

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**СЛАТОВА ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА  
(КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

**14.01.05 - Кардиология**

**14.03.02 – Патологическая анатомия**

**Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

**Научные руководители:**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Щукин Юрий Владимирович**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Федорина Татьяна Александровна**

**Самара, 2017**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1. Значение эндогенного воспаления, эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса в патогенезе острого инфаркта миокарда .....	11
1.2. Морфогенез нестабильной атеросклеротической бляшки.....	17
1.3. Клиническое значение сочетанного атеросклероза коронарных и сонных артерий у пациентов с инфарктом миокарда.....	26
1.4. Прогностическое значение клинико-лабораторных показателей у пациентов с острым инфарктом миокарда .....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Объект и дизайн исследования .....	35
2.2. Клиническая характеристика пациентов .....	39
2.3. Методы исследования.....	43
2.3.1. Общелабораторные и инструментальные методы исследования .....	43
2.3.2. Специальные биохимические методы исследования .....	44
2.4 Объект и методы морфологического исследования.....	46
2.5 Статистические методы обработки результатов.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1 Оценка распространенности и клинической значимости атеросклероза брахиоцефальных артерий у пациентов с инфарктом миокарда .....	53
3.2 Оценка годовичного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда .....	59
3.3 Динамика лабораторных показателей выделенных групп пациентов.....	65
3.4 Анализ содержания изучаемых маркеров в зависимости от тактики лечения .	74
3.5 Прогностическая значимость маркеров субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда.....	79
3.6 Возможность прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда при использовании математической модели, построенной на основе логистического регрессионного анализа .....	83

ГЛАВА 4. МОРФОГЕНЕЗ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА .....	91
4.1. Макроскопическая характеристика атеросклеротического поражения у пациентов с инфарктом миокарда .....	91
4.2 Микроскопическая характеристика атеросклеротических бляшек в коронарных артериях .....	96
4.3 Микроскопическая характеристика некоронарных атеросклеротических бляшек .....	105
4.4 Морфометрическая характеристика и иммуногистохимическое исследование атеросклеротических бляшек при инфаркте миокарда .....	112
4.5 Анализ взаимосвязи факторов нестабильности атеросклеротических бляшек .....	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	127
ВЫВОДЫ .....	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире среди причин смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2012 году в мире они были причиной смерти более 17,5 млн. человек, что составило 247,5 случаев на 100 тыс. населения. При этом доля ишемической болезни сердца составила 42% в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а доля инсультов – 38%. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2030 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний может достигнуть 269 случаев на 100 000 населения [133].

Согласно материалам Коллегии Минздрава России «Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2014 году и задачах на 2015 год» в 2014 году сердечно-сосудистые заболевания находились на втором месте по общей заболеваемости среди населения Российской Федерации с удельным весом 14,5%, а среди причин смерти за 2014 года занимали первое место и составили 49,9%, снизив этот показатель на 6,6 % по сравнению с 2013 годом [11]. Проведение эпидемиологических исследований атеросклероза по аутопсийному материалу также выявило ускоренное развитие атеросклероза в городских популяциях [16].

Наиболее опасным из острых проявлений ишемической болезни сердца является инфаркт миокарда, развитие которого в большинстве случаев связано с наличием нестабильной атеросклеротической бляшки в коронарных артериях [26, 155, 214]. Процесс формирования нестабильной бляшки зависит от системных и локальных факторов, к которым относят местные условия гемодинамики, активность процессов эндогенного воспаления и деструкции бляшки [3, 69, 139].

Атеросклероз нескольких артериальных бассейнов у пациентов с инфарктом миокарда связан с более тяжёлым поражением коронарного русла, наличием множества факторов риска и является независимым предвестником развития атеротромботических осложнений [31, 66]. В то же время, общепринятой точки зрения на развитие системной нестабильности атеросклероза у пациентов с

инфарктом миокарда не сформировалось, поэтому изучение морфологических характеристик атеросклеротических поражений некоронарной локализации при инфаркте миокарда является перспективным направлением [24, 173].

Точное и своевременное прогнозирование осложнений у лиц, перенесших инфаркт миокарда, позволит снизить частоту повторных госпитализаций, эффективно распределять ресурсы среди групп риска, заблаговременно выявлять предикторы развития неблагоприятных исходов. Поэтому определение биохимических и морфологических маркеров, характеризующих системную нестабильность атеросклеротических бляшек, имеет большое практическое значение для прогнозирования развития осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проблема прогнозирования осложнений у пациентов с инфарктом миокарда вследствие большой практической значимости хорошо освещена как в зарубежной, так и в российской литературе [22, 31, 146]. Работы по сопоставлению клинико-лабораторных показателей и морфологических характеристик атеросклеротических бляшек у пациентов с инфарктом миокарда затрагивают разнообразные узкие группы пациентов [60, 100]. Несмотря на это, отсутствуют однозначные интерпретации взаимоотношения локальных и системных факторов нестабильности атеросклеротических бляшек у пациентов с инфарктом миокарда [24, 155]. Также неоднозначно освещено в литературе значение для долгосрочного прогноза таких биохимических маркеров атерогенеза и ремоделирования миокарда, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста или стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, у пациентов с инфарктом миокарда [4, 152, 189].

