

На правах рукописи

**Жуйкова
Татьяна Александровна**

**ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ
И ЛИПИДВЫСВОБОЖДАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ
ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ И ИХ ДИНАМИКА
В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет 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
«Пермский государственный медицинский
университет» им. академика Е.А. Вагнера»
Минздрава России

Мишланов Виталий Юрьевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ижевская
государственная медицинская академия»

Мультиановский Борис Львович

кандидат медицинских наук, врач – кардиолог
ООО «Институт управления медицинскими
рисками и оптимизации страхования»
филиал в г. Пермь

Кокаровцева Любовь Владимировна

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2015 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), а с авторефератом – на сайтах www.psmu.ru и www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности во всем мире. 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 (Оганов Р.Г., и соавт., 2013).

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 (Цурко В.В., 2009; Libby P., 2009).

Для восстановления коронарного кровотока, наряду с другими методами реваскуляризации, активно применяется коронарное шунтирование (КШ). Число операций КШ в РФ имеет тенденцию к неуклонному росту (Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., 2009). 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, и возникает потребность в повторной операции. Это происходит в результате прогрессивного течения атеросклеротического процесса (Пя Ю.В., 2010).

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- α и др.), молекулы адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), белки острой фазы: фибриноген, С-реактивный белок (СРБ) и др. (Гуревич В.С., 2010 г).

Большой интерес представляют исследования новых факторов риска развития атеросклероза, связанных с нарушением белоксинтезирующей функции нейтрофилов (Мишланов В.Ю., Туев А.В., 2011). Опубликованы 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. Количественная оценка функции лейкоцитов осуществляется по величине липидвысвобождающей способности лейкоцитов (ЛВСЛ), которая обусловлена синтезом белков, связывающих холестерин. К ним относятся СРБ, липопротеин(а) (ЛП(а)), и другие изученные в настоящее время молекулы белков и пептидов. Регулирующим фактором ЛВСЛ выступают цитокины. В частности, была определена роль ФНО- α , как активатора липидвысвобождающей способности лейкоцитов (Мишланов В.Ю., Бурцева Т.В., 2011).

В настоящее время остается актуальной проблема ранней диагностики атеросклероза. Величина ЛВСЛ и активность белоксинтезирующей функции нейтрофилов у больных ИБС в до- и послеоперационном периоде КШ ранее не изучались. Ранее не проводилась комплексная оценка ЛВСЛ и сывороточных биомаркеров воспаления у больных ИБС в до- и послеоперационном периоде, 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 нормы в 50% случаев, а к 12-му месяцу нормализация показателя выявлена в 100% случаев.

Изучено и выявлено 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.

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 ФК.

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.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу 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 «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Номер регистрации 01.2.00305520.

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн работы и комплекс диагностических методов для реализации его задач. Выполнены: общеклиническое обследование, составление банка первичной документации, исследование липидвысвобождающей способности лейкоцитов, создание компьютерной базы данных, 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 за применением лекарственных препаратов.

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 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 «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 2 от 16 октября 2014 года).

Диссертация рекомендована к защите.

Объем и структура диссертации. Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 116 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных. 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 ГКБ №4.

В ходе работы сначала были сформированы две основные группы обследуемых: 1 группа – пациенты с ИБС после коронарного шунтирования (n=34); 2 группа – контрольная группа, которую составили практически здоровые пациенты (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 $51,79 \pm 8,31$ (от 40 до 69 лет). Среди них 8 женщин (23%) и 26 мужчины (77%) (всего 34 человека). Группа практически здоровых людей сопоставима по возрасту и полу с основной группой наблюдения.

Наличие гемодинамически значимого поражения основного ствола ЛКА (более 50%) или эквивалента стволового поражения, проксимального поражения всех трех сосудов (более 70%) или других поражений с вовлечением проксимального отдела передней нисходящей артерии предполагает решение вопроса об операции.

