

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВАЛЕЕВА АЛИЯ ГАЛИЕВНА

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

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор В.Ю. Мишланов

Пермь – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Атеросклероз как основа формирования ишемической болезни сердца и его воспалительные механизмы	13
1.2 Сывороточные кардиомаркеры как дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений	17
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Общая характеристика пациентов. Дизайн исследования	32
2.2 Методики исследования	39
2.2.1 Оценка тяжести стенокардии напряжения	40
2.2.2 Диагностика хронической сердечной недостаточности	41
2.2.3 Оценка толщины комплекса интима–медиа общей сонной артерии	43
2.2.4 Лабораторные исследования	45
2.3 Статистическая обработка	51
ГЛАВА III. ТРАДИЦИОННЫЕ, СЫВОРОТОЧНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ I-II ФК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА	
3.1 Изучение распространенности традиционных факторов риска у больных стенокардией напряжения I-II ФК в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного инфаркта миокарда	53
3.2 Оценка результатов модифицированного теста шестиминутной ходьбы у больных стенокардией напряжения I-II ФК в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного инфаркта миокарда	57
3.3 Изучение сывороточных кардиомаркеров у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от традиционных факторов риска	66

3.4 Изучение взаимосвязи сывороточных кардиомаркеров с данными инструментальных исследований у больных ишемической болезнью сердца	81
3.5 Математическое моделирование воспалительных паттернов при различных формах ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения I-II ФК и стенокардия напряжения в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда)	88
ГЛАВА IV. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И СЫВОРОТОЧНЫХ КАРДИОМАРКЕРОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	
4.1 Оценка качества жизни у больных стенокардией напряжения I-II ФК в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда	96
4.2 Характеристика показателей качества жизни у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от традиционных факторов риска	98
4.3 Изучение показателей качества жизни у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от частоты сердечных сокращений	107
4.4 Оценка взаимосвязей между показателями качества жизни и сывороточными кардиомаркерами у больных ишемической болезнью сердца	109
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	112
ВЫВОДЫ	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	133

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АК	антагонисты медленных кальциевых каналов
АСК	ацетилсалициловая кислота
БМКК	блокаторы медленных кальциевых каналов
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина II
БСЖК	белок, связывающий жирные кислоты
ВСС	внезапная сердечная смерть
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДС БЦА	дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
иАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
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
ИОТС	индекс относительной толщины задней стенки левого желудочка
ИФН- γ	интерферон- γ
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)

МЖП	межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МНУП	мозговой натрийуретический пептид
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОСА	общая сонная артерия
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТИМ	толщина комплекса интима – медиа
ТШХ	тест шестиминутной ходьбы
УО	ударный объем
ФВ	фракция выброса
Фактор VII	VII фактор свертывания крови
ФК	функциональный класс
ФНО- α	фактор некроза опухоли – альфа
ФР	факторы риска
фВ	фактор Виллебранда
СМ ЭКГ	суточное мониторирование электрокардиограммы
ХС ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПОНП	холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭхоКГ	эхокардиографическое исследование
β -АБ	β -адреноблокаторы
Nt-proBNP	N-конечной фрагмент мозгового натрийуретического пропептида
SpO ₂	сатурация кислорода

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих лет медико – социальная значимость ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений остается крайне весомой ввиду высокой инвалидизации и смертности среди трудоспособного населения [69]. Распространенность ИБС в России выше, чем в других экономически развитых странах и составляет 13,5%. По прогнозам ряда экспертов к 2030 г. распространенность ИБС увеличится на 9,3%, в то время как затраты на оказание медицинской помощи больным ИБС вырастут на 198% по сравнению с затратами в 2010 г. [77,99,121,165].

Патоморфологическим субстратом ИБС является атеросклероз, рассматриваемый современными учеными как хроническое воспалительное заболевание, имеющее динамическое течение с периодами ремиссии и обострения [143,183]. Отсюда возникает интерес к изучению не только традиционных (артериальная гипертензия (АГ) [158], курение, нарушения липидного обмена [204], избыточная масса тела, мужской пол, сахарный диабет, гиподинамия и ИБС у ближайших родственников в раннем возрасте) [30,36], но и дополнительных факторов риска для диагностики будущих сердечно-сосудистых событий [193].

На современном этапе большое внимание со стороны российских и зарубежных ученых уделяется изучению иммунопатогенеза ИБС. Результаты исследований последних лет убедительно доказывают, что механизмы воспаления играют ведущую роль на всех этапах атеросклеротического процесса [2,92,124,177,248]. В последние годы появляется все больше данных о связи сывороточных маркеров воспаления с риском возникновения осложнений атеросклероза [15,57,181,228]. Данные многочисленных клинических исследований показали, что повышенное содержание в сыворотке крови белков острой фазы (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и др.), провоспалительных цитокинов (интерлейкин–1, интерлейкин–6 (ИЛ–6), интерлейкин–8 (ИЛ–8), фактор некроза опухоли– α

(ФНО- α) и др.), показателей свертывающей системы крови (VII фактор свертывания крови (фактор VII), фактор Виллебранда (фВ) и др.) и ряда субстанций (липопротеид(а) (Лп(а) и др.) в сыворотке крови свидетельствует о высоком риске и неблагоприятном исходе сердечно-сосудистых заболеваний [35,84,91,107,125,144,148,170,191,206,219,225, 232, 243,249].

Так с целью диагностики иммунного воспаления у больных со стенокардией напряжения Европейское кардиологическое общество рекомендует определять содержание СРБ в сыворотке крови. Также говорится о необходимости ранней диагностики иммунного воспаления с определением его маркеров, что, в свою очередь, дает возможность выделить пациентов высокого риска [96,197].

Современная концепция о роли воспаления в иммунопатогенезе ИБС на сегодняшний день является актуальной. Изучение маркеров воспаления, участвующих в атерогенезе, в качестве дополнительных факторов риска у больных стабильными формами ИБС представляет научный и практический интерес. Клиническое значение определения таких кардиомаркеров как СРБ, белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , интерферон- γ (ИФН- γ), Лп(а), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP), фактор VII и фВ в сыворотке крови у больных стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом изучено недостаточно.

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- α , ИФН- γ , 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

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 в тканях. 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 постинфарктного кардиосклероза у больных стенокардией напряжения. 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 ценность

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.

Внедрение

Результаты исследования внедрены в практическую работу ЗАО «Курорт Усть-Качка» и лечебно-диагностического центра «Лабдиагностика» г. Перми. Теоретические положения используются в программах обучения на кафедре пропедевтики внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн работы и комплекс диагностических методов для реализации его задач. Выполнены: общеклиническое обследование, модифицированный тест шестиминутной ходьбы, 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.

Основные 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- α , интерферона- γ , 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.

Апробация диссертации

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. Всего по теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 – в рекомендуемых ВАК изданиях. Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол № 2 от 16 октября 2014 г.).

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Номер регистрации 01.2.00305520.

Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 162 страницы машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 250 источников, в том числе 131 отечественных и 119 иностранных. Диссертация иллюстрирована 39 таблицами, 12 рисунками.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Атеросклероз как основа формирования ишемической болезни сердца и его воспалительные механизмы

Широкое распространение и высокая смертность от ишемической болезни сердца и ее осложнений среди лиц трудоспособного возраста [59,78,120], и как следствие, колоссальные экономические потери в масштабах государства, способствовали активному изучению проблемы атеросклероза. Это привело к накоплению многочисленных данных, изучение которых позволило ответить на некоторые вопросы, касающиеся атерогенеза.

Известно, что ИБС длительное время протекает бессимптомно, часто дебютируя острым инфарктом миокарда (ОИМ) или внезапной сердечной смертью (ВСС) [32,51,110]. Причиной острых состояний, требующих госпитализации, является коронарный тромбоз, возникновение которого часто обусловлено не увеличением размера атеросклеротической бляшки и сужением просвета артерии, а внезапно наступающим нарушением целостности и последующим разрывом «покрышки» бляшки [89]. Исследования последних лет показывают, что повреждению подвергнуты более молодые, нестабильные бляшки, которые при ангиографическом исследовании трактуются как гемодинамически незначимые [118,163]. Следует отметить, что нестабильность атеросклеротической бляшки часто не связана с увеличением концентрации липидов в крови [211].

Несмотря на то, что ИБС может длительное время протекать без осложнений [78,109], результаты некоторых клинических исследований показали, что смертность при хронической ИБС сопоставима со смертностью среди пациентов, перенесших ОИМ [109,231].

На современном этапе атеросклероз рассматривают как хроническое

воспалительное заболевание, протекающее латентно с эпизодами обострения [143,183,224]. Несмотря на то, что атеросклероз носит системный характер, наиболее часто в патологический процесс вовлекаются коронарные артерии. На сегодняшний день воспалительная теория атерогенеза является приоритетной [2,12,220].

По мнению ряда ученых, в ответ на воздействие многочисленных повреждающих факторов, к которым, в первую очередь, относятся повышение артериального давления [184], дислипидемия [186,194], увеличение концентрации модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2,30,234] и инфекции, вызванные *Chlamydia pneumoniae*, *Coxsackie V.*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*, *Enterovirus* [58,80,90,142,187,198, 230], запускается целый ряд сложных биохимических и иммунных реакций, которые приводят к нарушению гомеостаза внутреннего слоя сосудистой стенки [4,104].

Вследствие повреждения эндотелия происходит агрегация и адгезия тромбоцитов, а также усиленная экспрессия молекул межклеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1) и селектинов (P-селектин), миграция в интиму циркулирующих в крови лейкоцитов [31,63,139,146,159,208,228]. В интиме сосуда происходит активация моноцитов и превращение их в макрофаги [202,223]. Доказано, что макрофаги поглощают окисленные (модифицированные) липопротеины (ЛПНП) и трансформируются в пенистые клетки [161]. В ряде исследований показано, что макрофаги не только кумулируют липиды, но и продуцируют провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИФН- γ , ФНО- α), факторы роста (трансформирующий фактор роста β (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF)), прокоагулянтные и фибринолитические компоненты [12,196,209], которые в свою очередь стимулируют индукцию ИЛ-6, ускоряющего синтез белков острой фазы в печени, в частности СРБ [24,171].

Ряд авторов (Климов А. и др.) выдвигают гипотезу, в которой

модифицированные липопротеины рассматриваются как аутоантигены, инициирующие высвобождение макрофагами активированных кислородных радикалов, цитокинов и металлопротеиназ, способствующих повреждению сосудистой стенки [70]. Также имеются данные о влиянии цитокинов на процессы окисления ЛПНП [46]. Существует мнение, что параллельно с увеличением концентрации кислородных радикалов наблюдается уменьшение концентрации эндотелиального релаксирующего фактора (NO) и усиливается миграция гладкомышечных клеток в интиму сосуда [104,235]. Под влиянием фактора роста фибробластов и ФНО- α гладкомышечные клетки, мигрирующие в интиму, интенсивно пролиферируют, образуя атерому с фиброзной капсулой [12,52,149,168].

Данные клинических исследований показывают, что от состояния фиброзной покрышки зависит дальнейшее течение атеросклеротического процесса [93]. Так, значительная роль в истончении и повреждении фиброзной капсулы отводится матриксным металлопротеиназам (ММП-1, -2, -7, -9, -12), которые секретируются макрофагами, пенистыми клетками, тучными и гладкомышечными клетками [63].

Имеются данные о провоспалительной роли Т-лимфоцитов в атеросклеротическом процессе [189]. Переход Т-лимфоцитов из сосудистого русла в интиму происходит при взаимодействии молекул CD40 и CD40L. Доказано, что при активации Т-хелперов 1 типа выделяются цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α и ИНФ- γ), стимулирующие экспрессию молекул адгезии на эндотелии [53,135,226].

Существует мнение о том, что Т-лимфоциты, в ответ на воздействие антигена, запускают иммунное воспаление [238], усиливают экспрессию молекул адгезии и способствуют миграции моноцитов и нейтрофилов в интиму сосуда, которые, в свою очередь, могут накапливать холестерин и усиливать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [53,73,113,221].

Кроме того, в научной литературе последних лет ведутся дискуссии о роли нейтрофилов в патогенезе атеросклероза. По мнению ряда ученых, нейтрофилы относятся к элементам воспаления [190,242] в пораженных участках артерий при атеросклерозе [73,136,157]. Более 40 лет назад были представлены факты о способности нейтрофилов накапливать холестерин в виде капель. Также было показано, что у больных ИБС нейтрофилы более склонны к накоплению холестерина, чем у здоровых лиц [73,113,117].

В настоящее время в патогенезе атеросклероза активно изучается роль фВ, который рассматривается как маркер повреждения эндотелия [105]. Установленная зависимость между концентрацией фВ в сыворотке крови и клиническими проявлениями ИБС дает основание предположить, что повреждение эндотелия сосудов играет если не главную, то ключевую роль в патогенезе этого заболевания [54,216].

В современной научной литературе широко обсуждается роль белков острой фазы воспаления в диагностике осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Неоднократно доказано, что концентрация СРБ в сыворотке крови указывает на активность воспаления в коронарных артериях у подавляющего числа больных ИБС [71,86,91,132,154,185,206]. Помимо СРБ в качестве лабораторных тестов будущих коронарных событий у больных ИБС обсуждаются ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ФНО- α , БСЖК, Nt-proBNP, Лп(a) [29,65,122,134,160,180]. В литературных источниках имеются данные, подтверждающие, что белковые факторы свертывания крови, такие как фВ и фактор VII, высвобождаемые клетками поврежденного эндотелия, являются маркерами нестабильности течения ИБС [104,141].

Согласно существующей на сегодняшний день воспалительной теории на любой стадии атерогенеза, начиная от момента его инициации, заканчивая некрозом миокарда, закономерно присутствие биомаркеров воспаления. Часть из них вошли в международные клинические рекомендации как диагностические и прогностические маркеры при диагностике и лечении

ИБС и применяются в практической кардиологии, другие же требуют дальнейшего более глубокого изучения.

1.2 Сывороточные кардиомаркеры как дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений

С-реактивный белок

Все белки острой фазы (около 30) принимают участие в воспалительном ответе на различные повреждения организма. Причем их концентрация зависит от масштаба повреждения или стадии заболевания [81].

Из числа острофазовых тестов наиболее изученным является СРБ. Согласно данным клинических исследований, СРБ вносит весомый вклад в патогенез атеросклероза [153,241]. Доказано, что СРБ принимает участие в связывании и модификации ЛПНП, активации моноцитов, стимулирует синтез цитокинов и молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1 и E-селектина) на поверхности эндотелия, повышает секрецию ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , уменьшает синтез ИЛ-10 [52,138,140].

Мета-анализ крупных проспективных исследований показал, что чем выше содержание СРБ¹ в крови, тем выше риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также более выражен коронарный стеноз [86,124,210]. Так у больных стенокардией напряжения повышенное содержание СРБ встречается в 20% случаев, нестабильной стенокардией – в 70%, ИМ – в 98% [195]. Имеются данные, что при тяжелом коронарном атеросклерозе значение СРБ имеет более высокую прогностическую ценность 3-летней выживаемости, чем липидный спектр плазмы крови [52].

Существуют данные, подтверждающие, что при многососудистом поражении коронарного русла содержание СРБ выше, чем при интактных

1 - здесь и далее под термином «С-реактивный белок» имеется ввиду высокочувствительный СРБ.

сосудах или поражении одной артерии [11,64,240]. Также установлена связь между высокими концентрациями СРБ и признаками разрушения атеросклеротической бляшки [178], полученными при коронароангиографии [11]. Напротив, в исследовании K.W.J. Lee, где включались все атеросклеротические повреждения, включая минимальные стенозы в коронарных артериях не было обнаружено взаимосвязи содержания СРБ и распространенности атеросклероза [182].

В последнее время СРБ все чаще применяется в кардиологической практике как для стратификации риска осложненного течения ИБС, так и в качестве маркера нестабильности атеросклеротических бляшек у больных ИБС [11,222].

Некоторыми авторами высказывается предположение, что на фоне атеросклеротического процесса СРБ больше отражает индивидуальную реактивность иммунной системы организма, чем выраженность воспаления [39,121].

Очевидно, что величина СРБ не может быть единственным показателем для прогнозирования течения ИБС [11]. В связи с этим возникает необходимость исследования других маркеров для выявления их диагностической ценности.

Белок, связывающий жирные кислоты

Белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК) является белком с малой молекулярной массой, принимающий участие в транспорте жирных кислот внутрь клетки. Сердечная форма БСЖК (сБСЖК) встречается, в основном, в кардиомиоцитах и в значительно меньшей концентрации в скелетной мускулатуре [28]. В 1988 году сБСЖК был предложен в качестве маркера ранней диагностики ОИМ [43]. Проведенные в последние годы проспективные исследования выявили, что у больных ОИМ чувствительность сБСЖК выше, чем у тропонина Т и I [3,74,100,111]. У

больных с осложненным течением ИМ содержание сБСЖК в крови выше референтных значений в 4,3–5,2 раз, а у больных с нестабильной стенокардией концентрация сБСЖК в пределах нормы [3]. Также выявлено, что максимальная концентрация сБСЖК наблюдается в первые 6 часов после возникновения симптомов ОИМ с постепенным снижением показателей к 12–24 часам. Показано, что величина сБСЖК характеризует размер ИМ, так как сократительная функция левого желудочка и его дальнейшее ремоделирование после ИМ тесно связаны с объемом пораженного миокарда [74]. Кроме того, сБСЖК является более чувствительным маркером минимальных повреждений миокарда, чем тропонин Т, что свидетельствует о высокой специфичности и чувствительности сБСЖК [43,205]. В 2007 году по решению Общества Клинической Лабораторной Биохимической Медицинской Практики США сБСЖК был включен в перечень рекомендованных маркеров некроза миокарда [7,111].

Данные, полученные в российском многоцентровом исследовании ИСПОЛИН (Исследования ПО изучению кЛИНической эффективности ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты), подтверждают ранее опубликованные результаты, касающиеся сБСЖК. Кроме того, авторами исследования было сделано заключение о необходимости определения сБСЖК в случаях затрудненной дифференциальной диагностики острого коронарного синдрома (ОКС) – при атипичной клинической картине, отсутствии стойкой элевации сегмента ST, неспецифичных изменениях на электрокардиограмме (ЭКГ), наличии нарушений внутрижелудочковой проводимости [68].

В ряде исследований показано, что сБСЖК может являться предиктором острых сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки у больных, перенесших ИМ [111]. Так повышенное содержание сБСЖК в течение первых 72 часов после ИМ является предиктором как ранних так и поздних осложнений, происходящих на фоне повторных эпизодов ишемии

миокарда [3].

На сегодняшний день недостаточно информации о содержании сБСЖК у больных стенокардией напряжения. В научной литературе встречаются сообщения как о нормальных уровнях сБСЖК, так о повышенных концентрациях сБСЖК у больных стенокардией напряжения [164,205]. Поскольку имеющиеся данные носят противоречивый характер, целесообразным является дальнейшее его изучение у больных со стабильными формами ИБС.

Интерлейкин–6

Интерлейкин–6 (ИЛ–6), являясь провоспалительным цитокином, обладает широким спектром клеточных и гуморальных иммунных эффектов, которые связаны с воспалением и повреждением тканей. ИЛ–6 синтезируется моноцитами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, эндотелиоцитами, гепатоцитами, кератиноцитами, мезангиальными клетками [60].

Особо следует отметить участие ИЛ–6 в системном воспалении как медиатора острой фазы, который инициирует синтез острофазовых белков гепатоцитами, в первую очередь СРБ. Также стимулирует пролиферацию макрофагов, Т-лимфоцитов и клеток эндотелия [11,81,85].

В результате клинических и экспериментальных исследований установлено, что концентрация ИЛ–6 возрастает по мере увеличения функционального класса стенокардии. Так, при стенокардии напряжения IV ФК содержание ИЛ–6 выше, чем при стенокардии напряжения II ФК и у здоровых лиц [40].

Показано также, что существует корреляция между содержанием ИЛ–6, СРБ, ФНО– α и выраженностью атеросклероза коронарных артерий [11,81]. Кроме того, при многососудистом поражении коронарных артерий у больных стенокардией напряжения отмечается достоверный рост ИЛ–6 и СРБ в сыворотке крови [64].

Содержание ИЛ–6 у больных с перенесенным в отдаленные сроки ИМ выше, чем у больных без ИМ в анамнезе [11,64].

Показано, что повышение содержания ИЛ–6 тесно связано с увеличением риска коронарных событий и преждевременной смерти в общей популяции, при этом влияние ИЛ–6 на прогноз не зависит от концентрации СРБ [81].

Обобщенные данные 17 проспективных исследований, в которых оценивались увеличение риска сердечно-сосудистых событий при повышении базового и усредненного, зарегистрированного за длительный период времени содержания ИЛ–6 в плазме крови, показали, что в обоих случаях относительный риск увеличивается на 1,61 (95% ДИ 1,42–1,83) и 3,34 (95% ДИ 2,45–4,56) соответственно [147].

Согласно данным, полученным в исследованиях других авторов (Кухарчук В.В., Валитова Р.М.) установлено, что при сравнении групп больных стенокардией напряжения, нестабильной стенокардией и здоровых лиц, концентрация ИЛ–6 существенно не различается как при однократном измерении, так и в динамике, и остается в пределах нормальных значений [17,57].

Таким образом, несмотря на имеющиеся данные о важном прогностическом значении повышенного уровня ИЛ–6 для последующих сердечно-сосудистых событий [52], требуется дальнейшее изучение данного цитокина.

Интерлейкин–8

Интерлейкин–8 (ИЛ–8) – хемотактический цитокин, инициирующий и поддерживающий воспаление за счет влияния на взаимодействие нейтрофилов и цитокин-активированных клеток эндотелия. Клетками, продуцирующими ИЛ–8 являются макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты [102].

В некоторых исследованиях показано, что ИЛ–8 играет важную роль на различных стадиях атерогенеза и принимает участие в дестабилизации атеросклеротической бляшки не только привлекая нейтрофилы в очаг поражения, но и за счет активации макрофагов и эндотелиальных клеток, запуская реакцию свободно-радикального окисления и апоптоз в поврежденной атеросклеротической бляшке [134,135].

В исследовании Рагино Ю.И. анализ ИЛ–8 в совокупности с ИЛ–6 показал преобладание их активности в нестабильных бляшках. Кроме того, содержание данных факторов воспаления оказалось выше в стабильных атеросклеротических бляшках, чем в неизменённой интиме, липидных пятнах. Авторами сделано заключение, что поскольку ИЛ–1 и ФНО– α участвуют в стимуляции секреции ИЛ–8 макрофагами и эндотелиальными клетками, активность ИЛ–1 и ФНО– α на ранних стадиях формирования атеросклеротической бляшки потенцирует дальнейшее увеличение секреции ИЛ–8, усиливающееся на стадии нестабильности бляшки [93].

Авторы другого исследования пришли к выводу, что высокое содержание ИЛ–8 у больных стенокардией напряжения связано с перманентным иммунным воспалением в сосудистой стенке и вторичной эндотелиальной дисфункцией [66].

Также имеются данные о выявлении низкой концентрации ИЛ–8 в первые 12 часов от возникновения ОИМ и дальнейшее его повышение (через 14 дней) до величин сопоставимых с группой больных со стабильной стенокардией. Авторы исследования полагают, что такая динамика отражает функциональные особенности ИЛ–8. Повреждение эндотелия сосудов инициирует синтез ИЛ–8 с последующим понижением при условии дальнейшего восстановления коронарного кровотока. Содержание ИЛ–8 в плазме крови у больных острым инфарктом миокарда невысокое, поскольку тромб в сосуде препятствует появлению ИЛ–8 в циркуляции, но его концентрация увеличивается по мере увеличения зоны инфаркта и

нарастания деструктивных изменений [66].

На сегодняшний день нет общей картины, подтверждающей абсолютную диагностическую значимость ИЛ-8 у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, что требует дальнейшего его изучения.

Фактор некроза опухоли- α

Как медиатор воспаления ФНО- α способен инициировать синтез острофазовых белков, активировать синтез молекул адгезии клетками эндотелия, повышать пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышать функциональную активность макрофагов, нейтрофилов [32]. ФНО- α синтезируется активированными макрофагами, моноцитами, эндотелиоцитами, нейтрофилами, фибробластами, НК-клетками, мезангиальными клетками [81,116].

Концентрация ФНО- α в сыворотке крови здоровых лиц очень низкая (<5пг/мл) и практически не определяется, так как ФНО- α является преимущественно паракринным медиатором, но резко возрастает при наличии инфекции и бактериальных эндотоксинов [53].

Доказано, что среди известных провоспалительных цитокинов ФНО- α обладает более выраженным атерогенным действием, стимулируя синтез проатерогенных белков. Установлено, что ФНО- α играет ведущую роль в повышении активности воспаления при атерогенезе [212].

Степень повышения концентрации ФНО- α в сыворотке крови у больных ИБС достоверно коррелирует с клиническими проявлениями заболевания: у больных нестабильной стенокардией и ОИМ содержание ФНО- α выше, чем у пациентов со стенокардией напряжения. Также обнаружено, что величина ФНО- α в атеросклеротических бляшках выше, чем в неизменённой стенке сосуда и значительно повышена в бляшках с высокой активностью воспаления [93].

Существует большое количество исследований, в которых ФНО- α

выступит предиктором неблагоприятного течения ИБС. Так в работе В.И. Волкова выявлено достоверное повышение ФНО- α у больных со стабильной стенокардией по сравнению с группой здоровых людей [21]. Повышенные концентрации ФНО- α во многих исследованиях ассоциировались с повторными коронарными событиями у больных ИБС [52].

В некоторых работах приводятся данные, подтверждающие участие ФНО- α в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) [167], вследствие прогрессирующей дисфункции и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) [16,176].

Поскольку ФНО- α является маркером нестабильности атеросклеротической бляшки и острых коронарных событий [42], а также показателем прогрессирования ИБС и сердечной недостаточности [127], то можно предположить, что определение этого показателя в плазме крови у больных ИБС может являться дополнительным маркером в выявлении риска возникновения как новых, так и повторных сердечно-сосудистых событий. Представляет научный интерес дальнейшее изучение ФНО- α в комплексе с новыми менее изученными маркерами сердечно-сосудистого риска.

Интерферон- γ

Интерферон- γ (ИФН- γ) продуцируется Т-лимфоцитами, а также НК-клетками. ИФН- γ в значительной степени определяет риск сердечно-сосудистых событий, происходящих на фоне атеросклероза [227]. Известно, что склонность атеросклеротической бляшки к разрыву неодинакова. Изучение атеросклеротических бляшек, которые стали причиной ИМ, выявило ряд особенностей: тонкую фиброзную оболочку, большое количество атероматозных масс и высокое содержание макрофагов. В месте разрыва преобладают клетки с признаками воспалительной активации (макрофаги и Т-лимфоциты), но мало гладкомышечных клеток. ИФН- γ подавляет деление гладкомышечных клеток и синтез ими коллагена.

Цитокины активированных макрофагов (ФНО- α и ИЛ-1), а также ИФН- γ вызывают синтез протеаз, разрушающих межклеточное вещество фиброзной оболочки. Соответственно, ИФН- γ участвует в замедлении синтеза и ускорении распада коллагена, что облегчает разрыв атеросклеротической бляшки. В то же время, известно, что атеросклеротическая бляшка с большим количеством межклеточного вещества, толстой фиброзной оболочкой и низким содержанием атероматозных масс, как правило, не разрывается и не приводит к атеротромбозу.

Кроме того, ИФН- γ препятствует обратному транспорту холестерина из сосудистой стенки [203], а также способствует атерогенной модификации липидов. ИФН- γ , наряду с ФНО- α и ИЛ-6 способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [123,244], что несомненно вызывает к нему интерес, как к возможному фактору риска при ИБС.

N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

Среди известных натрийуретических пептидов неактивный N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) представляет наибольший интерес в клиническом аспекте у больных стенокардией напряжения. Впервые мозговой натрийуретический пептид (BNP) был выделен из мозга свиньи [45]. Позже было доказано, что BNP продуцируется кардиомиоцитами в ответ на увеличение напряжения стенок желудочков сердца, повышение внутрисердечного давления и объема [29].

Полученные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что концентрация Nt-proBNP в сыворотке крови в четыре раза выше концентрации BNP после ОИМ и при хронической сердечной недостаточности. Следовательно, Nt-proBNP является лучшим маркером ранней кардиальной дисфункции по сравнению с BNP. Показано высокое отрицательное прогностическое значение Nt-proBNP (>90%) в диагностике сердечной недостаточности [29,130].

Показано, что при гипертрофии ЛЖ концентрация Nt-proBNP увеличивается: выявлена прямая корреляция Nt-proBNP с индексом массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительной толщиной стенки миокарда ЛЖ (ОТС), толщиной межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Кроме того, содержание Nt-proBNP увеличивалось у больных с артериальной гипертензией (АГ) при имеющемся нарушении диастолического расслабления ЛЖ: показана корреляция величины Nt-proBNP с эхокардиографическими показателями диастолической функции ЛЖ [29].

Кроме того, по данным некоторых авторов Nt-proBNP является независимым предиктором внезапной смерти и сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильным течением ИБС и не имеющих клинических проявлений ХСН [22,29,180,217,237]. Также показана связь Nt-proBNP и выраженностью атеросклероза по данным коронарографии [207,227].

Авторы крупного проспективного исследования пришли к выводу, что определение Nt-proBNP целесообразно как у лиц без клинических признаков сердечной недостаточности, так и у пациентов, не имеющих значимого стеноза коронарных артерий по данным коронароангиографии. Авторы полагают, количественное определение Nt-proBNP у людей с факторами риска поможет в выявлении лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий [18,133].

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в ходе изучения Nt-proBNP как маркера ХСН, до сих пор вопрос о клинически значимых концентрациях Nt-proBNP в сыворотке крови, указывающих на наличие или отсутствие сердечной недостаточности, степень выраженности ХСН остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Липопропротеид(а)

Липопропротеид(а) (Лп(а)) – это атерогенная частица, похожая на ЛПНП, но имеющая в своем составе дополнительный белок апо(а). Структура активных участков апо(а) имеет высокую степень гомологии (до 98%) с белками каскада коагуляции: плазминогеном, тканевым активатором плазминогена и фактором XII. Данное сходство обеспечивает участие Лп(а) в процессах атеротромбогенеза путем прикрепления тромба в участках сосудистой стенки, богатых Лп(а). Лп(а) синтезируется в печени, где ЛПНП путем дисульфидных связей соединяется с апо(а).

Доказано, что концентрация Лп(а) в сыворотке крови определяется генетически (длиной гена, кодирующего апо(а)). Это позволяет предположить взаимосвязь Лп(а) с отягощенной наследственностью ИБС, что подтверждается рядом исследований [38].

Последние исследования показали, что апо(а) и Лп(а) конкурируют с плазминогеном за связывание с его рецептором. Это одно из свойств апо(а), которое объясняет взаимосвязь высоких концентраций Лп(а) с ИМ [19]. Содержание Лп(а) в крови напрямую зависит от выраженности атеросклероза коронарных, каротидных и периферических артерий. В настоящее время Лп(а) рассматривается как независимый маркер атеросклероза. Данные многочисленных проспективных исследований доказывают, что величина циркулирующего в крови Лп(а) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, высокая концентрация Лп(а) является наследуемым фактором риска для развития ИБС [38]. Имеются данные, подтверждающие, что повышенные концентрации Лп(а) более 30 мг/дл против 14 мг/дл в сыворотке крови связаны с прогрессированием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [19].

В отличие от большинства липидных факторов риска, риск, связанный с повышенным содержанием Лп(а) в сыворотке крови, не зависит от

возраста, пола, диеты, условий жизни [20]. В то же время имеются данные о том, что повышение концентрации Лп(а) в сыворотке крови приводит к развитию атеросклероза у молодых лиц (30-40 лет) и не влияет на течение ИБС у пожилых (старше 60 лет). Обнаружено, что у долгожителей концентрации Лп(а) в сыворотке крови выше, чем в среднем в популяции [19,38].

Клинические исследования показали, что статины не практически влияют на концентрацию Лп(а) в крови. Показано, что препараты никотиновой кислоты снижают содержание Лп(а) в крови на 30-40% [201].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, Лп(а) требует дальнейшего изучения не только как самостоятельного фактора риска, но и в совокупности с другими факторами риска ИБС.

Фактор Виллебранда

Фактор Виллебранда (фВ) – сложный мультимерный адгезивный гликопротеин, синтезируемый клетками эндотелия и мегакариоцитами [239]. Еще в 1975 году была выявлена закономерность, что при периферическом атеросклерозе повышенное содержание фВ в крови соотносилось с распространенностью сосудистого поражения. Дальнейшие исследования в этой области показали, что повышенные концентрации фВ являются индикатором повреждения эндотелия при АГ [112], ИБС и ХСН [44,55,62,103].

Доказано, что в основе патогенеза атеротромбоза лежит участие таких сосудисто-тромбоцитарных факторов как фВ и фибриноген. Показано, что фВ способствует адгезии и агрегации тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке [114].

В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что при ИБС система тромбоцитарно-сосудистого гемостаза характеризуется значительным увеличением концентрации фВ в сыворотке крови [239].