### **Цель исследования**

Повысить эффективность прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда на основании комплексного анализа клинических, лабораторных и морфологических факторов эндогенного воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда.

### **Задачи исследования**

1. Оценить распространенность атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов с инфарктом миокарда и его влияние на развитие осложнений.

2. Изучить внутригоспитальную динамику процессов субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от тактики лечения и наличия внутригоспитальных осложнений.

3. Определить морфологические особенности атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и значение процессов воспаления и неоангиогенеза в формировании нестабильных атеросклеротических бляшек коронарных и сонных артерий при инфаркте миокарда.

4. Установить прогностическую значимость процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда у больных с инфарктом миокарда при определении риска отдалённых кардиоваскулярных осложнений.

5. Разработать математическую модель прогнозирования неблагоприятного течения атеросклероза у больных, перенесших инфаркт миокарда, с учётом мультимаркерного подхода в оценке процессов воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда.

### **Научная новизна**

Показано прогностическое значение наличия нестабильных атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий для развития отдалённых осложнений инфаркта миокарда. Установлено наличие достоверной положительной связи между концентрацией маркера миокардиального стресса и фиброза миокарда ST2 на 10 сутки госпитализации и баллами годовичного прогноза по шкале GRACE 2.0.

На основании данных морфологического исследования аутопсийного материала пациентов, умерших от инфаркта миокарда, выявлены сильные корреляционные связи развития нестабильных атеросклеротических бляшек

коронарных и сонных артерий с деструкцией коллагенового каркаса покрышки и воспалением.

Путём математического моделирования установлено значение неоангиогенеза в формировании нестабильных каротидных бляшек, что доказывает значение высоких концентраций фактора роста эндотелия сосудов для развития сердечно-сосудистых осложнений.

Разработана и предложена математическая модель прогнозирования неблагоприятных событий в течение года после инфаркта миокарда, с учётом наличия в брахиоцефальных артериях атеросклеротических бляшек с ультразвуковыми признаками нестабильности или стеноза в сочетании с клиническими показателями, маркерами фиброза миокарда и неоангиогенеза (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016613771 от 06.04.2016). Показано увеличение чувствительности шкалы GRACE 2.0 с применением дополнительной стратификации по разработанной модели при определении годового прогноза пациентов с инфарктом миокарда.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Научно-практическая значимость работы заключается в улучшении прогнозирования риска неблагоприятных отдалённых исходов у пациентов с инфарктом миокарда с учётом клинико-лабораторных показателей мультифокальной ранимости атеросклеротических бляшек. Предложенный алгоритм прогнозирования и разработанная компьютерная программа позволяют на этапе стационарного лечения пациента с инфарктом миокарда определить дополнительные индивидуальные риски годовых неблагоприятных исходов.

Установленные морфологические и морфометрические характеристики нестабильных коронарных и каротидных атеросклеротических бляшек в коронарных и сонных артериях позволяют повысить объективность гистологических заключений при оценке тяжести и распространённости атеросклеротического процесса при аутопсиях.

Полученные в результате исследования данные и практические рекомендации могут быть использованы для обучения студентов медицинских

ВУЗов. Компьютерная программа для определения риска может применяться в отделениях кардиологического и терапевтического профилей с целью улучшения плана обследования пациентов с инфарктом миокарда.

### **Методология и методы исследования**

Теоретической основой работы являются научные труды российских и зарубежных авторов в области изучения теоретических и прикладных вопросов атерогенеза, лечения и определения прогноза у пациентов с инфарктом миокарда, на основании анализа и обобщения которых были сформулированы цель и задачи исследования. Методологическую основу работы составляют подходы доказательной медицины, в соответствии с которыми спланирован дизайн проспективного когортного исследования продолжительностью 1 год. При проведении исследования и обработке материала были использованы общенаучные методы (метод анализа и синтеза, дедукции, наблюдения, сравнения, формализации) и специальные методы (физикальные, инструментальные и лабораторные методы исследования, статистические методы в медицине).

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

1. Наличие атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях, обладающих ультразвуковыми признаками нестабильности или суживающими просвет сосудов от 50% и более, у пациентов с инфарктом миокарда является фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после инфаркта миокарда.

2. Выполнение первичного чрезкожного коронарного вмешательства у пациентов с инфарктом миокарда сопровождается повышением активности субклинического воспаления после реперфузии с последующим стиханием к 10 суткам, в то время как консервативная тактика приводит к усилению эндогенного воспаления к 10 суткам. Динамика сосудистого эндотелиального фактора роста и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, независимо от тактики лечения, демонстрирует связь с временными периодами инфаркта миокарда.



3. Развитие нестабильных атеросклеротических бляшек некоронарной локализации при инфаркте миокарда связано с усилением воспалительно-деструктивных процессов в фиброзной покрышке и липидном ядре, а также усилением неоангиогенеза.

