

*На правах рукописи*

Мартынова Татьяна Александровна

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

14.01.05 Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь-2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Максимов**

**Николай Иванович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
кафедры кардиологии и функциональной  
диагностики Института дополнительного  
профессионального образования  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

**Закирова**

**Аляра Нурмухаметовна**

доктор медицинских наук, профессор  
кафедры госпитальной терапии ФГБОУ  
ВО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

**Эфрос**

**Лидия Александровна**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02, при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26 и на сайтах <http://www.pdma.ru> и <http://vak2.ed.gov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Минаева**

**Наталья Витальевна**

### **Общая характеристика работы**

**Актуальность исследования.** Во многих странах мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее место в структуре общей смертности. За период с 2006 по 2017 год смертность от инфаркта миокарда (ИМ) снизилась на 13,9% (Самородская И.В., Ларина В.Н., Бойцов С.А., 2018, Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., 2017). По данным Росстата за 2017 год, смертность от ССЗ из расчета на 100 тыс. населения составила 584,7 в РФ и 530,7 в УР. Весомую долю в структуру смертности от ССЗ вносит ишемической болезни сердца (ИБС), преимущественно за счет острого коронарного синдрома (ОКС). По современным представлениям морфологической основой ОКС является атеросклероз коронарных артерий (КА), включающий атерогенную дислипидемию, оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия и сосудистое воспаление (Вебер В.Р., Карибаев К.Р., Маханов Д.И., 2016). На сегодняшний день созданы различные модели для прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС, однако они, основаны, как правило, на данных анамнеза, результатах ЭКГ, маркерах некроза миокарда и воспаления (Ложкина Н.Г., Козик В.А., Хасанова М.Х., Глебченко Е.А., Куимов А.Д., 2017, Шлык И.Ф., Сидоров Р.В., Елисеев Д.Н., Шлык С.В., 2016).

В патогенезе атеросклероза КА очень важны такие реологические параметры крови, как вязкость, высокая турбулентность, давление на сосудистую стенку, агрегация эритроцитов и тромбоцитов. При увеличении вязкости крови происходит снижение скорости диффузии, резко уменьшается электропроводность клеток, что играет огромную роль в процессах жизнедеятельности (Baskurt O.K., Meiselman H.J., 2013).

В патогенезе острого инфаркта миокарда (ИМ) большое значение имеют реологические свойства крови, которые определяют тяжесть микроциркуляторных расстройств, поэтому участие красных клеток крови в развитии данных изменений, объясняет актуальность изучения структурно-функциональных параметров эритроцитов (Таибов М.М., Воронин Н.И., 2018, Пасько В.Г., Ардашев В.Н., Титарова Ю.Ю., Тихонравов А.В., 2017, Соколов Е.И., Зыкова А.А., Сущик В.В., Гончаров И.Н., 2014).

Дислипидемия, гиперфибриногенемия при ИБС инициирует повышение агрегации эритроцитов и снижение отрицательного поверхностного заряда эритроцитов, что способствует повышению вязкости крови, нарушению

деформируемости эритроцитов и приводит к гипоксии тканей (Викторова Е.А., Муравьев А.В., Маймистова А.А., 2009).

По данным современной литературы, при ишемии и выраженных гипоксических проявлениях возникает ряд биохимических реакций, приводящих к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [12, 22, 128] и «окислительного стресса», что приводит к снижению сократительной способности миокарда (Гвалдин Д.Ю., 2014, Barton M., 2013, Hisaka S., Osawa T., 2014, Li H., Horke S., Forstermann U., 2013).

Нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции с явлениями тканевой гипоксии способствует увеличению зоны некроза, осложняют течение заболевания кардиогенным шоком, отеком легких, различными нарушениями ритма и проводимости и ухудшает прогноз и течение заболевания. Структурно-функциональные параметры мембран красных клеток крови схожи с кардиомиоцитами, что позволяет эритроцитам выступать в качестве модели для изучения процессов, происходящих в миокарде при ИМ (Logstrup V.B., 2012, Мухомедзянова С.В., Пивоваров Ю.И., Богданова О.В., Дмитриева Л.А., Шулунов А.А., 2017).

Характер течения заболевания в первые часы и сутки определяет прогноз при ОКС (Пахрова О.А., Кудряшова М.В., Гринева М.Р., Мишина И.Е., 2015), поэтому разработка новых и информативных способов определения прогноза заболевания и вероятности возможных осложнений в остром периоде является одной из важнейших задач современной кардиологии.

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

**Задачи исследования:**

1. Изучить электрокинетические свойства эритроцитов у больных ИМ и их динамику в зависимости от факторов риска атеросклероза, клинической и электрокардиографической картины заболевания.

2. Оценить взаимосвязь электрокинетических свойств эритроцитов с уровнем маркеров некроза миокарда.

3. Изучить взаимосвязь электрокинетических показателей эритроцитов со структурно-функциональными изменениями миокарда.

4. Оценить влияние на электрокинетические показатели эритроцитов комплексной терапии с включением реваскуляризации миокарда путем чрескожных коронарных вмешательств.

5. Изучить возможность использования электрокинетических свойств эритроцитов в прогнозировании глубины некроза миокарда.

**Новизна исследования.** Впервые проведена оценка электрокинетических параметров эритроцитов у больных ИМ в первые часы развития заболевания и в динамике в ходе комплексной терапии с включением реваскуляризации миокарда путем ЧКВ. Выявлена связь между факторами риска ССЗ, такими как уровень липидов, артериальная гипертензия (АГ), курение и электрокинетическими параметрами эритроцитов у больных ИМ. Установлены корреляционные отношения средней амплитуды колебания эритроцитов (САКЭ) и пароксизмов фибрилляции предсердий, аневризмой левого желудочка (ЛЖ), оценкой кровотока по шкале TIMI после реваскуляризации миокарда у больных ИМ. Создана и апробирована математическая модель, позволяющая в ранние сроки прогнозировать степень ишемического некроза миокарда при ИМпST.

