущность способа диагностики развития глубины некроза миокарда заключается в определении ПНЭ при помощи прибора «Цито-эксперт», уровня ХС ЛПНП, ТГ, тропонина I в крови у пациентов ИМпST и определении электрокардиографического варианта ИМ в зависимости от значения, полученного в формуле: при отрицательном у пациента вероятен ИМ с зубцом Q, при положительном – с зубцом QS. Данная формула создает возможность использования эффективного и доступного способа оценки глубины некроза миокарда в ранние сроки. Данный метод прост в использовании, не требует больших временных и денежных затрат и может быть полезен при выборе тактики ведения пациента. Пациенты с трансмуральным ИМ

нуждаются в более тщательном наблюдении, лечении и динамическом контроле данных ЭХО-КГ. Кроме того, в условиях отсутствия возможности проведения КАГ, данный метод может быть полезен для оценки прогноза течения заболевания и глубины некроза миокарда и риска развития возможных осложнений.

Патогенез многих заболеваний от клеточного до органного уровней протекает несинхронно с существенным опережением изменений на клеточном уровне, изучение параметров мембраны эритроцитов, обусловленные воздействием различных факторов, помогут решить задачи ранней диагностики многих заболеваний, в том числе и ИМ. Изменения величины отрицательного заряда красных клеток крови может служить в качестве дополнительного диагностического и прогностического параметра при критических состояниях.

ВЫВОДЫ

1. Структурно-функциональное состояние эритроцитов периферической крови и отражающие их электрокинетические параметры в условиях острой ишемии миокарда изменяются, а именно с увеличением зоны некроза миокарда и тяжести течения заболевания увеличивается процент неподвижных эритроцитов (ПНЭ) и уменьшается средняя амплитуда колебания эритроцитов (САКЭ).
2. На электрокинетические свойства эритроцитов у больных ИМбпST оказывает влияние выраженность дислипидемии, интенсивность курения и возраст пациентов, а у больных ИМпST – дислипидемия, интенсивность курения, величина артериального давления и уровень сахара в крови, что указывает на многофакторность процессов, определяющих структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов.
3. Выраженность резорбционно-некротического синдрома, проявляющаяся величиной концентрации биомаркеров некроза миокарда в крови, оказывает влияние на электрокинетические параметры эритроцитов, что возможно связано с системным влиянием окислительного стресса
4. Ремоделирование миокарда в постинфарктный период и электрокинетические параметры эритроцитов взаимосвязаны, что подтверждается наличием корреляционных отношений у больных ИМбпST между ПНЭ и индексом объема ЛП, а у пациентов с ИМпST – между САКЭ, индексом объема ЛП и степенью ДДЛЖ, что объясняется влиянием гемодинамических факторов на эти процессы.
5. Успешная реваскуляризация миокарда на фоне комплексной терапии с включением чрескожных коронарных вмешательств сопровождается нормализацией электрокинетических показателей эритроцитов, что проявляется увеличением величины САКЭ, уменьшением ПНЭ и

подтверждается наличием сильной корреляционной связи с кровотоком по шкале TIMI

6. На основании оценки электрокинетических параметров эритроцитов крови на аппаратно-программном комплексе «Цито-эксперт», липидного профиля (ХС ЛПНП, ТГ) и маркеров некроза миокарда (тропонин I) с помощью метода математического моделирования возможна разработка алгоритма для прогнозирования глубины некроза миокарда у пациентов ИМпST, имеющего высокую диагностическую эффективность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Изучение динамики электрокинетических параметров эритроцитов у больных ИМ рекомендовано использовать в качестве дополнительного критерия оценки состояния периферической гемодинамики и объективного количественного критерия нарушений микрореологических характеристик, определяющих тяжесть заболевания
- Оценка электрокинетических параметров эритроцитов может быть рекомендована к использованию в качестве дополнительного раннего диагностического и прогностического критерия у пациентов ИМ при поздних изменениях ЭКГ, при назначении и определении сроков проведения антитромботической терапии
- Внедрение в практику математической модели, полученной в ходе проведения дискриминантного анализа, может быть рекомендовано для раннего выявления электрокардиографических вариантов ишемического некроза миокарда у больных ИМпST и определения дальнейшей тактики ведения пациентов

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Взаимосвязь глубины некроза миокарда и САКЭ после лечения в группе ИМпST критерии хи-квадрат

	Значение	Ст.св.	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	Точная значимость (2-сторонняя)	Точная значимость (1-сторонняя)
χ^2 Пирсона	6,614	1	0,010		
Поправка на непрерывность	5,435	1	0,020		
Отношения правдоподобия	6,793	1	0,009		
Точный критерий Фишера				0,016	0,009
Линейно-линейная связь	6,533	1	0,011		
Количество допустимых наблюдений	91				

Приложение 2

Взаимосвязь пароксизмов ФП и САКЭ в группе ИМпST критерии хи-квадрат

	Значение	Ст.св.	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	Точная значимость (2-сторонняя)	Точная значимость (1-сторонняя)
χ^2 Пирсона	3,802	1	0,051		
Поправка на непрерывность	2,946	1	0,086		
Отношения правдоподобия	3,841	1	0,050		
Точный критерий Фишера				0,064	0,043
Линейно-линейная связь	3,755	1	0,053		
Количество допустимых наблюдений	91				

**Взаимосвязь аневризмы ЛЖ и САКЭ в группе ИМпСТ
критерии хи-квадрат**

	Значение	Ст.св.	Асимптотическая значимость (2-сторонняя)	Точная значимость (2-сторонняя)	Точная значимость (1-сторонняя)
χ^2 Пирсона	4,831	1	0,028		
Поправка на непрерывность	3,332	1	0,068		
Отношения правдоподобия	5,392	1	0,020		
Точный критерий Фишера				0,057	0,031
Линейно-линейная связь	4,771	1	0,029		
Количество допустимых наблюдений	91				

**Оценка пригодности данных для факторного анализа в группе ИМпСТ (КМО and
Bartlett's Test)**

Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy.		0,415
Bartlett's Test of Sphericity	Approx. Chi-Square	3142,543
	df	780
	sig.	0,000

**Оценка пригодности данных для факторного анализа в группе ИМбпСТ (КМО
and Bartlett's Test)**

Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy.		0,506
Bartlett's Test of Sphericity	Approx. Chi-Square	3241,980
	df	703
	sig.	0,000

Факторные нагрузки показателей пациентов ИМпСТ

Показатели	Факторы				
	1	2	3	4	5
КСО	0,982				
КФК-МВ	0,971				
Время от начала приступа	0,971				
ТГ	0,954				
ПЖ	0,931				
Лейкоциты	0,906				
КСР	0,883				
АЛТ	0,879				
КДО	0,860				
ПП	0,841				
ХС ЛПНП	0,782	0,582			
КДР	0,774				
ФВ	-0,770				
СОЭ	0,675				
ХС		0,942			
Длительность ИБС		0,872			
Кол-во выкуриваемых сигарет		0,863			
Сахар крови		0,815			
иВЛП	0,495	-0,813			
ЛПВП	0,642				
ДДЛЖ		-0,765			
Макс. САД		0,744			
Тропонин I	0,685	0,722			

