

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Жуйкова**

**Татьяна Александровна**

**Факторы воспаления и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных стабильной стенокардией и их динамика в периоперационном периоде коронарного шунтирования**

Кардиология – 14.01.05

**Диссертация на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

профессор, доктор медицинских наук

**В.Ю. Мишланов**

Пермь – 2014

## Оглавление

Введение	4
ГЛАВА 1. Воспалительные механизмы развития атеросклероза с позиции современной тактики хирургического и медикаментозного лечения ишемической болезни сердца	11
1.1. Клинико-эпидемиологическое значение проблемы, современные методы лечения коронарного атеросклероза	11
1.2. Роль воспаления и нарушение белоксинтезирующей функции нейтрофилов в развитии атеросклероза	16
1.3. Влияние терапевтических и хирургических методов лечения на воспалительные механизмы атеросклероза	23
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	26
2.1. Общая характеристика больных. Дизайн исследования	26
2.2.1. Клиническая характеристика больных	29
2.3. Методики обследования больных	30
2.3.1. Холтеровское мониторирование	34
2.3.2. Эхокардиография	34
2.3.3. Экспериментальное исследование <i>in vitro</i>	35
2.3.4. Лабораторные исследования	37
2.4. Программа лечения	40
2.5. Статистическая обработка результатов исследования	41
ГЛАВА 3. Результаты исследования	42
3.1. Оценка клинического статуса больных ИБС, направляемых на операцию коронарного шунтирования	42
3.2. Состояние ЛВСЛ, интенсивность синтеза острофазовых белков нейтрофилами, а также сывороточные маркеры воспаления у больных ИБС, направляемых на операцию коронарного шунтирования	46
3.3. Экспериментальное исследование влияния ИЛ-6 на	

липидвысвобождающую способность лейкоцитов (in vitro) у больных ишемической болезнью сердца	48
3.4. Оценка динамики клинико-функционального состояния больных ИБС в послеоперационном периоде	49
3.4.1. Клиническая оценка состояния больных в послеоперационном периоде	49
3.4.2. Инструментальные и лабораторные критерии оценки состояния больных в послеоперационном периоде	52
3.4.3. Интраоперационные факторы риска и их влияние на течение послеоперационного периода	55
3.5. Состояние ЛВСЛ, интенсивность синтеза острофазовых белков нейтрофилами, а также сывороточные маркеры воспаления у больных ИБС в зависимости от сроков наблюдения после коронарного шунтирования	58
3.6. Динамика ЛВСЛ, интенсивность синтеза острофазовых белков нейтрофилами, а также сывороточные маркеры воспаления у больных ИБС в зависимости от исходного клинического статуса и факторов интраоперационного риска	63
3.7. Оценка клинического статуса, послеоперационных осложнений у пациентов ИБС, перенесших операцию коронарное шунтирование в условиях среднесрочного наблюдения	68
3.8. Влияние комплексной терапии с включением статина на динамику результатов лабораторного и инструментального контроля состояния больных в послеоперационном периоде	70
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов	75
ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	90

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности во всем мире. По статическим данным, ежегодно фиксируется 4,35 млн. смертей в 53 странах-членах ВОЗ Европейского региона и более 1,9 млн. смертей ежегодно в Европейском союзе. От сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) погибает экономически активная часть населения – люди трудоспособного возраста, имеющие профессиональный опыт, что наносит существенный урон экономике и социальной сфере [25,57,72].

В основе патогенеза многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в т.ч. ишемической болезни сердца (ИБС), лежит атеросклероз. Атеросклероз является заболеванием, обусловленным воспалением сосудистой стенки и нарушением обмена липопротеидов [39,42,76]. В результате формируется атероматозная бляшка, разрыв или повреждение которой приводит к нарушению коронарного кровотока в этой области.

Для восстановления коронарного кровотока, наряду с другими методами реваскуляризации активно применяется коронарное шунтирование (КШ) [11,12,81]. Ежегодно, в Пермском крае, коронарному шунтированию подвергаются около 2500 человек. Известно, что к концу первого года наблюдается окклюзия 15-20% шунтов, а каждый последующий год закрываются от 1 до 4% шунтов, и возникает потребность в повторной операции. Это происходит в результате прогрессивного течения атеросклеротического процесса и/или пролиферативного процесса в области анастомоза [7,82].

Изучение причин рестенозов оперированных больных является актуальной проблемой. В настоящее время известно, что в развитии этого процесса принимают участие цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и др.), молекулы адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), белки острой фазы (фибриноген, С-реактивный белок (СРБ) и др. [5,28,32].

Большой интерес представляют исследования новых факторов риска развития атеросклероза, связанных с нарушением белоксинтезирующей функции нейтрофилов [59,60,61]. Опубликованы данные о повышенной способности лейкоци-

тов венозной крови больных ИБС к высвобождению белково-липидных комплексов в условиях культивирования в неполной питательной среде при условии тесного межклеточного контакта. Количественная оценка функции лейкоцитов осуществляется по величине липидвысвобождающей способности лейкоцитов (ЛВСЛ), которая обусловлена синтезом белков, связывающих холестерин. К ним относятся СРБ, ЛП (а), и другие изученные в настоящее время молекулы белков и пептидов. Регулирующим фактором ЛВСЛ выступают цитокины. В частности, была определена роль ФНО- $\alpha$ , как активатора синтеза провоспалительных цитокинов и синтеза СРБ [18].

Метод определения липидвысвобождающей способности лейкоцитов (ЛВСЛ) представляет собой экспериментальную индивидуальную модель атеросклероза *in vitro*, в которой воспроизводится белоксинтезирующая способность нейтрофилов и оценивается количество общего холестерина в супернатантах 3-х суточных культур лейкоцитов, связанного синтезированными белками [96].

Величина ЛВСЛ коррелирует с некоторыми клиническими проявлениями ИБС, течением атеротромботического мозгового инсульта, и рассматривается авторами, как независимый фактор риска развития атеросклероза и маркер активности атеросклеротического процесса [4,71]. Доказано, что увеличение высвобождения белково-липидных комплексов *in vitro* сочетается с более выраженным атеросклерозом магистральных сосудов [4].

В настоящее время остается актуальной проблема ранней диагностики атеросклероза. Величина ЛВСЛ и активность белоксинтезирующей функции нейтрофилов у больных ИБС в до- и послеоперационном периодах, после операции КШ ранее не изучались. Ранее не проводилась комплексная оценка ЛВСЛ и сывороточных биомаркеров воспаления у больных ИБС в до- и послеоперационном периодах, что определяет необходимость нашего исследования.

#### **Цель исследования**

Оценить динамику некоторых воспалительных факторов атерогенеза и липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных ишемической

болезнью сердца, в предоперационном периоде и после операции коронарного шунтирования в условиях среднесрочного проспективного наблюдения.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить клинико-функциональный статус больных ИБС в предоперационном и среднесрочном периоде наблюдения после коронарного шунтирования.
2. Оценить сывороточные маркеры воспаления у больных ИБС, направляемых на операцию коронарного шунтирования и в послеоперационном периоде.
3. Изучить динамику липидвысвобождающей способности лейкоцитов и белоксинтезирующую функцию нейтрофилов у больных ИБС в до- и послеоперационном периодах.
4. Проанализировать взаимосвязи липидвысвобождающей способности лейкоцитов, критериев воспаления, белоксинтезирующей способности лейкоцитов и параметров структурно-функционального состояния сердца (с использованием данных эхокардиографии) у больных ИБС, направляемых на оперативное лечение ИБС.
5. Определить влияние интерлейкина-6 на липидвысвобождающую способность лейкоцитов *in vitro*.
6. Оценить результаты комплексного лечения больных ИБС после коронарного шунтирования с использованием клинико-функциональных и лабораторных методов в раннем и среднесрочном периодах наблюдения.

### **Научная новизна**

Впервые изучено влияние коронарного шунтирования на липидвысвобождающую способность лейкоцитов у больных ИБС. Выявлено увеличение липидвысвобождающей способности лейкоцитов в раннем послеоперационном периоде. Через 3 месяца после операции коронарного шунтирования величина липидвысвобождающей способности лейкоцитов снижается и остается в пределах нор-

мы в 50% случаев, а к 12-му месяцу нормализация показателя выявлена в 100% случаев.

Изучено влияние коронарного шунтирования на синтез С-реактивного белка, апо(а), VII фактора свертывания крови, белка, связывающего жирные кислоты, фактора Виллебранда, мозгового натрийуретического пептида нейтрофилами больных ИБС. Выявлена высокая активность синтеза и высвобождения липопротеина(а), мозгового натрийуретического пептида и С-реактивного белка, VII фактора свертывания крови и фактора Виллебранда. Динамическое наблюдение в течение 1 года после коронарного шунтирования показало, что синтез липопротеина(а), VII фактора свертывания крови и мозгового натрийуретического пептида остаются повышенными в течение всего периода наблюдения.

Впервые в экспериментальных условиях выявлено стимулирующее влияние ИЛ-6 на липидвысвобождающую способность лейкоцитов у больных ИБС, что позволяет охарактеризовать провоспалительный компонент атерогенеза с позиции взаимосвязи гуморальных и клеточных механизмов.

Впервые продемонстрировано положительное влияние комплексного лечения на динамику показателей белоксинтезирующей способности нейтрофилов, структурно-функциональное состояние сердца у больных ИБС после коронарного шунтирования.

### **Практическая ценность**

Результаты исследования позволили определить значение исследования белоксинтезирующей функции нейтрофилов больных ИБС для изучения эффективности комплексного лечения.

В программу мониторинга атерогенного потенциала у больных ИБС, перенесших коронарное шунтирование, для оценки эффективности комплексного лечения следует включать определение липидвысвобождающей способности лейкоцитов, активности синтеза нейтрофилами мозгового натрийуретического пептида, липопротеина(а), VII фактора свертывания крови.

Предложен комплекс практических рекомендаций (выполнение теста 6-

минутной ходьбы с определением сатурации кислорода в тканях через 2 недели после коронарного шунтирования, анкетирование пациентов с использованием специально разработанной анкеты) для оценки клинического состояния больных в условиях среднесрочного наблюдения.

### **Внедрение**

Результаты исследования внедрены в практическую работу кардиологического отделения для лечения больных инфарктом миокарда РСЦ ГАУЗ ПК ГKB №4 г. Перми. Теоретические положения используются в программах обучения на кафедре пропедевтики внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

### **Личный вклад соискателя**

Автором самостоятельно проведен анализ научной литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации его задач. Выполнены: общеклиническое обследование, составление банка первичной документации, исследование липидвысвобождающей способности лейкоцитов, создание электронных таблиц, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов. В том числе самостоятельно осуществлялось ведение больных, выделение и культивирование лейкоцитов, определение ЛВСЛ, взятие венозной крови. Осуществлялось динамическое наблюдение больных: анкетирование, врачебный осмотр, выполнение теста 6-минутной ходьбы, контроль над применением лекарственных препаратов.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Эффективность коронарного шунтирования зависит от исходного клинического статуса пациентов и влияния интраоперационных факторов риска. Наиболее благоприятным является наличие сохраненной фракции выброса левого желудочка у больных стенокардией напряжения III-IV ф.к.



2. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных ИБС взаимосвязана с высвобождением нейтрофилами липопротеина(а), С-реактивного белка, VII фактора свертываемости крови, фактора Виллебранда, мозгового натрийуретического пептида и белка, связывающего жирные кислоты. После коронарного шунтирования наблюдается значительное увеличение липидвысвобождающей способности лейкоцитов с тенденцией к нормализации в период от 6 месяцев до 1 года, сохраняется высокая активность синтеза липопротеина(а), VII фактора свертывания крови нейтрофилами и мозгового натрийуретического пептида.
3. Интерлейкин-6 оказывает не прямое провоспалительное действие, направленное на увеличение липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца. Определение концентрации интерлейкина-6 и С-реактивного белка в сыворотке крови имеет высокое клиническое значение у больных в послеоперационном периоде.
4. Комплексное лечение, включая применение статинов, сопровождается снижением клинических симптомов, восстановлением функциональной активности миокарда, снижением концентрации холестерина, улучшением липидного спектра, а также снижением активности воспалительных факторов крови в послеоперационном периоде.

**Связь работы с научными программами.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Номер регистрации 01.2.00305520.

**Апробация работы и публикации.** Всего по теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 в рекомендуемых ВАК изданиях. Апробация работы проведена на расширенном совместном межкафедральном заседании кафедр госпитальной терапии, факультетской терапии №1, факультетской терапии №2 и поликлинической терапии, скорой медицинской помощи ФПК и ППС, пропедевтики внутренних болезней №1, терапии и семейной медицины ФПК и ППС ГБОУ

ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 2 от 16 октября 2014 года).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 112 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 1 главы собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 212 источников, в том числе 116 отечественных и 96 иностранных. Диссертация иллюстрирована 41 таблицей, 10 рисунками.

## ГЛАВА 1

# ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА С ПОЗИЦИИ СОВРЕМЕННОЙ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО И МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

### 1.1. Клинико-эпидемиологическое значение проблемы, современные методы лечения коронарного атеросклероза

Атеросклероз (определение ВОЗ) – это изменения внутренней оболочки артерий (интимы), включающие накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, отложения солей кальция и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) в артериальной стенке. Сужение просвета артерий за счет прогрессирования атеросклероза и последующая закупорка сосудов, сопровождающаяся ишемией тканей, является ведущей причиной заболеваемости и смертности людей во всем мире [116].

Атеросклеротические поражения артерий выявляются у молодых лиц и неуклонно прогрессируют в течение десятилетий, прежде чем приводят к развитию клинических проявлений. В среднем возрасте у лиц без клинических проявлений атеросклероза частота выявления атеросклеротического поражения сосудистой стенки составляет около 100% [3,32].

Сердечно – сосудистые заболевания (ССЗ), в основе которых лежит атеросклероз, являются основными причинами смерти населения экономически развитых стран мира, большинства стран с переходной экономикой и становятся проблемой для развивающихся стран [23,57]. Ежегодно в мире от ССЗ умирает около 17 млн. человек [57,103].

Среди ССЗ, лидирующее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (49,3%) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) (35,3%), на долю которых приходится почти 85% всех смертей от ССЗ [57,72,97,102,103,104,105].

Цереброваскулярные заболевания представлены, в основном, мозговыми инсультами (МИ), вклад которых в смертность от ЦВЗ составляет 84,6% [72,105]. Следует отметить, что в ряде стран за последние десятилетия произошло существенное изменение структуры смертности. Так, уровень смертности от ССЗ был высок в США, достигнув своего максимума в 70-е годы, и снизившись с тех пор более чем на 30%. Вероятно, это снижение было обусловлено внедрением новых методов, направленных на профилактику и лечение больных ССЗ [105].

Во Фрамингемском исследовании у 40-летних мужчин риск таких проявлений ИБС, как стенокардия, инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть (ВСС), в течение последующей жизни составил 49% [122,141,148]. У женщин риск подобных проявлений ИБС в течение дальнейшей жизни, в любой возрастной группе, был ниже, чем у мужчин [148,163,198].

Начало ишемической болезни проявляется разными симптомами. Так, чаще других признаков для женщин в дебюте ИБС отмечается приступ стенокардии, инфаркт миокарда, а вот внезапная смерть не характерна для женщин. У мужчин наблюдается совершенно другое распределение первых симптомов ИБС: инфаркт миокарда является самой частой формой, затем следует стенокардия и внезапная смерть [6,192].

Наряду с оценкой распространенности ИБС и других ССЗ, как клинических форм атеросклеротического процесса, важная роль отводится эпидемиологии факторов риска ССЗ [14,69,74].

Все факторы риска ССЗ подразделяются на модифицируемые, потенциально модифицируемые и фиксированные [14,32,47,69,74,102].

Уровень общего холестерина (ОХ) в крови, артериальное давление (АД), курение, малоподвижный образ жизни относятся к модифицируемым факторам. Потенциально модифицируемые факторы обычно включают в себя более новые параметры, которые активно исследуются как содействующие повышению риска атеросклеротических заболеваний, к ним относят повышенный уровень С-реактивного белка, фибриногена, гомоцистеина и др. Возраст, пол, и семейный

анамнез относятся к фиксированным факторам риска ИБС и атеросклероза [14,32,47,50,69,73,74,76,83,157,158,169].

Риск ССЗ во многом зависит от уровня артериального давления. Наличие систолической или диастолической гипертензии повышает риск ССЗ в 1,6 раз; при комбинированной систолической и диастолической гипертензии этот риск повышен уже в 2 раза [69,208].

Большое значение следует уделять профилактике ССЗ, воздействуя непосредственно на факторы риска [14,69].

Ключевые мероприятия, проводимые при профилактике атеросклеротических заболеваний, направлены, в первую очередь, на коррекцию липидного обмена, контроль артериального давления и отказ от курения [30,38,51,69,84,143].

Проведено много клинических исследований по диетотерапии и липидснижающей терапии и было показано благоприятное действие на атеросклеротический процесс в коронарных и сонных артериях, на частоту возникновения ИБС и на частоту возникновения инсультов при разных режимах воздействия [42,133]. В целом, во всех исследованиях, большее снижение концентрации холестерина приводило к большему снижению риска ИБС.

Понятие прямой антиатеросклеротической терапии должно подразумевать, по меньшей мере, предотвращение дальнейшего прогрессирования атеросклеротического поражения, уменьшение размеров липидного ядра и стабилизацию фиброзной покрышки атероматозной бляшки [42,89,118].

Выделяют несколько групп препаратов, которые заслуживают особого внимания: ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины), никотиновая кислота и ее производные (ниацин), фибраты [10,30,33,89].

Статины являются самыми эффективными гиполипидемическими препаратами, стабильно снижающими уровень общего холестерина в крови [30,38,40,89,209].

Группа статинов разнообразна по химическому строению. Но, несмотря на это, все статины оказывают сходное фармакологическое действие – обратимо

ингибируют ГМГ-КоА редуктазу, что приводит к снижению скорости синтеза холестерина в гепатоцитах. В результате липидного эффекта статинов снижается количество частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПН), липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) и триглицеридов (ТГ) в кровотоке, повышается концентрация частиц липопротеинов высокой плотности (ЛВП). В тоже время, доказано, что эти препараты оказывают также эффекты, не связанные, непосредственно с влиянием на обмен холестерина. Многонаправленное действие препаратов этой группы связано с подавлением образования молекул адгезии, торможения миграции моноцитов, снижением секреторной активности и пролиферации клеток в очагах атеросклеротического поражения и другие процессы [30,38,89,204].

Положительное влияние статинов на отдаленный прогноз отмечалось при их использовании в целях как первичной, так и вторичной профилактики [30].

Наряду с медикаментозными методами лечения ИБС существуют так же эндоваскулярные и хирургические методы. К эндоваскулярным методам относят чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику и стентирование коронарных артерий [7,34,140].

Хирургическим методом лечения ИБС является коронарное шунтирование (КШ). Операция используется для создания нового русла в обход пораженных участков коронарных артерий. Цель операции – устранение симптомов ИБС, предотвращение инфаркта миокарда (ИМ) и увеличение продолжительности жизни пациентов [11,12,13,64,127]. Метод заключается в аутотрансплантации артериальных и венозных сосудов [38].

Обращает на себя внимание значительный рост артериальных реконструкций за последние годы, число их за 2010 год выросло и составило в РФ 50000 [12,127].

Основные показания к оперативному вмешательству определяют на основании данных коронаровентрикулографии:

- множественные окклюзии коронарных артерий;

- поражение ствола левой коронарной артерии с переходом на основные ветви;
- диффузные дистальные гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий;
- повторные неэффективные ангиопластики и стентирование;
- сочетание атеросклероза коронарных артерий с аневризмой левого желудочка (ЛЖ) и/или поражением клапанов [38].

В качестве аутотрансплантантов для осуществления операции прямой реваскуляризации миокарда используют аутовенозные шунты, аутоартериальные кондуиты, гомографты [11,38].

Эффективность хирургического вмешательства определяется, характером поражения коронарных артерий (распространенность процесса, диаметр сосудов, подлежащих шунтированию, степень стенозирования сосудов, наличие состоятельного дистального русла, индивидуальные особенности коронарного кровообращения) количеством шунтов, дистальных анастомозов [11,38].

Стандартизация техники оперативного лечения, совершенствование перфузионного, анестезиологического и реанимационного пособий способствует снижению летальности до 1% и менее при проведении планового коронарного шунтирования.

Как правило, в течение первого года жизни после операции рецидивы стенокардии возникают в результате ранней окклюзии шунтов, вероятно, это связано с тем, что хирургическая реваскуляризация миокарда, устраняя критические стенозы коронарных артерий (КА), не влияет на естественное течение атеросклероза [26,38,39]. В результате этого происходит прогрессирование атеросклероза в шунтах и нативных КА и возобновление приступов стенокардии [26]. Необходимость в повторной операции КШ составляет от 2 до 4% через 5 лет, от 7 до 15% через 10 лет [64,82].

В настоящее время широкое распространение получило коронарное шунтирование без искусственного кровообращения (ИК) [38].

Таким образом, проблема атеросклероза остается актуальной на сегодняшний день и далека от своего решения, не смотря на применение антиатеросклеротической терапии, эндоваскулярных и хирургических методов лечения.

## **1.2. Роль воспаления и нарушение белоксинтезирующей функции нейтрофилов в развитии атеросклероза**

Воспаление является филогенетически старейшим типом защитной реакции организма на различные повреждения и внедрение чужеродных агентов. Гипотеза об участии воспалительного процесса в патогенезе атеросклероза была высказана в 1825 г Рубер, а позже и Р. Вирховым [16]. Р. Вирхов трактовал воспаление, как начальный феномен, провоцирующий патологические изменения в стенке артерий, т.е. воспаление рассматривалось как первопричина развития атеросклероза. Ross R. (1999) подчеркивает значительное сходство воспаления и атеросклероза [197]. Процесс атерогенеза имеет сходство с воспалением, оба состоят из одних и тех же функциональных реакций, где главным действующим компонентом являются клетки рыхлой соединительной ткани: эндотелиальные, гладкомышечные, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, Т- и В-лимфоциты [1,39,42,45,48,49,90,175].

Современная оценка атерогенеза с позиций иммунного воспаления, как отметили Восканьянц А.Н. и Нагорнев В.А. (2004), позволила рассматривать кинетику клеток стенки артерий с учетом экспрессии цитокинов и межклеточной кооперации: макрофаг – Т-лимфоцит – гладкомышечная клетка. Активированные лейкоциты и моноциты участвуют в "метаболическом взрыве", в результате которого высвобождаются активные радикалы, участвующие в реакциях перекисного окисления липидов. Происходит повреждение эндотелиоцитов с последующим формированием атеросклеротической бляшки. Экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов роста сопровождается пролиферацией клеток [20,98,124].



Признаки локального неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе выявляются на начальных стадиях развития патологии, а также в фазу дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки [39,42]. Так, Восканьянц А.Н. и Нагорнев В.А. (2004), используя современные иммуноцитохимические методы, обнаружили, что уже на самых ранних стадиях атерогенеза в стенке артерии происходит формирование очагов иммунного воспаления [20,65]. В большей степени изучена роль воспаления в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки [20,175]. Именно нелипидный механизм способствует разрушению атеросклеротических бляшек [20,177].

Пусковым механизмом тромбообразования на поверхности атеросклеротической бляшки, инициирующей развитие некроза и клинических проявлений острого коронарного синдрома (ОКС), является нарушение целостности эндотелия на участке изъязвления покрышки нестабильной бляшки «со склонностью к изъязвлению», разрыву [83,106,107,136]. Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы происходит за счет активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса происходят одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада. По современным представлениям активация тромбоцитов начинается с их адгезии к поврежденному деэндотелизированному участку сосуда, затем происходит их агрегация с формированием первичных тромбоцитарных «пробок». Тромбоцитарные тромбы непрочные и легко «размываются» потоком крови и могут быть причиной микрососудистой обструкции [65].

В атерогенез вовлечены различные семейства молекул воспаления, включая цитокины, интегрины, селектины, клеточные рецепторы, белки острой фазы воспаления [8,9,29,36,101,108,150,168,173,198]. Сложность иммунного ответа при атеросклерозе заключается в том, что цитокины, секретируемые при атеросклерозе, могут оказывать прямо противоположные эффекты – либо проатерогенный, либо атеропротекторный [29,153,154]. Баланс между провоспалительными и противовоспалительными факторами имеет решающее

значение в прогрессировании атеросклероза [100]. Провоспалительными являются С-реактивный белок [58,110,152,153,154,157,199,203], Е-селектин, фактор некроза опухоли, эндотоксин, интерлейкины (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12, IL-18), макрофагальный хемоаттрактантный протеин (MCP-1), лейкотриены, продукты деградации липоксигеназы и другие [142,153,154,160]. Противовоспалительными являются в частности IL-4, IL-10, TGF $\beta$  (transforming growth factor) и PDGF (platelet-derived growth factor) [153,154,205].

Более выраженными атерогенными свойствами обладают модифицированные липопротеиды, в частности, окисленные. Окисленные ЛПНП (ок-ЛПНП) являются аутоантигенами, которые индуцируют локальный иммунный ответ в атеросклеротической бляшке. Многие Т-клетки, инфильтрирующие бляшку, являются специфически активированными против ок-ЛПНП [112,131,151,154,155]. Помимо этого, ок-ЛПНП могут стимулировать клеточную смерть по типу апоптоза [27,118,119,166,212], что играет важную роль в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки [27,93,119]. Концентрация ок-ЛПНП в крови является независимым предиктором развития инфаркта миокарда [27,212].

Имеются данные о высокой достоверной положительной корреляции между способностью к окислительной модификации ЛПНП больных, имеющих в анамнезе ИМ в молодом возрасте, и выраженностью коронарного атеросклероза [27,212].

Липопротеин(а) (ЛП(а)) имеет особое место в семействе липопротеинов [21,27,162,200,203]. ЛП(а) по своей структуре представляет генетическую модификацию ЛПНП, так как основным отличием от последнего является присутствие в его надмолекулярной структуре гликопротеина апо(а), белковая часть которого обладает частичной гомологией с плазминогеном [27,171]. ЛП(а) обладает прямым проатерогенным действием, проникая в экстрацеллюлярный матрикс интимы, он участвует в активации моноцитов, опосредованной интегрином Mac-1, инициируя, таким образом, локальное воспаление сосудистой стенки [27, 178].

