

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГАЙРАБЕКОВА
ФАТИМА РУСЛАНОВНА

**ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
МАЛЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МИОКАРДА
И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

14.01.05 Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Чичкова Марина Александровна док-
тор медицинских наук,
профессор

Волгоград – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Ишемическая болезнь сердца, как актуальная проблема.....	11
1.2. Чрескожные коронарные вмешательства. Краткий исторический обзор	12
1.3. Течение ишемической болезни сердца после чрескожных коронарных вмешательств	16
1.4. Кардиоспецифические маркеры повреждения миокарда	17
1.4.1. Миоглобин	19
1.4.2. Тропонин.....	20
1.4.3. Креатинфосфокиназа	23
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	25
2.1. Характеристика клинического материала	25
2.2. Методы исследования.....	32
2.3. Лабораторные методы исследования	32
2.4. Инструментальные методы обследования пациентов	33
2.5. Инвазивные методы исследования. Селективная коронароангиография	34
2.5. Статистическая обработка полученных данных	36
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	38
3.1. Клинические особенности течения раннего послеоперационного периода у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство	38
3.2. Взаимосвязь между кардиоспецифическими маркерами малых повреждений миокарда после чрескожных коронарных вмешательств	46
3.3. Факторы риска, прогнозирующие развитие малых повреждений миокарда после чрескожных коронарных вмешательств	56
3.4. Отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с ИБС.....	59

3.5. Кластеризация факторов риска с целью ее использования в прогностических моделях развития малых повреждений миокарда у пациентов с ИБС.....	61
3.6. Клинические примеры	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	78
ВЫВОДЫ	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	90

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования и степень разработанности

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются основной причиной инвалидности и преждевременной смертности жителей экономически развитых стран. Наравне с продолжающимся ростом заболеваемости этой патологией, происходит омоложение пораженной этим недугом группы населения, что делает сердечно-сосудистые заболевания важнейшей медико-социальной проблемой здравоохранения современности [20, 43, 46, 85].

В России показатели сердечно-сосудистой смертности значительно выше, однако, последние 2–3 года наметилась тенденция к их стабилизации [20, 24, 46].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на сегодняшний день остается наиболее распространенным заболеванием, несмотря на высокий уровень развития мировой медицины. В 2012 году смертность от ИБС составила 13,2% (7,4 миллиона) [20]. В Российской Федерации в 2011 году в общей структуре смертности ИБС составляет – 52,8% [20, 53]. Смертность от ИБС в России выше, чем в США, в 3 раза, и выше, чем в Японии – в 9 раз [53, 85, 119]. В странах Западной Европы, Канаде, Австралии в течение последних десятилетий происходит устойчивое снижение смертности от ИБС [85, 108].

Лечение ИБС у пациентов – актуальная проблема в настоящее время [20]. Ежегодно в мире выполняется более 3,0 млн. процедур реваскуляризации миокарда. В последние годы соотношение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) (ангиопластика и стентирование коронарных артерий) и коронарное шунтирование составляет 2:1 в странах Европы, и 6:1 – в США, Японии [61].

В 2012 году в Российской Федерации выполнили 75 тысяч стентирований коронарных артерий [61, 151]. Наблюдательные исследования, охватившие большое количество пациентов, подтверждают, что ЧКВ высокоэффективная процедура с низкой частотой осложнений в сравнении с другими методами реваскуляризации миокарда [78, 110]. Тем не менее, в проблеме ЧКВ остается еще много открытых вопросов.

Сегодня достаточно подробно изучены и описаны осложнения ЧКВ, согласно классификации АСС|АНА. К серьезным осложнениям после ЧКВ относятся: смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт; к незначительным осложнениям относятся такие, как: преходящая ишемическая атака, осложнения в месте пункции, почечная недостаточность, аллергическая реакция на контрастное вещество; и специфические осложнения - тромбоз коронарной артерии, перфорация коронарной артерии, тампонаду и аритмии [56, 128]. Но относительно недавно в литературе появился термин «малые повреждения миокарда» (МПМ), которые встречаются в 8–15% случаев после плановой ЧКВ и проявляются только повышением уровня кардиоспецифических маркеров, без клинических и электрокардиографических признаков повреждения миокарда [1, 21].

Миокардиальные белки являются высокочувствительными и специфичными маркерами в диагностике МПМ. Однако они относительно редко использовались с целью диагностики МПМ после плановой успешной ЧКВ. Получаемые результаты непосредственной и отдаленной ангиографической и клинической эффективности коронарного стентирования при условии развития МПМ, диагностированных повышением уровня кардиоспецифических маркеров у пациентов с хроническими формами ИБС, довольно противоречивы. С повышением значений кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда у пациентов после ЧКВ увеличивается риск развития больших сердечно-сосудистых событий в послеоперационном периоде [37, 52, 95, 123].

Несмотря на данные мировой литературы, и клинической практики остаются не до конца изученными вопросы диагностики, прогнозирования развития малых повреждений миокарда и их влияние на отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику, выявить факторы риска развития малых повреждений миокарда и оценить их влияние на отдаленные результаты планового

чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ишемической болезнью сердца: стенокардией II–III функциональных классов.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности течения раннего послеоперационного периода у пациентов с ишемической болезнью сердца в 1-е сутки после планового чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий.
2. На основании лабораторных методов диагностики изучить общие закономерности изменения основных кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда (миоглобина, тропонина Т, креатинфосфокиназы-МВ) в сыворотке крови пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов после планового чрескожного коронарного вмешательства.
3. Определить факторы риска, прогнозирующие развитие малых повреждений миокарда после планового чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий у пациентов с ИБС: стенокардией II–III функциональных классов.
4. Изучить параллели динамики уровня содержания маркеров повреждения миокарда с особенностями течения отдаленного послеоперационного периода у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства.
5. Разработать линейное уравнение регрессии кардиоспецифических маркеров (тропонина Т, миоглобина, креатинфосфокиназы-МВ), для выявления малых повреждений миокарда у пациентов, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство.
6. Анализировать факторы риска, с целью их использования в прогностической модели развития малых повреждений миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца до чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий.

Новизна исследования

Впервые выявлены особенности течения раннего послеоперационного периода, после планового чрескожного коронарного вмешательства, у пациентов с ИБС: стенокардией II–III функциональных классов, коррелирующие с клинико-инструментальными и лабораторными данными (незначительный дискомфорт за грудиной, повышение уровня содержания лейкоцитов в крови, ранней реполяризации миокарда левого желудочка сердца при электрокардиографии).

Впервые выявлена закономерность повышения уровня содержания в сыворотке крови трех кардиоспецифических маркеров: миоглобина, тропонина T, креатинфосфокиназы-MB у пациентов с ИБС после чрескожных коронарных вмешательств, осложненных малыми повреждениями миокарда.

Впервые предложено прогнозирование развития малых повреждений миокарда после ЧКВ у пациентов с ИБС: стенокардией II–III функциональных классов на основе факторов риска: значительная протяженность атеросклеротического поражения коронарной артерии по селективной коронароангиографии, диффузное поражение коронарных артерий, реканализация со стентированием коронарных артерий, окклюзии боковой ветви, имплантация металлических стентов, имплантация двух и более стентов, системный атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия. Также впервые выявлена кластерная взаимосвязь между факторами риска, которая усугубляет течение раннего послеоперационного периода у пациентов с ИБС после чрескожных коронарных вмешательств, увеличивая степень развития малых повреждений миокарда.

Впервые выявлено неблагоприятное влияние малых повреждений миокарда после плановых чрескожных коронарных вмешательств на отдаленные результаты у пациентов с ИБС такие, как: возврат стенокардии, повторные госпитализации.

Впервые разработаны линейные уравнения регрессии для вычисления кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови, по одному определенному маркеру: $TnT = 0,00850 + 0,01171 * CK-MB$; $TnT = -0,1325 + 0,0214 * Mg$, путем им-

мунохимического анализа у пациентов с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства.

Практическая значимость работы

Для практического здравоохранения предложено определение уровня содержания маркеров повреждения миокарда (тропонина Т, миоглобина, креатинфосфокиназы-МВ) на 1-е сутки после чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий, для выявления малых повреждений миокарда, что позволит улучшить течение послеоперационного периода у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Выявленные факторы риска возникновения малых повреждений миокарда: протяженный стеноз коронарных артерий, диффузное поражение коронарных артерий, реканализация со стентированием коронарных артерий, окклюзия боковой ветки, имплантация металлических стентов, имплантация двух и более стентов, системный атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, также их кластерная взаимосвязь между ними, позволяют повысить качество результатов чрескожных коронарных вмешательств и снизить риск развития послеоперационных осложнений, путем их предотвращения.

Полученные нами линейные уравнения регрессии показывают связь между кардиоспецифическими маркерами (миоглобином, тропонином Т, креатинфосфокиназой-МВ) и дают возможность на основании определения одного маркера, установить значение двух других, не прибегая к лабораторным манипуляциям, что позволит в определенной степени снизить экономические затраты медицинских учреждений.

Методология и методы исследования

Работа выполнена с использованием современных диагностических критериев и общепринятых в кардиологии клинических методов, стандартных методов лабораторной и инструментальной диагностики, общепринятых методологических

подходов к исследованию пациентов, современной программы статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявление малых повреждений миокарда, у пациентов с ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства, возможно при развитии незначительного дискомфорта за грудиной, повышении содержания лейкоцитов в крови, наличии синдрома ранней реполяризации левого желудочка сердца при электрокардиографии.
2. Определение достоверно высокого уровня содержания кардиоспецифических маркеров (тропонина Т, миоглобина, креатинфосфокиназы-МВ) в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства, свидетельствует о малых повреждениях миокарда.
3. Выявленные факторы риска: диффузное поражение коронарных артерий, длина стеноза коронарных артерий более $24,07 \pm 1,3$ мм, реканализация со стентированием коронарных артерий, окклюзия боковой ветви, имплантация металлических стентов, имплантация двух и более стентов, системный атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, прогнозирующие развитие малых повреждений миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств.
4. Развитие малых повреждений миокарда после чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий, могут неблагоприятно влиять на отдаленные результаты.
5. Разработанные линейные уравнения регрессии, для вычисления кардиоспецифических маркеров, позволяют по одному определенному, рассчитать значения двух других (тропонина Т, миоглобина, креатинфосфокиназы-МВ) маркеров, позволяющие выявить малые повреждения миокарда.
6. Выявлена кластерная взаимосвязь между факторами риска, с возможностью их использования в прогностических моделях развития малых повреждений мио-

карда, у пациентов с ишемической болезнью сердца до чрескожного коронарного вмешательства.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, отобранных в соответствии с критериями включения и исключения из исследования. Материалы диссертации базируются на данных, полученных при использовании стандартных клинико-лабораторных, инструментальных и статистических методов. Результаты работы внедрены в практику кардиологической службы городов – Астрахань, Грозный, материалы исследования используются в учебном процессе Астраханского государственного медицинского университета, докладываются врачам на научно-практических конференциях.

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, учебно-методическое пособие «Атеросклероз. Вторичная профилактика атеротромбоза после хирургического лечения ИБС» (г.Астрахань, 2013г), заявка на изобретение № 2014151807 «Способ иммунологического прогнозирования малых повреждений миокарда».

Материалы и основные положения диссертации докладывались и обсуждались на Межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека» (г.Астрахань, 2013г), Международной научно-практической конференции «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013» (г.Москва, 2013г), Всероссийском съезде сердечно – сосудистых хирургов России (НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, г.Москва, 2013г), Межрегиональной научно – практической конференции «Кардиология и кардиохирургия: инновационные решения» (г.Астрахань, 2013г), VIII Ежегодная республиканская научно-практическая конференция молодых ученых, аспирантов и студентов «наука и молодежь» (г.Грозный, 2014г).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ишемическая болезнь сердца, как актуальная проблема

От сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в год умирает более 1 миллиона человек (на 100 000 населения 818,2 смертей), из которых половина случаев составляет ишемическая болезнь сердца (ИБС), этот показатель в России выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии в 2–2,5 раза [20, 67, 82]. Высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин, которая в 4 раза выше, чем среди женщин, является характерной особенностью в Российской Федерации [46, 66, 119].

Одной из актуальных проблем кардиологии современности является ишемическая болезнь сердца, несмотря на развитие современной медицины. ИБС и ее осложнения основная причина инвалидизации и смертности в развитых странах мира, которые наносят значительный экономический ущерб [43, 46, 67, 105]. Смертность от ИБС в Российской Федерации в 2011 году в общей структуре составляет – 52,8% [20, 27, 82, 96].

Основным патогенетическим механизмом ИБС является несоответствие потребности миокарда в кислороде и его доставке миокарду в результате снижения объемного кровотока по коронарной артерии. Нарушение кровоснабжения сердечной мышцы приводит к ишемии миокарда, с развитием изменений метаболизма кардиомиоцитов [11, 44, 137].

Такая тенденция течения заболевания ставит перед современной кардиологией задачу ранней диагностики, постановки диагноза, оценки степени риска, для своевременного начала необходимых лечебных мероприятий, что, безусловно, положительно сказывается на прогнозе течения заболевания [36, 43, 97, 115].

Лекарственные методы лечения ИБС направлены, главным образом, на снижение потребления миокардом кислорода. В отличие от этого, хирургические методы лечения ИБС имеют своей целью прямое увеличение коронарного кровотока – реваскуляризация миокарда. Эта цель может быть достигнута

коронарным шунтированием и чрескожным коронарным вмешательством [4, 32, 79, 98].

1.2. Чрескожные коронарные вмешательства. Краткий исторический обзор

В последнее время возросла частота хирургических методов лечения ИБС, атеросклероза коронарных артерий. Одним из методов являются чрескожные коронарные вмешательства. Ежегодно в мире выполняются более 3,0 млн. процедур реваскуляризации миокарда (ЧКВ). В последние ЧКВ и коронарное шунтирование составляет 2:1 в странах Европы, и 6:1 – в США, Японии [3, 61, 86]. В Российской Федерации в 2012 году выполнили 75 тысяч стентирований коронарных артерий [61]. Предпосылками роста применения ЧКВ является высокая эффективность, малая инвазивность и безопасность данных методов [3, 58, 122]. Инвазивные методы лечения ИБС, коронарного атеросклероза позволяют восстановить кровоток в пораженных коронарных артериях и избавить пациента от симптомов заболевания, тем самым улучшить качество жизни [7, 125].

Впервые концепция применения внутрисосудистых протезов для пораженного сосуда и сохранения его просвета была предложена С. Doner в 1964 году [2]. При этом использовавшееся оборудование и стенты были пригодны лишь для сосудов малого калибра. В 1985 году J. Palmaz были предложены стенты из нержавеющей стали на баллоне, которые устанавливались в периферических артериях у собак при его дилатации [7]. Накопленный опыт в 1987 году Н. Rousseau по имплантации самораскрываемых стентов в коронарные артерии животных послужил основой для применения эндопротезов для лечения ИБС у пациентов [7, 58]. Первая имплантация самораскрываемого стента в коронарное русло человека была выполнена в 1986 году J. Puel [7, 61].

В настоящее время используют высокотехнологические стенты, представляющие собой тонкие сетчатые каркасы из инертного металлического сплава высочайшего качества. Чаще всего используются стенты из нержавеющей стали,

также существуют стенты нового поколения, изготовленные из сплава кобальта, которые в отличие от стентов из нержавеющей стали, более тонкие и гибкие [78].

Существует два основных вида стентов, используемых при выполнении ЧКВ и стентировании коронарных артерий у пациентов с ИБС такие, как: металлические и с лекарственным антипролиферативным покрытием (паклитаксел, эвралимус, сиролимус, затаролимус). Стенты с лекарственным покрытием относятся к последней генерации стентов, практически исключают рестенозы [78].

Принцип ЧКВ заключается в устранении стенозирующего препятствия в сосудистом русле [78]. Ранее, до широкого внедрения ЧКВ в клиническую практику хорошим результатом считалось достижение резидуального стеноза менее 50% [7, 78]. В настоящее время в связи с возникновением вспомогательных эндоваскулярных методик, успешной ЧКВ считается при остаточном стенозе менее 20% [61]. Так же интервенционные процедуры проводятся при наличии протяженных и кальцинированных стенозов, хронических тотальных окклюзий, что ранее не выполнялось [78]. Несмотря на наличие и выраженной сопутствующей внекардиальной патологии, при выполнении ЧКВ выявлено значительное снижение частоты осложнений с 3–8% на начальном этапе (1977–1985гг) до 1,7–5% в настоящее время [110]. Такое снижение частоты осложнений связано с накоплением опыта и мастерства эндоваскулярных хирургов, непрерывным усовершенствованием и улучшением оборудования и инструментария для проведения интервенционных процедур, использованием лекарственных препаратов [61]. Однако, как было отмечено выше, в настоящее время частота осложнений при выполнении ЧКВ в среднем составляет 1,7–5% [78, 98]. К факторам, приводящим к развитию осложнений, относят: клиническое состояние пациента (ОКС, дисфункция левого желудочка, сопутствующая кардиальная и экстракардиальная патология), морфологии поражения коронарного русла (бифуркационные, протяженные стенозы) [56, 128]. Для возникающих осложнений при выполнении ЧКВ на коронарных артериях существует классификация АССАНА: серьезные осложнения (смерть, ИМ, инсульт), незначительные осложнения (преходящая ишемическая атака,

осложнения в месте пункции, почечная недостаточность, аллергическая реакция на контрастное вещество) и специфические осложнения (тромбоз коронарной артерии, перфорация коронарной артерии, тампонада и аритмии) [8, 85, 98].

ЧКВ таит в себе потенциальную опасность развития осложнений во время операции, в раннем и позднем послеоперационных периодах [85, 98]. Увеличение безопасности данных технологий, безусловно, дадут изучение причин, механизмов развития, клинических проявлений возникающих осложнений, разработка методов их лечения и профилактики. Относительно недавно в литературе появился термин «малые повреждения миокарда» (МПМ), которые возникают у пациентов вследствие выполнения ЧКВ, однако, выявляемые исключительно повышением кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови, без клинических и инструментальных признаков повреждения миокарда [1].

Пятикратное повышение кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови от референсных значений определяется термином «послепроцедурный инфаркт миокарда» [37, 132].

Послеоперационный инфаркт миокарда (ИМ) протекает без типичного болевого ангинозного приступа, чаще возникает общее недомогание, головокружение и оглушенность. В отличие от послеоперационного ИМ при возникновении МПМ клинических и электрокардиографических проявлений не наблюдается. По данным литературы в диагностике послеоперационного ИМ и МПМ главную роль занимает определение в крови кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда у пациентов после проведения им плановых ЧКВ, вследствие их высокой специфичности и чувствительности [19, 72, 116, 127]. При возникновении послеоперационного ИМ, после выполнения ЧКВ, происходит пятикратное увеличение уровня содержания кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда в крови, что не наблюдается при развитии МПМ. Исследования, направленные на изучение повышения маркеров повреждения миокарда, после выполнения пациентам плановых ЧКВ встречаются, по данным литературы, в 5–30% случаев [34, 68]. И если у пациентов с ИМ даже незначительное повышение уровня содержания

кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда является прогностически неблагоприятным, то, в отношении пациентов, подвергаемых плановым ЧКВ, изначально данный феномен рассматривался как не влияющий на отдаленный прогноз [39, 70, 95]. Такое предположение было основано на том, что повышение кардиоспецифических маркеров после проведения планового ЧКВ, встречается довольно часто и не имеет прогностического значения. Также это связано, с отсутствием длительного послеоперационного мониторинга пациентов после ЧКВ [100, 128]. Однако в литературе встречается ряд исследований, которые продемонстрировали высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, с повышенными значениями уровней содержания маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови, после проведения плановых ЧКВ [56, 128].

После успешного проведения ЧКВ отмечается незначительное повышение уровня содержания тропонинов в крови у 24–40% пациентов с ИБС [15, 28, 84]. Причиной повышения тропонинов в таких ситуациях служит транзиторная ишемия, вызванная интракоронарным раздутием баллона, вмешательством на артерии, диссекцией коронарных артерий, микроэмболизацией дистального русла остатками атеросклеротической бляшки. При этом тропонины оказались более чувствительными для диагностики малых повреждений миокарда при интракоронарных вмешательствах, чем креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) [50, 84, 124]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе тропонин-положительных пациентов в плане риска развития сердечно-сосудистых осложнений [38, 31, 134].

Согласно современным рекомендациям по антитромботической терапии при ЧКВ, пациенты, направляемые на стентирование коронарных артерий, для снижения риска кардиальных осложнений (как во время кардиохирургического вмешательства, так и в раннем и отдаленном послеоперационных периодах) получают двойную антиагрегантную терапию в виде сочетания аспирина и клопидогреля, являющуюся стандартом современного антитромбоцитарного лечения [56, 108].

1.3. Течение ишемической болезни сердца после чрескожных коронарных вмешательств

Патогенез течения осложнений у пациентов с ИБС после чрескожных коронарных вмешательств, связан с иммунным воспалением, развивающимся в интима коронарной артерии, как ответ на операционную травму [117]. По данным литературы, имеется взаимосвязь между повышением уровня содержания маркеров воспаления непосредственно после установки стента и риском развития рестеноза и тромбоза стента [128]. В патогенезе рестеноза преобладают процессы неоинтимальной пролиферации, в связи с этим используются препараты, подавляющие активность интимы с целью угнетения факторов воспаления [110, 113, 122].

К факторам, отягощающим течение послеоперационного периода, относятся, такие как: сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, пожилой возраст, остро возникающие нарушения ритма, сердечная недостаточность [109, 111, 126, 142].

У пациентов с ИБС, после ЧКВ, важнейшим фактором развития кардиоваскулярных событий, является сахарный диабет [30, 54, 144]. При сахарном диабете наблюдается уменьшение резерва вазодилатации, снижение фибринолитической активности, высокая предрасположенность тромбоцитов к агрегации, дисфункция автономной иннервации внутренних органов, а также диабетическая кардиомиопатия [54, 144]. Гипергликемия приводит к снижению активности синтетазы оксида азота и увеличению продуктов перекисного окисления липидов в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, это приводит к развитию осложнений после ЧКВ [56, 73, 113].

В литературе есть данные, об исследованиях направленных на изучение сравнения пациентов с нормальными цифрами артериального давления и пациентов с артериальной гипертонией. При их сравнении, у пациентов с артериальной гипертонией наблюдалось усиленное взаимодействие тромбоцитов и моноцитов с клетками эндотелия, приводящее к возникновению окислительного стресса, в

свою очередь приводящее к уменьшению эндотелийзависимой вазодилатации [80, 88, 111].

Так же вредным фактором для функции эндотелия является курение, которое воздействует на эндотелийзависимую вазодилатацию сосудов [26, 35, 153]. При употреблении никотина происходит удвоение циркулирующих клеток эндотелия в периферической крови, это признак усиленного клеточного цикла и десквамации эндотелия [154]. У курящих людей молодого возраста наблюдается повышение уязвимости эндотелия и тенденция к усилению эндотелиальной дисфункции в соответствии с возрастом и количеством употребляемого никотина [88].

Кроме того, к неблагоприятным факторам развития коронарных осложнений относятся мужской пол, длительно существующие хронические формы ИБС или ранее перенесенный ИМ. Так же женщины в постменопаузе не отличаются по степени риска развития сосудистых событий от мужчин [141].

На отдаленные результаты, после проведения ЧКВ, влияет многососудистое поражение коронарных артерий и рестенозы. Пятилетняя выживаемость при многососудистом поражении меньше, чем при однососудистом у пациентов после выполнения ЧКВ [56, 86]. Рандомизированные исследования пациентов с развитием рестенозов после ЧКВ, показали, что использование стентов с лекарственным покрытием снижает частоту последующего ангиографического и клинического рестеноза [86].