Показатели	Факторы				
	1	2	3	4	5
АСТ	0,703	0,709			
ТМЖП	0,554				
ТЗС	0,554				
САКЭ при поступлении		-0,622			
САКЭ после ЧКВ		-0,506			
Возраст	0,487			0,857	
ИКН				-0,678	
ФВ	-0,614			0,626	
ПНЭ после ЧКВ			0,882		
ПНЭ при поступлении			0,819		
ТКИМ			0,664		

Факторные нагрузки показателей пациентов ИМбпST

Показатели	Компонент			
	1	2	3	4
КСР	0,928			
КСО	0,916			
Лейкоциты	0,872			
КДР	0,850			
Макс. ДАД	0,848		-0,519	
Стаж гипертонии		-0,92		
КДО	0,823			
ХС ЛПНП		-0,72		
ДДЛЖ	0,784		0,609	
АСТ	0,710		0,580	

Показатели	Компонент			
	1	2	3	4
АЛТ	0,703		0,570	
Стаж ИБС			-0,81	
ИМТ			-0,973	
ТГ			0,930	
КФК-МВ			0,908	
Тропонин I	0,550		0,818	
Времяот начала приступа				0,87
ОХС				0,631
Количество выкуриваемых сигарет		-0,61		
ТКИМ	-0,573			
ПЖ				
ПП				
ФВ	-0,618			
САКЭ после ЧКВ			0,67	
ТЗС	-0,653			
САКЭ при поступлении			-0,679	
ТМЖП		0,614		
ЛПВП	0,508	-0,549		
иVЛП				0,77
Сахар крови	0,561	-0,471		
ПНЭ после ЧКВ				0,64
Макс. САД		-0,550		
Возраст				0,597
ПНЭ при поступлении				0,598
ИКН		0,459		

Критерии равенства групповых средних дискриминантной функции «ИМ с зубцом Q и QS»

	Лямбда Уилкса	F	Ст.св.1	Ст.св.2	Значимость
ХС ЛПНП	0,324	89,888	1	43	0,000
ТГ	0,735	15,476	1	43	0,000
Тропонин I	0,355	77,979	1	43	0,000
ПНЭ при поступлении	0,774	12,564	1	43	0,001

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
- ИА – индекс атерогенности
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИКН – индекс коронарной недостаточности
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- иВЛП – индекс объема левого предсердия
- КА – коронарные артерии
- КАГ - коронароангиография
- КДО – конечный диастолический объем
- КСО – конечный систолический объем
- КДР – конечный диастолический размер
- КСР – конечный систолический размер
- КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ фракция
- ЛП – левое предсердие
- ЛЖ – левый желудочек
- Макс. САД – максимальное систолическое артериальное давление
- Макс. ДАД – максимальное диастолическое артериальное давление
- МЭФ - микроэлектрофорез
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОКСбпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
- ОКСпST - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
- ОХС – общий холестерин
- СД – сахарный диабет

- СРП — свободно-радикальные процессы
- ПНЭ – процент неподвижных эритроцитов
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПП – правое предсердие
- ПЖ – правый желудочек
- САКЭ – средняя амплитуда колебания эритроцитов
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ - триглицериды
- ТЗС – толщина задней стенки
- ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
- ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
- ФВ – фракция выброса
- ФП – фибрилляция предсердий
- ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
- ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности
- ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭХОКГ – эхокардиография
- ЭФПЭ – электрофоретическая подвижность эритроцитов

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алехин, М.Н. Клиническое использование показателей продольной систолической деформации левого желудочка сердца / М.Н. Алехин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2017. – Т.1. – №4. – С.101-111.
2. Алехин, М.Н. Проблемы и перспективы эхографической оценки диастолической функции левого желудочка сердца / М.Н. Алехин // Кардиология. - 2012. – Т. 57. - № 1. - С.71-75.
3. Алиева, М.Г. Иммуномаркеры при остром коронарном синдроме при поступлении и при исходе в инфаркт миокарда / М.Г. Алиева // Юг России: экология, развитие. – 2017. - №4. – Т.12. – С. 211-218.
4. Алиева, М.Г. Прогностическая блок-схема клинического исхода острого коронарного синдрома в стенокардию напряжения III функционального класса на госпитальном этапе (Часть II) / М.Г. Алиева // Юг России: экология, развитие. – 2017. - №3. – Т.12. – С. 75-86.
5. Андреева, Е.О. Чувствительность сосудистого эндотелия и ее предикторы у больных с сердечно-сосудистой патологией / Е.О. Андреева, Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13. - №2. – С. 55-60.
6. Аронов, Д.М. Применение омега-3-полиненасыщенных жирных кислот при коронарной болезни сердца, атеросклерозе и дислипидемии / Д.М.Аронов// Фарматека. - 2012. - № 14 (247). – С.20-27.
7. Асташкин, Е.И. Коррекция энергетического обмена в миокарде – новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И.Асташкин // Сердце и метаболизм. – 2008. № 21. – С. 1–3.
8. Асташкин, Е.И. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Кардиол. и сердеч.-сосуд. хирургия - 2012.- 2(6). – С. 58–65.

9. Бабушкина, И.В. Белковый спектр мембраны эритроцитов и его изменения при патологии / И.В. Бабушкина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская, А.С. Сергеева, О.П. Ильина, Г.Б. Бобровский // Биологические мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. – 2015. – Т.32. - №3. – С. 168.
10. Бадалян, К.Р. Особенности электрокинетических свойств эритроцитов у пациентов с хронической ишемией мозга / К.Р. Бадалян, А.И.Федин, И.А. Василенко // Consilium medicum. – 2012. - № 2,2. – С.13-18.
11. Байбеков, И.М. Влияние лазерного облучения донорской крови на форму эритроцитов / И.М. Байбеков, А.Ф. Ибрагимов, А.И. Байбеков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152. - № 12. – С. 703-707.
12. Белая, О.Л. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных ишемической болезнью сердца / О.Л. Белая, Н.Е. Артамошина, В.И. Калмыкова, З.В. Куроптева, Л.М. Байдер // Клиническая медицина. – 2009. – Т.87. - №5. – С. 21-24.
13. Белоус, О.И. Контроль биологической эффективности действия электромагнитных полей миллиметрового диапазона / О.И. Белоус, Н.В. Брюзчикова, С.П. Сиренко, А.И. Фисун // Радиофизика и электроника. –2015. – Т.6. (20), № 4. - С. 98-102.
14. Бойцов, С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С.А. Бойцов, А.Д. Деев, С.А. Шальнова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 5–13.
15. Бойцов, С.А. Сравнение показателей смертности от инфаркта миокарда в регионах Российской Федерации в 2006 и 2015 годах / С.А. Бойцов, И.В. Самородская // Профилактическая медицина. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 11–16.
16. Василенко, И.А. Исследование особенностей оксидативного статуса практически здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями

- щитовидной железы разных возрастных групп / И.А. Василенко, С.А. Рустембекова // ФЭн-наука. – 2011. - № 3 – С. 52-53.
17. Васюк, Ю.А. Современные возможности и ограничения эхокардиографии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Ю.А. Васюк, Е.П. Школьник // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 4 (102). - С. 28-32.
18. Васюк, Ю.А. Митохондриальная дисфункция в патогенезе острого инфаркта миокарда: принципы диагностики и терапии миокардиальными цитопротекторами / Ю.А. Васюк // Российские медицинские вести. - №2. -Т. XIII. - 2008. - С. 36–41.
19. Ватутин, Н.Т. Феномен прекондиционирования / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, В.С. Колесников, А.Н. Шевелек // Сердце. – 2013. – Т.12. - №4(72). – С.199-205.
20. Викторова, Е.А. Исследование деформируемости эритроцитов в экспериментальной практике / Е.А. Викторова, А.В. Муравьев, А.А. Маймистова и др. // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы конференции. - 2009. – С. 352-353.
21. Гайсенюк, О.В. Толщина комплекса интима-медиа — предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий / О.В. Гайсенюк, С.Ю. Марцевич // Клиницист. - 2011. - №4. - С.5-9.
22. Гвалдин, Д.Ю. Свободнорадикальное окисление и глутатион-зависимая антиоксидантная система в крови больных ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда / Д.Ю. Гвалдин // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2014. - №3 (181). - С. 60-64.
23. Герасимова, А.В. Особенности ремоделирования брахиоцефальных артерий у больных нестабильной стенокардией / А.В. Герасимова, Я.Б. Ховаева, Б.В.

- Головской, Л.В. Ермачкова // Пермский медицинский журнал. – 2017. - №6. – С.29-34.
24. Глуткина, Н.В. Механизмы транспорта кислорода у пациентов с перенесенным инфаркта миокарда в сочетании с метаболическим синдромом / Н.В. Глуткина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. - №4 (56). – С. 22-29.
25. Головецкий, И.Я. Электрофоретическая подвижность эритроцитов у больных с тяжелыми формами интоксикации / И.Я. Головецкий, В.В. Мороз, Л.С. Бирюкова, Г.И. Козинец, О.В. Попова // Общая реаниматология. – 2007. - № 111. – С. 5-6.
26. Гридасова, Р.А. Эндотелиальная дисфункция и особенности липидного статуса у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Р.А. Гридасова // Cardiosоматика. -2011. - №S1. – С.29-30.
27. Давыдов, И.В. Роль триметазидина в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление / И.В. Давыдов, В.В. Титова, М.А. Гордеева, А.А. Тарасов, А.Р. Бабаева // Сердце. – 2014. – Т. 13. - № 1(75). – С. 18-25.
28. Дерюгина, А.В. Адаптационные реакции эритроцитов при действии электромагнитного излучения терагерцевого диапазона / А.В. Дерюгина, М.Н. Галанова, Ю.Н. Хламова, С.С. Куваева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. - № 01 (55) - С. 6-8.
29. Дерюгина, А.В. Использование мексикора для коррекции функциональных показателей эритроцитов крови крыс при моделировании черепно-мозговой травмы / А.В. Дерюгина, В.Н. Крылов, А.В. Шумилова, Е.С. Филиппенко, Л.В. Бояринова, О.Д. Соловьева // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015.- Т.78 - № 8 - С.14-17
30. Дерюгина, А.В. Электрофоретическая подвижность эритроцитов при воспалении / А.В. Дерюгина, А.А. Мартусевич, Ю.Н. Хламова, С.С. Куваева,

- А.К. Мартусевич, Т.В. Румянцева // Вятский медицинский журнал: Науч.-практ. журнал. - Киров: Кировская гос. мед.акад. - 2016. - N 4. - С. 57 -60.
31. Дерюгина, А.В. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресс-реакции организма / А.В. Дерюгина, А.А. Мартусевич, Т.А. Веселова // Известия Уфимского научного центра Российской академии наук - 2015. - N 3. - С. 58-63.
32. Дерюгина, А.В. Электрокинетические и клинико- лабораторные показатели крови больных с патологией различной этиологии / А.В. Дерюгина, Т.В. Румянцева // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 79. - № 6.1. – С. 160-165.
33. Димов А.С., Петрова А.В., Максимов Н.И. Способ оценки коронарной недостаточности. Приоритет и регистрационный № 2007102093/14 (002237) от 19.01.2007. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 27.05.2008 за №2325115.
34. Жданов, В.С. Влияние липоидоза коллагеновых волокон на развитие атеросклеротических бляшек при ишемической болезни сердца / В.С. Жданов, И.П. Дробкова, В.Г. Цыпленкова, С.П. Веселова // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. - №1(26). – С.60-67.
35. Зыков, М.В. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения / М.В. Зыков, В.В. Кашталап, Д.С. Зыкова, В.Н. Каретникова, Е.В. Тавлуева, И.С. Коломыцева, О.Л. Барбараш// Сибирский медицинский журнал. – 2011. - Т 26. - №4. С. 41-46
36. Катамадзе, Н.О. Взаимосвязь традиционных факторов сердечно-сосудистого риска с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий / Н.О. Катамадзе, Л.Л. Берштейн, С.А. Сайганов, Ю.Н. Гришкин // Клиническая больница. – 2013. - №1 (4). – С. 75.
37. Козинец, Г.И. Электрический заряд клеток крови: Лабораторно-клиническое значение / Г.И. Козинец, О.В. Попова, М.И. Будник // М.: Практическая медицина, 2007. – 207с.

