

*На правах рукописи*

ВАЛЕЕВА

Алия Галиевна

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КАРДИОВАЗАЛЬНЫХ  
ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ,  
ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.П. Корюкина).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России

**Мишланов Виталий Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Загидуллин Науфаль Шамилевич**

доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница №2 «Институт сердца»

**Щербенев Владимир Михайлович**

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайтах: [www.pdma.ru](http://www.pdma.ru) и [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Минаева Наталья Витальевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В настоящее время доля ишемической болезни сердца (ИБС) в общей структуре причин инвалидизации и смертности экономически и социально активного (трудоспособного) населения развитых стран является крайне весомой [Оганов Р.Г., 2010; Шальнова С.А., 2011; Толпыгина С.Н., 2013]. Известно, что в 50% случаев дебютом ИБС становится стенокардия напряжения, в то время как инфаркт миокарда (ИМ) является первым проявлением ИБС у 59,3% мужчин и 43,5% женщин, и более трети больных погибают от внезапной сердечной смерти и больше в первые 12 месяцев после ИМ [Димов А.С., 2013].

Патоморфологическим субстратом ИБС является атеросклероз, который на современном этапе рассматривают не только как заболевание, обусловленное нарушениями метаболизма и транспорта липидов, но и как хроническое воспаление сосудистой стенки, протекающее с периодами ремиссии и обострения [Цурко В.В., 2009; Libby P., 2009]. В экспериментальных исследованиях доказано, что при атеросклерозе в процесс воспаления вовлекаются моноциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки, тромбоциты [Ridker P.M., 2009, Spagnoli L. G., 2007], взаимодействие которых происходит с участием большого количества медиаторов воспаления [Палеев Ф.Н., 2010; P. Libby, 2002]. В исследованиях последних лет показана взаимосвязь маркеров воспаления с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [Королева О.С., 2007]. Так, повышенное содержание в сыворотке крови белков острой фазы (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, неоптерин и др.), провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ) и др. свидетельствует о неблагоприятном исходе сердечно-сосудистых заболеваний [Шевченко О.П., 2008; Inoue T., 2008]. В связи с чем большой интерес представляет поиск и изучение новых молекулярных факторов риска, участвующих в возникновении и прогрессировании атеросклероза.

Актуальность настоящей работы обусловлена тем, что до настоящего времени изучению роли маркеров воспаления и атерогенеза, а также их клинической и диагностической значимости у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ уделялось недостаточно внимания. Несмотря на то, что пациенты с ранее перенесенным ИМ относятся к категории очень высокого риска, на сегодняшний день не существует единых алгоритмов диагностики таких больных.

**Цель исследования.** Выполнить комплексную сравнительную оценку двух форм ИБС – стенокардии напряжения I-II ФК и стенокардии напряжения в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда на основе результатов изучения классических и новых молекулярных факторов риска, показателей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и качества жизни.

**Задачи исследования:**

1. Изучить распространенность традиционных факторов риска у больных ИБС (стенокардия напряжения I-II ФК и стенокардия напряжения I-II ФК в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда).
2. Оценить результаты модифицированного теста шестиминутной ходьбы у больных стенокардией напряжения и больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда.
3. Изучить содержание СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных стенокардией напряжения и больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда.
4. Методом корреляционного анализа изучить взаимосвязи сывороточных кардиомаркеров с клинико-лабораторными и инструментальными данными.
5. С помощью математической модели оценить диагностическую значимость сывороточных кардиомаркеров у больных ИБС.
6. Оценить влияние традиционных и новых молекулярных факторов риска на качество жизни больных ИБС.

**Научная новизна исследования**

Впервые установлено, что наряду со снижением толерантности к физической нагрузке у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ уменьшается не только пройденная дистанция, но и содержание кислорода. Это позволяет применять модифицированный ТШХ для выявления скрытой сердечной недостаточности и рекомендовать проводить его всем больным стенокардией напряжения.

Впервые проведено сравнительное исследование клинической значимости молекулярных факторов риска у больных разными формами ИБС. Выявлено увеличение концентрации БСЖК, Лп(а), Nt-proBNP и фВ в сыворотке крови у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ.

Построены математические модели, позволяющие продемонстрировать различия системного воспаления в группе больных стенокардией напряжения и здоровых лиц,

имеющих традиционные факторы риска, в группе больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ и здоровых людей, имеющих традиционные факторы риска и в группе больных стенокардией напряжения и больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ.

Впервые в рамках исследования сформулирована концепция о воспалительных паттернах при различных формах ИБС (стенокардия напряжения I-II ФК и стенокардия напряжения в сочетании с перенесенным ИМ). Установлено, что наибольшей диагностической значимостью в выявлении стенокардии напряжения в группах риска обладают ИЛ-6 и Nt-proBNP, в выявлении ранее перенесенного ИМ – СРБ и Nt-proBNP. Определены маркеры, играющие наибольшую роль в диагностике больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ. Данными маркерами явились ИЛ-6, ИЛ-8, Лп(а), Nt-proBNP и фВ.

Впервые выявлены взаимосвязи между сывороточными кардиомаркерами и физическим и психологическим компонентами здоровья у больных стенокардией напряжения. Установлено значимое снижение физического компонента здоровья у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ.