1.4. Кардиоспецифические маркеры повреждения миокарда

Чрескожные коронарные вмешательства таят в себе потенциальную опасность развития осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде [56, 128]. Изучение осложнений возникающих при ЧКВ, их причин, механизмов развития, клинических, лабораторно-инструментальных проявлений, профилактика их возникновения и разработка методов лечения, безусловно, будут способствовать увеличению безопасности

данного вмешательства. В настоящее время достаточно подробно изучены и описаны осложнения возникающие после ЧКВ.

При повреждении миокарда в крови появляются различные кардиоспецифические маркеры, высвобождающиеся из поврежденных кардиомиоцитов, такие как: миоглобин, тропонины Т и I, креатинфосфокиназа-MB [89, 121, 145]. Повышение в крови пациента уровня содержания кардиоспецифических маркеров отражает повреждение миокарда, но не указывает на его механизм [124]. Все кардиоспецифические маркеры имеют разную чувствительность и специфичность.

В зависимости от длительности течения ишемии миокарда – происходят различной степени изменения. При ишемии длительностью менее 30 мин в миокарде возникают мелкие очаги некроза, которые в последующем замещаются соединительной тканью [125]. Даже такой минимальный некроз в миокарде несет дополнительный коронарный риск [148]. Увеличение времени ишемии более 30 мин, сопровождается необратимыми повреждениями кардиомиоцитов, активацией перекисного окисления липидов и выбросом лизосомальных ферментов в межклеточное пространство с закупоркой микроциркуляторных коронарных сосудов. Сохраняющаяся ишемия в течение 40–60 мин ведет к структурным изменениям в сердечной мышце, а ишемия длительностью 60–120 мин – к гибели кардиомиоцитов. При этом 80% клеток погибает в течение 3 ч, а почти 100% клеток – в течение 6 ч ишемии миокарда [9, 12, 34, 79].

Ограниченное количество кислорода распределяется между окислением глюкозы и свободных жирных кислот, приводящее к снижению активности обоих путей метаболизма. При ишемии глюкоза расщепляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, образующийся пируват не подвергается окислительному декарбоксилированию, а переходит в лактат, что потенцирует внутриклеточный ацидоз [40, 125, 140, 154]. Накопление свободных жирных кислот — основного субстрата свободнорадикального окисления в цитоплазме, повреждает мембрану кардиомиоцита, нарушая его функции [4, 71, 130]. Клеточный ацидоз, локальное воспаление и пероксидация, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза

аденозинтрифосфата лежат в основе развития электрофизиологической и функциональной дисфункции миокарда [45, 79].

Для диагностики осложнений существуют множество инструментальных и лабораторных методов исследования. Все большее внимание отдается определению кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда [59, 127, 149]. Используемые маркеры подразделены на группы согласно их внутриклеточной локализации в кардиомиоците [34, 135, 153]:

1. Цитозольные – КФК; МВ-КФК; лактатдегидрагеназа; белок, связывающий жирные кислоты; миоглобин; гликогенфосфорилаза ВВ.
2. Цитозольные + структурные – тропонины Т и I.
3. Структурные — легкие и тяжелые цепи миозина; актин.

Внутриклеточная локализация, молекулярная масса, третичная структура и период полувыведения определяют изменение концентрации кардиоспецифических маркеров в крови при повреждении миокарда [80, 100]. Несвязанные цитозольные белки рано выходят в коронарное русло, и при этом их появление зависит от реперфузии зоны повреждения [139]. Выделение в кровь структурных белков зависит от активации протеолитических ферментов, которые разрушают контрактильный аппарат клетки. Это длительный процесс, и такие маркеры обнаруживаются гораздо раньше, до проявления клинических симптомов, и остаются повышенными продолжительное время. Реперфузия зоны повреждения не влияет на изменение уровня содержания кардиоспецифических маркеров [104, 129].

1.4.1. Миоглобин

Миоглобин - гемсодержащий протеин, который находится во всех мышечных клетках. Молекулярная масса его составляет 18 кДа [10, 101]. К функции миоглобина относится транспорт кислорода, от гемоглобина крови к мышечным клеткам, отдавая его цитохромоксидазе мышечных митохондрий [13].

При некрозе миокарда, миоглобин легко диффундирует через мембраны поврежденных мышечных клеток, так как является довольно низкомолекулярным протеином. Таким образом, миоглобин является ранним, достаточно чувствительным маркером, но недостаточно специфичным. Содержание миоглобина в сыворотке крови у пациентов, при ИМ повышается через 2 ч после возникновения симптомов. В неизменном виде выводится с мочой и через 24 ч с момента начала заболевания исчезает из кровотока [25, 87, 100, 102]. Однако определение миоглобина в крови не может использоваться, как единственный тест в диагностике повреждения миокарда. Необходимо динамическое определение миоглобина – не менее 2 раз за 2 ч. Диагностически значимым является увеличение его концентрации до 20 нг/мл/ч. Но большое содержание миоглобина в скелетной мускулатуре и зависимость его концентрации от функции почек ограничивают его применение для диагностики ИМ [15, 31, 94, 129].

Наиболее целесообразно определение концентрации миоглобина, для оценки тромболитической терапии. При успешной реканализации окклюзированной коронарной артерии концентрация миоглобина в крови увеличивается уже через 60–90 мин после начала тромболиза [27, 55, 65, 149].

1.4.2. Тропонин

Определение тропонина в сыворотке крови у пациентов с ИМ, является золотым стандартом в диагностике [51, 84, 103]. Связано это с их высокой чувствительностью и специфичностью, они так же используются для диагностики МПМ. В литературе встречаются данные о уровне содержания повышении кардиоспецифических маркеров у пациентов при выполнении им ЧКВ в 5–30% случаев [1, 75].

Если у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), определение незначительного повышения сердечных тропонинов, является прогностически неблагоприятным, то в отношении пациентов, подвергаемых плановым ЧКВ, феномен повышения кардиоспецифических маркеров, рассматривался в

литературе как не влияющий на отдаленный прогноз [18, 50, 133, 134]. Это связано с тем, что повышение кардиоспецифических маркеров после выполнения им планового ЧКВ не имеет прогностического значения [1, 21, 81].

Однако в диагностике ишемических повреждений миокарда наиболее чувствительным и специфическим кардиоспецифическим маркером является тропонин [25, 152]. У пациентов при выполнении им плановых ЧКВ повышение тропонинов в сравнении с КФК-МВ более чувствительнее и специфичнее для определения МПМ [21, 25, 55, 143].

Тропонин – структура белковой природы, универсальная для поперечно-полосатой мускулатуры, которая находится на тонких миофиламентах сократительного аппарата. Процесс мышечного сокращения в кардиомиоцитах регулируется тропониновым комплексом, состоящего из 3 субъединиц: Т – связанной с тропомиозином, I – являющейся ингибиторным протеином и С, которая соединяется с ионами кальция. Молекулярная масса тропонина Т составляет 37 кДа, тропонина I – 23,8 кДа [2, 116]. Кардиоспецифичные тропонины и тропонины скелетных мышц различаются между собой антигенно и по различной аминокислотной последовательности. Тропонин С одинаков для всех видов мышц, поэтому не используется как кардиоспецифический маркер. Изоформы тропонина – Т и I специфичны для миокарда. Их синтез кодируется определенными генами, и эти белки имеют уникальную аминокислотную последовательность [100, 120]. Таким образом, этим определяется специфичность используемых методов диагностирования миокардиальных изоформ тропонина [13]. В цитоплазме содержится 6–8% тропонина Т и 2,8–4,1% тропонина I, следовательно, концентрация тропонина Т в крови повышается быстрее, чем тропонина I [10, 50].

У здоровых лиц, тропонины в плазме крови не обнаруживаются. При гибели миокардиоцитов тропонины поступают в периферический кровоток в свободном и в связанном виде. В сравнении с другими кардиоспецифическими маркерами преимущество тропонинов заключается в их способности отражать МПМ [1, 150].

Диагностически значимые уровни тропонина Т и I при ИМ у пациентов достигаются через 6 ч после начала симптомов, и их повышенное содержание в крови сохраняется от 7 (тропонин I) до 14 (тропонин Т) суток, что делает их удобными для поздней диагностики ИМ [15]. В течение 2 недель от начала ИМ уровень содержания тропонина в крови постепенно возвращается к исходному [120, 129]. До настоящего времени нет сведений о существовании какого-либо «безопасного уровня» повышения тропонинов. Любое повышение уровня содержания тропонинов, при обострениях ИБС или при проведении ЧКВ и коронарного шунтирования, должно быть обозначено как «инфаркт миокарда» [56]. Следовательно, кардиоспецифичные тропонины высоко специфичны и чувствительны, их определение стало «золотым стандартом» в лабораторной диагностике ИМ [10, 134].

Диагностическая чувствительность тропонинов достигает 100% при их измерении не позднее 12–14 ч от начала проявления симптоматики ИМ. Регистрация повышенной концентрации тропонина I и Т в крови пациентов с ОКС, даже при минимальных изменениях на ЭКГ (например, депрессия сегмента ST или инвертированный зубец Т) или при нетипичной клинической картине является достаточным основанием для постановки диагноза ИМ [72, 73, 83]. По данным некоторых авторов двукратное определение уровня тропонинов через 6 и 12 часов от начала заболевания является оптимальным [84]. Возрастание уровня содержания тропонинов в крови в 3–5 раз во время или после проведения ЧКВ трактуется как ИМ [2]. Определение содержания тропонинов у пациентов, без явных электрокардиографических признаков ишемии миокарда, позволяет провести дифференциальную диагностику между ИМ и нестабильной стенокардией, выявления у пациентов риска развития ИМ или других кардиальных осложнений, подобрать оптимальную лекарственную терапию [5, 28, 118].

1.4.3. Креатинфосфокиназа

Креатинфосфокиназа - фермент, содержащийся в кардиомиоцитах, в клетках скелетной мускулатуры, головного мозга, щитовидной железы, легких [138]. Определение в сыворотке крови общей КФК для диагностики ишемии миокарда в настоящее время нецелесообразно, так как фермент в большом количестве содержится в скелетной мускулатуре и имеет низкую чувствительность в отношении повреждения миокарда [25, 41, 152]. Фермент КФК состоит из двух подгрупп М (мышечный тип) и В (мозговой тип), которые образуют три изоформы:

- ФК-МВ – сердечный изофермент, концентрация которого изменяется при повреждении кардиомиоцитов;
- КФК-ВВ – мозговой изофермент, отражающий патологию клеток головного мозга
- КФК-ММ – мышечный изофермент, находящийся в скелетных мышцах.

Изоформа КФК-МВ – гетеродимер с молекулярной массой 86 кДа. Используется в качестве «золотого стандарта» в лабораторной диагностике ишемического повреждения миокарда. При ИМ в сыворотке крови появляется через 3–4 ч после начала симптомов и достигает диагностически значимого уровня к 4–6-му часу. Высокий уровень содержания КФК-МВ в сыворотке крови сохраняется 48–72 ч. Доля КФК-МВ среди общей КФК, превышающая 5–6%, является специфичным признаком некроза миокарда [50, 121, 100]. Для диагностики ИМ необходимо неоднократное, динамическое определение содержания КФК-МВ в сыворотке крови, так как этот маркер обладает низкой чувствительностью в раннем (до 12 ч) и позднем (после 48 ч) периодах ИМ [25, 34, 116].

Для КФК-МВ характерна специфичность и чувствительность при повреждении миокарда у пациентов при выполнении им ЧКВ и стентирования коронарных артерий [2, 10].

В доступной мировой литературе и клинической практике остаются не до конца изученные вопросы диагностики, прогнозирования развития малых повре-

ждений миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и их влияние на отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предпринятая работа представляет собой клинико-лабораторное и инструментальное исследование пациентов с ишемической болезнью сердца: стенокардией напряжения II-III функциональных классов, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам и стентированию коронарных артерий, с изучением кардиоспецифичных маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови. В связи с этим были выбраны иммунохимические методы их определения.

2.1. Характеристика клинического материала

В качестве материала для научной работы были использованы данные в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Материал исследования был собран в период с 2009 по 2013 гг. на базе ГБУЗ АО «Городская клиническая больница №3», г.Астрахань, ФГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер», г.Астрахань, ФГУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии г.Астрахань».

В исследование вошли 100 пациентов, имевших показания к проведению чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и стентирования коронарных артерий. Всем пациентам проводилось клиническое, лабораторное (общеклиническое, биохимическое, иммунохимическое) и инструментальное (электрокардиографическое (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографическое (ЭХО-КГ), коронароангиографическое) обследование. Отбор пациентов для исследования осуществлялся на основе критериев включения и исключения.

Критериями включения в исследование были:

1. Наличие показаний к проведению ЧКВ – стенозирование диаметра коронарных артерий более 75%;
2. Возраст пациентов до 70 лет;
3. Стабильное течение ишемической болезни сердца (ИБС) (II-III функциональные классы стенокардии).

При этом учитывалось наличие сопутствующей патологии, которая была представлена следующими нозологиями: артериальная гипертензия; сердечная недостаточность; сахарный диабет 2 типа.

Критерии исключения из исследования:

1. Возраст пациентов старше 70 лет;
2. Инфаркт миокарда;
3. Наличие острых воспалительных заболеваний, период обострения хронических воспалительных заболеваний, болезни крови, инфекционный эндокардит, ревматизм, тяжелые заболевания почек, печени, легких, онкологические заболевания, злокачественное течение артериальной гипертонии, острое нарушение мозгового кровообращения, прием глюкокортикостероидов;
4. Многососудистые поражения коронарных артерий;
5. Хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональный класс по NYHA.

На основании указанных критериев нами было отобрано 85 человек (мужчин 55, женщин 30), которые вошли в исследование. Средний возраст пациентов составил $59,03 \pm 1,07$ лет.

Всем пациентам была оказана плановая кардиохирургическая помощь: чрескожное коронарное вмешательство и стентирование 1–2 коронарных артерий.

Вошедшие в исследование пациенты были подразделены на группы, по уровню содержания кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови: группа исследования – 35 пациентов (мужчин 23, женщин 12) с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональный классы после ЧКВ, осложненных малыми повреждениями миокарда (МПМ); группа сравнения – 50 пациентов (мужчин 32, женщин 18) с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональный классы после ЧКВ не осложненные МПМ (рисунок 2.1).

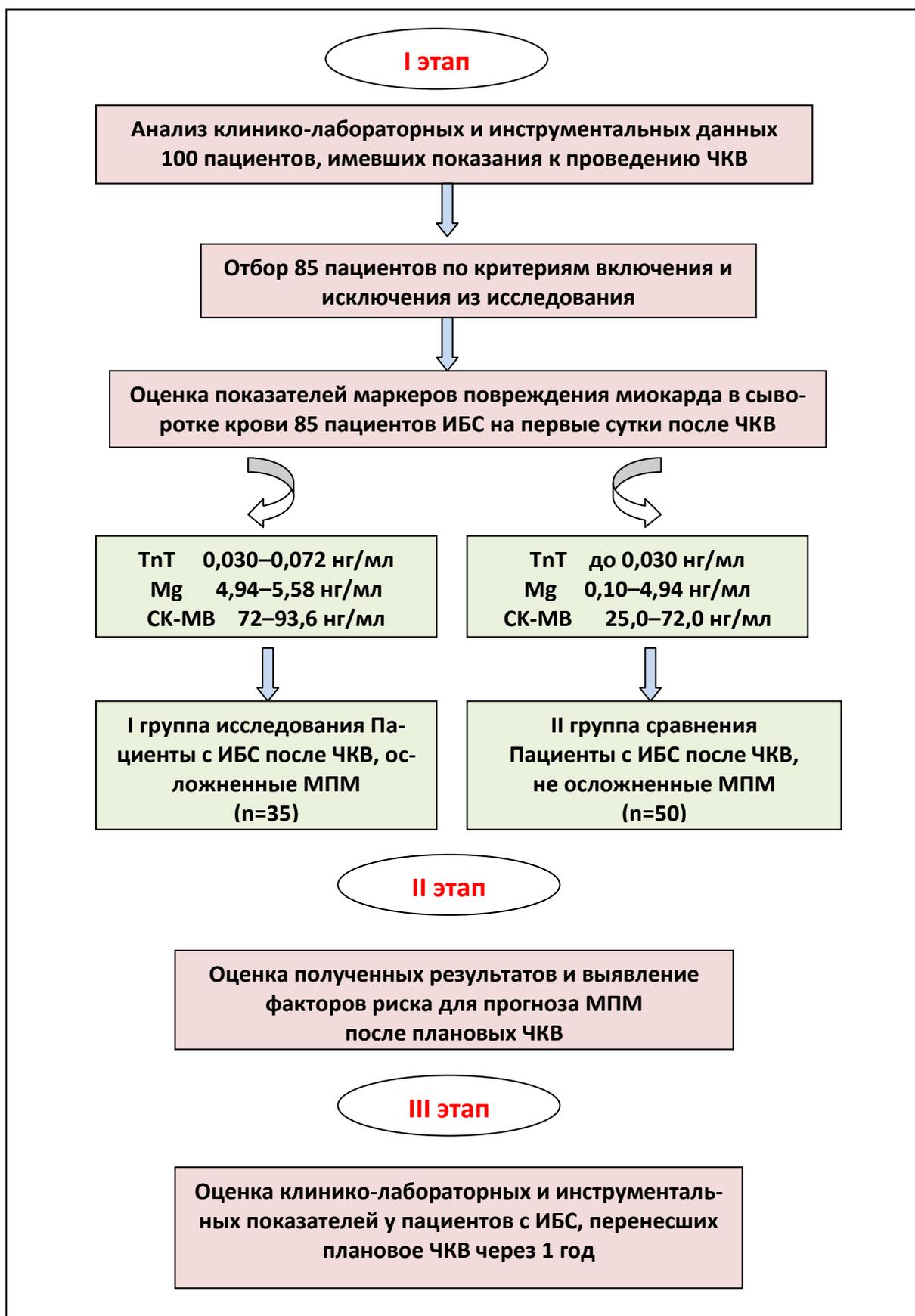


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

По полу, возрасту, клинико-лабораторным и инструментальным данным пациенты групп исследования и сравнения были достоверно сопоставимы. Достоверных различий по клинико-лабораторным и инструментальным данным не отмечено.

Наблюдение за пациентами начинали в стационаре и продолжали в амбулаторных условиях в течение 12 месяцев.

Среди пациентов с диагнозом: ИБС: стенокардия напряжения II функциональный класс – 58 (68,3%) человек, ИБС: стенокардия напряжения III функционального класса – 27 (31,7%) человек. Перенесенный инфаркт миокарда (более 1 месяца) в анамнезе у 32 (37,6%) пациентов. Признаки хронической сердечной недостаточности II функциональный класс по NYHA обнаружены у 85 (100%) пациентов. Наличие артериальной гипертензии прослеживается у 81 (95,3%) пациентов. В анамнезе у 15 (20%) пациентов ранее выполненные ЧКВ. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 14 (16,5%) пациентов. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблица 2.1.

Диагноз ИБС устанавливался по Международной классификации болезней X пересмотра, разработанной Всемирной организацией здравоохранения (2007г.) [48, 49]. Тяжесть стенокардии напряжения по функциональным классам оценивалась согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (1976г.) [36]. На основании клинической симптоматики и результатов обследования судили о наличии у пациентов сердечной недостаточности. Диагноз выставлялся в соответствии с классификацией общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) Президиумом Всероссийского научного общества кардиологов (г.Санкт-Петербург, 2002г.). Функциональный класс сердечной недостаточности определяли в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркской ассоциация сердца, 1964г.) [36, 49].

Таблица 2.1 - Характеристика пациентов исследуемых групп

<i>Параметры</i>		<i>Группа исследования (n=35)</i>	<i>Группа сравнения (n=50)</i>
Пол n (%)	муж	23 (65,71%)	32 (64%)
	жен	12 (34,3%)	18 (36%)
Возраст (лет)		58,02±1,06	60,04±1,03
Стенокардия напряжения II функциональный класс, n (%)		21 (60%)	37 (74%)
Стенокардия напряжения III функциональный класс, n (%)		14 (40%)	13 (26%)
ПИКС, n (%)		16 (45,71%)	16 (32%)
ХСН II функциональный класс, n (%)		35 (100%)	50 (100%)
Артериальная гипертензия, n (%)		34 (97,14%)	47 (94%)
ЧКВ в анамнезе, n (%)		4 (11,43%)	15 (30%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)		6 (17,14%)	8 (16%)
Системный атеросклероз, n (%)		10 (28,6%)	13 (26%)

Примечание - p – степень статистической достоверности.

Хирургическое лечение пациентов, поступивших с диагнозом ИБС: стенокардия напряжения II–III функциональных классов, выполнено методом: ЧКВ и стентирование коронарных артерий. На основании полученных данных был составлен дизайн исследования (рисунок 2.1).

Исследованные пациенты, до проведения ЧКВ, предъявляли жалобы на: сжимающие, давящие боли за грудиной (97%), возникновение болей на высоте физической нагрузки и длительностью не более 10 минут (97%); быстрый и полный эффект от приема нитроглицерина (87%); одышку при физической нагрузке (95%).

При физикальном обследовании выявлено: приглушение сердечных тонов (87%), глухость сердечных тонов (13%); расширение границ относительной сердечной тупости влево (30%); систолический шум на верхушке (18%) и систолический шум на аорте (21%).

Все пациенты с ИБС (групп исследования и сравнения) получали одинаковую медикаментозную терапию, которая включала: бисопролол, тромбо АСС, периндоприл, аторвастатин, клопидогрель (таблица 2.2). Так же пациенты продолжали прием рекомендованной терапии на амбулаторном этапе лечения.

Таблица 2.2 - Медикаментозная терапия у пациентов с ИБС исследуемых групп

<i>Лекарственные препараты</i>	<i>Суточная дозировка (мг)</i>	<i>Группа исследования (n=35)</i>	<i>Группа сравнения (n=50)</i>
бисопролол	10	35 (100%)	50 (100%)
тромбо АСС	100	35 (100%)	50 (100%)
периндоприл	10	35 (100%)	50 (100%)
аторвастатин	20	35 (100%)	50 (100%)
клопидогрель	75	35 (100%)	50 (100%)

Перед процедурой ЧКВ все пациенты проходили предоперационную подготовку: получали аспирин в дозе 300 мг в сочетании с клопидогрелем в дозе 300 мг. Нефракционированный гепарин вводился во время проведения ЧКВ под контролем активированного частичного тромбопластического времени (АЧТВ). Прием клопидогреля продолжался в течение года в дозе 75 мг/сут.

При выполнении стентирования коронарных артерий использовались стенты с лекарственным антипролиферативным покрытием, такие как: Xience, Promus, Cypher, Resolute, Taxus, также металлические стенты – Driver, Vision. Во время проведения ЧКВ 13 (17,3%) пациентам выполнено стентирование двух коронарных артерий. Виды использованных стентов показаны в таблице (таблица 2.3).

Имплантация стентов проводилась с целью полной реваскуляризации миокарда, при обнаружении диагностически значимых стенозов по результатам селективной коронароангиографии.