4. С развитием осложнений в течение года после инфаркта миокарда связаны возраст, развитие острой сердечной недостаточности III и IV классов по Killip при поступлении, консервативная тактика лечения, наличие в брахиоцефальных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек или стеноза от 50% и более по данным ультразвукового исследования, повышения концентраций сосудистого эндотелиального фактора роста и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2. Включение данных показателей в прогностическую модель увеличивает диагностическую ценность шкалы GRACE 2.0 при определении годовичного прогноза.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на международных конгрессах «Acute Cardiac Care» (Мадрид, 2013), «Acute Cardiovascular Care» (Женева, 2014), «Anitschkow Days. Symposium of the International Atherosclerosis Society» (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийских конференциях «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012, 2015, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Патологическая анатомия, патофизиология и клиника неотложных состояний» (Уфа, 2014), Всероссийских научно-практических конференциях «Молодые учёные – медицине» (Самара, 2013, 2014, 2015), XXIV Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2017), V Съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2017).

Результаты диссертационного исследования используются в лечебно-профилактической работе Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, в диагностической работе патологоанатомических отделений Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и ГБУЗ СГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, включены в курс лекций кафедр пропедевтической терапии и общей и клинической

патологии: патологическая анатомия, патологическая физиология ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

### **Личный вклад автора.**

Автором сформулирована тема исследования, разработан дизайн и структура работы, сформированы группы пациентов, проведён сбор первичного материала для клинического и морфологического исследования, осуществлено наблюдение за включёнными в исследование пациентами в течение года после инфаркта миокарда, проведён статистический анализ полученных данных. На основании полученных данных автором проведено построение математической модели, согласно которой в соавторстве разработана программа для ЭВМ. Главы диссертации написаны автором лично.

### **Публикации**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 18 научных работ, из них – 3 в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ. Получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2016613771 «Программа прогнозирования сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом» от 06.04.2016.

### **Соответствие заявленным специальностям**

Диссертационная работа соответствует паспортам научных специальностей 14.01.05 «Кардиология» и 14.03.02 «Патологическая анатомия» и выполнена согласно плану открытых НИОКР в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (номер государственной регистрации: 01201462332).

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Библиографический указатель включает 219 источников, из них 83 отечественных и 136 зарубежных. Работа содержит 40 таблиц и 42 рисунка.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Значение эндогенного воспаления, эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса в патогенезе острого инфаркта миокарда

Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) в современном его понимании был введён в работах V. Fuster и соавторами в 80-90-х годах XX века для обозначения острой манифестации ишемической болезни сердца: острого инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии (НС), внезапной ишемической смерти [129, 208].

В настоящее время ОКС, согласно определению Российского кардиологического общества, представляет собой понятие, означающее любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющее подозревать острый ИМ или НС [46, 47]. В основе развития ИМ лежит острая полная или частичная окклюзия коронарной артерии, что, соответственно, приводит к развитию ИМ с подъёмом ST на электрокардиограмме (ЭКГ) или ИМ без подъёма ST.

Проведение механической реперфузии с выполнением чревокожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при всех формах ИМ и фармакологической реперфузии при проведении тромболитической терапии (ТЛТ) при ИМ с подъёмом ST имеет критическое значение для восстановления жизнеспособности миокарда и уменьшения зоны некроза [84, 122].

Биохимические маркеры, определяемые в крови у пациентов с ИМ, отражают такие патологические процессы, как ишемия, некроз, воспаление, процессы дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ), окислительный стресс, активацию тромбоцитов и позволяют оценивать тяжесть процесса, а также прогнозировать течение заболевания и осуществлять коррекцию терапии.

Воспаление является одним из важных звеньев патогенеза ИМ [146, 202]. Привлечение иммунных клеток в сосудистую стенку, стимулированное окисленными липопротеинами низкой плотности (окЛПНП), при атерогенезе приводит к активации синтеза хемокинов, цитокинов и молекул адгезии

макрофагами, гладкими мышечными клетками (ГМК) и эндотелием. В АБ секретруется большой спектр про- и противовоспалительных медиаторов. Провоспалительную роль играют молекулы адгезии лейкоцитов (Р- и Е-селектины), молекулы межклеточной адгезии и адгезии сосудистых клеток, хемокины – белок хемоаттракции моноцитов (MCP-1 или CCL2), интерлейкин-8 (ИЛ-8), цитокины – интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ),  $\gamma$ -интерферон, а также С-реактивный белок (СРБ). При развитии ОКС обнаруживается подавление активности противовоспалительных цитокинов на фоне усиления продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, секретируемых клетками в очаге воспаления [21].

В экспериментальных моделях ИМ у животных было показано, что максимальная активация иммунной системы происходит на 3 сутки после развития ИМ [37]. При развитии ИМ миграция лейкоцитов в очаг ишемии развивается под влиянием триггеров, выделяемых ишемизированными кардиомиоцитами, и молекул адгезии, активируемых эндотелиальными клетками, а нейтрофилы, помимо осуществления фагоцитоза некротизированных тканей, также синтезируют медиаторы воспаления, которые могут усугублять повреждения кардиомиоцитов [201].

Одним из индикаторов воспалительных процессов, связанных с прогрессией атеросклеротических бляшек, служит СРБ, который является белком острой фазы воспаления и относится к бета-глобулинам. СРБ может связываться с модифицированными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), увеличивать активность лимфоцитов и синтез цитокинов и хемокинов, в частности CCL2 (MCP-1), в очаге воспаления, вызывать экспрессию молекул клеточной адгезии на эндотелиальных клетках, а также способствовать образованию свободных радикалов макрофагами [111].