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

Полученные данные могут быть использованы в деятельности врачей-кардиологов. Результаты диссертационного исследования целесообразно внедрить в

программу обучения студентов медицинских вузов, а также – слушателей системы последипломной подготовки врачей.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

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

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

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

**Личный вклад автора.** Роль автора работы в реализацию диссертационного исследования заключается в следующем: планирование этапов диссертационного исследования, разработка дизайна исследования, способов прогнозирования глубины некроза миокарда у пациентов ИМпСТ. Клиническое обследование пациентов, исследование электрокинетических параметров эритроцитов на приборе «Цито-эксперт», оценка и ведение медицинской документации, статистическая обработка полученных данных осуществлены лично диссертантом. Результаты исследований представлены в публикациях, выполненных в соавторстве с долей личного участия автора до 90%. Автором подготовлены 8 публикаций материалов по теме диссертации, из них 3 в изданиях ВАК. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Вся полученная информация проанализирована, систематизирована и обработана статистически лично автором.

**Апробация работы.;** Основные положения диссертации доложены на конкурсе «Открытия века перемен», «Малый инновационный бизнес Уральского региона», 1 место в номинации «Эссе» (г. Екатеринбург, 2012г.); на Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти д.м.н., заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ Льва Александровича Лещинского (Ижевск, 2015); на V международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016); на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017); на VII международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2018); на Межрегиональной научно-

практической конференции, посвященной памяти д.м.н., заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ Льва Александровича Лещинского (Ижевск, 2018).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в работу БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР» г. Ижевска и используются в процессе обучения студентов и врачей на кафедре госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональных методов диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. В списке литературы указано 167 источника, из них 102 отечественных и 65 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 47 таблицами и 32 рисунками.

#### **Основное содержание работы.**

**Материал и методы исследования.** Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ. С целью изучения электрокинетических параметров эритроцитов обследованы 173 пациента на базе БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР». Пациенты с ИМбпST, n=82; ИМпST, n=91, в том числе группа сравнения, пациенты со стабильными формами ИБС (n=36) в возрасте 40-60 лет. В связи с более тяжелым течением трансмурального ИМ и прогрессированием ХСН пациенты ИМпST распределены на Q-ИМ и QS-ИМ. В нашем исследовании трансмуральный ИМ и аневризма ЛЖ статистически достоверно взаимосвязаны ( $\chi^2=19,9$ ;  $p=0,000$ ). На момент проведения исследования пациенты получали терапию согласно Российским национальным рекомендациям по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ (2007) и Российским национальным рекомендациям по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST ЭКГ (2006), терапия была сопоставима в группах и включала гепаринотерапию, клопидогрель, ацетилсалициловую кислоту, метопролол, аторвастатин и рамиприл. Протокол обследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты представили письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Для достижения поставленных задач определены критерии включения и исключения из исследования. Критерии включения: подтвержденный ИМ, мужчины и женщины в возрасте от 40 до 60 лет, время от начала заболевания не более 24 часов.

Критерии исключения из групп: хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения, тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, полная блокада левой ножки пучка Гиса на ЭКГ, повторный ИМ, гемодинамически незначимые стенозы КА по данным КАГ, тромболитическая терапия на догоспитальном этапе, эндогенные психические заболевания, гемодинамически значимые клапанные пороки ревматического генеза, анемия, онкологическая и онкогематологическая патология в анамнезе, аутоиммунные заболевания.

#### Методы исследования:

1. Клинические данные: оценка клинической картины заболевания, данных анамнеза, индекс массы тела (ИМТ), АД, ЧСС.
2. Лабораторная диагностика. Оценивали липидный спектр, определяли уровень глюкозы, трансаминаз, маркеров некроза миокарда.
3. Функциональная диагностика. Стандартная ЭКГ в 12 отведениях; суточное мониторирование ЭКГ (Холтер-МТ); эхокардиография (ЭХО-КГ); величина комплекса интима-медиа (ВКИМ); электрокинетические параметры эритроцитов при помощи метода многовекторного микроэлектрофореза на аппаратно-программном комплексе «Цито-эксперт» (ОА «Ижевский мотозавод «Аксион-холдинг», г. Ижевск), обеспечивающий возможность регистрировать и оценивать клетки под действием переменного электрического поля в световом микроскопе, оценивалась средняя

амплитуда колебания эритроцитов (САКЭ) и процент неподвижных эритроцитов (ПНЭ).

**Математическая и статистическая обработка данных.** Полученные результаты подвергались статистической обработке Статистика 6.1 и SPSS-17. В исследовании были использованы: метод определения нормальности распределения с использованием показателей асимметрии и эксцесса и их стандартных ошибок. При нормальном распределении определяли показатели средней величины (M) и стандартного отклонения (SD), t-критерия Стьюдента. Проверка на параметричность с применением критерия Колмогорова-Смирнова показала, что данные соответствуют нормальному распределению (достоверность  $<0,05$ ). Показатели асимметрии соответствуют необходимым критическим значениям для применения многомерных методов исследования. Для исследования системы взаимосвязей показателей, полученных в ходе исследования, данные подвергались факторному анализу методом главных компонент. Оценка пригодности данных для факторного анализа проводилась с применением критерия сферичности Бартлета. Чем больше факторная нагрузка какой-либо переменной, тем больше вероятность того, что данная переменная определяет фактор. Факторные нагрузки определяются следующим образом: 0,32 (объясняет 10% дисперсии) — слабые, 0,45 (20%) — удовлетворительные, 0,55 (30%) — хорошие, 0,63 (40% дисперсии) — очень хорошие и более 0,71 (объясняет 50% дисперсии), — превосходные. В работе применялись два статистических множественных анализа: дисперсионный (ANOVA) и регрессионный. Первоначально мы установили влияние методов дисперсионного анализа с применением критерия Фишера. Для того, чтобы выделить показатели, достигающие статистической значимости, и оценить эффект мультиколлинеарности первоначально мы применили метод принудительного включения. В этом случае вне зависимости от значимости все переменные оцениваются по степени влияния. В качестве предикторов нами рассматривались лабораторные показатели крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланиламинотрансфераза (АЛТ), глюкоза, креатинфосфокиназа МВ фракция (КФК-МВ), холестерин (ХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), тропонин I), показатели ЭХО-КГ (индекс объема левого желудочка, ДДЛЖ, размеры и объемы камер сердца в систолу и диастолу, фракция выброса (ФВ)), ИКН, ТКИМ, электрокинетические параметры эритроцитов (САКЭ и ПНЭ). Далее в множественную регрессию SPSS включены методы, которые позволяют производить в регрессионное уравнение пошаговый отбор

только значимых независимых переменных. Данные групп сопоставлены с помощью аналитического дискриминантного метода. При помощи метода дискриминации значимые параметры и полученные коэффициенты Фишера идентифицировали наблюдения в группах со 100% чувствительностью и специфичностью. Применение математической модели позволило созданию способа раннего прогнозирования степени ишемического некроза миокарда у больных ИМпСТ, значимость которых оценивалась по показателям чувствительности и специфичности.