Таблица 2.3 - Использованные стенты у пациентов с ИБС исследуемых групп во время ЧКВ

<i>Виды стентов</i>	<i>Название стента</i>	<i>Частота имплантированных стентов (n%)</i>	
		<i>группа исследования (n=35)</i>	<i>группа сравнения (n=50)</i>
Стенты с лекарственным антипролиферативным покрытием	Xience	10 (28,57%)	22 (44%)
	Taxus	2 (5,71%)	4 (8%)
	Promus	10 (28,57%)	11 (22%)
	Cypher	9 (25,7%)	12 (24%)
	Resolute	4 (11,4%)	3 (6%)
Металлические стенты	Vision	3 (8,57%)	5 (10%)
	Driver	5 (14,28%)	3 (6%)

Для выполнения исследования нами обследовано 85 пациентов (мужчин 55, женщин 30). У всех пациентов группы исследования и группы сравнения были определены в сыворотке крови кардиоспецифические маркеры: тропонин Т, миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ), так же были оценены другие лабораторные, инструментальные показатели и клиническое течение послеоперационного периода.

Результаты собственных исследований проанализированы в главе 3, показаны в выводах и практических рекомендациях.

2.2. Методы исследования

При поступлении всем пациентам проводили необходимые стандартные обследования: анализ жалоб, оценка анамнестических данных, клинической картины, объективного исследования, общеклинических, биохимических и иммунохимических анализов, электрокардиографии, суточного холтеровского мониторирования электрокардиографии, эхокардиографии, селективной коронароангиографии.

Во время работы использовали:

1. результаты лабораторных исследований: общеклинические – общий анализ крови, мочи; биохимический анализ крови – анализ крови на содержание электролитов крови, лактатдегидрогеназы, аспартатдегидрогеназы, креатинина, мочевины, протромбинового индекса, международного нормализованного отношения, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, глюкоза, креатинин; иммунохимический анализ крови – тропонин Т, КФК-МВ, миоглобина;
2. инструментальные методы исследования: ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭХО-КГ, селективная коронароангиография (КАГ).

Исследования выполнялись в лаборатории на базе Центра коллективного пользования ГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет» (г.Грозный), лаборатории ФГУ «ФЦССХ г. Астрахань» (г.Астрахань), ФГБУЗ АО «Областной кардиологический диспансер» (г.Астрахань).

2.3. Лабораторные методы исследования

Объектом лабораторного исследования являлись образцы крови пациентов с ИБС до выполнения ЧКВ и стентирования коронарных артерий, на 1 сутки после кардиохирургической процедуры. Забор крови производился из кубитальной вены в утренние часы. После чего кровь центрифугировали в течение 20 минут со скоростью 3 000 оборотов в 1 минуту. Полученная сыворотка отсасывалась в мик-

роцентрифужные пробирки однократного применения вместимостью 1,7 см³ (фирмы «Corning Costar Corporation One Alewife Center», США). Сыворотка крови пациентов хранилась в условия морозильной камеры, при температуре «минус» 24–30°C не более 6 месяцев до проведения иммунохимического исследования, на базе Областной станции переливания крови (г.Астрахань), лаборатории на базе Центра коллективного пользования ГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет» (г.Грозный).

За 15–20 минут до проведения анализа исследуемые образцы сыворотки крови извлекались из морозильной камеры и подогревались при комнатной температуре, затем устанавливались в специальные кассеты.

Уровень КФК-МВ, миоглобина, тропонина Т в сыворотке крови исследовался на иммунохимическом анализаторе «Cobas e411», поколение анализатора «ELECSYS 2010» фирмы «ROCHE» (Швейцария, ФРГ, Япония). Использовались образцы объемом 10–50 мкл. Производился статистический и графический анализ результатов контроля качества по правилам Westgard и диаграммам Levey-Jennings, встроенных в автоматический анализатор. Готовые к использованию исследуемые образцы и реагенты «Cobas» в специальных кассетах загружали на Disk – 30. Анализ производился в автоматическом режиме, с выдачей результатов на сенсорный экран. Референсные значения КФК-МВ составляли от 0,10 до 4,94 нг/мл.; значение тропонина Т менее 0,030 нг/мл.; миоглобин в сыворотке крови составлял от 25,0 до 72,0 нг/мл.

2.4. Инструментальные методы обследования пациентов

Электрокардиографию проводили в 12 стандартных отведениях у пациентов с ИБС до и после проведения планового ЧКВ и стентирования коронарных артерий, так же при каждом обращении пациентов. Для записи электрокардиограмм были использованы многоканальный электрокардиограф Cardioline AR 2100 adv, «Миокард-11», 3-канальный электрокардиограф АТ – 1 фирмы «SHILLER» по общепринятым методам [60, 62].

Для выявления и определения параметров ишемии миокарда, variability сердечного ритма и проводимости сердца у пациентов, проводили суточное холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате «Миокард-холтер» ООО «НИМП ЕСН» по общепринятым методам.

Эхокардиографическое исследование осуществляли на ультразвуковом сканере – SonoAce X8, «TOSHIBA» SSH-140A\G, методом двухмерной ЭХО-КГ, Доплер ЭХО-КГ в импульсном режиме и непрерывной волны, также цветным доплеровским сканированием. Определяли следующие параметры: конечный диастолический объем, конечный систолический объем, конечный диастолический размер, конечный систолический размер, фракция выброса, толщина задней стенки левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, состояние клапанов сердца, размеры полостей, движение стенок левого желудочка. [17, 63, 73].

2.5. Инвазивные методы исследования. Селективная коронароангиография

Коронароангиография – точный и достоверный способ диагностики ИБС, который позволяет решить вопрос о тактике ведения и объема оперативного лечения пациентов, как ангиопластика, стентирование и коронарное шунтирование. Данное исследование проводилось в рентгенооперационной, с использованием мобильного операционного рентгеновского аппарата CARMEX 9R, набор для КАГ CORPACK 4F (диагностические катетеры QUICK CARE, пигтейл изогнутый 145 град., проводник.035), набор для КАГ CORPACK 5F (диагностические катетеры INFINITI, пигтейл изогнутый 145 град., проводник.035), набор для КАГ CORPACK 6F (диагностические катетеры INFINITI, пигтейл изогнутый, проводник прямой/J-образ).

Для определения типа кровообращения коронарных артерий использовали методику M.J. Shlesinger. Также оценивали состояние коронарных артерий с помощью классификации Ю.С. Петросяна, Л.С. Зингермана (1974г.). Для просмотра правой коронарной артерии использовали 3 проекции, для левой

коронарной артерии – 6 проекций. Коронарные артерии подразделяли на сегменты [57, 99]:

- ствол левой коронарной артерии;
- передняя межжелудочковая ветвь – проксимальный, средний, дистальный отделы;
- диагональные ветки;
- огибающая ветвь до ветви тупого края;
- огибающая ветвь после ветви тупого края;
- ветвь тупого края;
- правая коронарная артерия – проксимальный, средний и дистальный отделы.

Также оценивали выраженность стеноза коронарного русла: менее 50%, до 75%, 75–90%, более 90%, субтотальный стеноз и окклюзия [57, 99].

ЧКВ проводили в условиях рентгеноперционного блока. Пациентам производили пункцию бедренной или лучевой артерии, устанавливали интродьюсер, затем вводили гепарин в дозе 15 000 ЕД. На одну съемку вводили 5–7 мл контрастного вещества. К устью левой или правой коронарных артерий подводили гид-катетер. Проводили контрольную КАГ. В просвет гид-катетера вводили проводниковый катетер, а по нему заводили баллонный катетер, который устанавливался в месте стеноза, для дилатации сосуда под давлением 30–120 сек. При неуспешном результате повторяли дилатацию сосуда. Далее удалялся баллонный катетер, и выполняли контрольную КАГ, для оценки остаточного стеноза и коронарного кровотока.

С учетом результатов КАГ, для стентирования коронарных артерий, определяли диаметр целевого сосуда и баллонного катетера и необходимого размера стента, при этом учитывали рекомендуемое соотношение стент : сосуд – 1 : 1. При ЧКВ к месту стеноза доставляли стент и устанавливали, с учетом полного прикрытия стеноза [57, 99].

У части пациентов проводили реканализацию коронарной артерии (субокклюзированных сужений) с последующей имплантацией стента. Размер стента

подбирали с учетом данных КАГ необходимого соотношения стент : сосуд – 1 : 1. После установки стента проводили контрольную КАГ, для оценки степени раскрытия стента.

2.5. Статистическая обработка полученных данных

Все данные, полученные в ходе исследования, обработали методами параметрической статистики с помощью программ Microsoft Excel с опцией «Анализ данных». Вычисляли среднеарифметические значения (M), среднеквадратичное отклонение (δ), дисперсию (δ^2), медиану (Me), размах ($\min - \max$), максимальное (\max) и минимальное (\min), степень частоты признаков (p) и ошибки средних (m) [14, 29, 146].

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики, сравнения выборок и корреляционного анализа (коэффициент корреляции Пирсона), кластеризации, частотного анализа. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA, версия 6.0. [29, 146].

Значимость различия между группами для количественных показателей оценивалась с помощью t-критерия для независимых и зависимых выборок. Для оценки нормальности эмпирических распределений использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели представлены в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение либо среднее значение \pm стандартная ошибка. Значимыми считали различия при $p < 0,05$ (таблица 2.4) [77].

Таблица 2.4 - Оценка силы корреляционной связи между исследуемыми признаками по классификации Любарского Н.Б. (1984г)

<i>Коэффициент корреляции</i> ®	<i>Теснота связи</i>	<i>Оценка в баллах</i>
0,00 – 0,45	Очень слабая корреляция	1
0,46 – 0,63	Слабая корреляция	2
0,64 – 0,77	Средняя корреляция	3
0,78 – 0,89	Тесная корреляция	4
0,90 – 1,00	Очень тесная корреляция	5

Таким образом, материал исследования базируется на клинико-лабораторных и инструментальных данных 85 человек. Всего проведено 510 общеклинических исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи), 255 биохимических анализов, 220 иммунохимических анализов; инструментальных обследований, из них: 255 ЭКГ, 170 суточное мониторирование ЭКГ, 255 ЭХО-КГ, 170 КАГ.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинические особенности течения раннего послеоперационного периода у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

Данные полученные нами в результате исследования пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС): стенокардия напряжения II–III функциональных классов после проведения им чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и стентирования коронарных артерий были подвергнуты дальнейшей статистической обработке и оценены.

При обследовании пациентов с ИБС: стенокардия напряжения II–III функциональных классов, подвергнутых ЧКВ и стентированию коронарных артерий, в 1-е сутки выявлено наличие жалоб. В группе исследования у 3,2% пациентов возникли жалобы на незначительный дискомфорт за грудиной, тем временем пациенты группы сравнения после выполнения ЧКВ и стентирования коронарных артерий жалобы не предъявляли (таблица 3.4).

У пациентов с ИБС группы исследования и сравнения после выполнения им ЧКВ и стентирования коронарных артерий, по показателям биохимического анализа крови, таким как: гемоглобин, креатинин, холестерин – различий не выявлено. Однако наблюдается повышение в общем анализе крови уровня содержания лейкоцитов выше нормы – $10,23 \cdot 10^9/\text{л}$, у пациентов группы исследования, что не наблюдается у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$) (таблица 3.1). Активированное частичное тромбопластиновое время, при проведении ЧКВ и стентирования коронарных артерий теряет чувствительность, следовательно, не имеет клинического значения.

Таблица 3.1 - Лабораторные данные пациентов исследуемых групп

<i>Лабораторные показатели</i>	<i>Группа исследования (n=35)</i>	<i>Группа сравнения (n=50)</i>	<i>p</i>
Гемоглобин (г/л)	135,2	146,3	NS
Лейкоциты (л ⁻¹)	10,23*10 ⁹	6,5*10 ⁹	<0,05
Креатинин (мкмоль/л)	93,12	93,8	NS
Холестерин (ммоль/л)	5,14	5,57	NS

Примечание - p – степень статистической достоверности.

При иммунохимическом исследовании сыворотки крови пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов, после выполнения ЧКВ и стентирования коронарных артерий выявлено повышение уровня кардиоспецифических маркеров. У пациентов, составляющих группу исследования, медиана значений КФК-МВ в сыворотке крови составляла 5,58±0,089 нг/мл, тропонин Т - 0,074±0,002 нг/мл, миоглобина - 95,1±0,55 нг/мл (таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Кардиоспецифические маркеры у исследованных групп

<i>Иммунохимические маркеры</i>	<i>Референсные значения (нг/мл)</i>	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>p</i>
тропонин Т	0,030	0,074	0,001	<0,05
миоглобин	25,0–72,0	95,1	38,59	<0,05
КФК-МВ	0,10–4,94	5,58	3,24	<0,05

Примечание - I – группа исследования; II – группа сравнения; p – степень статистической достоверности.

Уровень содержания КФК-МВ в сыворотке крови в группе исследования был выше 4,94 нг/мл (референсное значение использованной методики) в 1,13 раз, повышение уровня содержания тропонина Т в группе исследования от референсного значения 0,03 нг/мл – в 2,4 раз, для миоглобина от референсного значения – 72,0 нг/мл – в 1,3 раз, что свидетельствует о развитии малых повреждений миокарда, возникших у пациентов с ИБС: стенокардия напряжения II–III функциональных классов после выполнения им ЧКВ и стентирования коронарных артерий (таблица 3.2).

При сравнении кардиоспецифических показателей маркеров повреждения миокарда двух групп, выявлены различия. В группе исследования у пациентов с ИБС после ЧКВ и стентирования коронарных артерий отмечается повышение уровня содержания миоглобина по сравнению с группой исследования в 2,5 раза ($p < 0,05$) (рисунок 3.1).

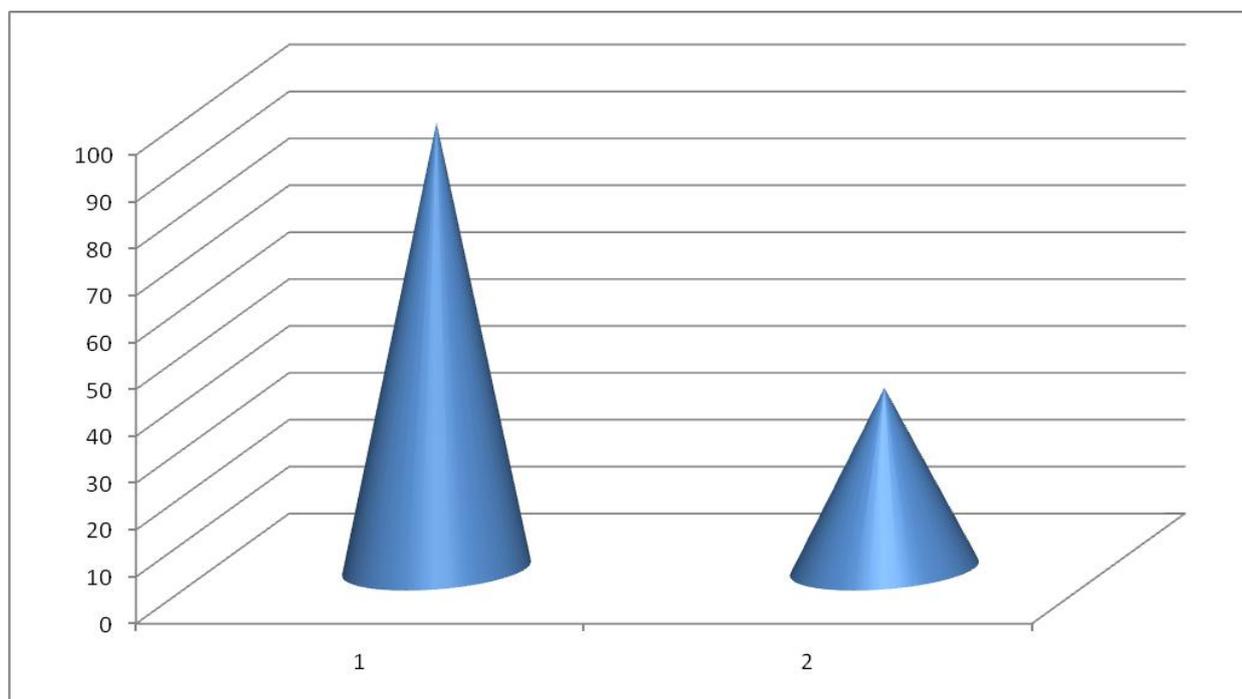


Рисунок 3.1. Показатели миоглобина в группах исследования и сравнения в первые сутки после ЧКВ (в нг/мл).

Примечание - 1 – средний уровень содержания миоглобина у пациентов группы исследования; 2 – средний уровень содержания миоглобина у пациентов группы сравнения.

В результате исследования наблюдался рост уровня содержания КФК-МВ в сыворотке крови у пациентов с ИБС исследуемой группы, превышающий показатели группы сравнения в 1,7 раз ($p < 0,05$). Динамика показателей КФК-МВ показана на рисунке (рисунок 3.2).

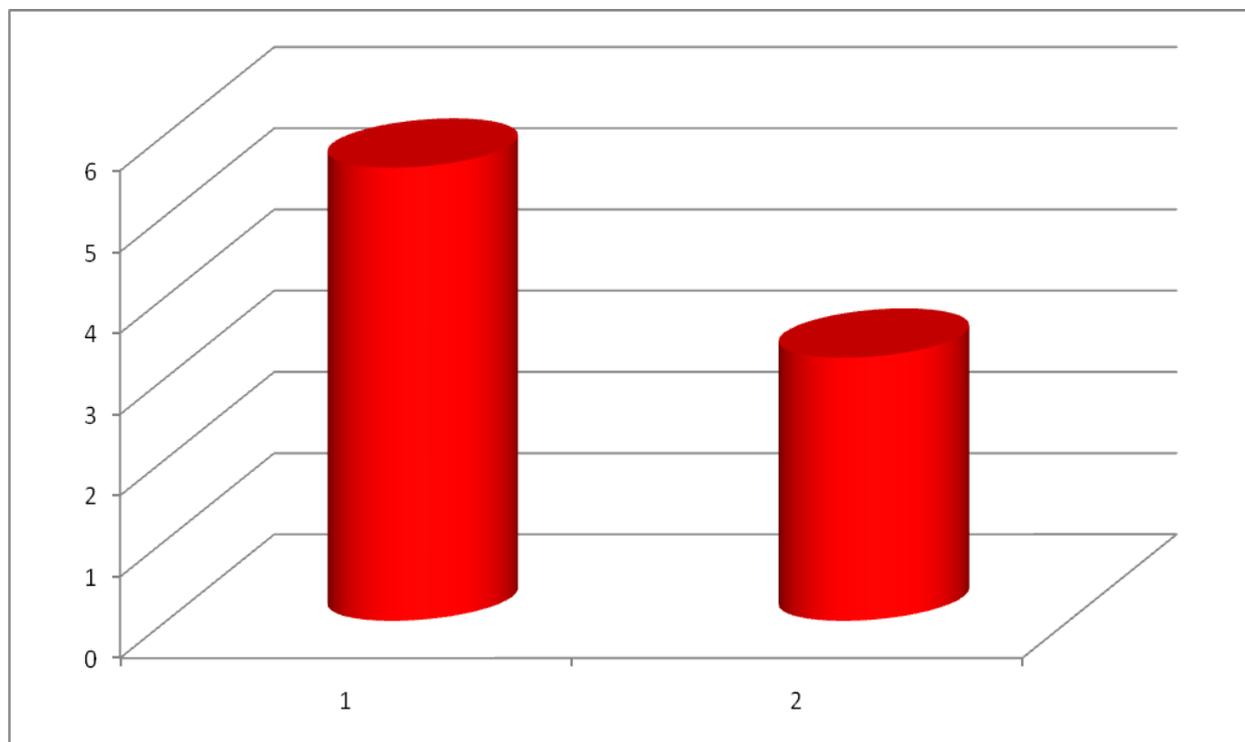


Рисунок 3.2. Показатели КФК-МВ в группах исследования и сравнения (в нг/мл).

Примечание - 1 – показатель КФК-МВ у пациентов группы исследования; 2 – показатель КФК-МВ у пациентов группы сравнения.

Нами были получены данные о превышении уровня содержания тропонина Т у пациентов с ИБС после ЧКВ и стентирования коронарных артерий в группе исследования над группой сравнения в 74 раза, что является достоверно значимым ($p < 0,05$). Динамика уровня содержания тропонина Т в группах исследования и сравнения показана на рисунке (рисунок 3.3).

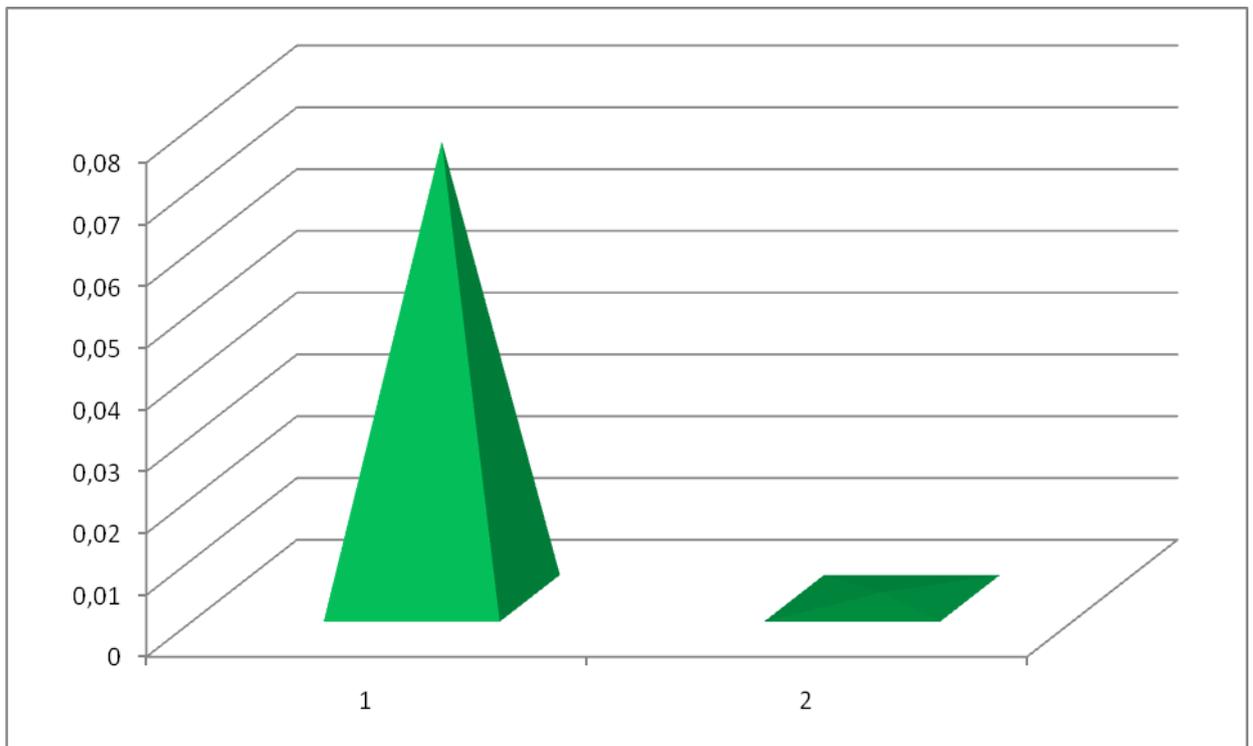


Рисунок 3.3. Диаграмма сравнительной оценки уровней роста тропонина Т в группах исследования и сравнения (в нг/мл).

Примечание - 1 – показатель тропонина Т у пациентов группы исследования; 2 – показатель тропонина Т у пациентов группы сравнения.

В таблице 3.3 показаны значения кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда в группе исследования, состоящую из пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов после проведения ЧКВ, осложненные МПМ, также группы сравнения – пациенты с ИБС: стенокардия напряжения II–III функциональных классов после проведения ЧКВ, не осложненные МПМ.