### **Практическая значимость**

Результаты проведенного исследования позволили установить роль системной воспалительной реакции в нарушении физического и психологического состояния и открывают перспективы для разработки методов лечения с целью коррекции системного и локального воспаления в сосудистой стенке. Это должно привести к улучшению физического и психологического состояния пациентов, привести к увеличению продолжительности жизни, уменьшению затрат на лечение. Предложенные диагностические маркеры можно использовать в качестве критериев эффективности лечения у больных стенокардией напряжения.

Результаты исследования имеют большое практическое значение для улучшения оказания помощи в условиях амбулаторной практики. Установлены критерии, позволяющие предполагать наличие сердечной недостаточности на ранних этапах ее развития, назначить дополнительные методы исследования (ЭхоКГ) и коррекцию терапии.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. По состоянию структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы больные стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда характеризуются более высоким функциональным классом хронической

сердечной недостаточности, более высокой частотой выявления сниженной фракции выброса левого желудочка, высокой частотой выявления увеличения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии, более высокой частотой выявления десатурации кислорода в тканях во время теста шестиминутной ходьбы.

2. Установлено увеличение сывороточных концентраций С-реактивного белка, белка, связывающего жирные кислоты, интерлейкина–6, интерлейкина–8, фактора некроза опухоли– $\alpha$ , интерферона– $\gamma$ , липопротеида(a), N–концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида, VII фактора свертывания крови и фактора Виллебранда в обеих группах больных ишемической болезнью сердца и их взаимосвязи со структурно-функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

3. Установлена клиническая значимость повышенных концентраций интерлейкина–6, интерлейкина–8, липопротеида(a), N–концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида и фактора Виллебранда в сыворотке крови у больных стенокардией напряжения в диагностике ранее перенесенного инфаркта миокарда.

4. Больные стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда отличаются от больных стенокардией напряжения в моноформе заболевания снижением качества жизни по шкалам физического компонента здоровья (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием и общее состояние здоровья). Показатели качества жизни взаимосвязаны с сывороточными кардиомаркерами.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в практическую работу ЗАО «Курорт Усть-Качка» и лечебно-диагностического центра «Лабдиагностика» г. Перми и могут быть применены в практике других лечебно-профилактических учреждений. Теоретические положения используются в программах обучения на кафедре пропедевтики внутренних болезней №1 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России).

### **Апробация работы**

Основные положения и результаты исследования доложены на XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» – Москва 2009; IV Студенческом Региональном конкурсе инновационных проектов по программе УМНИК – Пермь 2011; XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» – Москва 2013; XIII съезде кардиологов Юга России – Ростов-на-Дону 2014. Апробация работы проведена

на расширенном 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).

Диссертация рекомендована к защите.

#### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн работы и комплекс диагностических методов для реализации его задач. Выполнены: общеклиническое обследование, составлен банк первичной медицинской документации, создана компьютерная база данных, проведена статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, результаты исследования обсуждены в научных публикациях и внедрены в практику.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 14.01.05 – «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на 162 страницах, содержит 39 таблиц, 12 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 250 источников (131 отечественных и 119 иностранных).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование включено 87 человек, из них 62 больных ИБС, находившихся на санаторно-курортном лечении на курорте Усть-Качка и 25 здоровых добровольцев. Средний возраст больных ИБС составил  $59,4 \pm 5,9$  лет, среди них 31 мужчина и 31 женщина. Средний возраст здоровых лиц –  $56,8 \pm 5,3$  лет, среди них 15 мужчин, 10 женщин.

Для достижения поставленной цели были сформированы 2 группы наблюдения: 1 группа – 36 пациентов со стенокардией напряжения I-II ФК, средний возраст  $58,3 \pm 5,7$  лет, среди них 17 мужчин, 19 женщин; 2 группа – 26 пациентов со стенокардией напряжения I-II ФК в сочетании с перенесенным ИМ, средний возраст  $61,0 \pm 5,8$  лет, среди них 14 мужчин, 12 женщин.

Клиническая характеристика больных ИБС и группы контроля, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1

### Клиническая характеристика больных ИБС и группы контроля

Показатель	Стенокардия напряжения I-II ФК n=36	Стенокардия напряжения I-II ФК+ПИКС n=26	Группа контроля n=25
Возраст, лет	58,3±5,7	61,0±5,8	56,8±5,3
Пол, n: м/ж	17/19 (47/53)	14/12 (54/46)	15/10 (60/40)
Стенокардия напряжения I/II ФК, n	15/21 (42/58)	9/17 (35/65)	0
Наследственность ИБС, n	21 (58)	14 (54)	10 (40)
Курящие, n	12 (33)	8 (31)	5 (20)
ИКЧ, пачка– лет	12,3±2,9*	11,7±7,7*	8,4±3,7
Артериальная гипертензия, n	27 (75)	21 (81)	0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±δ)	29,0±4,3*	28,3±3,6*	25,2±2,7
♦ Нормальная масса тела, n	7 (19)*	6 (23)*	15 (60)
♦ Избыточная масса тела, n	15 (42)	10 (38,5)	8 (32)
♦ Ожирение 1 ст., n	10 (28)*	10 (38,5)*	2 (8)
♦ Ожирение 2 ст., n	3 (8)	0	0
♦ Ожирение 3 ст., n	1 (3)	0	0
ХСН I/II ФК, n	26/10 (72/28)**	12/14 (46/54)	0

*Примечание:* данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения, а также в абсолютных цифрах (в скобках – % от общего числа пациентов в группе); n – количество больных в группах; \* –  $p < 0,05$  при сравнении с группой здоровых лиц; \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении группы больных стенокардией напряжения I-II ФК и группы больных стенокардией напряжения I-II ФК в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда.