38. Крылов, В.Н. Изменение электрофоретической подвижности эритроцитов и липидного спектра их мембран при различных стрессовых воздействиях / В.Н. Крылов, А.В. Дерюгина, А.А. Гришина // Гематология и трансфузиология. – 2010. - Т. 55. - № 3. – С. 40-43.
39. Крылов, В.Н. Изменение электрофоретической подвижности изолированных эритроцитов при действии стресс-факторов / В.Н. Крылов, А.В. Дерюгина // Гематология и трансфузиология. – 2011. – Т. 56. - № 5. – С. 18-21.
40. Крылов, В.Н. Типовые изменения электрофоретической подвижности эритроцитов и их фосфолипидный состав при разных заболеваниях/ В.Н. Крылов, А.В. Дерюгина, Е.А. Антипенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. № 9. – С. 37-40.
41. Крылов, В.Н. Электрофоретическая подвижность и активность Na, К-АТФазы эритроцитов у крыс при стрессе / В.Н. Крылов, А.В. Дерюгина, А.И. Константинова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100. - № 11. – С. 1297-1302.
42. Крылов, В.Н. Электрофоретическая подвижность и морфометрия эритроцитов крыс при стрессовых воздействиях / В.Н. Крылов, А.В. Дерюгина, С.Н. Плескова // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 4. – С. 23-26.
43. Кузелин, В.А. Определение уровня тренированности спортсменов методом электрофоретической подвижности клеток / В.А. Кузелин, С.Б. Егоркина, А.А. Соловьев, В.В. Брындин // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2016. - №2. – С. 29-33.
44. Лосин, И.Е. Уровень маннозосвязывающего лектина и фагоцитарная активность лейкоцитов у больных с острым коронарным синдромом / И.Е. Лосин, Р.М. Шахнович, К.А. Зыков, М.Я. Руда // Кардиология. - 2014,- Т. 54, № 1.- С. 27 – 33.
45. Лунева, О.Г. Эритроциты как регуляторы сосудистого тонуса / О.Г. Лунева, С.В. Сидоренко, Г.В. Максимов, Р. Григорчик, С.Н. Орлов // Биологические

- мембраны: Журнал мембранной и клеточной биологии. – 2015. – Т.32. - №4. – С.223.
46. Лысов, Н.А. Связь способности эритроцитов к деформации со структурными перестройками мембран красных клеток у лиц разных возрастных групп / Н.А. Лысов, А.П. Горис, Е.Г. Зарубина, С.В. Москвин // Вестник медицинского института РЕАВИЗ. – 2011. - № 4. – С. 6-11.
47. Лямина, Н.П. Адаптация к гипоксии и ишемическоепрекондиционирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией / Н.П. Лямина, Е.В. Котельникова, Э.С. Карпова, Е.А. Бизяева, С.В. Лямина // Cardiosоматика. – 2015. - №3. – С.27-32.
48. Макарова, М.Н. Изменение электрокинетических и структурных параметров мембран эритроцитов при злокачественных опухолях эпителиальных тканей / М.Н. Макарова, О.Ю. Барина, А.В. Дерюгина, Л.М. Обухова // Научная сессия студентов – 2014 тезисы докладов. Нижегородская государственная медицинская академия. – 2014. – С. 43.
49. Макарова, М.Н. Использование электрокинетических характеристик / М.Н. Макарова, И.Д. Грачева, Р.А. Новикова, А.Т. Колчина // Наука молодых. – 2017. - № 3. – С. 361-369.
50. Мартусевич, А.А. Экспериментальная оценка действия оксида азота на электрокинетические свойства мембран эритроцитов / А.А. Мартусевич, А.В. Дерюгина // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2017. – Т.4. - №4. – С. 33-39.
51. Марцевич, С.Ю. Исследование кардиоканон: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко, М.Л. Гинзбург, Г.В. Матюшин, В.В. Скибицкий, Л.А. Соколова, А.Д. Деев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. - №8. – С. 179-184
52. Матюшичев, В.Б. Механизмы контроля электрофоретической подвижности эритроцитов крови при артериальной гипертензии / В.Б. Матюшичев, В.Г.

- Шамратова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – Сер. 3. - № 1. – С. 109-113.
53. Матюшичев, В.Б. Влияние концентрации эритроцитов и ретикулоцитов на электрофоретическую подвижность эритроцитов / В.Б. Матюшичев, В.Г. Шамратова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2010. – Сер. 3. - № 1. – С. 99-102.
54. Матюшичев, В.Б. Изменения электрокинетических свойств эритроцитов крови человека при варьировании физических нагрузок / В.Б. Матюшичев, В.Г. Шамратова // Вестник Санкт-Петербургского университета, серия 3, биология. – 2008. – №3. – С. 158-163.
55. Матюшичев, В.Б. Возрастные и половые особенности взаимосвязей параметров объема эритроцитов и тромбоцитов крови человека / В.Б. Матюшичев, В.Г. Шамратова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2010. – Сер. 3. – № 3. – С. 78-83.
56. Махнева, А.В. Возрастные особенности состояния клеточных мембран эритроцитов у больных с ишемической болезнью сердца / А.В. Махнева // Вестник РГМУ. – 2011 - № 3 – С 76-79.
57. Меньшикова, Е.Б. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, И.А. Бондарь, В.А. Труфакин. – Новосибирск: «АРТА», 2008. – 284 с.
58. Муравьева, Л.Е. Характеристика эритроцитов при хронической обструктивной болезни легких / Л.Е. Муравьева, В.Б. Молотов-Луганский, Р.Е. Бакирова, Д.А. Ключев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - № 5. - С. 21 -28.
59. Муравьева, Л.Е. Белки эритроцитов / Л.Е. Муравьева, В.Б. Молотов-Луганский, Д.А. Ключев и соавт. // Успехи современного естествознания. – 2013. - № 4. - С. 28 -31.

60. Муравьев, А.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови) / А.В. Муравьев, С.В. Чепоров // Ярославль: Изд-во ЯГПУ, 2009. – 178 С.
61. Мячина, О.В. Электрокинетическая активность клеток буккального эпителия у больных гипертонической болезнью / О.В. Мячина, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Сибирский медицинский журнал. - 2012. – Т. 27. - № 2. – С.120-122.
62. Науменко, Л.В. Изменение электрокинетических свойств эритроцитов под воздействием пентоксифиллина и новых гемореологически активных соединений / Л.В. Науменко, В.А. Кузнецова, А.А. Сласов, А.В. Муравьев, И.А. Тихомирова, Ф.А. Халиуллин, В.А. Анисимова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т.153. – №2. – С. 174-176.
63. Нгуен, Т.Ч. Исследование структурного состояния мембран эритроцитов больных ишемической болезнью сердца старших возрастных групп/ Т.Ч. Нгуен // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 97-103.
64. Обухова, Л.М. Использование электрокинетических параметров эритроцитов для ранней диагностики злокачественных новообразований эпителиальных тканей / Л.М. Обухова, А.В. Дерюгина, Е.И. Ерлыкина, М.Н. Макарова, О.Ю. Барина, Е.С. Бесчастнова // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2014. – № 4(44). – С.21-25.
65. Ойноткинова, О.Ш. Значение гемореологических и трансапиллярных нарушений при остром коронарном синдроме / О.Ш. Ойноткинова, А.И. Никулин, С.А. Белякин, Б.Л. Шкловский // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2009. - №2(26). – С.16-22.
66. Ощепкова, Е.В. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пациентов старческого возраста (по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома) / Е.В. Ощепкова, О.В. Сагайдак, И.Е. Чазова // Терапевтический архив. - 2018. – Т.90. - №3. – С. 67-71.