Таблица 3.3 - Сравнительная характеристика изученных кардиоспецифических маркеров у пациентов с ИБС: Стенокардией напряжения II-III функционального класса после ЧКВ (в нг/мл)

<i>Исследуемые группы (n=85)</i>	<i>Исследуемые маркеры</i>	<i>Среднее значение</i>	<i>Медиана</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>R</i>	σ^2	σ	<i>SE</i>
Группа исследования (n=35)	Миоглобин	95,172	95,1	90,9	99,12	8,22	7,5739	2,75207	0,550413
	Тропонин Т	0,07156	0,074	0,057	0,086	0,029	0,0001	0,0098	0,001961
	КФК-МВ	5,3836	5,58	4,5	5,9	1,4	0,1994	0,4466	0,089319
Группа сравнения (n=50)	Миоглобин	42,3392	38,59	20,1	70,1	50,0	171,3864	13,09146	2,618293
	Тропонин Т	0,00257	0,001	0,001	0,0187	0,0177	0,0000	0,00388	0,000776
	КФК-МВ	3,24395	3,24	1,22	4,7	3,48	0,884	0,9402	0,188039

Примечание - R – размах показателей наблюдений; σ^2 – дисперсия генеральной совокупности; σ – стандартное отклонение; SE – стандартная ошибка.

Итак, анализируя полученные данные в результате работы, необходимо отметить, что возникновение МПМ после проведения пациентам ЧКВ связано с достоверным повышением кардиоспецифических маркеров – миоглобина, тропонина Т, КФК-МВ ($p < 0,03$).

Таким образом, наиболее информативным (98%) и достоверным (100%) для выявления развития малых повреждений миокарда у пациентов с ИБС, после проведенного чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий, является иммунохимическое определение уровней содержания кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда (тропонина Т, миоглобина, КФК–МВ) в сыворотке крови в первые сутки после указанных рентгенэндоваскулярных вмешательств.

При ЭКГ обследовании пациентов с ИБС, группы исследования и сравнения до и после ЧКВ и стентирования коронарных артерий, динамики сегмента ST не выявлено, однако в группе исследования наблюдается нарушение - в виде ранней реполяризации левого желудочка сердца в 17,1% случаев (таблица 3.4).

При ЭХО-КГ обследовании пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов в группе исследования и сравнения до, а также после проведения чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий существенной разницы в показателях, таких как: возникновение нарушения локальной и глобальной сократимости, уменьшение фракции выброса левого желудочка не выявлено (таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Сравнительная частота изменения основных клинических и инструментальных признаков в изучаемых группах (в %)

<i>Исследуемые параметры</i>	<i>Группа исследования (n=35)</i>	<i>Группа сравнения (n=50)</i>
Жалобы на незначительный дискомфорт за грудиной после ЧКВ	3,2%	не наблюдалось
Ранняя реполяризация левого желудочка сердца при ЭКГ	17,1%	не наблюдалось
Динамика сегмента ST при ЭКГ	не наблюдалось	не наблюдалось
Динамика фракции выброса при ЭХО-КГ	не наблюдалось	не наблюдалось
Нарушение локальной и глобальной сократимости при ЭХО-КГ	не наблюдалось	не наблюдалось

Итак, нами отмечены достоверно различные уровни повышения содержания показателей кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови у пациентов группы исследования в отличие от группы сравнения – тропонина Т в 74 раза, миоглобина в 2,5 раза и КФК–МВ в 1,7 раз, что говорит о возникновении малых повреждений миокарда после проведения чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий ($p < 0,05$). Анализ выявленных клинических (незначительный дискомфорт за грудиной в 3,2% случаев), лабораторных (повышение уровня содержания лейкоцитов $10,23 \cdot 10^9/\text{л}$ в крови) и инструментальных (ЭКГ-признаки в виде возникновения ранней реполяризации левого желудочка сердца в 17,1% случаев) данных, которые регистрируются только в группе исследования, после проведенного чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий, незначительны, хотя и статистически достоверны ($p < 0,05$), характеризуют развитие малых повреждений миокарда.

3.2. Взаимосвязь между кардиоспецифическими маркерами малых повреждений миокарда после чрескожных коронарных вмешательств

В настоящее время публикаций, посвященных выявлению статистических связей между кардиоспецифическими маркерами у пациентов с ИБС: стенокардия напряжения II–III функциональных классов после ЧКВ и стентирования коронарных артерий, характеризующие выявление малых повреждений миокарда, в литературе не встречаются.

Таким образом, для выявления взаимообусловленностей между кардиоспецифическими маркерами повреждения миокарда, выявленных у пациентов с ИБС: стенокардия напряжения II–III функциональных классов после ЧКВ и стентирования коронарных артерий, был проведен корреляционный анализ, что позволило выявить направление и силу связи исследуемых признаков. В ходе исследования был установлен коэффициент корреляции Пирсона, характеризующий линейную связь между маркерами повреждения миокарда. Достоверными считались полученные коэффициенты корреляции со степенью статистической достоверности признака – $p < 0.05$.

Так, рассматривая статистические сопряженности исследуемых кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда в группе исследования, удалось выявить среднюю положительную корреляционную связь между уровнями содержания в сыворотке крови миоглобина и КФК-МВ ($r=0,7693$, $p=0,0001$), также между показателями миоглобина и тропонина Т ($r=0,6021$, $p=0,001$). Полученные данные указывают о наличии МПМ у пациентов группы исследования после выполнения ЧКВ и стентирования коронарных артерий. Результаты показаны в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Корреляционные отношения кардиоспецифических маркеров в группе исследования у пациентов с ИБС после ЧКВ

<i>Изученные кардиоспецифические маркеры</i>	<i>Показатели изученных маркеров поражения миокарда после ЧКВ</i>		
	<i>миоглобина</i>	<i>тропонина Т</i>	<i>КФК-МВ</i>
Миоглобин	r=1,0 p=0,0000	r=0,6021 p=0,001	r=0,7693 p=0,0001
Тропонин Т	r=0,6021 p=0,001	r=1,0 p=0,0000	r=0,5337 p=0,006
КФК-МВ	r=0,7693 p=0,0001	r=0,5337 p=0,006	r=1,0 p=0,0000

Примечание - p – степень статистической достоверности; r – коэффициент корреляции.

Выявленная закономерность имеет важное практическое значение. Так как определение в сыворотке крови у пациентов с ИБС одного маркера повреждения миокарда, дает возможность предположить рост показателей других кардиоспецифических маркеров. Это может служить отправной точкой для разработки уравнения выявления маркеров повреждения миокарда, по характерной картине распределения показателей относительно осей (таблице 3.5).

В то время как, в группе сравнения проведенный анализ не обнаружил положительной корреляционной взаимосвязи между кардиоспецифическими маркерами повреждения миокарда у пациентов с ИБС. Среди показателей маркеров повреждения миокарда наблюдалась слабая обратная корреляционная связь: между миоглобином и тропонином Т ($r=-1,651$, $p=0,430$), также миоглобином – КФК-МВ выявилась слабая корреляционная связь ($r=0,0562$, $p=0,790$). Таким образом, речь идет именно об отсутствии линейной связи между показателями маркеров повреждения миокарда, которая и определяет-

ся значением коэффициента корреляции Пирсона. Результаты корреляционного анализа показаны в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Корреляционный анализ кардиоспецифических маркеров в группе сравнения

<i>Кардиоспецифические маркеры в группе сравнения</i>	<i>миоглобин</i>	<i>тропонин Т</i>	<i>КФК-МВ</i>
миоглобин	r=1,0 p=0,0000	r=-0,6051 p=0,430	r=0,0562 p=0,790
тропонин Т	r=-0,6051 p=0,430	r=1,0 p=0,0000	r=0,0224 p=0,915
КФК-МВ	r=0,0562 p=0,790	r=0,0224 p=0,915	r=1,0 p=0,0000

Примечание - p – степень статистической достоверности; r – коэффициент корреляции.

Подводя итог, корреляционный анализ показал, что существует взаимозависимость изменений исследуемых показателей повреждения миокарда в сыворотке крови у пациентов с ИБС: стенокардия напряжения II–III функциональных классов, перенесших ЧКВ и стентирование коронарных артерий. Это позволило создать статистическую модель для оценки и прогнозирования динамики изменений содержания в сыворотке крови маркеров повреждения миокарда, так же выявления МПМ.

Предварительно, нами была проведена работа по определению дескриптивной статистики для исследуемых кардиоспецифических маркеров. При описании результатов работы, выяснилось, что выборка значений кардиоспецифических маркеров презентабельна при нормальном распределении

числовых значений. «Выскакивающих» значений в ряде наблюдаемых кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда не отмечено (рисунок 3.4).

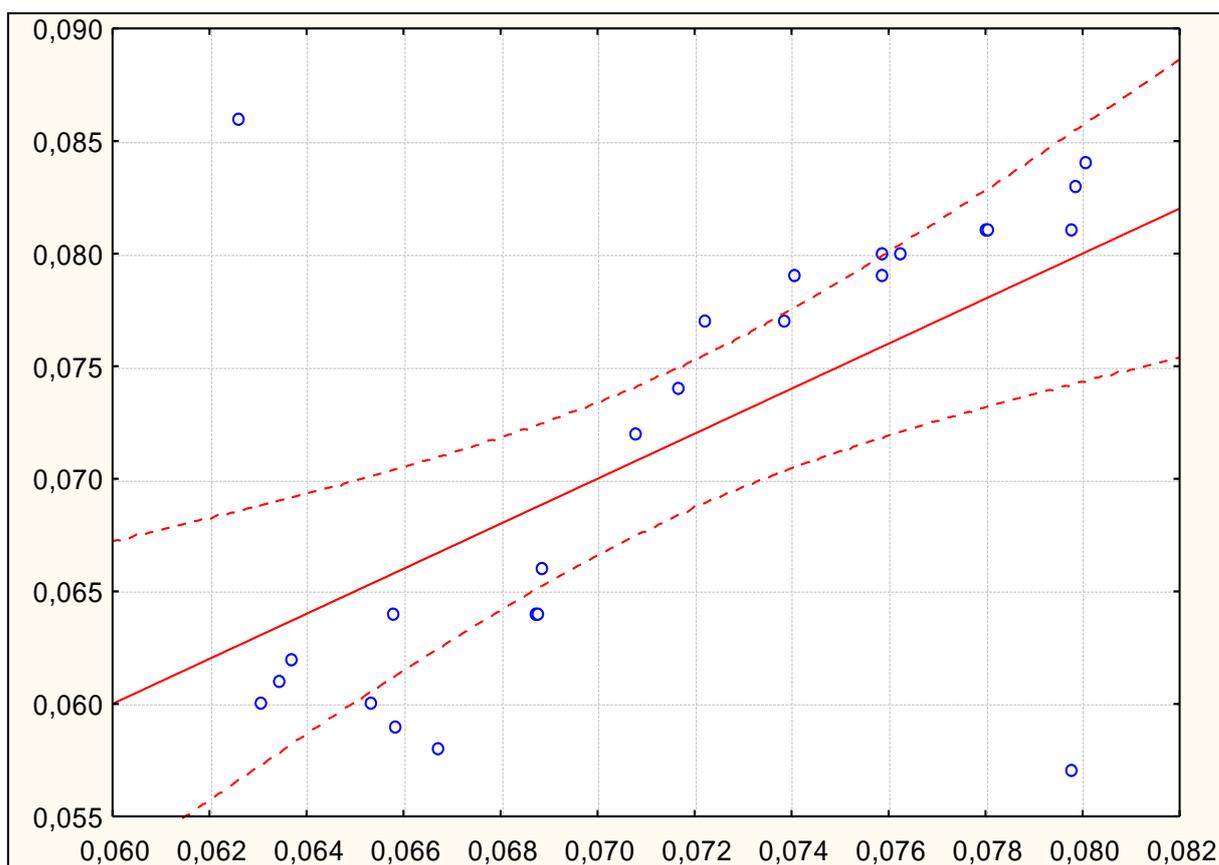


Рисунок 3.4. Прогнозируемые и наблюдаемые значения уровня тропонина Т (в нг/мл)

Примечание - ось X – наблюдаемые значения; ось Y – прогнозируемые значения.

Использованный регрессионный анализ, позволил выявить форму связей между зависимой переменной и одной или несколькими независимыми переменными, которыми являлись показатели кардиоспецифических маркеров. Процедуры простой и множественной регрессии используют метод наименьших квадратов для оценки регрессионной модели. Процедура пошагового выбора переменной работает таким же образом, как и процедура множественной регрессии, исключая то, что первая позволяет использовать процеду-

ру как прямого, так и обратного выбора для контроля ввода значений уровня кардиоспецифических маркеров в модель. Значения вводили или удаляли на каждом шаге процедуры, с целью получения модели с минимальными наборами данных значащих переменных. Прямую процедуру мы начинали с работы без значений кардиоспецифических маркеров в модели и дополняли по одному значению в том случае, если новая переменная изменяла показатели системы. Таким образом, позволяя на каждом этапе контролировать, чтобы ранее выбранные переменные оставались значащими, а переменные, которые становятся незначащими, удалялись.

При проведении регрессионного анализа в качестве зависимой переменной использовались показатели маркера повреждения миокарда в сыворотке крови – миоглобина, а в качестве независимых переменных – тропонина Т и КФК-МВ.

Пошаговый регрессионный анализ, проведенный для иммуноферментных показателей повреждения миокарда, позволил выявить устойчивую линейную зависимость. Так как, миоглобин оказывает непосредственно влияние на формирование значений тропонина Т, тем временем КФК-МВ оказывает опосредованное влияние на формирование значений тропонина Т (рисунок 3.5).

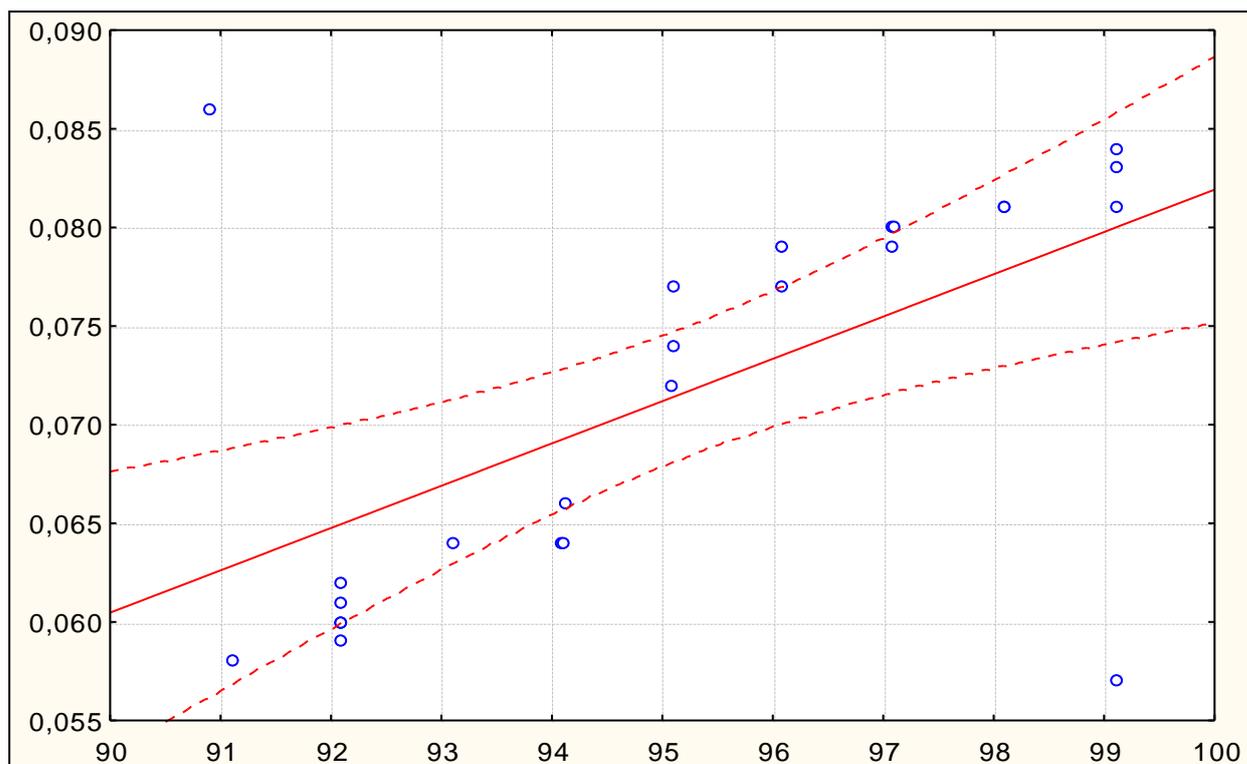


Рис. 3.5. Прогнозируемые и наблюдаемые значения уровня содержания миоглобина (в нг/мл)

Примечание: ось X – наблюдаемые значения; ось Y – прогнозируемые значения.

Эмпирические значения хорошо описываются, полученным в ходе исследования линейным уравнением регрессии. Прогнозируемые и наблюдаемые значения маркеров повреждения миокарда, зависят от зависимой переменной, которой является кардиоспецифический маркер – тропонин Т. Полученные данные лежат в границах 95% интервала достоверности значений (рис.3.4). Это означает, что все полученные данные исследования уровня содержания тропонина Т у пациентов с ИБС, после ЧКВ и стентирования коронарных артерий, лежат в пределах достоверных значений, и выскакивающих значений показателей нет, что свидетельствует о чистоте эксперимента (рис.3.4).

Таким образом, используя показатели уровня содержания тропонина Т, определенные в сыворотке крови у пациентов с ИБС после ЧКВ и стентирования коронарных артерий, путем иммунохимического обследования, можно определить значение миоглобина, с помощью формулы линейного уравнения регрессии, с дальнейшим выявлением развития МПМ индивидуально у каждого пациента. В результате проведенного регрессионного анализа нами получено линейное уравнение, которое имеет вид:

$$\mathbf{TnT = -0,1325 + 0,0214 * Mg}$$

где: TnT – тропонин Т, нг/мл; Mg – миоглобин, нг/мл. Коэффициент корреляции составляет: $r = 0,60207$.

В этом случае, в частном линейном уравнении регрессии вычисляется кардиоспецифический маркер тропонин Т по значениям фактора – миоглобина. Данное линейное уравнение регрессии способствует уменьшению экономических затрат в медицинских учреждениях, тем что, вместо определения в сыворотке крови двух кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда, путем иммунохимического обследования, возможно выявления одного маркера с вычислением второго по данному уравнению. Кроме того, линейное уравнение регрессии демонстрирует четкую взаимосвязь изменения уровней содержания тропонина Т и миоглобина, находящихся в тесной корреляционной связи взаимодействия, выявляющие развитие МПМ у пациентов с ИБС после ЧКВ и стентирования коронарных артерий.

На рисунке 3.6 указаны данные частного линейного уравнения регрессии - уровень содержания КФК-МВ в сыворотке крови у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов после ЧКВ и стентирования коронарных артерий. Полученные данные уровня содержания КФК-МВ у пациентов с ИБС, после ЧКВ и стентирования коронарных артерий, лежат в пределах достоверных значений, выскакивающих значений показателей не выявлено, что свидетельствует о чистоте эксперимента (рисунок 3.6).

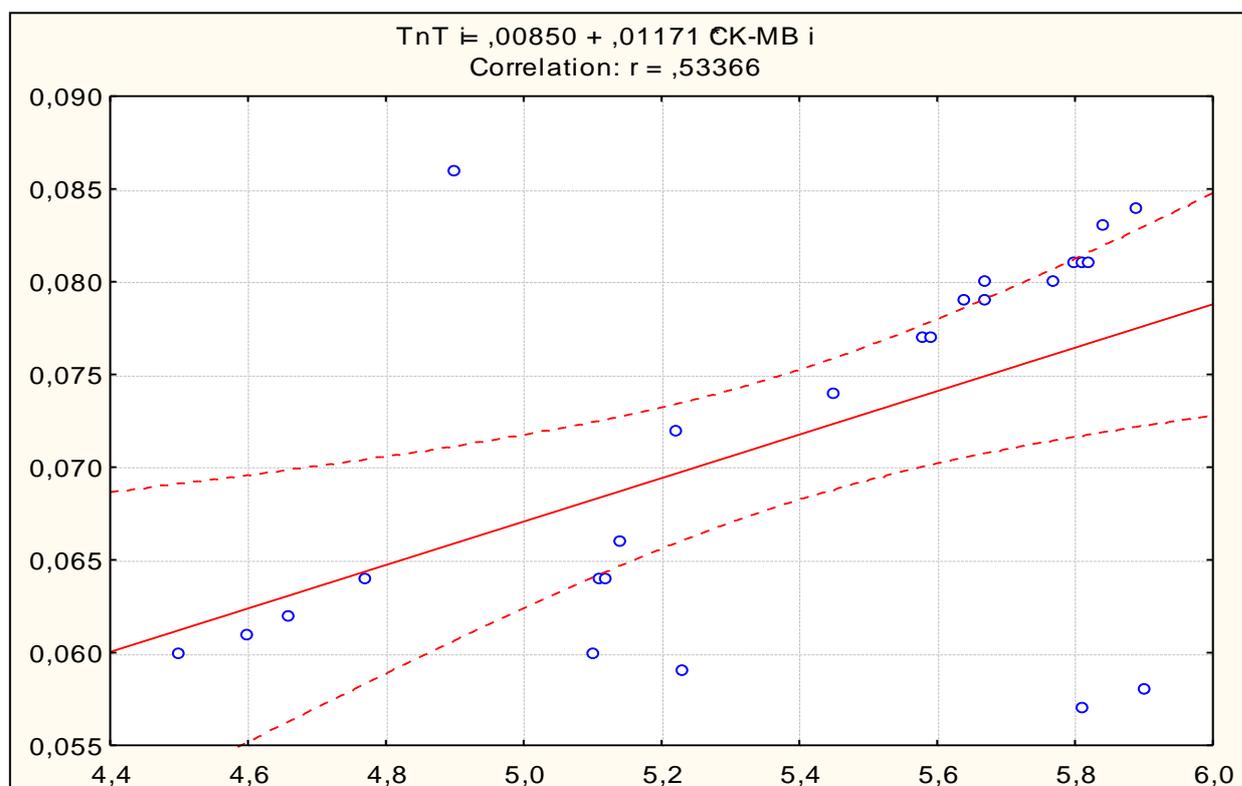


Рисунок 3.6. Прогнозируемые и наблюдаемые значения уровня содержания КФК – МВ (в нг/мл)

Примечание - ось X – наблюдаемые значения; ось Y – прогнозируемые значения.

Полученным в ходе регрессионного анализа, линейным уравнением, возможно по значениям фактора – КФК-МВ, определенного с помощью иммунохимического обследования сыворотки крови пациентов с ИБС, вычислить второй кардиоспецифический маркер повреждения миокарда - тропонин Т.

Полученное нами линейное уравнение регрессии имеет вид:

$$\mathbf{TnT = 0,00850 + 0,01171 * СК-МВ}$$

где: ТnТ – тропонин Т, нг/мл; СК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ, нг/мл. Коэффициент корреляции составляет: $r = 0,53366$.

Качество полученного нами уравнения характеризуется целым рядом показателей. В частности, коэффициент детерминации (R^2), характеризующий степень обусловленности зависимого признака от факторов, включенных в регрессионную модель, составил 0,37. При этом определенная форма статистической связи характеризуется как слабо выраженная, но достоверная ($p < 0,005$), следовательно, линейное уравнение может быть использовано в практической деятельности.

Линейное уравнение регрессии достоверно, как свидетельствуют результаты анализа остатков, полученных путем регрессионной обработки данных, что на всем протяжении научной работы прогнозируемые значения кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда не отличались от наблюдаемых показателей. Данные показаны в таблице 3.5. Использование данного линейного уравнения упрощает работу лабораторий, уменьшает экономические затраты медицинских учреждений.