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

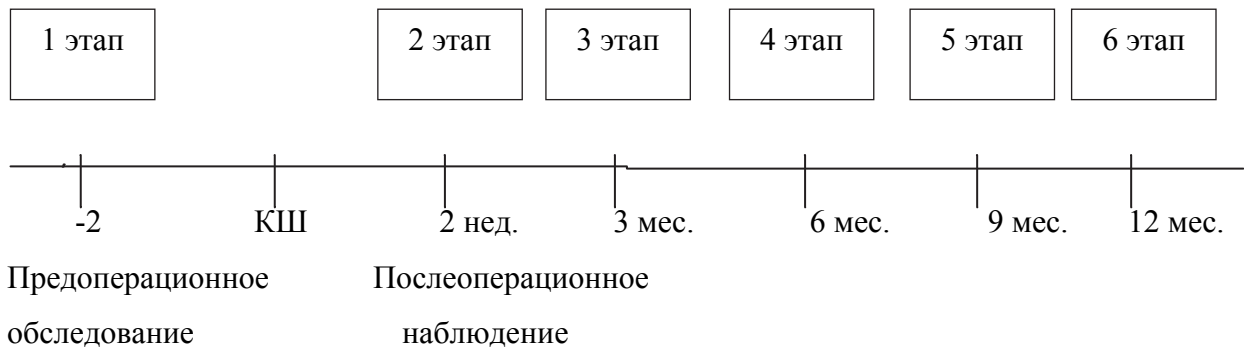


Рисунок 1 – Дизайн исследования

При наборе пациентов, были введены следующие критерии исключения: сахарный диабет, нарушения толерантности к глюкозе, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, туберкулез органов дыхания, перенесенные пневмонии, инфаркт миокарда 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, кардиомиопатии, миокардиты, пороки сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

Критерии включения: пациенты с ИБС, обследованные в сроке 2 недель и более после коронарного шунтирования.

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.

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

Экспериментальное исследование in vitro. Материал экспериментального исследования составили образцы венозной крови 5 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.). Экспериментальное исследование влияния ИЛ-6 на механизмы ЛВСЛ заключалось в сравнительной оценке величины ЛВСЛ в контрольной (20 мкл питательной среды) и опытной (с внесенным 20 мкл раствора ИЛ-6 в конечной концентрации 7,7 нг/мл) пробах. В обеих пробах (контрольной и опытной) объем лейкоцези составлял 400 мкл, концентрация взвеси составила 50000 лейкоцитов в 1 мкл питательной среды Игла. Опытный и контрольный образцы инкубировали 62 часа при 37 °С в термостате в условиях эмитации 5% CO₂ 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 умноженное на коэффициент 0,517. Полученные результаты (в ммоль/л) обозначали как спонтанная ЛВСЛ (контрольный образец) и ЛВСЛ, индуцированная ИЛ-6 (опытный образец).

Методы обследования пациентов. В сыворотке крови определяли концентрации СРБ (высокочувствительный метод), ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , 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 проводился в условиях процедурного кабинета. Образцы крови центрифугировались, сыворотка замораживалась при температуре -20°C. Хранение сыворотки при температурном режиме -20°C продолжалось не более 6 месяцев. Сывороточные концентрации СРБ (высокочувствительный метод), ИЛ-6, ИЛ-8 и pro-BNP определялись в реакциях иммуноферментного анализа. Для изучения белоксинтезирующей функции нейтрофилов, на 3 стуки культивирования в нейтрофильных супернатантах определялись концентрации ЛП(a) (набор фирмы Assa Pro), СРБ (набор фирмы Biomerica), VII фактора свертываемости (набор фирмы Assa Pro), фактор Виллебранда (ФВ)

(набор фирмы Technozym), натрийуретического пептида (proBNP) (набор фирмы Biomedica Slovakia) в супернатантах трехсуточных нейтрофильных культур методом иммуноферментного анализа (ИФА). Содержание исследуемых белково-пептидных факторов в супернатантах сопоставлялись с ЛВСЛ, с их сывороточным уровнем (методом ИФА), а также концентрацией ИЛ-6 (набор для ИФА фирмы eBioscience) и ИЛ-8 (набор для ИФА фирмы eBioscience) в сыворотке крови. Исследования выполнены в дублях.