В нескольких крупных клинических исследованиях подтверждена связь повышенных концентраций в крови ЛП(а) с ангиографически подтвержденным прогрессированием коронарного атеросклероза [109,162]. С использованием метода электронно-лучевой томографии выявлена зависимость частоты рестенозов при проспективном наблюдении пациентов, имевших в анамнезе операцию коронарное шунтирование от концентрации ЛП(а) [34,139]. Таким образом, ЛП(а) необходимо рассматривать как независимый фактор риска атеросклероза и предиктор сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС [27,34,162,171,172,207].

В последнее время активно изучается роль острофазовых тестов в развитии атеросклероза. В настоящее время уточняется значение оценки концентрации С-реактивного белка (СРБ), как маркера воспаления при прогрессировании атеросклероза [58,110,152,153,154,157,167,203]. Уровень СРБ имеет широкий диапазон при разных заболеваниях: от 0,3 мг/дл при стабильной стенокардии (СС) до 20 мг/дл при инфаркте миокарда (ИМ) [45,134]. У больных СС и нестабильной стенокардией (НС) плазменный уровень СРБ коррелирует со степенью и тяжестью атеросклероза, а также с липидными гемостатическими, и инфекционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [134]. В случае ИМ уровень СРБ коррелирует не только с факторами риска ишемической болезни сердца, но и с размером участка некроза [179].

У пациентов с исходно повышенным уровнем СРБ существует риск развития ранних и отсроченных осложнений после различных видов шунтирующих операций [110,128,157].

В научной литературе обсуждается роль нейтрофилов в атерогенезе. Ученые считают, что нейтрофилы принадлежат к элементам воспаления в пораженных участках артерий при атеросклерозе [59,123,125,129,135,144,149,159,176,182,187,194].

Несмотря на все вышеперечисленное, на сегодняшний день нет полной уверенности в агрессивной, патогенной роли воспаления в развитии атеросклероза. Так, ряд авторов считают, что высвобождение ИЛ-1 $\beta$  способствует

синтезу молекулы NO в гладкомышечных клетках, обеспечивая механизмы релаксации [175].

Существует мнение о возможном протективном действии ростовых факторов (эндотелиального сосудистого ростового фактора, печеночного ростового фактора), высвобождаемых моноцитами и эндотелиоцитами под влиянием провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  [81,164,175]. Данные ростовые факторы способствуют развитию коллатерального кровообращения, неоваскуляризации и реэндотелизации сосудов после повреждения у больных атеросклерозом, но кроме этого могут способствовать образованию неоинтимы и неoadвентиции, вызывать значительное утолщение стенок артерии и рестеноз после баллонной ангиопластики.

Факторами повреждения и инициаторами воспаления в сосудистой стенке при атеросклерозе, возможно, могут выступать не только артериальная гипертензия или эндогенные провоспалительные стимулы, появление которых связывают с нарушением метаболизма ангиотензина II (АТ – II) или других регуляторных молекул и гормонов [126,181,184,184,201].

Большое количество научных работ посвящено роли инфекционных факторов в атерогенезе. Обсуждается роль инфекционного процесса, вызванного *S. pneumonia*, *cytomegalovirus*, *Helicobacter pylori* [19,46,75,86,10,13,211].

Концепция воспалительных механизмов в развитии и прогрессировании атеросклероза не противоречит другой современной концепции, сформулированной профессором В.Н. Титовым (г. Москва, 1998-2001) [90,91,92]. Согласно данной теории в основе механизмов атерогенеза лежит представление о блокаде рецептора к апоВ-100 на клеточных мембранах, что приводит к нарушению поступления в клетку эссенциальных полиеновых жирных кислот. Автор придает значение холестерину, как носителю полиеновых жирных кислот от клетки к клетке и основную проблему атеросклероза видит в дефиците эссенциальных полиеновых жирных кислот внутри клеток. Оказывается, клетки организма человека не в состоянии синтезировать полноценные полиеновые жирные кислоты. Происходит замещение эссенциальных ( $\omega$ -3 и  $\omega$ -6) жирных

кислот в составе клеточных мембран на «дефектные» молекулы –  $\omega$ -9 полиеновые жирные кислоты, содержащие не более трех двойных связей и не далее, чем у 9-го атома углерода от метильного конца жирной кислоты, что приводит к дисфункции клеточных мембран с развитием АГ, микроальбуминурии и других неблагоприятных эффектов. Возможно, именно патологические полиеновые жирные кислоты являются причиной эндогенного воспаления при атеросклерозе, повышенной экспрессии молекул адгезии, синтеза медиаторов воспаления, прежде всего лейкотриенов.

Накопленные результаты научных исследований указывают на очевидную роль иммунного воспаления в интиме сосудов в развитии атеросклероза с участием Т-хелперов 1-го типа или цитотоксических Т-лимфоцитов, а также моноцитов и нейтрофилов, способных накапливать капли холестерина, стимулировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [99,147]. Иницирующим фактором атеросклероза, бесспорно, признается повреждение сосудистой стенки с возможным участием хламидий, вирусов, ЛПНП, комплексов антиген-антитело, АГ, продуктов перекисного окисления липидов и других факторов. Помимо этого, ряд острофазовых тестов рекомендуется для клинической практики (СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6) с целью повышения точности диагностики нестабильных состояний.

#### **Белоксинтезирующая функция лейкоцитов, как новый фактор атерогенеза**

В 2002 г. ряд авторов разработали оригинальную модель атеросклероза *in vitro*, предложили создание индивидуальных моделей атеросклероза у больных ИБС с другими заболеваниями [96]. Были описаны данные о повышенной способности лейкоцитов венозной крови больных ИБС к высвобождению белково-липидных комплексов, в условиях культивирования в неполной питательной среде, при условии тесного межклеточного контакта *in vitro* [95].

Липидвысвобождающая способность лейкоцитов (ЛВСЛ) представляет собой белоксинтезирующую функцию, реализуемую в условиях тесного межклеточного контакта в тканях или *in vitro*, в результате которой

синтезируются белки, связывающие холестерин, способные откладываться в интима сосудистой стенки и других тканях. Метод определения липидвысвобождающей способности лейкоцитов представляет собой экспериментальную индивидуальную модель атеросклероза *in vitro*, в которой воспроизводится белоксинтезирующая способность нейтрофилов и оценивается количество общего холестерина в супернатантах 3-х суточных культур лейкоцитов, связанного синтезированными белками [96].

Величина ЛВСЛ коррелирует с некоторыми клиническими проявлениями ИБС, течением атеротромботического мозгового инсульта, и рассматривается авторами как независимый фактор риска развития атеросклероза и маркер активности атеросклеротического процесса [60]. Доказано, что увеличение высвобождения белково-липидных комплексов *in vitro* сочетается с более выраженным атеросклерозом магистральных сосудов [4,115].

В диссертационном исследовании Обуховой О.В. доказано, что процесс высвобождения белково-липидных комплексов нейтрофилами *in vitro* может быть управляемым с помощью эндогенных модуляторов (цитокинов), а именно ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 [71]. В дальнейших исследованиях было показано, что белково-липидные комплексы, высвобождаемые лейкоцитами *in vitro* у больных ишемическим инсультом, включают такие белки, как Apo(a) (выделяют его в составе ЛП(a)) и СРБ, принимающие активное участие в воспалительной реакции сосудов и атерогенезе [60].

В диссертационном исследовании Бурцевой Т.В. доказано, что ФНО- $\alpha$ , оказывающий провоспалительное действие, стимулирует липидвысвобождающую способность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца. Показано, что больные с изолированным течением артериальной гипертензии имеют нормальные величины липидвысвобождающей способности лейкоцитов, так же как и практически здоровые лица в отличие от больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [18].

Таким образом, несмотря на труды многих ученых, роль воспаления и нарушение белоксинтезирующей функции нейтрофилов в развитии и

прогрессировании атеросклероза остается до конца не изученной на сегодняшний день. Ранее не изучалось влияние коронарного шунтирования на дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса коронарных артерий. Не оценивали белоксинтезирующая способность нейтрофилов исходно и в динамике у пациентов после оперативного лечения ИБС.

### **1.3. Влияние терапевтических и хирургических методов лечения на воспалительные механизмы атеросклероза**

В зависимости от клинических симптомов, функциональной и анатомической сложности поражений у пациентов с ИБС возможна медикаментозная терапия, включая реперфузионную, либо сочетание с реваскуляризацией путем чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или КШ. Основным показанием к реваскуляризации является сохранение симптомов, несмотря на патогенетическую медикаментозную терапию и улучшение прогноза [88]. За последние 20 лет достигнут значительный прогресс в области применения всех методов лечения, поэтому результаты многих предыдущих исследований имеют лишь историческое значение.

Реваскуляризация не оказывает влияния на прогноз, в том случае если признаки ишемии миокарда у пациентов с симптомами ИБС отсутствуют или маловыражены, и улучшает прогноз у бессимптомных пациентов с распространенной ишемией миокарда. Например, в исследовании COURAGE не было подтверждено преимущество ЧКВ в сравнении с КШ с точки зрения возможного изменения прогноза, однако в ходе радионуклидного полиисследования у 100 пациентов, у которых площадь ишемии миокарда превышала 10%, было отмечено снижение риска смерти или ИМ после КШ [133].

В отношении терапевтических методов лечения ИБС особое внимание уделяется группе статинов, бета-блокаторов, ацетилсалициловой кислоте [43,68,104]. Эффект приема бета-блокаторов заключается в снижении потребности миокарда в кислороде, за счет снижения частоты сердечных сокращений и артериального давления [22,53,78,113,145,146,158,165].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) относится к препаратам, улучшающим прогноз у лиц с ишемической болезнью сердца [17,24,66,69]. Механизм антитромбоцитарного действия АСК основан на необратимой инактивации циклооксигеназы (ЦОГ) тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана А<sub>2</sub> из арахидоновой кислоты. Попадая под действие АСК, тромбоцит теряет способность к синтезу тромбоксана А<sub>2</sub> до окончания жизненного цикла, составляющего 9-11 суток [66]. Известный метаанализ 287 исследований, в которые вошло 212 тысяч пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, выполненный группой экспертов Antithrombotic Trialists Collaboration в 2002 г., показал, что продолжительный прием АСК в дозе 75-325 мг/сут., снижает суммарную частоту неблагоприятных событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) [120,121].

В основе механизма действия статинов лежит блокада синтеза мевалоновой кислоты и ее производных. В результате чего снижается синтез не только холестерина, но большого числа других метаболитноактивных ее производных – геранила, фарнезила, сквалена. Многие из них влияют непосредственно или через определенные механизмы на процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза клеток, на возникновение и эволюцию воспалительного процесса, механизмы биоокисления и иммуногенеза, систему гемостаза. Не случайно утвердилось мнение, что статины обладают не только липидными, но и нелипидными («плейотропными») свойствами [30,33,40,41,111,174,189,206].

Тромболитические препараты были впервые использованы в клинической практике в 1949 году и являются на сегодняшний день главными в лечении ИМ. Проведение тромболитической терапии (ТЛТ) целесообразно в первые 12 часов от начала симптомов, при невозможном проведении первичного ЧКВ и в случае отсутствия противопоказаний [44]. Преимуществом обладают фибрин-специфичные тромболитические препараты (тенектеплаза, альтеплаза, ретеплаза).

Современные операции реваскуляризации миокарда в большинстве случаев проводят по стандартной методике. Как правило, используется коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (ИК).



Полное ИК проводят с умеренной гипотермией до 28<sup>0</sup>С, с перфузионным индексом 2,4.

Побочные эффекты ИК:

- патофизиологическая системная воспалительная реакция;
- гемолиз (механическое трение, контакт с искусственными покрытиями аппарата ИК);
- образование мельчайших пузырьков воздуха и фибрина в циркулирующей крови;
- уменьшение количества и нарушение функции тромбоцитов;
- активирование свертывающей системы крови, ренин-ангиотензиновой, калликреин-брадикининовой систем и фибринолиза;
- активация системы комплемента (образование анафилатоксинов с3а и с5а);
- высвобождение из лейкоцитов (нейтрофильные гранулоциты), медиаторов, молекул адгезии и протеолитических ферментов;
- реперфузионные повреждения клеток [38].

В результате ИК возникает системная воспалительная реакция (SIRS), которая клинически проявляется лейкоцитозом, гипертермией, синдромом повышенной проницаемости капилляров – «capillary leak syndrome».

В послеоперационном периоде воспалительная реакция начинает уменьшаться, что связано с процессами заживления, включением в работу иммунных механизмов защиты, антибактериальной терапии. Клинически это проявляется нормотермией, уменьшением лейкоцитоза к 10–14 дню послеоперационного периода.

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют об актуальности дальнейшего детального изучения иммунопатогенеза ССЗ, выявления маркеров ранней диагностики атеросклероза у больных ИБС, влияния на них методов реваскуляризации миокарда. Все это определило необходимость дальнейшего изучения ЛВСЛ и маркеров воспаления при ИБС в до- и послеоперационный периоды после коронарного шунтирования.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика больных, включенных в исследование.

##### Дизайн исследования.

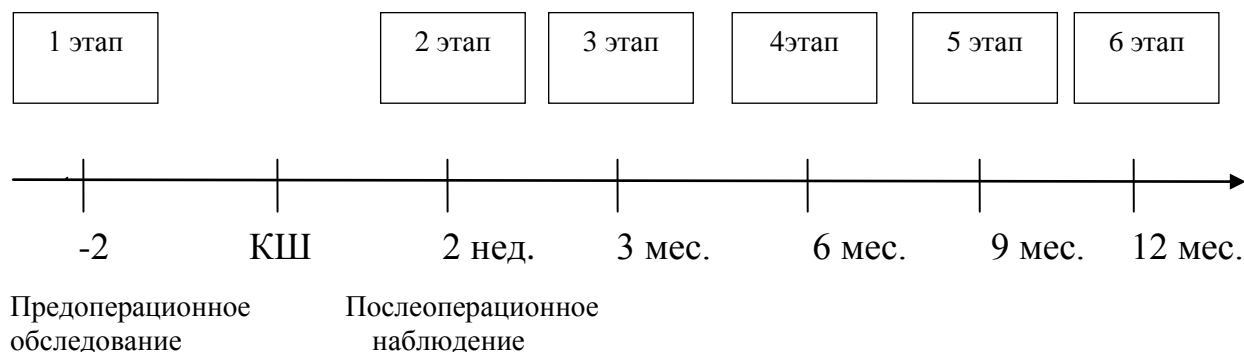
Для выполнения поставленных задач научной работы с ноября 2011 года по март 2013 года проводился набор клинического материала на базе государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь) и отделения кардиологии ГАУЗ ПК ГKB № 4.

В ходе работы сначала были сформированы две основные группы обследуемых: 1 группа – пациенты с ИБС после коронарного шунтирования (n=34); 2 группа – контрольная в которую вошли 34 практически здоровых человека (n=34).

Всего обследовано 34 больных стенокардией напряжения на уровне III функционального класса (ФК) (27 человек) и стенокардией напряжения IV ФК (7 человек). Средний возраст пациентов составил  $57,47 \pm 11,31$  лет (от 33 до 75 лет). Среди них – 6 женщин (18%) и 28 мужчин (82%).

Средний возраст практически здоровых людей, включенных в исследование, составил  $51,79 \pm 8,31$  года (от 40 до 69 лет). Среди них 8 женщин (23%) и 26 мужчин (77%) (всего 34 человека). Группа практически здоровых людей сопоставима по возрасту и полу с основной группой наблюдения.

Обследование больных ИБС выполнено в соответствии со схемой дизайна исследования (рисунок 1).



**Рисунок 1 - Дизайн исследования**

Согласно данному дизайну выделено несколько этапов обследования пациентов:

1 этап – предоперационное обследование. Определение признаков включения и исключения, сбор анамнеза (анкетирование), физикальное обследование, общеклинические методы (общий анализ крови (ОАК), определение липидного спектра, общего белка, креатинина, активности трансаминаз (АСТ, АЛТ) в сыворотке крови, электрокардиографическое исследование (ЭКГ), эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ), проведение коронароангиографии (КАГ). Специальные методы: определение ЛВСЛ, исследование белоксинтезирующей функции нейтрофилов – определение концентрации pro-BNP, С-реактивного белка, ЛП(а), VII-фактора свертывания крови, БСЖК, фактора Виллебранда в супернатанте культур *in vitro*. Определение сывороточных маркеров: концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ, БСЖК, VII фактора свертывания крови, pro-BNP.

Всем пациентам было выполнено коронарное шунтирование.

2 этап – обследование пациентов через 2 недели после коронарного шунтирования: анкетирование, физикальное обследование, контрольные общеклинические анализы, ЭХОКГ, проведение теста шестиминутной ходьбы. Специальные методы – определение ЛВСЛ (определен неполный спектр показателей в виду отсутствия финансовой возможности).

4 этап – обследование пациентов через 3 месяца после коронарного шунтирования: анкетирование, физикальное обследование, определение липидного спектра крови, активности трансаминаз в сыворотке крови, ЭКГ, ЭХОКГ. Специальные методы: определение ЛВСЛ, исследование белоксинтезирующей функции нейтрофилов: определений концентрации pro-BNP, СРБ, ЛП(а), VII фактора свертывания крови, фактора Виллебранда в супернатанте культур *in vitro*. Определение сывороточных маркеров: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ, БСЖК, VII фактора свертывания крови, pro-BNP.

5 этап – обследование пациентов через 6 месяцев после коронарного шунтирования: анкетирование, физикальное обследование, определение

липидного спектра крови, активности трансаминаз в сыворотке крови, проведение ЭХОКГ. Специальные методы – определение ЛВСЛ.

6 этап – обследование пациентов через 9 месяцев после коронарного шунтирования: анкетирование, физикальное обследование, определение липидного спектра крови, активности трансаминаз в сыворотке крови, проведение ЭХОКГ. Специальные методы: определение ЛВСЛ, исследование белоксинтезирующей функции нейтрофилов: определений концентрации СРБ, ЛП(а), VII фактора свертывания крови в супернатанте культур *in vitro*. Определение сывороточных маркеров: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ.

7 этап – обследование пациентов через 12 месяцев после коронарного шунтирования: анкетирование, физикальное обследование. Специальные методы – определение ЛВСЛ.

При наборе пациентов, были введены следующие критерии исключения: сахарный диабет, нарушения толерантности к глюкозе, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез органов дыхания, кардиомиопатии, миокардиты, пороки сердца, перенесенный инфаркт миокарда, перенесенные пневмонии, ранее 1 года до начала обследования, нарушение функции щитовидной железы, острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в группы исследования, значимые нарушения ритма сердца по типу фибрилляции или трепетания предсердий, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Критерии включения: пациенты с ИБС, которым было выполнено КШ.

Всем пациентам после коронарного шунтирования была назначена терапия, которая включала препараты группы ингибиторов АПФ (и-АПФ) (рамиприл 2.5 мг или эналаприл 10 мг в сутки или периндоприл 5 мг), бета-блокаторы (метопролола сукцинат 30К 50-100 мг в сутки), статины (аторвастатин 40 мг в сутки), двойная антиагрегантная терапия (100 мг ацетилсалициловой кислоты и 75 мг клопидогрела), диуретики.

### 2.2.1 Клиническая характеристика больных

В группе обследованных пациентов, 25 (73,5%) из 34 пациентов в анамнезе перенесли инфаркт миокарда (ИМ), у троих (8,8%) ИМ был повторный. Все пациенты имели артериальную гипертензию 3 стадии, риск 4. Хроническую сердечную недостаточность II ФК (NYHA) имели 58,8% больных (20 человек) и 41,2% (14 человек) – хроническую сердечную недостаточность III ФК.

Распределение больных по возрасту и полу в группе представлено в таблице 2.1.

**Таблица 2.1 - Распределение больных основной группы по полу и возрасту**

Возраст, лет	Мужчины (%)	Женщины (%)
35-45	4 (13,6)	1 (3,4)
46-55	8 (27,2)	1 (3,4)
Старше 56	16 (54,4)	4 (3,4)

Наследственность, отягощенная по АГ, прослеживалась у 55% пациентов, у 45% отягощенного семейного анамнеза не определялось.

Большинство включенных в исследование пациентов имели нормальную массу тела: масса тела 18 человек (53%) обследованных и 16 человек (47%) практически здоровых находилась в пределах допустимых значений.

1. Избыточная масса тела с ИМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup> выявлена у 16 человек (47%) пациентов обследуемой группы и у 12 человек (35%) группы контроля;
2. Ожирение 1 степени (ИМТ 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>) выявлено у 6 человек (18%) из контрольной группы;
3. 2 степень ожирения (ИМТ 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>) и ожирение 3 степени (ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>) у обследуемых найдено не было.

В таблице 2.2. приведены основные клинические характеристики пациентов основной группы и группы контроля.

**Таблица 2.2- Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп**

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p <sup>1-2*</sup>
	n=34	n=34	
Возраст, лет	57,47±11,31	51,79±8,31	0,09
Пол, м / ж(%)	82/18	77/23	0,55
Стаж АГ, годы	5,23±5,17	0	-
Стаж ИБС, годы	3,67±3,62	0	-
Наследственность АГ(%)	55	0	-
Наследственность ИБС(%)	29	0	-
Курящие (%)	17,64	0	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±δ)	24,88±1,4	26,17±3,8	0,07
➤ Норма (%)			
➤ Предожирение	53	47	0,56
➤ Ожирение 1 ст.	47	35	0,86
➤ Ожирение 2 ст.	0	18	0

Примечание: \* критерий Краскела–Уоллиса.

Диагноз АГ установлен согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии [84].

Средние уровни АД в период, непосредственно предшествующий включению в исследование, соответствовал 2-3 степени по АГ у всех больных, включенных в исследование. Степень АГ у 51% пациентов верифицирована данными суточного мониторирования АД (проведенного в амбулаторных условиях), у 49% пациентов данными многократного измерения АД амбулаторно и в домашних условиях (среди всех пациентов, включенных в исследование).

### 2.3. Методики обследования больных

Программа обследования пациентов предусматривала общеклинические (изучение анамнеза, физикальное исследование) и дополнительные методы: исследовали гемограмму, электрокардиограмму, длительное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, коронароангиографию, определяли величины ЛВСЛ, сывороточных концентраций СРБ (высококчувствительный метод), ФНО-α, ИЛ-6,

ИЛ-8, БСЖК, VII-фактора свертываемости крови, pro-BNP. Исследовалась белоксинтезирующая функция нейтрофилов в супернатанте трехсуточных культур клеток: концентрация pro-BNP, липопротеин(а), VII фактора свертывания крови, БСЖК, фактора Виллебранда, СРБ.

Диагноз ИБС был верифицирован на основании жалоб, анамнеза, клиники стенокардии напряжения, дополнительных методов обследования. Инструментальная диагностика включала в себя проведение ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ, ЭхоКГ, теста шестиминутной ходьбы, проведение КАГ.

Учитывались следующие электрокардиографические данные:

1. Во время приступа стенокардии:
  - горизонтальная / косонисходящая депрессия ST более 1 мм
  - уплощение / инверсия зубца T
  - элевация ST более 2 мм
2. После купирования приступа – нормализация ЭКГ

При суточном мониторировании ЭКГ критериями ишемических изменений ЭКГ считались следующие:

1. косонисходящая / горизонтальная депрессия ST со снижением точки J на 1 мм и более;
2. медленная косовосходящая депрессия ST со снижением точки J на 2 мм и более, длящаяся при брадикардии 80 мс, при тахикардии 65-70 мс от точки J);
3. длительность эпизода ишемии  $\geq 1$  мин;
4. каждый последующий эпизод ишемии с интервалом  $\geq 1$  мин от предыдущего.

Кроме того, критерием включения считался (при наличии стенокардии II-III ФК) перенесенный инфаркт(ы) миокарда.

С целью определения функционального класса стенокардии была использована классификация CCS (Canadian Cardiovascular Society angina classification) [67].

Диагноз ХСН установлен согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр), 2013 г. [68].

Для оценки клинического состояния при хронической сердечной недостаточности (ХСН), применяли модифицированную В.Ю. Мареевым шкалу, которая состоит из 10 категорий и может быть хорошей альтернативой тесту шестиминутной ходьбы при объективизации функционального класса ХСН в случае отсутствия возможности, по какой либо причине выполнить последний [53]. Оценка ФК осуществлялась следующим образом: I ФК  $\leq 3$  баллов; II ФК 4–6 баллов; III ФК 7–9 баллов; IV ФК  $> 9$  баллов.

Через 2 недели после КШ, для оценки функционального класса ХСН выполняли тест шестиминутной ходьбы. Обследование проводили в больничном коридоре. После измерения исходных АД, ЧСС, сатурации кислорода и регистрации ЭКГ больному предлагали в течение 6 мин ходить по размеченному заранее коридору и затем учитывали пройденную дистанцию (в метрах). Темп ходьбы пациенты выбирали самостоятельно с таким расчетом, чтобы после окончания теста они не могли бы продолжать ходьбу без появления одышки, мышечной утомляемости или тяжести в ногах. Если во время отведенных на исследование 6 мин больной шел слишком быстро, и появлялись перечисленные выше симптомы, он снижал темп ходьбы или даже останавливался, причем эта задержка включалась в общую продолжительность теста.

Для оценки клинического состояния пациентов, их приверженности к назначаемой терапии, средних значений артериального давления, частоты обращения за медицинской помощью использовали специально разработанную анкету. Использование известных опросников для диагностики стабильной стенокардии (опросник Роуза, Сиэтловский опросник для пациентов со стенокардией) считали нецелесообразным, ввиду неполного объема информации необходимого для анализа динамики клинической картины больных ИБС, перенесших коронарное шунтирование. Анкета состояла из 25 вопросов:

1. Беспокоит ли Вас боль за грудиной?