Таблица 3.7 - Анализ остатков уровня содержания миоглобина

<i>Наблюдаемые значения</i>	<i>Прогнозируемые значения</i>	<i>Остатки</i>	<i>Стандартная ошибка прогноза</i>
0,071560	0,071560	0,00000	0,002625

Следовательно, из совокупности исследуемых кардиоспецифических маркеров, выявляющих МПМ у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов, после проведения им ЧКВ и стентирования коронарных артерий, удалось получить линейное уравнение регрессии, по которому, с высокой степенью вероятности, можно вычислить показатель зависимой переменной – неопределенного маркера, по выявленным значениям маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови данных пациентов. Таким образом, итоговое линейное уравнение регрессии имеет вид:

$$\text{TnT} = -0,107906 + 0,001671 * \text{Mg} + 0,003791 * \text{СК-МВ}$$

где: TnT – тропонин Т, нг/мл; Mg – миоглобин, нг/мл; СК-МВ – креатинфосфокиназа-МВ, нг/мл.

Полученные нами линейные уравнения регрессии показывают более важную роль взаимосвязи повышения кардиоспецифических маркеров, таких как: миоглобин, тропонин Т и КФК-МВ в ответ на возникновение малых повреждений миокарда после чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий, что может служить алгоритмом выявления указанного осложнения.

Полученные нами регрессионные модели могут быть успешно использованы в практической деятельности для выявления развития малых повреждений миокарда у пациентов с ИБС, перенесших чрескожные коронарные вмешательства и стентирование коронарных артерий. Необходимость использования данных методов исследования, продиктована важностью предотвращения ранних осложнений, возникающих после выполнения пациентам с ишемической болезнью сердца чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий. Кроме того, наличие линейных уравнений регрессии, позволяет без применения трудоемких методик и экономических потерь медицинских учреждений определить уровень содержания в сыворотке крови кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда, используя данные одного определенного маркера.

Таким образом, по результатам корреляционного анализа, нами определены тесные связи взаимодействий между кардиоспецифическими маркерами: тропонином Т, креатинфосфокиназой-МВ и миоглобином, что свидетельствует о развитии малых повреждениях миокарда в 1-е сутки после чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий ($p < 0,03$). При комплексном изучении изменений в динамике уровня содержания в сыворотке крови кардиоспецифических маркеров поражения миокарда, нами разработаны линейные уравнения регрессии: $\text{TnT} = -0,1325 + 0,0214 *$

Mg; TnT = $0,00850 + 0,01171 * \text{СК-МВ}$, с помощью которых можно выявить развитие малых повреждений миокарда у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов, после проведения им чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий. Полученные линейные уравнения регрессии могут быть успешно использованы в медицинской практике в целях, выявления малых повреждений миокарда.

3.3. Факторы риска, прогнозирующие развитие малых повреждений миокарда после чрескожных коронарных вмешательств

Обработаны и анализированы данные, указывающие на наличие факторов риска, прогнозирующих развитие малых повреждений миокарда у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов до выполнения чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий.

При комплексном обследовании пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов, выявлено наличие сопутствующей нозологии: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия. В группе исследования 97,14% пациентов с наличием артериальной гипертензии, когда как в группе сравнения – 94% ($p < 0,05$). Сахарный диабет 2 типа наблюдался у 17,14% пациентов группы исследования, и 16% пациентов в группе сравнения ($p < 0,05$). Так же выявлено наличие системного атеросклероза у 10 (28,6%) пациентов группы исследования, 13 (26%) - группы сравнения (таблица 2.1).

Пациентам с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов группы исследования и сравнения проводили КАГ обследование до ЧКВ и стентирования коронарных артерий, для определения объема оперативного вмешательства, также после, с целью контроля выполнения. У 22% пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов группы исследования выявлено диффузное поражение коронарных артерий,

когда как в группе сравнения - 11,43% случаев. При КАГ у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов групп исследования выявлены более протяженные стенозы коронарных артерий ($24,065 \pm 1,3$ мм), в отличие от группы сравнения ($12,36 \pm 1,2$ мм). Также при КАГ выявлено у 19 (54,3%) пациентов группы исследования наличие субокклюзированных коронарных артерий, что не наблюдалось в группе сравнения (таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Характеристика параметров коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства у пациентов исследуемых групп

<i>Параметры</i>	<i>Группа исследования (n=35)</i>	<i>Группа сравнения (n=50)</i>	<i>p</i>
Реканализация коронарной артерии, n (%)	19 (54,3%)	0%	<0,05
Длина стеноза коронарной артерии, (M±m) мм	24,065±1,3	12,36±1,2	<0,05
Окклюзия боковой ветви, n (%)	7 (20%)	0%	<0,05
Диффузное поражение коронарной артерии, n (%)	11 (22%)	4 (11,43%)	<0,05
Металлические стенты, n (%)	8 (22,9%)	8 (16%)	<0,05
Стенты с лекарственным покрытием, n (%)	35 (100%)	52 (100%)	NS
Имплантиция двух стентов, n (%)	8 (22,86%)	10 (20%)	<0,05

Примечание - p – степень статистической достоверности; M – среднеарифметические значения; m – ошибки средних.

При плановом выполнении ЧКВ и стентирования коронарных артерий у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных клас-

сов производилась имплантация двух стентов у 22,86% пациентов группы исследования, и у 20% пациентов группы сравнения. Таким образом, в группе сравнения при плановом проведении ЧКВ пациентам имплантировано 52 стента с лекарственным антипролиферативным покрытием, в группе исследования - 35 стентов с лекарственным покрытием. Так же при стентировании коронарных артерий при плановом ЧКВ у пациентов с ИБС использовались металлические стенты. В группе исследования имплантировано 22,9% металлических стента, в группе сравнения пациентам так же имплантировано 16% металлических стента. Вследствие наличия у пациентов группы исследования субокклюзированных коронарных артерий, во время ЧКВ перед стентированием коронарных артерий проводили реканализацию 19 (54,3%) случаях. Так же во время ЧКВ и стентирования коронарных артерий возникла окклюзия боковой ветки у 7 (20%) пациентов группы исследования, что не наблюдалось в группе сравнения. Краткая характеристика селективной КАГ и ЧКВ показана в таблице 3.8

Однако, другие характеристики стеноза коронарной артерии, такие как: эксцентричность, кальцификация, устьевой характер поражения, время ишемии миокарда во время проведения ЧКВ не коррелировали с повышением кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда в сыворотке крови у пациентов с ИБС.

Таким образом, после выполнения планового чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий, с предварительной коронароангиографией, у пациентов с ИБС выявлены факторы риска развития малых повреждений миокарда.

Так в группе исследования, где наблюдались МПМ, у 19 (54,3%) пациентов перед стентированием, выполнена реканализация коронарных артерий, вследствие субокклюзированного атеросклеротического поражения, а в группе сравнения не проводилась реканализация коронарных артерий предварительно перед стентированием, из-за отсутствия данного поражения коронарного русла. Длина стеноза, атеросклеротического генеза, коронарной

артерии в группе исследования, где наблюдались МПМ, составляла $24,065 \pm 1,3$ мм, которая превышала над длиной стеноза в группе сравнения ($12,36 \pm 1,2$ мм). У 7 (20%) пациентов группы исследования после выполнения ЧКВ возникла окклюзия боковой ветви, что не наблюдалось у пациентов с ИБС группы сравнения. Диффузное поражение атеросклерозом чаще наблюдалось у пациентов с ИБС группы исследования, осложненной МПМ – 11 (22%), чем у пациентов группы сравнения – 4 (11,43%), коэффициент достоверности различий $p < 0,05$ (таблица 3.4). Так же имплантация двух стентов, преобладало в группе исследования (22,86%), нежели в группе сравнения (20%), где не возникли МПМ. При стентировании коронарных артерий в группе исследования, осложненной МПМ, чаще использовались металлические стенты (22,9%), чем в группе сравнения (16%) ($p < 0,05$). Наличие сопутствующей нозологии в виде сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, системного атеросклероза, наблюдалось чаще в группе исследования, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,05$), что свидетельствует об их влиянии на развитие малых повреждений миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий (таблица 2.1)

3.4. Отдаленные результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с ИБС

Наблюдение пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов после проведения чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий групп сравнения и исследования проводилось 1 год после проведенного кардиохирургического лечения. Повторное возникновение инфаркта миокарда у пациентов двух групп, вошедших в исследование, не наблюдалось в течение года после ЧКВ. Возврат стенокардии после выполнения ЧКВ в течение года наблюдалось у 2,86% пациентов группы исследования, что не происходило в группе

сравнения ($p < 0,05$). Повторные госпитализации в стационар, из-за ухудшения общего состояния, наблюдались у 5,71% пациентов группы исследования, что не было в группе сравнения, где не возникли МПМ после проведения плановых ЧКВ ($p < 0,05$). Рестенозы ранее оперированных коронарных артерий у двух групп пациентов, вошедших в исследование, не наблюдалось ($p < 0,05$) (таблица 3.9).

Таблица 3.9 - Отдаленные результаты после чрескожных коронарных вмешательств

<i>Наблюдаемые параметры</i>	<i>Группа исследования (n=35)</i>	<i>Группа сравнения (n=50)</i>	<i>p</i>
Возврат стенокардии (%)	2,86	0	<0,05
Инфаркт миокарда (%)	0	0	<0,05
Повторные госпитализации (%)	5,71	0	<0,05
Рестенозы коронарных артерий (%)	0	0	<0,05
Повторные плановые ЧКВ (%)	0	0	<0,05

Таким образом, можно предположить, что малые повреждения миокарда, возникшие у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов после проведения им планового чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий, неблагоприятно влияют на отдаленные результаты (1 год наблюдений).

3.5. Кластеризация факторов риска с целью ее использования в прогностических моделях развития малых повреждений миокарда у пациентов с ИБС

Выявленные в ходе исследования факторы риска развития малых повреждений миокарда у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II-III функциональных классов после чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий подвергнуты обработке различными статистическими методами классификации, которые позволяют оценить значимость факторов на развитие осложнений.

Несмотря на ограниченный спектр статистических процедур для качественных показателей, по сравнению с количественными, они позволяют выявить не только общие особенности структуры факторных нагрузок в модельных экспериментах, но могут оказаться весьма полезными и вполне применимыми в практической медицине для выявления иерархической структуры факторов риска у пациентов и прогнозирования развития МПМ после ЧКВ и стентирования коронарных артерий.

Частотный анализ является прекрасной иллюстрацией возможности ранжирования исходов (конечных вариантов) в различных областях медицины. Это, в первую очередь, касается определения спектра прогноза развития МПМ при многофакторном воздействии на организм пациента до проведения ЧКВ и стентирования коронарных артерий.

Качество результатов частотного анализа можно достоверно оценить, наложив кривую нормального распределения на полученную частотную гистограмму (рисунок 3.7).

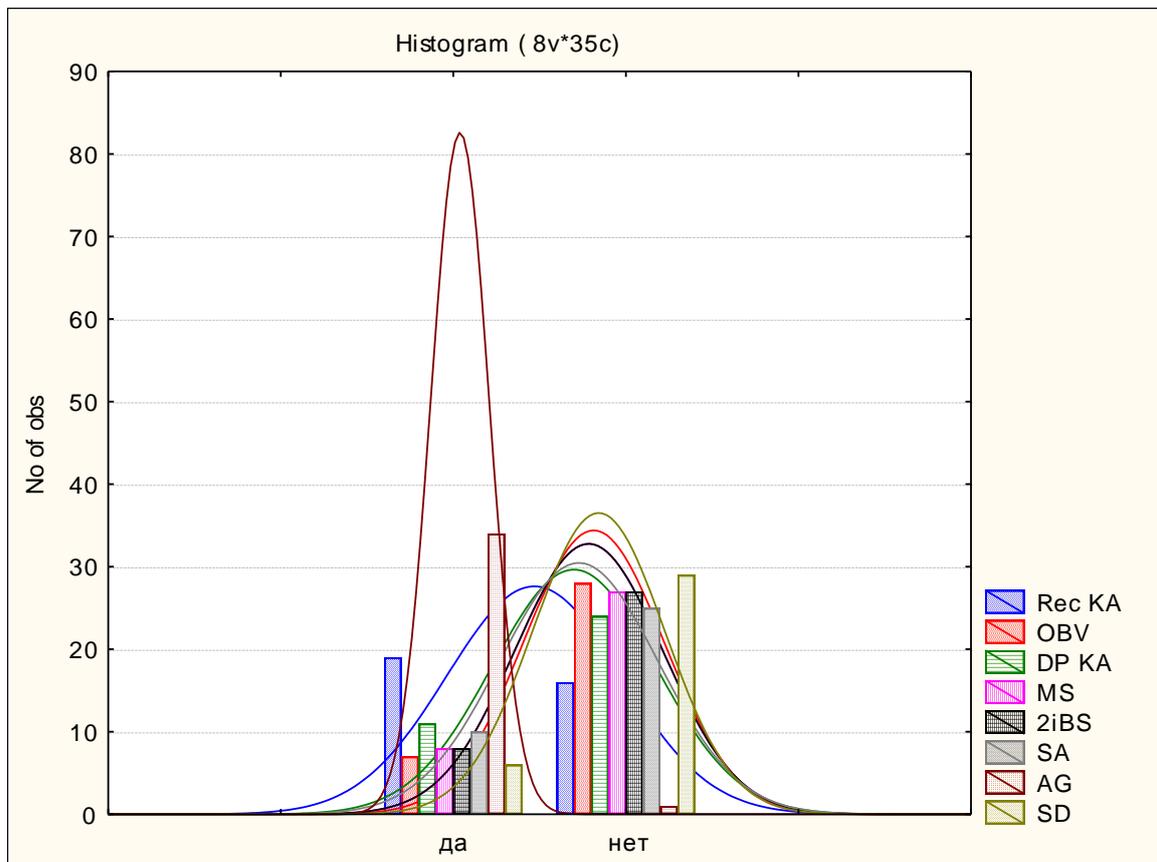


Рисунок 3.7. Результаты частотного у пациентов в группе исследования.

Примечание - Ось ОХ – частоты исходов («да» или «нет») каждого факторы риска развития малых повреждений миокарда; ось ОУ – количество пациентов (n=35). Rec KA – реканализация коронарной артерии; OBV - окклюзия боковой ветви; DP KA – диффузное поражение коронарных артерий; MS – имплантация металлических стентов; 2iBS – имплантация 2 стентов; SA – системный атеросклероз; AG – артериальная гипертензия; SD - сахарный диабет 2 типа.

Указанные кривые на графике, это кривые нормального распределения (Гаусса) для каждого фактора риска развития малых повреждений миокарда у пациентов с ИБС группы исследования (рисунок 3.7). Наблюдаемая для большинства факторов риска, прогнозирующих развитие МПМ до проведения ЧКВ и стентирования коронарных артерий, плосковершинность (куртозис) свидетельствует о сравнимом количестве исходов («да» или «нет»), кроме фактора – артериальная гипертензия.

В группе сравнения для большинства факторов риска куртозис отсутствует. Это позволяет с большей точностью прогнозировать исход для этих факторов («да» или «нет»). И предположить специфичность значимости указанных факторов риска в группе сравнения уже на этом этапе анализа (рисунок 3.8).

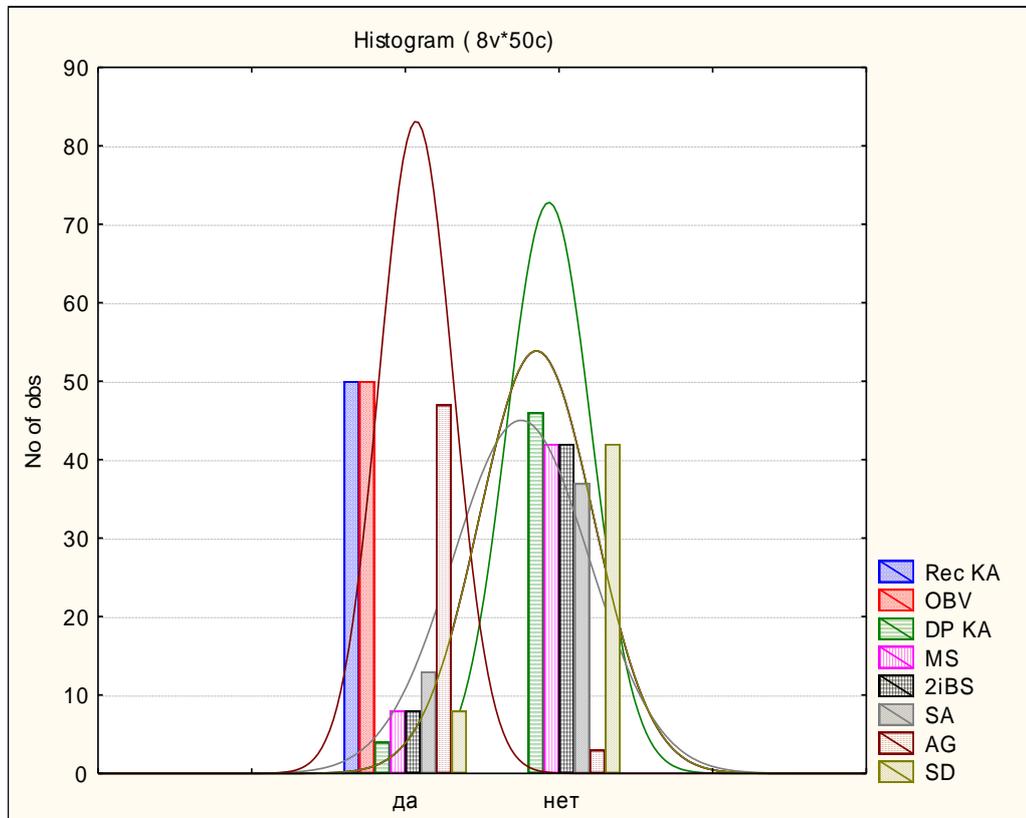


Рисунок 3.8. Результаты частотного анализа у пациентов в группе сравнения. Примечание - Ось ОХ – частоты исходов («да» или «нет») каждого факторы риска развития малых повреждений миокарда; ось ОУ – количество пациентов (n=50). Обозначения, как на рисунке 3.7.

Проведенный анализ свидетельствует о достоверной значимости факторов риска в развитии малых повреждений миокарда у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II-III функциональных классов после чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий.

Из использованных групп статистических процедур, наиболее ощутимые результаты были получены, при применении процедуры кластерного

анализа. Сущность анализа заключается в организации наблюдаемых данных (в данном случае неблагоприятное течение послеоперационного периода с развитием МПМ в зависимости от различных факторов риска) в определенно значимые структуры, особенно с целью классификации.

На первом этапе кластерного анализа определено Евклидово расстояние ED (Euclidean distances) – мера расстояния между различными вариантами по формуле:

$$ED = (\sum (x - y)^2)^{\frac{1}{2}},$$

где: x и y – сравниваемые варианты, соответствующие абсолютным количествам пациентов сравниваемых групп (градаций какого-либо одного фактора риска).

На основании полученных значений ED построено «дерево кластеров», которое иллюстрирует связь (простая связь – single linkage) между факторами риска развития МПМ. Выражение ED в процентах от максимума соответствует «роли» фактора риска, т.е. проценту тех случаев, когда данный фактор оказывает статистически значимое влияние на развитие малых повреждений миокарда у пациентов после ЧКВ и стентирования коронарных артерий. На рисунке 3.9 представлена подобная дендрограмма для определения иерархии влияния факторов риска на развитие МПМ у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II-III функциональных классов после ЧКВ и стентирования коронарных артерий группы исследования. Как видно из рисунка статус исследуемой генеральной совокупности пациентов с развитием МПМ после ЧКВ и стентирования коронарных артерий определяется интегративным воздействием целого ряда факторов риска. Самый большой кластер - кластер генеральной (общей совокупности) пациентов, который складывается из суммы ED всех полученных кластеров и в пересчете ED в проценты принимается за 100% значимости факторов, включенных в анализ.

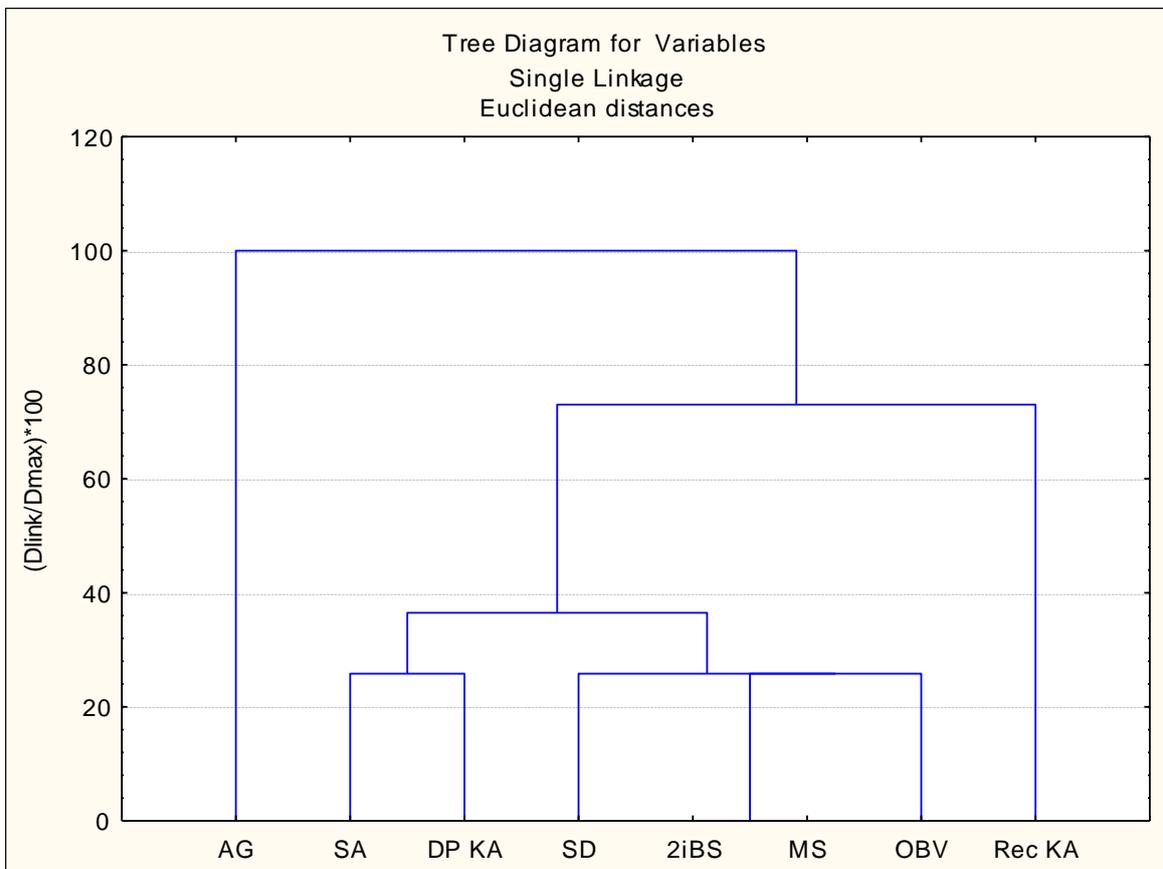


Рисунок 3.9. Дендрограмма факторов риска развития МПМ в группе исследования.