Повышение содержания высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в крови у здоровых лиц увеличивает сердечно-сосудистый риск, а высокий уровень вчСРБ в сочетании с одним или несколькими факторами риска атеросклероза связан с ростом риска развития сердечно-сосудистых осложнений,

в том числе ишемического инсульта [10, 188]. Плазменная концентрация вчСРБ более 10 мг/л является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКС и ассоциирована с развитием фатального и нефатального ИМ [158].

Одной из сложностей в использовании СРБ для оценки распространённости атеросклероза является его низкая специфичность: повышение уровня СРБ может наблюдаться при других заболеваниях, сопровождающихся воспалением (гепатиты, васкулиты, сепсис и т.д.) [177]. Поэтому поиск новых биомаркеров, усиливающих в комбинации с СРБ специфичность теста, остаётся актуальной задачей.

К цитокинам, стимулирующим пролиферацию Т-лимфоцитов, эндотелиальных клеток и макрофагов в очаге воспаления, относят ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, содержание которых повышается у пациентов с ИМ [202]. Данные интерлейкины участвуют в регуляции апоптоза, пролиферации и воспаления и являются факторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [163]. Средняя концентрация ИЛ-1 $\beta$  у здоровых лиц колеблется в диапазоне 0-11,0 пг/мл, а концентрация ИЛ-6 не превышает 14 нг/мл. Максимальной концентрации ИЛ-6 достигает на 5 день острого ИМ и нормализуется к концу 3 недели [19].

В число провоспалительных цитокинов входит ФНО- $\alpha$ , который вырабатывается макрофагами, лимфоцитами и эндотелиальными клетками и усиливает синтез эндотелием провоспалительных цитокинов, экспрессию молекул адгезии, обладает прокоагулянтной активностью [112]. У пациентов с ОКС выявлена положительная корреляция плазменного уровня ФНО- $\alpha$  с экспрессией Toll-подобного рецептора 4 на моноцитах, что указывает на его значение в прогрессировании атеросклероза, кроме того, имеются данные о возможности ФНО- $\alpha$  индуцировать апоптоз кардиомиоцитов [117]. У пациентов с ОКС или со стабильной стенокардией, включённых в исследование ATHEROREMO-IVUS, высокие уровни ФНО- $\alpha$  были связаны с распространённым атеросклеротическим поражением симптом-несвязанных артерий [103].

В прогрессии атеросклеротических поражений большую роль играет эндотелиальная дисфункция, усиливающая проникновение ЛПНП в интиму. Она

характеризуется снижением синтеза оксида азота, развитием вазоконстрикции, повышением склонности к тромбообразованию в просвете сосуда, облегчением миграции моноцитов в интиму, активацией воспаления, пролиферации ГМК, локального синтеза металлопротеиназ и усилением неоангиогенеза [132]. Изучение биомаркеров эндотелиальной дисфункции имеет важное практическое значение и позволяет выявлять дополнительные факторы риска неблагоприятного течения ИМ.

Одним из маркеров эндотелиальной дисфункции является эндотелин-1 (ЭТ-1). Он обладает вазоконстрикторной активностью и действует как митогенный фактор на ГМК, фибробласты и кардиомиоциты. Стимуляторами для синтеза ЭТ-1 являются окЛПНП, гипергликемия, тромбин, катехоламины, гипоксия, ангиотензин II, механическое напряжение сдвига, действующее на эндотелий. Имеются данные о связи уровня ЭТ-1 с неблагоприятными исходами ОКС – развитием кардиогенного шока, сердечной недостаточности или желудочковых аритмий и смертью [67].

Большое значение в процессах регуляции функции эндотелия и неоангиогенеза в физиологических и патологических условиях играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [4]. Синтез VEGF происходит под влиянием ряда факторов роста и ИЛ-1, а также зависит от степени гипоксии и кислотности.

У пациентов с ОКС и ИМ наблюдается повышение уровня VEGF за первые 24 часа, причем получены данные о зависимости концентрации VEGF от степени некроза миокарда и поражения инфаркт-связанных артерий (ИСА) [106, 153]. При проведении первичного ЧКВ концентрация VEGF достигает максимума к 7 дню острого ИМ, что может отражать компенсаторные процессы в ишемизированном миокарде, которые приводят к улучшению кровоснабжения и уменьшению ремоделирования миокарда после острого ИМ [194].

В то же время роль VEGF в прогрессии атеросклероза неоднозначна: помимо репаративного эффекта ангиогенеза, новообразованные сосуды могут являться источником геморрагий в толщу АБ, что приводит к развитию их нестабильности и повышает риск развития острых атеротромбозов [149].