2. Каков характер боли (давящий, колющий, ноющий)?
3. Боль иррадирует в спину, лопатку, плечо?
4. Возникает ли боль в покое?
5. Возникает ли боль при выполнении физической нагрузки?
6. Укажите, при каких условиях возникает боль: ходьба до 200 метров (м) по ровной местности, ходьба до 500 м по ровной местности, ходьба более 500 м по ровной местности, подъем по лестнице на 1 пролет, подъем по лестнице на 2 и более пролета?
7. Принимаете ли Вы нитраты (нитроглицерин, изокет-спрей, нитроминт) для купирования болевого приступа?
8. Помогает ли прием нитратов полностью купировать боль?
9. Помогает ли прекращение физической нагрузки уменьшить боль?
10. Ощущаете ли Вы перебои в работе сердца?
11. Возникает ли у Вас одышка?
12. Одышка возникает при ходьбе по ровной местности?
13. Одышка возникает при подъеме на 1 лестничный пролет?
14. Одышка возникает при подъеме на 2 и более лестничных пролета?
15. Принимаете ли Вы один из указанных препаратов для снижения АД (эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл)?
16. Принимаете ли Вы один из указанных препаратов (метопролол, бисопролол, конкор, карведилол)?
17. Принимаете ли Вы ацетилсалициловую кислоту?
18. Принимаете ли Вы один из указанных препаратов (аторвастатин, симвастатин, крестор)?
19. Принимаете ли Вы один из указанных препаратов (фуросемид, диувер, бригидин)?
20. Принимаете ли Вы один из указанных препаратов (плавикс, эгитромб, зилт)?
21. Следите ли Вы за показателями артериального давления (АД)?
22. Способны ли Вы полностью обслуживать себя?
23. Вы обращаетесь за медицинской помощью только в плановом порядке?

24. Проходите ли Вы плановое диспансерное наблюдение у врача?

25. Курите ли Вы?

Известно, что ИЛ-8, ИЛ-6, СРБ и ФНО-альфа являются маркерами острых воспалительных состояний, а также повышаются при обострении хронических заболеваний. В анамнезе обследуемых пациентов имелось указание на различные болезни, протекающие хронически с периодами ремиссии и обострения. Поэтому, при изучении показателей воспаления было важно оценить инфекционный анамнез. Выявление острого воспалительного заболевания или обострения хронических в течение 2-х недель до исследования являлось критерием исключения для основной группы. Тем не менее, у этих больных присутствовали указания на хронические воспалительные процессы в анамнезе. Частота хронических заболеваний представлена в таблице 2.3.

**Таблица 2.3 - Сопутствующая соматическая патология больных основной группы**

Патология	Количество больных, n (%)
Хронический пиелонефрит	1 (3,4%)
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	1 (3,4%)
Хронический гастрит	1 (3,4%)
Мочекаменная болезнь	2 (6,8%)
ХОБЛ, ремиссия	1 (3,4%)
Варикозная болезнь нижних конечностей	2 (6,8%)
Хронический бескаменный холецистит	1 (3,4%)

### 2.3.1. Холтеровское мониторирование

Холтеровское мониторирование проводилось всем пациентам не позднее 3-х суток с момента включения в исследование. Для работы использовался прибор «КАРДИОТЕХНИКА-04-8 (М)» (г. Санкт-Петербург), осуществляющий высококачественную суточную запись 12 отведений.

### 2.3.2. Эхокардиография

Для работы использовался УЗ – сканер экспертного класса VIVID 7 Pro/ VIVID 7 VT-03 Vantage. ЭХОКГ проводили всем пациентам до коронарного шунтирования, через 2 недели, через 3 и 9 месяцев после оперативного лечения. Для характеристик геометрической формы левого желудочка использовали показатели [85]:

- конечный диастолический размер (КДР ЛЖ)
- конечный диастолический объем (КДО ЛЖ)
- ударный объем (УО) = КДО – КСО (норма от 70 до 100 мл)
- конечный систолический размер (КДР ЛЖ)
- конечный систолический объем (КСО ЛЖ)
- толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ)
- межжелудочковая перегородка (МЖП)
- толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП ЛЖ)
- относительная толщина стенки левого желудочка (ОТСЛЖ)
- индекс относительной толщины стенки левого желудочка (ИОТСЛЖ)  
рассчитывали по формуле:  $ИОТСЛЖ = ТЗС\ ЛЖ + ТМЖП\ ЛЖ / КДР\ ЛЖ$ .
- массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.V.  
 $ММЛЖ = 1,04 * ((ТМЖП\ ЛЖ + ТЗС\ ЛЖ + КДР)^3 - КДР^3) - 13,6$
- индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали по формуле:  
 $ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ$ . Значения ИММЛЖ более  $115\ г/м^2$  у мужчин и более  $95\ г/м^2$  у женщин рассматривались, как признак гипертрофии левого желудочка.

Систолическую функцию миокарда левого желудочка оценивали в М-режиме по величине фракции выброса (ФВ), по Simpson. Нормальными значениями считали 50 и более процентов.

### 2.3.3. Экспериментальное исследование in vitro

С целью изучения механизмов влияния ИЛ-6 на ЛВСЛ выполнено экспериментальное исследование, суть которого заключалась в прямом воздействии ИЛ-6 на смешанную культуру лейкоцитов. Материал экспериментального иссле-

дования составили образцы венозной крови 12 больных с верифицированным диагнозом ИБС, стенокардия напряжения III ФК. Клинически больные характеризовались наличием АГ 3 степени, 4 уровень риска, а также ХСН II ФК (по NYHA). Взятие крови проводилось у мужчин в возрасте 46-57 лет, находящихся на плановом стационарном обследовании и лечении в кардиологическом отделении ГАУЗ ПК ГКБ №4.

В соответствии с задачами исследования определяли ЛВСЛ по методике профессоров А.В. Туева и В.Ю. Мишланова (2002 г.) [96]. Экспериментальное исследование влияния ИЛ-6 на механизмы ЛВСЛ заключалось в сравнительной оценке величины ЛВСЛ в контрольной и опытной (с внесенным из вне 20 мкл раствора ИЛ-6 в конечной концентрации 7,7 нг/мл) пробах.

Приготовление рабочего раствора ИЛ-6 осуществляли следующим образом. В стерильный флакон, содержащий 63,79 нг сухого лиофилизированного порошка ИЛ-6, добавляли 1 мл дистиллированной воды. Получали концентрацию 63,79 нг/мл. В чистую сухую пробирку вносили 120 мкл указанного раствора ИЛ-6 и 880 мкл стерильной питательной среды Игла-МЕМ. Получали рабочую концентрацию ИЛ-6 7,7 нг/мл, которую использовали для проведения эксперимента.

В обеих пробах (контрольной и опытной) объем лейкозвеси составлял 400 мкл, содержащий 50000 лейкоцитов в 1 мкл питательной среды Игла. Опытный и контрольный образцы инкубировали 62 часа при 37°C в термостате в условиях эмитации 5% CO<sub>2</sub> среды. После инкубации взвесь осторожно ресуспендировали с помощью ручного дозатора объемом 200 мкл, центрифугировали 5 минут при 400 g. После этого осторожно забирали надосадочную жидкость и определяли в ней концентрацию холестерина с помощью набора реактивов фирмы Human. С целью повышения чувствительности метода при определении малых концентраций общего холестерина, изменяли соотношение исследуемой биологической жидкости (надосадочной жидкости культуры лейкоцитов) и рабочего раствора реактивов, указанное в описании метода фирмой производителем (Human) 1:101, до соотношения 1:10, и выполняли расчет содержания общего холестерина как соотношения величин оптической плотности опытной пробы и стандартного образца ум-

ноженное на коэффициент 0,517. Полученные результаты (в ммоль/л) обозначали как спонтанная ЛВСЛ (контрольный образец) и ЛВСЛ, индуцированная ИЛ-6 (опытный образец).

#### **2.3.4. Лабораторные исследования**

У всех обследуемых (в 100%) проводили изучение ЛВСЛ сыворотки крови. ЛВСЛ определялась в иммунологической лаборатории ЦНИЛ ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава по авторскому методу А.В. Туева, В.Ю. Мишланова (патент № 2194995, 2002 г.) [96]. Для этого из венозной крови больного в стерильных условиях выделяли лейкоцитарную взвесь, используя метод отстаивания в центрифужных пробирках смеси венозной крови и раствора полиглюкина в соотношении 5:3. Суспензию лейкоцитов тщательно отмывали от полиглюкина путем ресуспендирования в физиологическом растворе хлорида натрия 1 раз с последующим центрифугированием для осаждения клеток, 2-й раз отмывку производили в питательной среде Игла. После отмывки лейкоциты ресуспендировали в питательной среде. Производили количественный подсчет выделенных клеток и готовили взвесь, содержащую 50 000 лейкоцитов в 1 мкл среды. Соотношение лейкоцитов в выделенной суспензии приближалось к таковому в цельной крови, т.е. значительно преобладали нейтрофилы (60-80 %). После строгого количественного учета 400 мкл суспензии лейкоцитов культивировали при 37°C в течение 3 суток в неполной питательной среде в пенициллиновых флаконах. Через 3 суток определяли в культуральной среде содержание общего холестерина в надосадочной жидкости холестериноксидазным методом. Для этого, с целью повышения чувствительности метода, при определении малых концентраций общего холестерина, изменяли соотношение исследуемой биологической жидкости (надосадочной жидкости культуры лейкоцитов) и рабочего раствора реактивов, указанное в описании метода фирмой производителем (Human) 1:101, до соотношения 1:10, и выполняли расчет содержания общего холестерина как соотношения величин оптической плотности опытной пробы и стандартного образца умноженное на коэффициент 0,517. Полученная в результате изучения

индивидуальной модели атеросклероза *in vitro* концентрация общего холестерина обозначалась как ЛВСЛ.

Исследование белоксинтезирующей способности нейтрофилов осуществляли по специально разработанной методике [62]. Согласно которой выделяли лейкоциты из венозной крови с помощью системы Vacutainer BD, что сокращало время выполнения теста и повышало его производительность. Клеточную суспензию отмывали физиологическим раствором натрия хлорида, затем питательной средой Игла-МЕМ. Осуществляли подсчет количества клеток и доводили их концентрацию до 50000 в 1 мкл, что обеспечивало тесный клеточный контакт при культивировании лейкоцитов. Суспензию лейкоцитов в количестве 400 мкл помещали в стерильные пенициллиновые флаконы, закрывали резиновыми пробками. Культивирование клеточной суспензии, обогащенной лейкоцитами, осуществляли в среде Игла-МЕМ в течение 20 часов при 37 °С. После этого, проводили ресуспендирование, центрифугирование образцов. Затем методом иммуноферментного анализа определяли концентрации показателей, например, используя наборы фирмы Biomerica, оценивали содержания С-реактивного белка. При этом, для повышения чувствительности методики и достижения оптимального соотношения антигена и моноклональных антител (конъюгата), в случае определения концентрации СРБ разведение биологического материала не применялось, в отличие от рекомендованного 100 кратного при изучении в сыворотке крови.

У пациентов в сыворотке крови определяли концентрации СРБ (высокочувствительный метод), ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , VII фактор свертываемости крови, БСЖК, pro-BNP. В супернатанте трехсуточных культур клеток, синтезированных нейтрофилами *in vitro*, определяли концентрации pro-BNP, ЛП(a), VII фактора свертываемости крови, БСЖК, СРБ, ФВ. Забор крови проводили в условиях процедурного кабинета. Образцы крови центрифугировали сыворотку замораживали при температуре -20°C. Хранение сыворотки при температурном режиме -20°C продолжалось не более 6 месяцев.

ИЛ-6 сыворотки крови количественно определяли методом иммуноферментного анализа. Для работы использовался набор фирмы eBioscience (Калифорния) – набор реагентов BMS213HS Диапазон стандартной кривой 0,08 - 5 нг/ мл, чувствительность анализа – 0,03 пг/мл. Содержание в сыворотке (нормативный диапазон) до 5,9 пг/мл.

ИЛ-8 сыворотки крови количественно определяли методом иммуноферментного анализа. Для работы использовался набор фирмы eBioscience (Калифорния) – набор реагентов BMS204/3. Диапазон стандартной кривой 15,6 – 1000 пг/ мл, чувствительность анализа – 1,3 пг/мл.

Содержание в сыворотке (нормативный диапазон) до 62 пг/мл.

ФНО- $\alpha$  сыворотки крови количественно определяли методом иммуноферментного метода. Для работы использовался набор фирмы ЗАО «Вектор-Бест-Урал» (Россия, г. Новосибирск) – набор реагентов А-8756. Метод определения основан на «сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к ФНО- $\alpha$ . Диапазон измеряемых концентраций 0-250 пг/мл. Чувствительность метода – минимально определяемая концентрация ФНО- $\alpha$ , рассчитанная на основании среднего арифметического значения из десяти измерений оптической плотности калибровочной пробы 0 пг/мл плюс  $2\sigma$  (среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения) не превышает 2 пг/мл. Содержание в сыворотке (нормативный диапазон) 0-6 пг/мл.

Pro-BNP количественно определяли методом иммуноферментного анализа. Для работы использовали набор фирмы Biomedica Slovakia – набор реагентов SK-1204. Метод определения основан на одностадийном твердофазном иммуноферментном анализе с применением двух типов моноклональных антител к NT-proBNP. Диапазон измеряемых концентраций 0 – 640 пг/ мл, чувствительность анализа – 3 пг/мл. Диапазон нормальных значений показателя в сыворотке определен как 0-125 пг/мл (до 75 лет), 0-450 пг/мл (более 75 лет).

Фактор Виллебранда (ФВ) определяли с помощью набора фирмы Technozym (Россия, г. Москва). Набор реагентов предназначен для

количественного определения антигена фактора Виллебранда в образцах человеческой цитратной плазмы методом иммуноферментного анализа. Диапазон нормальных значений показателя в сыворотке определен как 0,5-1,5 Ед/мл (50-150%).

Липопротеин(а) (ЛП(а)) определяли с помощью набора фирмы Assay Pro (США), набор реагентов EL3001-1. Набор предназначен для количественного определения человеческого ЛП(а) в образцах сыворотки, плазмы. Метод основан на «сендвич» иммуноферментном анализе. Минимально определяемая концентрация составляет 1 нг/мл. Диапазон измерений: 1,0-200 нг/мл. Диапазон нормальных значений показателя в сыворотке определен как 2,5-30 нг/мл.

VII фактор свертываемости набор фирмы AssayPro (США), набор реагентов EF 1007-1. Набор предназначен для количественного определения человеческого фактора свертывания FVII и FVIIa в образцах плазмы, сыворотки, слюны и супернатантов клеточных культур методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 10-100,0 нг/мл Чувствительность: 6 нг/мл.

C-реактивный белок сыворотки крови (высокочувствительный метод) определяли методом иммуноферментного анализа. Тест основан на принципе твердофазного непрямого иммуноферментного анализа. Для работы использовался набор фирмы Biomerica (США). Набор реагентов № 7033. Чувствительность метода 0,1 мг/л. Диапазон измерений 0,1-10 мг/л. Диапазон нормальных значений показателя в сыворотке определен как 0-3 мг/л.

Белок, связывающий жирные кислоты определяли с использованием набора фирмы Nuscult Biotech (США). Метод основан на иммуноферментной реакции. Диапазон измерения 100-25000 пг/мл. Чувствительность метода 100 пг/мл. Диапазон нормальных значений показателя в сыворотке определен как 0-1,6 нг/мл.

#### **2.4. Программы лечения**

Все пациентам было выполнено оперативное лечение ИБС – коронарное шунтирование. Среднее количество шунтов составило  $3,7 \pm 1,28$ , все шунты были аутовенозного происхождения. После оперативного лечения ИБС всем пациенты



была назначена лекарственная терапия, которая включала: и-АПФ, бета-блокаторы, статины, двойную антиагрегантную терапию. Препаратом выбора из группы статинов был аторвастатин, в рекомендуемой дозировке 40 мг.

## 2.5. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистического пакета Statistica 8.0. Использовали методы корреляционного анализа. Для количественных признаков были высчитаны среднеарифметические значения ( $M$ )  $\pm$  среднеквадратичное отклонение среднего (sdd); медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me[LQ;UQ]). Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (MW). Для сравнения одного признака в динамике использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Различия показателей считались достоверными при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. Связь между значениями оценивалась как сильная при  $R > |0,7|$ , средней силы при  $R$  от  $|0,3|$  до  $|0,7|$ , слабая при  $R < |0,3|$ . Расчет размера независимых выборок произведен для сравнения средних значений посредством программного пакета Statistica 8.0. Оказалось, что для мощности исследования 70%, минимальное количество пациентов должно составить 19, для достижения мощности 80% – 23, а для достижения мощности 90% – 39 человек. Расчет произведен для показателя ЛВСЛ, для которого в предыдущих исследованиях определена дисперсия (среднеквадратичное исследование (SD) – 0,03) [83].

Выражаем большую благодарность за помощь в наборе клинического материала кандидатской диссертации директору Пермского филиала НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, доктору медицинских наук, профессору Сергею Германовичу Суханову.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Оценка клинического статуса больных ИБС, направляемых на операцию коронарного шунтирования

До оперативного лечения ИБС у всех пациентов проводилась оценка функционального класса хронической сердечной недостаточности по шкале Мареева В.Ю. (таблица 3.1.).

**Таблица 3.1 - Оценка клинического состояния у больных ХСН по шкале Мареева В.Ю. (2000 г)**

Сроки определения	I ФК $\leq$ 3 баллов	II ФК 4–6 баллов	III ФК 7–9 баллов	IV ФК $>$ 9 баллов
До операции КШ	20 (60%)	11 (30%)	3 (10%)	-

27 пациентов (79,4%) из 34 имели стенокардию напряжения на уровне III ФК, 7 пациентов (20,6%) стенокардию напряжения на уровне IV ФК.

Комплексная клиническая оценка была проведена с помощью специально разработанной анкеты (таблица 3.2.).

**Таблица 3.2 - Клиническая оценка объективного статуса пациентов основной группы до оперативного лечения ИБС**

Показатель	До операции, %
Боли за грудиной при выполнении физической нагрузки	90%
Боль купируется приемом нитратов	90%
Перебои в работе сердца	0%
Одышка при подъеме на 2 и более этажа	80%
Способность к самообслуживанию	100%
Показатели САД $>$ 130 мм рт.ст.	75%
Обращение за экстренной медицинской помощью (1-3 раза в месяц)	50%
Курение	20%
Отеки	10%
Прием медикаментозных препаратов	50%

Наиболее частыми клиническими симптомами до оперативного лечения были боли за грудиной давящего и сжимающего характера связанные с физической нагрузкой, исчезающие после применения нитратов, при этом все

больные сохраняли способность к самообслуживанию. У 80% при ходьбе на 2 этажа и более возникала одышка.

При объективном исследовании больных обращает внимание смещение границы относительной тупости сердца (ОТС) влево, не более чем на 1-2 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии, что является косвенным признаком увеличения ЛЖ.

Дополнительным фактором, влияющим на клиническое состояние больного, была принимаемая им терапия, в связи, с чем нами было установлено, что 50% всех пациентов до оперативного лечения ИБС сохраняли приверженность к назначенной терапии, остальные 50% не принимали необходимые им препараты. Цифры систолического АД превышали у них значения 130 мм рт. ст. До оперативного лечения ИБС среднее значение ЧСС составило  $63,3 \pm 4,08$  удара в минуту. У 73% пациентов ЧСС превышала 60 ударов в минуту.

Предоперационное исследование показателей общего анализа крови выявило увеличение СОЭ, средняя величина показателя составила  $28,4 \pm 16,47$  мм/ч (таблица 3.3.).

**Таблица 3.3 -**  
**Показатели общего анализа крови у пациентов основной группы (M±δ)**

Показатель	M±δ
Гемоглобин г/л	$125,7 \pm 22,79$
Эритроциты $\times 10^{12}$ /л	$4,1 \pm 0,76$
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	$8,8 \pm 2,49$
Эозинофилы $\times 10^9$ /л	$0,3 \pm 0,22$
Нейтрофилы $\times 10^9$ /л	$3,4 \pm 2,64$
Лимфоциты $\times 10^9$ /л	$2,0 \pm 0,92$
Моноциты $\times 10^9$ /л	$0,6 \pm 0,27$
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	$293,3 \pm 129,27$
СОЭ, мм/час	$28,4 \pm 16,47$

При исследовании липидного спектра крови у пациентов до оперативного лечения ИБС выявлены изменения, характерные для гиперлипидемии IIb фенотипа по Фридрексону. Концентрация общего холестерина в крови была повышена у 27 пациентов (79%) – среднее значение показателя –  $4,9 \pm 1,09$  ммоль/л, за счет фракции ЛПНП, повышение показателя наблюдалось в 97%

случаев (32 человека). У 10 человек (34%), значение ХС ЛПВП – ниже нормы. В 34% случаев (10 человек) индекс атерогенности (ИА), превышал допустимые значения (таблица 3.4.).

**Таблица 3.4 - Показатели липидного спектра у пациентов основной группы до оперативного лечения ИБС (М±δ)**

Показатель	М±δ
ТГ, ммоль/л	1,7±0,46
ОХС, ммоль/л	4,9±1,09
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,57
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,67
ИА	3,6±0,77

Всем пациентам была проведена коронароангиография (КАГ). В 79% случаев (27 человек) выявлен правый тип кровообращения, у 15% (5 человек) левый и в 6 % случаев смешанный (2 человека). У большинства пациентов, в 79% (27 человек) по результатам КАГ выявлено тяжелое многососудистое поражение (гемодинамически значимые стенозы трех и более коронарных артерий). У 5 человек (15%), при проведении КАГ были обнаружены поражения 2 коронарных сосудов. 2 человека (в 6 % случаев) имели поражение 1 коронарной артерии (рисунок 3.1.). Чаще других, у 18 человек (53%) была поражена передняя межжелудочковая артерия в среднем сегменте, средний процент сужения артерии составил  $72,7 \pm 24,11\%$ . Поражение артерии на всем протяжении (проксимальный, средний и дистальный сегменты) выявили у 1 человека (3,4%). Максимальный процент стеноза огибающей артерии (по данным КАГ) был обнаружен в среднем сегменте сосуда и составил  $70,4 \pm 21,27\%$ . У 25 человек, по данным КАГ, выявили гемодинамически значимые стенозы правой коронарной артерии, с максимальной степенью сужения в среднем сегменте  $76,0 \pm 24,3\%$ . Гемодинамически значимые стенозы левой коронарной артерии были выявлены у 2 человек (6,8%).



**Рисунок 3.1 - Распределение пациентов в зависимости от распространенности атеросклеротического процесса в коронарных артериях**

Всем пациентам до оперативного лечения ИБС проводили ЭХОКГ (таблица 3.5.). При анализе ЭХОКГ до оперативного лечения ИБС снижение фракции выброса (ниже 50% по Simpson) наблюдали у 5 пациентов (17%). Нормальными значениями показателя УО ЛЖ считаются от 70 до 100 мл. У 24 пациентов (74,8%) выявлено снижение показателя. Нормальными значениями КДО для мужчин является диапазон значений от 96 до 157 мл, для женщин от 59 до 138 мл. У 1 пациента (3,4%) значение показателя было выше нормы. У 3 пациентов (10,2% случаев) до оперативного лечения ИБС значение показателя КСО, превышало норму. Допустимые значения показателя для мужчин 33-68 мл, для женщин 18-65 мл.

**Таблица 3.5 - Показатели ЭХОКГ у пациентов основной группы (M±σ)**

Показатели	M±σ
ФВ, %	55,7±8,94
КДО ЛЖ, мл	109,8±22,74
КСО ЛЖ, мл	47,3±13,77
КДР ПЖ, мм	23,3±3,14
МЖП, мм	12,2±2,11
УО, мл	62,9±17,90
ЗСЛЖ, мл	11,6±1,48
ММЛЖ, г	258,6±67,21
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	138,0±34,35
ИОТСЛЖ, см	0,5±0,07

В норме толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ составляет не более 11 мм [85]. Увеличение показателя выявили у 14 пациентов (40,8%). Толщина ЗСЛЖ увеличена у 6 пациентов (20,4%).

У большинства пациентов – 24 человек обнаружена гипертрофия миокарда по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ).

Таким образом, ведущей медицинской проблемой больных, направленных на коронарное шунтирование, была стенокардия напряжения III-IV функциональных классов, признаки хронической сердечной недостаточности (II-III функциональный классы), выявленные у 40% больных. Структурно-функциональные нарушения характеризовались сохраненной фракцией выброса ЛЖ у большинства пациентов с признаками гипертрофии миокарда.

### **3.2. Состояние ЛВСЛ, интенсивность синтеза острофазовых белков нейтрофилами, а также сывороточные маркеры воспаления у больных ИБС, направляемых на операцию коронарного шунтирования**

Величина ЛВСЛ у обследуемой группы больных в период до оперативного лечения ИБС составила  $0,11 \pm 0,04$  ммоль/л, что достоверно не отличалось от значений ЛВСЛ в контрольной группе –  $0,12 \pm 0,02$  ммоль/л. При этом исходно, ЛВСЛ была повышена ( $> 0,15$  ммоль/л) у 3 пациентов (15%).

Средние значения концентраций белков, синтезированных нейтрофилами *in vitro* у больных ИБС ( pro-BNP, СРБ, ФВ, ЛП(a), VII-фактора свертывания крови) до оперативного лечения были достоверно выше, чем в группе здоровых лиц (таблица 3.6.). Установлено изменение спектра высвобождаемых нейтрофилами белков и пептидов. При исследовании белков, синтезируемых нейтрофилами, в группе здоровых лиц установлено преобладание продукции СРБ. У больных ИБС выявлено значительное повышение синтеза белков pro-BNP, VII фактора свертываемости крови, СРБ, а также в меньшей степени ЛП(a) и ФВ, участвующих в развитии атеросклероза. Белок, связывающий жирные кислоты, в контрольной группе по экономическим причинам не исследовали.

**Таблица 3.6 - Содержание белков, высвобождаемых нейтрофилами, у больных ИБС и здоровых людей**

Показатель	Больные ИБС	Здоровые	p
БСЖК пг/мл,	1,5±4,31	Не исследовали	-
Pro-BNP, пг/мл	155[128;204]	0,9[0,2;3,1]	<b>0,001</b>
СРБ, мкг/л	41[ 23,6;60,5]	8,6[0,8;32]	<b>0,001</b>
ФВ, ЕД/мл	1,1[0,9;1,2]	0,9[0,3;1,1]	<b>0,01</b>
ЛП(а), нг/мл	39[26;48]	23[18;31]	<b>0,001</b>
VII фактор, нг/мл	1,2[0,8;4,0]	0,3[0,1;0,4]	<b>0,001</b>

В той и следующих таблицах значение p при сравнении первой группы со второй непараметрическим методом сравнения двух групп по количественному признаку (критерий Манна-Уитни). Жирным шрифтом выделены достоверные различия показателей в сравниваемых группах.