Причем содержание фВ у больных ОКС более высокое, чем у пациентов со стабильной стенокардией. Это может служить индикатором, отражающим прогрессирование ИБС [27].

Также имеются данные о прогностической значимости фВ в оценке риска сосудистых событий. Установлено, что фВ наряду с фибриногеном и D-димером являются предикторами развития ИБС у практически здоровых людей [34,174,245].

В Европейском исследовании оценивали значимость уровней фибриногена, фактора Виллебранда и C-реактивного белка у больных стенокардией напряжения. Анализ результатов показал, что любой из этих маркеров тесно связан с повышенным риском последующих проявлений ИБС [245].

В публикациях других авторов имеются сведения о высокой активности фВ у больных ХСН [62], что подтверждает выраженную альтерацию эндотелия у этих больных. Авторы предполагают, что повышение активности фВ в крови у больных ХСН может быть маркером ухудшения прогноза течения заболевания с дальнейшим развитием артериальных тромботических осложнений [129].

Показана четкая связь между концентрацией фВ в сыворотке крови и клиническими проявлениями, а также характером течения ИБС. Величина фВ коррелирует с тяжестью течения и функциональным классом стенокардии напряжения [101]. Авторы пришли к выводу, что оценка фВ наряду с эндотелином-1 и агрегационной активностью тромбоцитов имеет прогностическую ценность в определении характера течения ИБС и развития осложнений [104].

На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что воспаление участвует в активации системы гемостаза. Совокупное изучение клинической значимости маркеров воспаления и фВ в крови у больных ИБС является актуальным в научном и практическом аспекте.

VII фактор свертывания крови

Проконвертин или VII фактор свертывания крови (фактор VII) является неактивной формой конвертина и синтезируется в печени при участии витамина К. В плазме крови фактор VII стабилен. Активация проконвертина происходит при участии тканевого тромбопластина и ионов кальция, которые высвобождаются клетками поврежденного эндотелия. Совместно с тканевым тромбопластином фактор VII образует активный комплекс, который способствует переходу X фактора свертывания крови из неактивной в активную форму. Далее активированный фактор X принимает участие в процессах активации протромбина и переходе его в тромбин [112].

Поскольку фактор VII играет ключевую роль в активации внешнего пути гемостаза, он является участником атеротромбогенеза [34], и следовательно, развития ОКС.

В работах ученых доказано, что образование фактора VII зависит от генетических факторов и факторов окружающей среды как у здоровых людей, так и у пациентов со стабильной стенокардией.

В ряде исследований показано, что повышенное содержание фактора VII может быть предиктором коронарных событий у здоровых людей, однако другие исследования не подтверждают этих находок. Также показано, что увеличение фактора VII у больных, перенесших ОИМ, предсказывает будущие сердечно-сосудистые события.

В эпидемиологических исследованиях показано, что некоторые факторы, участвующие в процессе свертывания крови, повышают риск развития ИБС. В их число входит и повышенная концентрация в плазме крови фактора VII [141].

На сегодняшний день оценка роли фактора VII в атерогенезе является перспективной и требует дальнейшего изучения. Определение концентрации фактора VII в сыворотке крови у больных ИБС может иметь клиническое

значение в оценке эффективности терапии.

Таким образом, многочисленные рандомизированные исследования, показали существенную роль СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , других медиаторов воспаления и маркеров повреждения эндотелия в инициации и прогрессировании атеросклероза, дестабилизации атеросклеротической бляшки, а также в прогнозировании случаев внезапной смерти и острого коронарного события как у «здоровых» людей, так и больных ИБС. Не вызывает сомнений, что на данном этапе развития медицины требуется более пристальное изучение механизмов атерогенеза для выявления новых факторов риска ИБС и ее осложнений.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных маркерам воспаления, их клиническая значимость при различных формах ИБС, а именно стенокардии напряжения и постинфарктном кардиосклерозе изучена недостаточно. Не ясно, какие кардиомаркеры являются наиболее диагностически значимыми при данных формах ИБС. Не до конца ясны взаимосвязи сывороточных кардиомаркеров с классическими факторами риска, со структурно-функциональными показателями состояния сердечно-сосудистой системы и показателями качества жизни у данных пациентов.

Дальнейшее изучение этих вопросов является необходимым для рационального применения полученных результатов в клинической практике.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов. Дизайн исследования

Набор клинического материала проводился на курорте Усть-Качка в период с мая 2012 по май 2013 гг. В исследование включались пациенты, находившиеся на санаторно-курортном лечении.

Основную группу составили 62 больных ИБС, группу контроля - 25 практически здоровых лиц. У всех пациентов, включенных в исследование, взято добровольное информированное согласие.

Средний возраст пациентов в исследовании составил $59,4 \pm 5,9$ лет (от 45 до 73 лет), среди них – 31 мужчина (50%) и 31 женщина (50%). Стенокардия напряжения I ФК наблюдалась у 24 больных (39%), II ФК – 38 больных (61%). Инфаркт миокарда в анамнезе перенесли 26 пациентов (42%). Средняя продолжительность заболевания составила $7,1 \pm 2,8$ лет. Семейный анамнез по ИБС выявлен у 35 больных (56%). Курение выявлено у 20 больных (32%), среди них 19 мужчин (95%) и 1 женщина (5%). Индекс курящего человека составил $12,1 \pm 5,2$ пачка – лет.

Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 48 пациентов (77%), у 14 пациентов (23%) АГ отсутствовала. Средние уровни артериального давления (АД) соответствовали 1-3 степени повышения АД у всех больных, включенных в исследование. Степень АГ у больных ИБС подтверждена данными многократного измерения АД амбулаторно и в домашних условиях.

Средняя величина индекса массы тела (ИМТ) составила $28,7 \pm 4,1$ кг/м². Нормальная масса тела выявлена у 13 пациентов (21%), избыточная масса тела – 25 больных (40%), ожирение 1 степени – 20 больных (32%), ожирение 2 степени – 3 пациентов (5%), ожирение 3 степени – 1 пациента (2%).

ХСН осложняла ИБС у 62 (100%) больных. Из них ХСН I ФК (по NYHA) выявлена у 38 пациентов (61%), ХСН II ФК – 24 пациентов (39%).

В группу контроля вошли 25 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил $56,8 \pm 5,3$ лет (от 45 до 67 лет). Среди них 15 мужчин (60%) и 10 женщин (40%). Семейный анамнез по ИБС выявлен у 10 человек (40%). Курение выявлено у 5 человек (20%). Средняя величина индекса курящего человека (ИКЧ) равнялась $8,4 \pm 3,7$ пачка–лет. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило $25,2 \pm 2,7$ кг/м². Нормальная масса тела выявлена у 15 человек (60%), избыточная масса тела – 8 человек (32%), ожирение 1 степени – 2 человек (8%) (таблица 1).

Таблица 1.

Общая характеристика больных ИБС и группы контроля, включенных в исследование, абс. (%)

Показатель	Больные ИБС	Группа контроля	p
	n=62	n=25	
Возраст, лет	$59,4 \pm 5,9$	$56,8 \pm 5,3$	p=0,059
Пол, n: м/ж	31/31 (50/50)	15/10 (60/40)	p*=0,272
Стенокардия напряжения I/II ФК, n	24/38 (39/61)	–	–
ИМ в анамнезе, n	26 (42)	–	–
Стаж ИБС, годы	$7,1 \pm 2,8$	–	–
Наследственность ИБС, n	35 (56)	10 (40)	p*=0,180
Курящие, n	20 (32)	5 (20)	p*=0,265
ИКЧ, пачка–лет	$12,1 \pm 5,2$	$8,4 \pm 3,7$	p=0,002
Артериальная гипертензия, n	48 (77)	–	–
ИМТ, кг/м ² (M±δ)	$28,7 \pm 4,1$	$25,2 \pm 2,7$	p<0,001
♦ Нормальная масса тела, n	13 (21)	15 (60)	p*=0,001
♦ Избыточная масса тела, n	25 (40)	8 (32)	p*=0,487
♦ Ожирение 1 ст., n	20 (32)	2 (8)	p*=0,021
♦ Ожирение 2 ст., n	3 (5)	–	–
♦ Ожирение 3 ст., n	1 (2)	–	–
ХСН I/II ФК, n	38/24 (61/39)	–	–

Примечание: данные представлены в виде среднего значения±стандартное отклонение (M±σ), а также в абсолютных цифрах (в скобках – % от общего числа пациентов в группе); n-количество больных в группах, p – критерий Манна-Уитни, p* – точный критерий Фишера; здесь и далее жирным шрифтом выделены статистически значимые различия показателей в сравниваемых группах.

Частота хронических заболеваний у лиц, включенных в исследование (хронические воспалительные и невоспалительные заболевания) представлена в таблице 2.

Таблица 2.

**Сопутствующая соматическая патология
больных ИБС и группы контроля, абс. (%)**

Патология	Больные ИБС	Группа контроля
Хронический гастрит	5 (8)	4 (16)
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	3 (5)	2 (8)
Мочекаменная болезнь	2 (3)	-
Хронический калькулезный холецистит	2 (3)	-
Хронический некалькулезный холецистит	2 (3)	3 (12)
Хронический панкреатит	3 (5)	-
Хронический простатит	5 (8)	-
Дорсопатия	27 (44)	10 (40)
Артроз	22 (35)	5 (20)
Варикозная болезнь	4 (6)	-
Нарушение толерантности к углеводам	2 (3)	-
Узловой зоб	4 (6)	-
Вибрационная болезнь	1 (2)	-

Группа контроля сопоставима по возрасту ($p=0,059$), половому составу ($p=0,201$), семейному анамнезу по ИБС ($p=0,180$), распространенности курения ($p=0,265$) и избыточной массы тела ($p=0,487$) с основной группой наблюдения. Группа контроля достоверно отличалась от группы ИБС по показателю ИКЧ ($p=0,002$), ИМТ ($p<0,001$) и распространенности ожирения 1 степени ($p=0,021$).

На момент обследования пациенты получали кардиотропные препараты. Из 62 пациентов на монотерапии находились 10 пациентов (16%), на комбинированной терапии – 44 пациента (71%), 8 больных (13%) применяли лекарственные препараты ситуационно (рисунок 1). Из 44 пациентов, находящихся на комбинированной терапии, 19 пациентов (43%)

получали два препарата, 12 пациентов (27%) – три препарата и 13 пациентов (30%) – 4 препарата.

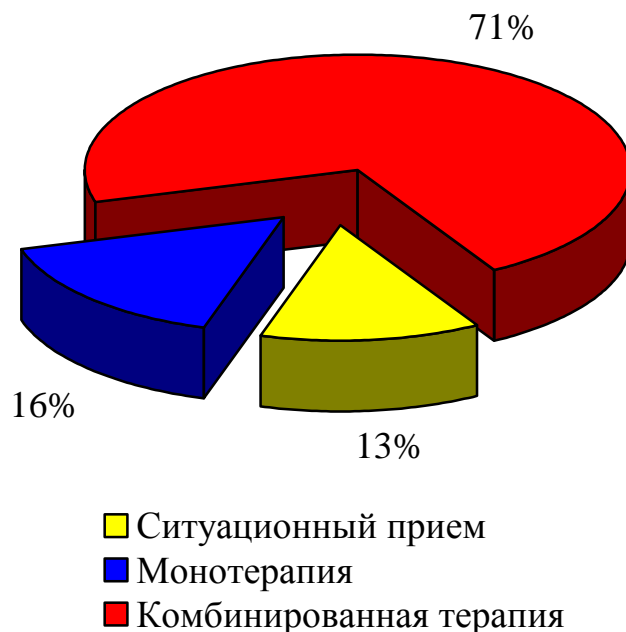


Рис. 1. Распределение больных по приему кардиотропной терапии

В монотерапии применяли препараты группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) – 3 больных (30%), антагонисты кальция (АК) – 2 больных (20%), ацетилсалициловая кислота (АСК) – 2 больных (20%), блокаторы рецепторов АТ₁ (БРА) – 1 пациент (10%), β-адреноблокаторы (β-АБ) – 1 пациент (10%), диуретики – 1 пациент (10%).

Комбинации из двух препаратов:

β-АБ+АСК принимали 5 обследуемых (26%), иАПФ+β-АБ – 4 пациента (21%), БРА+АСК – 3 пациентов (15%), иАПФ+АСК – 2 пациента (11%), БРА+β-АБ – 2 пациентов (11%), статины+АСК – 2 пациентов (11%), статины+β-АБ – 1 обследуемый (5%).

Комбинации из трех препаратов:

β-АБ+АСК+статины использовали 4 больных (34%), иАПФ+β-АБ+АСК – 3

больных (25%), БРА+АСК+статины – 2 обследуемых (17%), иАПФ+АК+ β -АБ – 1 больной (8%), иАПФ+АСК+статины – 1 пациент (8%), БРА+АК+АСК – 1 пациент (8%).

Комбинации из четырех препаратов:

иАПФ+ β -АБ+АСК+статины принимали 3 пациента (23%), иАПФ+АК+АСК+статины – 2 пациента (15%), БРА+АК+АСК+статины – 2 пациента (15%), БРА+ β -АБ+АСК+статины – 2 обследуемых (15%), иАПФ+ β -АБ+АК+АСК – 1 пациент (8%), БРА+ β -АБ+диуретик+АСК – 1 пациент (8%), β -АБ+диуретик+АСК+статины – 1 больной (8%), β -АБ+АК+АСК+статины – 1 больной (8%).

Из иАПФ применялись лизиноприл, периндоприл, эналаприл, рамиприл, из β -АБ – бисопролол, небивалол, метопролола тартрат, метопролола сукцинат; из БРА – лозартан, валсартан, телмисартан; из АК – амлодипин; из диуретиков – индапамид, верошпирон; из статинов – симвастатин, аторвастатин, розувастатин.

Из вышеизложенного следует, что пациенты, включенные в исследование, получали неадекватную кардиотропную терапию. Это позволило предположить отсутствие значимого эффекта от принимаемых пациентами лекарственных препаратов на изучаемые показатели. Специальное обследование проводилось до назначения скорректированной терапии.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

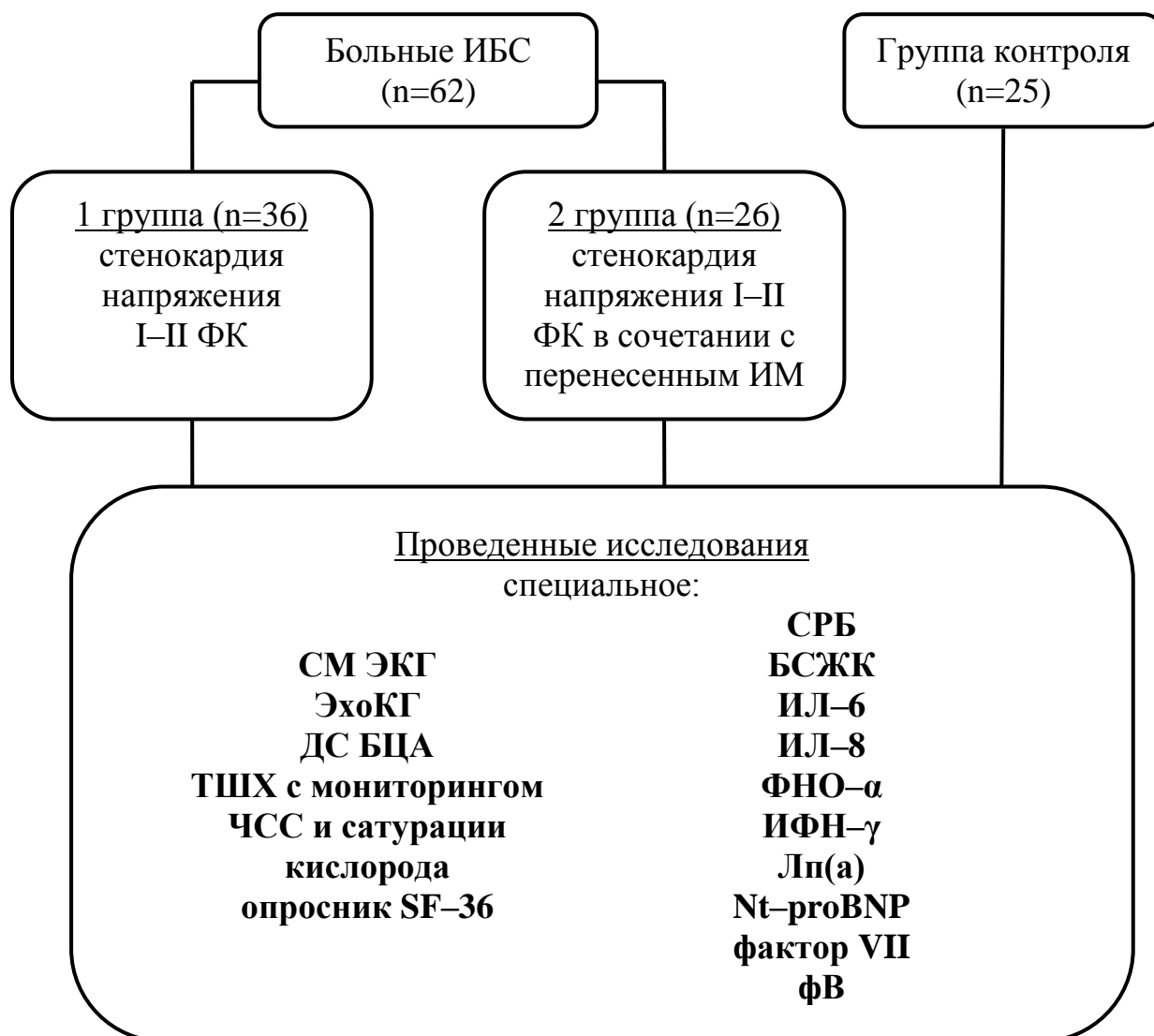


Рис. 2. Дизайн клинического исследования

Критерии включения в исследование:

- 1) Наличие стенокардии напряжения I-II ФК, подтвержденной данными анамнеза, наличием типичных приступов стенокардии напряжения, возникающих при физической нагрузке и купирующиеся приемом нитроглицерина и/или депрессии сегмента ST > 2 мм длительностью не менее 1 минуты по данным суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ);
- 2) Перенесенный ИМ (при наличии стенокардии напряжения I-II ФК) не ранее 6 месяцев до включения в исследование. Перенесенный ИМ считался доказанным, если анамнестические данные подтверждались

результатами инструментальных исследований: рубцовые изменения на ЭКГ и/или наличие зон локальной нарушенной сократимости на ЭхоКГ;

- 3) Возраст от 44 до 75 лет;
- 4) Добровольное участие пациента в исследовании и подписание им информированного согласия.

Критерии исключения из исследования:

- 1) Острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2 недель до включения в исследование;
- 2) Бронхиальная астма;
- 3) Хроническая обструктивная болезнь легких;
- 4) Онкологические заболевания;
- 5) Сахарный диабет;
- 6) Острое нарушение мозгового кровообращения или черепно – мозговая травма в предшествующие 12 месяцев;
- 7) Хроническая печеночная недостаточность;
- 8) Хроническая болезнь почек;
- 9) Операция коронарного шунтирования (или чрескожное коронарное вмешательство);
- 10) Жизнеугрожающие нарушения ритма сердца;
- 11) Имплантация искусственного водителя ритма;
- 12) Пороки сердца;
- 13) Миокардиты;
- 14) Кардиомиопатии;
- 15) Перенесенный ИМ ранее 6 месяцев до включения в исследование;
- 16) Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) согласно классификации New York Heart Association (NYHA);
- 17) Лица моложе 44 и старше 75 лет.

2.2 Методики исследования

Программа обследования пациентов включала:

I. Общеклиническое обследование:

- стандартный опрос (жалобы на момент включения в исследование);
- изучение анамнеза заболевания (длительность заболевания, тяжести стенокардии, наличие АГ, перенесенного ИМ);
- изучение анамнеза жизни (наличие вредных привычек – курение, сопутствующих заболеваний);
- физикальное исследование (осмотр, измерение роста, массы тела, вычисление ИМТ). ИМТ вычисляли по формуле: $\text{вес (кг)}/[\text{рост (м)}]^2$. ИМТ в пределах значений 18,5 – 24,9 считался нормой, от 25,0 до 29,9 оценивался как избыточная масса тела, от 30 до 34,9 соответствовал ожирению 1 степени, от 35,0 до 39,9 – ожирению 2 степени, от 40 и выше – ожирению 3 степени;
- электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях на аппарате «Поли-Спектр–8» (Россия);

II. Специальное обследование:

- биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза – для исключения хронической печеночной недостаточности, глюкоза – для выявления лиц с нарушением толерантности к углеводам, креатинин – для исключения хронической болезни почек);
- анализ крови на липиды (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицериды (ТГ)).
- суточное мониторирование ЭКГ по общепринятой методике с помощью аппарата «Astrocard Holtersystem-2F» («Медитек», Россия);

- эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате «Toshiba Nemio XG» по стандартной методике;
- оценка качества жизни с применением опросника SF- 36 (Medical Outcomes Study 36 Item Short Form heart survey);
- модифицированный тест шестиминутной ходьбы (ТШХ) с применением монитора частоты сердечных сокращений (ЧСС) PM 50 «Beurer» (Германия) и пульсоксиметра ХУ–300 «Армед» (Россия);
- ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА);
- определение сывороточных концентраций СРП, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИФН– γ , Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII, фВ.

2.2.1 Оценка тяжести стенокардии напряжения

Оценка функционального класса стенокардии напряжения проводилась с использованием классификации CCS (Canadian Cardiovascular Society angina classification) [51].

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с помощью аппарата «Astrocard Holtersystem-2F» («Медитек», Россия) по трем каналам. При интерпретации ЭКГ применяли следующие параметры: общее количество всех эпизодов депрессии сегмента ST на 0,1 мВ и более, имеющих четкую связь с физической активностью, продолжительностью не менее 1 мин, которые сопровождалась или не сопровождалась приступом стенокардии при интервале между двумя эпизодами снижения сегмента ST не менее 1 мин (правило 1x1x1) в сутки и их общую продолжительность в течение суток в минутах, а также суммарную величину смещения сегмента ST в сутки в мВ. Во время мониторирования ЭКГ пациенты соблюдали двигательный режим, соответствующий повседневной физической активности, а также фиксировали время появления приступов стенокардии в дневнике [1].

2.2.2 Диагностика хронической сердечной недостаточности

Диагноз ХСН установлен согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр), 2013 г. [75].

У всех пациентов с ХСН выраженность симптомов оценивалась также по шкале В.Ю. Мареева (таблица 3). По шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) баллы соответствуют: I ФК ≤ 3 баллов; II ФК 4–6 баллов; III ФК 7–9 баллов; IV ФК > 9 баллов.

Таблица 3.

Шкала оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В. Ю., (2000))

Симптом	Баллы
Одышка	0 – нет, 1 – при нагрузке, 2 – в покое
Изменился ли за последнюю неделю вес	0 – нет, 1 – увеличился
Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет, 1 – есть
В каком положении находится в постели	0 – горизонтально, 1 – с приподнятым головным концом (2+подушки), 2 – плюс просыпается от удушья, 3 – сидя
Набухшие шейные вены	0 – нет, 1 – лежа, 2 – стоя
Хрипы в легких	0 – нет, 1 – нижние отделы (до 1/3), 2 – до лопаток (до 2/3), 3 – над всей поверхностью легких
Наличие ритма галопа	0 – нет, 1 – есть
Печень	0 – не увеличена, 1 – до 5 см, 2 – более 5 см
Отеки	0 – нет, 1 – пастозность, 2 – отеки, 3 – анасарка
Уровень САД, мм рт. ст.	0 – >120 , 1 – 100-120, 2 – <100

Функциональный класс ХСН (по NYHA) объективизировался с помощью ТШХ с модификацией в двух вариантах. В основе первой модификации лежит авторский метод В.Ю. Мишланова (патент № 2462175, 2012 г.) [72], дополненный измерением ЧСС без установления пороговых

значений. Первая модификация заключается в непрерывном мониторинге ЧСС. Вторая модификация заключается в параллельном непрерывном измерении сатурации кислорода (SpO_2) с помощью пульсоксиметра. До выполнения ТШХ нагрудный датчик накладывался на грудную клетку пациента ниже грудных мышц, пульсоксиметр надевался на указательный палец правой кисти. Обследование проводилось в коридоре длиной 50 метров с разметкой через 1 метр. После измерения исходных ЧСС и SpO_2 больному предлагали в течение 6 мин ходить по коридору и затем учитывали пройденное расстояние в метрах, ЧСС и SpO_2 , а также средние значения ЧСС и SpO_2 .

Темп ходьбы пациенты выбирали самостоятельно с расчетом, что по окончании теста они не могли бы продолжить ходьбу без появления одышки либо мышечной утомляемости, либо тяжести в ногах. Если во время теста пациент ускорялся, и у него появлялись выше перечисленные симптомы, он либо снижал темп ходьбы, либо останавливался. Остановка включалась в общую продолжительность теста. Согласно расстоянию, пройденному во время ТШХ, определяли ФК ХСН (по классификации NYHA): более 551 м – нет явных или скрытых признаков ХСН, 426–550 м – I ФК, 301–425 м – II ФК, 151–300 м – III ФК, менее 150 м – IV ФК.

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате «Toshiba Nemio XG» (Япония). В В- и М-модальных режимах оценивали размеры камер сердца, эхоструктуру и сократительную способность миокарда, а также характер движения и состояние створок клапанов.

Визуализацию полостей сердца проводили в стандартных проекциях. Парастернально: по длинной и короткой осям; по короткой оси на 3 уровнях: на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и на уровне верхушки сердца; апикально: в позиции двух-, четырех- и пятикамерного изображения.

Фракцию выброса (ФВ) миокарда ЛЖ оценивали по методу mod.Simpson из апикальной 4-камерной проекции. Из этой же проекции

проводили измерение конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ и конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ по методу «площадь – длина» в модификации Simpson [97]. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по формуле R.V. Devereux: $1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3] - 13,6$ (г); индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – по формуле: ММЛЖ/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела, вычисленная по формуле Дюбойс: $(\text{масса тела, кг})^{0,425} \times (\text{рост, см})^{0,725} \times 0,007184$ (г/м²).

Согласно рекомендациям Европейской эхокардиографической ассоциации гипертрофию ЛЖ диагностировали при значении ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин. Тип ремоделирования определяли, используя значения ИММЛЖ и индекса относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС), вычисленного по формуле: $ИОТ = (2 \times ТЗСд) / КДР$. При ИОТС > 0,42 и увеличении ИММЛЖ гипертрофия миокарда определялась как концентрическая, при ИОТС ≤ 0,42 и увеличении ИММЛЖ – эксцентрическая, а при ИОТС > 0,42 и нормальном ИММЛЖ диагностировали концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ [97].

2.2.3 Оценка толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии

Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи выполняли на аппарате «Toshiba Nemio XG» (Япония) с использованием линейного датчика с частотным диапазоном от 5 до 10 мГц. Оценивали толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА), наличие или отсутствие атеросклеротической бляшки, ее структуру, определяли степень стеноза и особенности строения сосудов.

Сканирование ОСА проводили в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потока. ТИМ измеряли в продольном сечении в дистальной трети ОСА. При исследовании учитывали, что при ультразвуковой визуализации, ближайшая и отдаленная стенки артерий (относительно

датчика) имеют 2 эхогенные линии, разделенные гипоэхогенным пространством. Внешняя линия соответствует границе слоев меди и адвентиции, внутренняя – границе просвета артерии и слоя интимы. Пространство между данными линиями соответствует комплексу интима-меди, а расстояние между ними – ТИМ. Наиболее удобным местом для визуализации ТИМ является дальняя стенка дистального сегмента ОСА. Измерение ТИМ в дистальном сегменте ОСА позволяет получить более точные и воспроизводимые показатели, по сравнению с ТИМ в области бифуркации сонных артерий или в проксимальном сегменте внутренней сонной артерии.

ТИМ измеряли по задней стенке ОСА на расстоянии 1,0-1,5 см ниже области бифуркации. Ультразвуковой датчик устанавливали на границу раздела адвентиция-меди и интима-просвет стенки артерии. Процент стеноза определяли в зоне, соответствующей максимальному сужению просвета артерии. Стеноз 60% и более по диаметру считали гемодинамически значимым. При наличии атеросклеротической бляшки в просвете ОСА ТИМ определяли на интактном (свободном) от атеросклеротической бляшки участке. Критерием наличия атеросклероза в ОСА считали локальное утолщение ТИМ более 1,5 мм, либо увеличение высоты на 0,5 мм или на 50% относительно прилежащих сегментов, как эквивалент атеросклеротической бляшки, в соответствии с национальными и европейскими рекомендациями [50,151].

На основе эхогенности и однородности структуры выделяли следующие типы атеросклеротических бляшек:

- I тип: «мягкая» гомогенная бляшка (однородная эхонегативная);
- II тип: гетерогенная гипоэхогенная бляшка (эхонегативная с содержанием гипоэхогенных зон более 50%);
- III тип: гетерогенная гиперэхогенная бляшка (эхопозитивная с содержанием гиперэхогенных зон более 50%);

- IV тип: «плотная» гомогенная бляшка (однородная эхопозитивная);
- V тип: неклассифицируемая вследствие выраженного кальциноза, формирующего акустическую тень [56].

2.2.4 Лабораторные исследования

У всех пациентов забирали венозную кровь из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания. Лабораторные исследования проводились в первые трое суток от момента включения в исследование.

Кровь для исследования брали из кубитальной вены и собирали в одноразовые пробирки с добавлением 0,1 мл цитрата натрия. Кровь забирали в условиях процедурного кабинета.

Для получения сыворотки образцы крови центрифугировали в течение 15 минут со скоростью 1500 об/мин. Сыворотку замораживали при температуре -20°C . В течение последующих 7 дней проводили лабораторный анализ.

Все лабораторные показатели определяли слепым методом: сотрудники лаборатории не владели информацией о диагнозе и клиническом статусе пациентов.

Концентрации ОХС, ХС ЛПВП и ТГ в сыворотке крови определяли на анализаторе Architect С8000 («Abbot», США) с применением ферментативного колориметрического метода. Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л). ХС ЛПОНП рассчитывали как $\text{ТГ} \times 0,46$ (в случае, если ТГ не выше 4,5). Дислипидемию диагностировали в соответствии с рекомендациями ВНОК [50]

Кроме рутинных лабораторных тестов у всех пациентов в сыворотке крови определяли концентрации СРБ, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, Лп(а), Nt-proBNP, БСЖК, фактора VII, фВ.

Определение концентрации СРБ плазмы крови проводилось иммуноферментным методом («сэндвич» - вариант) с использованием набора фирмы «DRG International» (США). Чувствительность метода 0,05 мг/л. Диапазон измерений 0 – 10 мг/л. Границы нормы СРБ – менее 3 мг/л.

Концентрация БСЖК сыворотки крови определялась количественно в реакции иммуноферментного анализа. Для работы использовался набор фирмы «Hycult Biotech» (Нидерланды). Метод основан на «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением поликлональных антител к БСЖК. Диапазон измеряемых концентраций 0 – 35 нг/мл, чувствительность 0,1 нг/мл. Границы нормы БСЖК – менее 1,5 нг/мл.

Концентрация ИЛ–6 сыворотки крови количественно определялась методом иммуноферментного анализа на наборе фирмы «Bender MedSystems» (Австрия). Принцип метода состоит из нескольких этапов, основанных на применении «сэндвич» – варианта твердофазного иммуноферментного анализа. В наборе имеются моноклональные антитела к ИЛ–6, иммобилизованные на поверхности ячеек разборного полистирольного планшета, конъюгат моноклональных антител к ИЛ–6 с биотином и калибровочные образцы, содержащие ИЛ–6. Диапазон измеряемых значений 0 – 300 пг/мл, чувствительность – 1,4 пг/мл. Границы нормы – менее 4,5 пг/мл.

Концентрация ИЛ–8 сыворотки крови определялась количественно в реакции иммуноферментного анализа. Для работы использовался набор фирмы «Bender MedSystems» (Австрия). Метод основан на «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа. Специфичными реагентами иммуноферментного набора являются моноклональные антитела к ИЛ–8, иммобилизованные на поверхности ячеек разборного полистирольного планшета, конъюгат поликлональных антител к ИЛ–8 с биотином и калибровочные образцы с ИЛ–8. Диапазон концентраций 0 – 250

пг/мл, чувствительность – 2 пг/мл. Границы нормы – менее 32 пг/мл.

Концентрация ФНО– α сыворотки крови количественно определялась в реакции иммуноферментного анализа. Для работы использовался набор фирмы «Bender MedSystems» (Австрия). Метод основан на «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к ФНО– α . Диапазон измеряемых величин 5 – 1500 пг/мл, чувствительность – 2 пг/мл. Границы нормы – менее 3,2 пг/мл.