Критериями включения в исследование были возраст от 44 до 75 лет; наличие стенокардии напряжения I-II ФК, подтвержденной данными анамнеза, типичными приступами стенокардии напряжения при физической нагрузке, объективных дополнительных методов обследования; перенесенный ИМ (при наличии стенокардии напряжения I-II ФК) не ранее 6 месяцев до включения в исследование, доказанный анамнестическими данными и результатами инструментальных исследований: рубцовые изменения на ЭКГ и/или наличие зон локального нарушения сократимости сегментов стенки левого желудочка (ЛЖ) сердца по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), получение информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование не включали больных с острыми воспалительными и хроническими заболеваниями в стадии обострения, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом в стадии декомпенсации, острыми нарушениями мозгового кровообращения или черепно – мозговой травмой в предшествующие 12 месяцев, хронической почечной и печеночной недостаточностью, операциями коронарного шунтирования или



чрезкожного коронарного вмешательства в анамнезе, тяжелыми нарушениями ритма сердца, имплантированным искусственным водителем ритма, пороками сердца, ХСН III–IV ФК по NYHA, с перенесенным ИМ ранее 6 месяцев до включения в исследование и лиц, отказавшихся участвовать в исследовании.

У всех больных было выполнено общеклиническое и специальное обследование, которое включало ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА), выполненное на аппарате «Toshiba Nemio XG» (Япония); суточное мониторирование ЭКГ с помощью аппарата «Astrocard Holtersystem-2F» («Медитек», Россия); ЭхоКГ на аппарате «Toshiba Nemio XG» (Япония); оценку качества жизни (КЖ) с применением опросника SF-36; тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) в двух модификациях с применением монитора частоты сердечных сокращений (ЧСС) PM 50 «Beurer» (Германия) и пульсоксиметра XY-300 «Армед» (Россия); определение сывороточных концентраций СРП, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-6, ИЛ-8, N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP), белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), липопротеида(a) (Лп(a)), VII фактора свертывания крови (фактора VII) и фактора Виллебранда (фВ).

Для проведения иммунологических исследований использованы диагностические наборы: «hsCRP ELISA» («DRG International», США) для количественного определения СРБ в сыворотке крови (чувствительность 0,05 мг/л); «Human H-FABP ELISA» («Hycult Biotech», Нидерланды) для количественного определения БСЖК в сыворотке крови (чувствительность 0,1 нг/мл); «Human IL-6 ELISA» («Bender MedSystems», Австрия) для количественного определения ИЛ-6 в сыворотке крови (чувствительность 1,4 пг/мл); «Human IL-8/NAP-1 ELISA» («Bender MedSystems», Австрия) для количественного определения ИЛ-8 в сыворотке крови (чувствительность 2,0 пг/мл); «Human TNF- $\alpha$  total ELISA» («Bender MedSystems», Австрия) для количественного определения ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови (чувствительность 2,0 пг/мл); «Human IFN- $\gamma$  ELISA» («Bender MedSystems», Австрия) для количественного определения ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови (чувствительность 0,99 пг/мл); «AssaMax Human Lipoprotein(a) ELISA» («Assaypro», США) для количественного определения Лп(a) в сыворотке крови (чувствительность 0,1 мг/дл); «Human Nt-proBNP ELISA» («Biomedica Gruppe», Австрия) для количественного определения Nt-proBNP в сыворотке крови (чувствительность 3,0 пг/мл); «AssayMax Human Factor VII ELISA» («Assaypro», США) для количественного определения фактора VII в сыворотке крови (чувствительность 6,0 нг/мл); «vWF:Ag ELISA» («Technoclone», Австрия) для количественного определения фВ в сыворотке крови (чувствительность 0,4 МЕ/мл).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистического пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Количественные

показатели, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде  $Me [LQ;UQ]$  (медиана, нижний и верхний квартили). Межгрупповые различия определялись непараметрическим методом Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Оценку корреляционной связи количественных признаков проводили с использованием коэффициентов корреляции Спирмена. Для оценки диагностической значимости показателей применялся метод логистического регрессионного анализа. В первую очередь выделялся признак, в наибольшей степени связанный с развитием заболевания. Далее выполнялся многофакторный регрессионный анализ с применением пошагового подхода с дальнейшим построением диагностической модели [Реброва О.Ю., 2006].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### **Изучение традиционных, сывороточных и функциональных факторов риска у больных стенокардией напряжения I-II ФК в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда**

Изучение традиционных факторов риска не выявило статистически значимых различий между больными 1-й и 2-й групп. Пациенты обеих групп не различались по возрасту, полу, распространенности отягощенной наследственности, артериальной гипертензии, курения, индексу массы тела (таблица 1) и показателям липидного спектра крови.