В сыворотке крови исходно оценивали концентрации БСЖК (только в группе больных ИБС), VII фактора свертывания крови, pro-BNP, ЛП(а) (таблица 3.7.). В группе больных ИБС средние значения показателей имели более высокие значения, в сравнении с группой здоровых лиц.

**Таблица 3.7 - Содержание белков в сыворотке крови у больных ИБС и здоровых людей (M±δ)**

Показатель	Больные ИБС	Здоровые	p
БСЖК пг/мл,	551[413,5;612,7]	Не исследовали	-
Pro-BNP, пг/мл	48,5[6,3;221,6]	3,4[0;26,3]	<b>0,001</b>
ЛП(а), нг/мл	37,6[34,8;38,9]	8[7,3;8,4]	<b>0,001</b>
VII фактор, нг/мл	5,3[3,5;7,7]	1,1[0,9;1,5]	<b>0,001</b>

Учитывая механизмы регуляции белоксинтезирующей функции нейтрофилов провоспалительными цитокинами, определяли их концентрации в сыворотке крови. Выявлено увеличение средних величин концентраций ИЛ-6, ФНО-α у больных ИБС в сравнении с группой контроля (таблица 3.8.). Кроме этого выявлено увеличение СРБ в сыворотке крови.

**Таблица 3.8 - Значение концентрации провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных ИБС и здоровых людей**

Показатели	Больные ИБС	Здоровые	p
ФНО-α, пг/мл	8[2,3;9,7]	Не исследовали	
ИЛ-6, пг/мл	5,1[1,8;6,6]	0,09[0,08;0,1]	<b>0,03</b>
ИЛ-8, пг/мл	0,1[0;7,8]	0[0;0,7]	0,26
СРБ, мг/л	7[2,7;9,5]	1[0,6;2,3]	<b>0,001</b>

В 70% случаев значения концентрации ИЛ-6 и в 35% случаев значения

концентрации ИЛ-8 в крови до оперативного лечения ИБС превышали предельные значения нормы, установленные фирмой-производителем.

Таким образом, средняя величина ЛВСЛ у больных ИБС в предоперационном периоде составила  $0,11 \pm 0,04$  ммоль/л и была связана с увеличением высвобождения нейтрофилами, прежде всего pro-BNP, СРБ, ЛП(а), VII фактора свертывания крови и ФВ. Установлено увеличение концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, СРБ в сыворотке крови больных ИБС, в сравнении с группой контроля. Среднее значение СРБ в сыворотке крови больных ИБС превышало допустимые значения, что можно рассматривать как маркер системной воспалительной реакции. Среднее значение VII фактора свертывания крови, ЛП(а), pro-BNP в сыворотке крови у больных ИБС имели более высокие значения по сравнению с группой контроля.

### **3.3. Экспериментальное исследование влияния ИЛ-6 на липидвысвобождающую способность лейкоцитов (in vitro) у больных ишемической болезнью сердца**

Проведена оценка влияния провоспалительного цитокина ИЛ-6 на ЛВСЛ (in vitro) у больных ИБС согласно описанным выше условиям. Контрольные образцы смешанной культуры лейкоцитов не содержали ИЛ-6 и результаты определения ЛВСЛ были сопоставлены с опытными образцами от тех же больных ИБС, но с добавлением 20 мкл раствора ИЛ-6 в концентрации 7,7 нг/мл. Всего исследовано 12 образцов смешанной культуры лейкоцитов от 5 больных ИБС. Результаты экспериментального исследования отражены в таблице 3.9.

**Таблица 3.9 - Изменение ЛВСЛ у больных ИБС под влиянием ИЛ-6**

Показатель	$M \pm \sigma$	p
ЛВСЛ в контрольной пробе (ммоль/л)	$0,14 \pm 0,007$	<b>p = 0,007</b>
ЛВСЛ, индуцированная ИЛ-6 (ммоль/л)	$0,27 \pm 0,014$	



Стимулирующее действие ИЛ-6 было выявлено во всех исследованных образцах смешанной культуры лейкоцитов (100%).

В среднем под влиянием ИЛ-6 отмечено двукратное увеличение ЛВСЛ. Таким образом, результаты проведенного экспериментального исследования свидетельствуют о возможности регуляции ЛВСЛ у больных ИБС провоспалительными цитокинами, в частности ИЛ-6. Это позволяет рассматривать увеличение ЛВСЛ как защитно-приспособительную реакцию, контролируемую механизмами с участием провоспалительных цитокинов и иммунокомпетентных клеток.

### **3.4. Оценка динамики клинико-функционального состояния больных ИБС в послеоперационном периоде**

#### **3.4.1. Клиническая оценка состояния больных в послеоперационном периоде**

После коронарного шунтирования пациенты в течение первых суток находились в отделении реанимации, где проводился кардиоанестезиологический мониторинг и коррекция физического статуса пациента. Общее состояние больных в первые сутки после операции оценивали как средней тяжести. Для профилактики ателектазов использовали режимы ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха и максимально ранняя экстубация больных. Средняя продолжительность ИВЛ у больных не превышала 9 часов.

Объективно практически все больные, имели состояние средней тяжести, занимали вынужденное положение, обусловленное послеоперационными болевыми ощущениями. Физикальное обследование выявляло ограничение экскурсии грудной клетки у 27 из 34 больных, отеки оперированной конечности выявлены у 18% больных длительностью до 2-х недель. Отмечалось увеличение ЧСС (средняя величина в раннем послеоперационном периоде составила 82 удара в минуту), воспалительные изменения крови. При перкуссии легких определяли притупление легочного звука ниже углов лопаток, при аускультации грудной клетки – ослабление дыхания в нижних отделах с обеих сторон.

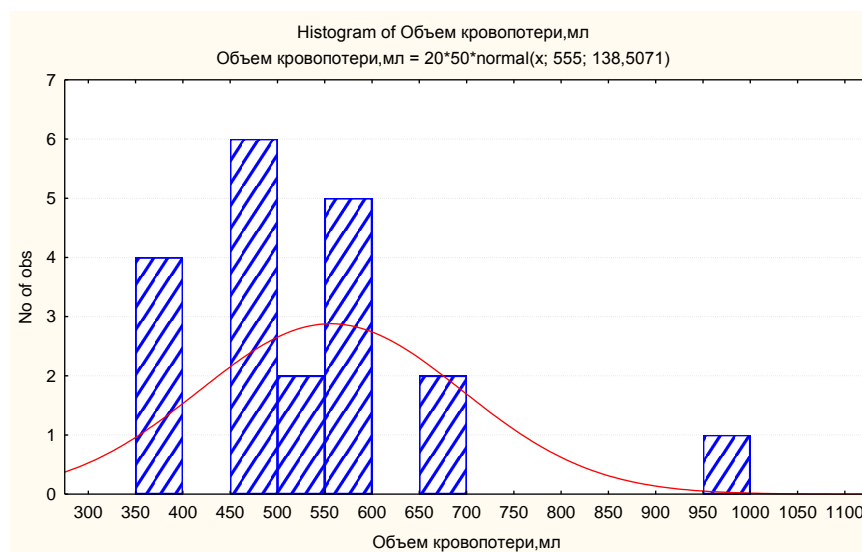
Динамическое наблюдение больных в течение 2-х недельного периода позволило установить сохранение достоверного увеличения ЧСС в сравнении с исходными (предоперационными) данными ( $p > 0,001$ , критерий Вилкоксона). Методом корреляционного анализа выявлена близкая к достоверной прямая взаимозависимость ЧСС в послеоперационном периоде с продолжительностью операции (таблица 3.10.). С величиной кровопотери и объемом гемотрансфузии корреляций не получено.

**Таблица 3.10 - Корреляционный анализ ЧСС в послеоперационном периоде с интраоперационными показателями (с использованием непараметрического метода Спирмена)**

Показатели	Spearman R	p
ЧСС & количество шунтированных сосудов	0,10	0,54
ЧСС & ИК	0,18	0,43
ЧСС & ИМ	0,08	0,73
ЧСС & время операции	0,40	0,07
ЧСС & ИВЛ	0,22	0,33

Дренажи из плевральной полости и переднего средостения удаляли в сроки до 24 часов после операции под рентгенологическим контролем ширины тени средостения.

Медиана объема интраоперационной кровопотери составила 555 мл [400;700] (рисунок 3.2.).



**Рисунок 3.2 - Гистограмма объема кровопотери**

Показаниями для переливания эритроцитарной массы была интраоперационная кровопотеря более 500 мл и снижение концентрации гемоглобина менее 90 г/л в раннем послеоперационном периоде. Объем перелитой эритроцитарной массы в среднем составил  $501,9 \pm 319,15$  мл. Переливание эритроцитарной массы потребовалось 13 пациентам. 3 пациентам дополнительно переливали и свежезамороженную плазму, а 7 пациентам только свежезамороженную плазму.

При стабилизации состояния, все больные были переведены в палаты интенсивной терапии на 2-е сутки после оперативного лечения. В ранний послеоперационный период начинали активизацию больных в пределах кровати (простые активные и пассивные движения конечностями, самостоятельное питье), дыхательную гимнастику с использованием дыхательного тренажера, ингаляции.

Начиная с 4-х суток послеоперационного периода, всем больным предписывался выход в коридор, короткие прогулки по отделению (15-20 мин) в сопровождении родственников. С 5 суток большинство больных (90%) посещали диагностические отделения, проходя без остановки не менее 50 м с постепенным наращиванием дистанции безостановочной ходьбы.

Основной жалобой пациентов в раннем послеоперационном периоде была боль в области операционной раны, усиливающаяся при физической активности. Интенсивные боли в области операционной раны сохранялись не менее недели в 100% случаев, в связи с чем, пациенты занимали вынужденное положение. Для уменьшения боли назначали ненаркотические анальгетики. У 1 пациента (3,4%) была назначена антибактериальная терапия коротким курсом до 3 дней.

Через 2 недели после КШ всем пациентам для оценки функционального класса сердечной недостаточности проводили тест 6-ти минутной ходьбы. Исходно и в динамике оценивали сатурацию кислорода, артериальное давление, пульс (таблица 3.11.).

**Таблица 3.11 - Средние значения основных показателей исходно и после проведения теста 6-ти минутной ходьбы.**

Показатель	Исходно	После теста	p
SpO <sub>2</sub> , %	96,4±1,70	91,9±2,55	<b>0,009</b>
Пульс, ударов в минуту	82,3±5,15	106,4±5,44	<b>0,002</b>
Систолическое АД, мм рт.ст	105,9±10,41	114,1±10,54	<b>0,002</b>

Исходно, 3 человека имели значения показателя сатурации кислорода ниже 95%. В динамике, после выполнения теста, у 18 человек показатель был ниже нормы. Снижение показателя в процессе выполнения теста 6-минутной ходьбы оказалось достоверным. Основной, и единственной жалобой пациентов, после завершения теста была слабость в ногах, ощущение «ватных ног». Дистанция, пройденная пациентами, в среднем составила 341 метр [305;370], что соответствовало II ФК ХСН в 100% наблюдений. Анализируя представленные данные можно говорить о развитии десатурации при повседневной физической нагрузке у пациентов в раннем послеоперационном периоде, обусловленной ограничением экскурсии грудной клетки, снижением жизненной емкости легких, за счет наличия плеврального выпота у большинства пациентов, что является осложнением оперативного лечения ИБС.

Перечисленные субъективные и объективные данные, указывающие на наличие умеренно выраженной хронической сердечной и дыхательной недостаточности, не сопровождались жалобами на одышку, возможно, по причине ограничения физической активности больных и выраженности болевого синдрома. В том числе, при дальнейшем наблюдении в течение 3 месяцев и более ни у одного из обследуемых одышка в покое или при ходьбе по ровной местности, подъеме по лестнице не возникала.

К 3 месяцу послеоперационного наблюдения среднее значение ЧСС составило 67 ударов в минуту. В 73% среднее значение показателя превышало рекомендуемые значения (55-60 ударов в минуту), что требовало коррекции ритмурежающей терапии. В позднем послеоперационном периоде, на 6 месяце наблюдения, в 100% случаев были достигнуты целевые значения ЧСС, среднее значение показателя составило 56 ударов в минуту.

Таким образом, состояние больных в раннем послеоперационном периоде определялось операционной травмой, умеренно выраженными явлениями дыхательной и сердечной недостаточности с практическим восстановлением к 3-му месяцу. Определяющим фактором влияния на ЧСС в раннем послеоперационном было время оперативного вмешательства.

### 3.4.2. Инструментальные и лабораторные критерии оценки состояния больных в послеоперационном периоде

Результаты проводимого динамического ЭХОКГ в раннем послеоперационном периоде позволили получить следующие данные (таблица 3.12.).

**Таблица 3.12 - Показатели ЭХО-КГ у пациентов основной группы исходно и на первой неделе после оперативного лечения ИБС (M±σ)**

Показатели	Исходно (M±σ)	Через неделю после КШ (M±σ)	P*
ФВ, %	55,7±8,94	56,0±6,68	0,88
КДО ЛЖ, мл	110,3±22,974	106,8±17,77	0,54
КСО ЛЖ, мл	47,3±13,77	47,3±10,36	0,99
МЖП, мм	12,2±2,11	13,6±1,42	<b>0,05</b>
УО, мл	62,9±17,90	52,4±22,65	0,05
ЗСЛЖ, мл	11,6±1,48	11,4±0,85	0,51

\*р – определено методом сравнения двух групп по количественному признаку (критерий Вилкоксона). Жирным шрифтом выделены достоверные различия показателей в сравниваемых группах.

Снижение ФВ сохранялось у 4 пациентов (10,6%), что говорит о сохраненной систолической функции левого желудочка у большинства оперированных больных в раннем послеоперационном периоде. Сравнительный анализ представленных данных до и после оперативного лечения ИБС достоверных различий показателей не выявил.

Результаты регулярного рентгенологического исследования грудной клетки в послеоперационном периоде (в среднем 1 раз в 3 дня) исключили нарушения легочной вентиляции (ателектазы, послеоперационный парез купола диафрагмы).

У 27 пациентов (79%), по данным рентгенографии органов грудной клетки была выявлена картина малого гидроторакса. Дополнительных вмешательств (плевральная пункция) не проводили.

При анализе основных показателей крови выявили достоверное снижение содержания гемоглобина в послеоперационном периоде ( $p=0,025$ ), а также достоверное повышение тромбоцитов ( $p=0,025$ ), что связано с операционной кровопотерей и сгущением крови (таблица 3.13.). Имело место повышение СОЭ в раннем послеоперационном периоде, среднее значение составило  $36,9\pm 17,16$  мм/час.

**Таблица 3.13 - Показатели общего анализа крови у пациентов основной группы (M±δ)**

Показатель	До оперативного лечения	После оперативного лечения	P*
Гемоглобин г/л	125,7±22,79	111,7±12,05	<b>0,025</b>
Эритроциты x10 <sup>12</sup> /л	4,1±0,76	3,7±0,46	0,606
Лейкоциты x 10 <sup>9</sup> /л	8,8±2,49	8,9±2,50	0,863
Эозинофилы x10 <sup>9</sup> /л	0,3±0,22	0,3±0,24	1,000
Нейтрофилы x10 <sup>9</sup> /л	3,4±2,64	3,0±2,76	0,283
Лимфоциты x10 <sup>9</sup> /л	2,0±0,92	1,9±0,76	0,727
Моноциты x10 <sup>9</sup> /л	0,6±0,27	0,6±0,26	0,727
Тромбоциты x 10 <sup>9</sup> /л	293,3±129,27	344,0±140,06	<b>0,025</b>
СОЭ, мм/час	28,4±16,47	36,9±17,16	0,163

\*р – определено методом сравнения двух групп по количественному признаку (критерий Вилкоксона). Жирным шрифтом выделены достоверные различия показателей в сравниваемых группах.

При проведении ЭХОКГ через 3 месяца (таблица 3.14.) достоверных различий по средним значениям показателя ФВ ЛЖ в сравнении с исходными данными не получено. При дальнейшем наблюдении и обследовании пациентов, через 9 месяцев после оперативного лечения среднее значение ФВ ЛЖ достоверно повышается по сравнению с исходными данными (p=0,01), что свидетельствует об улучшении систолической функции сердца (таблица 3.15.).

**Таблица 3.14 - Показатели ЭХО-КГ у пациентов основной группы исходно и через 3 месяца после оперативного лечения ИБС (M±δ)**

Показатели	Исходно (M±σ)	Через 3 месяца (M±σ)	P*
ФВ, %	55,7±8,94	56,4±5,84	0,71
КДО ЛЖ, мл	110,2±22,94	103,3±12,43	0,29
КСО ЛЖ, мл	47,3±13,77	47,2±9,31	0,98
КДР ЛЖ, мм	23,3±3,14	26,3±2,49	<b>0,04</b>
МЖП, мм	12,2±2,11	12,3±2,70	0,91
УО, мл	62,9±17,90	61,2±15,65	0,75
ЗСЛЖ, мл	11,6±1,48	11,2±0,83	0,17
ММ ЛЖ, г	258,6±67,21	279,0±99,15	0,46
Индекс ММ ЛЖ,	138,0±34,35	138,9±39,57	0,94
Индекс ОТС ЛЖ	0,5±0,07	0,5±0,06	0,59

**Таблица 3.15 - Показатели ЭХО-КГ у пациентов основной группы исходно и через 9 месяцев после оперативного лечения ИБС (М±σ)**

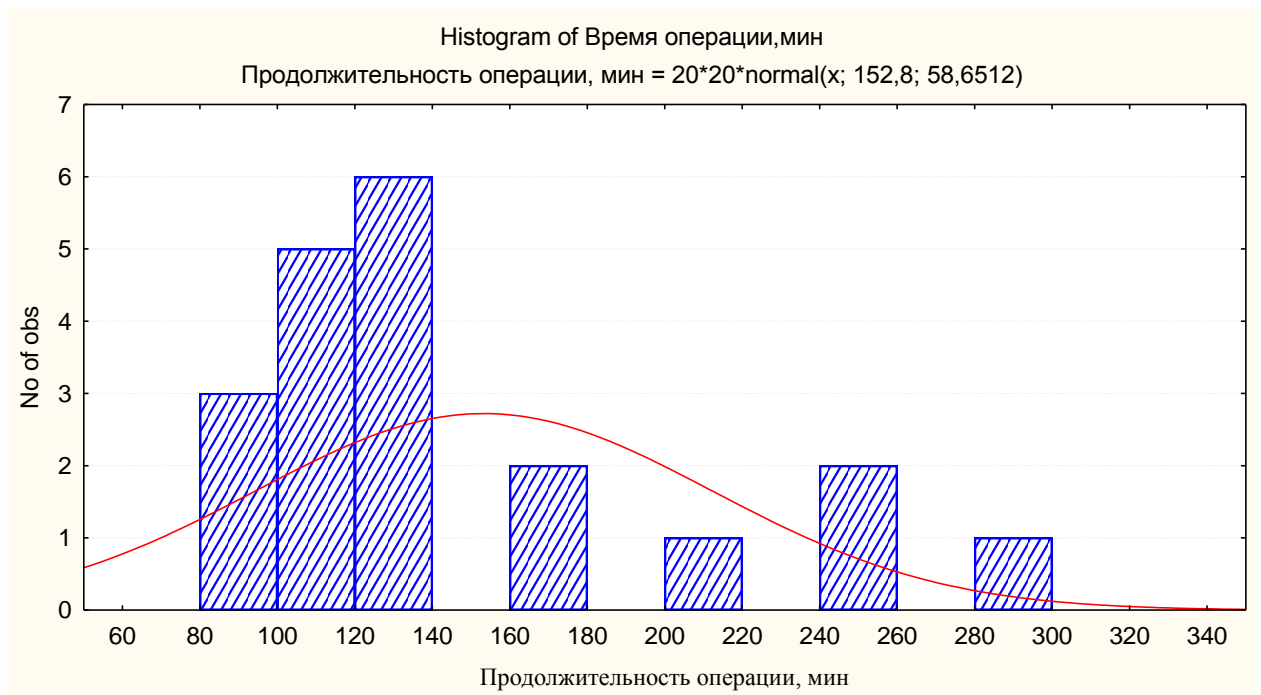
Показатели	Исходно (М±σ)	Через 9 месяца (М±σ)	P*
ФВ, %	55,7±8,94	60,1±5,45	<b>0,01</b>
КДО ЛЖ, мл	110,2±22,94	101,6±16,67	0,32
КСО ЛЖ, мл	47,3±13,77	45,2±5,71	0,58
КДР ЛЖ, мм	23,3±3,14	27,6±2,25	0,06
МЖП, мм	12,2±2,11	10,9±1,74	<b>0,04</b>
УО, мл	62,9±17,90	57,9±21,30	0,51
ЗСЛЖ, мл	11,6±1,48	11,1±0,65	0,13
ММ ЛЖ,	258,6±67,21	243,5±65,64	0,53
иММ ЛЖ,	138,0±34,35	129,2±30,45	0,46
ОТС ЛЖ	0,5±0,07	0,4±0,08	0,17

\*p – определено методом сравнения двух групп по количественному признаку (критерий Вилкоксона). Жирным шрифтом выделены достоверные различия показателей в сравниваемых группах.

### **3.4.3. Интраоперационные факторы риска и их влияние на течение послеоперационного периода**

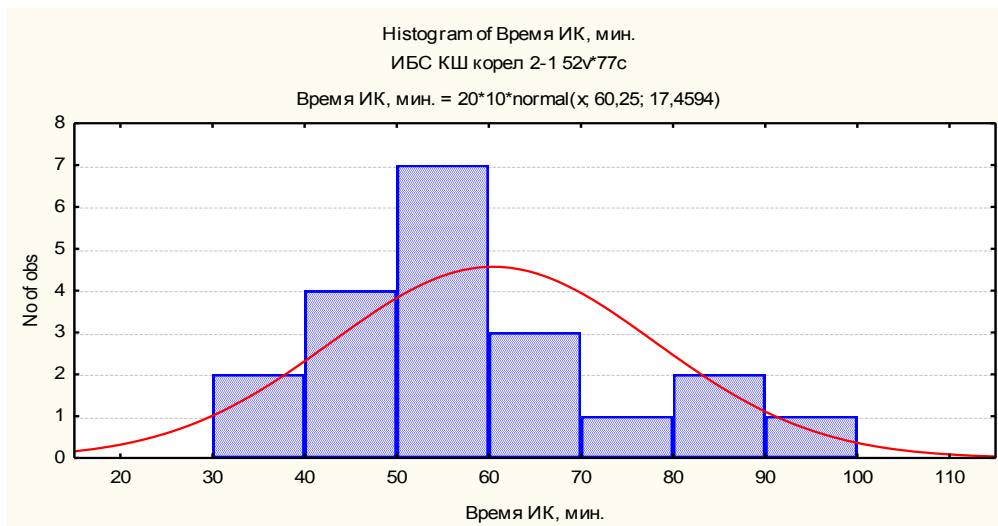
Оперативное лечение сопровождалось появлением дополнительных интраоперационных факторов риска осложнений течения заболевания в раннем послеоперационном периоде, к которым можно отнести количество шунтированных сосудов, продолжительность операции, время ишемии миокарда время искусственного кровообращения, время ИВЛ.

В нашем исследовании среднее количество шунтированных сосудов составило 3,7±1,28. Медиана продолжительности операции равнялась 152,8 минуты [95,5;257,5] (рисунок 3.3.). Установлена прямая зависимость между количеством шунтированных сосудов и длительностью операции (R=0,51, p=0,01).



**Рисунок 3.3 - Продолжительность операции**

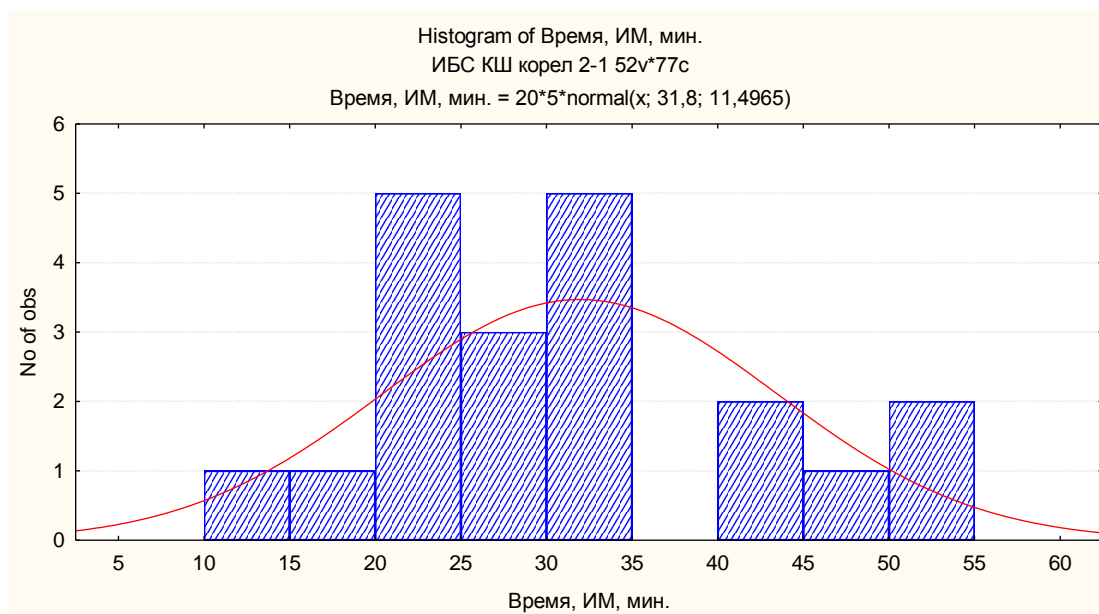
Медиана продолжительности искусственного кровообращения составила 60 минут [40,5;90] (рисунок 3.4.). Установлена прямая зависимость продолжительности ИК и количества шунтированных сосудов ( $R=0,63$ ,  $p=0,002$ ).



**Рисунок 3.4 - Время искусственного кровообращения.**

Медиана времени ишемии миокарда (ИМ) составила 31 минуту [19,5;11,49] (рисунок 3.5.).