Концентрация ИФН– γ сыворотки крови количественно определялась с помощью иммуноферментного набора фирмы «Bender MedSystems» (Австрия). Метод основан на «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа с использованием двух моноклональных антител с различной эпитопной специфичностью к ИФН– γ . Одни из них иммобилизованы на твердой фазе (внутренняя поверхность ячеек), другие конъюгированы с биотином. На первом этапе анализа ИФН– γ , содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, сорбированными на внутренней поверхности ячеек. На втором этапе анализа иммобилизованный ИФН– γ взаимодействует с конъюгатом вторых антител с биотином. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству ИФН– γ в исследуемом образце. На последнем этапе анализа в ячейки вносят стрептавидин-пероксидазу. Во время инкубации с субстратным раствором происходит окрашивание раствора в лунках. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации ИФН– γ в определяемых образцах. Диапазон измеряемых концентраций – 0,99 – 100 пг/мл, чувствительность – 0,99 пг/мл. Границы нормы – менее 10 пг/мл.

Концентрация Лп(а) сыворотки крови определялась количественно в реакции иммуноферментного анализа. Для работы использовался набор фирмы «Assaypro» (США). Метод основан на «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением поликлональных антител к Лп(а), иммобилизованных на поверхность ячеек

полистирольного микропланшета. Диапазон измеряемых концентраций 0 – 178 мг/дл, чувствительность – 0,1 мг/дл. Границы нормы – менее 17,8 мг/дл.

Концентрация Nt-proBNP сыворотки крови определялась количественно в реакции иммуноферментного анализа. Для работы использовался набор фирмы «Biomedica Gruppe» (Австрия). Метод основан на «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением поликлональных антител к NT-proBNP. Диапазон измеряемых значений 0 – 640 пг/мл, чувствительность теста 3 пг/мл. Границы нормы – менее 125 пг/мл (для пациентов 0-75 лет), менее 450 пг/мл (для пациентов старше 75 лет).

Концентрация фактора VII сыворотки крови определялась количественно в реакции иммуноферментного анализа. Для работы использовался набор фирмы «Assaypro» (США). Метод основан на «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител, специфичных к фактору VII. Диапазон измеряемых концентраций 5 – 200 нг/мл, чувствительность 6 нг/мл. Границы нормы – менее 150 нг/мл.

Концентрация фВ сыворотки крови определялась количественно в реакции иммуноферментного анализа. Для работы использовался набор фирмы «Technoclone» (Австрия). Метод основан на «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител, специфичных к фВ. Диапазон измеряемых концентраций 0 – 230 МЕ/мл, чувствительность 0,4 МЕ/мл. Границы нормы – менее 1,8 МЕ/мл.

Артериальную гипертензию устанавливали согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии [98].

Наследственность по ИБС считалась отягощенной в случае, если у родственников 1 степени родства имелись перенесенные инфаркты, инсульты, были случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в

возрасте моложе 55 лет для мужчин, и 65 лет для женщин, либо при наличии в семье более 1 родственника с ИБС, особенно женского пола.

Согласно дизайну исследования больных стенокардией напряжения I-II ФК разделили на две группы. Первую группу составили больные стенокардией напряжения I-II ФК, вторую группу – больные стенокардией напряжения I-II ФК в сочетании с перенесенным ИМ (давность ИМ 6 мес. и более).

В первую группу вошли 36 пациентов, из них 17 мужчин (47%) и 19 женщин (53%). Возраст пациентов первой группы находился в пределах от 45 до 67 лет и, в среднем, составил $58,3 \pm 5,7$ лет.

Во вторую группу вошли 26 человек, из них 14 мужчин (54%) и 12 женщин (46%). Возраст больных второй группы находился в пределах от 49 до 73 лет и, в среднем, составил $61,0 \pm 5,8$ лет.

Распределение больных первой и второй группы по возрасту и полу представлено в таблице 4.

Таблица 4.

Распределение больных первой и второй группы по возрасту и полу

Возраст	Группа	Мужчины, абс. (%)	Женщины, абс. (%)
45-60	1	14 (39)	10 (27)
	2	7 (19)	6 (23)
Старше 61 года	1	3 (8)	9 (25)
	2	7 (27)	6 (23)
		p=0,097	p=0,722
		p=0,048	p=0,856

Мужчин в возрасте старше 61 года в первой группе достоверно меньше, чем во второй ($p=0,048$). Выявлено преобладание мужчин в возрасте 45-60 лет в обеих группах, в возрасте старше 61 года – преобладание женщин в первой группе и мужчин – во второй группе.

Стенокардия напряжения I ФК в первой группе выявлена у 15 больных (42%), во второй – 9 больных (35%) ($p=0,579$). Стенокардия напряжения II ФК в первой группе выявлена у 21 пациента (58%), во второй – 17 (65%) пациентов ($p=0,579$) (таблица 5). Длительность заболевания в первой группе

составила $6,1 \pm 2,2$ лет, во второй – $8,5 \pm 3,0$ лет ($p=0,001$). Известная давность перенесенного ИМ во второй группе составила $8,7 \pm 2,8$ лет.

Таблица 5.

Распределение больных первой и второй группы согласно функциональному классу стенокардии

Функциональный класс	1 группа	2 группа	p
	n=36	n=26	
	абс. (%)	абс. (%)	
I	15 (42)	9 (35)	$p=0,579$
II	21 (58)	17 (65)	$p=0,579$

Между группами статистически значимых различий по распределению ФК стенокардии не обнаружено ($p=0,579$).

В первой группе отягощенная наследственность по ИБС выявлена у 21 пациента (58%), во второй – 14 пациентов (54%) ($p=0,755$). Отягощенной наследственности по ИБС в первой группе не обнаружено у 15 пациентов (42%), во второй группе – 12 больных (46%) ($p=0,755$).

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась АГ, в первой группе у 27 пациентов (75%), во второй группе – 25 пациентов (81%) ($p=0,578$).

У 10 больных (40%), имеющих перенесенный ИМ в анамнезе, на ЭКГ обнаружен патологический зубец Q.

В группе больных стенокардией напряжения I-II ФК неполная блокада левой ножки пучка Гиса обнаружена у 5 пациентов (13%), неполная блокада правой ножки пучка Гиса – 3 пациентов (8%), предсердные экстрасистолы выявлены у 2 пациентов (5,5%).

В группе больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ неполная блокада левой ножки пучка Гиса выявлена у 8 пациентов (31%), неполная блокада правой ножки пучка Гиса – 4 пациентов (15%), атриовентрикулярная блокада I степени – 1 пациента (4%), желудочковые экстрасистолы – 3 пациентов (11,5%).

Проведенный СМ ЭКГ выявил, что депрессия сегмента ST при физической нагрузке наблюдалась у 19 пациентов (53%) в первой группе и 22 пациентов (85%) во второй группе наблюдения. Анализ нарушений ритма показал, что в первой группе редкие наджелудочковые экстрасистолы имелись у 4 пациентов (11%), желудочковые экстрасистолы – 3 пациентов (8%); во второй группе наджелудочковые экстрасистолы наблюдались у 7 пациентов (27%), желудочковые экстрасистолы – 9 пациентов (35%).

2.3 Статистическая обработка

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью статистического пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее значение \pm стандартное отклонение). Количественные признаки, не имеющие нормального закона распределения, представлены в виде $Me [LQ;UQ]$ (медиана, нижний и верхний квартили). Для качественных признаков подсчитаны абсолютная частота проявления признака и частота проявления в процентах. Характер распределения признака анализировали с применением критерия Шапиро – Уилка. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили непараметрическим методом Манна-Уитни, качественному признаку – с применением точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Оценку корреляционной связи количественных признаков проводили с использованием ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. За уровень достоверности нулевых гипотез при оценке корреляционной связи взят уровень $p < 0,05$.

Расчет эффективности диагностических тестов проводился по следующим формулам:

➤ диагностическая чувствительность (Se) – доля больных, у которых выявлялся симптом, $a/(a+c)$ в %

➤ диагностическая специфичность (Sp) – частота отсутствия симптома у здоровых людей, $d/(d+b)$ в %

➤ диагностическая точность (ДТ) = $(a+d)/(a+d+c+b)$ в %;

где, a – это количество истинно”+” результатов, b – это количество ложно”+” результатов, c – ‘это количество ложно”–“ результатов, d – это количество истинно “–“ результатов исследования.

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; 2 блок – практически здоровых лиц, имеющих традиционные факторы риска, и больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ; 3 блок – пациентов со стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ и без перенесенного ИМ.

Модели строили методом пошаговой проверки каждого показателя. В окончательную модель включали показатели, имеющие наибольшую диагностическую эффективность. Так как референтная оценка носила альтернативный характер, а изучаемые тесты давали количественный результат, использовался такой параметр, как точка разделения. Точка разделения – величина оптимального сочетания чувствительности и специфичности метода. Превышение этой величины считалось достаточным основанием для качественной оценки [94].

ГЛАВА III

ТРАДИЦИОННЫЕ, СЫВОРОТОЧНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ I-II ФК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

3.1 Изучение распространенности традиционных факторов риска у больных стенокардией напряжения I-II ФК в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного инфаркта миокарда

В ходе исследования был проведен анализ распространенности традиционных факторов риска в группах больных стенокардией напряжения, различающихся по факту перенесенного ИМ. Традиционные факторы риска подразделяются на немодифицируемые и корригируемые. Немодифицируемые факторы составляли возраст старше 60 лет у мужчин или старше 65 лет у женщин, мужской пол, отягощенная наследственность. В первой группе (не имевших перенесенный ИМ в анамнезе) в возрасте старше 60 лет было выявлено 6 мужчин (17%), во второй группе (с перенесенным ИМ) – 9 мужчин (35%) ($p=0,094$). Среди пациентов первой группы в возрасте старше 65 лет было выявлено 5 женщин (14%), во второй группе – 6 женщин (24%) ($p=0,109$). Лиц мужского пола в первой группе было 17 человек (47%), во второй – 14 человек (54%) ($p=0,588$). Отягощенная наследственность по ИБС в первой группе выявлена у 21 пациента (58%), во второй – 14 пациентов (54%) ($p=0,755$).

Из модифицируемых факторов риска оценивались наличие повышенного АД, курение табачных изделий, избыточная масса тела/ожирение и гипер-/дислипидемия. АГ в первой группе выявлена у 27 пациентов (75%), во второй группе – 25 пациентов (81%) ($p=0,578$). Курение в первой группе выявлено у 12 пациентов (33%), среди них 1 женщина и 11 мужчин, во второй – 12 пациентов (46%), среди которых все мужчины

($p=0,182$). ИКЧ в первой группе составил $12,3\pm 2,9$ пачка-лет, во второй – $11,7\pm 7,7$ пачка-лет ($p=0,643$). Средняя величина ИМТ в первой группе составила $29,0\pm 4,3$ кг/м², во второй – $28,3\pm 3,6$ кг/м² ($p=0,501$). Избыточная масса тела в первой группе выявлена у 15 больных (42%), во второй – 10 больных (38,5%) ($p=0,782$), ожирение 1 степени в первой группе – 10 больных (28%), во второй – 10 больных (38,5%) ($p=0,386$). Ожирение 2 степени в первой группе выявлено у 3 больных (8%), ожирение 3 степени – 1 больного (3%). Во второй группе пациентов с ожирением 2 и 3 степени не было. Нормальная масса тела в первой группе выявлена у 7 пациентов (19%), во второй – 6 пациентов (23%) ($p=0,702$) (рисунок 3).

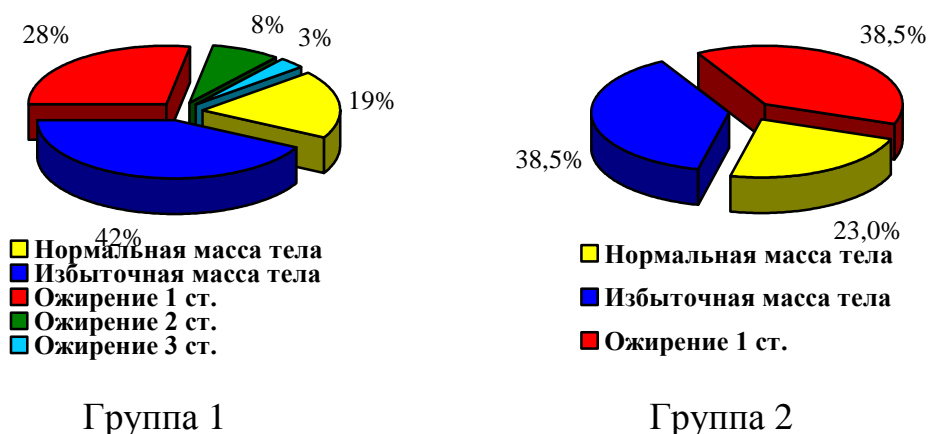


Рис. 3. Распределение массы тела у больных первой и второй групп

Для полной характеристики факторов риска изучили концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, ТГ в сыворотке крови.

Данные липидного спектра в первой и второй группе и в группе контроля приведены в таблице 6.

При анализе липидограммы выявлено статистически значимое увеличение концентраций ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ в первой и второй группах по сравнению с группой практически здоровых лиц. В обеих группах концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ в сыворотке крови

превышали предельно допустимые значения для данной категории больных. Концентрация ХС ЛПВП находилась в пределах нормальных значений в первой и второй группе. ИА не превышал нормальные значения в обеих группах. Статистически значимых различий по показателям липидного спектра между первой и второй группой не выявлено. Распространенность дислипидемии IIa, IIb и IV типа (по Д. Фредриксону) в первой и второй группе также статистически значимо была выше, чем в группе контроля, тогда как между группами значимых различий не было ($p=0,395$, $p=0,395$ и $p=0,118$ соответственно).

Таблица 6.

**Показатели липидного спектра
в общей группе и у пациентов первой и второй групп и группы контроля**

Показатель	Группа контроля (n=25)	1 группа (n=36)	2 группа (n=26)	P ₁₋₂ группа
ОХС, ммоль/л	4,3±0,5	5,7±0,9*	5,9±1,1**	p=0,434
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,4	1,5±0,4	1,4±0,3	p=0,287
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,5±0,7	3,4±0,9*	3,6±0,9**	p=0,171
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,6±0,2	0,8±0,4*	0,9±0,3**	p=0,287
ТГ, ммоль/л	1,3±0,5	1,8±0,8*	2,1±0,8**	p=0,335
ИА	1,9±0,8	3,1±1,1*	3,3±1,1**	p=0,268
Дислипидемия IIa, абс. (%)	1 (4)	19 (53)*	10 (38)**	p=0,395
Дислипидемия IIb, абс. (%)	1 (4)	13 (36)*	14 (54)**	p=0,395
Дислипидемия IV, абс. (%)	1 (4)	4 (11)*	2 (8)**	p=0,118

Примечание: в таблице приведены средние значения ± стандартное отклонение,

* - различия между первой группой и группой контроля ($p<0,05$), критерий Манна-Уитни

** - различия между второй группой и группой контроля ($p<0,05$), критерий Манна-Уитни

Распространенность традиционных факторов риска у больных первой и второй группы представлена в таблице 7.

В первой группе 1 фактор риска был выявлен у 3 пациентов (8%), 2 фактора риска – 3 пациентов (8%), 3 фактора риска – 14 пациентов (39%), 4 фактора риска – 11 больных (31%), 5 факторов риска – 4 больных (11%), 6

факторов риска – 1 пациента (3%). Во второй группе 1 фактор риска обнаружен у 1 пациента (4%), 2 фактора риска – 3 пациентов (11,5%), 3 фактора риска – 11 больных (42,5%), 4 фактора риска – 5 больных (19%), 5 факторов риска – 3 пациентов (11,5%), 6 факторов риска выявлено у 3 пациентов (11,5%).

Таблица 7.

Распространенность традиционных факторов риска у больных двух основных групп, абс. (%)

Показатель	1 группа (n=36)	2 группа (n=26)	p
Возраст, лет	58,3±5,7	61,0±5,8	p=0,072
Пол, п: м/ж	17/19 (47/53)	14/12 (54/46)	p*=0,700
Отягощенная наследственность, п	21 (58)	14 (54)	p*=0,755
АГ, п	27 (75)	21 (81)	p*=0,578
Курящие, п	12 (33)	8 (31)	p*=0,868
ИКЧ, пачка-лет	12,3±2,9	11,7±7,7	p=0,643
ИМТ, кг/м ² (M±δ)	29,0±4,3	28,3±3,6	p=0,501
Нормальная масса тела, п	7 (19)	6 (23)	p*=0,702
Избыточная масса тела, п	15 (42)	10 (38,5)	p*=0,782
Ожирение 1 ст., п	10 (28)	10 (38,5)	p*=0,386
Ожирение 2 ст., п	3 (8)	–	–
Ожирение 3 ст., п	1 (3)	–	–
Дислипидемия, п	36 (100)	26 (100)	p*=1,000

Примечание: p – критерий Манна-Уитни, p* - точный критерий Фишера

Таким образом, в ходе изучения традиционных факторов риска у больных стенокардией напряжения в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного ИМ статистически значимого отличия между группами по возрасту, полу, отягощенной наследственности, артериальной гипертензии, курению, индексу массы тела, показателям липидного спектра крови не выявлено. Обращает внимание, что возрастной фактор риска (мужчины старше 60 лет и женщины старше 65 лет) более выражен в группе стенокардии напряжения в сочетании с перенесенным ИМ. Доля таких пациентов среди больных первой группы составила 31%, во второй группе –

54%. Половина пациентов второй группы является курильщиками, тогда как в первой группе курят только треть больных. Курение преимущественно распространено среди мужчин. В обеих группах преобладают больные с избыточной массой тела и ожирением 1 степени. В обеих группах наблюдается гиперхолестеринемия и дислипидемия. Больные с сахарным диабетом в исследование не включались. Выявлено 2 пациента с НТГ (1 в первой группе, 1 во второй группе).

3.2 Оценка результатов модифицированного теста шестиминутной ходьбы у больных стенокардией напряжения I-II ФК в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного инфаркта миокарда

При оценке выраженности симптомов ХСН с помощью ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) между группами выявлены статистически значимые различия по тяжести ХСН. Во второй группе наблюдения (с перенесенным ИМ) средний балл по ШОКС оказался выше, чем в первой группе (без ИМ) и составил $1,8 \pm 0,8$ и $1,4 \pm 0,6$ соответственно ($p=0,042$).

Расстояние, пройденное во время ТШХ, в первой группе составило $483,4 \pm 47,6$ м, во второй – $450,0 \pm 50,3$ м ($p=0,001$). Из них расстояние, пройденное больными ХСН I ФК в первой группе составило $498,0 \pm 35,4$ м, во второй – $487,4 \pm 26,0$ м ($p=0,360$), больными ХСН II ФК в первой группе – $412,8 \pm 33,2$ м, во второй – $404,5 \pm 9,9$ м ($p=0,453$) (рисунок 4).

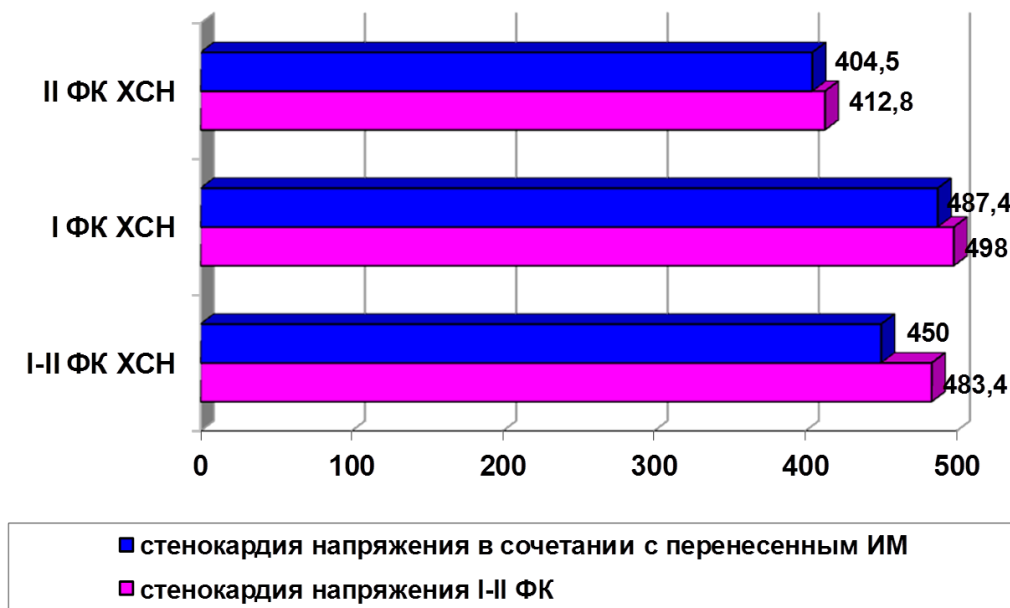


Рис. 4. Расстояние, пройденное во время ТШХ в зависимости от ФК ХСН

ФК недостаточности кровообращения определяли по классификации NYHA с применением модифицированного ТШХ (методика выполнения описана в главе «Материал и методы исследования»).

Между группами выявлено статистически значимое различие по распределению ФК ХСН: I ФК ХСН в первой группе диагностирован у 26 больных (72%), во второй группе – 12 пациентов (46%) ($p=0,034$). II ФК ХСН в первой группе диагностирован у 10 обследуемых (28%), во второй группе – 14 больных (54%) ($p=0,034$) (рисунок 5).

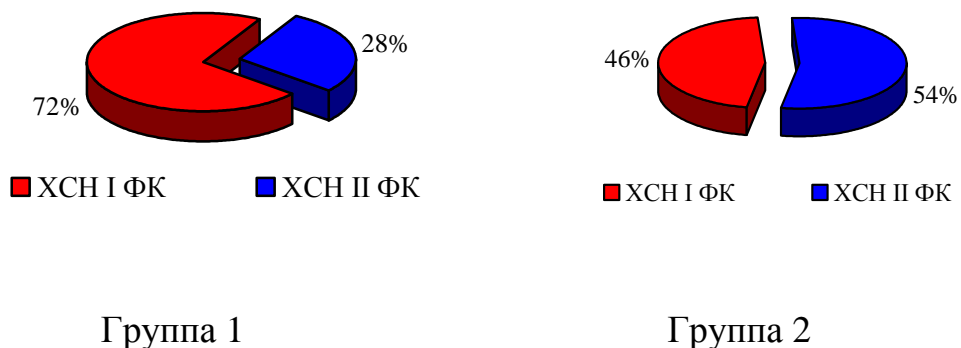


Рис. 5. Распределение ХСН в первой и второй группах

Согласно первому варианту модификации ТШХ, у больных осуществляли непрерывный мониторинг ЧСС.

ЧСС измеряли перед началом теста, непосредственно во время теста и сразу после окончания ТШХ. ЧСС перед ТШХ в первой группе составила $73,2 \pm 6,3$ уд/мин, во второй – $72,6 \pm 6,0$ уд/мин ($p=0,707$). ЧСС после завершения ТШХ в первой группе составила $100,7 \pm 9,7$ уд/мин, во второй – $98,0 \pm 10,4$ уд/мин ($p=0,298$). Средняя ЧСС в первой группе равнялась $97,7 \pm 8,7$ уд/мин, во второй – $96,6 \pm 9,7$ уд/мин ($p=0,641$).

ЧСС перед ТШХ у пациентов с ХСН I ФК в первой группе составила $72,8 \pm 6,0$ уд/мин, во второй – $70,3 \pm 5,5$ уд/мин ($p=0,215$). ЧСС после ТШХ у пациентов с ХСН I ФК в первой группе составила $101,4 \pm 10,0$ уд/мин, во второй – $97,4 \pm 8,7$ уд/мин ($p=0,106$). Средняя ЧСС у пациентов с ХСН I ФК в первой группе равнялась $98,2 \pm 9,0$ уд/мин, во второй – $96,2 \pm 8,1$ уд/мин ($p=0,504$).

ЧСС перед ТШХ у пациентов с ХСН II ФК в первой группе составила $73,3 \pm 6,9$ уд/мин, во второй – $73,1 \pm 5,0$ ($p=0,948$). ЧСС после ТШХ у пациентов с ХСН II ФК в первой группе составила $97,4 \pm 8,9$ уд/мин, во второй – $99,4 \pm 12,1$ уд/мин ($p=0,764$). Средняя ЧСС у пациентов с ХСН II ФК в первой группе равнялась $93,8 \pm 6,5$ уд/мин, во второй – $97,7 \pm 11,2$ уд/мин ($p=0,529$). Статистически значимых различий между группами в зависимости от ФК ХСН не обнаружено (таблица 8).

Таблица 8.

Результаты теста шестиминутной ходьбы в зависимости от ФК ХСН

Частота сердечных сокращений	ФК ХСН	1 группа (стенокардия напряжения I–II ФК)	2 группа (стенокардия напряжения I–II ФК +ПИКС)	p
		n=36	n=26	
ЧСС перед ТШХ, уд/мин	I-II	73,2±6,3	72,6±6,0	p=0,707
	I	72,8±6,0	70,3±5,5	p=0,215
	II	73,3±6,9	73,1±5,0	p=0,948
ЧСС после ТШХ, уд/мин	I-II	100,7±9,7	98,0±10,4	p=0,298
	I	101,4±10,0	97,4±8,7	p=0,106
	II	97,4±8,9	99,4±12,1	p=0,764
ЧСС средняя, уд/мин	I-II	97,7±8,7	96,6±9,7	p=0,641
	I	98,2±9,0	96,6±9,7	p=0,641
	II	93,8±6,5	97,7±11,2	p=0,529

Поскольку ЧСС, определяемая во время ТШХ, отражает динамику ЧСС только при физической нагрузке, нами также была оценена среднедневная, средненочная и среднесуточная ЧСС, зафиксированная во время проведения СМ ЭКГ (таблица 9).

Последние научные исследования показали, что пациенты с ЧСС менее 70 ударов в минуту относятся к категории низкого риска повторных госпитализаций, пациенты с ЧСС более 70 ударов в минуту – к категории высокого риска повторных госпитализаций [128,155]. Собственные результаты исследования продемонстрировали, что ЧСС равная и/или менее 70 ударов в минуту в первой группе выявлена у 16 пациентов (44%), во второй группе – 10 пациентов (38%), (p=0,637). ЧСС более 70 ударов в минуту в первой группе обнаружена у 20 пациентов (56%), во второй группе – 16 пациентов (62%), (p=0,752).

Таблица 9.

Показатели ЧСС по данным СМ ЭКГ в зависимости от ФК ХСН

Частота сердечных сокращений	ФК ХСН	1 группа	2 группа	p
		n=36	n=26	
ЧСС среднедневная, уд/мин	I-II	84,4±9,1	80,3±9,2	p=0,088
	I	81,4±9,0	80,9±8,5	p=0,868
	II	90,8±4,6*	79,8±10,2	p=0,055
ЧСС средненочная, уд/мин	I-II	59,3±6,8	63,0±9,2	p=0,073
	I	58,6±6,8	60,5±7,0	p=0,417
	II	64,8±2,5*	65,2±10,6	p=0,942
ЧСС среднесуточная, уд/мин	I-II	73,4±7,9	76,2±9,4	p=0,208
	I	72,5±7,8	77,4±11,1	p=0,106
	II	80,5±4,2*	75,1±7,9	p=0,213

* - достоверные различия между пациентами с ХСН I и II ФК.

Установлено статистически значимое увеличение среднедневной, средненочной и среднесуточной ЧСС у больных с ХСН II ФК по отношению к больным с ХСН I ФК в первой группе наблюдения (p=0,047, p=0,034, p=0,039 соответственно), что соответствует общепринятым представлениям о реакции ЧСС в ответ на снижение сократительной способности миокарда [23]. Тем не менее, во второй группе, среди больных, перенесших ИМ, такой зависимости не выявлено. В обеих изучаемых группах наблюдения практически половина пациентов имели увеличение среднесуточной ЧСС более 70 ударов в минуту (рисунок 6,7).

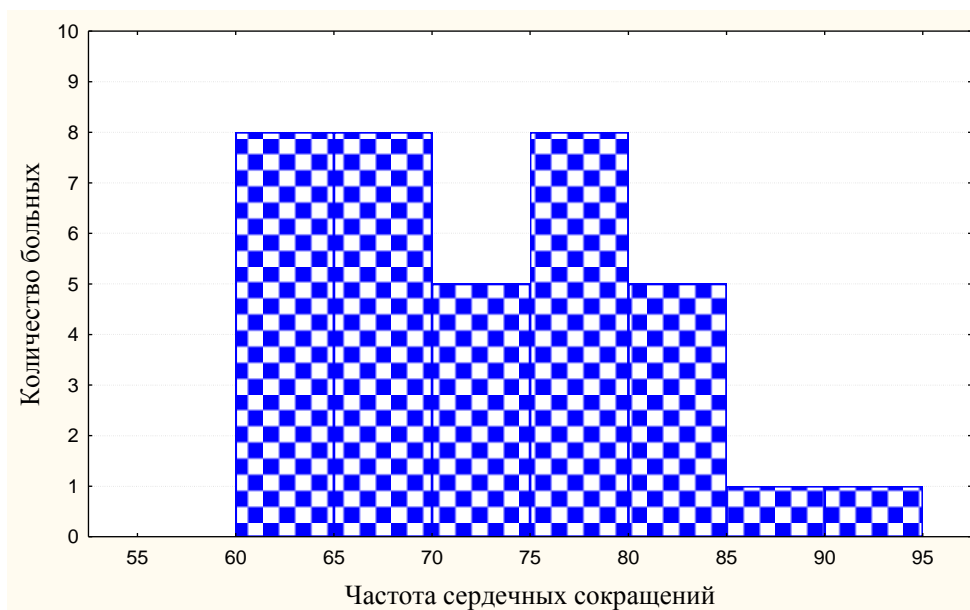


Рис. 6. Распределение ЧСС в первой группе (стенокардия напряжения I-II ФК)

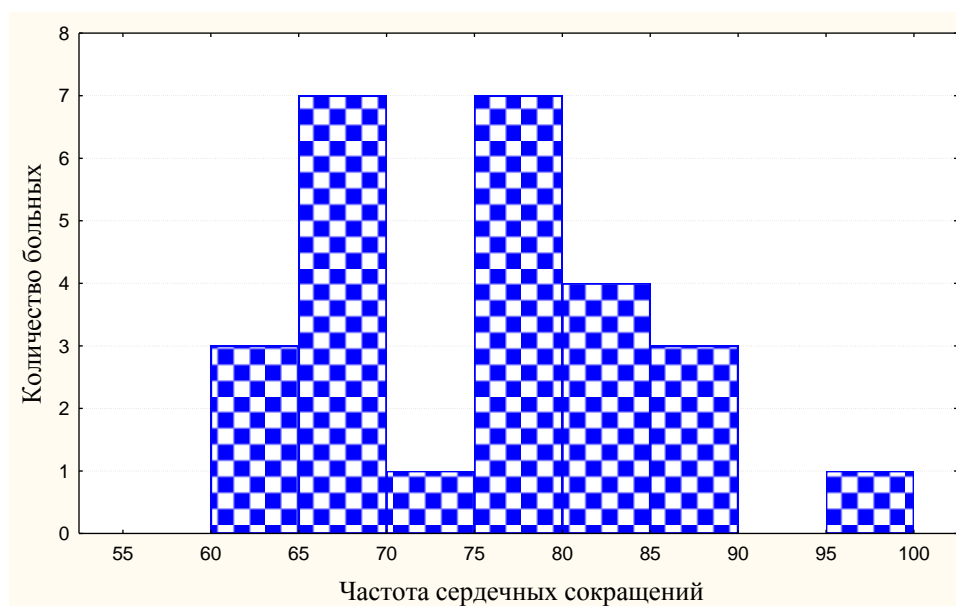


Рис. 7. Распределение ЧСС во второй группе (стенокардия напряжения с перенесенным ИМ)

По показателям ЧСС основные группы наблюдения не различались, кроме пациентов в первой группе (без перенесенного ИМ), где ЧСС у больных с ХСН II ФК оказалась выше, чем у больных с ХСН I ФК. Возможно, это обстоятельство обусловлено комплаенсом пациентов.

Изучение применения β -АБ в обеих группах не выявило статистически значимых различий. В первой группе β -АБ принимали 17 пациентов (47%), во второй группе – 15 пациентов (58%), $p=0,263$. В группе без перенесенного ИМ β -АБ не принимали 19 пациентов (53%), в группе с перенесенным ИМ – 11 пациентов (42%), $p=0,247$. У больных с перенесенным ИМ ЧСС оказалось ниже, чем у больных без ИМ. Согласно полученным результатам, у пациентов без ИМ в анамнезе на ЧСС оказывает влияние ФК ХСН, у пациентов с перенесенным ИМ такой закономерности не выявлено.

Согласно второй модификации ТШХ, у пациентов осуществляли мониторинг SpO_2 . До выполнения пробы пациенты чувствовали себя удовлетворительно и активных жалоб не предъявляли. В процессе выполнения ТШХ в первой группе наблюдения появились жалобы на дискомфорт за грудиной у 4 пациентов (11%), во второй группе – 9 больных (35%); одышку в первой группе – 3 пациентов (8%), во второй группе – 6 больных (23%); учащенное сердцебиение в первой группе – 7 испытуемых (19%), во второй – 10 пациентов (38%), общая слабость в первой группе – 1 пациента (3%), во второй – 4 пациентов (15%). Во второй группе больных (с перенесенным ИМ) жалобы на чувство дискомфорта за грудиной статистически значимо наблюдались чаще, чем у пациентов первой группы (без перенесенного ИМ) ($p=0,025$).