**Результаты исследования.** Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту: возраст 54,15 (0,40) / 54,23 (0,36) соответственно. ИБС манифестировала ИМ у 89 больных (51,4 %), ИМ на фоне длительно существующей ИБС – у 84 больных (48,6 %). ИМ передней локализации выявлен у 86 больных (49,7 %), нижний – у 73 больных (42,2 %), нижнебоковой – у 10 больных (5,8 %), боковой – у 4 больных (2,3 %).

Среди всех включенных в исследование пациентов из сопутствующих заболеваний преобладали классические факторы риска ССЗ: АГ выявлена у 151 больных (87,3 %), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) – у 31 больных (17,9 %), СД 2 типа – у 52 больных (30,1 %).

Для оценки влияния на уровень тропонина I в крови времени от начала болевого приступа до оказания помощи и глубины некроза миокарда был проведен дисперсионный двухфакторный анализ. При трансмуральном ИМ зафиксированы более высокие цифры тропонина I. Выявлено, что на уровень тропонина I влияют как глубина некроза миокарда и время от начала ангинозного приступа до оказания помощи по отдельности, так и совокупность данных факторов,  $p < 0,000$  (рисунок 2).

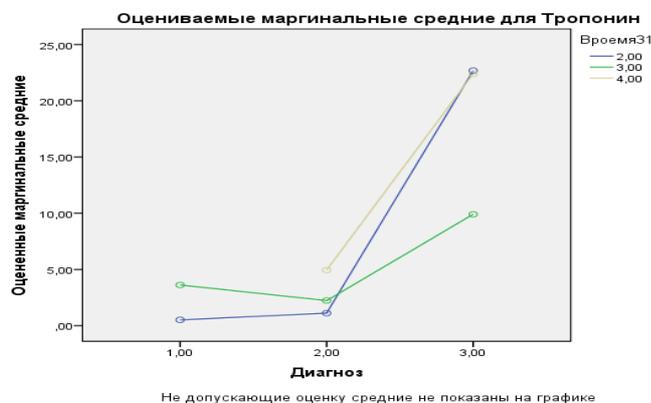


Рисунок 2 - Зависимость уровня тропонина I от времени пребывания в стационар и глубины некроза миокарда

*Примечание: синий – менее 3 часов, зеленый – от 3 до 6 часов, желтый – от 6 до 12 и более часов; 1 – ИМбпСТ, 2 – Q-ИМ, 3 – QS- ИМ*

В группе больных ИМпСТ наблюдались достоверно более высокие показатели трансаминаз (АСТ и АЛТ на 32% и 34% выше соответственно), лейкоцитоз на 14% выше, СОЭ на 30% выше, КФК-МВ на 83% выше и тропонин I на 91% по сравнению с группой ИМбпСТ, что говорит о более выраженном резорбционно-некротическом синдроме у пациентов этой группы. Также у пациентов были достоверно более высокие показатели ТГ на 54 %, и более низкие ХС ЛПВП на 11%. Полученные данные свидетельствует о более выраженной дислипидемии у пациентов с ИМпСТ. Уровень глюкозы на 15% выше у пациентов ИМпСТ (таблица 1).

Таблица 1 - Лабораторные показатели крови в сравниваемых группах

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

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

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

По размерам правых и левых камер сердца, а также по ТМЖП и ТЗС в группах достоверных различий не наблюдалось (таблица 2). Также группы достоверно различались по индексу сократимости: в группе ИМбпСТ он составил  $1,078 \pm 0,09$  vs  $1,31 \pm 0,25$  при ИМпСТ ( $t=-8,08$ ;  $p=0,0000$ ).

Таблица 2 - Показатели ЭХО-КГ в сравниваемых группах

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

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

ТКИМ у пациентов 1 группы (ИМбпСТ) и пациентов 2 группы (ИМпСТ) достоверно не различались ( $1,42 \pm 0,15$  vs  $1,36 \pm 0,13$ ,  $t=1,233$ ,  $p=0,219$ ), однако у пациентов ИМпСТ наблюдалась тенденция к увеличению ТКИМ. ТКИМ у пациентов ИМ с зубцом QS больше на 11,4%, чем у пациентов ИМ с зубцом Q ( $1,47 \pm 0,2$  vs  $1,32 \pm 0,1$ ;  $t=-2,26$ ;  $p=0,027$ ), что говорит о мультифокальном атеросклеротическом процессе у пациентов этой группы (рисунок 3).

В группе ИМпСТ преобладали гемодинамически значимые поражения 1 сегмента ПМЖВ (в том числе и окклюзии), в трети случаев 1 сегмента ОА, 2 сегмента ПМЖВ и 1 сегмента ПКА, в 56% поражение было многососудистым. В группе ИМбпСТ гемодинамически значимое поражение 2 сегмента ПМЖВ встречалось в 40% случаев, 1 сегмента ПКА у 39 % больных, 1 сегмента ОА у 29 % больных. У 6 пациентов с ИМбпСТ выявлены окклюзии КА, во всех случаях окклюзированные КА

заполнялись через внутрикоронарные и межкоронарные анастомозы. Практически в половине случаев в этой группе встречалось двухсосудистое поражение КА, в отличие от пациентов с ИМпST, где преобладало поражение трех и более КА.