**Рисунок 3.5 - Гистограмма времени ишемии миокарда**

Результаты проведенных исследований показали, что течение послеоперационного периода, изменения эхокардиографических данных не связаны с интраоперационными факторами. Взаимосвязей между временем нахождения пациента на ИВЛ, объемом перелитой эритроцитарной массы, объемом интраоперационной кровопотери и количеством шунтированных сосудов не установлено.

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде установлено ограничение физической активности пациентов за счет операционной травмы и соответствующего болевого синдрома. Установлена высокая частота развития плеврального выпота (79%) в раннем послеоперационном периоде. Выявлены взаимосвязи между количеством шунтированных сосудов и интраоперационными факторами (время операции, время ИК). Не установлена зависимость величины ЧСС от количества шунтированных сосудов, времени искусственного кровообращения и временем ишемии миокарда во время операции. Выявлена, близкая к достоверной, прямая зависимость ЧСС в раннем послеоперационном периоде от общего времени операции. В послеоперационном периоде систолическая функция левого желудочка в большинстве случаев была сохранена.

### 3.5. Состояние ЛВСЛ, интенсивность синтеза острофазовых белков нейтрофилами, а также сывороточные маркеры воспаления у больных ИБС в зависимости от сроков наблюдения после коронарного шунтирования

Среднее значение ЛВСЛ на первой неделе после оперативного лечения ИБС составило  $0,18 \pm 0,039$  ммоль/л, что достоверно выше в сравнении с исходными данными ( $p=0,002$ ) и объясняется активностью воспалительного процесса, связанного с послеоперационной раной (таблица 3.16.). У 17 пациентов значение показателя превышало нормальные значения. Среднее значение ЛВСЛ через 2 недели после КШ составило  $0,17 \pm 0,05$  ммоль/л. У отдельных пациентов отмечалась нормализация показателя. Оценка динамики показателя в течение первых 2 недель послеоперационного периода не выявила достоверных различий ( $p=0,45$ ).

Высокие значения ЛВСЛ сохраняются и через 3 месяца после КШ, средняя величина –  $0,16 \pm 0,05$  ммоль/л, повышение показателя сохранялось у 17 пациентов. Через 6 месяцев после КШ среднее значение ЛВСЛ составило  $0,14 \pm 0,03$  ммоль/л. Выявлено достоверное снижение показателя в сравнении со значением в раннем послеоперационном периоде ( $p=0,003$ ). При этом повышение показателя более  $0,15$  ммоль/л имело место у 14 человек.

Среднее значение ЛВСЛ через 9 месяцев после КШ составило  $0,14 \pm 0,05$  ммоль/л. Повышение показателя сохранялось у 5 пациентов (10,2%). Через 12 месяцев после оперативного лечения ИБС средняя величина ЛВСЛ составила  $0,11 \pm 0,01$  ммоль/л, что соответствовало данному показателю в группе контроля.

**Таблица 3.16 - Средние значения ЛВСЛ, ммоль/л в разные сроки послеоперационного наблюдения у пациентов основной группы ( $M \pm \delta$ )**

Сроки определения	$M \pm \sigma$
На первой неделе после КШ	$0,18 \pm 0,039$
Через 2 недели после КШ	$0,17 \pm 0,05$
Через 3 месяца после КШ	$0,16 \pm 0,05$
Через 6 месяцев после КШ	$0,14 \pm 0,03$
Через 9 месяцев после КШ	$0,14 \pm 0,05$
Через 12 месяцев после КШ	$0,11 \pm 0,01$

Средние значения концентраций белков, синтезированных нейтрофилами у

больных ИБС (pro-BNP, СРБ, ЛП(а)), через 3 месяца после оперативного лечения были достоверно выше, в сравнении с группой контроля, за исключением концентрации VII фактора свертывания крови (таблица 3.17.).

**Таблица 3.17 - Содержание белков, синтезированных нейтрофилами, у больных ИБС через 3 месяца после оперативного лечения ИБС и в группе контроля**

Показатель	Больные ИБС	Здоровые	p
Pro-BNP, пг/мл	38[6,8;278,8]	0,9[0,2;3,1]	<b>0,03</b>
СРБ, нг/мл	36[15;66]	8,6[0,8;32]	<b>0,007</b>
ЛП(а), нг/мл	55[39;65]	23[18;31]	<b>&lt;0,001</b>
VII фактор свертываемости крови, нг/мл	1,8[0,7;3,2]	0,3[0,1;0,4]	0,7

При сравнении средних концентраций белков, синтезированных нейтрофилами *in vitro* исходно и в динамике через 3 месяца, можно отметить высокую активность синтеза СРБ нейтрофилами в раннем послеоперационном периоде, что вероятно связано с активностью местной воспалительной реакции (таблица 3.18.). Повышение средних значений концентрации pro-BNP в супернатанте трехсуточных нейтрофильных культур в раннем послеоперационном периоде можно рассматривать, как неблагоприятный предиктор в отношении развития сердечной недостаточности у данных больных.

При анализе концентраций ЛП(а), синтезированных нейтрофилами больных ИБС *in vitro*, выявлено достоверное повышение показателя к 3 месяцу послеоперационного наблюдения ( $p=0,01$ ). Диапазон нормальных значений показателя составляет от 0 до 30 нг/мл. Исходно, показатель был повышен у 14 больных, в динамике, через 3 месяца, у 31 пациента.

**Таблица 3.18 - Содержание белков, синтезированных нейтрофилами, у больных ИБС исходно и через 3 месяца после оперативного лечения**

Показатель	Исходные значения	Через 3 месяца после КИШ	p
Pro-BNP, пг/мл	157[128;204]	264[6,8;278,8]	0,27
СРБ, нг/мл	41[ 23,6;60,5]	36[15;66]	0,57
ЛП(а), нг/мл	39[26;48]	55[39;65]	<b>0,01</b>
VII фактор, нг/мл	1,2[0,8;4,0]	1,8[0,7;3,2]	0,85

В научной литературе описано, что повышение показателя в раннем послеоперационном периоде можно рассматривать, как реакцию ЛП(а), в роли белка острой фазы воспалительного процесса, который имеет место в раннем послеоперационном периоде [202].

В сыворотке крови через 3 месяца после КШ определяли концентрации БСЖК, ЛП(а), pro-BNP, VII фактора свертывания крови (таблица 3.19.). В раннем послеоперационном периоде достоверно снижается среднее значения показателя БСЖК ( $p=0,02$ ). Сохраняются высокие значения показателей ЛП(а), pro-BNP. Снижение VII фактора свертывания крови в раннем послеоперационном периоде не достоверно.

**Таблица 3.19 - Содержание белков в сыворотке крови у больных ИБС исходно и через 3 месяца после оперативного лечения**

Показатель	Исходные значения	Через 3 месяца после КШ	p
БСЖК, пг/мл	551[413,5;612,7]	448,7[351,7;641,5]	<b>0,02</b>
Pro-BNP, пг/мл	241[63;221,6]	307[46,6;270,4]	0,72
ЛП(а), нг/мл	37,6[34,8;38,9]	36,3[35,2;38,2]	0,88
VII фактор, нг/мл	5,3[3,5;7,7]	2,5[1,1;5,3]	0,4

\*p – определено методом сравнения двух групп по количественному признаку (критерий Вилкоксона). Жирным шрифтом выделены достоверные различия показателей в сравниваемых группах.

В динамике, через 3 месяца, определяли концентрации провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови. Выявлено увеличение средних концентрации ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , СРБ в сыворотке больных ИБС, в сравнении с группой контроля (таблица 3.20.).

**Таблица 3.20. Значение концентрации провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных ИБС через 3 месяца после оперативного лечения ИБС ( $M \pm \delta$ )**

Показатели	Через 3 месяца
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	4,2[1,6;21]
ИЛ-6, пг/мл	2,4[1,3;5,1]
ИЛ-8, пг/мл	0[0;4,3]
СРБ, нг/мл	1,9[1,4;3,8]

При анализе средних значений СРБ в сыворотке крови в динамике выявлено достоверное снижение показателя к 3-му месяцу послеоперационного

периода ( $p=0,02$ ), что говорит о снижении активности системной воспалительной реакции.

При анализе динамики провоспалительных цитокинов достоверных различий между предоперационным статусом и ранним послеоперационным периодом (3 месяца) не выявлено.

Через 9 месяцев после оперативного лечения средние значения концентраций СРБ, ЛП(а), синтезированных нейтрофилами *in vitro*, были достоверно выше, чем в группе здоровых лиц (таблица 3.21.).

**Таблица 3.21 - Содержание белков, синтезированных нейтрофилами, у больных ИБС через 9 месяцев после оперативного лечения ИБС и здоровых людей**

Показатель	Больные ИБС	Здоровые	p
СРБ, нг/мл	24,7[5,1;41]	8,6[0,8;32]	<b>0,001</b>
ЛП(а), нг/мл	56,5[40,3;73,3]	23[18;31]	<b>&lt;0,001</b>
VII фактор, нг/мл	3,8[3,2;4,4]	0,3[0,1;0,4]	0,471

Оценивая белоксинтезирующую функцию нейтрофилов в динамике, в условиях среднесрочного наблюдения, очевидно достоверное снижение синтеза показателя острой фазы местного воспаления – СРБ, и повышение продукции ЛП (а) и VII фактора свертывания (таблица 3.22.).

**Таблица 3.22 - Содержание белков, синтезированных нейтрофилами, у больных ИБС исходно и через 9 месяцев после оперативного лечения**

Показатель	Исходные значения	Через 9 месяцев после КШ	p
СРБ, нг/мл	41[ 23,6;60,5]	24,7[5,1;41]	<b>0,03</b>
ЛП(а), нг/мл	39[26;48]	56,5[40,3;73,3]	<b>0,01</b>
VII фактор, нг/мл	1,2[0,8;4,0]	3,8[3,2;4,4]	<b>0,009</b>

Через 9 месяцев средние концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови были повышены у больных ИБС, но не выходили за пределы допустимых значений (табл. 3.23.).

**Таблица 3.23. Значение концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных ИБС через 9 месяцев после оперативного лечения ИБС**

Показатели	Значение
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	2,9[1,9;8,1]
ИЛ-6, пг/мл	3,5[2,2;6,5]
ИЛ-8, пг/мл	0[0;0]

При анализе средних концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) исходных значений и показателей, полученных через 9 месяцев наблюдения, достоверных различий не получено.

Таким образом, с учетом полученных данных, выявили закономерное повышение липидвысвобождающей способности лейкоцитов в раннем послеоперационном периоде, что можно объяснить активностью воспалительного процесса, связанного с интраоперационной травмой. Нормализация ЛВСЛ происходит к 9-12 месяцам послеоперационного течения заболевания. К концу 3 месяца послеоперационного периода выявлен стабильно высокий уровень продукции pro-BNP нейтрофилами и увеличение концентрации показателя в сыворотке крови. Концентрация белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови достоверно снижается в раннем послеоперационном периоде. В послеоперационном периоде показатель в культуре клеток *in vitro* не оценивали. Через 3 месяца послеоперационного периода сохраняется стабильно высокий уровень продукции СРБ нейтрофилами, что говорит о наличии местной воспалительной, при этом параллельно идет снижение концентрации СРБ в сыворотке крови. В позднем послеоперационном периоде сохраняются стабильно высокие значения концентраций ЛП(а) и VII-фактора свертывания крови в смешанной культуре клеток.

**3.6. Динамика ЛВСЛ, интенсивность синтеза острофазовых белков нейтрофилами, а также сывороточные маркеры воспаления у больных ИБС в зависимости от исходного клинического статуса и факторов интраоперационного риска**

При оценке исходного клинического статуса учитывали различия по функциональному классу стенокардии напряжения, наличию признаков гипертрофии миокарда ЛЖ (увеличение индекса массы миокарда левого желудочка).

Большинство пациентов, включенных в исследование, имели стенокардию напряжения на уровне III ФК (27 человек), остальные 7 – стенокардию напряжения на уровне IV ФК. При оценке средних значений показателя ЛВСЛ в этих группах исходно и в динамике достоверных различий не получено.

Белоксинтезирующая функция нейтрофилов в данных группах отличалась. Исходно, среднее значение концентрации БСЖК, высвобождаемого нейтрофилами *in vitro*, было достоверно выше в группе больных с IV ФК стенокардии (таблица 3.24.). Повышение показателя у пациентов этой группы, по данным научной литературы, может ассоциироваться с большим риском развития острого коронарного синдрома, в отличие от пациентов группы сравнения [52,63,87,94].

**Таблица 3. 24 - Содержание БСЖК в культуре лейкоцитов, синтезированных нейтрофилами *in vitro*, у больных ИБС в зависимости от ФК стенокардии**

Показатель	Стенокардия напряжения III ФК	Стенокардия напряжения IV ФК	p
БСЖК, пг/мл	0,9±3,51	12,6±0,10	<b>0,004</b>

До оперативного лечения сравнивали средние значения СРБ, синтезированного нейтрофилами. Различий в группах не получено (таблица 3.25.). Однако, через 3 месяца, после КШ концентрация СРБ в супернатанте культур, синтезированных нейтрофилами, в группе больных со стенокардией напряжения 4 ФК оказалась достоверно выше. Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, о том, что активность местного воспаления у этих пациентов выше.

**Таблица 3.25 - Содержание СРБ в культуре лейкоцитов у больных ИБС в зависимости от функционального класса стенокардии напряжения**

Сроки определения	Стенокардия напряжения III ФК	Стенокардия напряжения IV ФК	p
Исходно	41,3[25,9;60,5]	37,3[16,3;89,4]	0,84
Через 3 месяца	33,7[10,7;62,2]	41,7[34;170,5]	<b>0,04</b>
Через 9 месяцев	18,8[4,9;34,2]	36,2[18,2;42,4]	0,85

По остальным показателям достоверных различий между группами не получено.

В обеих группах определяли концентрации провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови. Выявлено увеличение средних концентраций ФНО- $\alpha$  в позднем послеоперационном периоде (9 месяцев наблюдения) в группе больных со стенокардией напряжения 4 функционального класса ( $p=0,02$ ).

Значения ИММЛЖ более  $115 \text{ г/м}^2$  у мужчин и более  $95 \text{ г/м}^2$  у женщин принято считать признаком гипертрофии левого желудочка. Исходно, 71% пациентов имел гипертрофию левого желудочка по данным ЭХОКГ, у 29% показатель не отличался от нормальных значений.

До оперативного лечения ИБС у пациентов с признаками ГЛЖ, по данным ЭХОКГ, обнаружили достоверно высокие значения концентрации ЛП(а) в культуре клеток, синтезированных нейтрофилами *in vitro* (таблица 3.26.). При динамическом определении показателя в группах, различий не получено.

**Таблица 3.26 - Содержание ЛП (а), синтезированного нейтрофилами, у больных ИБС в разные сроки наблюдения в зависимости от наличия ГЛЖ**

Сроки определения	ГЛЖ	Нет ГЛЖ	p
До КШ	43,1[32;52]	25,3[24,5;27,2]	<b>0,04</b>
Через 3 месяца	55[42,4;62,7]	47,5[26,2;72,9]	0,62
Через 9 месяцев	56,8[42,9;73,9]	56,3[37,8;72,6]	0,94

Средние концентрации показателей БСЖК, pro-BNP, СРБ, VII фактора свертывания крови, в культуре клеток *in vitro* не отличались в вышеописанных группах.

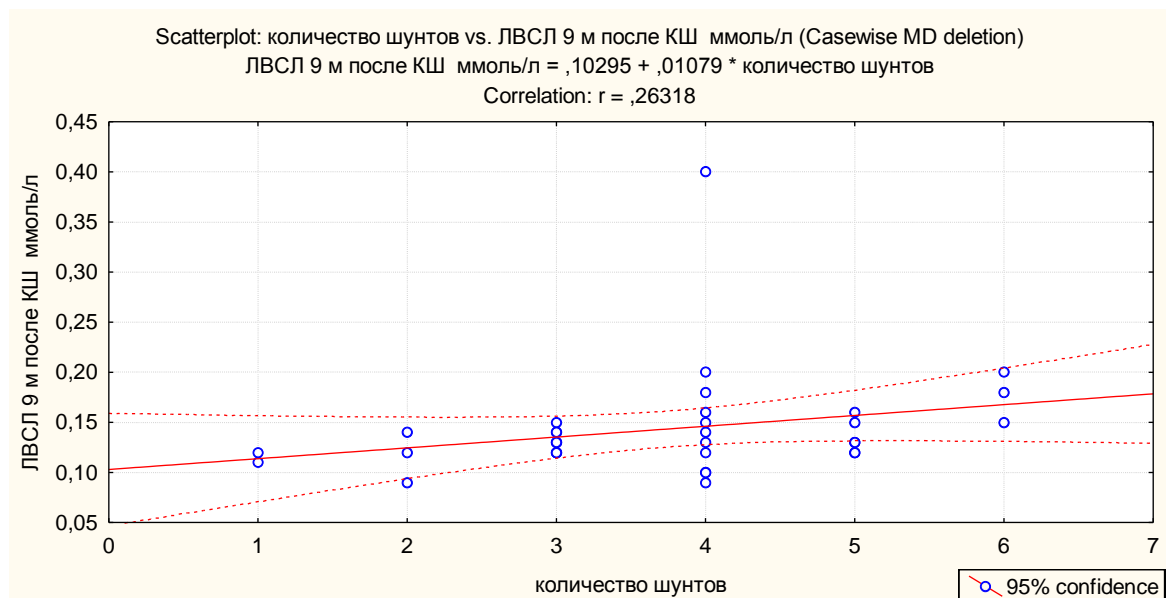
Для определения активности системной воспалительной реакции в группах определяли концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (таблица 3.27.). Исходно, и при определении средних значений показателей в условиях среднесрочного динамического наблюдения, достоверных различий в группах не получили. Исключение составила средняя концентрация показателя ИЛ-6, которая через 9 месяцев наблюдения достоверно отличалась высоким значением в группе больных без признаков ГЛЖ.



**Таблица 3.27 - Средние концентрации провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов с ГЛЖ и без нее в разные сроки наблюдения**

Показатель	Время определения	ГЛЖ	Нет ГЛЖ	p
ФНО- $\alpha$ нг/мл	До КШ	21,8[2;63]	33,6[2,9;68]	0,55
	Через 3 месяца	8,8[1,8;46,6]	2[0,5;2,3]	0,27
	Через 9 месяцев	2,5[1,9;6,3]	7,4[6,1;25,1]	0,06
ИЛ-6, пг/мл	До КШ	5[1,8;6,3]	5,2[1,8;7,2]	0,15
	Через 3 месяца	2[1,3;3,6]	3,9[0,9;5,8]	0,84
	Через 9 месяцев	3,3[2,1;6,3]	3,6[2,7;34,1]	<b>0,04</b>
ИЛ-8, пг/мл	До КШ	0[0;7,5]	1,4[0;28,4]	0,91
	Через 3 месяца	0[0;2,8]	2,1[0;4,3]	0,74
СРБ, нг/мл	До КШ	7,4[2,5;9,8]	7[3,1;8,5]	0,74
	Через 3 месяца	1,9[1,5;4]	2[1,1;3,5]	0,46

При анализе влияния факторов интраоперационного риска на результаты исследования крови и функциональную активность лейкоцитов обнаружена прямая взаимосвязь между количеством шунтированных сосудов и значением ЛВСЛ в позднем послеоперационном периоде ( $R=0,4, p=0,01$ ) (рисунок 3.6.).



**Рисунок 3.6 - Взаимосвязь количества шунтированных сосудов и ЛВСЛ через 9 месяцев после оперативного лечения.**

При оценке влияния интраоперационных факторов на среднее значение показателя ЛВСЛ в раннем послеоперационном периоде достоверных взаимосвязей

не выявлено (таблица 3.28.).

**Таблица 3. 28 - Корреляционный анализ интраоперационных факторов с данными ЛВСЛ (ммоль/л) через 2 недели после КШ**

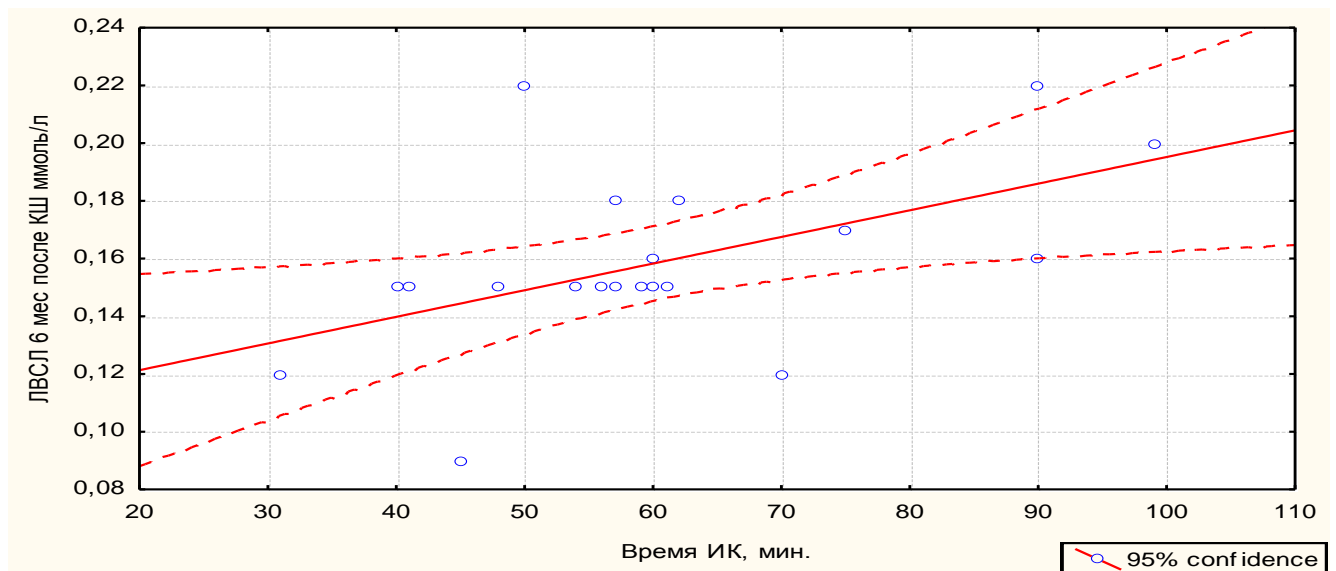
<b>Показатели</b>	<b>Spearman R</b>	<b>p-level</b>
Время операции, мин & ЛВСЛ, ммоль/л	0,05	0,80
Время на ИВЛ, мин & ЛВСЛ, ммоль/л	-0,15	0,51
Время ИК, мин & ЛВСЛ, ммоль/л	-0,07	0,75
Время ИМ, мин & ЛВСЛ, ммоль/л	0,03	0,87
Объем кровопотери, мл & ЛВСЛ, ммоль/л	0,29	0,21

В динамике, при изучении взаимодействия показателей интраоперационного риска и ЛВСЛ обнаружена прямая взаимосвязь между временем ИК и средним значением концентрации ЛВСЛ в позднем послеоперационном периоде (таблица 3.29.).

**Таблица 3.29 - Корреляционный анализ времени ИК и ЛВСЛ в послеоперационном периоде (с использованием непараметрического метода Спирмена)**

<b>Показатели</b>	<b>Spearman R</b>	<b>p-level</b>
Время ИК, мин & ЛВСЛ, ммоль/л через 6 месяцев	0,52	<b>0,01</b>
Время ИК, мин & ЛВСЛ, ммоль/л через 9 месяцев	0,66	<b>0,01</b>

Не только время ИК, но и время ИМ имеет взаимосвязь со средним значением показателя ЛВСЛ через 6 месяцев после оперативного лечения ИБС ( $R=0,60$ ,  $p=0,005$ ) (рисунок 3.7.).



**Рисунок 3.7 - Взаимосвязь показателей времени ИМ и ЛВСЛ через 6 месяцев после коронарного шунтирования**

В научной литературе описаны данные о том, что процесс синтеза белково-липидных комплексов нейтрофилами *in vitro* может быть управляемым с помощью эндогенных модуляторов (цитокинов), в частности ИЛ-1 $\beta$  (Обухова О.В., 2008 г.) [71]. В нашем случае, в предоперационном периоде, не получено корреляций между средними значениями концентраций ЛВСЛ с концентрацией ФНО- $\alpha$  и другими цитокинами в сыворотке крови у пациентов с ИБС (таблица 3.30.).

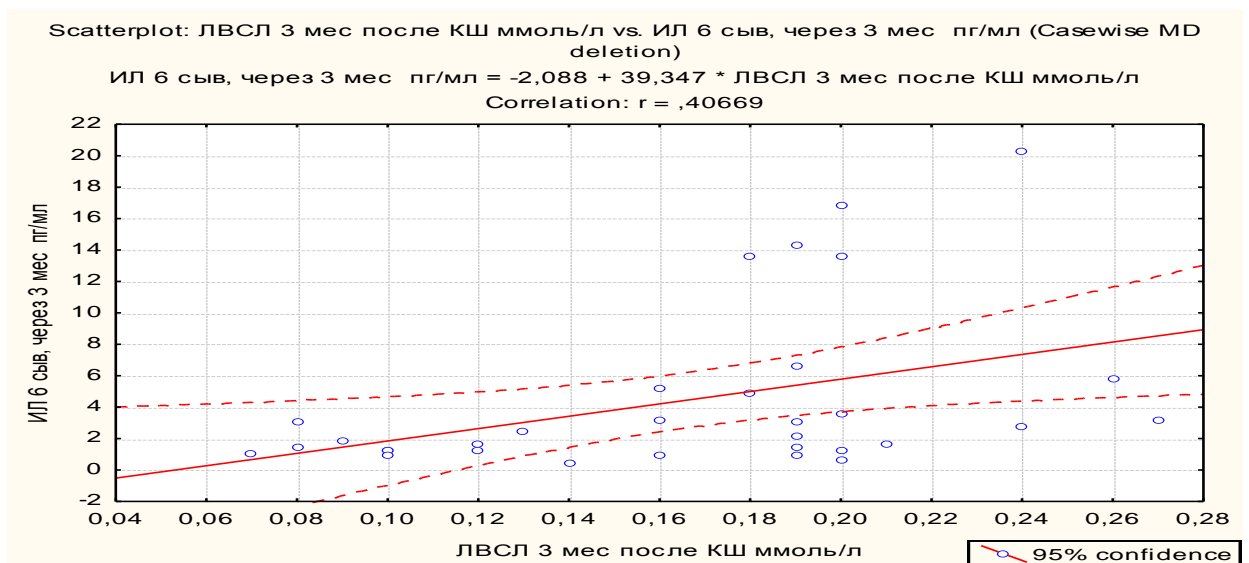
**Таблица 3.30 - Корреляционный анализ ЛВСЛ с сывороточными биомаркерами, исходные показатели (с использованием непараметрического метода Спирмена)**

Показатели	Spearman R	p-level
ЛВСЛ & ФНО- $\alpha$	0,05	0,81
ЛВСЛ & ИЛ-6	0,43	0,57
ЛВСЛ & ИЛ-8	0,08	0,71
ЛВСЛ & СРБ	0,25	0,27

При динамическом изучении взаимосвязей показателей, через 3 месяца после оперативного лечения, средняя величина ЛВСЛ оказалась взаимосвязана со средней концентрацией ИЛ-6 в сыворотке (таблица 3.31.) (рисунок 3.8.).