Примечание - Tree Diagram for variables (древовидная диаграмма для переменных). Single linkage (простая связь). Euclidean distances (Евклидово расстояние). Ось OX – факторы риска развития малых повреждений миокарда (AG – артериальная гипертензия; SA – системный атеросклероз; DP KA – диффузное поражение коронарных артерий; SD - сахарный диабет 2 типа; 2iBS – имплантация 2 стентов; MS – имплантация металлических стентов; OBV - окклюзия боковой ветви; Rec KA – реканализация коронарной артерии); ось OY - Евклидово расстояние, в %.

Так, например значимость фактора риска, прогнозирующих развитие МПМ – артериальная гипертензия составляет 22%. По принципу «минимума Либиха», к более значимым факторам риска прогнозирующих развитие МПМ следует отнести имплантацию металлических стентов и имплантацию двух и более стентов.

На основании построенных дендрограмм можно утверждать, что в картину прогнозирования развития МПМ у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II-III функциональных классов существенный вклад, кроме указанных факторов риска, вносит реканализация субокклюзированной коронарной артерии со стентированием.

Аналогичная дендрограмма получена и для пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II-III функциональных классов после ЧКВ и стентирования коронарных артерий группы сравнения (рисунок 3.10).

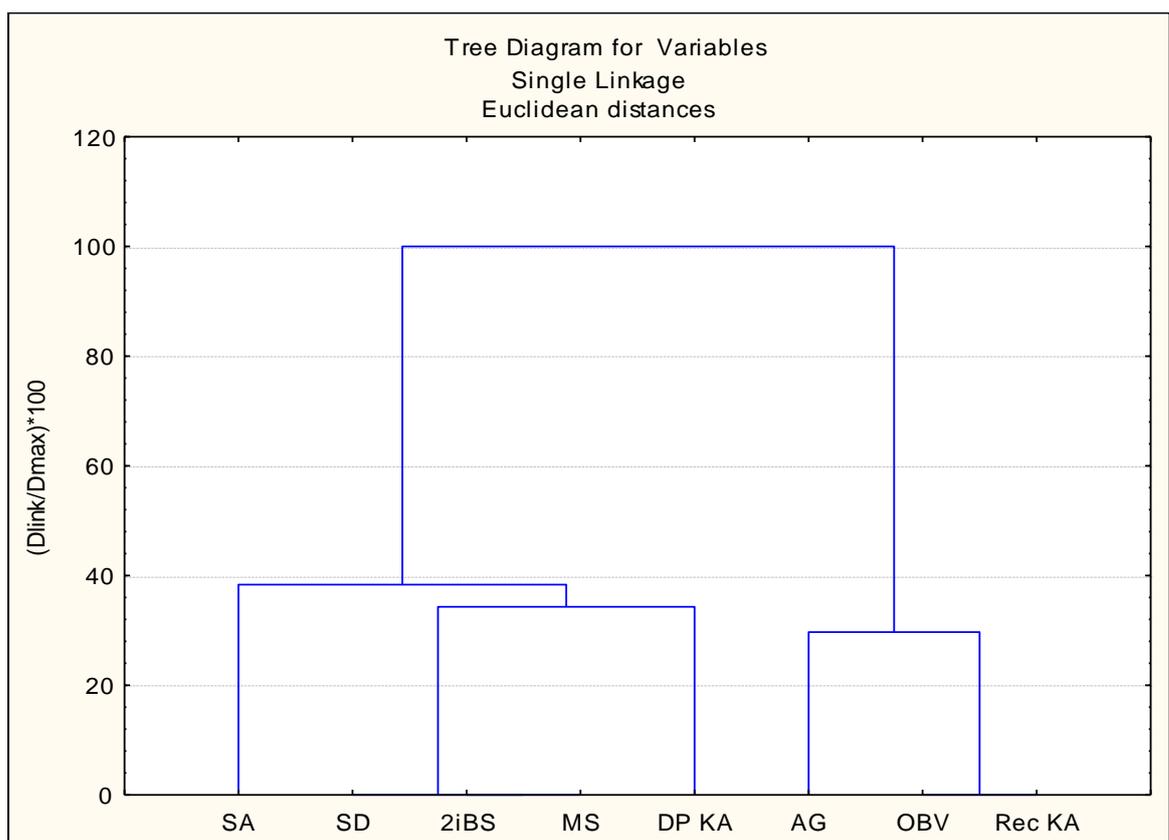


Рисунок 3.10. Дендрограмма факторов риска для группы сравнения.

Примечание - обозначения, как на рисунке 3.9.

Данные, приведенные на дендрограмме, подтверждают, что значимость воздействия определяется не одним фактором риска, а группой факторов, объединенных в несколько кластеров. Следует выделить следующие агрегации факторов риска в группе сравнения: 1 - системный атеросклероз; 2 - са-

харный диабет, имплантация двух и более стентов, имплантация металлических стентов, диффузное поражение коронарных артерий; 3 - артериальная гипертензия, окклюзия боковой ветви, реканализация коронарной артерии.

Необходимо отметить, что результаты кластерного анализа в этой группе пациентов позволили выявить «особую» значимость для таких факторов риска, как сахарный диабет, имплантация двух и более стентов, имплантация металлических стентов, окклюзия боковой ветви, реканализация субокклюзированной коронарной артерии. Вероятно, наличие одного из этих факторов риска способно многократно усилить действие прочих факторов на развитие МПМ после ЧКВ и стентирования коронарных артерий. Практика показывает, что во многих случаях актуальным является не количественная характеристика того или иного фактора риска, а его наличие или отсутствие. Так, наличие при КАГ субокклюзированной коронарной артерии, требует ее реканализации при ЧКВ со стентированием, что приводит к развитию МПМ. Однако значительное количество факторов риска, возможно со сходной этиологией, в кластерах группы сравнения приводит к подавлению роли указанных факторов соседними, характеризующимися более существенными численными характеристиками Евклидова расстояния, что, в свою очередь, снижает риск развития малых повреждений миокарда.

Следует особо подчеркнуть, что в группах исследования и сравнения четко прослеживается иерархия факторов риска развития МПМ с разной этиологией.

При этом значимость отдельных факторов трудно переоценить и именно процедура кластерного анализа, осуществляемая в нашей работе, позволяет выявить четкую картину в иерархии факторов риска прогнозирующих развитие малых повреждений миокарда.

Таким образом, факторы риска, такие как: артериальная гипертензия, системный атеросклероз, диффузное поражение коронарных артерий, сахарный диабет 2 типа, имплантация двух и более стентов, имплантация металлических стентов, окклюзия боковой ветви, реканализация коронарной арте-

рии, имеют большую ценность для прогноза развития малых повреждений миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца, после чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий. Вследствие анализа данных, выявлена взаимосвязь между факторами риска, которая характеризуется их воздействием друг на друга, что приводит к усилению их действия на развитие малых повреждений миокарда после чрескожного коронарного вмешательства. Следовательно, наличие одновременно нескольких факторов риска усугубляет течение раннего послеоперационного периода у пациентов с ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий.

3.6. Клинические примеры

Для демонстрации результатов научного исследования представлены следующие клинические примеры:

Пример 1. Пациентка Д., поступила 10.11.2010г. в кардиохирургическое отделение ФЦССХ г.Астрахань, история болезни № 4695-10 с диагнозом:

ИБС: Стенокардия напряжения II функциональный класс. Вторичная артериальная гипертензия. Атеросклероз аорты, коронарных артерий.

Осложнение: ХСН II функциональный класс по NYHA.

Жалобы на давящие боли за грудиной, связанные с физической нагрузкой, повышение артериального давления, одышка при физической нагрузке. Поступила в ФЦССХ для проведения ЧКВ в плановом порядке. В анамнезе: Артериальная гипертензия с 2005г. Давящие боли беспокоят в течение года. Принимала конкор, кардиомагнил. Ухудшение состояния в течение 3–4 месяцев, участились приступы ангинозных болей.

Из клинических и лабораторных исследований при поступлении: общий анализ крови: лейкоциты – $6,67 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 119 г/л, лимфоциты – $1,24 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 317×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: общий белок – 65 г/л, АЛТ – 35 Ед/л, АСТ – 32 Ед/л, ЛДГ – 180 Ед/л, холестерин – 4,4 ммоль/л, триглицериды – 1,7 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 1,71 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 0,9 ммоль/л, глюкоза – 3,6 ммоль/л, общий билирубин – 14,5 мкмоль/л, креатинин – 66 мкмоль/л, мочевины – 3,4 ммоль/л, калий плазмы – 3,7 ммоль/л, МНО – 1,0, ПТИ – 14 секунд.

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 62 уд/мин. Горизонтальное положение ЭОС.

ЭХО-КГ: КДО левого желудочка – 76 мл. КСО левого желудочка – 29 мл. Фракция выброса 62%. Камеры сердца не расширены. Глобальная сократительная способность миокарда в норме. Нарушений локальной сократимости левого желудочка не выявлено. Диастолическая функция левого желудочка не нарушена. Регургитация на трикуспидальном клапане 1 степени. Систолическое давление на легочной артерии 23 мм. рт. ст.

КАГ: Под местной анестезией маркаин 0,25% – 2,0 правой лучевой артерии. Установлен интродьюсер 5F. По проводнику по 035" диагностические коронарные катетеры последовательно проведен и установлен в устья ЛКА и ПКА. Тип кровоснабжения миокарда: левый. Ствол ЛКА проходим. ПНА: стеноз 80% в средней/3, дистальное русло сохранено. ОА, ПКА проходимы без значимого сужения просвета.

ЧКВ ПНА с имплантацией стента Xience V 2,5×15 мм. По проводнику 035" проводниковый катетер установлен в ЛКА. Коронарный проводник заведен в дистальный отдел ПНА. В место стеноза имплантирован стент Xience V 2,5×15 мм. На контрольной ангиографии ПНА проходима на всем протяжении, без задержки контраста и дистальной эмболизации, дистальное русло сохранено. Катетер и интродьюсер удалены. Гемостаз. Давящая асептическая повязка. Использовался контраст Омнипак 350–200 мл.

В лечении: тромбо АСС 300 мг, плавикс 300 мг, бисопролол 10 мг/сутки, периндоприл 10 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки.

После проведенного ЧКВ, послеоперационный период без особенностей. Клинических проявлений стенокардии пациентка не отмечала (боли за грудиной и одышки при выполнении обычной физической нагрузки нет), на ЭКГ и ЭХО-КГ изменений не отмечено.

Данные специальных исследований. Иммунохимический анализ сыворотки крови: миоглобин – 50,72 нг/мл, тропонин Т – 0,001 нг/мл, КФК-МВ – 3,98 нг/мл.

В данном клиническом примере продемонстрирована корреляция клинико-инструментальных и лабораторных показателей специальных методов исследования. В сыворотке крови диагностированы низкие уровни миоглобина, КФК-МВ и тропонина Т, укладывающиеся в референсные значения нормы и группы сравнения. На данном примере №1 показан прогноз благоприятного клинического течения послеоперационного периода после ЧКВ и стентирования коронарных артерий у пациента с ИБС, стенокардией II функционального класса. По полученным данным возникновение МПМ мало вероятно.

Пример 2. Пациентка В., поступила 18.08.2011г. в кардиохирургическое отделение ФЦССХ г.Астрахань, история болезни № 3937-11 с диагнозом:

ИБС: Стенокардия напряжения III функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (не Q – инфаркт миокарда от января 2010г.). Вторичная артериальная гипертензия. Атеросклероз аорты, коронарных артерий.

Осложнение: ХСН II функциональный класс по NYHA.

Жалобы на одышку, давящие боли за грудиной, с иррадиацией в левую руку, которые возникают при ходьбе на 200 м, купирующиеся при прекращении нагрузки, повышение артериального давления до 210 мм. рт. ст. Поступила в ФЦССХ для проведения ЧКВ в плановом порядке. В анамнезе: Артериальная гипертензия в течение 5 лет. Дебют ИБС – не Q – инфаркт миокарда от января 2010г. Ухудшение состояния в течение 6 месяцев, участились приступы стенокардии, снизилась толерантность к физической нагрузке.

Принимала кардикет, конкор, кардиомагнил, тромбо АСС, симвастол. На фоне полной антиангинальной терапии сохраняются приступы стенокардии напряжения.

Из клинических и лабораторных исследований при поступлении: общий анализ крови: лейкоциты – $6,48 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 125 г/л, лимфоциты – $2,01 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 215×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: общий белок – 71 г/л, АЛТ – 37 Ед/л, АСТ – 34 Ед/л, ЛДГ – 194 Ед/л, холестерин – 4,4 ммоль/л, триглицериды – 1,6 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 1,84 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,9 ммоль/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л, общий билирубин – 16,5 мкмоль/л, креатинин – 72 мкмоль/л, мочевины – 5,5 ммоль/л, калий плазмы – 4,3 ммоль/л, МНО – 1,1, ПТИ – 14 сек.

ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 62 уд/мин. Горизонтальное положение ЭОС.

ЭХО-КГ: КДО левого желудочка – 82 мл. КСО левого желудочка – 40 мл. Фракция выброса 65%. Камеры сердца не расширены. Уплотнение стенок аорты. Глобальная сократительная способность миокарда в норме. Нарушений локальной сократимости левого желудочка не выявлено. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1 типу. Регургитация на митральном клапане 1 степени. Регургитация на трикуспидальном клапане 1 степени. Систолическое давление на легочной артерии 24 мм. рт. ст.

КАГ: Под местной анестезией маркаин 0,25% – 2,0 правой лучевой артерии. Установлен интродьюсер 5F. По проводнику по 035" диагностические коронарные катетеры последовательно проведен и установлен в устья ЛКА и ПКА. Тип кровоснабжения миокарда: правый. Ствол ЛКА проходим. ПНА: реканализованная окклюзия в средней/3, дистальное русло сохранено. ОА, ПКА проходимы без значимого сужения просвета.

ЧКВ ПНА с имплантацией стента ML Vision 2,75×18 мм. По проводнику 035" проводниковый катетер установлен в устье ПНА. Коронарный про-

водник заведен в дистальный отдел ПНА. Предилатация, в место остаточного стеноза ПНА заведен и имплантирован стент ML Vision 2,75×18 мм. На контрольной ангиографии ПНА проходима на всем протяжении, просвет восстановлен, без дистальной эмболизации. Катетер и интродьюсер удалены. Гемостаз. Давящая асептическая повязка. Использовался контраст Омнипак 350–200 мл.

В лечении: тромбо АСС 300 мг, плавикс 300 мг, бисопролол 10 мг/сутки, периндоприл 10 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки.

После проведенной ЧКВ и стентирование коронарной артерии послеоперационный период без особенностей. Клинических проявлений стенокардии пациентка не отмечала (боли за грудиной и одышки при выполнении обычной физической нагрузке нет), на ЭКГ и ЭХО-КГ изменений не отмечено.

Данные специальных исследований. Иммунохимический анализ: миоглобин – 35,43 нг/мл, тропонин Т – 0,001 нг/мл, КФК–МВ – 2,16 нг/мл.

В данном клиническом примере продемонстрирована корреляция клинико-инструментальных и лабораторных показателей специальных методов исследования. В сыворотке крови диагностированы низкие уровни миоглобина, КФК-МВ и тропонина Т, укладывающиеся в референсные значения нормы и группы сравнения. На данном примере №2 показан прогноз благоприятного клинического течения послеоперационного периода после ЧКВ и стентирования коронарных артерий у пациента с ИБС, стенокардией III функционального класса. По полученным данным возникновения МПМ мало вероятно.

Пример 3. Пациентка Д., поступила 12.10.2010г. в кардиохирургическое отделение ФЦССХ г.Астрахань, история болезни № 4296-10 с диагнозом:

ИБС: Стенокардия напряжения II функциональный класс. Гипертоническая болезнь 3 степени, 3 стадии. Гипертрофия левого желудочка сердца. Дислипидемия. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Риск 4.

Осложнение: ХСН II функциональный класс по NYHA.

Жалобы на давящие боли за грудиной и одышку при минимальной физической нагрузке, головные боли, головокружение, повышение артериального давления до 180/90 мм. рт. ст.

Поступила в ФЦССХ для проведения ЧКВ в плановом порядке. В анамнезе: Артериальная гипертония в течение 15 лет. Периодические боли за грудиной связанные с нагрузками беспокоят около 2 лет. Принимает нормодипин, кардиомагнил. Ухудшение состояния в течение недели, усилилась одышка, боли за грудиной.

Из клинических и лабораторных исследований при поступлении: общий анализ крови: лейкоциты – $7,98 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,98 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 161 г/л, лимфоциты – $1,65 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $213 \times 10^9/\text{л}$,

Биохимический анализ крови: общий белок – 78 г/л, АЛТ – 25 Ед/л, АСТ – 21 Ед/л, ЛДГ – 201 Ед/л, холестерин – 5,2 ммоль/л, триглицериды – 1,41 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 2,12 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 0,8 ммоль/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л, общий билирубин – 17,0 мкмоль/л, креатинин – 96 мкмоль/л, мочевины – 6,0 ммоль/л, калий плазмы – 3,8 ммоль/л, МНО – 1,4, ПТИ – 15 сек.

ЭКГ: Синусовый ритм правильный. Горизонтальное положение ЭОС. Нарушения процессов реполяризации передней, боковой, нижней стенок левого желудочка.

ЭХО-КГ: КДО левого желудочка – 78 мл. КСО левого желудочка – 33 мл. Фракция выброса 60%. Камеры сердца не расширены. Уплотнение стенок аорты. Умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Глобальная сократительная способность миокарда в норме. Нарушений локальной сократимости левого желудочка не выявлено. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1 типу. Регургитация на митральном клапане 1 степени. Регургитация на трикуспидальном клапане 1 степени. Систолическое давление на легочной артерии 23 мм. рт. ст.

КАГ: Под местной анестезией маркаин 0,25% – 2,0 правой лучевой артерии. Установлен интродьюсер 5F. По проводнику по 035" диагностические коронарные катетеры последовательно проведен и установлен в устья ЛКА и ПКА. Тип кровоснабжения миокарда: правый. Ствол ЛКА проходим. ПНА, ПКА проходимы, замедленное контрастирование, дистальное русло сохранено. ОА крупного калибра, короткий стеноз в средней/3 70%, дистальное русло сохранено.

ЧКВ ОА с имплантацией стента Xience Praime 4,0×23 мм. По проводнику 035" проводниковый катетер установлен в ЛКА. Коронарный проводник заведен в дистальный отдел ОА. В место стеноза имплантирован стент Xience Praime 4,0×23 мм. На контрольной ангиографии ОА проходима на всем протяжении, без задержки контраста и дистальной эмболизации, дистальное русло сохранено. Катетер и интродьюсер удалены. Гемостаз. Давящая асептическая повязка. Использовался контраст Омнипак 350–200 мл.

В лечении: тромбо АСС 300 мг, плавикс 300 мг, бисопролол 10 мг/сутки, периндоприл 10 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки.

Специальные методы исследования. Иммунохимический анализ: миоглобин – 99,12 нг/мл, тропонин Т – 0,057 нг/мл, КФК–МВ – 5,81 нг/мл.

После проведенной ЧКВ послеоперационный период осложнился повышением кардиоспецифических маркеров: тропонин Т, КФК-МВ, миоглобин. Клинических проявлений стенокардии пациентка не отмечала (боли за грудиной и одышки при выполнении обычной физической нагрузки нет), на ЭХО-КГ изменений не отмечено. Однако при ЭКГ исследовании выявлены изменения, в виде нарушения процессов реполяризации передней, боковой, нижней стенок левого желудочка. В данном клиническом примере продемонстрирована корреляция клинико-инструментальных и лабораторных показателей специальных методов исследования. В сыворотке крови диагностированы повышение уровня миоглобина, КФК-МВ и тропонина Т, выше референсных значений нормы и группы сравнения. На данном примере №3 пока-

зан прогноз неблагоприятного течения послеоперационного периода после ЧКВ и стентирования коронарных артерий у пациента с ИБС, стенокардией II функционального класса. По полученным данным прогноз возникновения МПМ вероятен.

Пример 4. Пациент В., поступила 24.05.2012г. в кардиохирургическое отделение ФЦССХ г.Астрахань, история болезни № 2284-12 с диагнозом:

ИБС: Стенокардия напряжения III функциональный класс. Постинфарктный кардиосклероз (Q – инфаркт миокарда от 2010г., от 22.01.2012г.). Гипертоническая болезнь 3 степени, 3 стадии. Гипертрофия левого желудочка сердца. Дислипидемия. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Риск 4.

Осложнение: ХСН II функциональный класс по NYHA. Желудочковая экстрасистолия.

Жалобы на давящие боли за грудиной и одышку при минимальной физической нагрузке, перебои в работе сердца, повышение артериального давления до 180/90 мм. рт. ст.

Поступил в ФЦССХ для проведения ЧКВ в плановом порядке. В анамнезе: Артериальная гипертония около 8 лет. Перенес инфаркт миокарда от 2010г., повторный 22.01.2012г., осложненный отеком легких, блокадой левой ножки пучка Гиса. Получил стационарное лечение, улучшение не отмечает. Постепенно снизилась толерантность к нагрузкам. Принимает кардикет, соталол, кардиомагнил, тригрим, кордарон.

Из клинических и лабораторных исследований при поступлении: общий анализ крови: лейкоциты – $8,03 \times 10^9$ /л, эритроциты – $5,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 142 г/л, лимфоциты – $2,01 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 320×10^9 /л.

Биохимический анализ крови: общий белок – 80 г/л, АЛТ – 40 Ед/л, АСТ – 39 Ед/л, ЛДГ – 197 Ед/л, холестерин – 5,2 ммоль/л, триглицериды – 1,91 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 1,82 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 0,7 ммоль/л, глюкоза – 5,3 ммоль/л, общий билирубин – 15,5 мкмоль/л, креатинин – 110 мкмоль/л, мочевины – 6,4 ммоль/л, калий плазмы – 4,7 ммоль/л, МНО – 0,8, ПТИ – 14 сек.

ЭКГ: Синусовый ритм. ЧСС 73 уд/мин. Частая желудочковая экстрасистолия, по типу тригеминии. Полная блокада левой ножки пучка Гиса.

ЭХО-КГ: КДО левого желудочка – 93 мл. КСО левого желудочка – 41 мл. Фракция выброса 56%. Умеренная дилатация левого желудочка. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Стенки аорты уплотнены. Глобальная сократительная способность миокарда снижена. Неопределенное движение межжелудочковой перегородки (блокада левой ножки пучка Гиса). Диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1 типу. Регургитация на аортальном клапане 1 степени. Регургитация на митральном клапане 1 степени. Регургитация на трикуспидальном клапане 1 степени. Систолическое давление на легочной артерии 25 мм. рт. ст.

КАГ: Под местной анестезией маркаин 0,25% – 2,0 правой лучевой артерии. Установлен интродьюсер 5F. По проводнику по 035" диагностические коронарные катетеры последовательно проведен и установлен в устья ЛКА и ПКА. Тип кровоснабжения миокарда: правый. Ствол ЛКА проходим, без сужения просвета. ПНА проходима на всем протяжении, в проксимальном отделе полисегментарно стеноз до 50-60%. ОА проходима на всем протяжении, в дистальном отделе единичный стеноз до 75%. ПКА проходима на всем протяжении, в среднем отделе единичный короткий стеноз до 50%.

ЧКВ ПНА с имплантацией стента Xience V 3,5×23 мм, ОА с имплантацией стентов Xience V 2,75×18 мм. По проводнику 035" проводниковый катетер установлен в ЛКА. Коронарный проводник заведен в дистальный отдел ПНА, имплантирован стент Xience V 3,5×23 мм. Затем коронарный проводник заведен в дистальный отдел ОА. В место стенозов ОА заведены и имплантированы стенты Xience V 2,75×18 мм, 2,75×18 мм. На контрольной ангиографии: ПНА, ОА проходимы на всем протяжении, без признаков диссекции и дистальной эмболизации, дистальное русло сохранено. Катетер и интродьюсер удалены. Гемостаз. Давящая асептическая повязка. Использовался контраст Омнипак 350–200 мл.