В соответствии с задачами определяли **липидвысвобождающую способность лейкоцитов** сыворотки крови по авторскому методу профессоров А.В. Туева и В.Ю. Мишланова (патент № 2194995, 2002г.).

Статистическая обработка материала. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 8.0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение двух независимых групп по одному количественному признаку проводилось непараметрическим методом Краскела-Уоллиса. Сравнения двух зависимых групп по количественному признаку проводилось непараметрическим методом Вилкоксона. Различия показателей считались достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений (Реброва О.Ю., 2006 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

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. В 60% случаев ХСН оценивалась на уровне I ФК, в 30% на уровне II, 10% на уровне III ФК.

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

Всем пациентам была проведена коронароангиография (КАГ). У большинства пациентов, в 79% (27 человек) по результатам КАГ выявлено тяжелое многососудистое поражение (гемодинамически значимые стенозы трех и более коронарных артерий).

Всем пациентам выполняли клинические и лабораторные исследования. При анализе ЭХОКГ до оперативного лечения ИБС снижение фракции выброса (ФВ) (ниже 50% по Simpson) наблюдали у 5 пациентов (17%).

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 (8,8%).

Средние значения концентраций белков, синтезированных нейтрофилами *in vitro* у больных ИБС (pro-BNP, СРБ, ФВ, ЛП(а), VII фактора свертывания крови) до оперативного лечения были достоверно выше, чем в группе здоровых (таблица 1). Установлено изменение спектра синтезируемых нейтрофилами белков и пептидов. При исследовании белков, синтезируемых нейтрофилами в группе здоровых установлено преобладание СРБ, VII-фактора свертывания крови над молекулами pro-BNP, ЛП(а) и ФВ. У больных ИБС выявлено значительное повышение синтеза белков, участвующих в процессе развития атеросклероза, прежде всего СРБ, ФВ и pro-BNP.

Таблица 1 – Содержание белков, синтезированных нейтрофилами, у больных ИБС и здоровых людей (M±δ)

Показатель	Больные ИБС (n=34)	Здоровые (n=34)	p*
БСЖК пг/мл,	1,5±4,31	Не исследовали	–
Pro-BNP, пг/мл	157,1±82,58	18,2±34,84	0,001
СРБ, мкг/л	49,6±35,04	18,3±15,22	0,001
ФВ, ЕД/мл	1,1±0,21	0,03±0,01	0,01
ЛП(а), нг/мл	37,7±13,82	25,1±11,72	0,001
VII фактор, нг/мл	2,4±1,76	0,3±0,24	0,001

* Значение p при сравнении первой группы со второй непараметрическим методом сравнения двух групп по количественному признаку (критерий Манна-Уитни). Жирным цветом показаны достоверные различия показателей.

В сыворотке крови исходно оценивали концентрации БСЖК, VII фактора свертывания крови, pro-BNP, ЛП(а) (таблица 2). В группе больных ИБС средние значения показателей имели более высокие значения, в сравнении с группой контроля.

Таблица 2 – Содержание белков в сыворотке крови у больных ИБС и здоровых людей (M±δ)

Показатель	Больные ИБС (n=34)	Здоровые (n=34)	p
БСЖК пг/мл,	600,5±340,14	Не исследовали	–
Pro-BNP, пг/мл	241,8±367,76	120,4±84,65	0,001
ЛП(а), нг/мл	36,6±3,64	8,7±1,38	0,001
VII фактор, нг/мл	5,6±2,17	1,9±0,65	0,001

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). Кроме этого выявлено увеличение СРБ в сыворотке крови в обследуемой группе.

Таблица 3 – Значение концентрации провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных ИБС и здоровых людей

Показатели	Больные ИБС (n=34)	Здоровые (n=34)	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]	0,03
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]	0,001

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 конечной концентрации 7,7 нг/мл. Стимулирующее действие ИЛ-6 было выявлено во всех исследованных образцах смешанной культуры лейкоцитов (100%). В среднем под влиянием ИЛ-6 отмечено двухкратное увеличение ЛВСЛ (таблица 4).