**Таблица 3.31 - Корреляционный анализ ЛВСЛ через 3 месяца после КШ с сывороточными биомаркерами через 3 месяца (с использованием непараметрического метода Спирмена)**

Показатели	Spearman R	p-level
ЛВСЛ & FNO- $\alpha$	0,18	0,42
ЛВСЛ & ИЛ-6	<b>0,43</b>	<b>0,01</b>
ЛВСЛ & ИЛ-8	-0,30	0,09
ЛВСЛ & СРБ	-0,34	0,13



**Рис. 3.8. Взаимосвязь ЛВСЛ с ИЛ-6 сыворотки крови у больных ИБС через 3 месяца после КШ**

Установлены однонаправленные изменения концентрации ИЛ-6 с содержанием в крови белка, связывающего жирные кислоты, С-реактивного белка в пре-операционном периоде (таблица 3.32.).

**Таблица 3.32 - Корреляционный анализ исходных значений показателя ИЛ-6 с СРБ и БСЖК, определяемых в сыворотке крови (с использованием непараметрического метода Спирмена)**

Показатели	Spearman R	p-level
ИЛ-6 & БСЖК, сыворотка	0,47	<b>0,03</b>
ИЛ-6 & СРБ, сыворотка	0,61	<b>0,003</b>

Выявлена обратная взаимосвязь между активностью синтеза нейтрофилами молекулы pro-BNP с маркерами хронической систолической сердечной недоста-

точности в разные сроки послеоперационного наблюдения (таблица 3.33), что доказывает участие воспаления в ее патогенезе.

**Табл.3.33 - Корреляционный анализ исходного значения концентрации pro-BNP, синтезированного нейтрофилами, с показателями ФВ ЛЖ в послеоперационном периоде (с использованием непараметрического метода Спирмена)**

Показатели	Spearman R	p-level
pro-BNP & ФВ ЛЖ, через 3 месяца после КШ	-0,56	<b>0,01</b>
pro-BNP & ФВ ЛЖ, через 9 месяцев после КШ	-0,62	<b>0,005</b>

Таким образом, величина ЛВСЛ, не зависит от ФК стенокардии напряжения в предоперационном периоде. Пациенты, имеющие разные ФК стенокардии напряжения имеют различия по средним концентрациям показателей БСЖК, СРБ, определяемых в культуре лейкоцитов клеток *in vitro*, в разные сроки наблюдения. Повышение ИММЛЖ по данным ЭХОКГ является признаком ГЛЖ. В группе больных с ГЛЖ активность синтеза ЛП(а) в послеоперационном периоде выше, чем в группе сравнения. Такие интраоперационные факторы риска, как количество шунтированных сосудов, время ИМ, время ИК, общее время оперативного вмешательства определяют степень активности воспалительной реакции в позднем послеоперационном периоде, что проявляется увеличением ЛВСЛ.

### **3.7. Оценка клинического статуса, послеоперационных осложнений у больных ИБС, перенесших операцию коронарное шунтирование, в условиях среднесрочного наблюдения**

В раннем послеоперационном периоде частота развития плеврального выпота составила 79% (27 пациентов). Плевральную пункцию не проводили. Через 3 месяца по данным рентгенологической картины динамика у всех пациентов была положительной, жидкость в плевральных полостях не определяли.

Основной жалобой пациентов в раннем послеоперационном периоде была боль в области операционной раны, усиливающаяся при физической активности.

Интенсивные боли в области операционной раны сохранялись не менее недели в 100% случаев, в связи с чем, пациенты занимали вынужденное положение. Для уменьшения боли назначали ненаркотические анальгетики.

Через 12 месяцев симптомов возврата стенокардии не зарегистрировано. Приверженность к назначенной терапии соблюдали все пациенты. Обращения за медицинской помощью были только плановыми (таблица 3.34.).

**Таблица 3.34 - Клиническая оценка объективного статуса пациентов основной группы в условиях среднесрочного наблюдения**

Показатель	До операции, %	После операции, %	P*
Боли за грудиной при выполнении физической нагрузки	90%	0%	<b>0,00</b>
Боль купируется приемом нитратов	90%	0%	<b>0,00</b>
Перебои в работе сердца	0%	0%	0
Одышка при подъеме на 2 и более этажа	80%	3,4%	<b>0,008</b>
Способность к самообслуживанию	100%	100%	0
Показатели САД >130 мм рт.ст.	75%	0 %	<b>0,002</b>
Обращение за экстренной медицинской помощью (1-3 раза в месяц)	50%	0%	<b>0,008</b>
Курение	20%	0%	<b>0,02</b>
Отеки	10%	0%	0,10
Прием медикаментозных препаратов	50%	100%	<b>0,002</b>

\*р – определено методом сравнения двух групп непараметрическим методом Вилкоксона. Жирным шрифтом выделены достоверные различия показателей в сравниваемых группах.

Для оценки функционального класса ХСН в позднем послеоперационном периоде использовали шкалу Мареева В.Ю [53]. Хроническая сердечная недостаточность через 12 месяцев послеоперационного периода соответствовала I ФК в 100% случаев.

Таким образом, в позднем послеоперационном периоде наблюдается регрессия признаков хронической сердечной недостаточности у пациентов перенесших коронарное шунтирование. Приверженность к назначаемой терапии сохранена в 100% случаев, признаков возврата стенокардии не зарегистрировано.

### **3.8. Влияние комплексной терапии с включением статинов на динамику результатов лабораторного и инструментального контроля состояния больных в послеоперационном периоде**

После оперативного лечения ИБС всем пациентам была назначена лекарственная терапия, которая включала: и-АПФ, бета-блокаторы, статины, двойную антиагрегантную терапию. Препаратом выбора из группы статинов был аторвастатин, в рекомендуемой дозировке 40 мг.

При исследовании липидного спектра крови больных в предоперационном периоде было установлено наличие гиперхолестеринемии и дислипидемии с увеличением ЛПНП и ТГ. Через 3 месяца течения послеоперационного периода на фоне комплексной терапии с включением статинов установлено достоверное снижение концентрации ЛПНП ( $p=0,001$ ), ТГ ( $p=0,005$ ) и ИА ( $p=0,04$ ). Значения остальных показателей достоверно не изменялись (таблица 3.35.).

**Таблица 3.35 - Значение показателей липидного спектра крови у больных ИБС исходно и через 3 месяца после оперативного лечения ИБС (M±δ)**

Показатель	Исходные значения	Через 3 месяца после КШ	P*
ТГ	1,7±0,46	1,5±0,44	<b>0,005</b>
ОХС, ммоль	4,9±1,09	4,6±0,92	0,14
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,57	1,1±0,27	0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,67	2,7±0,74	<b>0,001</b>
ИА	3,6±0,77	3,4±0,86	<b>0,04</b>

\*p – определено методом сравнения двух групп непараметрическим методом Вилкоксона. Жирным шрифтом выделены достоверные различия показателей в сравниваемых группах.

Через 6 месяцев выявлено достоверное снижение ОХС ( $p=0,003$ ), за счет ЛПНП ( $p=0,005$ ), достоверное снижение ТГ ( $p=0,009$ ), а также ИА ( $p=0,05$ ) (таблица 3.36.).

**Таблица 3.36 - Показатели липидного спектра у пациентов основной группы исходно и через 6 месяцев после КШ (M±δ)**

Показатель	Исходные значения	Через 6 месяцев после КШ	P*
ТГ	1,7±0,46	1,3±0,43	<b>0,009</b>
ОХС, ммоль/л	4,9±1,09	4,5±0,70	<b>0,003</b>
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,57	1,2±0,35	0,33
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,67	2,4±0,65	<b>0,005</b>
ИА	3,6±0,77	3,4±0,77	<b>0,05</b>

\*р – определено методом сравнения двух групп непараметрическим методом Вилкоксона. Жирным шрифтом выделены достоверные различия показателей в сравниваемых группах.

Через 9 месяцев после оперативного лечения ИБС среднее значение ОХС составило 4,39±0,74 (табл. 3.37.). Снижение показателя по сравнению с исходными данными достоверно (p=0,002). Достоверно снижается фракция ЛПНП (p=0,001).

**Таблица 3.37. Показатели липидного спектра у пациентов основной группы исходно и через 9 месяцев после КШ (M±δ)**

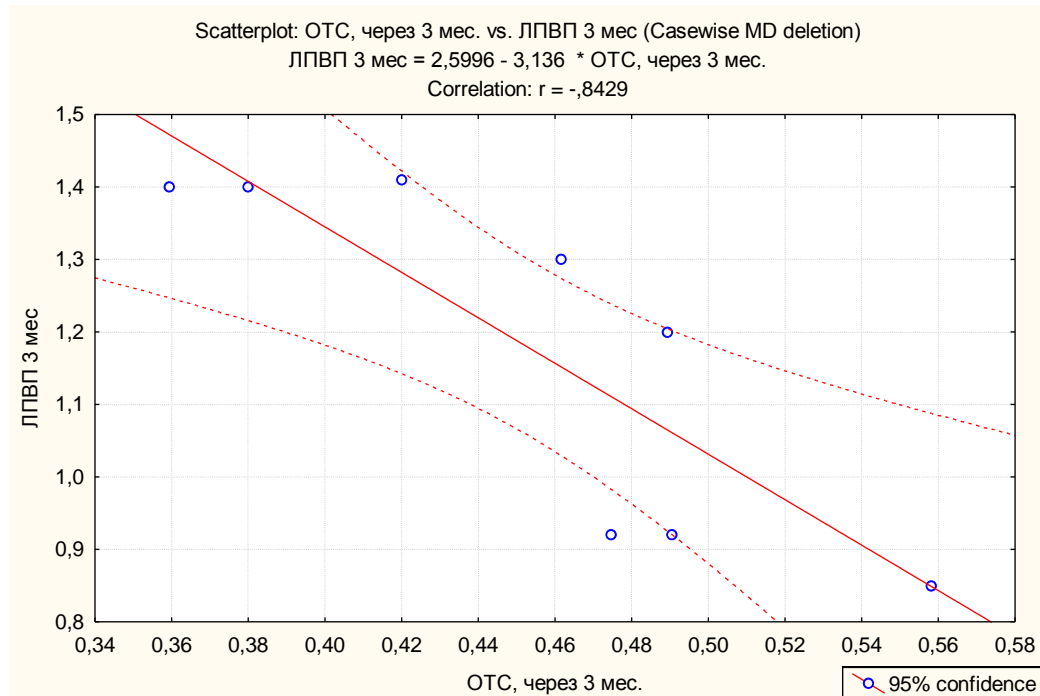
Показатель	Исходные значения	Через 9 месяцев после КШ	p
ТГ	1,7±0,46	1,2±0,38	<b>0,001</b>
ОХС	4,9±1,09	4,4±0,74	<b>0,002</b>
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,57	1,1±0,36	0,108
ХС ЛПНП	2,9±0,67	2,3±0,54	<b>0,001</b>
ИА	3,6±0,77	3,2±0,76	<b>0,002</b>

Всем пациентам исходно и в динамике проводилось ЭХОКГ исследование. Оценивая ГЛЖ, определяли не только индекс ММЛЖ, но индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТС ЛЖ). Нормальное значение показателя составляет 0,22–0,42 мм. Исходно, увеличение показателя выявлено у 22 человек (64,7%). Через 3 месяца увеличение показателя сохранялось у 8 человек, а к 9 месяцу у 6 человек. Уменьшение числа пациентов, имеющих увеличение ИОТС ЛЖ к 9 месяцу достоверно (p=0,01).

В течение года наблюдения, все пациенты сохраняли приверженность к назначенной терапии, в том числе приему аторвастатина. Учитывая эти данные, подтвержденные методом опроса пациентов, проводили оценку взаимосвязей показателей липидного спектра с данными ЭХОКГ в послеоперационном периоде. Обнаружена обратная взаимосвязь между средним значением ИОТСЛЖ и



концентрацией в крови ЛПВП через 3 месяца после коронарного шунтирования ( $R=-0,87$ ,  $p=0,003$ ) (рисунок 3.9.). Можно сделать предположение о том, что прием статинов положительно влияет на регрессию гипертрофии ЛЖ наряду с оперативным вмешательством.



**Рисунок 3.9 - Взаимосвязь концентрации ЛПВП и толщины стенки ЛЖ через 3 месяца после оперативного лечения ИБС**

Все пациенты после оперативного лечения ишемической болезни сердца принимали препараты для снижения уровня холестерина. Зная механизм действия препарата, его метаболизм, всем пациентам оценивали функцию печени по уровню печеночных ферментов (АЛАТ, АСАТ) исходно и в послеоперационном периоде.

В предоперационном периоде средние значения показателей не выходили за пределы допустимых значений (таблица 3.38.). У большинства пациентов к 3 месяцу послеоперационного периода на фоне приема статина отмечено незначительное увеличение показателя. При исследовании показателя через 9 месяцев после КШ обнаружена нормализация показателя в 100% наблюдений.

**Таблица 3. 38 - Динамика средних значений трансаминаз у пациентов основной группы (M±δ)**

Показатель	До КШ 1 подгруппа	Через 3 месяца 2 подгруппа	Через 9 месяцев 3 подгруппа	P* 1-2	P* 2-3	P* 1-3
АЛТ	32,15±18,37	31,76±27,19	18,89±6,10	0,26	<b>0,002</b>	<b>0,00007</b>
АСТ	34,70±11,69	41,42±36,74	17,38±4,79	0,16	<b>0,0001</b>	<b>0,0000</b>

\*p – определено методом сравнения двух групп непараметрическим методом Вилкоксона. Жирным шрифтом выделены достоверные различия показателей в сравниваемых группах.

Таким образом, применение статинов в послеоперационном периоде способствует: снижению общего холестерина, за счет атерогенных фракций ЛПНП, ТГ и ИА. Функция печени при приеме статинов не ухудшается. Учитывая выявленные взаимосвязи между концентрацией ЛПВП и индексом ОТСЛЖ в раннем послеоперационном периоде, предполагается способность статинов способствовать обратному ремоделированию миокарда.

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Актуальность проведенной работы обусловлена широкой распространенностью, медико-социальной значимостью ССЗ, высокой частотой применения различных методов реваскуляризации. Для восстановления коронарного кровотока, наряду с другими методами реваскуляризации активно применяется коронарное шунтирование (КШ) [79,127]. Ежегодно в Пермском крае, коронарному шунтированию подвергаются около 2500 человек. По данным научной литературы известно, что к концу первого года наблюдается окклюзия 15-20% шунтов, а каждый последующий год закрываются от 1 до 4% шунтов, что формирует потребность в повторной операции. Это происходит в результате прогрессирующего течения атеросклеротического процесса и/или пролиферативного процесса в области анастомозов [79,81].

Несмотря на труды многих ученых, роль воспаления и нарушения белоксинтезирующей функции нейтрофилов в развитии атеросклероза на сегодняшний день остается до конца не изученными. В ранее выполненных работах было показано, что белково-липидные комплексы, высвобождаемые лейкоцитами *in vitro* у больных ишемическим инсультом, включают такие белки, как аро(а) (в составе ЛП(а)) и СРБ, которые принимают активное участие в воспалительной реакции сосудов и атерогенезе [4,115]. В ходе выполнения диссертационного исследования Бурцевой Т.В. возникла гипотеза о возможности синтеза нейтрофилами pro-BNP у больных с ХСН [18].

Анализируя эти данные, можно предположить, что белки, входящие в состав белково-липидных комплексов и синтезированные нейтрофилами, обуславливают развитие того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы. Это, по-видимому, имеет место при ИБС и других ССЗ. Учитывая предположительное влияние белоксинтезирующей функции нейтрофилов на развитие заболевания, возникает вопрос о роли этого механизма в определении характера течения ИБС, после операции КШ. В зарубежной научной литературе также публикуются результаты изучения белоксинтезирующей функции

нейтрофилов при различных заболеваниях, что косвенно подтверждает нашу гипотезу [129,159,187,191,210]. В настоящее время актуальным является проведение научных исследований для поиска специфических маркерных пептидов, характеризующих разные заболевания (в том числе ИБС и ХСН).

Цель настоящего исследования состояла в оценке динамики некоторых воспалительных факторов атерогенеза и липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных ИБС в до- и послеоперационном периоде в случаях выполнения операции КШ.

Для достижения поставленной цели проведено проспективное исследование. Критериями включения в исследование являлись: больные ИБС, которым было выполнено КШ. Критерии исключения: сахарный диабет, нарушения толерантности к глюкозе, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез органов дыхания, пневмонии, кардиомиопатии, миокардиты, пороки сердца, перенесенный инфаркт миокарда ранее 1 года до начала обследования, нарушение функции щитовидной железы, острые воспалительные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в группы исследования, значимые нарушения ритма сердца по типу фибрилляции или трепетания предсердий, острые нарушения мозгового кровообращения в течение 1 года, до включения в исследование.

Дизайн исследования предусматривал формирование двух групп пациентов: основная группа – больные ИБС, которым выполнялось оперативное лечение – КШ, и группа контроля – условно здоровые лица.

Согласно дизайну исследования изучение лейкоцитарных факторов риска проводилось в предоперационном периоде, а также в течение 12 месяцев после КШ (через 2 недели, 3, 6, 9 и 12 месяцев).

Новизна исследования заключалась в изучении белоксинтезирующей функции нейтрофилов у больных ИБС, перенесших операцию КШ. Впервые проводилась комплексная оценка ЛВСЛ в разные сроки послеоперационного наблюдения. Установлены взаимосвязи между ЛВСЛ, провоспалительными сывороточными

биомаркерами (ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , СРБ) и белками, высвобождаемыми нейтрофилами *in vitro*: pro-BNP, фактором Виллебранда, VII фактором свертывания крови, СРБ, ЛП(а), у пациентов с ИБС в до- и послеоперационном периодах.

Проведенная экспериментальная работа (*in vitro*) выявила, что у больных ИБС добавление в культуральную среду ИЛ-6 в дозе 7,7 мкг/мл вызывает повышение уровня ЛВСЛ приблизительно в 2 раза. Средняя величина ЛВСЛ до внесения препарата составила  $0,14 \pm 0,007$ , после –  $0,27 \pm 0,014$  ммоль/л ( $p=0,007$ ).

ИЛ-6 передает сигналы клеткам двумя путями: прямым, через связывание с рецептором ИЛ-6 на поверхности клеток и образуя комплекс ИЛ-6/ИЛ-6R, и опосредованным, через, соединения с растворимым рецептором ИЛ-6 и образуя комплекс ИЛ-6/sИЛ-6R [55,70,212]. Данных за присутствие на поверхности нейтрофилов рецепторов gp130 в литературе не описано. Действие ИЛ-6 на нейтрофилы могло осуществляться только опосредованно, через полноценные мембранные рецепторы, расположенные на моноцитах/макрофагах–второй опосредованный механизм стимуляции ЛВСЛ [177]. Известно, что продукция ИЛ-6 контролируется ФНО- $\alpha$  [80,137,193]. В ранее проведенных экспериментальных исследованиях неоднократно было показано стимулирующее действие ФНО- $\alpha$  в отношении ЛВСЛ, опосредованное их взаимодействием с мембранными рецепторами, расположенными на мембране нейтрофилов и активацией нуклеарного фактора  $\kappa\beta$  [18]. Приведенные данные научной литературы позволяют считать, что стимулирующее действие ИЛ-6 в отношении ЛВСЛ, осуществляемой преимущественно нейтрофилами, опосредовано реакцией моноцитов/макрофагов [19].

Анализ клинического материала диссертационного исследования установил, что большинство больных ИБС, направленных на операцию коронарного шунтирования имели 3 функциональный класс стенокардии напряжения, с I по III функциональный класс хронической сердечной недостаточности, критическое нарушение кровотока в 2- или 3-х коронарных артериях, что соответствовало показаниям для выполнения КШ [38].

В нашей работе впервые изучалась ЛВСЛ, интенсивность синтеза и

высвобождения острофазовых белков нейтрофилами, а также сывороточные маркеры воспаления у больных ИБС, направляемых на операцию коронарного шунтирования. Установлено, что средняя величина ЛВСЛ у больных ИБС в предоперационном периоде составила  $0,11 \pm 0,04$  ммоль/л и была связана с высвобождением нейтрофилами, прежде всего СРБ, ФВ, pro-BNP, а также с увеличением синтеза ЛП(а) и VII фактора свертываемости крови (по сравнению с группой контроля). Данная информация получена впервые.

Одновременно установлено увеличение концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, СРБ в сыворотке крови больных ИБС, свидетельствующих о наличии системной воспалительной реакции [36,77,161]. Представленные выше данные о стимулирующем влиянии провоспалительных цитокинов в отношении ЛВСЛ объясняют взаимосвязь системной воспалительной реакции и нарушения функциональной активности лейкоцитов, выявленное у больных в послеоперационном периоде [18,37,138].

В работе была проведена оценка клинической эффективности коронарного шунтирования и влияния операции на функцию нейтрофилов, как показатель системной воспалительной реакции, у больных ИБС в зависимости от количества шунтированных артерий, исходного клинического статуса и факторов интраоперационного риска. Установлено, что состояние больных в раннем послеоперационном периоде определялось операционной травмой, умеренно выраженными явлениями дыхательной и сердечной недостаточности с практическим восстановлением к 3-му месяцу. В раннем послеоперационном периоде имело место ограничение физической активности пациентов за счет операционной травмы и соответствующего болевого синдрома. Определена высокая частота развития плеврального выпота (79%) в раннем послеоперационном периоде. Обозначены взаимосвязи между количеством шунтированных сосудов и интраоперационными факторами (общим временем операции и продолжительностью пребывания больного на ИВЛ).

Изучение ЛВСЛ в динамике после КШ позволило установить, что максимальное значение ЛВСЛ  $0,18 \pm 0,039$  ммоль/л зарегистрировано на первой

неделе после КШ. Среднее значение ЛВСЛ через 2 недели после КШ составило  $0,17 \pm 0,05$  ммоль/л. У отдельных пациентов отмечалась ранняя нормализация показателя. В большинстве случаев высокие значения ЛВСЛ сохранялись и через 3 месяца после КШ, средняя величина составила –  $0,16 \pm 0,05$  ммоль/л. Через 6 месяцев после КШ среднее значение ЛВСЛ равнялось  $0,14 \pm 0,03$  ммоль/л. Выявлено достоверное снижение показателя через 6 месяцев по сравнению со значением в раннем послеоперационном периоде ( $p=0,003$ ). При этом повышение показателя более  $0,15$  ммоль/л имело место у 14 из 34 человек. Среднее значение ЛВСЛ на 9 месяце после КШ составило  $0,14 \pm 0,05$  ммоль/л. Повышение показателя сохранялось у 5 пациентов (10,2%). Через 12 месяцев после оперативного лечения ИБС средняя величина ЛВСЛ составила  $0,11 \pm 0,01$  ммоль/л, что соответствовало предоперационному уровню и средней величине показателя в группе контроля.

Ранее в научной литературе описано, что величина ЛВСЛ различается у пациентов в зависимости от ФК ХСН и/или ФК стенокардии напряжения [18,59]. Увеличение ЛВСЛ больше  $0,150$  ммоль/л предложено использовать как критерий нестабильного течения ИБС [18,60,61]. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что увеличение ЛВСЛ в послеоперационном периоде с одной стороны отражает процессы атерогенеза, с другой стороны, нельзя исключить зависимость динамики ЛВСЛ от воспалительного процесса, обусловленного операционной травмой. В том числе установлена прямая корреляционная зависимость между величинами ЛВСЛ и СОЭ в послеоперационном периоде ( $R=0,40$ ,  $p=0,01$ ). Нормализацию показателя ЛВСЛ к 9-му месяцу после КШ, можно объяснить снижением активности воспалительной реакции, стабилизацией состояния больного, под влиянием комплексного лечения.

В работе впервые оценивали белоксинтезирующую функцию нейтрофилов в разные периоды послеоперационного наблюдения.

Впервые определяли концентрацию pro-BNP в питательной среде 3-х суточных культур лейкоцитов *in vitro*. Величина показателя в предоперационном периоде была достоверно выше, чем в группе практически здоровых лиц. К концу

3 месяца послеоперационного периода сохраняется высокий уровень продукции pro-BNP нейтрофилами, что увеличивает риск декомпенсации ХСН у данных пациентов.

В научной литературе описано, в том числе в диссертационном исследовании Бурцевой Т.В, что величина pro-BNP в сыворотке крови взаимосвязана (обратная корреляция средней силы) с ФВ ЛЖ у больных с АГ и ИБС с различными функциональными классами ХСН [18,181,188]. Аналогичные результаты представлены в нашем исследовании. Полученные данные позволяют сформулировать гипотезу о патогенетической роли pro-BNP в механизмах развития хронической систолической сердечной недостаточности в том числе, у больных, перенесших КШ [15,54,114,170,186].

Исходно средняя концентрация БСЖК в сыворотке крови больных ИБС составила 551[413,5;612,7] пг/мл. Достоверное снижение показателя выявили через 3 месяца послеоперационного наблюдения, среднее значение показателя равнялось 448,7[351,7;641,5] пг/мл. Тем не менее, средняя величина белка, определяемого в культуре нейтрофилов обследованной группы больных *in vitro*, составила  $1,5 \pm 4,30$  пг/мл. Столь низкое количество белка, определяемого в культуре лейкоцитов, предполагает сохранение целостности клеток к концу 3-х суток культивирования. Известно, что БСЖК относится к белкам, присутствующим во всех клетках нашего организма, и может высвобождаться в кровотоки или окружающую среду при их повреждении [52]. Тем не менее, нами установлено достоверное увеличение концентрации БСЖК в культуре лейкоцитов больных стенокардией напряжения 4 ФК в предоперационном периоде по отношению к больным 3 ФК, что указывает на повышенное разрушение клеток этих пациентов под влиянием метаболического стресса. Представленные результаты получены впервые и, возможно, требуют продолжения исследований, которые могли бы объяснить снижение устойчивости мембранных структур к условиям метаболического стресса у больных стенокардией 4 ФК.