При развитии и прогрессии атеросклеротического очага миграция циркулирующих моноцитов в интиму происходит под действием хемоаттрактантов, к которым относятся модифицированные липопротеиды и вырабатываемые клеточным окружением хемокины [131]. Мощным хемоаттрактантом для моноцитов и Т-лимфоцитов является MCP-1 (CCL2), который относится к классу CC-хемокинов и продуцируется в очаге воспаления мононуклеарными клетками, Т-лимфоцитами, клетками эндотелия и фибробластами [101]. Синтез MCP-1 индуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , -4, -6, ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферон). Вклад в прогрессию атеросклероза MCP-1 заключается и в стимулировании синтеза ГМК с последующим синтезом ими провоспалительных цитокинов, кроме того миграция моноцитарных клеток, стимулированная MCP-1, может иметь значение в развитии рестенозов стентов [76]. Учитывая множественную роль в патогенезе атеросклероза, MCP-1 представляется интересным биомаркером для изучения системной нестабильности атеросклероза.

При измерении уровня MCP-1 у 2270 пациентов с ОКС, включённых в исследование OPUS-TIMI 16, было выявлено, что медиана (25-, 75-квартили) уровня хемокина составила 178 (128, 238) пг/мл и была выше, чем показатель у здоровых добровольцев - 157 (124, 196) пг/мл [90]. Повышение содержания MCP-1 было связано с пожилым возрастом, женским полом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, предшествующим заболеванием коронарных артерий и почечной недостаточностью, но не зависело от курения, индекса массы тела, фракция выброса, тропонина I, СРБ [90].

Ишемическое поражение миокарда, возникающее при ИМ, отражается в повышении маркеров некроза миокарда. Наиболее предпочтительными маркерами признаны тропонины Т и I из-за их высокой чувствительности и специфичности: уровень тропонинов I, определённый в первые 72 часа от развития симптомов и после восстановления перфузии, показал себя надежным предиктором размера зоны некроза миокарда, а уровень тропонина Т, определяемый в тот же временной промежуток, обнаружил корреляции с

размером ИМ вне зависимости от способа восстановления кровотока [13, 212]. Однако повышение уровня тропонинов не является специфическим для атеротромботических повреждений, а отражает любые повреждения миокарда, в том числе при сепсисе, тромбоэмболии лёгочной артерии, острых перикардитах и сердечной недостаточности. МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК МВ) обладает меньшей специфичностью, но может определять наличие острого повреждения миокарда и размер зоны некроза.

При развитии ИМ на сердечную мышцу воздействуют не только ишемическое повреждение, но и увеличение гемодинамической нагрузки на неишемизированные участки, что вносит вклад в развитие сердечной недостаточности у таких пациентов. К маркерам фиброза и биомеханического напряжения, наряду с мозговым натрийуретическим пептидом (BNP), N-концевым фрагментом его предшественника (NTproBNP), галектином-3, у пациентов с ОКС относят стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (ST2). Он представляет собой рецептор 4 ИЛ-1 и служит рецептором для ИЛ-33, который относят к числу антиатерогенных цитокинов [159]. ST2 существует в виде двух изоформ – растворимой sST2 и связанной с мембраной ST2L [218]. Через взаимодействие с рецептором ST2 ИЛ-33 уменьшает апоптоз тучных клеток и кардиомиоцитов в ишемизированных тканях, подавляя активность каспазы-3, что приводит к снижению объёма фиброза при экспериментальном ИМ, а также снижает образование пенстых клеток [118, 142, 148]. Действие sST2 заключается в связывании с ИЛ-33 и блокировании его взаимодействия с ST2L, что уменьшает защитное действия ИЛ-33 и запускает каскад, приводящий к фиброзу и ремоделированию сердца, а также к активации Т-хелперов-2 и синтезируемых ими цитокинов [152]. Значительное увеличение содержания ST2 было найдено в ранние сроки после ОКС с подъёмом ST, при стабильной и декомпенсированной хронической сердечной недостаточности (ХСН) [189].

Хотя уровень циркулирующих цитокинов не обязательно отражает их действительную активность, различные воспалительные плазменные маркеры могут выступать как предсказатели будущего кардиоваскулярного риска.



Применение мультимаркерного анализа для оценки прогрессии атеросклероза может помочь скорректировать лечение в соответствии с основными патофизиологическими механизмами [40, 174].

## **1.2. Морфогенез нестабильной атеросклеротической бляшки**

Морфологической основой развития ОКС и ИМ является разрушение нестабильной АБ в коронарных артериях [26]. Понятие «нестабильная» или «ранимая» бляшка употребляется для обозначения склонных к тромбозу и имеющих высокий риск быстрой прогрессии бляшек. Термин «ранимая бляшка» предложил J.E. Muller и соавт. и W.C. Little [156, 161]. В дальнейшем P. Libby определил морфологию «ранимой бляшки» как повреждение, включающее в себя богатое липидами ядро в выступающей в просвет сосуда бляшке и имеющее тонкую рыхлую фиброзную покрывку [155].

В основе неоднородности АБ лежат различные пропорции её компонентов – внеклеточного матрикса (коллаген, протеогликаны, фибронектин и эластические волокна, кристаллы холестерина, его эфиров и фосфолипидов), клеточного компонента (макрофаги, Т-лимфоциты, ГМК) и тромботического материала (тромбоциты и отложение фибрина) [93, 160].