С целью оценки толерантности к физической нагрузке проводили традиционный ТШХ, который был дополнен двумя вариантами модификации: первый – с непрерывным мониторингом ЧСС, второй – с определением сатурации кислорода ( $SpO_2$ ) во время пробы. Получены следующие результаты: больные стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ прошли статистически значимо меньшую дистанцию по сравнению с больными стенокардией напряжения без ИМ в анамнезе ( $p=0,001$ ). Дистанция, пройденная больными с ХСН I и II ФК в первой и второй группах значимо не различалась (таблица 2).

Средние показатели ЧСС исходно были высокими в 1-й и 2-й группах наблюдения и составили  $73,2 \pm 6,3$  уд/мин и  $72,6 \pm 6,0$  уд/мин ( $p=0,707$ ), соответственно. Выполнение ТШХ привело к закономерному повышению ЧСС, которая составила  $100,7 \pm 9,7$  уд/мин в первой группе и  $98,0 \pm 10,4$  уд/мин во второй группе наблюдения ( $p=0,298$ ). Статистически значимых различий по динамике ЧСС между группами, а также между пациентами с ХСН I и II ФК выявлено не было.

Таблица 2

**Дистанция, пройденная во время теста шестиминутной ходьбы, м**

Функциональный класс ХСН	1 группа	2 группа	p
I-II	483,4±47,6*	450,0±50,3	p=0,001
I	498,0±35,4	487,4±26,0	p=0,360
II	412,8±33,2	404,5±9,9	p=0,453

*Примечание:* в таблице приведены средние значения ± стандартное отклонение, p – критерий Манна-Уитни.

Средние показатели SpO<sub>2</sub> перед ТШХ не различались в обеих группах и составили 96,9±0,6% в 1-й группе, 96,8±0,7% во 2-й группе (p=0,548). После ТШХ показатели SpO<sub>2</sub> во 2-й группе оказались статистически значимо ниже, чем в 1-й группе и составили 95,1±1,3% и 95,8±1,2% (p=0,032) соответственно.

Корреляционный анализ между показателями ТШХ выявил обратную взаимосвязь средней силы между SpO<sub>2</sub> перед ТШХ и ЧСС после ТШХ (r=-0,43; p=0,009) в 1-й группе, между ЧСС после ТШХ и SpO<sub>2</sub> после ТШХ (r=-0,50; p=0,008) во 2-й группе наблюдения. Также обнаружена обратная взаимосвязь средней силы между ЧСС после ТШХ и SpO<sub>2</sub> после ТШХ (r=-0,30; p=0,019) в общей группе больных ИБС и еще более сильная (r=-0,56; p=0,015) у больных с признаками ХСН II ФК.

Выполнение традиционного ТШХ и двух вариантов модификации позволило выявить сокращение пройденной дистанции, увеличение исходной ЧСС с приростом показателя в период выполнения теста и снижение SpO<sub>2</sub>, которые в большей степени выражены у больных ХСН II ФК во второй группе наблюдения.

Изучение содержания СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИФН-γ, Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови выявило, что у больных ИБС их концентрации статистически значимо выше, чем у здоровых лиц (таблица 3).

Таблица 3

**Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИФН-γ, Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных ИБС и здоровых лиц**

Показатель	Больные ИБС (n=62)	Группа контроля (n=25)	p
СРБ, мг/л	3,65[2,17;5,98]*	1,27[0,64;2,85]	p<0,001
БСЖК, пг/мл	0,95[0,58;1,10]	0,00[0,00;0,05]	p<0,001
ИЛ-6, пг/мл	4,76[2,90;7,06]	1,50[0,98;2,59]	p<0,001
ИЛ-8, пг/мл	19,52[8,68;31,45]	2,65[0,40;5,37]	p<0,001
ФНО-α, пг/мл	1,40[0,00;5,50]	0,00[0,00;0,21]	p=0,005
ИФН-γ, пг/мл	4,03[1,32;7,64]	0,00[0,00;0,25]	p<0,001
Лп(а), мг/дл	29,12[19,28;42,90]	15,77[12,04;19,22]	p<0,001
Nt-proBNP, пг/мл	243,35[159,89;370,90]	11,76[6,85;17,56]	p<0,001
Фактор VII, нг/мл	95,35[75,50;139,40]	59,80[15,40;86,70]	p<0,001
фВ, МЕ/мл	1,14[0,83;1,93]	0,87[0,79;1,15]	p=0,026

\* – количественные данные представлены в виде Me [LQ; UQ].

Изучение содержания маркеров воспаления и других кардиомаркеров в сыворотке крови в зависимости от традиционных факторов риска выявило наличие ассоциаций между высоким содержанием в сыворотке крови Лп(а), фВ и полом; БСЖК и возрастом старше 61 года; СРБ, Лп(а) и отягощенной наследственностью; Лп(а), фВ и артериальной гипертензией (АГ); Лп(а), Nt-proBNP и курением; Лп(а) и избыточной массой тела; ФНО- $\alpha$  и ожирением. Выявлены прямые взаимосвязи между ИЛ-8 и ИКЧ, а также СРБ, Лп(а), БСЖК, фактором VII и показателями липидного спектра крови. Корреляций между полом, возрастом, семейным анамнезом ИБС, АГ, курением и маркерами воспаления не выявлено. Таким образом, поведение классических факторов риска соответствует определению независимых критериев.