Таблица 4 – Изменение ЛВСЛ у больных ИБС под влиянием ИЛ-6

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

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. 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 ($p = 0,07$).

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 5).

Таблица 5 – Средние значения основных показателей исходно и после проведения теста 6-ти минутной ходьбы

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

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.

Инструментальные и лабораторные критерии оценки состояния больных в послеоперационном периоде

В раннем послеоперационном периоде снижение ФВ сохранялось у 4 пациентов. У 27 пациентов (79%), по данным рентгенографии органов грудной клетки была выявлена картина малого гидроторакса. При анализе основных показателей крови выявили достоверное снижение содержания гемоглобина в послеоперационном периоде ($p=0,025$), что связано с операционной кровопотерей, а также достоверное повышение тромбоцитов ($p=0,025$). Имело место повышение СОЭ в раннем послеоперационном периоде, среднее значение $36,9\pm 17,16$ мм/час. В динамике через 9 месяцев по данным ЭХОКГ среднее значение ФВ ЛЖ достоверно повышается по сравнению с исходными данными ($p=0,04$), что свидетельствует об улучшении систолической функции сердца.

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 (ИМ), время искусственного кровообращения (ИК), время ИВЛ.

Медиана продолжительности операции составила 152,8 минуты [95,5;257,5]. Установлена прямая зависимость показателей длительности операции, продолжительности ИК и количеством шунтированных сосудов ($R=0,51$, $p=0,01$; $R=0,63$, $p=0,002$).

Результаты проведенных исследований показали, что течение послеоперационного периода, изменения эхокардиографических данных не связаны с интраоперационными факторами. Взаимосвязи интраоперационных факторов: время нахождения пациента на ИВЛ, объем перелитой эритроцитарной массы, объем интраоперационной кровопотери, с количеством шунтированных сосудов не установлено.

В раннем послеоперационном периоде установлено ограничение физической активности пациентов по причине болевого синдрома, вызванного операционной травмой, а также развития плеврального выпота (79 %) случаев.

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

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 (таблица 6). Среднее значение ЛВСЛ через 2 недели после КШ составило $0,17 \pm 0,05$ ммоль/л. 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 данному показателю в группе контроля.

Таблица 6 – Средние значения ЛВСЛ, ммоль/л в разные сроки послеоперационного наблюдения у пациентов основной группы ($M \pm \delta$) (n=34)

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(a)), через 3 месяца после оперативного лечения были достоверно выше, в сравнении с группой контроля, за исключением концентрации VII фактора свертывания крови (таблица 7).

Таблица 7 – Содержание белков, синтезированных нейтрофилами, у больных ИБС через 3 месяца после оперативного лечения ИБС и в группе контроля

Показатель	Больные ИБС (n=34)	Здоровые (n=34)	p
Pro-BNP, пг/мл	38[6,8;278,8]	0,9[0,2;3,1]	0,03
СРБ, нг/мл	36[15;66]	8,6[0,8;32]	0,007
ЛП(а), нг/мл	55[39;65]	23[18;31]	<0,001
VII фактор свертывания крови, нг/мл	1,8[0,7;3,2]	0,3[0,1;0,4]	0,7

Через 3 месяца можно отметить высокую активность синтеза СРБ нейтрофилами, что вероятно связано с местной воспалительной реакцией в области артериальной стенки и операционной раны (таблица 8). Повышение средних значений концентрации pro-BNP в супернатанте трехсуточных нейтрофильных культур в раннем послеоперационном периоде можно рассматривать, как риск прогрессирования сердечной недостаточности у этих пациентов. При анализе концентрации ЛП(а), синтезированного нейтрофилами больных ИБС *in vitro*, выявлено достоверное повышение показателя к 3 месяцу послеоперационного наблюдения ($p=0,01$).