SpO_2 измеряли перед началом теста, непосредственно во время теста и сразу после окончания ТШХ. SpO_2 перед ТШХ в первой группе равнялась $96,9 \pm 0,6\%$, во второй – $96,8 \pm 0,7\%$ ($p=0,548$). SpO_2 после завершения ТШХ в первой группе равнялась $95,8 \pm 1,2\%$, во второй – $95,1 \pm 1,3\%$ ($p=0,032$). Среднее значение SpO_2 в первой группе составило $96,3 \pm 0,7\%$, во второй – $96,0 \pm 1,0\%$ ($p=0,169$).

SpO_2 перед ТШХ у пациентов с ХСН I ФК в первой группе составила $97,1 \pm 0,8\%$, во второй группе – $96,8 \pm 0,6\%$ ($p=0,096$). SpO_2 после завершения ТШХ у пациентов с ХСН I ФК в первой группе составила $95,7 \pm 1,1\%$, во

второй – $95,5 \pm 1,0\%$ ($p=0,585$). Средняя величина SpO_2 у пациентов с ХСН I ФК в первой группе равнялась $96,2 \pm 0,7\%$, во второй группе – $96,2 \pm 1,0\%$ ($p=1,000$).

SpO_2 перед ТШХ у пациентов с ХСН II ФК в первой группе составила $96,9 \pm 0,6\%$, во второй – $96,5 \pm 0,5\%$ ($p=0,193$). SpO_2 после завершения ТШХ в первой группе составила $95,9 \pm 1,2\%$, во второй – $95,1 \pm 1,3\%$ ($p=0,287$). Среднее значение SpO_2 у пациентов с ХСН II ФК в первой группе составило $96,4 \pm 0,7\%$, во второй – $96,2 \pm 0,9\%$ ($p=0,026$) (таблица 10).

В группе без перенесенного ИМ снижение SpO_2 после ТШХ наблюдалось у 27 пациентов (75%) и составило $-1,00[-2,00;-0,50]\%$, с максимальным снижением до 3%. В группе с перенесенным ИМ снижение SpO_2 после ТШХ наблюдалось у 15 пациентов (56%) и составило $-2,00[-3,00;0,00]\%$, с максимальным снижением до 4% ($p=0,239$).

Таблица 10.

**Результаты теста шестиминутной ходьбы
в зависимости от ФК ХСН в первой и второй группах**

Сатурация кислорода	ФК ХСН	1 группа (стенокардия напряжения I-II ФК)	2 группа (стенокардия напряжения I-II ФК+ ПИКС)	p
		n=36	n=26	
SpO_2 перед ТШХ, %	I-II	$96,9 \pm 0,6$	$96,8 \pm 0,7$	$p=0,548$
	I	$97,1 \pm 0,8$	$96,8 \pm 0,6$	$p=0,096$
	II	$96,9 \pm 0,6$	$96,5 \pm 0,5$	$p=0,193$
SpO_2 после ТШХ, %	I-II	$95,8 \pm 1,2$	$95,1 \pm 1,3$	$p=0,032$
	I	$95,7 \pm 1,1$	$95,5 \pm 1,0$	$p=0,585$
	II	$95,9 \pm 1,2$	$95,1 \pm 1,3$	$p=0,287$
SpO_2 средняя, %	I-II	$96,3 \pm 0,7$	$96,0 \pm 1,0$	$p=0,169$
	I	$96,2 \pm 0,7$	$96,2 \pm 1,0$	$p=1,000$
	II	$96,4 \pm 0,7$	$96,2 \pm 0,9$	$p=0,026$

Применение методики обследования больных, совмещающей определение ЧСС и SpO_2 в тканях при выполнении ТШХ, позволило выполнить корреляционный анализ для изучения взаимосвязей между

дистанцией, ЧСС и SpO₂ у больных ИБС.

При проведении корреляционного анализа в общей группе больных ИБС (стенокардия напряжения I-II ФК) выявлена статистически значимая обратная взаимосвязь между ЧСС после ТШХ и SpO₂ после ТШХ ($r=-0,30$; $p=0,019$). У больных с признаками ХСН II ФК выявлена более сильная обратная взаимосвязь между ЧСС после ТШХ и SpO₂ после ТШХ ($r=-0,56$; $p=0,015$).

В первой группе наблюдения больных стенокардией напряжения I-II ФК также обнаружена обратная взаимосвязь между SpO₂ перед ТШХ и ЧСС после ТШХ ($r=-0,43$; $p=0,009$). Во второй группе наблюдения больных стенокардией напряжения I-II с перенесенным ИМ выявлена обратная взаимосвязь между ЧСС после ТШХ и SpO₂ после ТШХ ($r=-0,50$; $p=0,008$).

Таким образом, в результате выполнения традиционного и двух вариантов модифицированного ТШХ продемонстрирована эффективность оценки не только расстояния, пройденного больным, но мониторинга ЧСС и SpO₂ в процессе выполнения теста. Установлено, что большинство обследованных больных обеих групп имели увеличение исходной ЧСС, значительный прирост показателя в период выполнения теста, сопровождающееся снижением SpO₂ и сокращением пройденной дистанции. Различия между первой и второй группами наблюдения заключались в преобладании больных с ХСН II ФК во второй группе наблюдения. Указанные пациенты имели соответствующее уменьшение пройденной дистанции по сравнению с пациентами первой группы. Установлено выраженное влияние приема β -АБ на ЧСС. Небольшие различия по ЧСС между пациентами первой и второй группы объясняются более высокой частотой применения β -АБ в группе больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ.

3.3 Изучение сывороточных кардиомаркеров у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от традиционных факторов риска

Изучено содержание СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , а также Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови в общей группе больных ИБС и в группе практически здоровых лиц.

Выявлено, что в группе больных ИБС концентрации СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови статистически значимо выше, чем в группе контроля. Данные по содержанию сывороточных кардиомаркеров у больных ИБС и здоровых лиц представлены в таблице 11.

Таблица 11.

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 медианы и 25-го и 75-го перцентилей Me [LQ; UQ].

Нами изучено содержание маркеров воспаления и других кардиомаркеров в сыворотке крови у больных первой и второй групп в зависимости от тяжести стенокардии. Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных первой и второй групп в зависимости от тяжести стенокардии

представлены в таблице 12.

Таблица 12.

**Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α ,
ИФН– γ , Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови
у больных первой и второй групп в зависимости от тяжести стенокардии**

Показатель		Стенокардия напряжения I ФК	р	Стенокардия напряжения II ФК	р
СРБ, мг/л	1	3,15[1,96;4,37]	p=0,456	3,20[2,80;5,98]	p=0,471
	2	4,17[2,91;5,91]		4,48[2,74;6,99]	
БСЖК, нг/мл	1	0,72[0,04;0,98]	p=0,040	0,92[0,54;1,20]	p=0,644
	2	0,99[0,93;1,10]		1,03[0,64;1,11]	
ИЛ–6, пг/мл	1	4,41[1,22;6,12]	p=0,170	4,45[3,18;6,12]	p=0,370
	2	5,06[3,99;7,37]		4,96[3,92;11,14]	
ИЛ–8, пг/мл	1	13,72[10,10;34,80]	p=0,492	19,64[8,68;30,49]	p=0,547
	2	26,41[12,37;35,87]		24,87[7,73;30,87]	
ФНО– α , пг/мл	1	1,00[0,00;4,95]	p=0,654	0,35[0,00;7,20]	p=0,628
	2	0,50[0,00;6,34]		2,75[0,00;4,77]	
ИФН– γ , пг/мл	1	2,64[0,97;4,52]	p=0,179	4,5[0,98;9,48]	p=0,871
	2	4,92[3,16;7,59]		4,03[1,32;8,56]	
Лп (а), мг/дл	1	23,74[15,64;33,47]	p=0,009	25,00[19,28;33,20]	p=0,103
	2	39,70[32,04;50,66]		39,38[23,56;49,18]	
Nt–proBNP, пг/мл	1	219,84 [131,60;353,21]	p=0,788	221,50 [159,89;290,12]	p=0,045
	2	244,50 [187,37;347,95]		356,70 [220,90;476,38]	
Фактор VII, нг/мл	1	86,70 [71,50;105,40]	p=0,387	104,00 [89,00;129,80]	p=0,953
	2	96,10 [85,26;152,63]		108,30 [79,40;146,88]	
фВ, МЕ/мл	1	0,87[0,59;1,35]	p=0,003	1,01[0,83;1,38]	p=0,080
	2	2,19[1,67;2,77]		1,44[0,89;2,66]	

Выявлены статистически значимые различия по содержанию БСЖК, Лп(а), Nt–proBNP и фВ между группами у пациентов с разными ФК стенокардии напряжения. Концентрация БСЖК, Лп(а) и фВ у больных со стенокардией напряжения I ФК во второй группе (с перенесенным ИМ) оказалась статистически значимо выше, чем в первой группе (без перенесенного ИМ) (p=0,040, p=0,009 и p=0,003 соответственно).

Концентрация Nt-proBNP у больных со стенокардией II ФК во второй группе оказалась статистически значимо выше, чем в первой группе ($p=0,045$).

При изучении содержания маркеров воспаления и других кардиомаркеров в зависимости от тяжести стенокардии в пределах одной группы статистически значимых различий в обеих группах не обнаружено.

Изучено содержание сывороточных кардиомаркеров у больных первой и второй групп в зависимости от функционального класса ХСН. Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных первой и второй групп в зависимости от ФК ХСН представлены в таблице 13.

Выявлены статистически значимые различия по содержанию Лп(а) и фВ между группами у пациентов с разными функциональными классами ХСН. Содержание Лп(а) и фВ у больных с ХСН I ФК с перенесенным ИМ оказалось достоверно выше, чем в группе больных стенокардией напряжения без перенесенного ИМ ($p=0,037$ и $p=0,004$ соответственно). Концентрация Лп(а) в группе больных с ХСН II ФК с перенесенным ИМ оказалась статистически значимо выше, чем в группе больных без ИМ ($p=0,033$).

При изучении содержания маркеров воспаления и других кардиомаркеров в зависимости от ФК ХСН в пределах одной группы в первой группе содержание БСЖК у больных с ХСН II ФК оказалось статистически значимо выше, чем у больных с ХСН I ФК ($p=0,038$).

Таблица 13.

**Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИФН– γ ,
Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови
у больных первой и второй групп в зависимости от ФК ХСН**

Показатель		ХСН I ФК	p	ХСН II ФК	p
СРБ, мг/л	1	3,65[2,14;5,29]	p=0,926	2,84[2,37;3,03]	p=0,061
	2	3,29[2,91;5,91]		5,56[3,55;6,99]	
БСЖК, нг/мл	1	0,72[0,12;1,00]♦	p=0,203	1,10[1,00;1,26]♦	p=0,395
	2	0,96[0,59;1,10]		1,06[0,90;1,10]	
ИЛ–6, пг/мл	1	4,18[2,19;6,06]	p=0,129	6,49[4,79;8,31]	p=0,524
	2	6,06[3,43;8,15]		4,87[3,94;11,54]	
ИЛ–8, пг/мл	1	18,11[9,39;30,97]	p=0,812	18,50[17,38;20,51]	p=0,313
	2	13,19[5,20;34,29]		28,27[16,55;34,18]	
ФНО– α , пг/мл	1	1,15[0,00;6,17]	p=0,598	0,00[0,00;2,27]	p=0,079
	2	0,25[0,00;3,33]		4,47[0,20;8,40]	
ИФН– γ , пг/мл	1	3,89[0,98;7,12]	p=0,096	6,66[2,37;12,35]	p=0,395
	2	6,20[3,03;13,50]		3,48[0,90;7,59]	
Лп (а), мг/дл	1	24,42[18,29;36,88]	p=0,037	19,53[17,38;20,51]	p=0,033
	2	39,67[28,46;47,40]		39,09[23,56;53,20]	
Nt–proBNP, пг/мл	1	216,82 [141,06;326,28]	p=0,246	321,44 [207,49;395,73]	p=0,831
	2	243,35 [202,26;431,05]		352,33 [197,90;476,38]	
Фактор VII, нг/мл	1	94,15 [75,35;121,55]	p=0,644	98,5 [69,89;152,20]	p=0,831
	2	93,20 [65,85;237,45]		106,96 [79,40;146,88]	
фВ, МЕ/мл	1	0,90[0,76;1,37]	p=0,004	1,05[0,85;2,14]	p=0,395
	2	1,79[1,44;2,40]		1,77[0,89;2,79]	

Изучено содержание маркеров воспаления и других кардиомаркеров в группе больных стенокардией напряжения I-II ФК и в группе больных стенокардией напряжения I-II ФК в сочетании с перенесенным ИМ в зависимости от факторов риска.

Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИФН– γ , Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных первой и второй группы представлено в таблице 14.

Таблица 14.

Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИФН– γ , Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных первой и второй групп

Показатель	1 группа (стенокардия напряжения I-II ФК)	2 группа (стенокардия напряжения I-II ФК +ПИКС)	p
	n=36	n=26	
СРБ, мг/л	3,17[2,13;4,49]*	4,23[2,74;6,51]	p=0,281
БСЖК, нг/мл	0,87[0,15;1,00]	1,00[0,75;1,10]	p=0,088
ИЛ–6, пг/мл	4,34[2,31;6,12]	5,01[3,92;8,92]	p=0,125
ИЛ–8, пг/мл	18,11[9,39;30,97]	25,63[7,73;34,18]	p=0,436
ФНО– α , пг/мл	0,67[0,00;5,04]	2,73[0,00;6,34]	p=0,416
ИФН– γ , пг/мл	3,98[0,97;7,45]	4,05[2,50;8,56]	p=0,544
Лп (а), мг/дл	21,99[18,28;33,48]	39,51[27,99;50,66]	p=0,003
Nt–proBNP, пг/мл	220,67 [143,40;342,83]	332,15 [197,90;436,20]	p=0,006
Фактор VII, нг/мл	94,15[75,35;121,55]	100,85[79,40;152,63]	p=0,539
фВ, МЕ/мл	0,9[0,78;1,36]	1,79[0,89;2,77]	p=0,001

Выявлено, что в группе больных стенокардией напряжения с перенесенным ИМ концентрация Лп(а), Nt–proBNP и фВ статистически значимо выше, чем в группе без перенесенного ИМ (p=0,003, p=0,006 и p=0,001 соответственно).

Изучено содержание маркеров воспаления и других кардиомаркеров в сыворотке крови у больных первой и второй группы в зависимости от половой принадлежности. Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИФН– γ , Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у мужчин и женщин первой и второй группы представлено в таблице 15.

Выявлено, что концентрация Лп(а) и фВ у мужчин с перенесенным ИМ статистически значимо выше, чем у мужчин без ИМ (p=0,006 и p=0,040 соответственно). Концентрация фВ у женщин с перенесенным ИМ значимо выше, чем у женщин без ИМ в анамнезе (p=0,018).

Изучение содержания сывороточных кардиомаркеров у мужчин и

женщин в пределах одной группы не выявило значимых различий в первой группе. Во второй группе содержание Лп(а) у мужчин оказалось статистически значимо выше, чем у женщин ($p=0,039$).

Таблица 15.

**Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8,
ФНО– α , ИФН– γ , Лп(а), Nt–roBNP, фактора VII и фВ
в сыворотке крови у мужчин и женщин первой и второй групп**

Показатель	П о л	1 группа (стенокардия напряжения I-II ФК)	2 группа (стенокардией напряжения I-II ФК +ПИКС)	p
		n=36	n=26	
СРБ, мг/л	м	3,82[2,17;5,98]	4,91[3,42;6,51]	p=0,404
	ж	3,08[2,10;4,20]	3,43[1,30;6,53]	p=0,807
БСЖК, нг/мл	м	0,63[0,12;1,00]	1,00[0,70;1,12]	p=0,111
	ж	0,94[0,66;1,00]	1,00[0,80;1,10]	p=0,489
ИЛ–6, пг/мл	м	4,45[2,40;5,56]	5,01[3,92;8,92]	p=0,241
	ж	4,41[2,00;6,12]	5,41[3,47;10,05]	p=0,273
ИЛ–8, пг/мл	м	15,87[8,68;30,49]	27,54[14,01;41,50]	p=0,107
	ж	18,55[10,10;33,39]	14,46[5,20;29,87]	p=0,490
ФНО– α , пг/мл	м	2,95[0,00;8,57]	4,04[0,50;5,34]	p=0,873
	ж	0,00[0,00;1,70]	0,10[0,00;6,12]	p=0,612
ИФН– γ , пг/мл	м	4,92[0,97;7,64]	6,20[2,92;8,56]	p=0,385
	ж	3,76[1,86;4,50]	3,47[0,61;7,56]	p=0,967
Лп(а), мг/дл	м	23,84[18,95;33,76]	45,96[32,04;58,60][#]	p=0,006
	ж	21,74[16,62;31,47]	31,66[21,53;41,92][#]	p=0,167
Nt–proBNP, пг/мл	м	219,84 [189,46;303,48]	281,30 [187,37;383,99]	p=0,404
	ж	221,50 [115,92;369,89]	359,43 [238,82;483,53]	p=0,208
Фактор VII, нг/мл	м	91,40 [75,20;112,70]	106,95 [89,00;200,70]	p=0,147
	ж	102,70 [81,40;139,40]	88,13 [44,71;135,05]	p=0,465
фВ, МЕ/мл	м	1,01[0,79;1,24]	1,59[0,89;2,79]	p=0,040
	ж	0,87[0,70;1,61]	1,88[1,20;2,65]	p=0,018

– отмечены статистически значимые различия во второй группе ($p<0,05$), критерий Манна-Уитни.

Изучено содержание сывороточных кардиомаркеров у больных в возрасте от 45 до 60 лет и старше 61 года в первой и второй группе. Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных первой и второй групп в зависимости от возраста представлено в таблице 16.

Выявлено, что в возрастном диапазоне от 45 до 60 лет величина Лп(а) и фВ статистически значимо выше у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ, чем у пациентов без перенесенного ИМ ($p=0,030$ и $p=0,005$ соответственно).

Изучение содержания маркеров воспаления и других кардиомаркеров внутри группы в первой группе не выявило значимых различий между пациентами, входящими в разные возрастные диапазоны. Во второй группе у пациентов в возрасте старше 61 года содержание БСЖК оказалось статистически значимо выше, чем у пациентов более младшего возраста ($p=0,048$) (таблица 16).

Изучено содержание сывороточных кардиомаркеров у больных с отягощенной и без отягощенной наследственности в обеих группах. Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных первой и второй групп в зависимости от семейного анамнеза представлено в таблице 17.

Обнаружено, что концентрация СРБ и Лп(а) у больных с отягощенной наследственностью с перенесенным ИМ статистически значимо выше, чем у больных без ИМ ($p=0,052$ и $p=0,012$ соответственно). Выявлено, что у пациентов, не имеющих отягощенной наследственности, но перенесших ИМ содержание Nt-proBNP и фВ статистически значимо выше, чем у больных без ИМ ($p=0,044$ и $p=0,003$ соответственно).

**Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИФН– γ ,
Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови
у больных первой и второй групп в зависимости от возраста**

Показатель		Возраст, лет	p	Возраст, лет	p
		45–60		61 и старше	
СРБ, мг/л	1	2,86[1,94;4,23]	p=0,331	3,90[2,97;5,18]	p=0,513
	2	3,55[2,91;4,48]		5,83[2,74;6,51]	
БСЖК, нг/мл	1	0,72[0,15;1,00]	p=0,595	0,92[0,32;1,00]	p=0,052
	2	0,90[0,59;1,07][#]		1,10[1,00;1,20][#]	
ИЛ–6, пг/мл	1	4,78[2,96;6,12]	p=0,347	3,72[1,18;6,12]	p=0,141
	2	4,78[2,94;8,92]		5,06[3,99;7,06]	
ИЛ–8, пг/мл	1	19,52 [12,42;34,10]	p=0,644	13,17 [3,55;21,13]	p=0,056
	2	16,55 [5,20;28,87]		28,01 [14,01;34,18]	
ФНО– α , пг/мл	1	1,50[0,00;6,17]	p=0,936	0,00[0,00;2,30]	p=0,141
	2	2,75[0,00;5,50]		1,50[0,00;7,20]	
ИФН– γ , пг/мл	1	3,44[0,89;7,12]	p=0,143	3,98[1,98;9,43]	p=0,446
	2	7,38[2,90;10,67]		3,16[2,50;4,08]	
Лп(а), мг/дл	1	20,86 [16,13;32,34]	p=0,030	23,47 [20,51;41,45]	p=0,072
	2	39,64 [23,56;44,13]		39,38 [28,94;51,00]	
Nt–proBNP, пг/мл	1	207,79 [139,66;296,80]	p=0,119	285,73 [161,18;395,73]	p=0,827
	2	244,50 [217,14;451,40]		347,95 [197,90;383,99]	
Фактор VII, нг/мл	1	91,70 [75,35;109,05]	p=0,886	105,70 [82,25;145,17]	p=1,000
	2	90,30 [70,00;200,70]		108,30 [89,00;146,70]	
фВ, МЕ/мл	1	0,87[0,72;1,17]	p=0,005	1,18[0,87;1,77]	p=0,142
	2	1,73[1,44;2,16]		2,19[0,89;6,50]	

– отмечены статистически значимые различия во второй группе ($p < 0,05$), критерий Манна-Уитни.

Таблица 17.

**Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α ,
ИФН– γ , Лп (а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови
у больных первой и второй групп в зависимости от семейного анамнеза**

Показатель		С отягощенной наследственностью	p	Без отягощенной наследственности	p
СРБ, мг/л	1	3,08[2,17;4,28]	p=0,052	3,70[1,93;9,08]	p=0,625
	2	4,91[3,55;6,91]		3,28[2,12;6,03]	
БСЖК, нг/мл	1	0,90[0,60;1,20]	p=0,291	0,68[0,08;1,00]	p=0,132
	2	1,10[0,80;1,12]		1,00[0,59;1,07]	
ИЛ–6, пг/мл	1	3,94[2,00;6,12]	p=0,372	4,83[2,90;6,12]	p=0,204
	2	4,87[2,62;8,92]		6,09[4,01;10,04]	
ИЛ–8, пг/мл	1	15,87[7,20;21,13]	p=0,419	24,14[10,47;31,45]	p=0,902
	2	20,71[11,25;34,18]		26,74[6,46;33,37]	
ФНО– α , пг/мл	1	1,15[0,00;5,13]	p=0,399	0,50[0,00;4,95]	p=0,903
	2	3,87[0,00;5,50]		1,00[0,00;11,48]	
ИФН– γ , пг/мл	1	4,02[0,80;7,26]	p=0,345	3,94[1,86;10,52]	p=0,922
	2	7,48[0,90;10,19]		3,66[2,54;4,97]	
Лп(а), мг/дл	1	19,77[15,64;33,20]	p=0,012	23,84[18,58;33,76]	p=0,107
	2	40,47[23,56;58,13]		36,80[28,25;46,65]	
Nt–proBNP, пг/мл	1	272,99 [159,89;383,37]	p=0,637	198,64 [131,60;309,89]	p=0,044
	2	296,85 [197,90;436,20]		334,17 [202,25;437,33]	
Фактор VII, нг/мл	1	91,40 [75,20;102,70]	p=0,801	107,40 [89,00;191,00]	p=0,864
	2	83,63 [70,00;197,60]		108,45 [90,65;149,66]	
фВ, МЕ/мл	1	1,12[0,86;1,44]	p=0,069	0,83[0,62;0,93]	p=0,003
	2	1,70[0,89;2,66]		2,05[0,96;5,76]	

Также изучено содержание сывороточных кардиомаркеров внутри первой и второй группы (таблица 18).

В первой группе содержание фВ у больных с отягощенной наследственностью оказалось статистически значимо выше, чем у пациентов без отягощенной наследственности ($p=0,042$). А содержание фактора VII у больных без отягощенной наследственности оказалось статистически значимо выше, чем у пациентов с отягощенной наследственностью ($p=0,041$).

Таблица 18.

**Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α ,
ИФН– γ , Лп (а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови
в первой и второй группах в зависимости от семейного анамнеза**

Показатель		С отягощенной наследственностью	Без отягощенной наследственности	p
СРБ, мг/л	1	3,08[2,17;4,28]	3,70[1,93;9,08]	p=0,531
	2	4,91[3,55;6,91]	3,28[2,12;6,03]	p=0,368
БСЖК, нг/мл	1	0,90[0,60;1,20]	0,68[0,08;1,00]	p=0,466
	2	1,10[0,80;1,12]	1,00[0,59;1,07]	p=0,324
ИЛ–6, пг/мл	1	3,94[2,00;6,12]	4,83[2,90;6,12]	p=0,563
	2	4,87[2,62;8,92]	6,09[4,01;10,04]	p=0,328
ИЛ–8, пг/мл	1	15,87[7,20;21,13]	24,14[10,47;31,45]	p=0,386
	2	20,71[11,25;34,18]	26,74[6,46;33,37]	p=0,979
ФНО– α , пг/мл	1	1,15[0,00;5,13]	0,50[0,00;4,95]	p=0,641
	2	3,87[0,00;5,50]	1,00[0,00;11,48]	p=0,797
ИФН– γ , пг/мл	1	4,02[0,80;7,26]	3,94[1,86;10,52]	p=0,736
	2	7,48[0,90;10,19]	3,66[2,54;4,97]	p=0,440
Лп(а), мг/дл	1	19,77[15,64;33,20]	23,84[18,58;33,76]	p=0,368
	2	40,47[23,56;58,13]	36,80[28,25;46,65]	p=0,328
Nt–proBNP, пг/мл	1	272,99[159,89;383,37]	198,64[131,60;309,89]	p=0,112
	2	296,85[197,90;436,20]	334,17[202,25;437,33]	p=0,836
Фактор VII, нг/мл	1	91,40[75,20;102,70]	107,40[89,00;191,00]	p=0,041
	2	83,63[70,00;197,60]	108,45[90,65;149,66]	p=0,303
фВ, МЕ/мл	1	1,12[0,86;1,44]	0,83[0,62;0,93]	p=0,042
	2	1,70[0,89;2,66]	2,05[0,96;5,76]	p=0,440

Изучено содержание сывороточных кардиомаркеров у больных первой и второй групп в зависимости от сопутствующей АГ. Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИФН– γ , Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных первой и второй групп в зависимости от сопутствующей АГ представлено в таблице 19.

Выявлено, что концентрация Лп(а) и фВ у больных с сопутствующей АГ с перенесенным ИМ в анамнезе статистически значимо выше, чем у больных без ИМ (p=0,003 и p=0,004 соответственно).

При изучении содержания маркеров воспаления и других кардиомаркеров в зависимости от сопутствующей АГ в пределах одной

группы статистически значимых различий в обеих группах не обнаружено.

Таблица 19.

**Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α ,
ИФН– γ , Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови
у больных первой и второй групп в зависимости от сопутствующей АГ**

Показатель		Больные с сопутствующей АГ	р	Больные без сопутствующей АГ	р
СРБ, мг/л	1	3,20[2,56;5,98]	p=0,441	2,17[1,93;4,37]	p=0,257
	2	4,48[2,91;6,15]		3,95[2,74;6,51]	
БСЖК, нг/мл	1	0,92[0,14;1,10]	p=0,103	0,70[0,27;0,98]	p=0,689
	2	1,06[0,90;1,12]		0,80[0,31;0,90]	
ИЛ–6, пг/мл	1	4,45[2,90;6,12]	p=0,454	3,62[2,915;5,50]	p=0,095
	2	4,78[3,92;7,37]		7,37[5,06;8,92]	
ИЛ–8, пг/мл	1	18,55[10,10;33,39]	p=0,460	13,72[7,20;24,87]	p=0,841
	2	26,41[11,25;34,18]		14,01[5,20;28,87]	
ФНО– α , пг/мл	1	0,15[0,00;3,09]	p=0,253	4,95[0,00;7,20]	p=0,946
	2	2,75[0,00;5,50]		2,70[0,00;8,40]	
ИФН– γ , пг/мл	1	4,02[1,37;9,37]	p=0,692	3,76[0,40;6,08]	p=0,460
	2	4,08[2,50;8,56]		3,16[2,58;7,38]	
Лп(а), мг/дл	1	22,19[18,39;33,20]	p=0,003	18,95[15,64;33,76]	p=0,640
	2	41,25[28,51;51,00]		28,94[23,56;39,64]	
Nt–proBNP, пг/мл	1	221,50 [133,84;369,89]	p=0,257	219,84 [201,78;303,48]	p=0,161
	2	320,39 [197,90;425,90]		370,90 [244,50;436,20]	
Фактор VII, нг/мл	1	95,40 [81,40;127,80]	p=0,441	81,50 [71,50;105,30]	p=0,548
	2	105,60 [85,26;152,23]		74,00 [46,43;108,60]	
фВ, МЕ/мл	1	1,01[0,73;1,44]	p=0,004	0,87[0,83;1,16]	p=0,125
	2	1,92[1,04;2,77]		1,67[0,88;1,73]	

Изучено содержание сывороточных кардиомаркеров у больных первой и второй групп в зависимости от статуса курения. Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИФН– γ , Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных первой и второй групп в зависимости от статуса курения представлены в таблице 20.

Выявлено, что содержание Лп(а) и Nt–proBNP у курящих больных с

перенесенным ИМ статистически значимо выше, чем у курящих без ИМ ($p=0,033$ и $p=0,044$ соответственно). В то время как содержание фВ у некурящих пациентов, перенесших ИМ, статистически значимо выше, чем у пациентов, не переносивших ИМ ($p=0,002$).

Изучение сывороточных кардиомаркеров в зависимости от статуса курения в пределах одной группы значимых различий в обеих группах не выявило.

Таблица 20.

Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИФН– γ , Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных первой и второй групп в зависимости от статуса курения

Показатель		Курящие	p	Некурящие	p
СРБ, мг/л	1	4,20[2,51;7,52]	$p=0,870$	2,98[2,02;4,03]	$p=0,545$
	2	5,35[3,55;6,51]		3,42[1,50;6,15]	
БСЖК, нг/мл	1	0,79[0,38;1,25]	$p=0,399$	0,90[0,12;1,00]	$p=0,258$
	2	1,10[0,0;1,20]		0,96[0,70;1,07]	
ИЛ–6, пг/мл	1	4,59[3,51;5,84]	$p=0,264$	4,25[1,61;6,65]	$p=0,356$
	2	5,06[3,92;8,92]		4,78[3,99;7,34]	
ИЛ–8, пг/мл	1	19,52[7,29;28,16]	$p=0,134$	16,77[10,29;31,94]	$p=0,786$
	2	28,01[14,01;34,18]		16,55[5,20;30,87]	
ФНО– α , пг/мл	1	2,42[0,00;9,05]	$p=0,934$	0,08[0,00;3,82]	$p=0,577$
	2	4,17[0,00;7,20]		0,50[0,00;3,91]	
ИФН– γ , пг/мл	1	4,72[0,76;9,08]	$p=0,870$	3,85[1,42;6,67]	$p=0,308$
	2	3,30[1,32;7,59]		4,08[2,58;10,19]	
Лп(а), мг/дл	1	23,01 [17,11;29,45]	$p=0,033$	21,77 [18,28;40,29]	$p=0,060$
	2	39,64 [23,56;53,20]		39,38 [28,51;45,07]	
Nt–proBNP, пг/мл	1	216,81 [168,73;306,69]	$p=0,044$	225,14 [137,92;361,55]	$p=0,545$
	2	343,90 [220,90;436,20]		249,80 [187,37;425,90]	
Фактор VII, нг/мл	1	84,10 [67,60;100,35]	$p=0,253$	103,35 [85,20;134,60]	$p=0,936$
	2	96,10 [79,40;146,88]		108,60 [82,00;152,63]	
фВ, МЕ/мл	1	1,01[0,81;1,27]	$p=0,165$	0,87[0,75;1,50]	$p=0,002$
	2	1,73[0,88;2,77]		1,92[1,44;2,66]	

Изучено содержание маркеров воспаления и других кардиомаркеров в сыворотке крови у больных обеих групп в зависимости от массы тела. Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных первой и второй групп в зависимости от массы тела представлены в таблице 21.

Выявлены статистически значимые различия по содержанию фВ, Лп(а) и ФНО- α между первой и второй группой у пациентов с различной массой тела. Концентрация фВ в сыворотке крови у больных с нормальной массой тела, перенесших ИМ в анамнезе, оказалась статистически значимо выше, чем у больных без ИМ и составила 2,28[1,84;2,66] МЕ/мл и 0,59[0,55;0,87] МЕ/мл соответственно ($p=0,006$). Концентрация Лп(а) в сыворотке крови у больных с избыточной массой тела, перенесших ИМ в анамнезе, оказалась значимо выше, чем у больных без ИМ и составила 47,23[39,38;58,94] мг/дл и 25,14[18,39;40,00] мг/дл соответственно ($p=0,012$). Концентрация ФНО- α в сыворотке крови у больных с ожирением, перенесших ИМ оказалась статистически значимо выше, чем у больных стенокардией напряжения без ИМ в анамнезе и составила 4,55[0,10;9,40] пг/мл и 0,07[0,00;4,54] пг/мл соответственно ($p=0,043$).