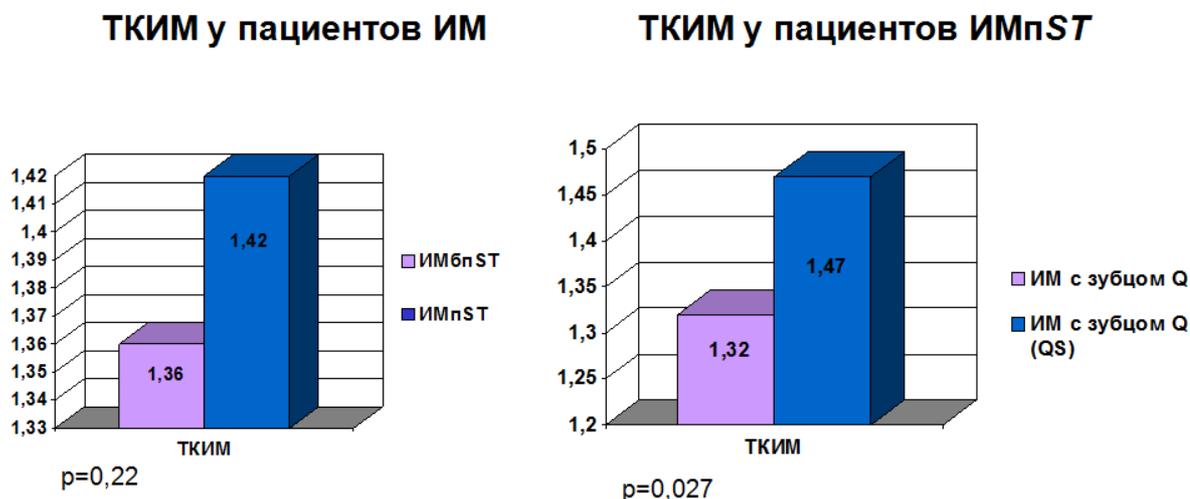
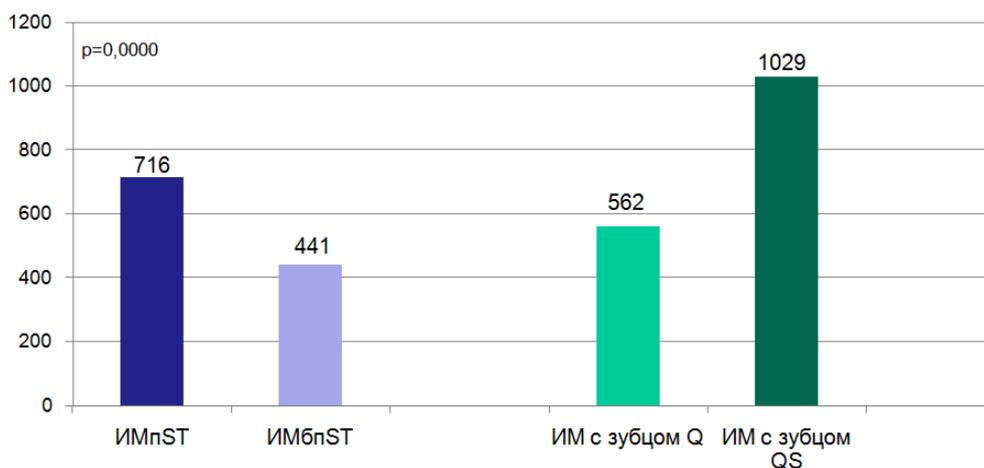


Рисунок 3 – TKIM у пациентов ИМ

Индекс коронарной недостаточности (ИКН), определённый на основании КАГ, достоверно различался в группах ИМпST, ИМбпST: ( $716,28 \pm 40,60$ ;  $441,12 \pm 38$ ,  $t=-6,81$ ,  $p=0,0000$ ). ИКН у пациентов ИМ с зубцом Q и ИМ с зубцом QS составил  $576,32 \pm 37,21$  vs  $1029,77 \pm 69,04$ ,  $t=-6,28$ ,  $p=0,0000$ . С увеличением ишемического повреждения миокарда выявлено достоверное увеличение ИКН (рисунок 4).



Примечание: ИКН – индекс коронарной недостаточности

Рисунок 4 – значения ИКН в группах

Пациенты с ИМ вне зависимости от варианта имели более низкие показатели САКЭ и большой ПНЭ по сравнению с контрольной группой. Достоверных различий между группами по электрокинетическим показателям эритроцитов выявлено не было,

однако в группе ИМпST отмечена тенденция к более низким показателям САКЭ по сравнению с пациентами в группе ИМбпST (таблица 3).

Таблица 3 – Электрокинетические параметры эритроцитов при ИМ и в контрольной группе

показатель	M±SD			достоверность различий
	контрольная группа	ИМбпST (1)	ИМпST (2)	
САКЭ, мкм	20,9±0,9	1,8±0,1	1,75±0,2	p к-1<0,001 p к-2<0,001 p 1-2=0,341
ПНЭ, %	4,5±0,3	15,4±1,3	13,51±1,6	p к-1=0,001 p к-2=0,009 p 1-2=0,339

Выявлено, что во всех исследуемых группах вне зависимости от варианта ИМ после ЧКВ и получаемой терапии электрокинетические параметры эритроцитов достоверно улучшались, причем максимальный ответ на терапию наблюдался у пациентов с ИМ с зубцом QS (1,8±0,2 vs 5,1±0,5). При ИМбпST САКЭ увеличилась в 2,4 раза (1,8±0,3 vs 4,4±0,6), ИМ с зубцом Q в 1,8 раза (1,9±0,2 vs 3,4±0,3). ПНЭ на фоне лечения уменьшался во всех исследуемых группах: при ИМ с зубцом QS в 1,3 раза (22±4,1 vs 16,9±3,7), при ИМбпST в 1,4 раза (15,4±1,3 vs 11,3±1,1), а при ИМ с зубцом QS в 1,5 раза (9,6±1,2 vs 6,3±1,1), рисунок 6.