Необходимость выделения морфологических критериев нестабильной АБ обусловлена недостаточностью макроскопических признаков, таких, как степень стеноза артерии или наличие кровоизлияний или тромбозов в области АБ, для оценки склонности АБ к разрушению. Так, в литературе имеются противоречивые сведения относительно связи степени стеноза и последующих острых коронарных событий, подтверждённые как прижизненными, так и аутопсийными исследованиями [7, 210].

Нарушение целостности фиброзной покрывки также не всегда связано развитием симптомов ОКС, что доказывает обнаружение бессимптомных разрывов АБ. Так, при патологоанатомических исследованиях пациентов без предшествующего сердечно-сосудистого анамнеза, умерших от некардиальных

причин, разрыв АБ в коронарных артериях наблюдался в 8-11% случаев, а у пациентов, имеющих факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС) – в 16-31% случаев [108, 126].

К путям формирования нестабильной АБ относят воспалительные реакции, эндотелиальную дисфункцию, разрывы покрышки, кровоизлияния в АБ, тромбозы [171].

Значение толщины покрышки для развития нестабильной АБ отражено в работах А.Р. Burke и соавт., которые при аутопсийном исследовании АБ коронарных артерий выделили тип нестабильных бляшек в виде фиброатером с тонкой покрышкой (ФАТП) и установили, что такие бляшки в 95% случаев имели среднюю толщину покрышки менее 65 мкм с инфильтрацией макрофагами более 25 в поле зрения 0,3 мм диаметром [203]. В дальнейшем было определено, что истончение фиброзной покрышки АБ в коронарных артериях менее 55 мкм является наиболее информативным показателем для определения склонности к разрыву [140].

Фиброзная покрышка АБ также рассматривается как противодействующая механическому напряжению протекающей крови структура. Её устойчивость определяется количеством коллагена, пространственной ориентацией волокон, составом протеогликанов межклеточного матрикса, а её истончение зависит от гибели клеток, синтезирующих коллаген, и распада коллагена, происходящего под влиянием  $\gamma$ -интерферона, металлопротеиназ, катепсинов S и K, секретируемых макрофагами [24, 116, 211]. Биомеханические модели, сравнивающие прочность фиброзной покрышки и действующие на неё локальные силы, показали, что в местах разрыва покрышка имеет наибольшее воздействие локальных деформирующих сил, а отношение радиуса просвета сосуда к толщине покрышки может различить бляшки с низкой и с высокой деформацией [87, 219].

В то же время нельзя однозначно признать толщину покрышки критерием, достаточным для выявления нестабильных АБ. При двухмерном и трёхмерном моделировании АБ были получены сведения о значении для развития

нестабильности не только толщины фиброзной покрышки, но и размеров липидного ядра и характеристик ремоделирования артерии [96, 102].

О.П. Шевченко и А.О. Шевченко выделяют два основных типа разрушения покрышки: эрозии и разрыв покрышки с нарушением целостности АБ [78].

Эрозии покрышки, включающие повреждение поверхностных слоёв интимы с десквамацией эндотелия, встречаются от 25 до 40% из всех случаев коронарного тромбоза [78, 86, 154, 160]. Повреждению этого типа предшествует снижение пролиферативной активности эндотелия и появление его морфологической гетерогенности и микроочагов деструкции эндотелиальных клеток [68]. По данным R. Virmani и соавт. нарушения целостности интимы в области очагов пластинчатого кальциноза возникают в 2-7% случаев и локализованы в коронарных артериях в местах с максимальной деформацией сдвига, а в сонных артериях их частота возрастает из-за частого возникновения кровоизлияний в АБ [170].

Разрыв второго типа наиболее часто происходит в области «перешейка», то есть места контакта липидного ядра со здоровыми тканями сосудистой стенки, которое подвергается наибольшему механическому воздействию и имеет большое количество макрофагов [24].

Разрушение фиброзной покрышки сопровождается различным числом просветных тромбов и/или кровоизлияниями в некротическое ядро, что является причиной роста повреждений. Образованию тромба на поверхности АБ способствуют как системные, так и локальные факторы. К первым относят реологические свойства крови, активацию системных прокоагулянтов, вследствие чего, по мнению V. Fuster, атеротромбоз может восприниматься как системный патологический, связанный с интимой артерий крупного и среднего калибра [93]. Ко вторым – наличие тромбогенного субстрата в структуре бляшки в виде липидного ядра, богатого производимым макрофагами тканевым фактором, и экстрацеллюлярного матрикса, содержащего коллаген и протеогликаны [92].

Другим определяющим критерием нестабильной АБ являются размеры липидного ядра, рост которого связан с увеличением количества мигрировавших

в интиму макрофагов, а также с увеличенным захватом окЛПНП эндотелиальными клетками. [86]. Площадь липидного ядра более 40% от площади сечения бляшки повышает вероятность разрыва и образования поверхностного тромба [93].

Морфологические данные находят подтверждение с помощью прижизненных методов визуализации. У пациентов с ОКС, включённых в исследование Integrated Biomarkers and Imaging Study-2 (IBIS-2), число АБ с массивным липидным ядром в коронарных артериях было больше, чем у пациентов со стабильной стенокардией [104].