При изучении содержания сывороточных кардиомаркеров в зависимости от массы тела в пределах одной группы в первой группе выявлено статистически значимо более высокое содержание фВ в сыворотке крови у больных с избыточной массой тела по сравнению с больными с нормальным весом и ожирением – 1,09[0,83;1,38] МЕ/мл, 0,59[0,55;0,87] МЕ/мл и 0,90[0,83;1,55] МЕ/мл соответственно ($p=0,034$). Во второй группе концентрация СРБ в сыворотке крови у больных с ожирением оказалась значимо выше, чем у пациентов с нормальным весом и избыточной массой тела и составила 5,59[4,17;7,41] мг/дл, 1,22[0,61;2,91] и 4,88[3,42;6,15] соответственно ($p=0,044$). Концентрация Лп(а) в сыворотке крови у больных с избыточной массой тела оказалась значимо выше, чем у больных с

нормальной массой тела и ожирением и составила 47,23[39,38;58,94] мг/дл, 44,60[27,99;49,18] и 30,38[20,56;38,81] соответственно (p=0,043).

Таблица 21.

Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО–α, ИФН–γ, Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных первой и второй групп в зависимости от массы тела

Показатель		Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение 1-3 ст.
СРБ, мг/л	1	2,17[1,93;3,60]	3,15[1,96;5,98]	3,75[2,56;6,00]
	2	1,22[0,61;2,91][#]	4,88[3,42;6,15][#]	5,59[4,17;7,41][#]
БСЖК, нг/мл	1	0,71[0,08;1,00]	0,77[0,27;1,00]	0,95[0,07;1,20]
	2	1,07[0,90;1,10]	1,05[0,70;1,12]	0,96[0,80;1,06]
ИЛ–6, пг/мл	1	2,15[0,84;7,48]	4,83[3,18;6,18]	4,59[3,62;6,00]
	2	4,41[2,94;7,37]	10,03[4,96;12,33]	4,12[2,62;6,15]
ИЛ–8, пг/мл	1	15,87 [12,12;36,87]	18,55 [7,20;30,49]	16,68 [8,68;30,05]
	2	14,46 [5,20;21,00]	12,63 [5,20;34,18]	28,69 [26,41;35,87]
ФНО–α, пг/мл	1	1,70[0,00;7,20]	0,35[0,00;5,13]	0,07[0,00;4,54]*
	2	0,25[0,00;1,50]	4,04[0,00;5,50]	4,55[0,00;9,40]*
ИФН–γ, пг/мл	1	2,70[0,54;9,37]	4,02[0,70;7,26]	4,05[1,86;7,64]
	2	2,70[0,32;10,19]	7,49[3,16;10,12]	3,67[0,90;5,02]
Лп(а), мг/дл	1	25,00 [19,77;40,57]	25,14 [18,39;40,00]*	20,27 [16,62;29,60]
	2	44,60 [27,99;49,18][#]	47,23 [39,38;58,94]*[#]	30,38 [20,56;38,81][#]
Nt–proBNP, пг/мл	1	290,12 [142,00;421,56]	221,50 [189,46;342,99]	170,75 [131,60;309,89]
	2	350,60 [217,14;490,67]	293,05 [138,28;370,90]	334,17 [220,90;476,38]
Фактор VII, нг/мл	1	89,00 [70,00;200,40]	105,30 [75,50;127,80]	91,70 [75,20;107,40]
	2	87,13 [15,42;91,00]	146,79 [105,60;200,70]	93,20 [74,00;123,40]
фВ, МЕ/мл	1	0,59[0,55;0,87]*[♦]	1,09[0,83;1,38][♦]	0,90[0,83;1,55][♦]
	2	2,28[1,84;2,66]*	1,95[1,04;2,79]	1,39[0,88;2,19]

* – отмечены статистически значимые различия между первой и второй группой (p<0,05), критерий Манна–Уитни,

♦ – отмечены статистически значимые различия в первой группе (p<0,05), критерий Крускала–Уоллеса,

– отмечены статистически значимые различия во второй группе (p<0,05), критерий Крускала–Уоллеса.

При помощи корреляционного анализа по Спирмену выявлены статистически значимые взаимосвязи между традиционными факторами риска и маркерами воспаления (таблица 22).

Таблица 22.

Статистически значимые взаимосвязи между традиционными факторами риска и сывороточными кардиомаркерами

Группы	Показатели	Spearman R	p
1 группа	ИКЧ & ИЛ-8	0,66	p=0,025
	ОХС & Лп(а)	0,42	p=0,014
	ОХС & БСЖК	0,59	p<0,001
	ХС ЛПНП & Лп(а)	0,43	p=0,010
	ХС ЛПНП & БСЖК	0,53	p=0,001
2 группа	ОХС & СРБ	0,43	p=0,027
	ХС ЛПНП & СРБ	0,42	p=0,034
	ХС ЛПНП & фактор VII	0,43	p=0,028

Таким образом, установлено, что содержание СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , а также Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови у больных ИБС статистически значимо выше, чем у здоровых людей, и может рассматриваться в качестве новых молекулярных факторов риска развития заболевания. Влияние дополнительных факторов становится очевидным (статистически значимым) в совокупности с действием тех или иных традиционных факторов риска (возраст, мужской пол, отягощенная наследственность, курение, наличие артериальной гипертензии и/или избыточной массы тела, дислипидемия). Выявлены статистически значимые различия, подчеркивающие роль новых факторов риска в развитии заболевания у больных, перенесших ИМ. При этом, у больных, перенесших ИМ, чаще выявлены высокие концентрации в сыворотке крови Лп(а), БСЖК, Nt-proBNP и фВ, а также в фактора VII, СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-8. Мужской пол был ассоциирован с величиной Лп(а) и фВ, женский пол – только с фВ. Возраст от 61 года и старше был ассоциирован с увеличением БСЖК. Отягощенная наследственность была связана с увеличением СРБ и Лп(а). Сопутствующая АГ ассоциирована с увеличением Лп(а) и фВ. Статус

курения ассоциирован с увеличением Лп(а) и Nt-proBNP. При избыточной массе тела увеличен Лп(а), а при ожирении – ФНО-α. Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между такими традиционными факторами риска как пол, возраст, семейный анамнез ИБС, АГ, курение и маркерами воспаления. Но выявлена статистически значимая прямая взаимосвязь между ИКЧ и ИЛ-8; ОХС и СРБ; ОХС и Лп(а); ОХС и БСЖК; ХС ЛПНП и СРБ, ХС ЛПНП и Лп(а), ХС ЛПНП и БСЖК; ХС ЛПНП и фактором VII.

3.4 Изучение взаимосвязи сывороточных кардиомаркеров с данными инструментальных исследований у больных ишемической болезнью сердца

С целью изучения состояния артериальной стенки всем пациентам, включенным в исследование, проводили дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Результаты ДС БЦА представлены в таблице 23.

Таблица 23.

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±0,2	1,3±0,4	p=0,023
Стеноз, %	25,50[0,00;32,5]	31,77[25,00;47,00]	p=0,013

Выявлено, что среднее значение ТИМ ОСА в группе больных с перенесенным ИМ статистически значимо больше, чем в группе без ИМ в анамнезе (p=0,023), такжк как и процент стеноза брахиоцефальных артерий (p=0,013).

При анализе распространенности типов атеросклеротических бляшек в группах наблюдения обнаружено, что гипоэхогенные гомогенные (I тип) бляшки в первой группе встречались у 3 пациентов (8%), во второй – 1 пациента (3%); гипоэхогенные гетерогенные (II тип) бляшки в первой группе обнаружены у 7 пациентов (20%), во второй – 8 пациентов (31%);

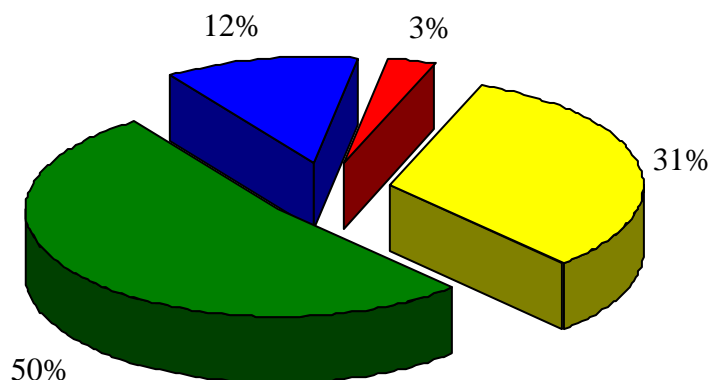
гиперэхогенные гетерогенные (III тип) бляшки в первой группе встречались у 12 пациентов (33%), во второй – 13 пациентов (50%); гиперэхогенные гомогенные (IV тип) бляшки в первой группе выявлены у 13 больных (36%), во второй группе – 3 больных (12%). У 1 пациента (3%) в первой группе и 1 пациента (4%) во второй группе атеросклеротическая бляшка была диагностирована по локальному утолщению ТИМ более 1,3 мм, и не имела описания структуры. Распространенность гиперэхогенных гомогенных бляшек в первой группе была статистически значимо выше, чем во второй группе ($p=0,042$).

Распределение типов атеросклеротических бляшек у больных первой группы представлено на рисунке 8.



Рис. 8. Распределение типов атеросклеротических бляшек у больных стенокардией напряжения I-II ФК

Распределение типов атеросклеротических бляшек у больных второй группы представлено на рисунке 9.



- Гипоэхогенная гомогенная
- Гипоэхогенная гетерогенная
- Гиперэхогенная гетерогенная
- Гиперэхогенная гомогенная

Рис. 9. Распределение типов атеросклеротических бляшек у больных стенокардией напряжения I-II ФК в сочетании с перенесенным ИМ

Нами были выделены модули, которые соответствуют нестабильному (гипоэхогенная гомогенная, гипоэхогенная гетерогенная и гиперэхогенная гетерогенная) и стабильному состоянию бляшки (гиперэхогенная гомогенная).

Изучены сывороточные факторы риска у больных ИБС с разными типами атеросклеротических бляшек. 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 в зависимости от типа бляшек представлены в таблице 24.

Обнаружено, что у больных ИБС с атеросклеротическими бляшками I-III типов концентрация ИФН- γ и фВ в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у больных ИБС с VI типом бляшки ($p=0,009$ и $p=0,017$ соответственно).

При анализе взаимосвязи данных ДС БЦА и сывороточных кардиомаркеров с помощью коэффициента корреляции Спирмена в группе больных стенокардией напряжения взаимосвязи не выявлены, а в группе больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ

получены следующие результаты: выявлена прямая зависимость между СРБ и ТИМ ОСА ($R=0,41$; $p=0,038$), ИЛ-6 и ТИМ ОСА ($R=0,36$; $p=0,048$), Лп(а) и ТИМ ОСА ($R=0,40$; $p=0,043$).

Таблица 24.

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 в зависимости от типа атеросклеротических бляшек

Показатель	I-III тип (n=44)	IV тип (n=16)	p
СРБ, мг/л	3,65[2,16;6,08]	3,47[2,36;5,94]	$p=0,847$
БСЖК, нг/мл	0,96[0,59;1,10]	0,87[0,48;1,10]	$p=0,697$
ИЛ-6, пг/мл	4,90[3,77;7,43]	3,73[2,56;5,81]	$p=0,114$
ИЛ-8, пг/мл	20,32[7,46;32,53]	15,84[11,69;28,93]	$p=0,867$
ФНО- α , пг/мл	0,18[0,00;5,32]	3,02[0,18;6,07]	$p=0,200$
ИФН- γ , пг/мл	4,30[1,35;9,43]	2,04[0,67;4,35]	$p=0,009$
Лп (а), мг/дл	23,70[18,28;39,85]	30,53[25,07;43,27]	$p=0,186$
Nt-proBNP, пг/мл	247,15 [170,75;387,23]	247,95 [189,67;343,44]	$p=0,663$
Фактор VII, нг/мл	99,00 [80,45;134,60]	92,20 [57,88;148,20]	$p=0,467$
фВ, МЕ/мл	1,35[0,87;2,03]	0,83[0,67;1,07]	$p=0,017$

С целью оценки структурно-функционального состояния ЛЖ всем обследуемым выполняли стандартное ЭхоКГ. ФВ ЛЖ менее 50% выявлена у 1 пациента (3%) в первой группе и 5 пациентов (19%) во второй группе ($p=0,042$). Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) обнаружена у 24 пациентов (67%) в первой группе и 17 больных (65%) во второй группе ($p=0,564$).

Результаты ЭхоКГ в первой и второй группе представлены в таблице 25. Выявлено, что КСО во второй группе был статистически значимо больше, чем в первой ($p=0,043$). ФВ ЛЖ статистически значимо была больше в первой группе, чем во второй ($p=0,025$).

Таблица 25.

Результаты ЭхоКГ у больных первой и второй групп

Показатели	1 группа	2 группа	p
	n=36	n=26	
КСР, мм	32,00[30,00;35,00]	34,00[32,00;37,00]	p=0,113
КДР, мм	48,00[45,00;50,50]	49,00[46,00;53,00]	p=0,179
КСО, мл	42,50[36,50;48,00]	48,50[41,00;57,00]	p=0,043
КДО, мл	109,00[95,00;124,00]	120,00[97,00;132,00]	p=0,493
УО, мл	63,50[57,00;78,00]	68,00[50,00;77,00]	p=0,530
ФВ ЛЖ, %	61,50[57,00;63,00]	56,60[51,00;63,00]	p=0,025
МЖП, мм	11,00[11,00;12,00]	11,00[10,00;12,50]	p=0,886
ЗСЛЖ, мм	11,00[10,25;12,00]	11,00[10,00;12,00]	p=0,737
ММЛЖ, г	241,00 [218,00;273,10]	280,10 [197,70;301,60]	p=0,287
ИММЛЖ, г/м ²	128,35 [115,75;146,90]	142,15 [104,00;166,40]	p=0,558
ИОТС	0,46[0,43;0,53]	0,46[0,43;0,48]	p=0,396
Е/А	0,84[0,76;0,93]	0,78[0,70;0,88]	p=0,062

В ходе анализа распространенности типов ремоделирования концентрическая гипертрофия выявлена у 21 пациента (58%) в первой группе, 15 пациентов (58%) – во второй группе; эксцентрическая гипертрофия – 5 пациентов (14%) в первой, 9 пациентов (35%) – во второй группе; концентрическое ремоделирование – 8 пациентов (22%) в первой, 2 пациентов (7%) – во второй группе. Нормальная геометрия ЛЖ имелась у 2 пациентов (6%) в первой группе. Статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Результаты корреляционного анализа между маркерами воспаления, другими кардиомаркерами и ультразвуковыми показателями структурно-функционального состояния ЛЖ представлены в таблице 26.

По результатам корреляционного анализа в первой группе выявлены прямые взаимосвязи между ФНО- α и КДР; ФНО- α и КСО; фактором VII и КСР; фактором VII и КСО. Во второй группе выявлена прямая взаимосвязь между СРБ и КСО; обратные взаимосвязи – между СРБ и ФВ; ИФН- γ и ФВ.

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

Группы	Показатели	Spearman R	p
1 группа	ФНО- α & КДР	0,34	p=0,044
	ФНО- α & 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- γ & ФВ	-0,46	p=0,019

Изучено содержание маркеров воспаления и других кардиомаркеров у больных первой и второй группы в зависимости от наличия ГЛЖ (таблица 27).

Обнаружено, что концентрация БСЖК в сыворотке крови больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ, имеющих ГЛЖ оказалась статистически значимо выше, чем в группе больных без ИМ с ГЛЖ (p=0,044), также как содержание Лп(а) (p=0,005) и фВ (p=0,019). Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с перенесенным ИМ, не имеющих признаков ГЛЖ, оказалась статистически значимо выше, чем в группе без ИМ (p=0,044), также как содержание Nt-proBNP (p=0,039) и фВ (p=0,027).

При изучении содержания маркеров воспаления и других кардиомаркеров в зависимости от наличия или отсутствия ГЛЖ в пределах одной группы значимых отличий между пациентами в первой группе и во второй группе не выявлено.

Таблица 27.

**Содержание СРБ, БСЖК, ИЛ–6, ИЛ–8, ФНО– α , ИФН– γ ,
Лп(а), Nt–proBNP, фактора VII и ФВ в сыворотке крови
у больных первой и второй группы в зависимости от ГЛЖ**

Показатель		Есть ГЛЖ	p	Нет ГЛЖ	p
СРБ, мг/л	1	3,18[2,03;4,49]	p=0,190	3,29[2,70;5,14]	p=0,886
	2	4,48[3,15;6,99]		3,95[2,15;5,83]	
БСЖК, нг/мл	1	0,87[0,48;1,00]	p=0,044	0,82[0,04;1,25]	p=0,477
	2	1,06[0,70;1,10]		0,90[0,80;1,10]	
ИЛ–6, пг/мл	1	4,78[3,04;6,15]	p=0,596	3,74[1,65;5,53]	p=0,044
	2	4,96[3,92;7,37]		7,06[3,99;8,92]	
ИЛ–8, пг/мл	1	18,53[10,29;30,27]	p=0,643	15,63[4,93;34,09]	p=0,499
	2	26,87[7,73;30,87]		24,41[12,37;34,18]	
ФНО– α , пг/мл	1	0,58[0,00;4,11]	p=0,873	1,13[0,00;6,08]	p=0,270
	2	0,50[0,00;4,17]		7,20[1,50;16,62]	
ИФН– γ , пг/мл	1	3,23[0,89;5,89]	p=0,160	5,50[1,62;10,00]	p=0,499
	2	4,08[2,90;8,56]		3,30[0,32;7,38]	
Лп(а), мг/дл	1	21,50[16,91;29,65]	p=0,005	28,52[18,84;41,74]	p=0,255
	2	39,38[28,51;51,00]		39,64[23,56;49,18]	
Nt–proBNP, пг/мл	1	220,67 [143,40;348,10]	p=0,542	212,34 [146,87;300,00]	p=0,039
	2	242,20 [187,37;425,90]		356,70 [320,39;451,40]	
Фактор VII, нг/мл	1	86,70 [71,50;105,40]	p=0,389	93,40 [64,63;127,35]	p=0,943
	2	108,30 [82,00;197,60]		91,00 [79,40;108,60]	
фВ, МЕ/мл	1	0,90[0,81;1,30]	p=0,019	0,99[0,68;1,67]	p=0,027
	2	1,44[0,89;2,66]		1,84[1,67;3,85]	

Таким образом, установлено, что ТИМ ОСА у больных стенокардией напряжения I-II ФК в сочетании с перенесенным ИМ статистически значимо больше, чем у больных стенокардией напряжения без ИМ, что указывает на более агрессивный характер течения атеросклероза у данных пациентов. Процент стеноза у больных с перенесенным ИМ также значимо больше. По распространенности наиболее прогностически неблагоприятных атеросклеротических бляшек (гипоэхогенные гомогенные, гипоэхогенные гетерогенные и гиперэхогенные гетерогенные) больные в зависимости от

перенесенного ИМ не различались. При этом у больных стенокардией напряжения без перенесенного ИМ гиперэхогенные гомогенные атеросклеротические бляшки, характеризующиеся стабильным состоянием, встречались значимо чаще. Выявлено статистически значимое более высокое содержание ИФН- γ и фВ в сыворотке крови больных ИБС с I-III типом атеросклеротических бляшек по сравнению с больными ИБС с IV типом бляшек. Установлена статистически значимая корреляционная связь между ТИМ ОСА и величиной СРБ, ИЛ-6 и Лп(а), что свидетельствует о влиянии воспаления на развитие и течение атеросклероза.

Показано, что воспаление оказывает влияние на структурное ремоделирование сердца. Корреляционный анализ между структурно-функциональными параметрами ЛЖ и факторами воспалительной реакции выявил, что признаки дилатации ЛЖ связаны с высоким содержанием ФНО- α и фактора VII у пациентов без перенесенного ИМ, а у пациентов со стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ – с более высоким содержанием СРБ. Систолическая функция ЛЖ ассоциирована с высоким содержанием СРБ и ИФН- γ у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ.

Обнаружено, что у пациентов со стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ с ультразвуковыми признаками ГЛЖ статистически значимо были более высокие показатели БСЖК, Лп(а) и фВ, в отличие от аналогичных пациентов без перенесенного ИМ.

3.5 Математическое моделирование воспалительных паттернов при различных формах ишемической болезни сердца (стенокардия напряжения I-II ФК и стенокардия напряжения в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда)

Статистическая обработка данных выявила статистически значимые различия между маркерами системной воспалительной реакции между двумя группами наблюдения (стенокардия напряжения I-II ФК и стенокардия напряжения в сочетании с перенесенным ИМ). Это явилось основой для оценки диагностической эффективности изучаемых нами маркеров воспаления и других кардиомаркеров (СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИНФ- γ , ЛП(a), Nt-proBNP, фактор VII и фВ).

В ходе выполнения многофакторного регрессионного анализа были построены 3 модели. В первом блоке пациентов оптимальными показателями были 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 составила 79%, максимальная специфичность – 84%.

Точкой разделения для Nt-proBNP стало значение равное 79,89, при котором максимальная чувствительность составила 92%, максимальная специфичность – 100%.

Были рассчитаны отношения шансов (ОШ) для каждого показателя: ОШ для ИЛ-6 составил 1,33 (95%- доверительный интервал 1,22 – 1,85, $p=0,003$). ОШ для Nt-proBNP составил 1,51 (95%- доверительный интервал 1,39 – 1,77, $p=0,001$).

С данными параметрами были построены ROC-кривые (Receiver Operator Characteristic), показывающие зависимость количества истинно

положительных результатов от количества ложно отрицательных результатов с помощью графика, что дает возможность визуально оценить эффективность построенной модели. Графические модели оценивали с помощью шкалы значений площади под ROC–кривой (Area Under Curve – AUC) (таблица 28).

Таблица 28.

Шкала оценки качества модели по значению площади под ROC–кривой

Интервал AUC	Качество модели
0,9–1,0	Отличное
0,8–0,9	Очень хорошее
0,7–0,8	Хорошее
0,6–0,7	Среднее
0,5–0,6	Неудовлетворительное

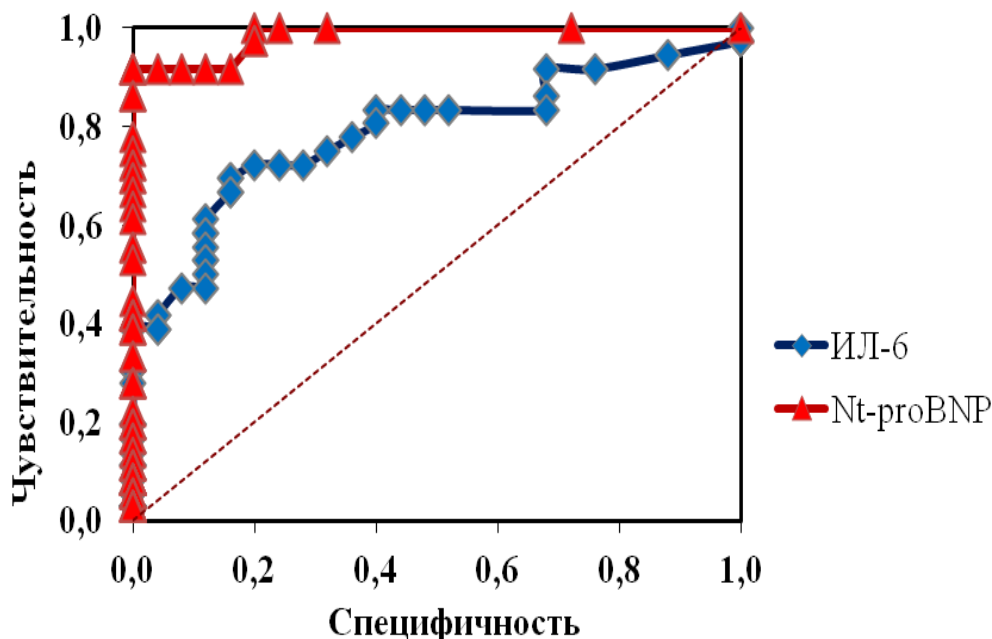


Рис. 10. Сравнительная оценка ROC–кривых для ИЛ–6 и Nt–proBNP

Площадь под ROC–кривой ИЛ–6 составила 0,788 ($p < 0,001$), что определило хорошее качество диагностической модели (рисунок 10).

Площадь под ROC–кривой Nt–proBNP составила 0,994 ($p<0,001$), что определило отличное качество данной диагностической модели (рис. 10).

Сравнение ROC–кривых для ИЛ–6 и Nt–proBNP по значениям AUC не выявило статистически значимых различий ($p=0,043$), что свидетельствует о том, что оба показателя обладают высокой диагностической эффективностью (рисунок 10).

Во втором блоке оптимальными показателями были 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 СРБ явилось значение равное 3,16, где максимальная чувствительность составила 75%, максимальная специфичность 84%. ОШ 1,12 (95%- доверительный интервал 1,03 – 1,25, $p=0,010$).

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

Площадь под ROC–кривой СРБ составила 0,833 ($p<0,001$), что определило очень хорошее качество диагностической модели (рисунок 11).

Площадь под ROC–кривой Nt–proBNP составила 0,998 ($p<0,001$), что определило отличное качество изучаемой диагностической модели (рисунок 11).

Сравнение ROC-кривых для СРБ и Nt-proBNP по значениям AUC не выявило статистически значимых различий ($p=0,38$), что свидетельствует о том, что оба показателя обладают высокой диагностической эффективностью

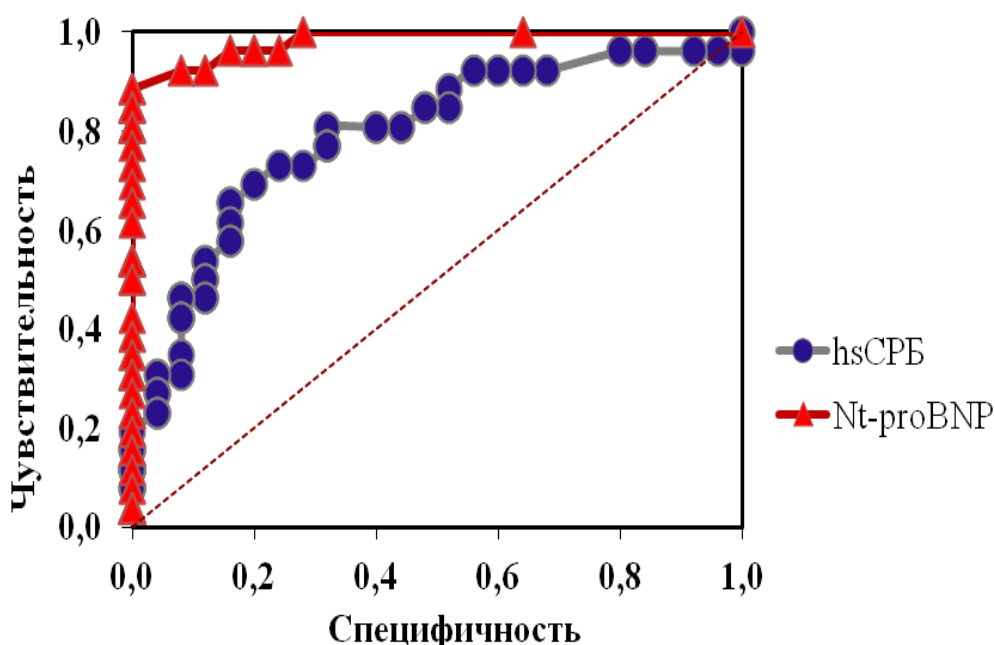


Рис. 11. Сравнительная оценка ROC-кривых для СРБ и Nt-proBNP

В третьем блоке пациентов (группа больных со стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ и группа без перенесенного 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 наличия инфаркта миокарда 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 (таблица 29).

Таблица 29.

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 для ИЛ-6, ИЛ-8, Лп(а), Nt-proBNP и фВ данных параметров представлены в таблице 30.

Таблица 30.

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	1,21	(1,11;1,54)	0,041
фВ	0,745	4,92	(1,26;34,54)	0,044

Далее была построена модель, которая включала в себя пять вышеописанных параметров. Площадь под интегральной ROC-кривой составила 0,878 ($p < 0,001$), что оценивается как очень хорошее качество диагностической модели (рисунок 12).

В интегральную модель вошло пять параметров из 10 исследуемых. Это свидетельствует о том, для дифференциальной диагностики между

первой и второй группами была выбрана достаточно адекватная система признаков, характеризующих перенесенный ИМ.

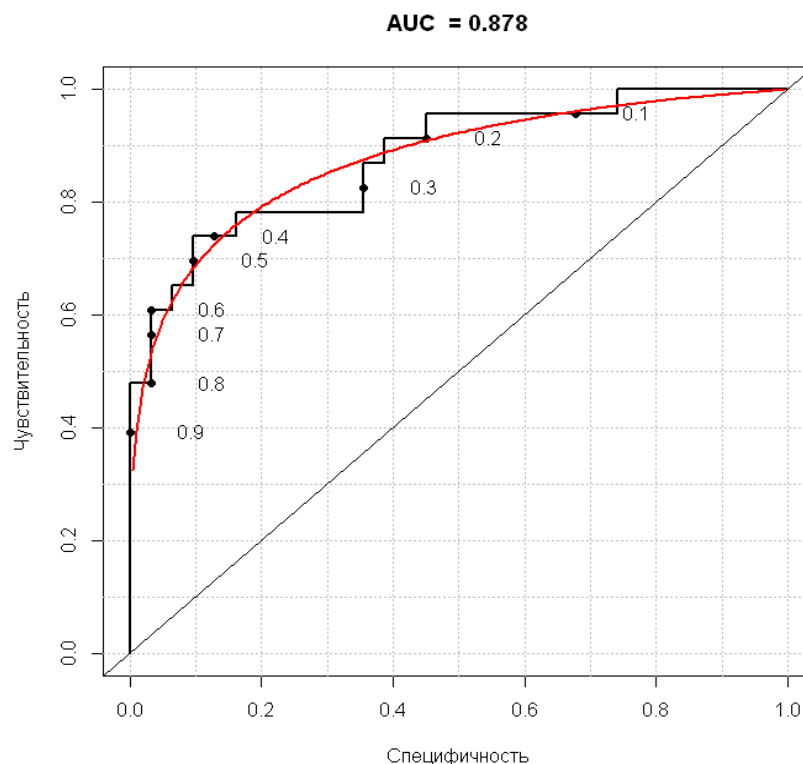


Рис.12. Общая ROC–кривая для ИЛ–6, ИЛ–8, Лп(а), Nt–proBNP и фВ

Таким образом, показано, что вероятность обнаружения стенокардии напряжения у практически здоровых лиц возрастает при значении концентрации ИЛ–6 в сыворотке крови более 2,95 пг/мл (чувствительность 79%, специфичность 84%), при концентрации Nt–proBNP в сыворотке крови больше 79,89 пг/мл (чувствительность 92%, специфичность 100%). Шансы обнаружения стенокардии напряжения в сочетании с перенесенным ИМ по отношению к здоровым лицам возрастают, если концентрация СРБ в сыворотке крови более 3,16 мг/л (чувствительность 75%, специфичность 84%), концентрации Nt–proBNP в сыворотке крови больше 73,51 пг/мл (чувствительность 88%, специфичность 100%). Обнаружено, что среди

больных стенокардией напряжения I-II ФК высокая вероятность выявления постинфарктного кардиосклероза имеют те пациенты, у которых концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови более 6,83 пг/мл (чувствительность 78%, специфичность 83%), концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови более 24,16 пг/мл (чувствительность 74%, специфичность 85%), концентрация Лп(а) в сыворотке крови более 34,09 мг/дл (чувствительность 82%, специфичность 78%), концентрация Nt-proBNP в сыворотке крови более 314,34 пг/мл (чувствительность 74%, специфичность 89%), концентрация фВ в сыворотке крови более 1,66 МЕ/мл (чувствительность 78%, специфичность 86%). Диагностическая значимость каждого отдельно взятого показателя не является столь явной по сравнению с их суммарной эффективностью.

ГЛАВА IV

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И СЫВОРОТОЧНЫХ КАРДИОМАРКЕРОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

4.1 Оценка качества жизни у больных стенокардией напряжения I-II ФК в зависимости от перенесенного инфаркта миокарда

С целью определения КЖ всем обследуемым проводилось анкетирование. Пациенты самостоятельно заполняли опросники после проведенного врачом инструктажа. Оценка КЖ у больных в первой и второй группах проводилась с помощью опросника Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form health survey (MOS SF-36).

Опросник SF-36 состоит из восьми шкал и оценивает физический и психологический компоненты здоровья. Физический компонент включает четыре шкалы: Физическое функционирование (PF), Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), Интенсивность боли (BP) и Общее состояние здоровья (GH). Психологический компонент также состоит из четырех шкал: Жизненная активность (VT), Социальное функционирование (SF), Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE) и Психическое здоровье (MH). Результаты выражаются в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Максимальное количество баллов по каждой шкале составляет 100, что соответствует максимально высокому КЖ [41].