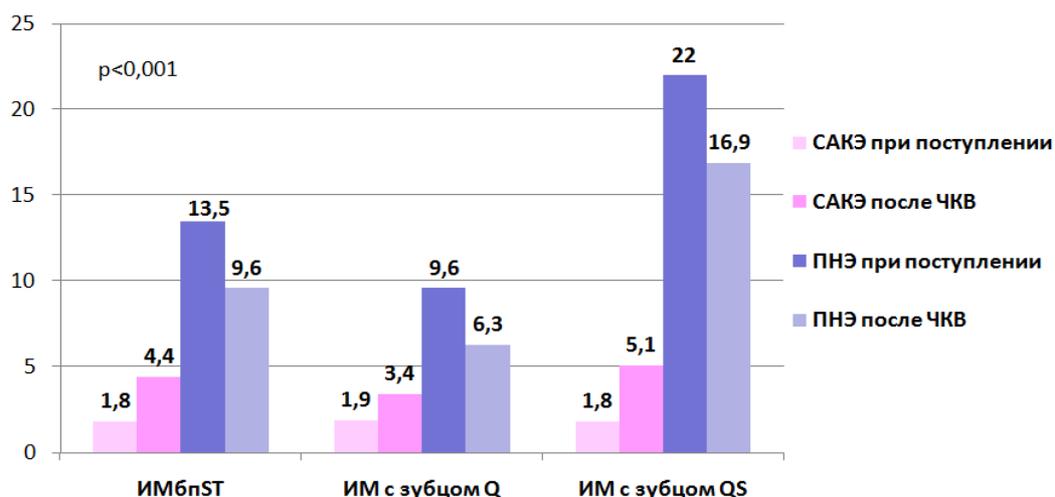


Рисунок 5 – Электрокинетические параметры эритроцитов в группах

Выявлена взаимосвязь между САКЭ, ПНЭ после лечения и кровотоком по TIMI соответственно ( $\chi^2=0,328$ ,  $p=0,003$ ;  $\chi^2=0,416$ ,  $p=0,000$ ).

В группе ИМпСТ отмечена взаимосвязь САКЭ с аневризмой ЛЖ, выявлено, что у пациентов с аневризмой ЛЖ более низкие показатели САКЭ ( $\chi^2=4,831a$ ,  $p=0,028$ ); между пароксизмами ФП и САКЭ, у пациентов с ФП более низкие показатели САКЭ ( $\chi^2= 3,802$ ,  $p=0,05$ ), рисунок 6.

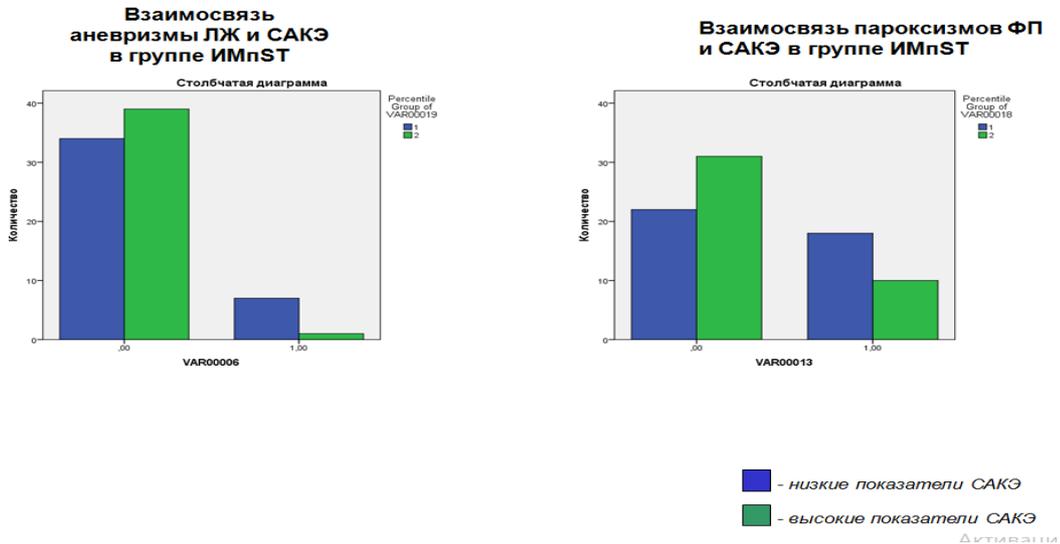


Рисунок 6 – Взаимосвязи в группе ИМпСТ

В группе ИМпСТ выявлена прямая связь между ПНЭ и ТКИМ. В группе ИМбпСТ ПНЭ образован показателями: время от начала приступа, длительность течения ИБС, иВЛП, уровень ОХС, возраст. Все показатели данного фактора (кроме длительности течения ИБС) прямо взаимосвязаны с показателем ПНЭ. Анализ взаимосвязей данного фактора позволяет сделать вывод о том, что системообразующим показателем является время от начала приступа до госпитализации (0,87), он оказывает наибольшее влияние на данную систему показателей (рисунок 7).

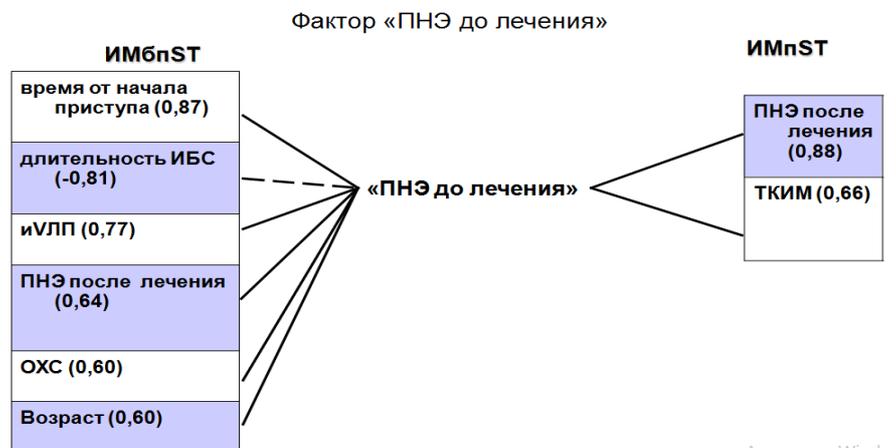


Рисунок 7 – Взаимосвязи ПНЭ в группах

Примечание: сплошной линией показаны прямые связи, пунктирной – обратные

В группе ИМпСТ САКЭ обратно взаимосвязана с уровнем ОХС, длительностью течения ИБС, количеством выкуриваемых сигарет, гликемией, макс. САД, уровнем тропонина I, АСТ, ХС ЛПНП, прямо взаимосвязана с показателями: иВЛП и ДДЛЖ. Анализ взаимосвязей САКЭ позволяет сделать вывод о том, что системообразующим показателем является уровень ОХС (0,94), он оказывает наибольшее влияние на данную систему показателей. В группе ИМбпСТ выявлена обратная взаимосвязь между САКЭ и стажем гипертонии, уровнем ХС ЛПНП и количеством выкуриваемых сигарет. Анализ взаимосвязей данного фактора позволяет сделать вывод, что системообразующим показателем является стаж гипертонии (-0,92), он оказывает наибольшее влияние на вышеуказанную систему показателей. Полученные данные подтверждают влияние факторов риска ССЗ на развитие и прогрессирование атеросклеротических бляшек в КА (рисунок 8).