67. Павлова, Т.В. Морфофункциональное состояние эритроцитов как клеточных мишеней при процессах преждевременного старения / Т.В. Павлова, К.И. Прощаев, Н.М. Позднякова, В.Н. Легкий, В.В. Башук, Л.В. Нестеров, Е.С. Малюта, Л.А. Павлова // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26. - № 2. – С. 331-335.
68. Панин, Л.Е. Роль дислипидемий в изменении липидной фазы мембран эритроцитов у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / Л.Е. Панин, Н.В. Рязанцева, В.Н. Бутусова, Е.Б. Кравец, Ф.В. Тузиков // Сахарный диабет. – 2008. - № 4. – С. 56-59.
69. Панина, А.В. Гипергликемия при госпитализации больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST как маркер неблагоприятного прогноза / А.В. Панина, Я.П. Довгалецкий, П.В. Долотовская, Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян // Сердце. – 2014. – Т.13. – № 2(76). – С. 67-73.
70. Пахрова, О.А. Методология и клиническое значение исследования реологических свойств крови / О.А. Пахрова, М.Р. Гринева, С.К. Иванов // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2008. – Т.13. - №1-2. – С. 89-98.
71. Пахрова, О.А. Применение гемореологических показателей в прогнозировании осложнений острого инфаркта миокарда / О.А. Пахрова, М.В. Кудряшова, М.Р. Гринева, И.Е. Мишина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т.60. - №2. – С. 42-46.
72. Петина, М.М. Особенности гемостаза у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца / М.М. Петина, Г.Н. Гороховская, А.И. Мартынов // Медицинская наука и образование Урала. – 2010. – Т.11. - № 1. – С. 30-36.
73. Петроченко, Е.П. Реологические свойства крови при лечении злокачественных опухолей, атеросклероза и диабета: монография / Е.П. Петроченко // Канцлер. – 2016. – Ярославль. – 157 с.

74. Петрик, Г.Г. Гендерные и возрастные особенности отдельных показателей белкового, липидного обмена и гемостаза при сахарном диабете 1-го и 2-го типов / Г.Г. Петрик, С.В. Бутаева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. - № 2 (125). – С. 131-134.
75. Подзолков, В.И. Связь нарушений электрической активности эритроцитов с дислипидемией при метаболическом синдроме / В.И. Подзолков, Т.В. Королева, А.Е. Брагина, М.Г. Кудрявцева, Г.И. Брагина, М.В. Писарев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. - № 14 (3). – С. 344 – 349.
76. Поленов, С.А. Основы микроциркуляции / С.А. Поленов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7. - № 1 (25). – С. 5-19.
77. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. 2007 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_bolnyh_ostrym_infarktom_miokarda_s_podemom_segmenta_st_ekg/ (дата обращения 04.10.2014).
78. Российские национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST ЭКГ. 2006 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_lecheniyu_ostrog_coronarnogo_syndroma_bez_stoykogo_podema_segmenta_st_ekg/ (дата обращения 04.10.2014).
79. Резник, Е.В. Эхокардиография практике кардиолога / Е.В. Резник, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков // М.: Практика, 2013. – С.212.
80. Самородская, И.В. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации / И.В. Самородская, О.Л.Барбараш, В.В. Кашталап, М.А. Старинская // Российский кардиологический журнал. – 2017. – 11 (151). – С. 22–26.

81. Самородская, И.В. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015 г. / И.В. Самородская, В.Н. Ларина, С.А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2018. – 21 (1). – С. 32–38.
82. Сашенков, С.Л. Влияние различных фармакологических препаратов на поверхностный заряд мембран эритроцитов / С.Л. Сашенков, Л.В. Алачева, Н.В. Тишевская // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2011. - № 7(224). – С.101-104.
83. Сашенков, С.Л. Влияние арахидоновой кислоты и ее метаболитов на электрокинетические свойства эритроцитов / С.Л. Сашенков, Л.В. Алачева, Н.В. Тишевская // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. - № 2(39). – С.16-17.
84. Собенин, И.А. Принципы патогенетической терапии атеросклероза. Использование клеточных моделей / И.А. Собенин // LAP - 2012. – 264 с.
85. Соколов, Е.И. Вязкость крови у больных ишемической болезнью сердца / Е.И. Соколов, А.А. Зыкова, В.В. Сущик, И.Н. Гончаров // Кардиология. – 2014. - № 3. – с. 9-14.
86. Соколов, Е.И. Интегральная оценка показателей иммунного воспаления, толщины комплекса интима-медиа у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е.И. Соколов, С.Р. Штин, Н.В. Баюрова, В.В. Викентьев, А.Г. Гончарова, Л.Х. Брагин // Технологии живых систем. – 2013. – Т.10. - №5. – С.024-032.
87. Соловьев А.А, Голендухин А.Н., Кутявина С.В., Никитин Е.Н. Способ микроэлектрофореза клеток крови и эпителиоцитов и устройство для его осуществления. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 27.05.2001 за № 2168176.

88. Соловьева, А.А. Особенности электрофоретической подвижности эритроцитов при инфаркте миокарда с метаболическим синдромом / А.А. Соловьева, Н.И. Максимов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2010. - №3. – С. 48.
89. Спасский, А.А. Влияние метаболической терапии на атерогенный состав и антиоксидантную активность липидов крови, толерантность к физической нагрузке у больных с нестабильной стенокардией / А.А. Спасский, А.А. Михайлов // Военно-медицинский журнал. 2009.- № 12. - С. 48-50.
90. Сторожок, С.А. Зависимость стабильности мембран эритроцитов от межмолекулярных взаимодействий белков цитоскелета / С.А. Сторожок, А.Г. Санников, А.В. Белкин // Научный вестник ТГУ. – 2009. - № 3. – С. 3-10.
91. Сухенко, Е.П. Электрофоретический клеточный анализ с помощью приборного комплекса «Цито-эксперт» / Е.П. Сухенко, Н.Б. Лисицын, В.А. Палагин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. - № 11. – С. 35-38.
92. Тукин, В.Н. Возрастные изменения биохимических показателей крови и их взаимосвязь с жесткостью мембран гемоцитов у здоровых мужчин и женщин / В.Н. Тукин, М.З. Федорова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки. – 2012. – Вып. 18. - № 3 (122). – С. 155-160.
93. Федин, А.И. Влияние холестерина на электрокинетические свойства эритроцитов при хронической ишемии головного мозга / А.И. Федин, И.А. Василенко, К.Р. Бадалян // Журнал неврологии и психиатрии –2015 – 9 - Выпуск 2 – С. 30-37.
94. Федоров, В.С. Толщина комплекса «интима-медиа» брахиоцефальных сосудов как достоверный маркер коронарного атеросклероза при ишемической болезни сердца / В.С. Федоров // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93. - №2. – С. 190-192.