При сравнительном анализе показателей КЖ больных ИБС и здоровых лиц выявлены статистически значимые различия по всем шкалам опросника. У больных стенокардией напряжения показатели КЖ ниже, чем у здоровых лиц. Показатели КЖ первой, второй групп и группы контроля представлены в таблице 31.

Таблица 31.

Показатели КЖ первой, второй групп и группы контроля

Показатель	1 группа	2 группа	Группа контроля	p ₁₋₂
Физическое функционирование (PF)	80,00 [60,00;85,00]*	70,00 [55,00;80,00]	100,00 [100,00;100,00]	p=0,372
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	75,00 [37,50;100,00]	40,00 [25,00;65,00]	100,00 [100,00;100,00]	p=0,040
Интенсивность боли (BP)	74,00 [57,50;100,00]	74,00 [50,00;80,00]	100,00 [96,00;100,00]	p=0,072
Общее состояние здоровья (GH)	55,00 [40,00;57,00]	42,50 [30,00;55,00]	87,00 [82,00;87,00]	p=0,026
Жизненная активность (VT)	65,00 [60,00;75,00]	65,00 [45,00;80,00]	90,00 [85,00;95,00]	p=0,705
Социальное функционирование (SF)	70,00 [56,25;75,00]	62,50 [55,00;75,00]	100,00 [100,00;100,00]	p=0,592
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	83,30 [33,30;100,00]	50,00 [33,30;66,60]	100,00 [97,00;100,00]	p=0,219
Психическое здоровье (MH)	66,00 [54,00;76,00]	60,00 [50,00;72,00]	92,50 [84,00;95,00]	p=0,808

*- Количественные данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей Me [LQ; UQ].

Группы наблюдения статистически значимо не различались по показателям КЖ, кроме показателей общего состояния здоровья (GH) и ролевого физического функционирования (RP), которые были значимо ниже в группе больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ (p=0,026 и p=0,040 соответственно).

Таким образом, установлено, что показатели КЖ, оцененные с помощью опросника SF-36, у больных ИБС статистически значимо ниже, чем у здоровых людей, и могут применяться для количественной оценки

субъективного восприятия пациентом болезни. Показано, что перенесенный ИМ ассоциирован с более низкими показателями общего состояния здоровья (GH) и ролевого физического функционирования (RP).

4.2 Характеристика показателей качества жизни у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от традиционных факторов риска

Изучены показатели КЖ в первой и второй группах наблюдения в зависимости от возраста (таблица 32).

При оценке КЖ больных стенокардией напряжения I-II ФК в зависимости от возраста выявлены статистически значимо более низкие показатели ролевого физического функционирования (RP), интенсивности боли (BP) и общего состояния здоровья (GH) у пациентов с перенесенным ИМ в возрасте 60 лет и старше ($p=0,019$, $p=0,036$, $p=0,015$ соответственно).

При изучении показателей КЖ в зависимости от возраста в пределах одной группы статистически значимых различий между пациентами разных возрастных групп не выявлено.

Были проанализированы показатели КЖ у больных ИБС в зависимости от пола (таблица 33). Обнаружено, что женщины с перенесенным ИМ имели значимо более низкие показатели ролевого физического функционирования (RP), интенсивности боли (BP), общего состояния здоровья (GH) и ролевого эмоционального функционирования (RE) ($p=0,024$, $p=0,009$, $p=0,001$ и $p=0,044$ соответственно).

При изучении показателей КЖ у мужчин и женщин в пределах одной группы выявлены статистически значимо более низкие показатели ролевого физического функционирования (RP) и общего состояния здоровья (GH) у женщин с перенесенным ИМ, чем у мужчин этой группы ($p=0,044$ и $p=0,003$).

Таблица 32.

Показатели КЖ у больных ИБС в зависимости от возраста

Показатель		Возраст, лет	p	Возраст, лет	p
		45-59		60 и старше	
Физическое функционирование (PF)	1	80,00 [65,00;85,00]	p=0,139	72,50 [52,50;80,00]	p=0,369
	2	80,00 [75,00;80,00]		60,00 [40,00;80,00]	
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	1	75,00 [75,00;100,00]	p=0,545	75,00 [25,00;100,00]	p=0,019
	2	50,00 [25,00;100,00]		50,00 [25,00;75,00]	
Интенсивность боли (BP)	1	84,00 [57,50;100,00]	p=0,749	74,00 [66,00;100,00]	p=0,036
	2	74,00 [74,00;80,00]		62,00 [41,00;80,00]	
Общее состояние здоровья (GH)	1	52,50 [40,00;60,00]	p=0,373	55,00 [48,50;57,00]	p=0,015
	2	50,00 [30,00;55,00]		40,00 [37,00;50,00]	
Жизненная активность (VT)	1	67,50 [60,00;77,50]	p=0,282	65,00 [60,00;70,00]	p=0,355
	2	70,00 [55,00;90,00]		60,00 [55,00;72,00]	
Социальное функционирование (SF)	1	75,00 [56,25;81,25]	p=0,450	62,50 [56,25;75,00]	p=0,414
	2	70,00 [62,50;87,50]		62,50 [37,50;70,00]	
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	1	100,00 [49,95;100,00]	p=0,179	66,60 [16,65;100,00]	p=0,102
	2	50,00 [33,30;66,60]		33,30 [33,30;66,60]	
Психическое здоровье (MH)	1	66,00 [54,00;76,00]	p=0,879	66,00 [56,00;74,00]	p=0,567
	2	68,00 [50,00;72,00]		64,00 [52,00;72,00]	

Таблица 33.

Показатели КЖ у больных первой и второй группы в зависимости от пола

Показатель	П о л	1 группа (стенокардия напряжения I-II ФК)	2 группа (стенокардией напряжения I-II ФК +ПИКС)	p
		n=36	n=26	
Физическое функционирование (PF)	м	80,00[60,00;85,00]	77,50[60,00;80,00]	p=0,592
	ж	80,00[55,00;80,00]	70,00[40,00;80,00]	p=0,361
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	м	75,00[50,00;100,00]	65,00[50,00;100,00]	p=0,750
	ж	75,00[25,00;100,00]	37,50[12,50;52,50]	p=0,024
Интенсивность боли (BP)	м	74,00[62,00;84,00]	74,00[62,00;80,00]	p=1,000
	ж	84,00[62,00;100,00]	62,00[41,00;80,00]	p=0,009
Общее состояние здоровья (GH)	м	55,00[40,00;57,00]	50,00[45,00;55,00]	p=0,984
	ж	55,00[42,00;57,00]	30,00[25,00;40,00]	p=0,001
Жизненная активность (VT)	м	60,00[60,00;70,00]	60,00[55,00;72,00]	p=0,564
	ж	65,00[60,00;80,00]	71,00[55,00;90,00]	p=0,776
Социальное функционирование (SF)	м	75,00[62,50;75,00]	62,50[50,00;75,00]	p=0,330
	ж	62,50[50,00;75,00]	66,25[62,50;81,25]	p=0,700
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	м	100,00[0,00;100,00]	66,60[33,30;66,60]	p=0,765
	ж	66,60[33,30;100,00]	33,30[33,30;55,00]	p=0,044
Психическое здоровье (MH)	м	68,00[56,00;76,00]	64,00[56,00;72,00]	p=0,952
	ж	64,00[52,00;76,00]	58,00[42,00;88,00]	p=0,640

Изучены показатели КЖ у больных с отягощенной и без отягощенной наследственности в обеих группах (таблица 34).

Показатели КЖ у больных первой и второй группы в зависимости от отягощенного семейного анамнеза

Показатель		С отягощенным семейным анамнезом	р	Без отягощенного семейного анамнеза	р
Физическое функционирование (PF)	1	80,00 [70,00;85,00]	p=0,438	75,00 [50,00;80,00]	p=0,807
	2	77,50 [40,00;80,00]		70,00 [60,00;80,00]	
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	1	75,00 [50,00;100,00]	p=0,089	75,00 [25,00;100,00]	p=0,541
	2	50,00 [25,00;75,00]		52,50 [25,00;87,50]	
Интенсивность боли (BP)	1	84,00 [74,00;100,00]	p=0,045	74,00 [62,00;100,00]	p=0,660
	2	74,00 [50,00;80,00]		74,00 [50,00;80,00]	
Общее состояние здоровья (GH)	1	55,00 [40,00;62,00]	p=0,337	50,00 [40,00;57,00]	p=0,031
	2	47,50 [30,00;55,00]		40,00 [30,00;52,50]	
Жизненная активность (VT)	1	65,00 [60,00;70,00]	p=0,590	65,00 [55,00;80,00]	p=0,941
	2	70,00 [55,00;72,00]		65,00 [50,00;85,00]	
Социальное функционирование (SF)	1	62,50 [50,00;75,00]	p=0,946	75,00 [62,50;87,50]	p=0,525
	2	62,50 [55,00;75,00]		66,25 [50,00;87,50]	
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	1	100,00 [33,30;100,00]	p=0,106	33,30 [33,30;100,00]	p=0,980
	2	50,00 [33,30;66,60]		41,65 [33,30;66,60]	
Психическое здоровье (MH)	1	64,00 [56,00;72,00]	p=0,500	68,00 [48,00;76,00]	p=0,751
	2	64,00 [50,00;72,00]		68,00 [50,00;88,00]	

Выявлены статистически значимо более низкие показатели интенсивности боли (BP) у больных с отягощенной наследственностью ($p=0,045$) и значимо более низкие показатели общего состояния здоровья (GH) у больных, не имеющих семейного анамнеза ($p=0,031$) в группе с перенесенным ИМ.

При изучении показателей КЖ в зависимости от семейного анамнеза в пределах одной группы статистически значимых различий в первой и второй группе наблюдения не выявлено.

Изучены показатели КЖ у больных первой и второй группы в зависимости от сопутствующей АГ (таблица 35).

Обнаружено, что показатели ролевого физического функционирования (RP) и интенсивности боли (BP) были статистически значимо ниже у пациентов с АГ в группе с перенесенным ИМ, чем у пациентов с АГ в группе без ИМ ($p=0,024$ и $p=0,037$ соответственно).

При изучении показателей КЖ в зависимости от наличия или отсутствия АГ в группе с перенесенным ИМ у больных с сопутствующей АГ выявлены значимо более низкие показатели ролевого физического функционирования (RP), чем у больных без АГ в данной группе ($p=0,039$).

Изучены показатели КЖ у больных первой и второй группы в зависимости от статуса курения (таблица 36).

Выявлено, что показатели интенсивности боли (BP) и общего состояния здоровья (GH) были статистически значимо ниже у некурящих пациентов в группе с перенесенным ИМ, чем у некурящих пациентов в группе без ИМ ($p=0,036$ и $p=0,007$ соответственно).

Изучение показателей КЖ у курящих и некурящих пациентов в группе стенокардии напряжения статистически значимых различий не выявило, также как и в группе стенокардии напряжения в сочетании с перенесенным ИМ.

Таблица 35.

Показатели КЖ у больных первой и второй группы с АГ и без АГ

Показатель		Есть АГ	р	Нет АГ	р
Физическое функционирование (PF)	1	70,00 [55,00;80,00]	p=0,349	80,00 [60,00;90,00]	p=0,841
	2	60,00 [40,00;80,00]		70,00 [70,00;80,00]	
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	1	25,00 [25,00;75,00]	p=0,024	75,00 [75,00;100,00]	p=0,423
	2	50,00 [25,00;75,00]		50,00 [50,00;55,00]	
Интенсивность боли (BP)	1	74,00 [41,00;100,00]	p=0,037	84,00 [62,00;100,00]	p=0,689
	2	64,00 [50,00;80,00]		74,00 [50,00;74,00]	
Общее состояние здоровья (GH)	1	45,00 [40,00;57,00]	p=0,067	55,00 [40,00;57,00]	p=0,161
	2	45,00 [30,00;55,00]		40,00 [30,00;50,00]	
Жизненная активность (VT)	1	65,00 [60,00;75,00]	p=0,747	65,00 [60,00;70,00]	p=0,125
	2	60,00 [55,00;80,00]		70,00 [70,00;72,00]	
Социальное функционирование (SF)	1	62,50 [50,00;75,00]	p=0,677	75,00 [62,50;75,00]	p=0,841
	2	62,50 [55,00;75,00]		75,00 [70,00;75,00]	
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	1	33,30 [0,00;100,00]	p=0,092	100,00 [33,30;100,00]	p=0,640
	2	33,30 [33,30;66,60]		50,00 [33,30;50,00]	
Психическое здоровье (MH)	1	64,00 [56,00;76,00]	p=0,512	68,00 [52,00;76,00]	p=0,463
	2	64,00 [48,00;72,00]		72,00 [64,00;72,00]	

Показатели КЖ у больных первой и второй группы в зависимости от статуса курения

Показатель		Курящие	р	Некурящие	р
Физическое функционирование (PF)	1	80,00 [60,00;85,00]	p=0,757	77,50 [62,50;80,00]	p=0,423
	2	77,50 [50,00;82,50]		70,00 [55,00;80,00]	
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	1	75,00 [50,00;100,00]	p=0,189	75,00 [25,00;100,00]	p=0,263
	2	52,50 [37,50;65,00]		50,00 [25,00;100,00]	
Интенсивность боли (BP)	1	84,00 [66,00;100,00]	p=0,036	74,00 [51,50;92,00]	p=0,907
	2	74,00 [50,00;80,00]		74,00 [56,00;80,00]	
Общее состояние здоровья (GH)	1	55,00 [40,00;59,50]	p=0,007	55,00 [37,50;60,00]	p=0,969
	2	40,00 [30,00;55,00]		50,00 [42,50;69,50]	
Жизненная активность (VT)	1	62,50 [60,00;67,50]	p=0,417	67,50 [60,00;77,50]	p=0,868
	2	70,00 [57,50;72,00]		70,00 [55,00;90,00]	
Социальное функционирование (SF)	1	75,00 [62,50;87,50]	p=0,463	66,25 [50,00;75,00]	p=0,929
	2	66,25 [56,25;78,75]		62,50 [55,00;75,00]	
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	1	100,00 [16,65;100,00]	p=0,396	49,95 [33,30;100,00]	p=0,321
	2	58,30 [41,65;83,30]		33,30 [33,30;66,60]	
Психическое здоровье (MH)	1	64,00 [54,00;74,00]	p=1,000	68,00 [54,00;76,00]	p=0,939
	2	64,00 [60,00;68,00]		66,00 [48,00;88,00]	

Изучены показатели КЖ у больных первой и второй группы в зависимости от массы тела (таблица 37).

Выявлены статистически значимо более низкие показатели социального функционирования (SF) у пациентов с нормальной массой тела в группе с перенесенным ИМ, чем у пациентов с аналогичной массой тела в группе без ИМ ($p=0,043$). У больных с ожирением во второй группе наблюдения (с перенесенным ИМ) показатели общего состояния здоровья (GH) оказались значимо ниже, чем у больных с ожирением в первой группе (без перенесенного ИМ) ($p=0,032$).

При изучении показателей КЖ в зависимости от массы тела в пределах одной группы выявлены статистически значимо более низкие показатели физического функционирования (PF) у пациентов, имеющих ожирение, по сравнению с пациентами с нормальной массой тела в первой группе наблюдения ($p=0,040$). Обнаружено, что показатели социального функционирования (SF) у исследуемых с нормальной и избыточной массой тела были статистически значимо ниже, чем у пациентов с ожирением ($p=0,042$ и $p=0,034$ соответственно).

**Показатели КЖ у больных первой и
второй группы в зависимости от массы тела**

Показатель		Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение 1-3 ст.
Физическое функционирование (PF)	1	90,00 [70,00;95,00]♦	80,00 [60,00;80,00]	75,00 [50,00;80,00]♦
	2	70,00 [40,00;80,00]	67,50 [55,00;80,00]	80,00 [60,00;80,00]
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	1	75,00 [0,00;100,00]	75,00 [50,00;75,00]	67,50 [50,00;100,00]
	2	37,50 [0,00;100,00]	55,00 [50,00;75,00]	50,00 [25,00;75,00]
Интенсивность боли (BP)	1	100,00 [53,00;100,00]	74,00 [53,00;100,00]	74,00 [62,00;100,00]
	2	56,00 [41,00;80,00]	68,00 [55,00;80,00]	77,00 [74,00;80,00]
Общее состояние здоровья (GH)	1	60,00 [40,00;62,00]	55,00 [37,00;57,00]	55,00 [42,00;57,00]*
	2	35,00 [30,00;50,00]	50,00 [40,00;72,00]	38,50 [30,00;55,00]*
Жизненная активность (VT)	1	75,00 [55,00;80,00]	65,00 [60,00;75,00]	60,00 [60,00;65,00]
	2	55,00 [50,00;90,00]	70,00 [60,00;72,00]	70,00 [55,00;90,00]
Социальное функционирование (SF)	1	75,00 [62,50;87,50]*	62,50 [50,00;87,50]	68,75 [50,00;75,00]
	2	58,75 [37,50;62,50]*#	62,50 [50,00;70,00]#	81,25 [62,50;87,50]#
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	1	100,00 [0,00;100,00]	100,00 [33,30;100,00]	33,30 [33,30;100,00]
	2	46,65 [33,30;66,60]	50,00 [33,30;66,60]	30,38 [20,56;38,81]
Психическое здоровье (MH)	1	68,00 [52,00;80,00]	66,00 [48,00;72,00]	64,00 [64,00;76,00]
	2	49,00 [36,00;72,00]	64,00 [64,00;68,00]	72,00 [52,00;88,00]

* – различия между первой и второй группой ($p < 0,05$), критерий Манна–Уитни,

♦ – различия в первой группе ($p < 0,05$), критерий Крускала–Уоллеса,

– различия во второй группе ($p < 0,05$), критерий Крускала–Уоллеса.

Таким образом, выявлены статистически значимые различия, указывающие на влияние традиционных факторов риска на физический, психологический и социальный аспекты здоровья больных ИБС. У больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ, выявлены более низкие показатели КЖ. С увеличением возраста выявлено снижение показателей КЖ по шкалам: ролевое физическое функционирование (RP), интенсивность боли (BP) и общее состояние здоровья (GH). Это наиболее заметно в возрастных группах старше 60 лет, где показатели КЖ достоверно ниже по сравнению с больными, не переносившими ИМ. КЖ женщин, перенесших ИМ, оцениваемое шкалами ролевое физическое функционирование (RP) и общее состояние здоровья (GH), статистически значимо ниже, чем у мужчин с данной патологией. Также обнаружено, что КЖ женщин, перенесших ИМ, значимо ниже по шкалам: ролевое физическое функционирование (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH) и ролевое эмоциональное функционирование (RE) по сравнению с женщинами без ИМ в анамнезе. Отягощенная наследственность была ассоциирована с низким уровнем КЖ по шкале интенсивность боли (BP). Наличие АГ было связано с низким уровнем ролевого физического функционирования (RP) и оценкой КЖ по шкале интенсивность боли (BP). У курильщиков КЖ было снижено по шкалам: интенсивность боли (BP) и общее состояние здоровья (GH). Наличие ожирения ассоциировалось с низким КЖ по шкале общее состояние здоровья (GH).

4.3 Изучение показателей качества жизни у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от частоты сердечных сокращений

Изучены показатели КЖ у пациентов с ЧСС менее 70 ударов в минуту и более 70 ударов в минуту в покое (таблица 38).

Таблица 38.

Показатели КЖ у больных первой и второй группы в зависимости от ЧСС

Показатель		ЧСС менее 70 уд/мин	р	ЧСС более 70 уд/мин	р
Физическое функционирование (PF)	1	80,00 [57,50;85,00]	p=0,291	77,50 [70,00;82,50]	p=0,750
	2	70,00 [40,00;80,00]		67,50 [60,00;80,00]	
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	1	75,00 [37,50;100,00]	p=0,473	75,00 [37,50;100,00]	p=0,036
	2	55,00 [37,50;87,50]		37,50 [0,00;75,00]	
Интенсивность боли (BP)	1	79,00 [68,00;100,00]	p=0,798	74,00 [62,00;80,00]	p=0,019
	2	70,00 [68,00;80,00]		50,00 [41,00;74,00]	
Общее состояние здоровья (GH)	1	57,00 [52,50;67,00]	p=0,001	48,50 [40,00;55,00]	p=0,886
	2	40,00 [30,00;50,00]		47,50 [33,50;55,00]	
Жизненная активность (VT)	1	65,00 [60,00;70,00]	p=0,140	65,00 [60,00;75,00]	p=0,171
	2	62,00 [60,00;90,00]		55,00 [50,00;70,00]	
Социальное функционирование (SF)	1	70,00 [56,25;87,50]	p=0,342	68,75 [56,25;75,00]	p=0,961
	2	66,25 [58,75;87,50]		62,50 [50,00;75,00]	
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	1	100,00 [33,30;100,00]	p=0,316	33,30 [33,30;100,00]	p=0,848
	2	33,30 [0,00;100,00]		50,00 [33,30;66,60]	
Психическое здоровье (MH)	1	66,00 [56,00;74,00]	p=0,316	66,00 [50,00;76,00]	p=0,644
	2	64,00 [56,00;88,00]		58,00 [36,00;72,00]	

Обнаружено, что показатели общего состояния здоровья (GH) были статистически значимо ниже у пациентов с ЧСС менее 70 ударов в минуту в

группе с перенесенным ИМ, чем у пациентов с аналогичной ЧСС в группе без ИМ ($p=0,001$). У больных с ЧСС более 70 ударов в минуту во второй группе наблюдения (с перенесенным ИМ) показатели КЖ по шкалам ролевого физического функционирования (RP) и интенсивность боли (BP) оказались значимо ниже, чем у больных с такой же ЧСС в первой группе (без ИМ) ($p=0,036$ и $p=0,019$ соответственно).

При изучении показателей КЖ в зависимости от ЧСС в пределах одной группы выявлены значимо низкие показатели общего состояния здоровья (GH) у пациентов с более высокой ЧСС по сравнению с больными, ЧСС которых не превышает 70 ударов в минуту, в первой группе наблюдения ($p=0,023$). Показатели КЖ по шкалам интенсивность боли (BP) и жизненная активность (VT) оказались статистически значимо ниже у пациентов с ЧСС более 70 ударов в минуту, чем у больных с ЧСС менее 70 ударов в минуту во второй группе наблюдения ($p=0,011$ и $p=0,030$ соответственно).

Таким образом, установлено, что ЧСС оказывает влияние на субъективную оценку здоровья больными ИБС. Показано, что ЧСС более 70 ударов в минуту ассоциируется с низкими показателями ролевого физического функционирования (RP) и интенсивности боли (BP). Кроме того, высокая ЧСС (более 70 ударов в минуту) у больных со стенокардией напряжения с перенесенным ИМ ассоциируется с низкими показателями интенсивности боли (BP) и жизненной активности (VT).

4.4 Оценка взаимосвязей между показателями качества жизни и сывороточными кардиомаркерами у больных ишемической болезнью сердца

При выполнении корреляционного анализа были обнаружены статистически значимые взаимосвязи между показателями КЖ и маркерами воспаления в первой и второй группе наблюдения (таблица 39).

**Статистически значимые взаимосвязи показателей
КЖ и маркеров воспаления в первой и второй группе**

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

Из таблицы видно, что у больных со стенокардией напряжения I-II ФК имеется статистически значимая обратная взаимосвязь между показателем физическое функционирование (PF) и ФНО- α , показателем интенсивности боли (BP) и ИЛ-6, показателем общего состояния здоровья (GH) и ИЛ-6, и Лп(а), показателем социальное функционирование (SF) и фВ, что свидетельствует об отрицательном действии воспаления на физическое и психологическое здоровье данных пациентов. У больных стенокардией напряжения с перенесенным ИМ отмечена обратная взаимосвязь между показателем общего состояния здоровья (GH) и ИФН- γ , показателем социальное функционирование (SF) и Лп(а), что говорит об отрицательном влиянии воспаления на физическое и психологическое здоровье данной категории больных.

Таким образом, установлено, что у больных ИБС имеются взаимосвязи между маркерами воспаления и физическим, а также психологическим здоровьем. У пациентов со стенокардией напряжения обнаружена обратная взаимосвязь между высоким содержанием ФНО- α , ИЛ-6, Лп(а) в сыворотке крови и низкими показателями физического компонента здоровья; у больных со стенокардией напряжения с перенесенным ИМ выявлена обратная взаимосвязь между высокой концентрацией ИФН- γ в сыворотке крови и низкими показателями физического компонента здоровья. Также в первой

группе выявлена обратная взаимосвязь между высокой концентрацией фВ в сыворотке крови и низкими показателями психологического компонента здоровья; во второй группе – обратная взаимосвязь между высокой концентрацией Лп(а) в сыворотке крови и низкими показателями психологического компонента.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что воспалительные механизмы, опосредованные участием ИЛ–6, ФНО– α , ИФН– γ , Лп(а) и фВ снижают социальную и физическую адаптацию больных ИБС. Исходя из этого, предложенные показатели можно использовать в качестве критериев эффективности лечения у больных со стенокардией напряжения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ввиду высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, основная доля которых приходится на ИБС, приоритетной задачей современного здравоохранения становится раннее выявление больных стабильными формами ИБС, имеющих высокий риск развития кардиоваскулярных осложнений [36,78]. Известно, что больные с ранее перенесенным ИМ имеют более высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ВСС, прогрессирование ХСН) [49,145,229]. В то же время ИМ является первым проявлением ИБС у 59,3% мужчин и 43,5% женщин, и более трети из них погибают от ВСС и больше в первые 12 месяцев после ИМ [33].

Многочисленные многоцентровые исследования, проведенные в последние десятилетия, способствовали более глубокому изучению и пониманию патогенетических механизмов ИБС и стратификации риска [179]. Неоднократно было отмечено, что широко используемые традиционные факторы риска часто показывают низкую диагностическую эффективность, «пропуская» большое число пациентов с исходно низким риском [26]. Анализ возрастных показателей летальности населения РФ от сердечно-сосудистых заболеваний в период с 1990 по 2005 гг. выявил двух-, трехкратный рост смертности в возрастном интервале от 24 до 44 лет, причиной этому были «молодые инфаркты» [13]. Анализ данных, полученных при обследовании 130 905 пациентов, госпитализированных по поводу ИБС, показал, что у 77% из них содержание ХС ЛПНП находилось в диапазоне нормальных значений [214]. Очевидно, что поиск новых более эффективных показателей в настоящий момент является необходимым и важным как для стратификации сердечно-сосудистого риска, так и дальнейшей коррекции терапии.

Поскольку снижение летальности от ИБС и ее осложнений на 50% зависит от воздействия на факторы риска [36], в последнее время в научной

среде активно обсуждается роль дополнительных (биологических, генетических) факторов риска в диагностике ИБС и ее осложнений [213].

Многолетнее изучение атерогенеза привело к накоплению большого фактического материала, подтверждающего участие воспаления на всех этапах атеросклеротического процесса, от момента инициации до развития сердечно-сосудистой катастрофы [246]. Доказано, что многочисленные сывороточные маркеры воспаления, являющиеся непосредственными участниками воспалительного процесса при атеросклерозе, связаны с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями [150,211].

До сих пор остается открытым вопрос о роли сывороточных маркеров воспаления в иммунопатогенезе ИБС, их взаимосвязи со структурно-функциональным состоянием сердца, физическим и психологическим компонентами здоровья, а также насколько целесообразным является включение этих показателей в практическое здравоохранение для оценки риска прогрессирования ИБС.

В связи с этим приоритетной задачей на сегодняшний день является поиск и изучение новых (сывороточных) и других факторов риска, обладающих высокой диагностической эффективностью в стратификации риска ИБС.

Целью настоящей работы являлось выполнение комплексной сравнительной оценки двух форм ИБС – стенокардии напряжения I-II ФК и стенокардии напряжения в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда на основе результатов изучения классических и новых факторов риска, а также показателей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и КЖ.

Для достижения выбранной цели были обследованы 62 пациента: 36 больных стенокардией напряжения I-II ФК, 26 больных стенокардией напряжения I-II ФК в сочетании с перенесенным ИМ. В группу контроля вошли 25 практически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по поло-

возрастному составу. Все исследуемые пациенты проходили общеклиническое обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза, осмотр, а также специальное обследование с проведением функциональных и лабораторных методов диагностики (ДС БЦА, ЭхоКГ, СМ ЭКГ, ТШХ с мониторингом ЧСС и SpO₂, определение липидного спектра крови, определение концентраций СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИНФ- γ , Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ в сыворотке крови).

В ходе нашего исследования было показано, что традиционные факторы риска (возраст, пол, отягощенная наследственность, АГ, курение, ИМТ, дислипидемия) в равной степени распространены у больных стенокардией напряжения, независимо от наличия или отсутствия перенесенного ИМ. Обращает внимание, что возрастной фактор риска (мужчины старше 60 лет и женщины старше 65 лет) более выражен в группе стенокардии напряжения в сочетании с перенесенным ИМ. Доля таких пациентов среди больных первой группы составила 31%, во второй группе – 54%. Стаж курения был выявлен у половины пациентов второй группы, тогда как первой группе курили только треть больных. Курение преимущественно было распространено среди мужчин. В обеих группах преобладали больные с избыточной массой тела и ожирением 1 степени. В обеих группах наблюдалась гиперхолестеринемия и дислипидемия. Больные с сахарным диабетом в исследование не включались. Выявлено 2 пациента с НТГ (1 в первой группе, 1 во второй группе).

В большинстве исследований указывается на диагностическое значение классических факторов риска, но имеются исследования, в которых показана практически одинаковая распространенность традиционных факторов риска у больных ИБС и здоровых добровольцев [61,247]. Это свидетельствует о том, что определение одних традиционных факторов риска для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий недостаточно.

В современных рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний высокую ЧСС рассматривают в качестве самостоятельного фактора риска развития и прогрессирования атеросклероза [36,51]. Во многих эпидемиологических исследованиях показана положительная связь между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью у больных не только со стенокардией напряжения, но и с ИМ и ХСН [192]. Кроме того, доказано, что ЧСС также не зависит от других факторов риска ИБС [88,156,172]. В многоцентровом исследовании BEAUTIFUL была определена пороговая величина ЧСС равная 70 ударов в минуту. Было показано, что при ЧСС более 70 ударов в минуту риск развития ИМ увеличивается на 46%, а прогрессирования ХСН – на 53% [23].

В нашем исследовании анализ ЧСС выявил, что несмотря на прием β -АБ, высокая ЧСС (более 70 уд/мин) была у большинства обследуемых в группе с перенесенным ИМ и в группе больных стенокардией напряжения без ИМ. Это подтверждается результатами исследования REALITY, где на фоне лечения β -АБ и АК не был достигнут контроль ЧСС [48].

При проведении модифицированного ТШХ с непрерывным мониторингом ЧСС и измерением SpO_2 нами установлено, что увеличение исходной ЧСС и значительный прирост показателя в период выполнения пробы, сопровождается снижением SpO_2 и сокращением пройденной дистанции. Выявлено уменьшение пройденной дистанции у больных ХСН II ФК, ранее перенесших ИМ. При корреляционном анализе была выявлена обратная зависимость умеренной силы между ЧСС после ТШХ и SpO_2 после ТШХ более выраженная у больных с перенесенным ИМ.

Известно, что значения ЧСС, полученные при проведении ТШХ, отражают динамику ЧСС при физической нагрузке. Поскольку ЧСС определяет потребность миокарда в кислороде и совместно с величиной УО определяет эффективную насосную деятельность сердца [250], то при увеличении ЧСС SpO_2 должна увеличиваться. Выявленная нами десатурация,

вероятнее всего, связана с наличием ХСН у исследуемых пациентов.

Поскольку сегодня основная стратегия в лечении ХСН отводится контролю ЧСС, нами представляется целесообразным выполнение модифицированного ТШХ с определением ЧСС и SpO₂ у всех больных ИБС на амбулаторном этапе при первом обращении к кардиологу, а также на фоне медикаментозного лечения с целью оценки его эффективности.

На сегодняшний день существует большое количество сывороточных маркеров, рассматриваемых в качестве дополнительных факторов риска. Данные по многим из них носят противоречивый характер, а порой и немногочисленны.

Нами были выбраны СРБ, БСЖК, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ , а также Лп(а), Nt-proBNP, фактора VII и фВ, как наиболее перспективные в диагностике сердечно-сосудистого риска. Исследование показало, что содержание данных маркеров в сыворотке крови у больных ИБС статистически значимо выше, чем у здоровых людей, и может рассматриваться в качестве дополнительных (сывороточных) факторов риска развития заболевания. Влияние дополнительных факторов становится очевидным (статистически значимым) в совокупности с действием тех или иных традиционных факторов риска (возраст, мужской пол, отягощенная наследственность, курение, наличие артериальной гипертензии и/или избыточной массы тела, дислипидемия). Выявлены статистически значимые различия, подчеркивающие роль дополнительных факторов риска в развитии заболевания у больных, перенесших ИМ. При этом, у больных, перенесших ИМ, чаще выявлены высокие концентрации в крови Лп(а), БСЖК, Nt-proBNP и фВ, а также фактора VII, СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-8. Так у мужчин были увеличены концентрации Лп(а) и фВ в сыворотке крови, а у женщин – концентрация фВ в сыворотке крови. Концентрация БСЖК в сыворотке крови была выше у пациентов, чей возраст был от 60 лет и старше. Отягощенная наследственность была связана с увеличением концентраций

СРБ и Лп(а) в сыворотке крови. Сопутствующая АГ была ассоциирована с увеличением сывороточных концентраций Лп(а) и фВ. Статус курения был ассоциирован с увеличением содержания Лп(а) и Nt-proBNP в сыворотке крови. При избыточной массе тела была увеличена концентрация Лп(а) в сыворотке крови, а при ожирении – ФНО- α .