Таблица 8 – Содержание белков, синтезированных нейтрофилами, у больных ИБС исходно и через 3 месяца после оперативного лечения

Показатель	Исходные значения (n=34)	Через 3 месяца после КШ (n=34)	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]	0,01
VII фактор, нг/мл	1,2[0,8;4,0]	1,8[0,7;3,2]	0,85

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

В сыворотке крови через 3 месяца после КШ определяли концентрации БСЖК, ЛП(а), pro-BNP, VII фактора свертывания крови (таблица 9). В раннем послеоперационном периоде достоверно снижается среднее значение концентрации БСЖК. Через 3 месяца после КШ остается повышенным среднее значение pro-BNP, ЛП(а) и VII фактора свертывания крови.

Таблица 9 – Содержание белков в сыворотке крови у больных ИБС исходно и на 3 месяце после оперативного лечения

Показатель	Исходные значения (n=34)	Через 3 месяца после КШ (n=34)	p
БСЖК, пг/мл	600,5±340,14	528,1±229,05	0,02
Pro-BNP, пг/мл	241,8±367,76	307,6±593,91	0,02
ЛП(а), нг/мл	36,6±3,64	36,8±1,99	0,88
VII фактор, нг/мл	5,6±2,17	3,2±2,44	0,4

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.

Через 9 месяцев после оперативного лечения ИБС белоксинтезирующая функция нейтрофилов заключается в снижении синтеза показателя острой фазы местного воспаления – СРБ, и повышении продукции ЛП (а) и VII фактора свертывания (таблица 10).

Таблица 10 – Содержание белков, синтезированных нейтрофилами, у больных ИБС исходно и на 9 месяцев после оперативного лечения

Показатель	Исходные значения (n=34)	Через 9 месяцев после КШ (n=34)	p
СРБ, нг/мл	49,6±35,04	34,3±49,39	0,03
ЛП(а), нг/мл	37,7±13,82	55,6±18,89	0,01
VII фактор, нг/мл	2,4±1,76	3,9±1,65	0,009

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

Состояние 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 следующие параметры: функциональный класс стенокардии напряжения, наличие гипертрофии миокарда ЛЖ (по индексу 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, синтезированного нейтрофилами *in vitro*, было достоверно выше в группе больных с высоким ФК стенокардии напряжения (таблица 11).

Таблица 11 – Содержание БСЖК в культуре белков, синтезированных нейтрофилами *in vitro*, у больных ИБС в зависимости от ФК стенокардии.

Показатель	Стенокардия напряжения III ФК (n=27)	Стенокардия напряжения IV ФК (n=7)	p
БСЖК, пг/мл	0,9±3,51	12,6±0,10	0,004

Значения ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и более 95 г/м² у женщин принято считать признаком гипертрофии левого желудочка. Исходно, 71% пациентов имели 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 12). При динамическом определении показателя в группах, различий не получено.

Таблица 12 – Содержание ЛП (а), синтезированного нейтрофилами, у больных ИБС в разные сроки наблюдения в зависимости от наличия ГЛЖ (M±δ)

Сроки определения	ГЛЖ	Нет ГЛЖ	p
До КШ	41,2±14,07	27,2±5,31	0,04
Через 3 месяца	52,4±15,49	48,5±26,09	0,62
Через 9 месяцев	55,8±18,63	55,1±21,87	0,94

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 2).