По результатам ДС БЦА выявлено, что толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА) и процент стеноза брахиоцефальных артерий у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ статистически значимо больше, чем у больных стенокардией напряжения без ИМ в анамнезе (таблица 4).

Таблица 4

**Результаты дуплексного сканирования  
брахиоцефальных артерий у больных первой и второй групп**

Показатель	1 группа	2 группа	p
	n=36	n=26	
ТИМ ОСА, мм	1,1 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,4	p=0,023
Стеноз, %	25,50[0,00;32,5]	31,77[25,00;47,00]	p=0,013

Изучение взаимосвязи сывороточных кардиомаркеров с данными, полученными при ДС БЦА, выявило наличие статистически значимых корреляций, выраженных у больных 2-й группы наблюдения (таблица 5).

Таблица 5

**Статистически значимые взаимосвязи между сывороточными  
кардиомаркерами и показателями ДС БЦА во второй группе**

Показатели	R	p
СРБ & ТИМ ОСА	0,41	p=0,038
ИЛ-6 & ТИМ ОСА	0,36	p=0,048
Лп(а) & ТИМ ОСА	0,40	p=0,043

По данным ЭхоКГ статистически значимых различий между группами не обнаружено, кроме среднего значения фракции выброса (ФВ) ЛЖ, которое значимо было меньше во 2-й группе, чем в 1-й и составило 56,60 [51,00;63,00] и 61,50 [57,00;63,00] (p=0,025), соответственно. Среднее значение КСО во 2-й группе оказалось значимо

больше, чем в 1-й группе и составило 48,50 [41,00;57,00] и 42,50 [36,50;48,00] ( $p=0,043$ ) соответственно. Выявлено, что повышение концентраций сывороточных кардиомаркеров сопровождается дилатацией ЛЖ, а также снижением его насосной функции (таблица 6).

Таблица 6

**Статистически значимые взаимосвязи между сывороточными кардиомаркерами и ультразвуковыми показателями структурно-функционального состояния ЛЖ**

Группы	Показатели	Spearman R	p
1 группа	ФНО- $\alpha$ & КДР	0,34	$p=0,044$
	ФНО- $\alpha$ & КСО	0,36	$p=0,030$
	фактор VII & КСР	0,33	$p=0,048$
	фактор VII & КСО	0,32	$p=0,049$
2 группа	СРБ & КСО	0,42	$p=0,031$
	СРБ & ФВ	-0,39	$p=0,049$
	ИФН- $\gamma$ & ФВ	-0,46	$p=0,019$

Показано, что воспаление тесно взаимосвязано со структурно-функциональными изменениями в сосудистой стенке и миокарде.

С целью получения данных о диагностической значимости каждого маркера у больных стенокардией напряжения в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного ИМ, был применен метод множественной логистической регрессии, который позволяет выполнять математическое моделирование. Были построены 3 модели на трех блоках пациентов: 1 блок включал практически здоровых лиц, имеющих традиционные факторы риска и пациентов со стенокардией напряжения I-II ФК; 2 блок – практически здоровых лиц, имеющих традиционные факторы риска и больных со стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ; 3 блок – пациентов со стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ и без ИМ в анамнезе.

Модели строили методом пошаговой проверки каждого показателя. В окончательную модель включали показатели, имеющие наибольшую диагностическую эффективность.

В первом блоке пациентов наибольшую диагностическую значимость показали ИЛ-6 и Nt-proBNP. Получено следующее уравнение логистической регрессии:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-(-416,41 + 39,80 * X_1 + 3,08 * X_2)}}$$

где  $y$  – вероятность наличия стенокардии напряжения, -416,41 – константа,  $X_1$  – концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови,  $X_2$  – концентрация Nt-proBNP в сыворотке крови.

Для ИЛ-6 была определена точка разделения равная 2,95, при которой максимальная чувствительность метода разделения практически здоровых лиц

с факторами риска и больных стенокардией напряжения составила 79%, максимальная специфичность – 84%. Отношение шансов (ОШ) составило 1,33 (95% – доверительный интервал 1,22 – 1,85,  $p=0,003$ ).

Точкой разделения для Nt-proBNP стало значение равное 79,89, при котором максимальная чувствительность метода составила 92%, максимальная специфичность – 100%. ОШ составил 1,51 (95%- доверительный интервал 1,39 – 1,77,  $p=0,001$ ).

С данными параметрами были построены ROC-кривые.

Площадь под ROC-кривой для концентрации ИЛ-6 в крови составила 0,788 ( $p<0,001$ ), под ROC-кривой для концентрации Nt-proBNP в крови составила 0,994 ( $p<0,001$ ). Сравнение ROC-кривых для концентраций ИЛ-6 и Nt-proBNP в крови по значениям AUC не выявило статистически значимых различий ( $p=0,043$ ), что свидетельствует о том, что оба показателя обладают высокой диагностической эффективностью.