Выявленные невысокие значения концентрации БСЖК в сыворотке крови предполагают отсутствие острого повреждения тканей у больных в



среднесрочном периоде наблюдения после операции КШ. Грацианский Н.А. и соавт. описали раннее повышение концентрации БСЖК в крови у больных инфарктом миокарда [2,52]. N. Hayashida и соавт. [94] оценивали уровень БСЖК в сыворотке крови больных, подвергнутых операции коронарного шунтирования (КШ), он достигал своего пикового значения через  $1,4 \pm 0,5$  ч с момента восстановления кровотока по коронарным сосудам. К. Suzuki и соавторы [2] у 10 больных после КШ исследовали концентрацию БСЖК в сыворотке крови каждые 15 мин в течение 48 ч. Пиковое значение концентрации БСЖК наблюдалось через 60 мин после восстановления кровотока по коронарным артериям. Следовательно, снижение концентрации БСЖК в сыворотке крови к 3-му месяцу послеоперационного течения заболевания указывает на восстановление структуры поврежденных тканей [2,94].

В предоперационном периоде среднее значение концентрации СРБ, определяемого как в сыворотке крови, так и в культуре клеток *in vitro*, было высоким. В динамике, через 3 месяца после КШ, концентрация СРБ в супернатанте трехсуточных нейтрофильных культур достоверно повышается. Одновременно выявлено снижение концентрации СРБ в сыворотке крови. Полученные результаты можно объяснить снижением активности системной воспалительной реакции и переходом процесса в фазу местного воспаления к 3-му месяцу наблюдения, поддерживаемого активностью белоксинтезирующей функции нейтрофилов в очаге воспаления [134,203].

Исходно, в предоперационном периоде установлено увеличение средней концентрации ЛП(а) в супернатантной жидкости лейкоцитарной культуры у пациентов с ИБС, среднее значение показателя составило 39 [26;48] нг/мл, что достоверно выше медианы концентрации белка в культуре лейкоцитов практически здоровых лиц – 23 [18;31] нг/мл. Нами установлено, что в позднем послеоперационном периоде длительно сохраняется высокая активность синтеза нейтрофилами ЛП(а), среднее значение показателя через 9 месяцев после КШ составило  $55,6 \pm 18,89$  нг/мл. Известно, что ЛП(а) относится к белкам острой фазы воспаления [35,190,202]. Кроме этого, ЛП(а) принимает участие в репаративных

процессах. Увеличение синтеза ЛП(а) отмечали при различных повреждениях тканей [118,119]. Избыточная продукция ЛП(а) и длительное повышение его концентрации в сыворотке крови ассоциировано с прогрессированием атеросклероза. Особенно отмечают ассоциации ЛП(а) с цереброваскулярной патологией [91]. Механизмы участия молекулы ЛП(а) в атерогенезе связаны с тем, что молекула ЛП(а) имеет структурные сходства с молекулой ХС ЛПНП и плазмином. В отличие от молекулы ЛПНП ЛП(а) имеет апопротеин (а) [202]. Структурное сходство с плазмином определяет тромбогенные свойства молекулы ЛП(а): связывание с фибрином, конкурентное ингибирование фибринолитической активности плазминогена [190]. К эффектам ЛП(а) относятся усиленное отложение ХС в артериальной стенке [139], образование тучных клеток [178,185], продукция свободных кислородных радикалов моноцитами [136], пролиферация гладких мышечных клеток [190,202]. Следует отметить, что концентрация ЛП(а) в крови повышается в первые дни после хирургических операций, в этом случае ЛП(а) реагирует как белок острой фазы воспаления [202]. Концентрация Лп(а) в крови человека имеет прямую зависимость с тяжестью атеросклеротического процесса в коронарных, каротидных и периферических артериях. Лп(а) можно рассматривать в качестве независимого биохимического маркера развития атеросклероза [156].

По данным ЭХОКГ, с учетом ИММЛЖ, все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты с повышенным значением показателя, вторую – с нормальным. При сравнении белоксинтезирующей функции нейтрофилов обнаружили, что средняя величина показателя ЛП(а) была повышена в группе больных с признаками ГЛЖ (увеличение ИММЛЖ и ИОТС ЛЖ) в послеоперационном периоде, по отношению к больным, не имеющим данного изменения структуры сердца.

Исходно, среднее значение VII фактора свертывания крови в сыворотке больных ИБС составило  $5,6 \pm 2,16$  нг/мл, в динамике через 3 месяца  $3,2 \pm 2,44$  нг/мл ( $p=0,40$ ). Концентрация VII-фактора свертывания крови в супернатантах лейкоцитарных культур у больных ИБС, обследованных в пред- и

послеоперационном периодах, не отличалась от среднего значения в контрольной группе практически здоровых лиц, и лишь незначительно была ниже, чем концентрация фактора в крови. Тем не менее, установлена диссоциация содержания фактора в сыворотке крови и активности синтеза в культуре нейтрофилов в послеоперационном периоде: снижение концентрации показателя в сыворотке крови, увеличение активности синтеза нейтрофилами в позднем послеоперационном периоде. Эти результаты были получены впервые и требуют дальнейшего изучения. За последние 20 лет большое место отводилось изучению роли VII фактора при ишемической болезни сердца (ИБС) [31]. По данным научных исследований высокие концентрации фактора VII в плазме указывают на повышенный риск смерти от этого заболевания [132].

Оценка липидного спектра и других маркеров атеросклероза выполнялась с учетом включения статинов в комплексное лечение больных ИБС в послеоперационном периоде. Установлено достоверное снижение концентрации ОХС, за счет фракции ЛПНП, одновременно со снижением ЛВСЛ к 6-9 месяцу послеоперационного наблюдения на фоне приема аторвастатина 40 мг в сутки, что предполагает влияние данной группы препаратов на полученную динамику показателей и позволяет выдвинуть гипотезу о возможности применения статинов с целью нормализации белоксинтезирующей функции нейтрофилов в послеоперационном периоде. Однако, по этическим причинам, контрольная группа больных, не получавших препарат из группы статинов, не была представлена в исследовании.

Длительное применение статинов в послеоперационном периоде сопровождалось достоверным уменьшением индекса ОТСЛЖ ( $p=0,01$ ). В литературе описано, что ГЛЖ ассоциируется с плохим прогнозом ИБС и заболеваний сердечно-сосудистой системы в целом. Достижение регресса ГЛЖ различными лекарственными средствами (бета-адреноблокаторы, и-АПФ и др.) считается одним из важных достижений терапии. Нейрогормональная активация, которая приводит к повышению образования ангиотензина II, играет ключевую роль в развитии гипертрофии и фиброза миокарда. Результаты проведенного исследования позволяют

выдвинуть предположение, что статины могут уменьшать развитие гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов, вызванные ангиотензином II, блокировать различные клеточные сигнальные пути, участвующие в развитии гипертрофии миокарда [30,41].

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что белки, высвобождаемые нейтрофилами у больных ИБС *in vitro* в до- и послеоперационном периоде, представлены pro-BNP, ЛП(а), СРБ, VII фактором свертывания крови, фактором Виллебранда. Средние концентрации показателей в культуре лейкоцитов различаются в зависимости от сроков наблюдения. Тем не менее, среднее значение ЛВСЛ, отражающее общую белоксинтезирующую функцию нейтрофилов, в предоперационном периоде, совпадает со значением показателя в группе контроля. Максимальное повышение средней концентрации ЛВСЛ зарегистрировано на первой неделе после КШ и связано с операционной травмой, активностью воспалительного процесса и сопряжено с увеличением синтеза ЛП(а), VII фактора свертывания крови, что представляет собой дополнительный фактор риска для больных с ССЗ. При изучении показателей средних концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, СРБ в сыворотке крови, выявили их увеличение в группе больных ИБС, что отражает наличие системной воспалительной реакции у этих больных, способствует нарушению функциональной активности нейтрофилов. В ходе исследования была определена патогенетическая роль pro-BNP в механизмах развития хронической систолической сердечной недостаточности в том числе, у больных, перенесших КШ. Установлено корректирующее влияние комплексного лечения с включением статинов в отношении большинства выявленных факторов риска.

## ВЫВОДЫ

1. Нивелирование коронарной симптоматики и значительный регресс хронической сердечной недостаточности у больных стенокардией напряжения III-IV ф.к., при исходно сохраненной фракции выброса левого желудочка, проявляется в раннем послеоперационном периоде и сохраняется на протяжении двенадцати месяцев наблюдения.
2. Установлено влияние таких интраоперационных факторов, как время ишемии миокарда, время искусственного кровообращения, количество шунтированных сосудов на показатели системного и местного воспаления.
3. Средняя величина липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных ИБС в предоперационном периоде составила  $0,11 \pm 0,04$  ммоль/л и была связана с высвобождением нейтрофилами преимущественно, натрийуретического пептида, VII-фактора свертывания крови, фактора Виллебранда, С-реактивного белка, а также липопротеина(а).
4. Доказано опосредованное стимулирующее действие провоспалительного интерлейкина-6 на липидвысвобождающую способность лейкоцитов в смешанной культуре лейкоцитов *in vitro*.
5. Выявлено значительное увеличение липидвысвобождающей способности лейкоцитов в раннем послеоперационном периоде с восстановлением исходных значений в течение 9-12 месяцев наблюдения.
6. Установлены дополнительные лейкоцитарные факторы риска, выявляемые после операции коронарного шунтирования. В послеоперационном периоде выявлено достоверное увеличение синтеза нейтрофилами липопротеина(а), VII-фактора свертывания крови и натрийуретического пептида.
7. Установлена эффективность комплексной терапии с включением статинов в послеоперационном периоде, способствующих снижению общего холестерина в крови, атерогенных фракций липопротеидов низкой плотности, липидвысвобождающей способности лейкоцитов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты исследования указывают на целесообразность определения липидвысвобождающей способности лейкоцитов, факторов ее регуляции (концентрация провоспалительных интерлейкина-6 в сыворотке крови) у больных ИБС, в предоперационном периоде и после хирургического лечения ИБС – коронарного шунтирования, наряду с традиционными факторами риска с целью оценки эффективности лечения.
2. При выявлении повышенных показателей ЛВСЛ (более 0,147 ммоль/л) в позднем послеоперационном периоде показана коррекция терапии с применением статинов в рамках вторичной профилактики ухудшения течения ИБС и нарушения мозгового кровообращения.
3. Создание индивидуальной модели атеросклероза (*in vitro*) с определением величины липидвысвобождающей способности лейкоцитов, а также липопротеина(а), VII-фактора свертывания крови, С-реактивного белка и мозгового натрийуретического пептида может быть рекомендовано для ранней диагностики прогрессирования атеросклероза и развития ХСН у пациентов после КШ.
4. Разработаны методики и предложен комплекс практических рекомендаций для оценки клинического состояния больных стабильной стенокардией, перенесших коронарное шунтирование: анкетирование пациентов, выполнение теста 6-минутной ходьбы с определением сатурации кислорода в тканях.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АСК	ацетилсалициловая кислота
АТ-II	ангиотензин II
БСЖК	белок, связывающий жирные кислоты
ВСС	внезапная сердечная смерть
Время ИК	время искусственного кровообращения
Время ИМ	время ишемии миокарда
и-АПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИЛ-6	интерлейкин 6
ИЛ-8	интерлейкин 8
ИМ	инфаркт миокарда
ИММ ЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИОТС ЛЖ	индекс относительной толщины стенки левого желудочка
КДО ЛЖ	конечный диастолический объем левого желудочка
КДР ЛЖ	конечный диастолический размер левого желудочка
КСО ЛЖ	конечный систолический объем левого желудочка

КСР ЛЖ	конечный систолический размер левого желудочка
КШ	коронарное шунтирование
ЛВСЛ	липидвысвобождающая способность лейкоцитов
ЛЖ	левый желудочек
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛП(а)	липопротеин (а)
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
МЖП	межжелудочковая перегородка
МИ	мозговой инсульт
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
НС	нестабильная стенокардия
ОКС	острый коронарный синдром
СРБ	С-реактивный белок
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ССЗ	сердечнососудистые заболевания
ТГ	триглицериды
ТЗС ЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТЛТ	тромболитическая терапия
ФВ	фактор Виллебранда



ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФНО- $\alpha$	фактор некроза опухоли альфа
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ	цереброваскулярные заболевания
Pro-BNP	мозговой натрийуретический пептид

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекперов Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – №6. – С. 88–91.
2. Андрюков Б.Г. Уровень в крови белка, связывающего жирные кислоты, в первые часы после острой ишемии миокарда после проведения успешного тромболитика: прогноз и рискметрия осложнений / Б.Г. Андрюков, Е.А. Гельман, Т.В. Габасова и др. // Фундаментальные исследования. – 2008. – №2. – С. 25–27.
3. Аронов Д.В. Новые аспекты течения атеросклероза / Д.В. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №1. – С. 48-56.
4. Байдина Т.В. Воспалительные механизмы атеросклеротического поражения магистральных артерий головы в развитии атеротромботического инсульта и возможности их терапевтической коррекции статинами: дис. док. мед. наук. / Т. В. Байдина. – Пермь, 2006. – 267 с.
5. Байраков Ю.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в прогрессировании атеросклероза через год после коронарного шунтирования. / Ю.В. Байраков, Е.Д. Баздырев, Я.В. Казачек и др., // Кардиология. – 2013. – №6. – С. 40-45.
6. Балева Е.С. Перспективы исследования качества жизни больных ишемической болезнью сердца / Е.С. Балева, О.Ю. Алешкина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2011. – Т. 1, № 7. – С. 43–44.
7. Беленков Ю.Н. Результаты эндоваскулярной реваскуляризации с применением стентов у больных ишемической болезнью сердца, перенесших операцию коронарного шунтирования. / Ю.Н. Беленков, Р.С. Акчурин, А.П. Савченко и др., // Кардиология. – 2003. – №4. – С. 6-13.
8. Белокопытова И.С. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.05 / Белокопытова Инна Сергеевна. – М., 2011. – 157 с.
9. Бобрышев Ю.В. Клеточные механизмы атеросклероза: врожденный иммунитет и воспаление / Ю.В. Бобрышев, В.П. Карагодин, Ж.И. Ковалевская и др. // Фундаментальные науки и практика. – 2010. – №4. – С. 140–148.

10. Бова А.А. Сартаны: доказаны ли все позиции в лечении сердечно-сосудистой патологии? / А.А. Бова // Кардиология в Беларуси. – 2012. – №1. – С. 113-125.
11. Бокерия Л.А. Оценка эффективности методов реваскуляризации миокарда в рандомизированных исследованиях. / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, И.В. Самородская // Бюллетень НЦССХ Сердечно-сосудистые заболевания. – Общие вопросы сердечно-сосудистой хирургии. – сентябрь-октябрь 2001 г. – Том 2. – №5. – С. 16-50.
12. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия-2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 5. – С. 19-80.
13. Бокерия Л.А. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста, / Л.А. Бокерия, М.А. Керен, Л.Г. Еномян и др. // Анн. Хир. – 2012. – № 2. – С.15-21.
14. Бойцов С.А. Клинические и новые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Бойцов // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2009. – Т.4, №4. – С. 41–48.
15. Борисов С.Н. Исследование N-терминального пептидного фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка / С. Н. Борисов, Г. Е. Гендлин, Г. И. Сторожаков // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т.12, №6. – С. 344–349.
16. Братусь В.В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза / В.В. Братусь, Т.В. Талаева // Укр.кардіол. журн. – 2007. – № 1. – С. 90–96.
17. Бритов А.Н. Атеросклероз периферических артерий как важная цель профилактики сердечно-сосудистых заболеваний – акцент на антиагреганты / А. Н. Бритов, Т. В. Рыжова, Н. П. Беда // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11. – № 7. – С. 4–9.
18. Бурцева Т.В. Сывороточные биомаркеры воспаления и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью различных

функциональных классов: дис. канд. мед. наук. / Т.В. Бурцева.- Пермь, 2011 – 138с.

19. Василец Л.М. Иммуный статус у больных ишемической болезнью сердца с персистирующей фибрилляцией предсердий. / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Н.С. Карпунина, А.В.Туев, Е.А. Ротанова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, №5. – С. 32-34.

20. Восканьянц А.Н. Роль апоптоза и пролиферации клеток сосудистой стенки в атерогенезе. дис. канд. биологических наук / А.Н. Восканьянц.- СПб., 2004. – 143с.

21. Вельков В.В. Липопротеин (а): новые перспективы для лабораторной диагностики / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. – Т. 44, №4. – С. 37–48.

22. Воронков Л.Г. Нормализация частоты сердечных сокращений как актуальная терапевтическая задача при хронической сердечной недостаточности / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2011. – №2. – С. 9–19.

23. Гафаров В.В. Смертность от острого инфаркта миокарда. / В.В. Гафаров, М.Ю. Благина // Кардиология. – 2005. – №5. – С. 49-51.

24. Гиляров М.Ю. Место ацетилсалициловой кислоты в международных рекомендациях. / М.Ю.Гиляров // Кардиология. РМЖ. – 2007. – Том 15. – № 15. – С 1151-1154.

25. Грищенко М.Ю. Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний по данным мониторинга 2002-2007 гг. / М.Ю. Грищенко, Э.Г. Волкова, С.Ю. Левашов // Последипломное образование и наука. – 2009. – № 1. – С. 21-27.

26. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза / В. С. Гуревич // Болезни сердца и сосудов. 2006. – Т. 1, № 4. – С. 1-4.

27. Гуревич В.С. Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов. / В.С. Гуревич, С.А. Уразгильдеева, М.И. Бутхашвили и др.,// Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – №4. – С.

28. Гусев Д.Е. Молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца. / Д.Е. Гусев, Е.М. Пальцева, Б.Г. Потиевский и др. // Kardiol serde no-sosud hir 2009; 2:11–14.
29. Гусев Д. Е. Роль С-реактивного белка и других маркеров остро фазы воспаления при атеросклерозе. / Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 25-30.
30. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пересмотр) Москва 2009 Разработан Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) / Члены авторского коллектива: Д.м.н., профессор Д.М. Аронов, к.м.н., Н.М. Ахмеджанов, д.м.н., профессор Т.В. Балахонова и др. М., 2009.
31. Доменико Джирелли. Полиморфизм гена фактора свертывания VII и риск инфаркта миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. / Доменико Джирелли, Карла Руссо, Паоло Феррарези и др., // Международный Медицинский Журнал. – 2001. – № 1.
32. Джанаева Э.Ф. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностике атеросклероза / Э.Ф. Джанаева, Г.Н. Шеметова, С.А. Ширшова // Медицинские науки. – 2012. – №4. – С. 264–269.
33. Еганян Р.А. Липидснижающая терапия статинами в первичной профилактике с позиции доказательной медицины и экономической целесообразности / Р. А. Еганян / Профилактическая медицина. – 2012. – Т. 15. – № 6. – С. 57–61.
34. Ежов М.В. Возможности снижения риска коронарных осложнений и у больных стабильной стенокардией после чрескожных коронарных вмешательств/ М.В. Ежов // Российские медицинские вести. – 2008. – том13 – №3. – С. 62-67.
35. Ежов М.В. Липопротеид (а) и его роль в развитии коронарных осложнений у больных ишемической болезнью сердца: дис. ...д-ра. мед. наук: 14.00.06 / Ежов Марат Владиславович. – М., 2009. – 196 с.

36. Жукова В.А. С-реактивный белок: современное состояние проблемы / В.А. Жукова, С.А. Шальнова, В.А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №1. – С. 90–95.
37. Заика М.В. Иммуновоспалительные изменения при формировании хронической сердечной недостаточности. / М.В. Заика // Врачеб. практика. –2006. – №4. – С. 39–43.
38. Кардиология: национальное руководство/ под редакцией Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова.– М.: ГЭОТАР-Медиа,2010. – 1232. – (Серия «Национальные руководства»). 1240с.
39. Карпов А.М. Современные представления об иммуновоспалительных механизмах атеросклероза / А.М. Карпов, А.В. Рвачева, М.Х. Шогенова и др. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – №1(14). – С. 25 – 30.
40. Карпов Р.С. Липидные и плеiotропные эффекты аторвастатина у больных высокого кардиоваскулярного риска / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.С. Сушкова // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 8. – С. 24-30.
41. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. / А. Н.Климов, Н.Г. Никуличева. – Спб: Питер Ком, 1999.- 512с.
42. Коваленко В.Н. Атеросклероз: сочетание воспаления и модификации липопротеинов крови как основа его патогенеза [Электронный ресурс] / В.Н. Коваленко // Руководство по кардиологии, часть 1. – 2008. – Режим доступа: [http://med-books.info/kardiologiya\\_730/ateroskleroz-sochetanie-vozpалeniya-45284.html](http://med-books.info/kardiologiya_730/ateroskleroz-sochetanie-vozpалeniya-45284.html).
43. Комитет экспертов ВНОК. Проект рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии (II пересмотр) 2008г. Электронный ресурс// Доступ:<http://www.cardiosite.ru/recommendations/article.asp?Pr=1&id=5643#1>.
44. Кропачева Е.С. Антитромболитическая терапия при восстановлении коронарного кровотока у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ. / Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко. – РМЖ. – 2013. – № 4. – С. 7-12.
45. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете. / Куликова А.Н // Цитокины и воспаление,-2007. – № 3. – С.14-20.

46. Кухтина Н.Б. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интиме артерий у больных ИБС / Н.Б. Кухтина, Т.И. Арефьева, А.М. Арефьева и др. // Терапевтический архив. – 2008. – №4. – С. 63–69.
47. Лазнам С.С. Проблемы традиционного подхода к прогнозированию риска ишемической болезни сердца / С.С. Лазнам, Н.О. Катамадзе, Л.Л. Берштейн и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 41, №1. – С. 45–49
48. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. / М.И. Лутай // Украинский кардіологічний журнал. – 2004. – №1. – С.22-34.
49. Лутай М.И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М.И. Лутай, И.П. Голикова, В.А. Слободской // Укр. кардиол. журн. – 2007. – № 5 – С. 37-47
50. Лутай М.И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М.И. Лутай, С.И. Голикова, В.А. Деяк и др. // Укр. мед. журн. – 2006. – №52. – С. 280–283.
51. Маколкин В.И. Нормализация обмена липидов: влияние на течение ишемической болезни сердца / В. И. Маколкин // Русский медицинский журнал. – 2006. – N 4. – С. 188-191.
52. Мазовец О.Л. Прогностическое значение белка, связывающего жирные кислоты, у госпитализированных из-за ухудшения сердечной недостаточности больных. Результаты 6—12-месячного наблюдения / О.Л. Мазовец, И.Р. Трифонов, А.Г. Катруха и др., // Кардиология. – 2008. – № 1.С.
53. Мареев В.Ю. Новые идеи в лечении сердечной недостаточности. Инотропная стимуляция в эру ингибиторов АПФ и b-адреноблокаторов. / В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2001. – № 12. – С. 4-13.
54. Мазовец О.Л. Уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида у больных, госпитализированных по поводу ухудшения сердечной недостаточности, при поступлении и перед выпиской. Связь с риском смерти

в последующие 6-12 месяцев / О.Л. Мазовец, И.Р. Трифонов, А.Г. Катруха и др. // Кардиология. – 2009. – Т.1, №1. – С. 34-38.

55. Маркеры воспалительной реакции (С-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии / Н.В. Вострикова, Д.В. Федоров, А.Н. Мамаев и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С. 33-35.

56. Марцинкавичюс А. Оценка отдаленных результатов АКШ у больных ИБС в зависимости от функционального состояния шунтов. / А. Марцинкавичюс, Д. Яблонскене, М. Палющинская и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1990. – №3. – С. 17-20.

57. Медико-демографические показатели РФ 2009 года. Статистические материалы. Официальное издание Минздравсоцразвития РФ. Москва, 2010г.

58. Милютина О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милютина, Е.Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №1. – С. 71-73.

59. Мишланов В.Ю. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов и провоспалительные биомаркеры у больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности. / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова, Т.В. Бурцева, О.В. Харузина // «Здоровье семьи 21 век». – 2012. – №5. – С.12.

60. Мишланов В.Ю. Метод липидвысвобождающей способности лейкоцитов в диагностике механизмов атерогенеза у больных ишемической болезнью сердца и атеротромботическим вариантом мозгового инсульта. / В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, А.А. Шутов // «Клиническая и лабораторная диагностика». – 2006. – № 5. – С. 9-12.

61. Мишланов В.Ю. Способ диагностики функционального класса хронической сердечной недостаточности у больных стенокардией / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, В.И. Мишланова, Е.А. Челбаева. – Пат. На изобретение № 02462175 РФ от 28.02.2011.



62. Мишланов В.Ю. Способ оценки белок синтезирующей функции лейкоцитов для клинических исследований / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, И.В. Мишланова. – Пат. На изобретение № 2530593 РФ от 14.08.2014.
63. Морозов Ю.А. Белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике повреждений миокарда / Ю.А. Морозов, М.А. Чарная, И.И. Дементьева // Медицинский алфавит. Лаборатория. – 2010. – №2. – С. 16-18.
64. Навицкас Р.С. Оценка ближайших и отдаленных результатов операции АКШ и чрескожной транслюминальной ангиопластики./ Р.С. Навицкая, Ш.Ю. Киндурис и др.,// Кардиология. – 1994. – №8. – С. 39-43.
65. Нагорнев В А. Патогенез атеросклероза. / В.А. Нагорев .– СПб: ЗАО “Хромис”, 2006.
66. Национальные клинические рекомендации. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. М. – 2011.– С. 5.
67. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии (пересмотр 2008) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Том 7(6), Приложение 4.
68. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – Том 14, №7 (81).
69. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. – № 6. – Прил. 2.
70. Нестеров В.Г. Интерлейкины у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне постинфарктного кардиосклероза / В.Г. Нестеров, Е.В. Нестерова, О.А. Осипова // Научные ведомости БелГУ. – 2008. – №6. – С. 20-22.
71. Обухова О.В. Клинико-патогенетическая значимость липидвысвобождающей способности лейкоцитов в комплексной оценке течения атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца., автореферат дисс. канд. мед. наук / О.В. Обухова. – Пермь, 2008. – 26с.

72. Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2013. – Т.1, №1. – С.3-10.
73. Оганов Р.Г. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России / Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.М. Калинина и др. // Кардиология. – 2008. - №5. – С. 87–91.
74. Оганов Р.Г. Современные стратегии и профилактики лечения сердечно-сосудистых заболеваний. / Р.Г. Оганов, Г.В. Погосова Г.В // Кардиология. – 2007. – №12. – С. 4-9.
75. Орехов А.Н. Инфекционно-аутоиммунно-воспалительная гипотеза патогенеза атеросклероза [Электронный ресурс] / А.Н. Орехов, С.А. Писаревский // Всероссийское научное общество кардиологов. Лекции. – 2008. – Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru/clinical-lectures/article.asp?id=2594#18>.
76. Орлова Н.В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: дисс. д-ра мед. наук: 14.00.06 / Орлова Наталья Васильевна. – М., 2008. – 290 с.
77. Палеев Ф.Н. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец и др. // Кардиология. – 2010. – №2. – С. 69–72.
78. Перепеч Н.Б. Зачем надо уменьшать частоту сердечных сокращений у больных хронической сердечной недостаточностью? / Н.Б. Перепеч // Медицинский совет. – 2013. – №9. – С. 108-116
79. Покровский А.В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2010 году./ А.В.Покровский // Москва,2011.
80. Попкова Т. В. Интерлейкин-6 и сердечно – сосудистая патология при ревматоидном артрите / Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насосов // научно-практическая ревматология. – Москва. – 2011. – № 4. – С. 64-72.
81. Пя Ю.В. Ближайшие и отдаленные результаты реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. / Ю.В. Пя // Международный эндокринологический журнал. – Москва. – 2010. – №8. – С .3.

82. Рагино Ю.И. Факторы и механизмы коронарного атеросклероза и его осложнений. / Ю.И. Рагино // Атеросклероз. – 2012. – № 1. – С. 61-65.
83. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // М.: МедиаСфера. – 2006. – 312 с.
84. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 / Российский кардиологический журнал. – 2014. – №1(105). С. 7-94.
85. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / под редакцией: д.м.н., проф. Ю.А. Васюка // Российский кардиологический журнал. – 2012. – приложение 1, №3(95). – С.1–28. – Приложение 1.
86. Рудик Ю.С. Роль бактеріальної і вірусної інфекції в маніфестації та прогресуванні атеросклерозу: дис. док. мед. наук. / Ю.С. Рудик.- Харків, 2003. - 284с.
87. Сальников А.С. Новый набор реагентов «БСЖК – ИФА – БЕСТ» / А.С. Сальников, Н.Н. Сорокина, М.Ю. Рукавишников // Новости «Вектор-Бест» –2011. – Т.62, №4. – С. 8–13.
88. Самородская И.В. Качественные клинические исследования и доказательная медицина в выборе тактики ведения больного ИБС. / И.В. Самородская // Качественная Клиническая Практика. – 2003. – № 2. – С. 17-23.
89. Творогова М.Г. Статины – механизм действия и плеiotропные эффекты / М.Г. Творогова, Е.Ю. Самойленко, В.Г. Наумов // Лабораторная медицина. – 2008. - №9. – С. 7-11.
90. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза). / В.Н. Титов // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3-10.
91. Титов В.Н. Аполипопротеин (а) - маркер активности атеросклеротического процесса. / В.Н. Титов // Тер. архив. – 1993. – №12. – С. 79-82.

92. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза. / В.Н. Титов. - М.: Фонд "Клиника XXI века", 2002. – С. 495.
93. Тертов В.В. Холестеринсодержащие циркулирующие иммунные комплексы - компонент сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца. / В.В. Тертов, В.Г. Качарова, Х.С. Садаян // Кардиология. – 1989. – № 8. – С. 35-38.
94. Трифонов И.Р. Характеристика сердечного белка, связывающего жирные кислоты, как маркера некроза миокарда в часто встречающихся клинических ситуациях. // Дисс....докт. мед. наук: 14.01.05 / Трифонов Игорь Рудольфович — М., 2009. — 334 с.
95. Туев А.В. Экспериментальные предпосылки новой теории атерогенеза. Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика/ А.В. Туев, В.Ю. Мишланов // Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского Федеральных округов Российской Федерации Пермь, 2003. – С. 258-265.
96. Туев А.В. Способ диагностики прогрессирующей стенокардии у больных ишемической болезнью сердца / А.В.Туев, В.Ю. Мишланов. – Патент на изобретение № 2194995 РФ от 20.12.2002. – №35. –С. 8.
97. Харченко В.И. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России. Аналитический обзор данных Госкомстата, Минздрава России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме. / В.И. Харченко, Е.П. Какорина, М.В. Корякин и др., // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 5-15.
98. Цурко В.В. Роль медиаторных механизмов в иммунопатогенезе воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и остеопорозе / В.В. Цурко, И.В. Леоненко, И.В. Егоров и др. // Терапевтический архив. – 2009. – №6. – С. 92–96.
99. Черешнев В.А. Новые механизмы развития атеросклероза и ключевая роль холестерина / В.А. Черешнев, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский и др. // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. – 2013. – Т.42, №2. – С. 63–64.
100. Чернова С.И. Дисбаланс провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца / С.И. Чернова, В.Н. Плохов // Вестник ВолГМУ. – 2010; 1(33): 59-62.

101. Шаврин А.П. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза / А.П. Шаврин, Я.Б. Ховаева, В.А. Черешнев, Б.В. Головской // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8. – №3. – С. 13-15.
102. Шальнова С.А. Характеристика пациентов высоко риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006.- № 6.- С. 58-63.
103. Шальнова С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, О.А. Конради, Ю.А. Карпов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №5. – С. 6–11.
104. Шальнова С.А. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Терапевтический архив. – 2011. – №1. – С. 8–12.
105. Шальнова С.А. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. / С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов, Ф.Г. Стэг и др. // Кардиология. – 2013. – №8. – С. 28–33.
106. Шахнович, Р.М. Роль инфекционного и воспалительного бремени в развитии острых коронарных синдромов / Р.М. Шахнович, А.Б. Басинкевич, М.Я. Руда // Сборник трудов «Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы». К 80-летию академика Е.И.Чазова, Издательство Медиа Медика. М., 2009. – С. 343-363.
107. Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST / Р.М.Шахнович // Библиотека врача-специалиста. Практическое руководство Из-во «ГЭОТАР-Медиа». М.,– 2010. – 376 с.
108. Шварц В. Цитокины и воспаление / В. Шварц // 2009. – Т. 8, № 3. – С. 3–10.
109. Шевченко О.П. Выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий и уровни маркеров воспаления у больных ИБС / О.П. Шевченко, Д.В.

Шумаков, В.В. Честухин и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – №2. – С. 52–55.

110. Шевченко О. П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в клинической практике. / О.П. Шевченко // Лабораторная медицина. – 2003. – № 6. – С. 12.

111. Шевченко О.П. Статины ингибиторы ГМГ–КоА–редуктазы / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. – М.,: Реафарм, 2003.

112. Шейко С.А. Взаимосвязь маркеров воспаления и липидного спектра крови у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и проявлениями анемического синдрома / С.А. Шейко // Кровообіг та гемостаз. - 2010. - № 3. - С. 82-85.

113. Шилов А.М. Тахисистолия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Шилов // Трудный пациент. – 2012. – №10. – С. 4–10.

114. Шрейдер Е.В. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения пациентов с ОКС. / Е.В. Шрейдер, Р.М. Шахнович, М.Я. Руда // Кардиология. – 2008,8. –С. 20-27.

115. Шутов А.А. Способ диагностики атеротромботического подтипа ишемического инсульта. / А.А. Шутов, В.Ю. Мишланов, Т.В. Байдина. - Патент на изобретение № 2266545 от 20.12.2005 г.

116. Энциклопедический словарь медицинских терминов. В 3-х томах / Главный редактор Б. В. Петровский. – Москва: Советская энциклопедия, 1982. – Т. 1. – 1424с.

117. Alehagen U. A clinician's experience of using the Cardiac Reader NT-proBNP point-of-care assay in a clinical setting / U. Alehagen, M. Janson // Eur J Heart. – 2008. – Vol.10 – P. 260–266.

118. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis / M. Brief, I. Ferreira-Gonzalez, J.J. You et all. / BMJ. – 2009. – Vol. – 338. – P. 3065; 92.

119. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques / M. M. Kockx, G.R. Meyer, J. Muhring et al. // *Circulation*. – 1998. – № 97. – P. 2307-15.
120. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women / P.M. Ridker, N.R. Cook, I.M. Lee et al. // *N. Engl. J. Med.* 2005. – Vol. 352. – P. 1293–1304.
121. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials / De G. Berardis, M. Sacco, G. F Strippoli et al. // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339. – P. 4531.
122. Association of Multiple Inflammatory Markers with Carotid Intimal Medial Thickness and Stenosis (from the Framingham Heart Study) / A.H. Thakore, Ch-Y. Guo, M.G. Larson et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99. – N.11. – P. 1598-1602.
123. Association of neutrophils and future cardiovascular events in patients with peripheral artery disease / M. Haumer, J. Amighi, M. Exner et al. // *J. Vase. Surg.* – 2005. – Vol. 41. – N. 4. – P. 610-617.
124. Aukrust P. The complex role of T-cell-based immunity in atherosclerosis / P. Aukrust, K. Otterdal, A. Yndestad et al. // *Curr Atheroscler Rep.* – 2008. – Vol. 10. – P. 236-43.
125. Avanzas P. Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-reactive protein levels in patients with chronic stable angina / P. Avanzas, R. Arroyo, T. Espliguero, et al. // *Atherosclerosis*. 2004. – Vol. 175(1). – P. 151-157.
126. Bone marrow transplantation reveals that recipient AT1a receptors are required to initiate angiotensin II-induced atherosclerosis and aneurysms / A. Lisa, Cassis, L. Debra et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – №27. – P. 380-386.
127. Brener S.J. Repeat revascularization in patients with prior CABG: angioplasty or surgery? / S. J. Brener, S.G Ellis // *ACC Curr J Review*. – 1997. – №6. – P. 42-44.
128. Carrel T. Problems et resultants des reoperations coronariennes / T.Carrel, T. Tkebuchava, M. Psic // *Schweiz Med Wschr*. – 1994. – №6. – P. 42-44.
129. Cassatella M.A. Never underestimate the power of a neutrophil. // M.A. Cassatella, M. Locati, A. Mantovani. // *Immunity*. – 2009. – №31. – P. 698-700.

130. Chlamydial lipopolysaccharide is present in serum during acute coronary syndrome and correlates with CRP levels / T. Tiirola, J. Sinisalo, M.S. Nieminen et al. // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 194. – N.2. – P. 403-407.
131. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis / P.J. Barter, H.B. Brewer, Jr. et al. // *J. Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* – 2003. – V. 23. – №2. – P. 160-167.
132. Coagulation factors II, V, VII, and X, prothrombin gene 20210G -> A transition, and factor V Leiden in coronary artery disease: high factor V clotting activity is an independent risk factor for myocardial infarction / M. Redondo, H. H. Watzke, B. Stucki et al., // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* – 1999.–№19.– P. 1020-1025.
133. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study / M. L Bots, A.W. Hoes, P.J Koudstaal et al., // *Circulation*. – 1997. – V. 96. – №5. – P. 1432-1437.
134. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris / H. Yamashita, K. Shimada, E. Seki et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – N.2. – P. 133-136.
135. Costantini C. Human neutrophils interact with both slanDC and NK cells to amplify NK-derived IFN $\gamma$ : role of CD18, ICAM-1, and ICAM-3. / C. Costantini, F. Calzetti, O. Perbellini et al. // *Blood* 2011;117:1677-86.
136. Clarke M. The emerging role of vascular smooth muscle cell apoptosis in atherosclerosis and plaque stability / M. Clarke, M. Bennett // *Am J Nephrol.* – 2006. – № 26. – P. 531-535.
137. Danesh J. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review / J. Danesh, S. Kaptoge, A.G. Mann et al. // *PLoS Med.* – 2008. – №5. – e78.
138. De Ferranti S.D. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk / S.D. de Ferranti, N. Rifai // *Cardiovasc. Pathology* – 2007. –Vol. 16. – N.1. – P. 14-21.



139. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients / M. Rath, A. Niendorf, T. Reblin et al // *Arteriosclerosis*. – 1989. – №9. – P. 579–92.
140. Duncan C. Transmyocardial and percutaneous myocardial laser revascularization / C. Duncan, P. M, Schofield // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105(19). –P. 171-172.
141. Elevated midlife blood pressure increases stroke risk in elderly persons: the Framingham Study / S. Seshadri, P. A Wolf, A. Beiser et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – V. 161. – №19. – P. 2343-2350.
142. Elkind M.S.V. Interleukine-2 levels are associated with carotid artery intima-media thickness / M.S.V. Elkind, T. Rundek, R.R. Sciacca et al. // *Atherosclerosis*. – 2005. – Vol. 180. – N.1. – P. 181-187.
143. ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemias// *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol.217. – P.1-44.
144. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. / M. Pelletier, L. Maggi, A. Micheletti et al., // *Blood*. – 2010. – Vol.115. – P. 335-43.
145. Fox K. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial / K. Fox., I. Ford., P.G. Steg et al. // *Lancet*. – 2008. – Sep; 372 (6). – P. 817–821.
146. Fox K. Resting heart rate in cardiovascular disease / K. Fox, J.S. Borer, J. Camm et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 823–830.
147. Foxp3+CD25+CD4+ natural regulatory T cells in dominant selftolerance and autoimmune disease / S. Sakaguchi, M. Ono, R. Setoguchi. et al. // *Nat Rev Immunol.* – 2006. – V. 212. – P. 8-27.
148. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease / D.M. Lloyd-Jones, P.W. Wilson, M.G. Larson et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – V.94. – №1. – P. 20-24.
149. Gach O. Acute neutrophil activation in direct stenting: Comparison of stable and unstable angina patients/ O. Gach, M. Nys, G. Deby-Dupont et al. // *International J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 112. – N.1. – P. 59-65.

150. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 / A. Woods, D. J. Brull, S.E. Humphries, H.E. Montgomery. // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1574-1583.
151. Gonzales V.A. Endothelial function, inflammation and prognosis in cardiovascular diseases / V. A. Gonzales, A.P. Selwyn // *Am J Med.* – 2003. – №. 115. – P. 99-106.
152. Hamer M. Association of very highly elevated C-reactive protein concentration with cardiovascular events and all-cause mortality / M. Hamer, Yoichi Chida, Emmanuel Stamatakis // *Clinical Chemistry.* – 2010. – V. 56. – №1. – P. 132-135.
153. Hansson G.K. Atherosclerosis-an immune disease: The Anitschkov Lecture 2007 / G.K. Hansson // *Atherosclerosis.* – 2009. – №202. – P. 2-10.
154. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // *N Engl J Med.* – 2005. – № 352. – P. 1685-1695.
155. Hansson G.K. The immune response in atherosclerosis: A double-edged sword / G.K. Hansson, P. Libby // *Nat Rev Immunol.* – 2006. – №6. – P. 508-519.
156. Hansen R. P. Induction of oxygen free radical generation in human monocytes by lipoprotein(a) / R. P. Hansen, A. Kharazmi, M. Jauhianen, C. Ehnholm // *Eur J Clin Invest.* – 1994. – №24. – P. 497-499.
157. Haverkate F. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina / F. Haverkate, S. Thompson, S. Pyke // *Lancet.* – 1997. – Vol.349. – P. 462-466.
158. High heart rate: a cardiovascular risk factor? / S. Cook, M. Togni, M. C. Schaub et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2387–2893.
159. Human neutrophils interact with both slanDC and NK cells to amplify NK-derived IFN $\gamma$ : role of CD18, ICAM-1, and ICAM-3 / C. Costantini, F. Calzetti, O. Perbellini et al. // *Blood.* – 2011. – №117. – P. 1677-86.
160. Inoue T. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease / T. Inoue, H. Komoda, M. Nonaka et al. // *International Journal of Cardiology.* 2008. – Vol. 124(3). – P. 319-325.

161. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure / B.G.Helwig, T.I.Musch et al. // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* – 2007. – V. 292. – P. R1165—R1173.
162. Increased serum levels of lipoprotein (a) correlated with the severity of coronary artery disease in patients submitted to angiography / L.M. Lima, M.G. Carvalbo, A.A. Loures-Vale et al. // *Arqb.Bras.Cardiol.* – 2006. – Vol.87 – №3. – P.260-266.
163. Insight from the NHLBI Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study / J.S. Leslee, Merz C. N. Bairey, C.J Pepine et all. // *J.Am. Coll. Cantiol.* – 2006. – V 47. – S4-S20.
164. Interaction between monocytes and vascular smooth muscle cells induces expression of hepatocyte growth factor / M. Okada, Y. Hojo, U. Ikeda et al. // *J. Hypertens.* – 2000. – V. 18. – P. 1825-1831.
165. Jouven X. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death / X. Jouven, J-P. Empana, P.J. Schwartz, et al. // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1951–1958.
166. Karafrou M. Apoptosis in atherosclerosis: a mini-review / M. Karafrou, I. Lambrinoudaki, G. Christodoulakos // *Mini Rev Med Chem.* – 2008.–№8.– P. 912-918.
167. Kartoge S. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / S. Kartoge, Andelantonio E.D., L. Pennells // *N Engl J Med.* – 2012. – V. 367, №14. – P. 1310-1320.
168. Klemann R. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice / R. Klemann, S. Zaledaar, T. Kooistra // *Cardiovasc Res.* – 2008. – Vol. 79. – P. 360-376.
169. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey / R. Kones // *Drug Des Devel Ther.* – 2011 – Vol. 5, №80. – P. 325 – 380.
170. Kornelis J.J. Comparison of midregional pro-A-type natriuretic peptide and the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting mortality and cardiovascular

events / J.J. Kornelis van Hateren, Alaa Alkhalaf, Nanne Kleefstra et al. // *Clinical Chemistry*. – 2012. – V. - 58(1). – P. 293-297.

171. Koshinsky M.L. Lipoprotein (a) and atherosclerosis: perspective on the mechanism of action open enigmatic lipoprotein / M. L. Koshinsky // *Curr. Atheroscler. Rep.*–2005. – Vol.7 – №5. – P.389-395.

172. Kronenberg F. Lipoprotein (a) in health and disease / F. Kronenberg, A. Steinmetz, G.M. Kostner, H. Doeplinger // *Clin Rev. Clin. Lab Sci*. – 1996. – Vol. 36. – P. 495 - 543.

173. Lee K.W.J .Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort / K.W.J Lee, J.S. Hill, K.R. Walley et al. // *CMAJ*. – 2006. – Vol. 174. – P. 461–466.

174. Le Goff W. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia / W. Goff, M. Guerin, M. J. Chapman // *Pharmacol. Ther.* – 2004. – V. 101. – №1. – P. 17-38.

175. Libby P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // *Nature*. – 2002. – №420. – P. 868-874.

176. Libe L. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction / L. Libe, J. M. Hausdorff, E. Knight. // *Am. Heart J.* – 2000. – V. 139. – P. 94-100.

177. Link between inflammation and atherosclerosis / H. Nassar, E. Lavi, S. Akkawi et all. // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 194(2). – P. 452-457.

178. Lipoprotein(a) and coronary heart disease among women: Beyond a cholesterol carrier? / I. Shai, E.B. Rimm, S.E. Hankinson et al. // *Europ. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – N.16. – P. 1633-1639.

179. Liuzzo G. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NFκB in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? (Abstr.) / G. Liuzzo, C. Colussi, F. Ginnetti et al. // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22 (Suppl.). – P. 372.

180. Mahmoudi M. Atherogenesis: the role of inflammation and infection / M.Mahmoudi, N. Curzen, P.J. Gallagher // *Histopathology*. – 2007. – Vol. 50 (5). – P. 535-546.
181. Maisel A. Mueller C., Kirkwood A. Jr. et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice / A. Maisel, C. Mueller, A. Jr. Kirkwood et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2008. – Vol.10. – P. 824–839.
182. Mantovani A. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. / A. Mantovani, M.A. Cassatella, C. Costantini, S. Jaillon. // *Nat Rev Immunol*. 2011. – Vol. 11. – P. 519–531.
183. Mehta P.K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. / P. K. Mehta, K. K. Griendling // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2007. – 292(1). – P. C82-97.
184. Mildly oxidized low-density lipoprotein acts synergistically with angiotensin II in inducing vascular smooth muscle cell proliferation / T. Watanabe, R. Pakala, T. Katagiri, C. R. Benedict // *J. Hypertens*. – 2001. – V.19. – P. 1065-1073.
185. Naruszewicz M. Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of beta-carotene / M. Naruszewicz, E. Selinger, J. Davignon // *Metabolism* 1992. – №41. – P. 1215-24.
186. Ndrepepa G. Sensitive troponin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in stable angina // *Eur J Clin Invest*. – 2011. – Vol. 41. – N10. – P. 1054-62.
187. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / A. Mantovani, M.A. Cassatella, C. Costantini, S. Jaillon. // *Nat Rev Immunol*. – 2011. V. 11. – P. 519-31.
188. Omland T. A. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptides in stable and unstable ischemic heart disease / T.Omland, J.A. de Lemos // *Amer. J. Cardiol*. – 2008. – Vol. 101 (Suppl. 3A). – P. 61–66.
189. Paramsothy P. Management of dyslipidaemias / P. Paramsothy, R. Knopp. // *Heart*. - 2006. - Vol. 92. - P. 1529-1534

190. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein(a) / D. J. Grainger, M. Kirschenlohr, J. C. Metcalfe et al. // *Science*. – 1993. – №260. – P. 1655-1658.
191. Proliferating cell nuclear antigen acts as a cytoplasmic platform controlling human neutrophil survival / V. Witko-Sarsat, J. Mocek, D. Bouayad et al. // *J Exp Med*. – 2010. – Nov. 22; 207(12). – P. 2631-45.
192. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study / J. P. Despres, C. Couillard, J. Gagnon et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2000. – V. 20. – №8. – P. 1932-1938.
193. Rakesh K. Cytokines and growth factors involved in apoptosis and proliferation of vascular smooth muscle cells / K. Rakesh, D. K. Agrawal // *Int Immunopharmacol*. – 2005. – № 5. – P. 1487-1506.
194. Regulating neutrophil apoptosis: new players enter the game / V. Witko-Sarsat, M. Pederzoli-Ribeil, E. Hirsch et al. // *Trends Immunol*. – 2011. – Mar;32 (3). – P. 117-24.
195. Ridker P.M. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity. / P.M. Ridker // *Nutr Rev*. – 2007. – № 65 (12 Pt 2). – P. 253-259.
196. Ridker P.M. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease // *Circulation*. – 2001. – N103. – P. 1813-1818.
197. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts) / R. Ross, J.A. Glomset // *N Engl J Med*. – 1976. – №295. – P. 369-377. Item (second of two parts), 420-425.
198. Rossouw J.E. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial / J. E. Rossouw, G. L. Anderson, R. L. Prentice // *J. A. M.A.* – 2002. – V. 288. – №3. – P. 321-333.

199. Rudolf J. Cholesterol, Lipoproteins, Highsensitivity C-reactive Protein, and Other Risk Factors for Atherosclerosis / J. Rudolf, K.B. Lewandrowski K.B., et. al. // Clin Lab Med. – 2014 Mar. №34 (1). – P.113–127.
200. Sachdeva A. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 130,905 hospitalizations in Get With The Guidelines / Sachdeva A., C.P. Cannon, P.C. Deedwania // Am Heart J. – 2009. – Vol. 157, №1. – P. 111–117.
201. Savoia C. Inhibition of the renin angiotensin system: implications for the endothelium. / C. Savoia, E. L. Schiffrin // Curr Diab Rep. – 2006. –№6. – P. 274 –278.
202. Scanu A. M. Lipoprotein(a) and atherosclerosis /A. M. Scanu, R. M. Lawn, K. Berg // Ann Intern Med. – 1991. – №115. – P. 209-18.
203. Silva D. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease / D. Silva, Pais de Lacerda A. // Rev Port Cardiol. – 2012. –Vol. 31. – P. 733-745.
204. Simvastatin Lowers C-Reactive Protein Within 14 Days An Effect Independent of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction / J.K Plenge, T.L. Hernandez, K.M. Weil et al // Circulation. – 2002. –Vol.106. – P. 1447-52.
205. Shimada K. Immune system and atherosclerotic disease. Heterogeneity of Leukocyte Subsets Participating in the Pathogenesis of Atherosclerosis. / K. Shimada // Circ J. 2009; 73: 994-1001.
206. Shepherd J. PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial // J. Shepherd, G.J Blauw, M. Murphy // BLancet. – 2002. – V. 360. – №9346. – P. 1623-1630.
207. Sotirioiu S.N. Lipoprotein (a) in atherosclerotic plaques recruits inflammatory cells through interaction with Mac-I Integrin / S.N. Sotirioiu, V.V. Ortova, Al. N. Fakhri et al. // FASEB J. – 2006. – Vol.20 – №3. – P.559-561.
208. Systolic and puls blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alternations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study / A. Zanchetti, G. Crepaldi, M. G. Bond et al. // J. Hypertens. – 2001. – V. 19. – P. 79-88.

209. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trial / B. Mibaylova, J. Emberson, L. Blackwell et al. // *Lancet*. – 2012. – V. 380. – P. 581-590.
210. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps / S. Jaillon, G. Peri, Y. J. Delneste et al. // *Exp Med*. – 2007. – V.204. – P. 793-804.
211. Tiirola T. Chlamydial lipopolysaccharide is present in serum during acute coronary syndrome and correlates with CRP levels / T. Tiirola, J. Sinisalo, M.S. Nieminen et al. // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol.194. – N.2. – P. 403-407.
212. Tsimikas S. Oxidized Low-density Lipoprotein Biomarkers in Atherosclerosis. / S. Tsimikas // *Curr Atheroscler Rep*. 2006; 8 (1):55-61.