В работе М.В. Ежова, посвященной изучению Лп(а) показано, что повышенное содержание Лп(а) чаще выявляется, у больных с сопутствующей АГ, курильщиков, что согласуется с нашими данными. В тоже время было показано, что концентрация Лп(а) в сыворотке крови повышена у лиц женского пола, и не повышена у больных с отягощенным семейным анамнезом и избыточной массой тела. Это не согласуется с результатами, полученными в нашем исследовании [38].

Известно, что при ожирении увеличивается адгезия моноцитов и их поступление в жировую ткань, соответственно количество макрофагов в жировой ткани увеличивается, и увеличивается содержание продуцируемых ими провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6), которые, в свою очередь, вызывают изменения на местном уровне, действуя как паракринные факторы. Это приводит к изменению функции адипоцитов и выработке адипокинов (лептин, адипонектин), которые также вовлечены в воспалительный процесс. Вероятно, по мере накопления жировой ткани воспаление с местного уровня переходит на системный, что является фактором, располагающим к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

В работе Н.В. Орловой получены результаты, согласующиеся с нашими данными. Так, выявлено, что у пациентов с ожирением повышена концентрация ФНО- α в сыворотке крови. Наши результаты, также показали повышенное содержание ФНО- α у больных, имеющих ожирение. Это свидетельствует об имеющемся воспалительном процессе у данной категории больных [81].

Е.В. Панюгова и соавт. сообщают о статистически значимом

увеличении СРБ у курящих пациентов и больных с АГ [86].

В работе Н.В. Востриковой сообщается о наличии высокого содержания СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови больных ИБС, имеющих АГ [24]. В работе Е.В. Ощепковой также показана связь СРБ и ИЛ-6 с АГ, что отличается от полученных нами результатов [83].

В исследованиях, посвященных изучению сосудистой стенки при атеросклерозе, часто упоминается роль эндотелиальной дисфункции как маркера субклинического атеросклероза [27]. В ряде работ показано, что дисфункция эндотелия у пациентов с АГ пожилого возраста является предиктором очень высокого сердечно-сосудистого риска [76]. Доказано, что фВ является показателем эндотелиальной дисфункции, которая имеет место при АГ. В исследовании Л.А. Некрутенко показано значимое увеличение количества фВ по антигенной активности у больных гипертонической болезнью умеренно-тяжелого течения по сравнению с пациентами, имеющими гипертонию мягкого характера и здоровыми лицами [112]. В работе Н.Х. Резяповой также выявлено повышение концентрации фВ в сыворотке крови по мере увеличения степени АГ. Так, у больных АГ 3 степени содержание фВ было максимальным, по сравнению с пациентами АГ 1 и 2 степени. Это свидетельствует о более выраженном поражении эндотелия у пациентов с АГ 3 степени, чем у больных АГ 1-2 степени, что говорит о повышенном риске развития сердечно-сосудистых осложнений. Также в данной работе установлена прямая взаимосвязь между концентрацией фВ в сыворотке крови и ТИМ ОСА, что дает основание предполагать участие фВ в развитии атеросклероза сонных артерий [95]. Аналогичные данные получены и в нашем исследовании.

Корреляционный анализ не выявил связи между такими традиционными факторами риска как пол, возраст, семейный анамнез ИБС, АГ, курение и маркерами воспаления. Но выявлена прямая взаимосвязь между ИМТ и СРБ; ОХС и СРБ, ОХС и Лп(а), ОХС и БСЖК, ОХС и фВ; ХС

ЛПНП и СРБ, ХС ЛПНП и Лп(а), ХС ЛПНП и БСЖК; ХС ЛПВП и ИФН- γ .

Нами также было изучено содержание воспалительных маркеров у больных стенокардией напряжения в зависимости от ФК ХСН. Получено статистически значимо высокая концентрация Лп(а) и фВ у больных с ХСН I ФК в группе больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ по сравнению с группой больных без перенесенного ИМ. Также концентрация Лп(а) в группе больных с ХСН II ФК с перенесенным ИМ оказалась статистически значимо выше, чем в группе больных без ИМ. Это, возможно, свидетельствует об участии Лп(а) в прогрессировании ХСН у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ.

Принимая во внимание данные о высокой информативности дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении коронарного атеросклероза, всем пациентам проводили ДС БЦА [25,173].

При оценке взаимосвязи маркеров воспаления и других кардиомаркеров с данными инструментальных исследований нами было установлено, что ТИМ ОСА у больных стенокардией напряжения I-II ФК с перенесенным ИМ статистически значимо больше, чем у больных без ИМ, что указывает на более агрессивный характер течения атеросклероза у данных пациентов. Процент стеноза у больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ также был значимо больше. По распространенности наиболее прогностически неблагоприятных атеросклеротических бляшек (гипоэхогенные гомогенные, гипоэхогенные гетерогенные и гиперэхогенные гетерогенные) больные в зависимости от перенесенного ИМ не различались. При этом у больных стенокардией напряжения без перенесенного ИМ гиперэхогенные гомогенные атеросклеротические бляшки, характеризующиеся стабильным состоянием, встречались значимо чаще. Выявлено статистически значимо более высокое содержание ИФН- γ и фВ в сыворотке крови больных ИБС с I-III типом атеросклеротических бляшек по сравнению с больными ИБС с IV типом

бляшек. Установлена статистически значимая корреляционная связь между ТИМ ОСА и величиной СРБ, ИЛ-6 и Лп(а), что свидетельствует о влиянии воспаления на развитие и течение атеросклероза.

Данные результаты согласуются с результатами Т.В. Байдиной, где обнаружена прямая зависимость между ИЛ-6 и выраженностью атеросклеротического стеноза ОСА [5]. Кроме того, было показано, что концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови была высокой как у пациентов с патоморфологическими признаками нестабильности бляшек, так и у больных со стабильными бляшками [6]. В исследовании G. Venbir была выявлена связь между СРБ и ТИМ ОСА у пациентов с каротидным атеросклерозом [137]. В то же время в исследовании, проведенном С. Serban, была выявлена связь между повышенным содержанием Лп(а) и ТИМ ОСА [218].

В работе Ю.И. Рагино показано, что содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 было максимальным у больных с нестабильными атеросклеротическими бляшками. В то же время их содержание в стабильных фиброзных бляшках было несколько выше по сравнению с неизменной интимой [93].

Нами показано, что воспаление оказывает влияние и на структурное ремоделирование сердца. Корреляционный анализ между структурно-функциональными параметрами ЛЖ и факторами воспалительной реакции выявил, что признаки дилатации ЛЖ связаны с высоким содержанием ФНО- α и фактора VII у пациентов без перенесенного ИМ, а у пациентов с перенесенным ИМ – с более высоким содержанием СРБ. Сниженная систолическая функция ЛЖ ассоциирована с высоким содержанием СРБ и ИФН- γ у больных с перенесенным ИМ.

Обнаружено, что у пациентов с ГЛЖ, перенесших ИМ, статистически значимо имелись более высокие показатели БСЖК, Лп(а) и фВ в отличие от пациентов с ГЛЖ без ИМ.

Неоднократно доказано, что цитокины, оказывают влияние на ремоделирование миокарда, тем самым усугубляя течение ХСН [119]. По

данным Т.В. Бурцевой эффект системной воспалительной реакции с повышением содержания ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 в плазме крови в большей степени реализуется у больных ИБС, имеющих ХСН III-IV ФК [16]. В экспериментальных исследованиях показано, что концентрация продуцируемого кардиомиоцитами ФНО- α , зависит от степени напряжения миокардиальной стенки и конечно-диастолического давления в ЛЖ. При этом ФНО- α запускает процесс апоптоза, который в патологических условиях утрачивает компенсаторный характер, что приводит к снижению сократительной способности миокарда [79].

В ряде исследований показано, что СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α вызывают выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ при ХСН. Также показана связь повышенного содержания данных маркеров с утяжелением ФК ХСН [106,108,166,169].

Выявленные нами корреляции между маркерами воспаления (СРБ, ИФН- γ , ФНО- α) и ультразвуковыми показателями структуры сердца позволяют предположить о патогенетической роли воспалительных маркеров в развитии ХСН.

С целью выявления диагностической значимости изучаемых показателей воспаления были построены 3 модели на трех блоках пациентов: 1 блок включал практически здоровых лиц, имеющих традиционные факторы риска и пациентов со стенокардией напряжения; 2 блок – практически здоровых лиц, имеющих традиционные факторы риска и больных стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ; 3 блок – пациентов со стенокардией напряжения в сочетании с перенесенным ИМ и без перенесенного ИМ.

В первом блоке пациентов с помощью вышеописанного метода были выявлены наиболее оптимальные показатели: ИЛ-6 и Nt-proBNP. С целью оценки применимости данных маркеров для индивидуального использования нами были построены ROC-кривые. Для этого был выполнен ROC-анализ и

построены графики ROC–кривых. Получено, что риск развития стенокардии напряжения у практически здоровых лиц возрастает при значении ИЛ–6 более 2,95 пг/мл (чувствительность 79%, специфичность 84%), при значениях Nt–proBNP больше 79,89 пг/мл (чувствительность 92%, специфичность 100%).

Методом логистической регрессии было получено уравнение:

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

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.

Во втором блоке пациентов оптимальными показателями были СРБ и Nt–proBNP. Получено, что вероятность наличия стенокардии напряжения в сочетании с перенесенным ИМ у практически здоровых лиц возрастает при значении СРБ более 3,16 мг/л (чувствительность 75%, специфичность 84%), при значениях Nt–proBNP больше 73,51 пг/мл (чувствительность 88%, специфичность 100%). Уравнение логистической регрессии имело следующий вид:

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

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.

В третьем блоке пациентов наибольшую диагностическую значимость показали ИЛ–6, ИЛ–8, Лп(а), Nt–proBNP и фВ. Обнаружено, что среди больных стенокардией напряжения I–II ФК высокий риск развития сердечно–сосудистого события (ИМ) имеют те пациенты, у которых содержание 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%). Было 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 наличия инфаркта миокарда 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.

В настоящее время не вызывает сомнения существование диастолической ХСН [200,215], и есть данные, что диастолические маркеры в отличие от систолических более точно отражают функциональное состояние миокарда, и являясь более надежными, чем гемодинамические показатели, могут применяться для оценки эффективности терапии и ее качества [10,152].

Известно, что концентрация Nt–proBNP в сыворотке крови повышается на самых ранних этапах ХСН и имеет клиническую значимость для диагностики ХСН [188] при концентрации более 125 пг/мл [14,175]. Имеются данные, подтверждающие роль BNP в качестве независимого прогностического фактора смерти, при этом повышение концентрации BNP в сыворотке крови на каждые 10 пг/мл оказалось связано с 3% повышением риска смерти. Точкой разделения было предложено считать концентрацию BNP в сыворотке крови более 75 пг/мл [29]. Полученные нами данные позволяют предполагать, что концентрации Nt–proBNP больше 73,51 и

больше 78,89 пг/мл могут указывать на наличие сердечной недостаточности на ранних этапах ее развития у людей без установленного диагноза ИБС, но имеющих факторы риска. Это позволит своевременно назначить дополнительные методы исследования (ЭхоКГ) и провести коррекцию терапии.

В исследовании, проведенном S.G. Wannamethee показано, что увеличение Nt-proBNP в сыворотке крови связано с повышенным риском развития ИБС у мужчин с и без сердечно-сосудистых заболеваний, но не с сердечно-сосудистой смертностью, в отличие от СРБ, который показал высокую предикторную способность в отношении сердечно-сосудистой смертности, и смертности от других причин [162,236].

В нашей работе показано, что СРБ не вошел в интегральную модель, вероятно, из-за того, что нами не проводилась оценка частоты развития смертельных исходов вследствие ИБС.

С другой стороны G. Ndrepera сообщает, что включение Nt-proBNP в многофакторную модель увеличило мощность модели относительно прогноза смертности от ИБС [199].

Поскольку показано, что концентрация Nt-proBNP в сыворотке крови отражает функцию миокарда в целом, следовательно, его необходимо применять для оценки тяжести состояния у пациентов со стабильными формами ИБС с целью мониторинга эффективности лечебных и профилактических мероприятий в амбулаторных условиях.

В нашем исследовании показано, что диагностическая значимость каждого отдельно взятого показателя не является столь явной по сравнению с их суммарной эффективностью, что подтверждает современную теорию атеросклероза с концепцией системного и локального воспаления.

Изучение КЖ у больных ИБС представляет большой интерес в научном и практическом аспекте с целью оценки эффективности диагностики и лечения. Поскольку показатели КЖ меняются в зависимости

от состояния больного, это дает возможность осуществлять мониторинг проводимого лечения, а при необходимости – его коррекцию. Получение данных о КЖ основано на изучении субъективной оценки больным ограничений, возникших вследствие заболевания [8,82,126].

Нами установлено, что показатели КЖ, оцененные с помощью опросника SF-36, у больных ИБС статистически значимо ниже, чем у здоровых людей, и могут применяться для количественной оценки субъективного восприятия пациентом болезни. Показано, что перенесенный ИМ ассоциирован с более низкими показателями общего состояния здоровья (GH) и ролевого физического функционирования (RP), которые относятся к физическому компоненту здоровья. Аналогичные результаты были получены в работе Е.С. Балевой, где физическая составляющая КЖ имела значительно большую зависимость от выраженности сердечно-сосудистой патологии, по сравнению с социальной и психологической составляющей [9].

Нами выявлены статистически значимые различия, указывающие на влияние традиционных факторов риска на физический, психологический и социальный аспекты здоровья больных ИБС. У больных, перенесших ИМ, получены более низкие показатели КЖ по сравнению с пациентами без ИМ. Это расходится с результатами, полученными В.В. Шумилиным, где показано, что у мужчин и женщин со стенокардией напряжения наличие перенесенного ИМ не снижает КЖ [131]. С увеличением возраста выявлено снижение показателей КЖ по шкалам: ролевое физическое функционирование (RP), интенсивность боли (BP) и общее состояние здоровья (GH). Это наиболее заметно в возрастных группах старше 60 лет, где показатели КЖ достоверно ниже по сравнению с больными, не переносившими ИМ. КЖ женщин, перенесших ИМ, оцениваемое шкалами ролевое физическое функционирование (RP) и общее состояние здоровья (GH), достоверно ниже, чем у мужчин с данной патологией. Также обнаружено, что КЖ женщин, перенесших ИМ, значимо ниже по шкалам:

ролевое физическое функционирование (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH) и ролевое эмоциональное функционирование (RE) по сравнению с женщинами без ИМ в анамнезе.

В работе Л.А. Егоровой показатели КЖ у пациентов старше 60 лет были ниже по сравнению с пациентами более молодого возраста по всем шкалам опросника в большей степени за счёт физического компонента здоровья. У женщин показатели КЖ были ниже, чем у мужчин [37].

Возможно, гендерные различия КЖ обусловлены изменением гормонального фона у женщин, когда в постменопаузальном периоде исчезает защитное действие на сердечно-сосудистую систему женских половых гормонов, а также особым типом восприятия проблем, связанных с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний [67].

В нашем исследовании установлено, что отягощенная наследственность была ассоциирована с низким уровнем интенсивности боли (BP). Наличие АГ было связано с низким уровнем ролевого физического функционирования (RP) и интенсивности боли (BP). Такие же результаты были получены М.М. Петровой и соавт., которые показали, что наличие АГ у больных ИБС ухудшает КЖ в постинфарктном периоде [87].

У курильщиков КЖ было снижено по шкалам: интенсивность боли (BP) и общее состояние здоровья (GH). Наличие ожирения у больных стенокардией напряжения с перенесенным ИМ ассоциировалось с низким КЖ по шкале общее состояние здоровья (GH). Вероятнее всего это связано с ухудшением легочной вентиляции в виде обструктивных изменений и снижением резервных объемов легких. Связь ожирения с низкой оценкой физической, эмоциональной и социальной удовлетворенности показана в работе А.Л. Хохлова [115].

В нашей работе выявлено, что традиционные факторы риска в большей степени оказывают влияние на физический компонент здоровья и в меньшей – на психологический компонент. Аналогичные результаты получены S.

Toker [233]. Низкая оценка суммарного физического компонента была связана с некоторыми трудностями в выполнении умеренных повседневных физических нагрузок: уборка по дому, подъем и перенос небольших тяжестей, а также с затруднениями передвижения при ходьбе, подъеме по лестнице, наклонах вперед и приседаниях. Возможно, это связано с тем, что пациенты не в полной мере осознают значимость имеющихся у них факторов риска, оценивая лишь текущее состояние.

Изучение показателей КЖ в зависимости от ЧСС обнаружило, что субъективная оценка здоровья больными зависит от ЧСС. Показано, что ЧСС более 70 ударов в минуту ассоциируется с низкими показателями ролевого физического функционирования (RP) и интенсивности боли (BP). Кроме того, высокая ЧСС (более 70 ударов в минуту) у больных с перенесенным ИМ ассоциируется с низкими показателями интенсивности боли (BP) и жизненной активности (VT). Поскольку учащение ЧСС приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде и, как следствие, возникновению ангинозных приступов, очевидным становится тот факт, что у пациентов с более высоким ЧСС чаще возникают болевые ощущения, на фоне которых снижается физическая и жизненная активность.

Корреляционный анализ между показателями КЖ и маркерами воспаления и другими кардиомаркерами показал, что у больных ИБС имеются взаимосвязи между маркерами воспаления и физическим, а также психическим здоровьем. У пациентов со стенокардией напряжения обнаружена обратная взаимосвязь между высоким содержанием ФНО- α , ИЛ-6, Лп(а) в сыворотке крови и низкими показателями физического компонента здоровья. Так, при высокой концентрации ФНО- α в сыворотке крови наблюдается низкая физическая активность (подъем по лестнице, переноска тяжестей, ходьба), при высокой концентрации ИЛ-6 – ограничение активности из-за телесной боли, а также низкая оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент, как и при высоком

содержании Лп(а). У больных со стенокардией напряжения с перенесенным ИМ выявлена обратная взаимосвязь между высокой концентрацией ИФН- γ в сыворотке крови и низкими показателями физического компонента здоровья, а именно – низкая оценка больным состояния своего здоровья в настоящий момент. Также в первой группе выявлена обратная взаимосвязь между высокой концентрацией фВ в сыворотке крови и низкими показателями психологического компонента здоровья, а именно – снижением уровня общения в связи с ухудшением физического и/или эмоционального состояния; во второй группе – обратная взаимосвязь между высокой концентрацией Лп(а) в сыворотке крови и низкими показателями психологического компонента аналогичными в первой группе.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что воспалительные механизмы, реализующиеся в рамках системного и локального воспаления, опосредованного участием ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ , Лп(а) и фВ снижают социальную и физическую адаптацию больных ИБС. Исходя из этого, предложенные показатели можно использовать в качестве критериев эффективности лечения у больных со стенокардией напряжения.

Результаты проведенного исследования позволили сформулировать концепцию воспалительных паттернов у больных разными формами ИБС (стенокардия напряжения и стенокардия напряжения в сочетании с перенесенным ИМ), дополняющую современную воспалительную теорию атеросклероза. Выявление высоких концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, Лп(а), Nt-proBNP и фВ в сыворотке крови у пациентов со стенокардией напряжения играет большую роль в диагностике ранее перенесенного ИМ у данной категории больных. Наличие тесных взаимосвязей изучаемых маркеров воспаления 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(а), 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 сывороточных кардиомаркеров 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- α , фактора VII в сыворотке крови у больных стенокардией напряжения I-II ФК, а также содержание СРБ и ИФН- γ 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 постинфарктным кардиосклерозом: 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксельрод А.С. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / А.С. Аксельрод, П.Ш. Чомахидзе, А.Л. Сыркин и др. // М.: Медицинское информационное агентство. – 2010. – С. 65–99, С. 152–171.
2. Алекперов Э.З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э.З. Алекперов, Р.Н. Наджафов // Кардиология. – 2010. – №6. – С. 88–91.
3. Андрюков Б.Г. Уровень в крови белка, связывающего жирные кислоты, в первые часы после острой ишемии миокарда после проведения успешного тромболизиса: прогноз и рискметрия осложнений / Б.Г. Андрюков, Е.А. Гельман, Т.В. Габасова и др. // Фундаментальные исследования. – 2008. – №2. – С. 25–27.
4. Аронов Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №1. – С. 48–56.
5. Байдина Т.В. Маркеры воспаления сыворотки крови при атеросклеротическом поражении сонных артерий / Т.В. Байдина // Неврологический журнал. – 2012. – №5. – С. 29–31.
6. Байдина Т.В. Цитокиновый профиль больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий / Т.В. Байдина, В.Ю. Мишланов, М.А. Данилова // Медицинский альманах. – 2011. – Т.14, №1. С. 56–58.
7. Бакумцева Л.С. Роль тропонина I и белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / Л.С. Бакумцева, И.Н. Пермякова, Л.В. Заклякова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т.6, №2. – С. 18–21.
8. Балева Е.С. Оценка качества жизни, релевантного здоровью, больных ишемической болезнью сердца / Е.С. Балева, И.Л. Кром, О.Ю. Алешкина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 145–147.

9. Балева Е.С. Перспективы исследования качества жизни больных ишемической болезнью сердца / Е.С. Балева, О.Ю. Алешкина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2011. – Т. 1, № 7. – С. 43–44.
10. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев // Избранные лекции по кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006 – 432 с.
11. Белокопытова И.С. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.05 / Белокопытова Инна Сергеевна. – М., 2011. – 157 с.
12. Бобрышев Ю.В. Клеточные механизмы атеросклероза: врожденный иммунитет и воспаление / Ю.В. Бобрышев, В.П. Карагодин, Ж.И. Ковалевская и др. // Фундаментальные науки и практика. – 2010. – №4. – С. 140–148.
13. Бойцов С.А. Клинические и новые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Бойцов // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2009. – Т.4, №4. – С. 41–48.
14. Борисов С.Н. Исследование N-терминального пептидного фрагмента мозгового натрийуретического пептида в диагностике ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка / С. Н. Борисов, Г. Е. Гендлин, Г. И. Сторожаков // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 6. – С. 344–349.
15. Братусь В.В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза / В.В. Братусь, Т.В. Талаева // Укр.кардіол. журн. – 2007. – № 1. – С. 90–96.
16. Бурцева Т.В. Показатели сывороточных биомаркеров и липидвысвобождающей способности лейкоцитов при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца с разной степенью тяжести сердечной недостаточности / Т.В. Бурцева, В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, В.Е. Владимирский // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 482–489.

17. Валитова Р.М. Исследование маркеров воспаления у больных со стабильным и нестабильным течением ишемической болезни сердца / Р.М. Валитова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2008. – № 2. – С. 68–77.
18. Ватутин Н.Т. Натрийуретические пептиды: физиологическая и клиническая роль / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, Е. В. Скланная // Український кардіологічний журнал. – 2005. – №5. – С. 115–121.
19. Вельков В.В. Липопротеин (а): новые перспективы для лабораторной диагностики / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. – Т. 44, № 4. – С. 37–48.
20. Вельков В.В. На пути к ранней диагностике сердечно-сосудистых событий: многомаркерные панели и ультрачувствительные тропонины / В.В. Вельков // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2011. – №1. – С. 30–36.
21. Волков В.И. Привоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии-1 при ишемической болезни сердца / В.И. Волков, С.А. Серик // Кардиология. – 2002. – №9. – С. 12–16.
22. Волкова С.Ю. Значение N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида и ряда провоспалительных цитокинов для прогноза сердечно-сосудистой смерти у больных ишемической болезнью сердца / С.Ю. Волкова, В.А. Щуплецова, Е.М. Меженев и др. // Кардиология. – 2008. – Т.49, №9. – С. 20–24.
23. Воронков Л.Г. Нормализация частоты сердечных сокращений как актуальная терапевтическая задача при хронической сердечной недостаточности / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2011. – №2. – С. 9–19.
24. Вострикова Н.В. Маркеры воспалительной реакции (С-реактивный белок и интерлейкин-6) при артериальной гипертензии / Н.В. Вострикова,

- Д.В. Федоров, А.Н. Мамаев и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №4. – С. 33–35.
25. Гаврилова Н.Е. Роль дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении коронарного атеросклероза и определении степени его выраженности / Н.Е. Гаврилова, В.А. Метельская, Е.Б. Яровая и др. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №4(108). – С.108–112.
26. Гайсёнок О.В. Толщина интима-медиа – предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий / О.В. Гайсёнок, С.Ю. Марцевич // Клиницист. – 2011. – №4. – С. 5–9.
27. Галяутдинов Г.С. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / Г.С. Галяутдинов, Е.А. Чудакова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – №1. – С. 3–7.
28. Головкин А.С. Диагностическая значимость определения уровня белка связывающего жирные кислоты, в крови коронарного синуса при проведении операций с искусственным кровообращением / А.С. Головкин, Е.В. Григорьев, В.Г. Матвеева и др. // Kardiolo serdečno-sosud hir. – 2011. – №2. – С. 66–69.
29. Голухова Е.З. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.З. Голухова, А.М. Алиева // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – №1. – С. 45–51.
30. Готто А.М. Развитие концепции дислипидемии, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. / А.М. Готто // РМЖ. – 2006. – №3 – С. 14–18.
31. Гусев Д.Е. Молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца. / Д.Е. Гусев, Е.М. Пальцева, Б.Г. Потиевский и др. // Kardiolo serde no-sosud hir 2009; 2:11–14.

32. Джанаева Э.Ф. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностике атеросклероза / Э.Ф. Джанаева, Г.Н. Шеметова, С.А. Ширшова // Медицинские науки. – 2012. – №4. – С. 264–269.
33. Димов А.С. К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы). Часть I. Кардиоваскулярные аспекты сверхсмертности в России: анализ ситуации и возможности профилактики / А.С. Димов, Н.И. Максимов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т.2, №12. – С. 98 – 104.
34. Добровольский А.Б. Коагулологические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии / А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева // Атеротромбоз. – 2009. – № 1. – С. 2–14.
35. Доржиева Л.В. Клиническое и диагностическое значение уровня неоптерина у больных с ишемической болезнью сердца. / Л.В. Доржиева, Д.Х. Кушхова, О.В. Орлова и др. // Кардиоваск. тер. и профилактика. – 2007. – №6. – С. 88–89.
36. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012) // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т.96, № 4. – Приложение 2.
37. Егорова Л.А. Сравнительный анализ качества жизни больных старше 60 лет с сердечной недостаточностью / Л.А. Егорова, Т.В. Рябчикова // Клиническая геронтология. – 2004. – № 3. – С. 19–25.
38. Ежов М.В. Липопротеид (а) и его роль в развитии коронарных осложнений у больных ишемической болезнью сердца: дис. ...д-ра. мед. наук: 14.00.06 / Ежов Марат Владиславович. – М., 2009. – 196 с.
39. Жукова В.А. С-реактивный белок: современное состояние проблемы / В.А. Жукова, С.А. Шальнова, В.А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №1. – С. 90–95.

40. Закирова Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, Н.Х. Хафизов, И.М. Карамова и др. // Рац. фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 16–9.
41. Затолока Н.В. Качество жизни у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и ишемической болезнью сердца [Электронный ресурс] / Н.В. Затолока // Медицинский журнал. – 2013. – №3. – Режим доступа: <http://plib.unibel.by/index.php/medju/article/view/785>.
42. Зыков К.А. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. Сообщение II. Биохимические, иммунологические и клинические аспекты / К.А. Зыков, Э.Ю. Нуралиев, Е.И. Казначеева и др. // Кардиологический вестник. – 2011. – №1. – С. 23–32.
43. Зырянова А.В. Изучение специфичности качественного иммунохроматографического метода определения белка, связывающего жирные кислоты, в группе больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без недавних коронарных событий / А.В. Зырянова, Н.Н. Ярошно, К.Ю. Николаев // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т.25, №4. – С. 63–66.
44. Иванов С.Н. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии / С.Н. Иванов, Е.А. Старовойтова, Л.М. Огородова // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №1. – С. 99–104.
45. Иванова С.В. Семейство натрийуретических пептидов. Возможности применения в поликлинической практике / С.В. Иванова, Е.А. Нестерова // Медицинский совет. – 2014. – № 2. – С. 77–81.
46. Карпов А.М. Современные представления об иммуновоспалительных механизмах атеросклероза / А.М. Карпов, А.В. Рвачева, М.Х. Шогенова и др. // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – №1(14). – С. 25 – 30.
47. Коваленко В.Н. Атеросклероз: сочетание воспаления и модификации липопротеинов крови как основа его патогенеза [Электронный ресурс] / В.Н. Коваленко // Руководство по кардиологии, часть 1. – 2008. – Режим доступа:

http://med-books.info/kardiologiya_730/ateroskleroz-sochetanie-vozpalenie-45284.html.

48. Коваленко В.Н. Частота сокращений сердца — модифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Электронный ресурс] / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай // Режим доступа: <http://medic.ua/bolezni/chastota-sokrashheniy-serdtsa-modifitsiruemyiy-faktor-riska-razvitiya-serdechno-sosudistiyh-zabolevaniy>.

49. Комаров А.Л. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) / А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, Т.А. Илющенко и др. // Кардиология. – 2012. – Т. 52, №1. – С. 4–14.

50. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Том 6, №6. – Приложение.

51. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2008. – Т.7, №6. – Приложение 4.

52. Королева О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О.С. Королева, Д.А. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 8/9. - С. 30–36.

53. Корюкина И.П. Иммунные механизмы воспалительных процессов при заболеваниях внутренних органов: учебное пособие. / И.П. Корюкина, А.В.Туев, В.Ю. Мишланов и др. – Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, 2008. – 150 с.

54. Корякина Л.Б. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л.Б.

Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – №2(90) Часть 1. – С. 165–170.

55. Котовщикова Е.С. Эндотелиальная дисфункция и гемостаз при остром инфаркте миокарда до и на фоне лечения тромбовазимом / Е.С. Котовщикова, Е.И. Буевич, Е.Н. Сюльжина // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 1. – С. 150–156.

56. Кузнецов И.В. Диагностика атеросклеротического поражения сонных артерий в практике кардиолога / И.В. Кузнецов // Ліки України. – 2011. – №6. – С. 72–76.

57. Кухарчук В.В. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Сообщение 1. Биохимические и иммунологические аспекты. / В.В. Кухарчук, Р.М. Шахнович, К.А. Зыков и др. // Кардиологический вестник. – 2007. – № 2. – С. 48–54.

58. Кухарчук В.В. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней / В.В.Кухарчук, Э.М. Тарарак // Кардиологический вестник. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 12–20.

59. Кухарчук В.В. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века / В.В. Кухарчук // Терапевтический архив. – 2009. – №5. – С. 14–20.

60. Кухтина Н.Б. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и интиме артерий у больных ИБС / Н.Б. Кухтина, Т.И. Арефьева, А.М. Арефьева и др. // Терапевтический архив. – 2008. – №4. – С. 63–69.

61. Лазнам С.С. Проблемы традиционного подхода к прогнозированию риска ишемической болезни сердца / С.С. Лазнам, Н.О. Катамадзе, Л.Л. Берштейн и др. // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 41, №1. – С. 45–49.

62. Ларина Ю.В. Влияние β -адреноблокаторов различных классов на систему гемостаза у больных хронической сердечной недостаточностью постинфарктного генеза. Преимущества карведилола / Ю.В. Ларина, Л.А. Некрутенко, А.В. Туев // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т.23, №4-2. – С. 62–66.
63. Лутай М.И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М.И. Лутай, И.П. Голикова, В.А. Слободской // Укр. кардиол. журн. – 2007. – №5 – С. 37-47.
64. Лутай М.И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М.И. Лутай, С.И. Голикова, В.А. Деяк и др. // Укр. мед. журн. – 2006. – №52. – С. 280–283.
65. Мазовец О.Л. Уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида у больных, госпитализированных по поводу ухудшения сердечной недостаточности, при поступлении и перед выпиской. Связь с риском смерти в последующие 6-12 месяцев / О.Л. Мазовец, И.Р. Трифонов, А.Г. Катруха и др. // Кардиология. – 2009. – Т.1, №1. – С. 34–38.
66. Мазуров В.И. Изменение продукции некоторых провоспалительных цитокинов у больных различными вариантами ИБС / В.И. Мазуров, С.В. Столов, Н.Э. Линецкая // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1, №5. – С. 53–59.
67. Малыхин Ф.Т. Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья лиц пожилого и старческого возраста (обзор литературы) / Ф.Т. Малыхин // Качественная клиническая практика. – 2011. – №1. – С. 11–18.
68. Мартынов А.И. Клиническая эффективность ранней диагностики острого инфаркта миокарда с помощью белка, связывающего жирные кислоты / А.И. Мартынов, М.И. Воевода, Г.П. Арутюнов // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т.95, №3. – С. 7–11.