95. Федорова, Т.А. Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов и показатели морфофункционального состояния эритроцитов у женщин при миомэктомии / Т.А. Федорова, О.В. Рогачевский, И.А. Василенко, А.Ю. Данилов, Д.А. Джабраилова, Д.В. Артемов, Е.П.Сухенко // *Акушерство и гинекология*. – 2013. - №5. – С. 58-65.
- 96.Хоролец, Е.В. Особенности пуринового обмена и перекисного окисления липидов у больных инфарктом миокарда / Е.В. Хоролец, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, Л.И. Кательницкая // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* - В.1. – Т. 6. – 2010. – с.42-47.
- 97.Цвибель, В. Ультразвуковое исследование сосудов / пер. с англ. под общ.ред. В.В. Митькова. ВИДАР, 2008. 608с.
- 98.Шаврин, А.П. Взаимосвязь сосудистого микровоспаления с толщиной комплекса интима-медиа и уровнем артериального давления / А.П. Шаврин, Я.Б. Ховаева// *Практическая медицина*. - 2011. - № 3 (52). - С. 97-100.
99. Шилов, А.М. Изменение реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом / А.М. Шилов, А.Ш. Авшалумов, Е.Н. Синицына, В.Б. Марковский, О.И. Полещук // *Русский Медицинский Журнал*. – 2008. – Т. 16. - № 4 (314). – С. 200-204.
100. Шилов, А.В. Тканевые и ультраструктурные изменения артериальных сосудов при эндотелиальной дисфункции / А.В. Шилов, М.В. Мнихович, Р.Е. Калинин, Л.В. Кактурский, И.А. Сучков, С.В. Рудницкий // *Однораловские морфологические чтения. Сборник научных трудов, посвященный 120-летию со дня рождения профессора Н.И. Одноралова и 100-летию ВГМУ им. Бурденко*. – 2018. – С. 264. -269.
101. Шкляев, А.Е. Функциональное состояние эритроцитов при железодефицитной анемии / А.Е. Шкляев, А.М. Корепанов, Е.Н. Никитин // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. – 2015. - №1(01). – С. 113-116.

102. Яфарова, А.А. Плазменные факторы микроциркуляции, влияющие на эритроциты при метаболическом синдроме / А.А. Яфарова // Ученый XXI века. – 2016. - № 2-1 (15). – С. 20-22.
103. Abrahan, L.L. Red cell distribution width and mortality in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis on prognosis / L.L. Abrahan, J.D.A. Ramos, E.L. Cunanan, M.D.A. Tiongson, F.E.R. Punzalan // Cardiology Research. – 2018. – 9(3). – P. 144-152.
104. Adam, M. Red blood cells serve as intravascular carriers of myeloperoxidase / M. Adam, S. Gajdova, H. Kolarova, L. Kubala, D. Lau, A. Geisler, T. Ravekes, V. Rudolph, P.S. Tsao, S. Blankenberg, S. Baldus, A. Klinke // J. Molecular and Cellular Cardiology. – 2014. – 74. – P. 353-363.
105. Akagi, T. Cell electrophoresis on a chip: what can we know from the changes in electrophoretic mobility? / T. Akagi, T. Ichiki // Analytical and bioanalytical chemistry. – 2008. – N. 391 (7). – P. 2433-2441.
106. Aki, A. Detection of surface immunoreactions on individual cells by electrophoretic mobility measurement in a micro-channel / A. Aki, Y. Nihei, H. Asai, T. Ukai, H. Marimoto, Y. Nakajima, T. Hanajiri, T. Maekawa // Sensor. Actuat. B: Chem. - 2008. - Vol. 131. - P. 285-289.
107. AlMomani, T.D. Red blood cell flow in the cardiovascular system: a fluid dynamic perspective / T.D. AlMomani, S.C. Vigmostad, V.K. Chivukula, L. Al-Zube, O. Smadi, S. BaniHani // Critical Reviews in Biomedical Engineering. – 2012. – N. 40 (5). – P. 427-440.
108. Arbel, Y. Erythrocyte aggregation as a cause of slow flow in patients of acute coronary syndromes / Y. Arbel, S. Banai, J. Benhorin, A. Finkelstein, I. Herz, A. Halkin, G. Keren, S. Yedgar, G. Barashtein, S. Berliner // International J. of Cardiology. – 2012. – 154(3). – P. 322-327.
109. Barton, M. Mechanisms and therapy of atherosclerosis and its clinical complication / M. Barton // Current Opinion in Pharmacology. – 2013. – Vol.13. - №2. – P. 149-153.

110. Baskurt, O.K. Erythrocyte aggregation: basic aspect and clinical importance/ O.K. Baskurt, H.J. Meiselman // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2013. - № 53. – P. 23-37.
111. Batalova, E.A. Crosstalk between adenylyl cyclase signaling pathway and Ca⁺ regulatory mechanism under red blood cell microrheological changes / E.A. Batalova, A.V. Muravyov, I.A. Tikhomirova // *ClinHemorheolMicrocircul* 2010; 45; 337-345.
112. Bekler, A. Tenekecioglu et al. Increased platelet distribution width is associated with severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome / A. Bekler, M.T. Ozkan, Tenekecioglu et al. // *Angiology*. - 2015. - Vol. 66. – N. 7. – P. 638-643.
113. Benson, T.W. A single high-fat meal provokes pathological erythrocyte remodeling and increases myeloperoxidase levels: implications for acute coronary syndrome // T.W. Benson, N.L. Weintraub, H.W. Kim, N. Seigler, S. Kumar, J. Pye, T. Horimatsu, R. Pellenberg, D.W. Stepp, R. Lucas, V.Y. Bogdanov, S.E. Litwin, J.E. Brittain, R.A. Harris // *Laboratory Investigation*. – 2018. – <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0038-3>.
114. Budzianowski, J. The role of hematological indices in patients with acute coronary syndrome // J. Budzianowski, K. Pieszko, P. Burchardt, J. Rzeźniczak, J. Hiczekiewicz. – 2017. – <http://doi.org/10.1155/2017/3041565>
115. Buko, I.V. Antioxidant status and glutathione redox potential of erythrocytes in patients with acute coronary syndrome / I.V. Buko, L.Z. Polonetskiĭ, A.G. Mrochek, A.G. Moïseenok // *Ukrainian Biochemical J*. – 2014. – 86(3). – P. 114-124.
116. Canuel, M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) can mediate degradation of the low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1) / M. Canuel, X. Sun, M.C. Asselin, E. Paramithiotis, A. Prat, N.G. Seidah // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – Iss.5. - P. e 64145.