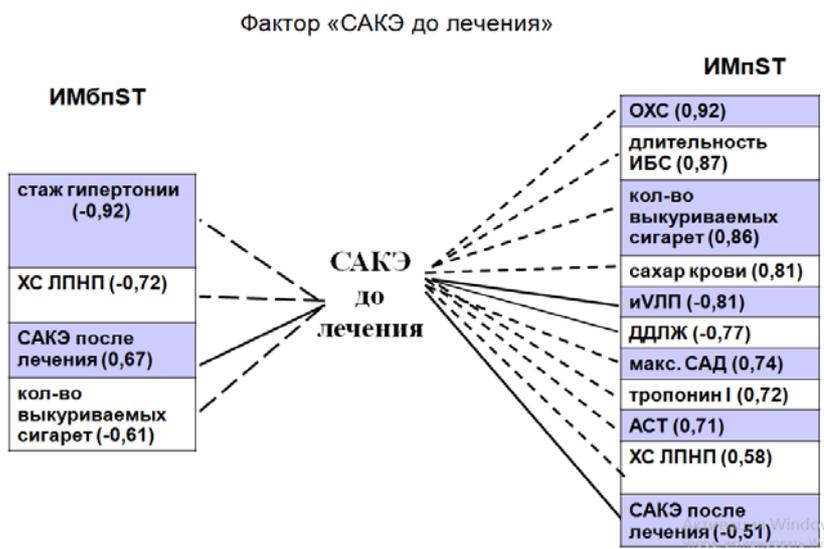


Рисунок 8 – Взаимосвязи САКЭ в группах

*Примечание: сплошной линией показаны прямые связи, пунктирной обратные*

При проведении множественного регрессионного анализа у пациентов ИМбпСТ достоверно влияющих факторов на САКЭ выявлено не было.

В группе ИМпСТ ПНЭ и уровень тропонина I на 16,4% детерминируют показатель САКЭ, что свидетельствует о достаточной прогностической способности модели. Результаты дисперсионного анализа подтверждают влияние системы показателей на САКЭ с высокой достоверностью ( $F=7,4$   $p<0,001$ ). В данной модели лишь коэффициенты регрессии предикторов ПНЭ и тропонина I зависимой переменной САКЭ достигают статистической значимости ( $p<0,005$ ). Следовательно, вклад остальных предикторов в прогноз зависимой переменной САКЭ имеет сомнительную ценность и результат не может быть интерпретирован. При ОКСпСТ в 16,4% дисперсии

САКЭ объясняется ПНЭ и концентрацией тропонина I, что подтверждает связь морфофункциональных параметров эритроцитов с выраженностью резорбционно-некротического синдрома у пациентов данной группы (таблица 4).

Таблица 4 - Результаты множественного регрессионного анализа в группе ИМпСТ (зависимая переменная: САКЭ)

Зависимая Переменная	Влияющие переменные	Коэффициенты регрессии					R <sup>2</sup>	F	p
		Константа	B	β	T	p			
САКЭ	ПНЭ	1,813	-0,013	-0,335	-3,063	0,003	0,164	7,429	0,001
	Тропонин I		-0,027	-0,340	-3,106	0,003			

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

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

*Примечание: САКЭ – средняя амплитуда колебания эритроцитов в мкм, ПНЭ – процент неподвижных эритроцитов в процентах, тропонин I в нг/мл*

В группе ИМбпСТ ТКИМ, ИКН на 41,7% детерминируют показатель ПНЭ, что свидетельствует о достаточной прогностической способности модели. Результаты дисперсионного анализа подтверждают влияние системы показателей на ПНЭ с высокой достоверностью (F=12,87, p < 0,001). В данной системе лишь коэффициенты регрессии предикторов «ТКИМ» и «ИКН» зависимой переменной ПНЭ достигают статистической значимости (p < 0,005). Следовательно, вклад остальных предикторов в прогноз зависимой переменной ПНЭ имеет сомнительную ценность (таблица 5).

Таблица 5 - Результаты множественного регрессионного анализа в группе ИМбпСТ (зависимая переменная: ПНЭ)

Зависимая переменная	Влияющие переменные	Коэффициенты регрессии					R <sup>2</sup>	F	P
		Константа	B	β	t	p			
ПНЭ	ТКИМ	-42,4	36,2	-0,602	-2,43	0,018	0,417	12,87	0,001
	ИКН		0,018	0,271	2,11	0,038			

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

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

*Примечание: ПНЭ – процент неподвижных эритроцитов в процентах, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа в мкм, ИКН – индекс коронарной недостаточности*

В группе ИМпST предикторы ТКИМ, САКЭ, уровень тропонина I и АСТ на 52,1% детерминируют показатель ПНЭ, что свидетельствует о достаточной прогностической способности модели. Результаты дисперсионного анализа подтверждают влияние системы показателей на ПНЭ с высокой достоверностью ( $F=20,14$ ,  $p < 0,001$ ). В данной модели коэффициенты регрессии предикторов ТКИМ, тропонин I, САКЭ и АСТ зависимой переменной ПНЭ достигают статистической значимости ( $p < 0,005$ ). Вклад остальных предикторов в прогноз зависимой переменной ПНЭ не может быть интерпретирован (таблица 6).

Таблица 6 - Результаты множественного регрессионного анализа в группе ИМпST (зависимая переменная: ПНЭ)

Зависимая переменная	Влияющие переменные	Коэффициенты регрессии					R <sup>2</sup>	F	p
		Констант а	B	β	Г	ρ			
ПНЭ	САКЭ	-26,99	-5,0	-0,196	-0,196	0,026	0,52	20,14	0,001
	ТКИМ		27,97	0,548	0,548	0,001			
	Тропонин I		0,42	0,201	0,201	0,029			
	АСТ		0,1	0,181	0,181	0,049			

Таким образом, на основании полученных данных можно вывести формулу ПНЭ у пациентов с ИМпST.