Во втором блоке пациентов наибольшую диагностическую значимость показали СРБ и Nt-proBNP. Получено следующее уравнение логистической регрессии:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-(-133,71 + 15,29 * X_1 + 1,29 * X_2)}}$$

где  $y$  – вероятность наличия стенокардии напряжения в сочетании с перенесенным ИМ,  $-133,71$  – константа,  $X_1$  – концентрация СРБ в сыворотке крови,  $X_2$  – концентрация Nt-proBNP в сыворотке крови.

Точкой разделения для концентрации СРБ в крови явилось значение равное 3,16, где максимальная чувствительность метода разделения практически здоровых лиц и больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ составила 75%, максимальная специфичность 84%. ОШ 1,12 (95%- доверительный интервал 1,03 – 1,25,  $p=0,010$ ).

Точкой разделения для концентрации Nt-proBNP в крови явилось значение равное 73,51, где максимальная чувствительность метода составила 88%, максимальная специфичность – 100%. ОШ 1,27 (95% – доверительный интервал 1,02 – 1,46,  $p<0,001$ ).

Площадь под ROC-кривой для концентрации СРБ в крови составила 0,833 ( $p<0,001$ ), под ROC-кривой для концентрации Nt-proBNP в крови составила 0,998 ( $p<0,001$ ). Сравнение ROC-кривых для концентраций СРБ и Nt-proBNP в крови по значениям AUC не выявило статистически значимых различий ( $p=0,38$ ), что свидетельствует о том, что оба показателя обладают высокой диагностической эффективностью.

В третьем блоке пациентов (стенокардия напряжения и стенокардия напряжения в сочетании с перенесенным ИМ) наибольшую диагностическую значимость показали ИЛ–6, ИЛ–8, Лп(а), Nt–proBNP, фВ. Получено уравнение логистической регрессии:

$$y = \frac{1}{1 + e^{-(-9,55 + 0,28 * X_1 + 0,06 * X_2 + 0,07 * X_3 + 0,01 * X_4 + 1,59 * X_5)}}$$

где  $y$  – вероятность обнаружения ранее перенесенного ИМ для конкретного больного стенокардией напряжения,  $-9,55$  – константа,  $X_1$  – концентрация ИЛ–6 в сыворотке крови,  $X_2$  – концентрация ИЛ–8 в сыворотке крови,  $X_3$  – концентрация Лп(а) в сыворотке крови,  $X_4$  – концентрация Nt–proBNP в сыворотке крови,  $X_5$  – концентрация фВ в сыворотке крови.

Для данных параметров были определены точки разделения с максимальной чувствительностью и специфичностью показателя (таблица 7).

Таблица 7

**Точки разделения, Se, Sp для ИЛ–6, ИЛ–8, Лп(а), Nt–proBNP и фВ.**

Параметр	Точка разделения	Se (%)	Sp (%)
ИЛ–6, пг/мл	6,83	78	83
ИЛ–8, пг/мл	24,16	74	85
Лп(а), мг/дл	34,09	82	78
Nt–proBNP, пг/мл	314,43	74	89
фВ, МЕ/мл	1,66	78	86

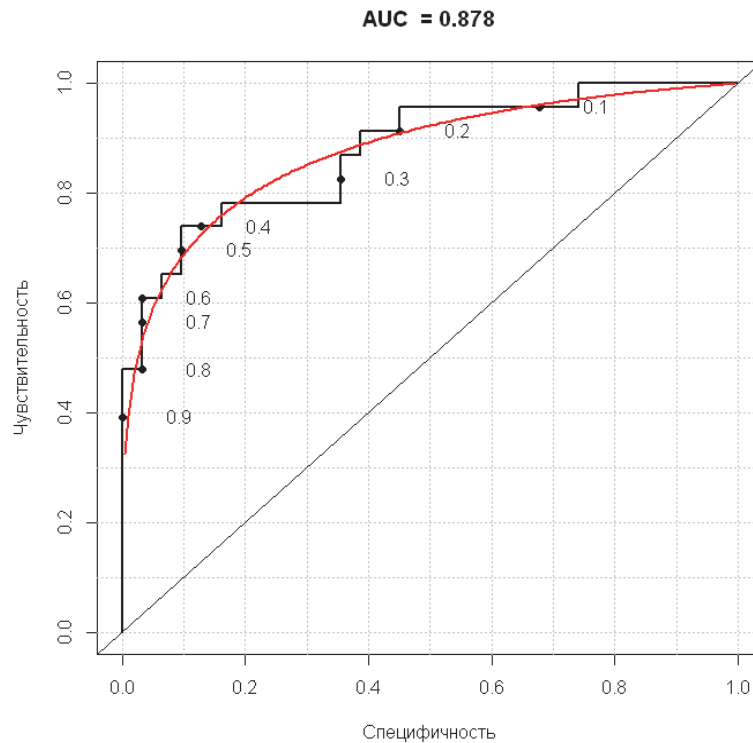
Площади под ROC–кривыми, ОШ и 95% – доверительный интервал для данных параметров представлены в таблице 8.