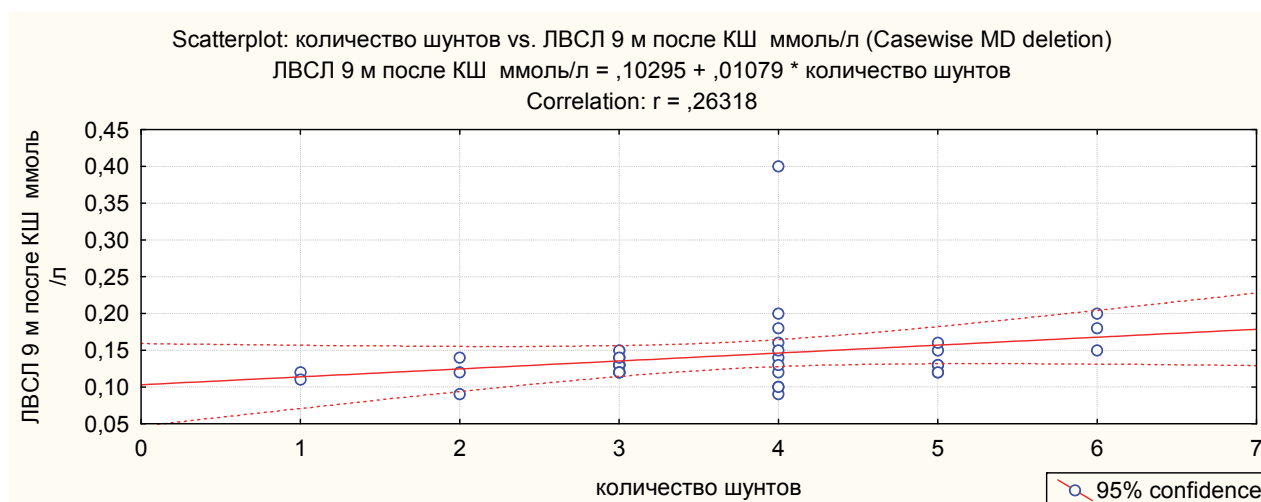


Рисунок 2 – Взаимосвязь количества шунтированных сосудов и ЛВСЛ через 9 месяцев после оперативного лечения

В динамике, при изучении взаимодействия показателей интраоперационного риска и ЛВСЛ обнаружена прямая взаимосвязь между временем ИК и средним значением ЛВСЛ в позднем послеоперационном периоде (таблица 13).

Таблица 13 – Корреляционный анализ времени ИК и ЛВСЛ в послеоперационном периоде (с использованием непараметрического метода Спирмена)

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

Не только время ИК, но и время ИМ определяет среднее значение показателя ЛВСЛ через 6 месяцев после оперативного лечения ИБС ($R=0,60$, $p=0,005$).

Установлены однонаправленные изменения концентрации ИЛ-6 с ЛВСЛ через 3 месяца после оперативного лечения ИБС (таблица 14).

Таблица 14 – 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- α	0,18	0,42
ЛВСЛ & ИЛ-6	0,43	0,01
ЛВСЛ & ИЛ-8	-0,30	0,09
ЛВСЛ & СРБ	-0,34	0,13

Выявлена обратная взаимосвязь между активностью синтеза нейтрофилами молекулы pro-BNP с показателями хронической систолической сердечной недостаточности в разные сроки послеоперационного наблюдения (таблица 15).

Таблица 15 – 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	0,01
pro-BNP & ФВ ЛЖ, через 9 месяцев после КШ	-0,62	0,005

Таким образом, нами не установлено зависимости величины ЛВСЛ от ФК стенокардии напряжения в предоперационном периоде. Пациенты, в зависимости от ФК стенокардии напряжения имеют различия по средним концентрациям показателя БСЖК, определяемого в культуре клеток *in vitro*, в разные сроки наблюдения. Установлено, что в группе 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 ИЛ-6, СРБ в сыровотке крови и ЛВСЛ.

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). Через 3 месяца по 19 данным рентгенологической картины

динамика у всех пациентов была положительной, жидкость в плевральных полостях не определялась.

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. Частота обращения за медицинской помощью определялась плановыми визитами к участковому терапевту или кардиологу.

Для оценки функционального класса ХСН в позднем послеоперационном периоде использовали шкалу Мареева В.Ю. 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 больных, перенесших коронарное шунтирование. Приверженность к назначаемой терапии сохранена в 100% случаев, признаков возврата стенокардии не зарегистрировано.

Влияние комплексного лечения 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. Мы учитывали ранее известные данные о возможности влияния статинов на величину ЛВСЛ у больных атеросклерозом (Середенко Н.Н., 2013).

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 16).