117. Chistiakov, D.A. Contribution of neovascularization and intraplaque haemorrhage to atherosclerotic plaque progression and instability / D.A. Chistiakov, A.N. Orekhov, Y.V. Bobryshev // *Acta Physiologica J.* – 2015. – 213(3). – P. 539-535.
118. Comrey, A.L. A first course of factor analysis / A.L. Comrey, H.B. Lee // Second edition - 1992. – P. 442.
119. Cook, G.M. Glycobiology of the cell surface: Its debt to cell electrophoresis 1940-65/ *Electrophoresis* 2016 Jun; 37(11): 1399-406. doi: 10.1002 / elps.201500476 / Epub 2016 Feb 1.
120. Cubedo, J. Erythrocyte-heme proteins and STEMI: implications in prognosis / J. Cubedo, R. Suades, T. Padro, V. Martin-Yuste, M. Sabate-Tenas, J. Cinca, J. Sans-Rosello, A. Sionis, L. Badimon // *J. Thrombosis and Haemostasis.* – 2017. – 117 (10). – P. 1970-1980.
121. Danese, E. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases / E. Danese, G. Lippi, M. Montagnana // *J. Thoracic Disease.* – 2015. – Vol. 7(10). – P. E402-411.
122. Ellsworth, M.L. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone / M.L. Ellsworth, C.G. Ellis, D. Goldman // *Physiology.* 2009. - № 24. – P.107-116.
123. Eltzschig, H. Hypoxia and Inflammation / H. Eltzschig, P. Carmeliet // *New England Journal of Medicine.* – 2011. – Vol. 364. – P. 656-665.
124. Erdem, A. Clinical usefulness of red cell distribution width to angiographic severity and coronary stent thrombosis / A. Erdem, U.S. Ceylan, A. Esen, E. Zencirci, B. Topcu, K. Ozden, S. Yazici, S. Terzi, A. Emre, K. Yesilcimen // *International J. of General Medicine.* – 2016. – Vol. 9. – P. 319-324.
125. Gheddouchi, S. Low SOD activity is associated with overproduction of peroxynitrite and nitric oxide in patients with acute coronary syndrome / S. Gheddouchi, N. Mokhtari-Soulimane, H. Merzouk, F. Bekhti, F. Soulimane, B. Guermouche, A. Meziane Tani, M. Narce // *Nitric Oxide.* – 2015. – Vol. 49. – P. 40-46.

126. Gorudko, I.V. Binding of human myeloperoxidase to red blood cells: Molecular targets and biophysical consequences at the plasma membrane level / I.V. Gorudko, A.V. Sokolov, E.V. Shamova // *Arch Biochem Biophys.* – 2016. - № 591. – P. 87-97.
127. Grandfils, C. Optimization and application of electrophoretic mobility analysis of human red blood cells to study their in vitro stability, interaction with polycations and proteolytic enzymes / C. Grandfils, P. Foresto, B. Riquelme, J. Valverde, D. Sondag-Thull // *Journal of Biomedical Materials Research. Part A.* – 2008. – N. 84(2). – P. 535-544.
128. Gyawali, P. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome / P. Gyawali, R.S. Richards, D.L. Hughes, P. Tinley // *Clinical Hemorheology and Microcirculation/* - 2014. – N. 57(1). – P. 73-83.
129. Hale, J.P. Effect of hydroperoxides on red blood cell membrane mechanical properties / J.P. Hale, C.P. Winlove, P.G. Petrov // *Biophys. J.* – 2011. - № 101. – P. 1921-1929.
130. Hisaka, S. Lipid hydroperoxide-derived to amino-phospholipid in biomembrane / S. Hisaka, T. Osawa // *Subcellular Biochemistry.* – 2014. – Vol. 77. – P. 41-48.
131. Kalsch, T. Alimentary lipemia enhances procoagulatory effects of inflammation in patients with a history of acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation / T. Kalsch, E. Elmas, X.D. Nguyen // *Int J Cardiol.* – 2008. – № 123. – P. 131-137.
132. Kavsak, P.A. A laboratory score at presentation to rule-out serious cardiac outcomes or death in patients presenting with symptoms suggestive of acute coronary syndrome / P.A. Kavsak, C. Shortt, J. Ma, N. Clayton, J. Sherbino, S.A. Hill, M. McQueen, S.R. Mehta, P.J. Devereaux, A. Worster // *Clinica Chimica Acta.* – 2017. – 469. – P. 69-74.
133. Lagace, T.A. The role of phospholipids in the biological activity and structure of the endoplasmic reticulum / T.A. Lagace, N.D. Ridway // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2013. – Vol. 1833. – Iss. 11. – P. 2499-2510.

134. Laskarin, G. Harmful immune reactions during acute myocardial infarction / G. Laskarin, L. Zaputovic, V. Persic, A. Ruzic, V. TokmadzicSotosek // *Med. Hypotheses*. – 2012. – Vol. 78. – P. 703-706.
135. Lastrubnitskaia, O.I. Examining the relationship between the electrophoretic mobility of peripheral red blood cells and their sedimentation rate in patients with hemophilia / O.I. Lastrubnitskaia, D.A. Shmarov, T.G. Sarycheva, O.V. Popova, G.I. Kozinets // *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika*. – 2009. - № 11 – P. 46-48.
136. Lee, S.J. 5-Lipoxygenase plays a pivotal role in endothelial adhesion of monocytes via an increased expression of Mac-1 / S.J. Lee, E.K. Choi, K.W. Seo, J.U. Bae, Y.H. Kim // *Cardiovascular Research*. – 2013. – N. 99(1). – P. 724-733.
137. Li, H. Two-component coars-grained molecular-dynamics model for the human erythrocyte membrane / H. Li, G. Lykotrafitis // *Biophysical Journal*. – 2012. – Vol. 102. – N. 1. – P. 75-84.
138. Li, H. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention / H. Li, S. Horke, U. Forstermann // *Trend in Pharmacological Science/* - 2013. – N. 34 (6). – P.313-319.
139. Liu, Y. Dissimilarity of increased phosphatidylserine-positive microparticles and associated coagulation activation in acute coronary syndromes / Y. Liu, Z. He, Y. Zhang, Z. Dong, Y. Bi, J. Kou, J. Zhou, J. Shi // *Coronary Artery Disease*. – 2016. – 27(5). – P. 365-375.
140. Liu, S. Oxidant stress in mitochondrial DNA damage, autophagy and inflammation in atherosclerosis. / S. Liu, X. Wang, M. Khaidakov, Y. Dai, J.L. Mehta // *Scientific Reports*. – 2013. – Vol. 3. – N. 1077.
141. Logstrup, B.B. Correlation between left ventricular global and regional longitudinal systolic strain and impaired microcirculation in patients with acute myocardial infarction / Logstrup B.B. // *Echocardiography*. – 2012. - №29 (10). – P. 1181-1190.