Таблица 8

**Площадь под ROC–кривой для ИЛ–6, ИЛ–8, Лп(а), Nt–proBNP и фВ.**

Параметр	AUC	Отношение шансов	95%-ДИ	p
ИЛ–6	0,615	1,33	(1,04;1,79)	0,033
ИЛ–8	0,558	1,07	(1,00;1,17)	0,075
Лп(а)	0,718	1,08	(1,01;1,16)	0,016
Nt–proBNP	0,621	1,01	(1,00;1,01)	0,051
фВ	0,745	4,92	(1,26;34,54)	0,044

Далее была построена модель с включением пяти параметров (ИЛ–6, ИЛ–8, Лп(а), Nt–proBNP и фВ). Площадь под интегральной ROC–кривой составила 0,878 ( $p < 0,001$ ), точка разделения – 0,36, чувствительность – 84%, специфичность – 78% (рисунок 1).



**Рис. 1. Общая ROC–кривая для ИЛ–6, ИЛ–8, Лп(а), Nt–proBNP и фВ**

Показано, что больные стенокардией напряжения I-II ФК отличаются от здоровых лиц, имеющих традиционные факторы риска, повышенными концентрациями ИЛ–6 в сыворотке крови (более 2,95 пг/мл) и Nt–proBNP в сыворотке крови (более 79,89 пг/мл). Больные стенокардией напряжения I-II ФК в сочетании с перенесенным ИМ отличаются от здоровых лиц, имеющих традиционные факторы риска, повышенными концентрациями СРБ в сыворотке крови (более 3,16 мг/л), Nt–proBNP в сыворотке крови (больше 73,51 пг/мл). Больные стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ характеризуются более высоким содержанием ИЛ–6 (более 6,83 пг/мл), ИЛ–8 (более 24,16 пг/мл), Лп(а) (более 34,09 мг/дл), Nt–proBNP (более 314,34 пг/мл) и фВ (более 1,66 МЕ/мл) в сыворотке крови в отличие от больных стенокардией напряжения без перенесенного ИМ в анамнезе.

### **Изучение влияния традиционных и молекулярных факторов риска на качество жизни больных ИБС**

Изучение КЖ больных ИБС проводили с помощью опросника SF-36. При оценке всех 8 шкал физического (PH) и психологического (MH) компонентов здоровья у больных стенокардией напряжения было установлено, что у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ имеется более выраженное снижение физического компонента.



Изучение влияния традиционных факторов риска на КЖ больных ИБС выявило влияние возраста (старше 60 лет), пола (женский), отягощенной наследственности, АГ, курения, ожирения, дислипидемии на физический компонент здоровья. Выявлена также выраженная взаимосвязь величины ЧСС более 70 ударов в минуту с низкой оценкой физического функционирования больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ.

Оценка взаимосвязи показателей КЖ с маркерами воспаления и другими кардиомаркерами выявила обратные корреляции между сывороточными кардиомаркерами и критериями физического и психологического здоровья больных стенокардией напряжения (таблица 9).

Таблица 9

**Статистически значимые взаимосвязи показателей КЖ  
и сывороточных кардиомаркеров в первой и второй группе**

Группы	Показатели	Spearman R	p
1 группа	PF & ФНО- $\alpha$	-0,40	p=0,015
	BP & ИЛ-6	-0,42	p=0,010
	GH & ИЛ-6	-0,48	p=0,003
	GH & Лп(a)	-0,35	p=0,035
	SF & фВ	-0,41	p=0,012
2 группа	GH & ИФН- $\gamma$	-0,45	p=0,021
	SF & Лп(a)	-0,41	p=0,035

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили сформулировать концепцию воспалительных паттернов у больных разными формами ИБС (стенокардия напряжения I-II ФК и стенокардия напряжения в сочетании с перенесенным ИМ), дополняющую современную воспалительную теорию атеросклероза. Выявление высоких концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, Лп(a), Nt-proBNP и фВ в сыворотке крови играет большую роль в диагностике клинико-функционального статуса больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ. Наличие тесных взаимосвязей изучаемых маркеров со структурно-функциональными изменениями в сосудах и сердце, а также с показателями, характеризующими КЖ больных ИБС, дает возможность говорить о ключевой роли маркеров воспаления в патогенезе ИБС, которые наряду с другими сывороточными маркерами (Лп(a), Nt-proBNP и фВ) могут рассматриваться в качестве новых молекулярных факторов риска, которые должны стать мишенью для эффективной медикаментозной терапии и рассматриваться в качестве критериев адекватности проводимого лечения у больных стенокардией напряжения. Это позволит улучшить терапию, увеличить продолжительность жизни, снизить инвалидизацию и смертность больных ИБС, что имеет важное практическое и социальное значение.

## **ВЫВОДЫ**

1. Выполнение модифицированного теста шестиминутной ходьбы больными стенокардией напряжения I-II ФК позволяет выявить увеличение исходной ЧСС, значительный прирост показателя в период выполнения теста, сопровождающийся снижением сатурации кислорода и сокращением пройденной дистанции в группе больных со стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ.

2. Содержание СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови у больных ИБС выше, чем у здоровых лиц, что свидетельствует об активности воспаления при атеросклерозе у данных больных, и могут рассматриваться в качестве молекулярных факторов риска развития заболевания.

3. Высокие концентрации Лп(а), БСЖК, Nt-proBNP и фВ в сыворотке крови чаще выявляются у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ, чем у больных, не имеющих ИМ в анамнезе.