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

*Примечание: ПНЭ – процент неподвижных эритроцитов в процентах, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа в мкм, тропонин I в нг/мл, САКЭ – средняя амплитуда колебания эритроцитов в мкм, АСТ – аспаратаминотрансфераза в ЕД/л*

На рисунке 9 представлены схемы влияния предикторов на электрокинетические параметры эритроцитов в группах.

Следующим этапом работы стало построение математической модели с целью раннего прогнозирования глубины некроза миокарда у больных ИМпST. Был проведен дискриминантный анализ методом Уилкса. Согласно оценке показателей Фишера,

были выявлены значимые связи для определения глубины некроза миокарда с показателями ХС ЛПНП (ммоль/л), ТГ (ммоль/л), тропонин I (нг/мл), ПНЭ (%).



Рисунок 9 - Влияние предикторов на электрокинетические параметры эритроцитов в группах

Мартынова Т.А. Заявка на изобретение, регистрационный № 2018125825 «Способ определения глубины некроза миокарда у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST» / Т.А. Мартынова, Н.И. Максимов, М.М. Главатских, К.А. Герцен // зарегистрирован в ФИПС от 12.07.2018г., вынесено положительное решение по результатам формальной экспертизы

Математическая модель групп с использованием коэффициентов классифицирующей функции представлена в виде формулы:

$$\text{ГНМ} = A \times 0,35 + B \times 0,059 + C \times 0,094 + D \times 0,014 - 4,107$$

где ГНМ – глубина некроза миокарда;

A – уровень ХС ЛПНП в крови ммоль/л;

B – уровень ТГ в крови ммоль/л;

C – уровень тропонина I в крови нг/мл;

D – ПНЭ по отношению к электрическому полю.

Если при вычислении ГНМ по формуле, получается положительное число – прогнозируется развитие ИМ с зубцом QS, а если отрицательное – ИМ с зубцом Q.

Предлагаемый способ обладает высокой эффективностью, диагностической доступностью и имеет высокую степень чувствительности – 100 % и специфичности – 100 %.

Данная математическая модель носит ранний (в первые сутки) характер возможного определения пациента в группу с большим или меньшим риском развития обширной зоны некроза миокарда, что позволяет определить тактику ведения пациента с целью объективизации дальнейшей хирургической тактики и дает возможность профилактировать развитие осложнений, таких как острая аневризма левого желудочка, тромбоз левого желудочка, развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

Предлагаемый способ не требует подготовительных мероприятий, включает в себя доступные диагностические методы, и при наличии прибора «Цито-эксперт» (Способ микроэлектрофореза клеток крови и эпителиоцитов и устройство для его осуществления. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений РФ 27.05.2001 за № 2168176) не требует больших временных и материальных затрат. Полученная модель (с использованием всего 4 параметров) позволяет получить однозначный и определенно трактуемый интегративный количественный показатель оценки предполагаемой глубины некроза миокарда, позволяя в ранние сроки определить врачебную тактику и предотвратить осложнения заболевания.

При помощи вычисления критических значений нами составлен алгоритм определения пациентов в группу ИМ с зубцом Q и QS. На рисунке 10 представлен алгоритм определения ГНМ на основании уровня ХС ЛПНП, ТГ, тропонина I и ПНЭ.