Процесс формирования нестабильной АБ тесно связан с развитием воспалительных реакций по типу иммунного воспаления в стенке сосуда [14, 217]. Воспалительная реакция в интиме уже на ранних стадиях атерогенеза характеризуется инфильтрацией В- и Т-лимфоцитами, тучными клетками, макрофагами [15, 114]. При ИМ количество тучных клеток возрастает и увеличивается их доля в состоянии дегрануляции [15, 27].

Согласно П.В. Чумаченко и соавт. инфильтраты из Т-клеток и макрофагов, обнаруженные в местах повреждения эндотелиального слоя с отсутствием 1-5 клеток в эндотелиальном пласте можно рассматривать как начальную стадию развития нестабильной АБ [2]. При дальнейшем развитии нестабильной АБ отмечено превалирование инфильтрации мононуклеарами крови покрышки, краевых участков АБ и в местах скопления вновь образованных сосудов [2, 43].

Относительно происхождения макрофагов при формировании АБ имеются различные мнения. Согласно ряду работ обновление популяции макрофагов в зоне атеросклеротических повреждений происходит за счёт циркулирующих моноцитов, инфильтрирующих интиму с последующей их трансформацией [125]. Однако, по другим данным, накопление пенистых клеток внутри атеросклеротических повреждений является результатом преимущественно пролиферации макрофагов внутри интимы [157, 169].

Воспалительные изменения сосудистой стенки сочетаются с развитой васкуляризацией. Неангиогенез в АБ обеспечивается пролиферацией и

дифференциацией прогениторных эндотелиальных клеток с последующей их миграцией в толщу атеромы и стимулируется факторами роста. За счёт разрывов тонкостенных сосудов появляются интрамуральные гематомы, что ведёт к увеличению размера АБ и способствует её нестабильности [150]. Кроме того, увеличение притока лейкоцитов в область бляшки и повышение продукции компонентов межклеточного матрикса ГМК в условиях улучшенной трофики стимулирует процесс атерогенеза, рост и разрушение АБ [24].

Роль кальциноза в формировании нестабильной АБ неоднозначна. Значение процесса для разрушения покрышки АБ показано в работах А.Р. Burke и соавт., где была выявлена сопоставимость областей разрывов покрышки и кальциноза, а также формирование очагов диффузного кальциноза в местах предшествующих разрывов как проявление процессов репарации [109].

Однако данные о значении кальциноза в репарации АБ или в её разрушении находят только частичные подтверждения в прижизненных исследованиях. В исследованиях Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) и Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research (EISNER) было показано, что распространённый кальциноз коронарных артерий у бессимптомных пациентов увеличивает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в дополнение шкале SCORE [136, 143].

Таким образом, можно выделить следующие характеристики нестабильных АБ в коронарных артериях: наличие атероматозного ядра более 40% объёма АБ, тонкая фиброзная покрышка менее 65 мкм или её истончение, повышение содержания липидов в «перешейке» бляшки, небольшая высота или степень сужения (до 50%) просвета коронарной артерии, активный воспалительный процесс и повышенное содержание макрофагов, уменьшение содержания коллагеновых волокон и миофибробластов [28].

Стадии развития АБ отражены в различных классификациях атеросклеротических поражений. Согласно рекомендациям American Heart Association (АНА), выделяют 8 типов последовательного развития АБ, краткая характеристика которых представлена в таблице 1 [200].

Таблица 1 – Классификация атеросклеротических поражений, предложенная American Heart Association (по Stary H.C.)

Тип	Характеристика
I	Утолщение интимы, в основном состоящее из ГМК.
II	К утолщению интимы присоединяются макрофаги и пенистые клетки.
III	Между ГМК, лежащими в основе патологического утолщения интимы, присутствуют внеклеточные липиды. Медиа и адвентиция интактны.
IV	Атерома. В интимае накапливается богатое липидами содержимое - липидное или некротическое ядро, если имеются погибшие клетки, высвобождающие свободные эфиры холестерина. Покрышка, отделяющая ядро от просвета, богата протеогликанами. Не содержит увеличенного количества ГМК или коллагена.
V	Фиброатерома. Увеличение толщины комплекса интима-медиа за счёт увеличения синтеза коллагена и ГМК. В интимае могут обнаруживаться организованные тромбы. Расположение структур меди и адвентиции часто нарушено.
VI	Атеросклеротические бляшки с наличием кровоизлияния внутри бляшки или дефектом поверхности.
VII	Кальцинированные бляшки. Интима волокнистая с большой площадью обызвествления.
VIII	Фиброзные бляшки. Не содержат липидного ядра, имеют большое количество фиброзной ткани.

В отечественной практике распространение получила классификация стадий атерогенеза, предложенная Г.Г. Автандиловым (таблица 2) [1].

Указанные классификации, хотя и описывают наличие или отсутствие осложнений в АБ и её значимость для гемодинамики, не отражают потенциала превращения АБ в нестабильную.