4. Имеются прямые корреляционные взаимосвязи между содержанием СРБ, ИЛ-6 и Лп(а) в сыворотке крови и толщиной комплекса интима-медиа у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ.

5. Содержание ФНО- $\alpha$ , фактора VII в сыворотке крови у больных стенокардией напряжения I-II ФК, а также содержание СРБ и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ взаимосвязано с ультразвуковыми показателями структурно-функционального состояния левого желудочка. Концентрация Nt-proBNP более 78,89 пг/мл может указывать на наличие сердечной недостаточности на ранних этапах ее развития.

6. Наибольшей диагностической значимостью в выявлении ранее перенесенного ИМ у больных стенокардией напряжения обладают повышенные концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, Лп(а), Nt-proBNP и фВ в сыворотке крови.

7. Классические факторы риска и сывороточные кардиомаркеры взаимосвязаны с нарушением физического и психологического состояния больных стенокардией напряжения, наиболее сильные взаимосвязи имеют больные стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Обследование больных стенокардией напряжения I-II ФК необходимо проводить с применением модифицированного теста шестиминутной ходьбы с мониторингом частоты сердечных сокращений и определением сатурации кислорода;

проводить оценку воспалительного статуса пациента с определением сывороточных маркеров воспаления и других кардиомаркеров; оценивать качество жизни пациента.

2. Концентрации ИЛ–6, ИЛ–8, Лп(а), Nt–proBNP и фВ в сыворотке крови у больных стенокардией напряжения I–II ФК обладают клинической значимостью в диагностике пациентов с ранее перенесенным ИМ: ИЛ–6 более 6,83 пг/мл (чувствительность 78%, специфичность 83%), ИЛ–8 более 24,16 пг/мл (чувствительность 74%, специфичность 85%), Лп(а) более 34,09 мг/дл (чувствительность 82%, специфичность 78%), Nt–proBNP более 314,34 пг/мл (чувствительность 74%, специфичность 89%), фВ более 1,66 МЕ/мл (чувствительность 78%, специфичность 86%).

3. У практически здоровых лиц, имеющих традиционные факторы риска, необходимо определять содержание Nt–proBNP в сыворотке крови с целью ранней диагностики сердечной недостаточности.

### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Валеева А.Г. Маркеры воспаления у больных ишемической болезнью сердца в период реабилитации на курорте Усть-Качка / А.Г. Валеева, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский // Врач-аспирант. – 2013. – Т.58, №3. – С. 82–87.

2. Валеева А.Г. Результаты изучения титров антител к *Chlamidophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* и маркеров воспаления у больных хроническими респираторными заболеваниями в зависимости от наличия ишемической болезни сердца и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.Г. Валеева // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т.30, №4. – С. 62–66.

3. Валеева А.Г. Сывороточные маркеры сердечно-сосудистого риска и качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца на амбулаторном этапе / А.Г. Валеева // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т.30, №6. – С. 66–71.

4. Сидоров Д.В. Цитокиновый статус у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: клиническое значение дополнительных факторов риска / Д.В. Сидоров, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, М.А. Путилова, А.Г. Валеева // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса (тезисы докладов). – Москва, 2009. – С. 251.

5. Валеева А.Г. Липидная клиника / А.Г. Валеева // Материалы IV Студенческого регионального конкурса инновационных проектов по программе УМНИК. – Пермь, 2011. – С. 44–45.

6. Мишланов В.Ю. Маркеры сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца во время реабилитации на курорте Усть-Качка / В.Ю. Мишланов,

А.Г. Валеева // XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса (тезисы докладов). – Москва, 2013. – С. 111.

7. Валеева А.Г. Взаимосвязь результатов теста шестиминутной ходьбы и воспалительных маркеров сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца / А.Г. Валеева, В.Е. Владимирский, В.Ю. Мишланов // XIII Съезд кардиологов Юга России «Актуальные вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний»: сборник материалов. – Ростов-на-Дону, 2014. – С. 12.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
БСЖК	белок, связывающий жирные кислоты
ДС БЦА	дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ–6	интерлейкин-6
ИЛ–8	интерлейкин-8
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
ИФН– $\gamma$	интерферон-гамма
КДО	конечный диастолический объем левого желудочка
КДР	конечный диастолический размер левого желудочка
КЖ	качество жизни
КСО	конечный систолический объем левого желудочка
КСР	конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ	левый желудочек
Лп(а)	липопротеид(а)
ОШ	отношение шансов
СРБ	С-реактивный белок
ТИМ ОСА	толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии
ТШХ	тест шестиминутной ходьбы
УО	ударный объем
фактор VII	VII фактор свертывания крови

фВ	фактор Виллебранда
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФНО- $\alpha$	фактор некроза опухоли-альфа
ЧСС	частота сердечных сокращений
AUC	Area Under Curve – площадь под ROC-кривой
Nt-proBNP	N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида
SpO <sub>2</sub>	сатурация кислорода

---

Подписано в печать 12.11.2014. Формат 60 × 90/16.  
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 1609/2014.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии издательства  
Пермского национального исследовательского политехнического университета.  
Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113.  
Тел. (342) 219-80-33