142. Lominadze, D. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease / D. Lominadze, W.L. Dean, S.C. Tyagi, A.M. Roberts // *Acta Physiology*. – 2010. – Vol. 198(1). – P. 1-13.
143. Marzola, M.C. Role of FDG PET/CT in investigating the mechanisms underlying atherosclerotic plaque formation and evolution / M.C. Marzola, B. Saboury, S. Chondrogiannis, L. Rampin, G. Grassetto // *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. – 2013. – Vol. 31(4). - P. 246-255.
144. Nemeth, N. Hemorheological investigations in experimental surgery / N. Nemeth, F. Kiss, I. Furka, Miko I. // *MagyarSebeszet*. – 2013. – Vol. 66 (3). – P. 161-165.
145. Nicholls, S.J. Risk prediction with serial myeloperoxidase monitoring in patients with acute chest pain / S.J. Nicholls, W.H. Tang, D. Brennan // *Clin Chem*. – 2011. - № 57. – P. 1762-1770.
146. Roman, R.M. Prognostic value of myeloperoxidase in coronary artery disease: Comparison of unstable and stable angina patients / R.M. Roman, P.V. Camargo, F.K. Borges // *Coronary Artery Disease*. – 2010. - № 21. – P. 129-136.
147. Saleh, Y.A left ventricular true aneurysm / Y.Saleh,A. Almaghraby, O. Abdelkarim, M. Abdelnaby, B. Hammad // *Journal of Clinical Case Reports*. – 2018. – Vol. 6 (3). – P. 1193-1194.
148. Sertoglu, E. Important details about the red cell distribution width / E. Sertoglu, S. Tapan, M. Uyanic // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2015. – Vol. 22. - № 2. – P. 219-220.
149. Simmonds, M.J. Blood rheology band aging / M.J. Simmonds, H.J. Meiselman, O.K. Baskurt // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2013. – Vol. 10 (3). – P. 291-301.
150. Solov'ev, A. Cytoanalytical complex of new generation “cyto-expert”: its opportunities and prospects / A. Solov'ev, A. Shishkin, N. Kiryanov// *Regional Innovations* – 4, 2017.- P. 43-45.
151. Sotiropoulos,K.Red cell distribution width and mortality in acute heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction / K. Sotiropoulos, P.Yerly,

- P.Monney, A.Garnier, J.Regamey, O.Hugli, D.Martin, M.Metrich, J.P.Antonietti, R.Hullin // ESC Heart Failure. – 2016. – 3(3). – P. 198-204.
152. Starke, R.M. The role oxidative stress in cerebral aneurism formation and rupture / R.M. Start, N. Chalouhi, M.S. Ali, P.M. Jabbour, S.I Tjoumakaris // Current Neurovascular Research. – 2013. – 10 (3). – P. 245-253.
153. Szablewski, L. The structural and functional changes of blood cells and molecular components in diabetes mellitus / L. Szablewski, A. Sulima// J. Biological Chemistry. – 2017. – 398(4). – P. 411-423.
154. Tang, X.L. Oxidant species trigger late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits / X.L. Tang, H. Takano, A. Rizvi //Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. - 2002. - Vol. 282. - № 2. - P. H281-H291.
155. Tenekecioglu,E.Red blood cell distribution width is associated with myocardial injury in non-ST-elevation acute coronary syndrome / E. Tenekecioglu, M. Yilmaz, O.C. Yontar, A. Bekler, T. Peker, K. Karaagac, O.A. Ozluk, F.V. Agca, M. Kuzeytemiz, M. Senturk, B. Aslan, D. Topal // Clinics (Sao Paulo). – 2015. – Vol. 70 (1). – P.18-23.
156. Toda, N. Nitric oxide-mediated coronary flow regulation in patients with coronary artery disease: recent advances / N. Toda, S. Tanabe, S. Nakanishi // International Journal of Angiology. – 2011. – Vol. 20(3). – P. 121-34.
157. Tanboga,I.H.Relation of coronary collateral circulation with red cell distribution width in patients with non-ST elevation myocardial infarction / I.H. Tanboga, S. Topcu, T. Nacar, E. Aksakal, K. Kalkan, I. Kiki, S. Sevimli // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis J. – 2014. – 20(4). – P. 411-415.
158. Tziakas,D.Red blood cell distribution width: a strong prognostic marker in cardiovascular disease: is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane / D. Tziakas, G. Chalikias, A. Grapsa, T. Gioka, I. Tentes, S. Konstantinides // International J. of Cardiology. – 2011. – 150(1). – P. 22-27.

159. Tziakas, D.N. Independent and additive predictive value of total cholesterol content of erythrocyte membranes with regard to coronary artery disease clinical presentation / D.N. Tziakas, G.K. Chalikias, D. Stakos // *International J. of Cardiology*. – 2011. - № 150. – P. 22-27.
160. Tuncez, A. Association between RDW and stent thrombosis in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / A. Tuncez, M.S. Zetin, E.H. Zetin, S. Yilmaz, A. Korkmaz, F.M. Uzar // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. - doi: 10.1097/MD.0000000000005986
161. Unruh, D. Red blood cells dysfunction induced by high-fat diet: Potential implications for obesity-related atherosclerosis / D. Unruh, R. Srinivasan, T. Benson // *Circulation*. – 2015. - № 132. – P. 1898-1908.
162. Vnukov, V.V. Free radical oxidation and disruption of cell membrane integrity in patients with coronary artery disease who scheduled for direct myocardial revascularization / V.V. Vnukov, R.V. Sidorov, N.P. Milutina, E.P. Talalaev, D. Yu. Gvaldin, V.N. Shhetko, D.A. Barvenko // В сборнике: Обмен веществ при адаптации и повреждении. Дни молекулярной медицины на Дону Материалы XV Российской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией З.И. Микашинович. – 2016. – С. 14-17.
163. Zhang, J. Sphingomyelin in erythrocyte membranes increases the total cholesterol content of erythrocyte membranes in patients with acute coronary syndrome / J. Zhang, K. Tu, Y. Xu, L. Pan, C. Wu, X. Chen, M. Wu, Z. Cheng, B. Chen // *Coronary Artery Disease*. – 2013. – 24(5). – 361-367.
164. Zhang, J. Total cholesterol content of erythrocyte membranes in acute coronary syndrome: correlation with apolipoprotein A-I and lipoprotein (a) / J. Zhang, L. Pan, Y. Xu, C. Wu, C. Wang, Z. Cheng, R. Zhao // *Coronary Artery Disease*. – 2011. – 22(3). – P. 145-152.
165. Zhong, Y. Total cholesterol content of erythrocyte membranes is associated with the severity of coronary artery disease and the therapeutic effect of rosuvastatin / Y.

- Zhong, H. Tang, Q. Zeng, X. Wang, G. Yi, K. Meng, Y. Mao, X. Mao // *Upsala J. Medical Sciences*. – 2012. – 117(4). – P.390-398.
166. Zong, G. Intake of individual saturated fatty acids and risk of coronary heart disease in us men and women: two prospective longitudinal cohort studies / G. Zong, Y. Li, A.J. Wanders, M. Alssema // *BMJ*. – 2016. – 355: i5796.
167. Yousuf, O. High-sensitivity-c-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? / O. Yousuf, B.D. Mohanty, S.S. Martin, P.H. Joshi, M.J. Blaha // *Journal College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62(5). – P. 397-408.