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

Таблица 16 – Значение показателей липидного спектра крови у больных ИБС исходно и через 3 месяца после оперативного лечения ИБС (M±δ) (n=34)

Показатель	Исходные значения	Через 3 месяца после КШ	P*
ТГ	1,7±0,46	1,5±0,44	0,005
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	0,001
ИА	3,6±0,77	3,4±0,86	0,04

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

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 обратной силы взаимосвязь средних значений показателей индекса ОТС ЛЖ и ЛПВП через 3 месяца после коронарного шунтирования ($R=-0,87$, $p=0,003$) (рисунок 3). Исходя из этого, можно сделать предположение о том, что прием статинов положительно влияет на регрессию гипертрофии миокарда ЛЖ наряду с оперативным вмешательством.

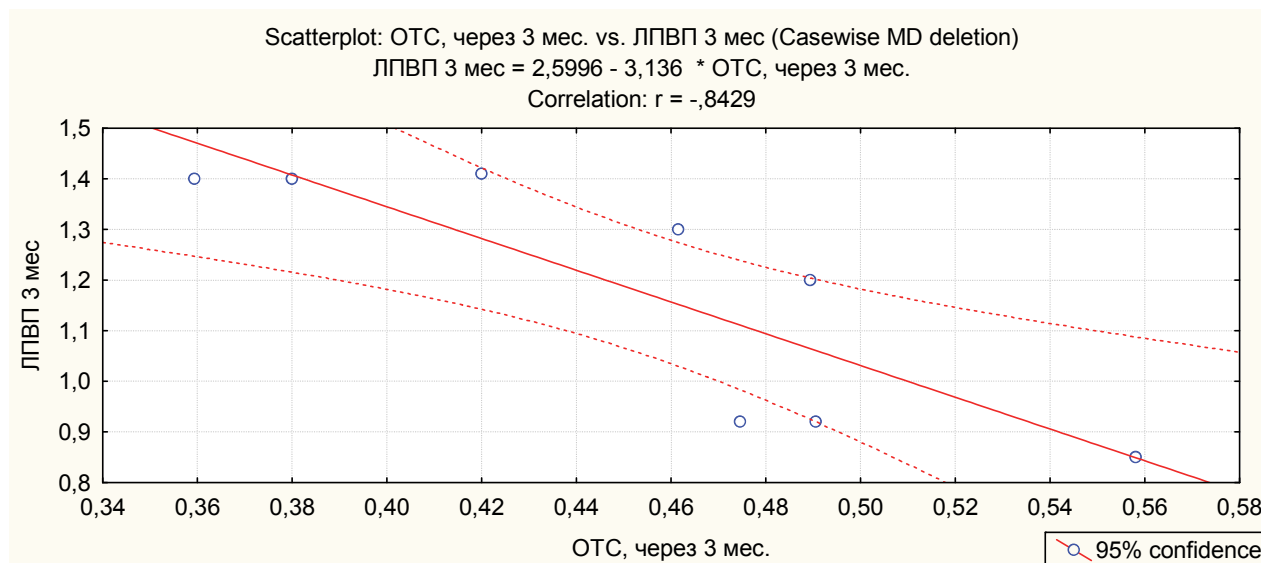


Рисунок 3 – Взаимосвязь концентрации ЛПВП и толщины стенки ЛЖ через 3 месяца после оперативного лечения ИБС

Таким образом, комплексное лечение, включая применение статина в послеоперационном периоде, способствует: снижению общего холестерина, за счет атерогенных фракций ЛПНП, ТГ и ИА. В результате проведенного исследования установлено, что белки, высвобождаемые нейтрофилами у больных ИБС in vitro в до- и послеоперационном периоде, представлены pro-BNP, ЛП(a), 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 подтверждена патогенетическая роль рго-BNP в механизмах развития хронической систолической сердечной недостаточности в том числе, у больных, перенесших КШ. Установлено корригирующее влияние комплексного лечения с включением статинов в отношении большинства выявленных факторов риска.