69. Медико-демографические показатели РФ 2009г. Статистические материалы. Официальное издание Минздравсоцразвития РФ. Москва, 2010г.
70. Меньшиков И.В. Экспериментальная модель атеросклероза у крыс, вызванного иммунизацией нативными липопротеинами человека / И.В. Меньшиков, К.В. Фомина, Л.В. Бедулева // Вестник Удмуртского университета. – 2012. – вып.1. – С. 80–86.
71. Милютин О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милютин, Е.Н. Чичерина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №1. – С. 71–73.
72. Мишланов В.Ю. Способ диагностики функционального класса хронической сердечной недостаточности у больных стенокардией / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, И.В. Мишланова и др. – Патент на изобретение № 2462175 от 27.09.2012 г.
73. Мишланов В.Ю. Сывороточные маркеры воспаления и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных артериальной гипертензией и стенокардией напряжения / В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский, Л.И. Сыромятникова и др. // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, №11. – С. 34–38.
74. Морозов Ю.А. Белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике повреждений миокарда / Ю.А. Морозов, М.А. Чарная, И.И. Дементьева // Медицинский алфавит. Лаборатория. – 2010. – №2. – С. 16–18.
75. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, №7 (81).
76. Некрутенко Л.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста / Л.А. Некрутенко, А.В. Агафонов, Д.А. Лыкова и др. // Consilium medicum. Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, №1. – С. 21–23.

77. Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2013. – Т.1, №1. – С.3–10.
78. Оганов Р.Г. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России / Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.М. Калинина и др. // Кардиология. – 2008. – №5. – С. 87–91.
79. Ольбинская Л.И. Фактор некроза опухолей в плазме крови и морфофункциональные параметры сердца у больных хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца. Динамика под влиянием лечения / Л. И. Ольбинская, С.Б. Игнатенко, С.С. Маркин // Терапевтический архив. – 2003. – Т.75, №2. – С. 54–58.
80. Орехов А.Н. Инфекционно-аутоиммунно-воспалительная гипотеза патогенеза атеросклероза [Электронный ресурс] / А.Н. Орехов, С.А. Писаревский // Всероссийское научное общество кардиологов. Лекции. – 2008. – Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru/clinical-lectures/article.asp?id=2594#18>.
81. Орлова Н.В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: дисс. ...д-ра мед. наук: 14.00.06 / Орлова Наталья Васильевна. – М., 2008. – 290 с.
82. Осипов Д.А. Соотношение предикторов прогноза качества жизни больных ишемической болезнью сердца / Д.А. Осипов, И.Л. Кром // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7, № 2. – С. 426–429.
83. Ощепкова Е.В. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью / Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев, В.Н. Титов и др. // Терапевтический архив. – 2007. – № 12. – С. 18.
84. Палеев Ф.Н. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец и др. // Кардиология. – 2010. – №2. – С. 69–72.

85. Палеев Ф.Н. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Белокопытова, Б.И. Минченко и др. // Креативная кардиология. – 2011. – № 1. – С. 75–80.
86. Панюгова Е.В. Атеросклеротическое поражение сосудов у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца: связь с С-реактивным белком / Е.В. Панюгова, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов и др. // Кардиология. – 2009. – №4. – С. 40–45.
87. Петрова М. Н. Качество жизни у мужчин, перенесших инфаркт миокарда / М. Н. Петрова, Т. А. Айвазян, С. А. Фандюхин // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 65–66.
88. Перепеч Н.Б. Зачем надо уменьшать частоту сердечных сокращений у больных хронической сердечной недостаточностью? / Н.Б. Перепеч // Медицинский совет. – 2013. – №9. – С. 108 – 116.
89. Пигаревский П.В. Прогрессирующие атеросклеротические поражения у человека. Морфологические и иммуновоспалительные аспекты / П.В. Пигаревский, С.В. Мальцева, В.А. Снегова // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т.12, №1-2. – С. 5-12.
90. Плоткин В.Я. Энтеновирус и ИБС: дискуссионные вопросы / В.Я.Плоткин, В.Ф.Павловский, Е.А.Мурина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т.5, №6 (приложение). – С. 289.
91. Поляков А.Е. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца / А.Е. Поляков, В.В. Шишкин // Укр. кардіол. журн. – 2006. – №1. – С. 36–41.
92. Прасолов А.В. Динамика показателей цитокинового статуса, факторов роста и эластичности сосудистого русла у больных ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК на фоне лечения кораксаном / А.В. Прасолов, Л.А. Князева, М.А. Делова // Фундаментальные исследования. – 2011. – №5. – С. 148–153.

93. Рагино Ю.И. Изменение содержания провоспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ в процессе развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская и др. // Кардиология. – 2009. – №6. – С. 43–49.
94. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // М.: МедиаСфера. – 2006. – 312 с.
95. Резяпова Н.Х. Фактор Виллебранда и его значение в развитии дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертонией / Н.Х. Резяпова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2010. – №3–4. – С. 71–74.
96. Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 / Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т.111, №7. – С. 7–79.
97. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / под редакцией: д.м.н., проф. Ю.А. Васюка // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т.95, №3. – С.1–28. – Приложение 1.
98. Российские рекомендации ВНОК и РМОАГ по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр) 2010г.// Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С.5–26.
99. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. – М: Министерство здравоохранения РФ, 2013–2014. – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru>.
100. Сальников А.С. Новый набор реагентов «БСЖК – ИФА – БЕСТ» / А.С. Сальников, Н.Н. Сорокина, М.Ю. Рукавишников // Новости «Вектор-Бест» – 2011. – Т.62, №4. – С. 8–13.
101. Серкова В.К. Инструментальные и биохимические показатели функции сосудистого эндотелия у пациентов с различными вариантами течения

- ишемической болезни сердца / В.К. Серкова, А.В. Побережная // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – № 3. – С.42–46.
102. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 1999. – №4. – С. 9–13.
103. Ситникова М.Ю. Состояние эндотелия и маркеры хронического воспаления у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью / М.Ю. Ситникова, Т.А. Максимова, Н.В. Вахрамеева и др. // Сердечная недостаточность. – 2002. – №2. – С. 80–82.
104. Соколов Е.И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца / Е.И. Соколов, Т.И. Гришина, С.Р. Штин // Кардиология. – 2013. – Т.53, №3. – С. 25–30.
105. Тарасов А.А. Медикаментозная профилактика ишемической болезни сердца: фокус на воспаление и эндотелиальную дисфункцию / А.А. Тарасов, А.Р. Бабаева // Лекарственный вестник. – 2010. – Т.39, №7. – С. 18–24.
106. Татенкулова С.Н. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / С.Н. Татенкулова, В.Ю. Мареев, К.А. Зыков и др. // Кардиология. – 2009. – Т.49, №1. – С. 4–8.
107. Творогова М.Г. Статины – механизм действия и плеiotропные эффекты / М.Г. Творогова, Е.Ю. Самойленко, В.Г. Наумов // Лабораторная медицина. – 2008. – №9. – С. 7–11.
108. Тепляков А.Т. Роль активации провоспалительных цитокинов и продукции аутоиммунных комплексов в патогенезе сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца / А.Т. Тепляков, М.М. Дебиров, Л.А. Болотская // Клиническая медицина. – 2004. – №8. – С. 15–20.
109. Толпыгина С. Н. Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование

- «ПРОГНОЗ ИБС» / С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич, Е.А. Гофман и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т.12, №1. – С. 32–39.
110. Третье универсальное определение инфаркта миокарда / Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т.100, №2. – приложение 1.
111. Трифонов И.Р. Характеристика сердечного белка, связывающего жирные кислоты, как маркера некроза миокарда в часто встречающихся клинических ситуациях. // Дисс....докт. мед. наук: 14.01.05 / Трифонов Игорь Рудольфович — М., 2009. — 334 с.
112. Туев А.В. Артериальная гипертензия: проблемы тромбофилии, эндотелиальная дисфункция, метаболическое обеспечение, оптимизация лечения / А.В. Туев, Л.А. Некрутенко. – Пермь, 2001. – 255 с.
113. Туев А.В. Экспериментальные предпосылки новой теории атерогенеза. Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика / А.В. Туев, В.Ю. Мишланов // Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского Федеральных округов Российской Федерации Пермь, 2003. – С. 258–265.
114. Хаишева Л.А. Особенности сосудистого русла у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией. Место антитромбоцитарной терапии / Л.А. Хаишева, С.В. Шлык // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 4. – С. 437–442.
115. Хохлов А.Л. Взаимосвязь показателей качества жизни и особенностей психологического статуса с клиническими проявлениями метаболического синдрома / А.Л. Хохлов А.Н. Жилина, Т.А. Буйдина // Качественная клиническая практика. – 2006. – №2. – С.19–23.
116. Цурко В.В. Роль медиаторных механизмов в иммунопатогенезе воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях и остеопорозе / В.В. Цурко, И.В. Леоненко, И.В. Егоров и др. // Терапевтический архив. – 2009. – №6. – С. 92–96.
117. Черешнев В.А. Новые механизмы развития атеросклероза и ключевая роль холестерина / В.А. Черешнев, В.Ю. Мишланов, В.Е. Владимирский и др.

// Вестник Российской Военно-медицинской Академии. – 2013. – Т.42, №2. – С. 63–64.

118. Чернова С.И. Дисбаланс провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца / С.И. Чернова, В.Н. Плохов // Вестник ВолГМУ. – 2010. – Т.1, №33. – С. 59–62.

119. Шалаев С.В. N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида и провоспалительные цитокины у больных ишемической болезнью сердца / С.В. Шалаев, С.Ю. Волкова // Терапевтический архив – 2009. – №5. – С. 30–36.

120. Шальнова С.А. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Терапевтический архив. – 2011. – №1. – С. 8–12.

121. Шальнова С.А. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. / С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов, Ф.Г. Стэг и др. // Кардиология. – 2013. – №8. – С. 28–33.

122. Шахнович Р.М. Роль инфекционного и воспалительного бремени в развитии острых коронарных синдромов / Р.М. Шахнович, А.Б. Басинкевич, М.Я. Руда // Сборник трудов «Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы». К 80-летию академика Е.И.Чазова, М.: Медиа Медика. – 2009. – с. 343–363.

123. Шварц В. Я. Воспаление жировой ткани (часть 3). Патогенетическая роль в развитии атеросклероза. // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 6. – С. 40–45.

124. Шевченко О.П. Выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий и уровни маркеров воспаления у больных ИБС / О.П. Шевченко, Д.В. Шумаков, В.В. Честухин и др. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – №2. – С. 52–55.

125. Шевченко О.П. Уровень неоптерина в крови у больных ишемической болезнью. / О.П. Шевченко, Л.В. Харламова, Д.Х. Кушхова и др. // Якутский мед. журн. 2008. – №1. – С. 12–15.
126. Шевченко Ю.Л. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Ю.Л. Шевченко. – М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с.
127. Шейко С.А. Взаимосвязь маркеров воспаления и липидного спектра крови у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и проявлениями анемического синдрома / С.А. Шейко // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – № 3. – С. 82–85.
128. Шилов А.М. Тахисистолия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Шилов // Трудный пациент. – 2012. – №10. – С. 4–10.
129. Шмелева В.М. Активация системы гемостаза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В.М. Шмелева, О.Н. Семенова, Л.П. Папаян // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – №11, вып. 1. – С. 37–43.
130. Шрейдер Е.В. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения пациентов с ОКС. / Е.В. Шрейдер, Р.М. Шахнович, М.Я. Руда // Кардиология. – 2008. – №8. – С. 20–27.
131. Шумилин В.В. Оценка качества жизни больных стенокардией [Электронный ресурс] / В.В. Шумилин // 2006. – Режим доступа: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-12-html/shumilin.htm>.
132. Abramson J.L. Associations between novel oxidative stress markers and C-reactive protein among adults without clinical coronary heart disease / J.L. Abramson, W.C. Hooper, D.P. Jones et al. // Atherosclerosis. 2005. – Vol. 178, №1. – P. 115-121.
133. Alehagen U. Pro-A-type natriuretic peptide, proadrenomedullin, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide used in a multimarker strategy in primary health care in risk assessment of patients with symptoms of heart failure / U.

- Alehagen, U. Dahlström, J. F. Rehfeld et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2013. – Vol.19, №1. – P. 31–39.
134. Apostolakis S. Interleukin 8 and cardiovascular disease / S. Apostolakis, K. Vogiatzi, V. Amanatidou // *Cardiovascular Research*. – 2009. – Vol. 84. – P. 353–360.
135. Aukrust P. The complex role of T-cell-based immunity in atherosclerosis / P. Aukrust, K. Otterdal, A. Yndestad et al. // *Curr Atheroscler Rep*. – 2008. – Vol. 10. – P. 236-43.
136. Avanzas P. Multiple complex stenoses, high neutrophil count and C-reactive protein levels in patients with chronic stable angina / P. Avanzas, R. Arroyo, T. Espliguero, et al. // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 175, №1. – P. 151–157.
137. Benbir G. Is the level of C-reactive protein correlated with the extent of carotid atherosclerosis? / G. Benbir, M. Bozluolcay, B. Ince // *Acta neurol. belg.* – 2005. – Vol. 105. – P. 73–80.
138. Biasucci L.M. CDC/AHA Work shop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper / L.M. Biasucci // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 560–567.
139. Blankenberg S. Adhesion molecules and atherosclerosis / S. Blankenberg, S. Bar-baux, L. Tiret // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 170, №2. – P. 191–203.
140. Bucova M. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases / M. Bucova, M. Bernadic, T. Buckingham // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2008. – №109. – P. 333–340.
141. Campo G. Tissue factor and coagulation factor VII levels during acute myocardial infarction: association with genotype and adverse events / G. Campo, M. Valgimigli, P. Ferraresi // *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. – 2006. – №26. – P. 2800–2806.

142. Campbell L.A. Chlamydia pneumonia – an infectious risk factor for atherosclerosis? // L.A. Campbell, C.C. Kuo // *Nat Rev Microbol.* – 2004. – Vol. 2. – P. 23–32.
143. Chatzizisis Y.S. Inflammation goes with the flow: Implications for non-invasive identification of high-risk plaque / Y.S. Chatzizisis, R. Blankstein, P. Libby // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 234, №.2. – P. 476–478.
144. Chironi G. Decreased number of circulating CD34+KDR+ cells in asymptomatic subjects with preclinical atherosclerosis / G. Chironi, L. Walch, MG. Pernollet et al. // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol.191, №1. – P. 115–120.
145. Clayton T.C. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients / TC Clayton, J Lubsen, SJ Pocock et al, on behalf of the ACTION investigators // *BMJ.* – 2005. – Vol. 331. – P. 869.
146. Costantini C. Human neutrophils interact with both slanDC and NK cells to amplify NK-derived IFN γ : role of CD18, ICAM-1, and ICAM-3. / C. Costantini, F. Calzetti, O. Perbellini et al. // *Blood.* – 2011. – Vol. 117. – P. 1677–1686.
147. Danesh J. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review / J. Danesh, S. Kaptoge, A.G. Mann et al. // *PLoS Med.* – 2008. – №5. – e78.
148. De Ferranti S.D. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk / S.D. de Ferranti, N. Rifai // *Cardiovasc. Pathology.* – 2007. – Vol. 16, №.1. – P. 14–21.
149. Doran A.C. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis // *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 812–819.
150. Elkind M.S.V. Interleukine-2 levels are associated with carotid artery intima-media thickness / M.S.V. Elkind, T. Rundek, R.R. Sciacca et al. // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol. 180, №.1. – P. 181–187.

151. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34, №28. – P. 2159–2219.
152. Florea V.G. Classifying systolic and diastolic heart failure / V.G.Florea // *JAMA.* 2007. – Vol. 297. – P. 1058–1059.
153. Folsom A.R. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease / A.R. Folsom, J.S. Pankow, R.P. Tracy et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88, №2. – P. 112–117.
154. Force T.L. Heart failure: molecules, mechanisms and therapeutic targets / T.L.Force // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. E347.
155. Fox K. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial / K. Fox., I. Ford., P.G. Steg et al. // *Lancet.* – 2008. – Sep; 372 (6). – P. 817–821.
156. Fox K. Resting heart rate in cardiovascular disease / K. Fox, J.S. Borer, J. Camm et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 823–830.
157. Gach O. Acute neutrophil activation in direct stenting: Comparison of stable and unstable angina patients/ O. Gach, M. Nys, G. Deby-Dupont et al. // *International J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 112, №1. – P. 59–65.
158. Gavras H. Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure / H.Gavras // *Hospital Chronicles.* – 2008. – Vol. 3, №3. – P. 100–101.
159. Gawaz M. Platelets in inflammation and atherogenesis / M. Gawaz, H. Langer, A. May // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 12. – P. 3378–3384.
160. Glovinska B. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alfa) in children with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension, diabetes / B. Glovinska, M. Urban // *Wiad. Lek.* – 2003. – Vol. 56, №3–4. – P. 109–116.
161. Gordon S. Macrophage heterogeneity and tissue lipids // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 89–93.
162. Hamer M. Association of very highly elevated C-reactive protein

concentration with cardiovascular events and all-cause mortality / M. Hamer, Yoichi Chida, Emmanuel Stamatakis // *Clinical Chemistry*. – 2010. – Vol. 56, №1. – P. 132–135.

163. Hansson G.K. Atherosclerosis – an immune disease: The Anitschov Lecture 2007 // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 202. – P. 2–10.

164. Hassan M.E.A. Christenson unbound free fatty acids and heart-type fatty acid-binding protein: diagnostic assays and clinical applications / M.E.A. Hassan, M.A.L. Maurice // *Clin Chem*. – 2006. – Vol. 52. – P. 19–29.

165. Heidenreich P.A. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States a policy statement from the American Heart Association / P.A. Heidenreich, J.G. Trogon, O.A. Khavjou et al. // *Circulation* 2011. – Vol. 123. – P. 933–944.

166. Helwig B.G. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure / B.G.Helwig, T.I.Musch et al. // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. R1165–R1173.

167. Henriksen P.A. Therapeutic inhibition of tumour necrosis factor- α in patients with heart failure: cooling an inflamed heart / P.A.Henriksen, D.E.Newby // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 14–18.

168. Hinz B. The myofibroblast: one function, multiple origins / B.Hinz, S.H.Plan, V.J. Thannical et al. // *Am J Pathol*. – 2007. – Vol. 170. – P. 1807–1816.

169. IL6R Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 1205–1213.

170. Inoue T. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease / T. Inoue, H. Komoda, M. Nonaka et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 124, №3. – P. 319–325.

171. Jaillon S. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps / S. Jaillon, G. Peri, Y. J. Delneste et al. // *Exp Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 793–804.
172. Jouven X. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death / X. Jouven, J-P. Empana, P.J. Schwartz, et al. // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1951–1958.
173. Kablak-Ziembicka A. Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis / A. Kablak-Ziembicka, T. Przewlocki, W. Tracz et al. // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 193, №2. – P. 395–400.
174. Kaptoge S. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / S. Kaptoge, E.D. Andelantonio, L. Pennells // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367, №14. – P. 1310–1320.
175. Kelder J.C. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis / J.C. Kelder, M.R. Cowie, T.A. McDonagh et al. // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. 959–963.
176. Kleinbongard P. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure / P. Kleinbongard, G. Heusch, R. Schulz // *Pharmacology & Therapeutics.* – 2010. – Vol. 127, №3. – P. 295–314.
177. Klemann R. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice / R. Klemann, S. Zaledaar, T. Kooistra // *Cardiovasc Res.* – 2008. – Vol. 79. – P. 360-376.
178. Kobayashi S. Interaction of oxidative stress and inflammatory responses in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein / S. Kobayashi, N. Inoue, Y. Ohashi et al. // *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – Vol. 23, №8. – P. 1398 – 1404.
179. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey / R. Kones // *Drug Des Devel Ther.* – 2011 – Vol. 5, №80. – P. 325 – 380.

180. Kornelis J.J. Comparison of midregional pro-A-type natriuretic peptide and the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting mortality and cardiovascular events / J.J. Kornelis van Hateren, Alaa Alkhalaf, Nanne Kleefstra et al. // *Clinical Chemistry*. – 2012. – Vol. 58, №1. – P. 293–297.
181. Larsson P.T. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis / P.T. Larsson, S. Hallerstrom, S. Rosfors et al. // *Int. Angiol.* – 2005. – Vol. 24, № 1. – P. 43–51.
182. Lee K.W.J. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort / K.W.J Lee, J.S. Hill, K.R. Walley et al. // *CMAJ*. – 2006. – Vol. 174. – P. 461–466.
183. Libby P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby, P.M. Ridker, A.Maseri // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1135–1143.
184. López-Jaramillo P. Inflammation and Hypertension: Are There Regional Differences? / P. López-Jaramillo, C. Velandia-Carrillo, J. Álvarez-Camacho et al. // *International Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 2013, Article ID 492094, 12 pages.
185. Luc G. C-reactive protein, interleukine-6, and fibrogenes as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study / G. Luc, J.M. Bard, I. Juhan-Vague et al. // *Atheroscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2003. – Vol. 23, № 7. – P. 1255–1261.
186. Maggi F.M. Lipoprotein remnants and endothelial dysfunction in the postprandial phase / F.M. Maggi, S. Raselli, L. Grigore et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2004 Jun. – Vol. 89, №6. – P. 2946–2950.
187. Mahmoudi M. Atherogenesis: the role of inflammation and infection / M.Mahmoudi, N. Curzen, P.J. Gallagher // *Histopathology*. – 2007. – Vol. 50 (5). – P. 535–546.
188. Maisel A. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice / A. Maisel, C. Mueller, A. Jr. Kirkwood et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2008. – Vol.10. – P. 824–839.

189. Mallat Z. Regulatory T-cell immunity in atherosclerosis / Z. Mallat, H. Ait-Oufella, A. Tedgui // *Trends Cardiovasc Med.* – 2007. – Vol. 17. – 113–118.
190. Mantovani A. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / A. Mantovani, M.A. Cassatella, C. Costantini, S. Jaillon. // *Nat Rev Immunol.* 2011. – Vol. 11. – P. 519–531.
191. Marcetou M.E. Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects / M.E. Marcetou, E.A. Zacharis, D.Nokitovich et al. // *Angiology.* – 2006. – Vol. 57. – P. 211–218.
192. McAlister F.A. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 784–794.
193. McDonnell B. Cardiac biomarkers and the case for point-of-care testing / B. McDonnell, S. Hearty, P. Leonard et al. // *Clinical Biochemistry.* – 2009. – №42. – P. 549–561.
194. Mehta P.K. Low-density lipoprotein apheresis as a treatment option for hyperlipidemia / P.K. Mehta, J. Baer, C. Nell et al. // *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* – 2009. – Vol. 11, №4. – P. 279–288.
195. Memon L. Association of C-reactive protein with the presence and extent of angiographically verified coronary artery disease / L. Memon, V. Spasojevic-Kalimanovska et al. // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 209. – P. 197–206.
196. Misia-Stek K. Hyperlipidemias and serum cytokines in patients with coronary artery disease / K. Misia-Stek, B. Zahorska-Markiewicz, T. Mandeski et al. // *Acta. Cardiol.* – 2003. – Vol. 58, №. 1. – P. 9–15.
197. Mora S. The clinical utility of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and the potential implication of JUPITER on current practice guidelines / S. Mora, K. Musunuru, R.S. Blumenthal, et al. // *Clin Chem.* – 2009 Feb. – Vol. 28, №55(2). – P. 219.
198. Nassar H. Link between inflammation and atherosclerosis / H. Nassar, E. Lavi, S. Akkawi et al. // *Atherosclerosis.* 2007. – Vol. 194, №2. – P. 452–457.

199. Ndrepepa G. Sensitive troponin and N-terminal probrain natriuretic peptide in stable angina // *Eur J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 41, №10. – P. 1054–1062.
200. Nishimura R.A. Understanding «diastolic heart failure»: the tip of the iceberg / R.A. Nishimura W. Jaber // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 695–697.
201. Nordestgaard B.G. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status / B.G. Nordestgaard, M.J. Chapman, K. Ray et al. // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31, №23. – P. 2844–2853.
202. Osterud B. Role monocytes in atherogenesis / B. Ostreud, E. Bjorklid // *Physiol. Rew.* – 2003. – Vol. 83. – P. 341–390.
203. Panousis C.G. Interferon-gamma induces downregulation of Tangier disease gene (ATP.binding-cassette transporter 1) in macrophage-derived foam cells / C.G. Panousis, S.H. Zuckerman // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1565–1571.
204. Paramsothy P. Management of dyslipidaemias / P. Paramsothy, R. Knopp. // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 1529–1534.
205. Pelters M.M. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury / M.M. Pelters, W.T. Hermens, J.F. Glatz // *Clin Chim Acta.* – 2005. – Vol. 352. – P. 15–35.
206. Pepys M.B. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. / M.B. Pepys // *Nature.* – 2006. – Vol. 440, №7088. – P. 1217–1221.
207. Porapakkham P. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. / P. Porapakkham, H. Zimmet et al. // *Arch Intern Med.* – 2010. – Vol. 170. – P. 507–514.
208. Postadzhiyan A.S. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes. / A.S. Postadzhiyan, A.V. Tzontcheva // *Clin Biochem.* – 2008. – Vol. 3. – P. 126–133.

209. Ranjbaran H. An inflammatory pathway of IFN-g production in coronary atherosclerosis // H. Ranjbaran, S.I. Sokol, A. Gallo // J Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 592–604.
210. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein as a predictor of all-cause mortality: implications for research and patient care / P.M. Ridker // Clinical Chemistry. – 2008. – Vol. 54. – №2. – P. 234–237.
211. Ridker P.M. Inflammation, C-reactive protein, and Atherothrombosis / P.M. Ridker, J.D. Silvertown, et. al. // J Periodontol. – 2008 Aug. – Vol. 51, №79(8). – P. 1544–1551.
212. Ridker P.M. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity / P.M. Ridker // Nutr Rev. – 2007. – Vol.65, №12. – P. 253–259.
213. Rudolf J. Cholesterol, lipoproteins, highsensitivity C-reactive protein, and other risk factors for atherosclerosis / J. Rudolf, K.B. Lewandrowski K.B., et. al. // Clin Lab Med. – 2014. – Vol. 34, №1. – P. 113–127.
214. Sachdeva A. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 130,905 hospitalizations in Get With The Guidelines / Sachdeva A., C.P. Cannon, P.C. Deedwania // Am Heart J. – 2009. – Vol. 157, №1. – P. 111–117.
215. Sanderson J.E. Heart failure with a normal ejection fraction / J.E.Sanderson // Heart. – 2007. – V. 93. – P. 155–158.
216. Schäfer A. Endothelial dysfunction, impaired endogenous platelet inhibition and platelet activation in diabetes and atherosclerosis. / A. Schäfer, J. Bauersachs. // Curr Vasc Pharmacol. – 2008. – Vol. 6. – P. 52–60.
217. Schnabel R. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the Athero Gene study / R. Schnabel, E. Lubos, H. Rupprecht et al. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 552–558.

218. Serban C. Relation between lipoprotein(a), fibrinogen and carotid intima-media thickness in essential hypertensive patients / C. Serban, R. Mateescu, L. Noveanu et al. // *Romanian J. Biophys.* – 2010. – Vol. 20, №2. – P. 115–125.
219. Shai I. Lipoprotein(a) and coronary heart disease among women: Beyond a cholesterol carrier? / I. Shai, E.B. Rimm, S.E. Hankinson et al. // *Europ. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, №.16. – P. 1633–1639.
220. Shibata N. Regulation of macrophage function in inflammation and atherosclerosis / N. Shibata, C.K. Glass // *J Lipid Res.* – 2009. – Vol. 50 (Suppl). – P. 277–281.
221. Shimada K. Immune system and atherosclerotic disease. Heterogeneity of leukocyte subsets participating in the pathogenesis of atherosclerosis / K. Shimada // *Circ J.* – 2009. – Vol. 73. – P. 994–1001.
222. Silva D. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease / D. Silva, Pais de Lacerda A. // *Rev Port Cardiol.* – 2012. – Vol. 31. – P. 733–745.
223. Sima A.V. Vascular endothelium in atherosclerosis / A.V. Sima, C.S. Stancu, M. Simionescu. // *Cell Tissue Res.* – 2009. – Vol. 335. – P. 191–203.
224. Soliman A. Experimental models investigating the inflammatory basis of atherosclerosis // *Curr Atheroscler Rep.* – 2008. – Vol. 10. – P. 260–271.
225. St-Pierre A.C. Inflammatory markers and long-term risk of ischemic heart disease in men. A 13-year follow-up of the Quebec Cardiovascular Study / A.C. St-Pierre, B. Cantin, J. Bergeron et al. // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol. 182, №.2. – P. 315–321.
226. Szodoray P. TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines-immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease / P.Szodoray, O.Timar, K.Veraset al. // *Scand J Immunol.* – 2006. – Vol. 64, № 3. – P. 336–344.
227. Tenger C. IL-18 accelerates atherosclerosis accompanied by elevation of IFN-gamma and CXCL16 expression independently of T-cells / C. Tenger, A.

- Sundborger, J. Jawien et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 791–796.
228. Thakore A.H. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study) / A.H. Thakore, Ch-Y. Guo, M.G. Larson et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99, №.11. – P. 1598–1602.
229. The IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study // *Am Heart J.* – 2005. – Vol. 150, №4. – P. 689.
230. Tiirola T. Chlamydial lipopolysaccharide is present in serum during acute coronary syndrome and correlates with CRP levels / T. Tiirola, J. Sinisalo, M.S. Nieminen et al. // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 194, №.2. – P. 403–407.
231. Timmis A.D. Prognosis of stable angina pectoris: why we need larger population studies with higher endpoint resolution / A.D. Timmis, G. Feder, H. Hemingway // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 786–791.
232. Tokac M. The role of inflammation markers in triggering acute coronary events / M. Tokac, A. Ozeren, M. Aktan et al. // *Heart Vessels.* – 2003. – Vol. 18, №.4. – P. 171–176.
233. Toker S. The Association Between Burnout, Depression, Anxiety, and Inflammation Bi-omarkers: C-Reactive Protein and Fibrinogen in Men and Women / S. Toker // *Journal of Occupational Health Psychology.* – 2005. – Vol. 10. – P. 344–362.
234. Tsimikas S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis / S. Tsimikas // *Curr Atheroscler Rep.* – 2006. – Vol. 8, №1. – P. 55–61.
235. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction // *Circ J.* – 2009. – Vol. 73. – P. 595–601.
236. Wannamethee S.G. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide is a more useful predictor of cardiovascular disease risk than C-reactive protein in older men with

- and without pre-existing cardiovascular disease / S. G. Wannamethee, P. Welsh, G.D. Lowe et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, №1. – P. 56–64.
237. Weber M. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide – Diagnostic role in stable coronary artery disease / M. Weber, V. Mitrovic, C. Hamm // *Exp Clin Cardiol.* – 2006. – Vol. 11, №2. – P. 99–101.
238. Weyand C.M. T-cells in arteritis and atherosclerosis / C.M. Weyand, B.R. Younge, J.J. Goronzy // *Curr Opin Lipidol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 469–477.
239. Whincup P.H. Von Willebrand factor and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis / P.H. Whincup, J. Danesh, M. Walker et al. // *Eur Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1764–1770.
240. Wilson A.M. Widespread vascular production of C-reactive protein (CRP) and a relationship between serum CRP, plaque CRP and intimal hypertrophy / A.M. Wilson, J.D. Swan, Y. Zhang et al. // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 191, №1. – P. 175-181.
241. Windram J.D. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure / J.D. Windram // *American Heart Journal.* – 2007. – №153. – P. 1048–1055.
242. Witko-Sarsat V. Proliferating cell nuclear antigen acts as a cytoplasmic platform controlling human neutrophil survival / V. Witko-Sarsat, J. Mocek, D. Bouayad et al. // *J Exp Med.* – 2010. – Nov 22. – Vol. 207, №12. – P. 2631–2645.
243. Wohlin M. Both cyclooxygenase- and cytokine-mediated inflammation are associated with carotid intima-media thickness/ M. Wohlin, J. Helmersson, J. Sundstrom et al. // *Cytokine.* – 2007. – Vol. 38., №3. – P. 130-136.
244. Yamashita H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris / H. Yamashita, K. Shimada, E. Seki et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91, №2. – P. 133–136.
245. Yarnell J. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study / Yarnell J., McCrum E., Rumley A., et al. // *Eur Heart J.* –

2005. – Vol. 26. – P. 332–342.

246. Yousuf O. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? / O. Yousuf, B.D. Mohanty, S.S. Martin et. al. // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 62, №5. – P. 397–408.

247. Yusuf S. On behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 937–952.

248. Zakynthinos E. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease / E. Zakynthinos, N. Pappa // Journal of Cardiology. – 2009. – Vol. 53. – P. 317–333.

249. Zethelius B. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes / B. Zethelius, L. Berglund, J. Sundström, et al. // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2107–2116.

250. Zile M.R. Left ventricular end-diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: a renewed consensus in diastolic heart failure / M.R.Zile, M.M.Lewinter // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 982–985.