В лечении: тромбо АСС 300 мг, плавикс 300 мг, бисопролол 10 мг/сутки, периндоприл 10 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки.

Данные специальных исследований. Иммунохимический анализ: миоглобин – 90,9 нг/мл, тропонин Т – 0,086 нг/мл, КФК–МВ – 4,90 нг/мл.

После проведенной ЧКВ послеоперационный период осложнился повышением кардиоспецифических маркеров: тропонин Т, КФК-МВ, миоглобин. Клинических проявлений стенокардии пациент не отмечал (боли за грудной и одышки при выполнении обычной физической нагрузки нет), на ЭКГ и ЭХО-КГ изменений не отмечено. В данном клиническом примере продемонстрирована корреляция клинико-инструментальных и лабораторных показателей специальных методов исследования. В сыворотке крови диагностированы повышение уровня миоглобина, КФК-МВ и тропонина Т, выше референсных значений нормы и группы сравнения. На данном примере №3 показан прогноз неблагоприятного течения послеоперационного периода после ЧКВ и стентирования коронарных артерий у пациента с ИБС, стенокардией III функционального класса. По полученным данным прогноз возникновения МПМ вероятен.

Таким образом, на клинических примерах достоверно доказано, что у пациентов, имеющих малые повреждения миокарда, по стандартным методам исследования изменений было выявлено незначительно, но при проведении специальных методов исследования выявлено: рост уровня содержания кардиоспецифических маркеров, что доказывает развитие малых повреждений миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям и имеет высокий процент летальности и инвалидизации среди населения трудоспособного возраста (52,8%) [20, 53, 85].

Обзор литературы подтверждает, что одним из перспективных направлений в лечении ИБС является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и стентирование коронарных артерий [61, 151]. Несмотря на высокую эффективность и малоинвазивность указанных методов лечения, существует риск развития осложнений во время кардиохирургических вмешательств, как в ранний, так и в поздний послеоперационный периоды. К серьезным осложнениям после ЧКВ относятся: смерть, ИМ, инсульт; к незначительным осложнениям относят такие, как: преходящая ишемическая атака, осложнения в месте пункции, почечная недостаточность, аллергическая реакция на контрастное вещество; и специфические осложнения - тромбоз коронарной артерии, перфорация коронарной артерии, тампонада и аритмии [56, 128]. Недостаточно изучены проблемы развития малых повреждений миокарда (МППМ). Проявлением МППМ является повышение кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ и стентирование коронарных артерий. К чувствительным и высокоспецифичным маркерам повреждения миокарда относятся: креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ), тропонин Т, миоглобин; динамики клинико-инструментальных исследований незначительны и мало изучены. Отдаленные результаты ЧКВ и стентирование коронарных артерий, осложненные МППМ, по данным мировой литературы еще не известны и находятся в стадии изучения [1, 21, 86].

В настоящее время в мировой литературе и клинической практике нет достоверных данных о кардиоспецифических маркерах, позволяющих диагностировать развитие малых повреждений миокарда у пациентов с ИБС,

после выполнения им ЧКВ и стентирования коронарных артерий, несмотря на то, что именно маркеры являются наиболее чувствительными к начальным формам поражения миокардиальной ткани [37, 52, 95, 123].

В связи с чем, была сформулирована цель научного исследования: оптимизировать диагностику, выявить факторы риска развития малых повреждений миокарда и оценить их влияние на отдаленные результаты планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с ишемической болезнью сердца: стенокардией II–III функциональных классов.

Для выполнения цели и решения поставленных задач были обследованы и изучены результаты обследований 85-и пациентов (мужчин 55, женщин 30) с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов, которые были разделены на группу исследования – 35 пациентов (мужчин 23, женщин 12) и группу сравнения – 50 пациентов (мужчин 32, женщин 18). Из сопутствующей патологии, у исследуемых пациентов, наблюдались: хроническая сердечная недостаточность II функционального класса по NYHA (100%), артериальная гипертензия (95,3%), сахарный диабет 2 типа (16,5%), системный атеросклероз (27%).

На первом этапе исследования проводился отбор пациентов по критериям включения и исключения из исследования. В результате отбора, проанализированы данные 85 пациентов с ИБС: стенокардия напряжения II–III функциональных классов до и после выполнения им ЧКВ и стентирования коронарных артерий. Изучены и оценены у пациентов с ИБС показатели маркеров повреждения миокарда на 1-е сутки после выполнения им ЧКВ и стентирования коронарных артерий. По оцененным результатам пациенты подразделялись на: группу исследования и группу сравнения. Второй этап исследования включал оценку полученных результатов и выявление факторов риска для прогноза развития МПМ после ЧКВ и стентирования коронарных артерий. На данном этапе составлены линейные уравнения регрессии, позволяющие рассчитать показатели кардиоспецифических маркеров, по данным одного определенного маркера в сыворотке крови у пациентов с

ИБС, путем иммунохимического анализа, что дает возможность снизить экономические затраты медицинских учреждений.

В третий этап входила оценка клинико-лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с ИБС: стенокардия напряжения II–III функциональных классов, перенесших ЧКВ и стентирования коронарных артерий через 1 год после кардиохирургического лечения.

У всех пациентов (100%) были выявлены жалобы на момент поступления: сжимающие, давящие боли за грудиной, одышку, возникающие при физической нагрузке, длительностью не более 10 минут, с эффектом от приема нитроглицерина.

В работе использованы следующие методы исследования: физикальные, лабораторные (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, иммунохимический анализ крови) и инструментальные (электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭХО-КГ), селективная коронароангиография (КАГ)). Полученные данные, в ходе исследования, обработаны методами описательной статистики, кластеризации, корреляционным (коэффициент корреляции Пирсона), частотным и регрессионным анализами, с использованием t-критерия и критерия Колмогорова-Смирнова.

Все пациенты в ходе исследования получали одинаковую терапию: бисопролол, тромбо АСС, периндоприл, аторвастатин, клопидогрель. Перед процедурой ЧКВ и стентирования коронарных артерий пациенты получали аспирин и клопидогрель. Во время процедуры использовали контрастное вещество омнипак.

Выявленные во время исследования клинические и инструментальные данные подтверждающие развития МПМ у пациентов с ИБС после планового ЧКВ и стентирования коронарных артерий малоинформативны. К ним относятся предъявляемые жалобы на незначительный дискомфорт за грудиной (3,2% случаев), повышение уровня содержания лейкоцитов в крови и ЭКГ-признаки в виде возникновения ранней реполяризации левого желудочка

сердца (17,1% случаев), которые регистрируются только в группе исследования ($p < 0,05$).

Проведен сравнительный анализ иммуноферментных показателей маркеров повреждения миокарда двух групп, вошедших в исследование, выявлены достоверные различия по уровню содержания кардиоспецифических маркеров. В группе исследования отмечалось повышение уровня содержания миоглобина ($95,1 \pm 0,55$ нг/мл) в сыворотке крови по сравнению с группой сравнения ($38,59 \pm 2,62$ нг/мл) в 2,5 раза. Так же в результате обследования наблюдался рост уровня содержания КФК-МВ ($5,58 \pm 0,089$ нг/мл) в сыворотке крови у пациентов исследуемой группы, превышающий показатели группы сравнения ($3,24 \pm 0,19$ нг/мл.) в 1,7 раз. Получены данные о повышении концентрации содержания тропонина Т ($0,074 \pm 0,002$ нг/мл.) в группе исследования в 74 раза выше группы сравнения ($0,001 \pm 0,00078$ нг/мл.) ($p < 0,05$).

При изучении морфологии атеросклеротического поражения коронарного русла в группе исследования, с повышенными кардиоспецифическими маркерами повреждения миокарда, характеризующуюся протяженностью стеноза коронарной артерии более $24,065 \pm 1,3$ мм, в группе сравнения – $12,36 \pm 1,2$ мм ($p < 0,05$). Так же наличие диффузного поражения атеросклерозом, чаще наблюдалось в группе исследования (22%), чем у пациентов группы сравнения (11,43%) ($p < 0,05$). У 19 (54,3%) пациентов группы исследования, которым выполнялась реканализация субокклюзированной коронарной артерии, в сравнении с пациентами, которым выполнялось прямое стентирование коронарных артерий, так как не было данного поражения коронарного русла ($p < 0,05$). У 20% пациентов с повышенными показателями кардиоспецифических маркеров группы исследования отмечалось развитие окклюзии боковой ветви в месте имплантированного стента. В группе сравнения данных осложнений не отмечалось, повышение кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда не наблюдалось.

Причем, у 22,9% пациентов с ИБС после ЧКВ и имплантации металлических интрокоронарных стентов наблюдается рост уровня содержания кар-

диоспецифических маркеров повреждения, что свидетельствует о МПМ, тем временем как в группе сравнения у 16% пациентов использовались металлические стенты ($p < 0,005$). Так же имплантация двух стентов, влияет на возникновение МПМ у пациентов с ИБС после ЧКВ у 22,86% пациентов группы исследования, 20% группы сравнения. Гендерных различий в уровнях показателей не отмечено ($p < 0,005$). Однако, другие характеристики стеноза коронарной артерии, такие как: эксцентричность, кальцификация, устьевой характер поражения, время ишемии миокарда не коррелировали с повышением кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда. Так же проведен кластерный анализ факторов риска, выявлена взаимосвязь по кластерам, что достоверно значимо для прогнозирования развития МПМ у пациентов с ИБС после ЧКВ и стентирования коронарных артерий. Данные свидетельствуют, что наличие одного из факторов риска способно многократно усилить действие прочих факторов на развитие МПМ.

Проанализированные данные, полученные в результате проведенного нами исследования, показывают, что возникновение МПМ у пациентов с ИБС после проведения ЧКВ и стентирования коронарных артерий связано с достоверным повышением кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда – миоглобина, тропонина Т, КФК-МВ ($p < 0,03$). Исследований, направленных на выявление статистических связей между кардиоспецифическими маркерами, характеризующие выявление МПМ у пациентов после выполнения им ЧКВ и стентирования коронарных артерий, в литературе не встречается.

В ходе исследования, для выявления взаимообусловленностей между кардиоспецифическими маркерами повреждения миокарда, выявленных у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов после ЧКВ и стентирования коронарных артерий, был проведен корреляционный анализ, что позволило выявить направление и силу связи исследуемых признаков, установлен коэффициент корреляции Пирсона, характеризующий линейную связь между маркерами повреждения миокарда.

В результате проведенного исследования в группе пациентов с развитием МПМ была выявлена положительная корреляционная связь между уровнями содержания миоглобина и КФК-МВ ($r=0,7693$, $p=0,0001$), также между показателями миоглобина и тропонина Т ($r=0,6021$, $p=0,001$). Эти данные свидетельствовали о наличии МПМ у пациентов группы исследования. Тем временем, в группе сравнения повышение уровня содержания кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда не отмечено и корреляции между указанными показателями не выявлено.

Для выявления связи между зависимой переменной и одной или несколькими независимыми переменными (кардиоспецифическими маркерами повреждения миокарда – тропонина Т, КФК-МВ, миоглобина) нами использовался пошаговый регрессионный анализ, который позволил показать устойчивую линейную зависимость между исследуемыми показателями.

Во время проведения регрессионного анализа в качестве зависимой переменной использовались показатели кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда – миоглобина, а в качестве независимых переменных – тропонина Т и КФК-МВ. Было получено линейное уравнение регрессии, демонстрирующее четкую взаимосвязь изменения уровней содержания миоглобина, тропонина Т и КФК-МВ, находящихся в тесной корреляционной связи взаимодействия, обуславливая диагностику развития МПМ.

Нами разработаны линейные уравнения регрессии, выявляющие развитие МПМ у пациентов с ИБС после ЧКВ и стентирования коронарных артерий, путем расчета по одному выявленному маркеру в сыворотке крови, прочих маркеров. Данные линейные уравнения регрессии имеют вид: $TnT = 0,00850 + 0,01171 * СК-МВ$; $TnT = -0,1325 + 0,0214 * Mg$.

Таким образом, выявленная нами закономерность имеет важное практическое значение. Так как определение одного маркера повреждения миокарда, дает возможность предположить рост показателей других маркеров повреждения миокарда, что дает возможность диагностировать развитие МПМ у пациентов с ИБС, после ЧКВ и стентирования коронарных артерий.

На основании анализа показателей выявлено, что после выполнения чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий на 1-е сутки у пациентов со стабильной ИБС при уровне содержания тропонина Т 0 – 0,030 нг/мл, КФК-МВ 0,10 – 4,94 нг/мл, миоглобина 25,0 – 72,0 нг/мл прогнозируется благоприятное клиническое течение послеоперационного периода без развития малых повреждений миокарда; тогда как при уровне содержания тропонина Т 0,030 – 0,072 нг/мл, КФК-МВ 4,94 – 5,58 нг/мл, миоглобина 72,0 – 93,6 нг/мл прогнозируется как неблагоприятное течение послеоперационного периода с развитием малых повреждений миокарда.

Исходя из выше изложенного, факторами риска развития малых повреждений миокарда является: протяженные стенозы более $24,07 \pm 1,3$ мм по данным селективной коронароангиографии, реканализация субокклюзированной коронарной артерии с ее стентированием, диффузное поражение коронарных артерий, окклюзия боковой ветви, имплантация металлических стентов, имплантация двух и более стентов, системный атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия.

Кардиоспецифические маркеры повреждения миокарда у пациентов с ИБС: стенокардия напряжения II–III функциональных классов после ЧКВ и стентирования коронарных артерий имеют достоверно более высокие показатели при возникновении МПМ, чем без возникновения повреждений. Их тесная корреляционная связь между собой, а также со скудными клинико-инструментальными показателями проявления МПМ в 1-е сутки после ЧКВ усиливают их значение для диагностики указанного осложнения. Составленные по уровням содержания кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда линейные уравнения регрессии, позволят выявить малые повреждения миокарда и снизить экономические затраты медицинских учреждений. При использовании данных уравнений впервые можно рассчитать по одному определенному в сыворотке крови маркеру повреждения миокарда, прочие маркеры. Полученные в ходе исследования линейные уравнения рег-

рессии могут быть успешно использованы в медицинской практике в целях диагностики малых повреждений миокарда в условиях первичных и региональных сосудистых центров, а также в отделениях неотложной кардиологии уже в первые сутки после выполнения чрескожных коронарных вмешательств пациентам с ишемической болезнью сердца в рамках Государственной программы Министерства здравоохранения Российской Федерации «Развитие здравоохранения» от 28.09.2012г. и в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №918 от 15.11.2012г «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Разработанные статистические модели позволяют без применения трудоемких методик и экономических потерь медицинских учреждений определить значение кардиоспецифических маркеров, также прогнозировать развитие малых повреждений миокарда по факторам риска у пациентов с ишемической болезнью сердца.

ВЫВОДЫ

1. Клиническими особенностями течения раннего послеоперационного периода у пациентов с ишемической болезнью сердца, в 1-е сутки после планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов, с развитием малых повреждений миокарда, в отличие от группы сравнения, является наличие незначительного дискомфорта за грудиной (17,1%), повышения уровня содержания лейкоцитов в крови ($10,23 \cdot 10^9/\text{л}$), синдрома ранней реполяризации левого желудочка сердца на ЭКГ (3,2%) ($p < 0,05$).
2. Повышение уровня содержания кардиоспецифических маркеров в сыворотке крови: миоглобина ($95,1 \pm 0,55$ нг/мл), тропонина Т ($0,074 \pm 0,002$ нг/мл), креатинфосфокиназы-МВ ($5,58 \pm 0,089$ нг/мл) у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов после выполнения им чрескожных коронарных вмешательств, с высокой вероятностью свидетельствуют о развитии у них малых повреждений миокарда.
3. Факторами риска, позволяющими прогнозировать развитие малых повреждений миокарда после чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий у пациентов с ИБС являются: диффузное поражение коронарных артерий, длина стеноза более $24,07 \pm 1,3$ мм, реканализация со стентированием коронарных артерий, окклюзия боковой ветви, имплантация металлических стентов, имплантация двух и более стентов, системный атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия ($p < 0,05$).
4. Повышение уровня содержания кардиоспецифических маркеров, вследствие развития малых повреждений миокарда неблагоприятно влияет на отдаленные (1 год наблюдения) результаты чрескожного коронарного вмешательства, приводя к возвратам стенокардии (2,86%) и необходимости повторных госпитализаций (5,71%).
5. Разработанные линейные уравнения регрессии позволяют вычислить содержание кардиоспецифических маркеров по одному определенному мар-

керу в сыворотке крови у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: $TnT = -0,1325 + 0,0214 * Mg$; $TnT = 0,00850 + 0,01171 * СК-МВ$, для выявления развития малых повреждений миокарда.

6. Метод кластеризации позволяет использовать факторы риска в прогностической модели развития малых повреждений миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца до чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении незначительного дискомфорта за грудиной, повышения содержания лейкоцитов крови, наличие синдрома ранней реполяризации левого желудочка сердца на ЭКГ в 1-е сутки после чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий, можно предположить развитие малых повреждений миокарда.

2. Включить в реестр комплексного обследования пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов, на 1-е сутки после чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий, определение в крови уровня содержания кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда: миоглобина, тропонина T, креатинфосфокиназы-МВ.

3. При выявлении высоких уровней содержания кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда: миоглобина от 72,0 до 93,6 нг/мл, тропонина T – 0,030 – 0,072 нг/мл., креатинфосфокиназы-МВ – от 4,94 до 5,58 нг/мл., могут свидетельствовать о малых повреждениях миокарда.

4. При выявлении у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II–III функциональных классов факторов риска: диффузное поражение коронарных артерий, длина стеноза более $24,07 \pm 1,3$ мм, субокклюзии коронарной артерии, имплантация металлических стентов, имплантация двух и более стентов,

системный атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, можно прогнозировать развитие малых повреждений миокарда.

Перспективы дальнейшей разработки темы

В работе представлены результаты диагностики и прогнозирования малых повреждений миокарда у пациентов с ИБС: стенокардия напряжения II-III функциональных классов после выполнения им чрескожного коронарного вмешательства и стентирования коронарных артерий. Выявлено неблагоприятное влияние малых повреждений миокарда на отдаленные результаты чрескожного коронарного вмешательства. В связи с этим очевидна необходимость дальнейшего изучения малых повреждений миокарда с выработкой тактики ведения и алгоритма лечения пациентов после чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластическое время

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КА – коронарные артерии

КАГ – коронароангиография

КФК – креатинфосфокиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛКА – левая коронарная артерия

МППМ – малые повреждения миокарда

ОА – огибающая артерия

ОКС – острый коронарный синдром

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян, Э.И. «Малые повреждения миокарда» при плановом стентировании коронарных артерий сердца. Дисс. канд. мед. наук/Э.И. Авакян; «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» - Москва, 2006. – 119 с.
2. Акинина, С.А., Шалаев С.В., Белявский А.Р. Прогностическое значение повышения уровня тропонина Т и фракции МВ креатинфосфокиназы в связи с чрескожными коронарными вмешательствами у больных ишемической болезнью сердца /С.А. Акинина, С.В. Шалаев, А.Р. Белявский и др.// Кардиология – 2006. - № 10. – С. 4–7.
3. Алекян, Б.Г. Эндovasкулярная хирургия заболеваний сердца и сосудов: современное состояние и перспективы развития/Б.Г. Алекян// Российские медицинские вести -2004. - № 4. – С. 65–68.
4. Амосова, Е.Н. Метаболическая терапия повреждения миокарда, обусловленного ишемией: новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности/Е.Н. Амосова// Укр. кардіол. Журн. – 2000. - № 4. – С. 85–92.
5. Арутюнов, Г.П. Не осложненный острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST. Современные стандарты диагностики и лечения/ Г.П. Арутюнов, А.В. Розанов// Сердце – 2003. - Том 2. - №2. – С. 60-71.
6. Атеросклероз. Вторичная профилактика атеротромбоза после хирургического лечения ИБС. Учебно-методическое пособие/М.А. Чичкова, Ф.Р. Гайрабекова, В.Н. Мещеряков, Е.П. Белова – ГБОУ ВПО АГМУ, Астрахань, 2013. – 96с.
7. Бабунашвили, А.М. Эндопротезирование (стентирование) венечных артерий сердца/А.М. Бабунашвили, В.А. Иванов, С.А. Бирюков – М.: Медпрактика, - 2001 – 620с.
8. Барбараш, О.Л. Влияние тромболитической терапии на показатели функции эндотелия у больных инфарктом миокарда/О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, Н.Л. Воронцова и др.// Кардиология – 2007. - № 10. – С. 54-58.

9. Беялов, Ф.И. Инфаркт миокарда/Ф.И. Беялов. – Иркутск: РИО ИГИУВа – 2009.192с.
10. Биохимические маркеры некроза миокарда. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. – М. Минздрав РФ. – 2008. - 250с.
11. Бирюкова, Л.А. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных ишемической болезнью сердца. Дис. канд. мед. наук./Л.А. Бирюкова; ГБОУ ВПО АГМУ – Астрахань. – 2009. – 127с.
12. Богова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз/О.Т. Богова, И.И. Чукаева// Российский кардиологический журнал. – 2003. - № 4. – С. 95-97.
13. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Чичкова М.А., Орехова Н.К. // Значение активности острофазовых белков в диагностике рецидива крупноочагового инфаркта миокарда/ –М.-Из-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.-2002.-Т.3.-№ 3.-С.33.
14. Боровиков, В.П., STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде WINDOWS/В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – М.: Информационно-издательский дом «Филинь», 1997 .–С.608.
15. Братусь, В.В., Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение/В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талаева. - Киев: Четвертахиля, 2004. – 576с.
16. Васюк, Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН/Ю.А. Васюк//Сердечная недостаточность – 2003. - № 4. – С. 107-110.
17. Ваулин, Н.А. Применение гемфиброзила при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST на ЭКГ. Изменения маркеров воспаления/Н.А. Ваулин, Е.В. Покровская, Н.А. Грацианский// Кардиология. – 2006. - № 6. – С. 37-42.

18. Возможности диагностики острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у лиц пожилого возраста/М.Я. Красносельский, Е.В. Кошкина, М.З. Братанова, В.В. Цурко//Кардиология. – 2007. - № 11. – С. 86-89.
19. Волкова, Э.Г. Повторные инфаркты миокарда: особенности изменения содержания биомаркеров и ремоделирования миокарда (исследование случай-контроль)/Э.Г. Волкова, О.П. Малыхина, С.Ю. Левашов// Кардиология. – 2007. - № 7. – С. 26-28.
20. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень №310 [Электронный ресурс]: Десять причин смерти в мире. – 2014. – Режим доступа: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/
21. Выявление малых повреждений миокарда при элективном стентировании коронарных артерий / Э.И. Авакян-Зарандия, В.А. Сулимов, А.Л. Сыркин и др. // Сердце. – 2006. - том 5. - №6. – С. 280-283.
22. Гайрабекова, Ф.Р. Динамика МВ-креатинфосфокиназы в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после стентирования коронарных артерий/ Ф.Р. Гайрабекова, М.А. Чичкова // Астраханский медицинский журнал. – 2012. - № 2. – С. 54–58.
23. Гайрабекова, Ф.Р. Динамика тропонина Т в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца до и после стентирования коронарных артерий/Ф.Р. Гайрабекова, М.А. Чичкова// Современные проблемы науки и образования. – 2012. - № 5. - С. 5–7.
24. Гафаров, В.В. Смертность от острого инфаркта миокарда (эпидемиологическое исследование на основе программ ВОЗ «регистр острого инфаркта миокарда, МОНИКА»)/ В.В. Гафаров, М.Ю. Благина// Кардиология - 2005. - № 5. – С. 49-51.
25. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса/Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко// Цитокины и воспаление. – 2007. - № 4. – С. 9-21.

26. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. - № 7. Приложение 4.
27. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Сообщение 1. Биохимические и иммунологические аспекты/В.В. Кухарчук, К.А. Зыков, В.П. Масенко и др.//Кардиологические вести (Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова). – 2007. - № 2. – С. 5-13.
28. Европейские рекомендации по профилактике сердечно – сосудистых заболеваний в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. -№ 3. –С. 99-112.
29. Елисеева, И.И. Общая теория статистики/И.И. Елисеева, М.М. Юзбашев. –М.: Финансы и статистика, 1995. – 368с.
30. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца/Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекян, А. Коломбо, Ю.И Бузиашвили. – М.: Из-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. – 420с.
31. Интерпретация результатов определения тропонина Т и миоглобина после реваскуляризации миокарда/Ю.А. Морозов, И.И. Дементьева, М.А. Черная и др.// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. - № 3. – С. 21-24.
32. Иоселиани, Д.Г. Патогенез, классификация, клиника, диагностика и современные принципы лечения ИБС острых расстройств коронарного кровообращения/Д.Г. Иоселиани // Актуальные вопросы кардиологии. – 2002. - № 4. – С. 11-61.
33. Калвиньш, И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие/И.Я. Калвиньш//Terra Medica nova. – 2002. - №2. – С. 3–5.
34. Кардиоспецифические биомаркеры в кардиологии и кардиохирургии. Часть 1. Общая характеристика биомаркеров/М.А. Черная, И.И. Дементьева, Ю.А. Морозов, В.Г. Гладышева// Kardiol serdečno-sosud hir. – 2010. - № 3. – С. 26–33.

35. Карпов, Ю.А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения/Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин//Реафарм. Москва. – 2003. - С. 7-8.
36. Клинические классификации некоторых внутренних заболеваний и примеры формулировки диагнозов: Методические рекомендации/Сост.: В.С. Гасилин, П.С. Григорьев, О.Н. Мушкин, Б.А. Блохин. – М. 1995. – 46с.]
37. Коваленко, Н.В. Новые аспекты изучения клинико-иммунологических маркеров аритмий сердца при Q-инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST/Н.В. Коваленко, М.А. Чичкова// Современные проблемы науки и образования. – 2013. - № 5. – С. 146–148.
38. Короткова, А.А. Прогностическая роль кардиального тропонина I у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST/А.А. Короткова, В.Н. Титов, И.И. Староверов//Кардиология. – 2002. - № 4. – С. 19-22.
39. Крыжановский, В.А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда/В.А. Крыжановский – Киев: Феникс, 2001. – 451с.
40. Лишневская, В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС – из прошлого в будущее/В.Ю. Лишневская//Consilium Medicum Ukraina. – 2008. - № 1. – С. 34–39.
41. Медведев, В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Иммунный статус организма/В.В. Медведев, Ю.З. Волчек. - Ст-Петербург: Медицина, 2006. – 304с.
42. Методология изучения системного воспаления/Е.Ю. Гусев, Л.Н. Юрченко, В.А. Черешнев, Н.В. Зотова//Цитокины и воспаление. – 2008. - Том 7. - № 1. – С. 15-23.
43. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под. ред. Р.Г. Оганова. – 3-е издание. – М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2010. – 500с.
44. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии /Р.С. Акчурин, Ю.А. Васюк, Ю.А. Карпов и др.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2008. - № 7(6). – С. 4.

45. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца/Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец и др.//Кардиология – 2009. - № 9. – С. 59-65.
46. Оганов, Р.Г. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России /Р.Г. Оганов// Сердце. – 2003. - № 2. – С. 58–61.
47. Оганов, Р.Г. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографических ситуаций в России/ Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. - № 3(1). – С. 4–9.
48. Огороков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 6. Диагностика болезней сердца и сосудов/ А.Н. Огороков – М., 2004. - 200 с.
49. Огороков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 8. Диагностика болезней сердца и сосудов. Болезни миокарда. Сердечная недостаточность/А.Н. Огороков – М., 2004. – 420с.
50. Определение сердечного тропонина Т и массы креатинкиназы – МВ в диагностике острого инфаркта миокарда/М.Б. Филипенко, И.И. Староверов, В.А. Амелюшкина, В.Н. Титов//Кардиология. – 2001. - № 3. – С. 17–20.
51. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин/Р.Т. Сайгитов, М.Г. Глезер, Д.П. Семенцов и др.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. - № 1. – С. 63–70.
52. Остроумова, О.Д. Старение и дисфункция эндотелия/О.Д. Остроумова, Р.Э. Дубинская// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. - № 4. – С. 83–89.
53. Ощепкова, Е.В. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000 – 2011гг. Терапевтический архив/Е.В. Ощепкова, Ю.Е. Ефремова, Ю.А. Карпов// Демографический ежегодник России (официальное издание Федеральной службы государственной статистики) 2000 – 2011: Стат. Сб./Росстат. – 2013. - Том 4. – С. 4–10.

54. Панченко, Е.П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет - коварный тандем/Е.П. Панченко//Сердце. – 2004. - № 1. – С. 9–12.
55. Пат. 2299019 МПК А61В10/00 Способ диагностики синдрома системной воспалительной реакции по основным системам жизнеобеспечения/ Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко (Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской Академии наук (ИИФ УрО РАН, Л.Р. Юрченко)) № 2005108805/14 от 28.03.2005; опубл. 20.05.2007.
56. Показатели хронического воспаления у больных с ишемической болезнью сердца при развитии рестеноза в коронарном стенте/В.Г. Наумов, А.Б. Сумароков, М.В. Ежов и др.//Кардиология. – 2005. - № 1. – С. 14-17.
57. Применение трехмерной ротационной ангиографии с возможностью 3D – наведения в диагностике ИБС. Учебно-методическое пособие/М.А. Чичкова, Ф.В. Орлов – ГБОУ ВПО АГМУ, Астрахань, 2012. – 83с.
58. Рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции. Чрескожные коронарные вмешательства/М.: Медицина и здравоохранение. – 2005. - 170с.
59. Ройтберг, Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система/Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский - М: Бином-пресс. - 2007. - 855с.
60. Руководство по клинической электрокардиографии/М.И. Кечкер. – М.: Из-во «СИМЕНС», 2000. – 354с.]
61. Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов/Л.А. Бокерия, Б.Г. Алемян. – М.: изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. - 598с.
62. Руководство по электрокардиографии/ В.Н.Орлов – М.: Медицинское информационное агенство, 2001. – 489с.
63. Рыбаков, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография/М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митков. – М.: Издательский дом Видар-М - 2008. – 512с.

64. Рязов, Н.Н. Общая теория статистики/Н.Н. Рязов – М., 1984. – 336с.
65. Сапрыгин, Д.Б. Современная диагностика и оценка острого коронарного синдрома: значение определения тропонинов/Д.Б. Сапрыгин//Лечащий врач. – 2005. - № 4. – С. 154-156.
66. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска/М.И. Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк и др. // Український медичний часопис. – 2006. - № 2. – С. 52.
67. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации/В.И. Харченко, Е.П. Какорина, М.В. Корякин и др.//Российский кардиологический журнал. – 2005. - № 2. – С. 5–17.
68. Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом/Е.В. Шрейдер, Р.М. Шахнович, Е.И. Казначеева и др.//Кардиология.- 2008. - № 8. - С. 22-27.
69. Струтынский, А.В. Эхокардиография. Анализ и интерпретация/А.В. Струтынский – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 191с.
70. Сыркин, А.Л. Инфаркт миокарда/А.Л. Сыркин – М., 2006. – 195с.
71. Титов, В.Н. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления белков острой фазы и жирных кислот/В.Н. Титов, С.Г. Осипов - М: Клиника XXI века, 2003. – 276с.
72. Трифонов, И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть I. Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда: обзор современных рекомендаций/И.Р. Трифонов//Кардиология. – 2001. - № 11. – С. 93–98.
73. Трифонов, И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть II. Значение определения биомаркеров у больных с острым коронарным син-

дром без подъема сегмента ST/И.Р. Трифонов//Кардиология. – 2001. - № 12. – С. 76–84.

74. Тропонина Т и С-реактивный белок в оценке прогноза в течение 6 недель у больных нестабильной стенокардией/А.А.Затейщикова, Д.А. Затейщиков, О.Ю. Кудряшова и др.// Кардиология. – 2000. - № 12. – С. 38-43.

75. Тропоныны в кардиологической практике. Пособие для врачей/ С.В. Шалаев, Е.С. Петрик, И.И. Староверов – М.: Минздрав РФ, 2001. - 19с.

76. Тюрин, Ю.Н. Анализ данных на компьютере/Ю.Н. Тюрин, А.А. Макаров – М.: ИНФРА-М. – Финансы и статистика, 1995. – 384с.

77. Фишер, Р.А. Статистические методы для исследования/Р.А. Фишер – М.: Госстатиздат, 1958. - 267с.

78. Чернышева, И.Е. Прямое стентирование коронарных артерий у больных с различными формами ИБС: ближайшие и отдаленные результаты. Нерешенные вопросы интервенционной кардиоангиологии/И.Е. Чернышева, Д.Г. Иоселиани. – М., 2004. – 99с.

79. Чичков, Ю.М. Динамика острофазового ответа как диагностический маркер синдрома «малых повреждений миокарда» до и после стентирования коронарных артерий/Ю.М. Чичков, Ф.Р. Гайрабекова//Сердечно-сосудистые заболевания. – 2013. - Том 14. - № 6. – С. 283.

80. Шаврин, А.П. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления/А.П. Шаврин, Б.В. Головской//Цитокины и воспаление. – 2006. - Том 5. - № 4. С. 10–12.

81. Шалаев, С.В. Определение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов: значение для кардиологической практики/С.В. Шалаев, М.В. Семухин, А.В. Панин//Кардиология. – 2001. - № 3. С. 84–89.

82. 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. 36-40.

83. Шевченко, О.П. Неоптерин. Патохимия крови для врачей/О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, О.В. Орлова - М: Реафарм, 2003. – 64с.
84. Якуш, Н.А. Сердечные тропонины в клинической практике/Н.А. Якуш, Э.Ч. Шанцило, И.Э. Адзерихо//Медицинские новости. – 2007. - № 10. – С. 7-10.
85. ACC/AHA guidelines for ircutaneous coronaiy intervention: A report of American College ofliology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary angioplasty)/ Sc.Jr. *Smith*, J.T. Dove, A.K. Jacobs et al. // *Am Coll Cardiol*. – 2001. - № 37. – P. 2239–2243.
86. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention – Summary Article. Режим доступа: m.circ.ahajournals.org.
87. Acute Coronary Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification/ C.W. Hamm, C. Heeschen, E. Falk, K.A.A. Fox // In A.J. Camm, T. Luscher, P.W. Serruys (eds): *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. - Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2006. – P. 333–365.
88. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease/ C. Lara-Castro, Y. Fu, B.H. Chung, W.T. Garvey // *Curr Opin Lipidol*. – 2007. - № 18. – P. 263-270.
89. Adiponectin downregulates its own production and the expression of its AdipoR2 receptor in transgenic mice/ I.B. Bauche, S. Ait El Mkaem, R. Rezsahazy et al. // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2006. - № 345. – P. 1414-1424.
90. Altered molecular weight forms of adiponectin in hypertension/ M. Baumann, M. von Eynatten, L. Dan et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2009. - № 11. – P. 11-16.
91. AMP-activated protein kinase activates p38 mitogen-activated protein kinase by increasing recruitment of p38 MAPK to TAB1 in the ischemic heart/ J. Li, E.J. Miller, J. Ninomiya-Tsuji et al. // *Cric Res*. – 2005. - № 97. – P. 872-879.

92. Anderson, J.L. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine/J.L. Anderson, C.D. Adams, E.M. Antman et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. - № 50. – P. 1–157.
93. Antman, E.M. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) /E.M. Antman, D.T. Anbe, P.W. Armstrong et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. - № 44. – P. 671–719.
94. Antman, E.M. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: proposed revisions/E.M. Antman, K.M. Fox// *International Cardiology Forum. Am Heart.* – 2000. – Vol. 139. - № 3. – P. 461-475.
95. Armstrong, E. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part I: Introduction and Cytokines/ E. Armstrong, D. Morrow, M. Sabatine // *Circulation.* – 2006. - № 113. – P. 72–75.
96. Association of hypoadiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses/ N. Hashimoto, J. Kanda, T. Nakamura et al.// *Metabolism.* – 2006. - № 55. – P. 1653-1657.
97. Association of lipoprotein-associated phospholipase A₂ levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse

events at follow-up/ E.S. Brilakis, J.P. McConnell, R.J. Lennon et al. // *Eur Heart J.* – 2005. - № 26. – P. 137-144.

98. Association of the circulation adiponectin concentration with coronary in-stent restenosis in haemodialysis patients/ M. Nishimura, T. Hashimoto, H. Kobayashi et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. - № 21. – P. 1640–1647.

99. Baseline plasma adiponectin levels as a predictor of left ventricular systolic dysfunction in patients referred for coronary angiography/ E. Cavusoglu, V. Chopra, V. Battala et al. // *Am J Cardiol.* – 2008. № 101. – P. 1073-1078.

100. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: the chest pain evaluation by creatinekinase-MB, myoglobin, and troponin I study/ L.K. Newby et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103 - № 14. – P. 1832.

101. Bhayana, V. Biochemical Markers of Myocardial damage/ V. Bhayana, R. Henderson // *Clin Biochem.* – 1995. – Feb. 28 (1). – P. 1–29.

102. Borghi, C. et al. Effects of Zofenopril on ischemia following myocardial infarction: the SMILE study/ C. Borghi et al. // *AHA scientific sessions.* - 2003

103. Brian, M. Troponin assays for coronary syndrome diagnosis/ M. Brian // *CMAJ.* – 2002. – Vol. 166. № 1. – P. 13.

104. Cardiovascular biomarkers. Pathophysiology and Disease/ Management Edited by D.A Morrow. - Humana Press New Jersey, 2006. – 620p.

105. Castelli, W.P. Lipids, risk factors and ischemic heart disease/ W.P. Castelli // *Atherosclerosis.*- 1996. - 124(Suppl). – S. 1–9.

106. Chung, A.W. Reduced expression of vascular endothelial growth factor paralleled with the increased angiostatin expression resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in human type 2 diabetic arterial vasculature/ A.W. Chung, Y.N. Hsiang, L.A. Matzke // *Circulat Res.* – 2006. – Vol. 99. - № 2. – P. 140-148.

107. Clinical guide to angiogenesis/ N.P. Fam, S. Verma, M. Kurtyk et al. // *Circulation.* – 2003. - № 108. – P. 2613–2618.

108. Cook, N.R. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models beyond the ROC curve/ N.R. Cook // *Clin Chem.* – 2008. - № 54. – P. 17–23.

109. Cook, N.R. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction/ N.R. Cook // *Circulation*. – 2007. - № 115. – P. 928-935.
110. Effect of celcoxib on restenosis after coronary angioplasty with a Taxus stent (COREA-TAXUS trial): an open-label randomised controlled study/ B.K. Koo, Y.S. Kim, K.W. Park et al.// *Lancet*. – 2007. - № 370. – P. 567–574.
111. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): casecontrol study/ S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu et al. // *Lancet*. – 2004. - № 364 (9438). – P. 937–52.
112. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes/ F. Ottani, M. Galvani, F.A. Nicolini et al.// *Amer. Heart J.* – 2000. - № 140. – P. 917–927.
113. Fantuzzi, G. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection/ G. Fantuzzi, T. Mazzone // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. - № 27. – P. 996-1003.
114. French, J.K. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction/ J.K. French, H.D. White // *Heart*. – 2004. - № 90. – P. 99-106.
115. Gene therapy for cardiovascular disease/ K.L. Dishart, L.M. Work, L. Denby, A.H. Baker // *J Biomed Biotechnol.* – 2003. - № 2. – P. 138–148.
116. Gillard J.M. Bedside Cardiac markers: troponin I, CK-MB, and myoglobin at the point of care/ J.M. Gillard // *Resident Staff Physician*. – 2001. - № 47(14). – P. 33.
117. Goldstein, B.J. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin/ B.J. Goldstein, R.G. Scalia, X.L. Ma // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* – 2009. - № 6. – P. 27–35.
118. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. ESC Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary Atherosclerosis/ I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen et al. – 2007. - № 194(1). – P. 1-45.

119. Heart disease and stroke statistics – 2011 Update: A report from the American Heart Association/ V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones et al. // *Circulation*. – 2011. - № 123 – P. 18 – 209.
120. High-dose atorvastatin improves hypercholesterolemic coronary endothelial dysfunction without improving the angiogenic response/ M. Boodhwani, Y. Nakai, P. Voisine et al. // *Circulation*. – 2006. - № 114. - Suppl 1. – P. 1402-1408.
121. Ibanez, J.I. Use of troponin-I, CPKMB and myoglobin in the diagnosis of myocardial infarct and processes of muscular necrosis of non-cardiac origin/ J.I. Ibanez, R. Sobrado // *An Sist Sanit Navar*. – 2001. – Vol. 24. - № 1. – P. 15–23.
122. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS study)/ F. Versaci, A. Gaspredona, F. Tonai et al. // *Am. Coll. Cardiol*. – 2002. - № 40. - P. 1935–1942.
123. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome/ R. Sukhija, I. Fahdi, L. Garza et al. // *Am J Cardiol*. – 2007. - № 99. – P. 879–884.
124. It's time for a change to a troponin standard/ A.S. Jaffe, J. Ravkilde, R. Roberts et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. - № 11. – P. 1216–1220.
125. Libby, P. Coronary artery injury and biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization/ P. Libby // *A j Cardiol*. – 2000. - 86 Suppl. – P. 37–97.
126. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events/ P. Greenland, M. D. Knoll, J. Stamler et al. // *JAMA*. – 2003. - № 290. – P. 891-897.
127. Markers of myocardial damage and mortality in unstable coronary artery disease/ B. Lindahl, B. Toss, A. Siegbahn et al. // *New Engl J Med*. – 2000. - № 343. – P. 1137–1147.
128. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans/ A. Farb, D. Weber, A. Kolodgie et al. // *Circulation*. – 2002. - № 105. – P. 2974–2980.

129. Morrow, D.A. Cardiovascular biomarkers. Pathophysiology and Disease/ D.A. Morrow - Management Edited. Humana Press New Jersey, 2006. – 620p.
130. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction/J.S. Alpert, K. Thygesen, E. Antman, J.P. Bassand// J Am Coll Cardiol 2000; 36: 3 959–969.
131. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes/ D.A. Morrow, C.P. Cannon, R.L. Jessa et al. // Clin Chem. – 2007. – Vol. 53. - № 4 – P. 552–574.
132. Novel atherogenesis markers for identification of patients with a multivessel coronary artery disease/ R. Kręcki, J. Drożdż, P. Szcześniak et al. // Kardiologia Pol. – 2008. - № 66. – P. 1173–1180.
133. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes / T. Omland, A. Persson, L. Ng et al. // Circulation. – 2002. - № 106. – P. 2913.
134. Oltrona, L. Clinical significance of a single measurement of troponin-I and C-reactive protein at admission in 1773 consecutive patients with acute coronary syndromes/ L. Oltrona, F. Ottani, M. Galvani // Am Heart J. – 2004. – Vol. 148. № 3. – P. 405–415.
135. Packard, R.R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction/ R.R. Packard, P. Libby // Clin Chem.- 2008. - № 54. – P. 24-38.
136. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention/ J.A. Spertus, A.C. Salisbury, P.G. Jones et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. - № 25. – P. 3789-3794.
137. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease/ U.N. Khot, M.B. Khot, C.T. Bajzer et al. // JAMA. – 2003. - № 290. – P. 898–904.

138. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions/ C.J. Davidson, T.O. Kong et al. // JAMA. – 1998. - № 264. – P. 322–326.
139. Rader, D.J. Inflammatory markers of coronary risk/ D.J. Rader // New Engl J Med. – 2003. - № 343. – P. 1179-1182.
140. 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. - № 174. – P. 461–466.
141. Ridker, P.M. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score/ P.M. Ridker, J.E. Buring, N. Rifai // JAMA. – 2007. - № 297. – P. 611-619.
142. Risk of restenosis and health status outcomes for patients undergoing percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery/ J.A. Spertus, R. Nerella, R. Kettlekamp et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111. - №6. – P. 768-773.
143. Role of cardiac troponin T in the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention/ J.R. Kizer, M.R. Muttrej, W.H. Matthai et al. // Eur Hear U. – 2003. - № 24. P. 1314–1322.
144. Sasso, F.C. Increased vascular endothelial growth factor expression but impaired vascular endothelial growth factor receptor signaling in the myocardium of type 2 diabetic patients with chronic coronary heart disease/ F.C. Sasso, D. Torella, O. Carbonara // J Am Coll Cardiol. – 2005. - № 46. – P. 827-834, 835-837.
145. Schwartz R.S., Bayes-Genis A., Lesser J.R. Detecting vulnerable plaque using peripheral blood: inflammatory and cellular markers/ R.S. Schwartz, A. Bayes-Genis, J.R. Lesser // J Intrv Cardiol. – 2003. – Vol. 16. - № 3. – P. 231-242.
146. StatSoft, Inc., 2001 – Режим доступа: www.statsoft.com.
147. Tanasijevic, J.M. Non-invasive assessment of coronary artery patency after thrombolysis using serum myoglobin measurements/ J.M. Tanasijevic // Prilozi. – 2007. – Vol. 28. - № 1. – P. 5–11.

148. The Joint European Society of Cardiology//American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – A consensus document of the Joint European Society of Cardiology. American College of Cardiology Committee for the Rdefinition of Myocardial Infarction// Eur. Heart J. – 2000. - № 21. – P. 1502–1513.
149. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes/ J. De Lemos, D. Morrow, J. Bentley et al. // New Engl J Med. – 2001. - № 345. – P. 1014-1021.
150. The SYMPHONY and SYMPHONY Cardiac Markers SubstudyInvestigators. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention/ W.J. Cantor, L.K. Newby, R.H. Christenson et al. // J Am Coll Cardiol. – 2002. - № 39. – P. 1738–1744.
151. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischemia during percutaneous coronary angioplasty/ L. Polonski, I. Dec, R. Wojnar, K. Wilczek // Curr Med Res Opin. – 2002. - № 18. – P. 389–396.
152. Troponin T, troponin I and creatine kinase-MB mass after elective coronary stenting/ L.La Vecchia, F. Bedogni, G. Finocchi et al. // Coron Artery Dis. – 1996. – Vol. 7. - № 7. – P. 535-540.
153. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients/ J. Trape, C. Morales, R. Molina et al. // Scand J Clin Lab Invest. – 2006. – Vol. 66. - № 3. – P. 261-267.
154. Voisine, P. Inhibition of the cardiac angiogenic response to exogenous vascular endothelial growth factor/ P. Voisine, C. Bianchi, M. Ruel // Surgery. – 2004. – Vol. 136. - № 2. – P. 407-415.
155. Wang, T.J. New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful/ T.J. Wang // Eur Heart J. – 2008. - № 29. – P. 441-444.
156. Williams, D.O. A twist in our understanding of enzyme eievation after coronary intervention/ D.O. Williams // J Am Coll Cardiol. – 2003. - № 42. – P. 1906-1908.