Выводы

1. Значительный регресс коронарной симптоматики и хронической сердечной недостаточности у больных стенокардией напряжения III-IV ФК, 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 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. Увеличение ЛВСЛ в послеоперационном периоде представляет дополнительный фактор риска атерогенеза. При выявлении повышенных показателей ЛВСЛ (более 0,147 ммоль/л) в позднем послеоперационном периоде на фоне комплексного лечения показана коррекция терапии с изменением дозы статинов в рамках вторичной профилактики ухудшения течения ИБС.

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. Для оценки клинического состояния больных стабильной стенокардией, перенесших коронарное шунтирование, показано комплексное обследование, включающее в себя анкетирование пациентов по специально разработанной методике, выполнение теста 6-минутной ходьбы с определением сатурации кислорода в тканях.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК России

1. Сывороточные маркеры воспаления и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных артериальной гипертензией и стенокардией напряжения. / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова, Т.А. Половинкина

(Т.А. Жуйкова), С. Л. Мишланова // «Клиническая медицина». – 2013. – Т. 91, № 11. – С. 34–38. (список ВАК, Scopus).

2. Протеинсинтезирующая функция нейтрофилов и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных атеросклерозом. / В.Ю. Мишланов, П.Я. Сандаков, А.В. Ронзин, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова, Т.А. Половинкина (Т.А. Жуйкова), Н.Н. Середенко, О.В. Харузина, С. Л. Мишланова // «Клиническая медицина». – 2013. – Т. № 91. – С. 17–21. (список ВАК, Scopus).

3. Белоксинтезирующая и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца в ранний и отдаленный периоды после коронарного шунтирования. / В.Ю. Мишланов, С.Г. Суханов, В.Е. Владимирский, Т.А. Половинкина (Т.А. Жуйкова) // «Врач-аспирант». – 2013. – Т. 3 (58), С. 103–110. (список ВАК).

4. Клиническая оценка течения ишемической болезни сердца у больных перенесших коронарное шунтирование в раннем послеоперационном периоде. / Т.А. Половинкина (Т.А. Жуйкова) // «Пермский медицинский журнал». – 2013. – Т. 26, № 4. – С. 83–90. (список ВАК).

5. Дефензины-альфа, пептиды и белки, синтезируемые и высвобождаемые нейтрофилами при атеросклерозе разной локализации / В.Ю. Мишланов, С.Г. Суханов, П.Я. Сандаков, А.В. Ронзин, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова, Т.А. Половинкина (Т.А. Жуйкова), Н.Н. Середенко, О.В. Харузина // Клиническая и лабораторная диагностика. 2014. № 5. С. 13–17. (список ВАК, РИНЦ, Scopus).

Прочие публикации

6. Липидвысвобождающая и белоксинтезирующая способность активность лейкоцитов у больных атеросклерозом. // Л.И. Сыромятникова, А.В. Ронзин, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Т.А. Половинкина (Т.А. Жуйкова) // «Вестник Пермского научного центра». – 2014. – № 2. – С. 79–86.

7. Белоксинтезирующая и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца в ранний и отдаленный периоды после коронарного шунтирования. // Т.А. Половинкина (Т.А. Жуйкова), С.Г. Суханов, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение 2 (42). – С. – П., 2013. – С. 48.

8. Новые механизмы развития атеросклероза и ключевая роль холестерина. // В.А. Черешнев, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Т.А. Половинкина (Т.А. Жуйкова) // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение 2 (42). – С. – П., 2013. – С. 63.

9. Половинкина Т.А. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца в ранний и отдаленный периоды после коронарного шунтирования. // Т.А. Половинкина (Т.А. Жуйкова) // Материалы научной сессии ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера. Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале. – Пермь. 2014, С. 64.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
БСЖК	белок, связывающий жирные кислоты
и-АПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
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
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
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
ОКС	острый коронарный синдром
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечнососудистые заболевания
ТЗС ЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТГ	триглицериды
ФВ	фактор Виллебранда

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

Подписано в печать 18.12.2014 г. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 194/2014.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии «Книжный формат»
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.