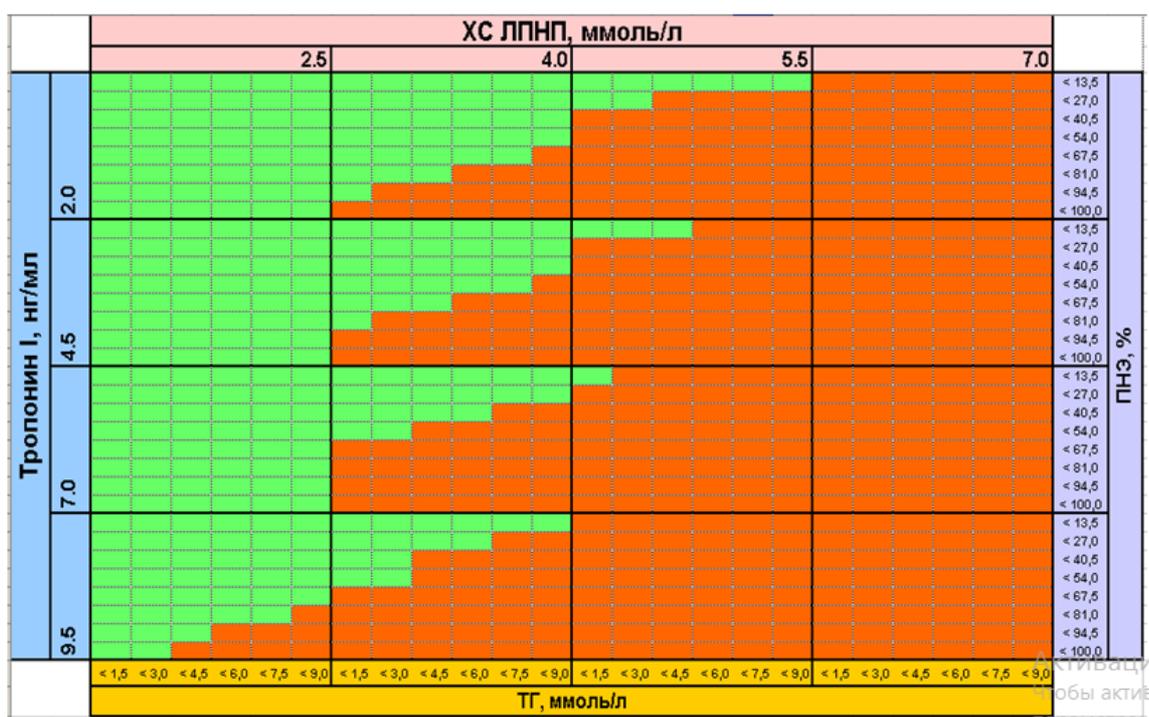


Рисунок 10 – Алгоритм определения глубины некроза миокарда у пациентов ИМпST

## **Выводы**

1. Структурно-функциональное состояние эритроцитов периферической крови и отражающие их электрокинетические параметры в условиях острой ишемии миокарда изменяются, а именно с увеличением зоны некроза миокарда и тяжести течения заболевания увеличивается процент неподвижных эритроцитов (ПНЭ) и уменьшается средняя амплитуда колебания эритроцитов (САКЭ)
2. На электрокинетические свойства эритроцитов у больных ИМбпST оказывает влияние выраженность дислипидемии, интенсивность курения и возраст пациентов, а у больных ИМпST – дислипидемия, интенсивность курения, величина артериального давления и уровень сахара в крови, что указывает на многофакторность процессов, определяющих структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов
3. Выраженность резорбционно-некротического синдрома, проявляющаяся величиной концентрации биомаркеров некроза миокарда в крови, оказывает влияние на электрокинетические параметры эритроцитов, что возможно связано с системным влиянием окислительного стресса
4. Ремоделирование миокарда в постинфарктный период и электрокинетические параметры эритроцитов взаимосвязаны, что подтверждается наличием корреляционных отношений у больных ИМбпST между ПНЭ и индексом объема ЛП, а у пациентов с ИМпST – между САКЭ, индексом объема ЛП и степенью ДДЛЖ, что объясняется влиянием гемодинамических факторов на эти процессы
5. Успешная реваскуляризация миокарда на фоне комплексной терапии с включением чрескожных коронарных вмешательств сопровождается нормализацией электрокинетических показателей эритроцитов, что проявляется увеличением величины САКЭ, уменьшением ПНЭ и подтверждается наличием сильной корреляционной связи с кровотоком по шкале TIMI
6. На основании оценки электрокинетических параметров эритроцитов крови на аппаратно-программном комплексе «Цито-эксперт», липидного профиля (ХС ЛПНП, ТГ) и маркеров некроза миокарда (тропонин I) с помощью метода математического моделирования возможна разработка алгоритма для прогнозирования глубины некроза миокарда у пациентов ИМпST, имеющего высокую диагностическую эффективность

### **Практические рекомендации**

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

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Перспективным представляется дальнейшее динамическое наблюдение электрокинетических параметров эритроцитов у пациентов инфарктом миокарда на фоне терапии и выявление взаимосвязи с маркерами воспаления (высокочувствительным СРБ, интерлейкинами).

### **Список печатных работ, опубликованных в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ**

1. Мартынова Т.А. Возможности микроэлектрофореза эритроцитов в диагностике острого коронарного синдрома / Т.А. Мартынова, Н.И. Максимов, Т.Ю. Назипова // Практическая медицина. – 2015. - № 1. – С. 33-35.
2. Мартынова Т.А. Взаимосвязь электрокинетических параметров эритроцитов с факторами риска сердечнососудистых заболеваний у пациентов острым коронарным синдромом / Т.А. Мартынова, Н.И. Максимов, Р.М. Валеева // Практическая медицина – 2018. - №6. - С. 164-168.
3. Мартынова Т.А. Связь электрокинетических параметров эритроцитов и острого коронарного синдрома / Т.А. Мартынова, Н.И. Максимов, М.М. Главатских // Пермский медицинский журнал – 2018. – Т.35. - №6. – С 29-35.

### **Печатные работы, опубликованные в других изданиях**

4. Александрова К.М. Прижизненные реакции эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца / К.М. Александрова, Т.А. Мартынова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2010. - № 3. – С. 35
5. Александрова К.М. Резистентность и электрофоретическая подвижность эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца / К.М. Александрова, Т.А. Мартынова // Труды Ижевской государственной медицинской академии. Том 48. – 2010. - № 5. – С. 113-114.
6. Мартынова Т.А. Гендерные особенности течения острого коронарного синдрома / Т.А. Мартынова, Н.И. Максимов, Т.Ю. Назипова // Материалы V международного форума кардиологов и терапевтов. 29-31 марта 2016. Москва, 2016. - Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2016. - № 15 (март). - С. 125. Стендовый доклад.
7. Мартынова Т.А. Клиническое значение электрофоретической подвижности эритроцитов у больных острым коронарным синдромом / Т.А. Мартынова, Н.И. Максимов, П.Е. Ополонская, Д.В. Ополонский // Материалы Российского национального конгресса «Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации». 24-27 октября 2017г. Санкт-Петербург, 2017. – 1160с. – С. 489.
8. Мартынова Т.А. Оценка взаимосвязи электрокинетических свойств эритроцитов и толщины комплекса интима-медиа у больных острым коронарным синдромом / Т.А. Мартынова, Н.И. Максимов // Материалы VII международного форума кардиологов и терапевтов. 21-23 марта 2018. Москва, 2018. - Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2018. - № 17 (март). - С. 201 (из перечня международного цитирования).

### **Заявка на патент**

1. Мартынова Т.А. Заявка на изобретение Российская Федерация. Регистрационный № 2018125825 от 12.07.2018г. Способ определения глубины некроза миокарда у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Т.А. Мартынова, Н.И. Максимов, М.М. Главатских, К.А. Герцен, вынесено положительное решение по результатам формальной экспертизы

### **Список сокращений**

АГ – артериальная гипертензия  
 АЛТ - аланинаминотрансфераза  
 АСТ - аспаратаминотрансфераза  
 ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка  
 ИА – индекс атерогенности

ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИКН – индекс коронарной недостаточности  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМбпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST  
ИМпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST  
ИМТ – индекс массы тела  
иVЛП – индекс объема левого предсердия  
КА — коронарные артерии  
КАГ - коронароангиография  
КДО – конечный диастолический объем  
КСО – конечный систолический объем  
КДР – конечный диастолический размер  
КСР – конечный систолический размер  
КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ фракция  
ЛП – левое предсердие  
ЛЖ – левый желудочек  
Макс. САД – максимальное систолическое артериальное давление  
Макс. ДАД – максимальное диастолическое артериальное давление  
МЭФ - микроэлектрофорез  
ОКС – острый коронарный синдром  
СД – сахарный диабет  
ПНЭ – процент неподвижных эритроцитов  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПП – правое предсердие  
ПЖ – правый желудочек  
САКЭ – средняя амплитуда колебания эритроцитов  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ - триглицериды  
ТЗС – толщина задней стенки  
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки  
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа  
ФВ – фракция выброса  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХС - холестерин  
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности  
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности  
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭХО-КГ – эхокардиография  
ЭФПЭ – электрофоретическая подвижность эритроцитов

Подписано в печать 16.01.2019. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 88/2018

Отпечатано в типографии издательства «Книжный формат»  
614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80