Таблица 2 – Классификация атеросклеротических поражений сосудов

<p><i>Стадия атеросклеротического процесса:</i></p> <p>I. липоидные пятна и полосы;</p> <p>II. липоидные пятна и фиброзные бляшки;</p> <p>III. липоидные пятна, фиброзные бляшки и осложненные поражения (изъязвления, кровоизлияния, тромбы);</p> <p>IV. липоидные пятна, фиброзные бляшки, осложненные поражения и обызвествления.</p>	<p><i>Степень атеросклеротического поражения:</i></p> <p>а) умеренно выраженная:</p> <p>1. поражение менее 1/16 площади интимы сосуда (до 6,25%);</p> <p>2. поражение менее 1/8 площади интимы сосуда (до 12,5%);</p> <p>3. поражение менее 1/4 площади интимы сосуда (до 25%);</p> <p>б) выраженная:</p> <p>4. поражение менее 1/2 интимы сосуда (до 50%);</p> <p>в) резко выраженная:</p> <p>5. поражение более 1/2 интимы сосуда.</p>
<p><i>Степень сужения просвета сосуда:</i></p> <p>1. Лёгкая (менее 1/2 просвета);</p> <p>2. Тяжёлая (более 1/2 просвета)</p>	<p><i>Характеристика осложнений</i></p>

Предложенная Г.Г. Автандиловым в работе 1990 года математическая модель атеросклероза показала, что патологический процесс быстро прогрессирует в 30-60 лет и несколько замедляется в старческом возрасте. Также автором были составлены модели первичного и повторного ИМ, включающие наличие артериальной гипертензии, предшествующей нагрузки, курения, употребления алкоголя, тромбоз правой коронарной артерии (ПКА), огибающей артерии (ОА), передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии, их стенозы и процент поражения интимы коронарных артерий, стадию атеросклеротического поражения этих артерий и тип кровоснабжения сердца [1]. Однако, учитывая изменения в медикаментозной терапии ИБС, в настоящее время роль данных факторов в развитии атеросклероза требует уточнения.

В отношении морфологических критериев нестабильности АБ общепринятых классификаций на данный момент нет. Так, характеризуя нестабильные АБ в коронарных артериях, Т.П. Шлычкова и соавт. выделяют липидный и дистрофически-некротический типы нестабильных АБ, в работах В.С. Жданова и соавт., Я.В. Полонской и соавт. помимо этих типов выделены липидно-воспалительные эрозии покрышки [52, 57, 69, 80].

Неоднородность данных типов нестабильных АБ подтверждается различиями в активности воспалительно-деструктивных процессов. Так, в АБ липидного и воспалительно-эрозивного типа повышено содержание ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ, МСР-1, в то время как в дистрофически-некротических АБ увеличено содержание ФНО- $\alpha$  и снижено содержание тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, что говорит об активности процессов деструкции [3, 60].

При патологоанатомической диагностике ИМ и ОКС важным является и определение осложненной АБ, к признакам которой относят кровоизлияния в бляшку, эрозию, разрыв или расслоение покрышки, тромб, тромбо- или атероземболию дистальных отделов той же артерии [17].

Механизмы нестабильности АБ в сонных артериях схожи с таковыми у коронарных атеросклеротических бляшек, однако характеризуются увеличением значимости тромбозов для развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в то время как гипоперфузия вследствие стеноза играет меньшую роль [134]. Следствием этого является увеличение значения толщины фиброзной покрышки каротидных АБ и содержания в ней воспалительных клеток для развития нестабильности [71, 74]. Как и коронарные, нестабильные каротидные АБ характеризуются увеличением экспрессии VEGF и наличием организованных геморрагий, которые являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий [183].

По данным С. Wendorff и соавт при изучении 763 каротидных АБ после хирургического лечения, нестабильные АБ чаще обнаруживались у симптомных пациентов и имели меньшее количество эластина [98].



Прижизненно оценить структурные особенности АБ сонных артерий, включая степень стеноза артерии и наличие структурных изменений АБ, позволяет применение ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий [175]. Согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий» выделяют 5 типов АБ сонных артерий (таблица 3), а признаками нестабильности АБ считают изъязвление, кровоизлияние в бляшку, флотацию интимы и пристеночный тромб [44].

Таблица 3 – Сонографическая классификация атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий

Тип атеросклеротических бляшек	Сонографическая характеристика
I тип («мягкая» гомогенная бляшка)	Однородная эхонегативная.
II тип (гетерогенная гипоэхогенная бляшка).	Преимущественно эхонегативная с содержанием гипоэхогенных зон более 50%.
III тип (гетерогенная гиперэхогенная бляшка).	Преимущественно эхопозитивная с содержанием гиперэхогенных зон более 50%.
IV тип («плотная» гомогенная бляшка)	Однородная эхопозитивная.
V тип	Неклассифицируемая вследствие выраженного кальциноза, формирующего акустическую тень.

АБ I типа характеризуются наличием атероматоза, тромботическими наложениями, высоким риском разрушения и кровоизлияния [8].

Важной характеристикой влияющей на выбор тактики лечения, является степень стеноза внутренней сонной артерии (ВСА), наиболее часто определяемая по критериям, полученным в North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) (таблица 4) [135].

Таким образом, УЗИ сонных артерий представляет собой удобный метод неинвазивной диагностики стенозов сонных артерия с высокой чувствительностью и специфичностью.

Таблица 4 – Классификация степени стеноза сонных артерий по данным NASCET

Степень стеноза	Степень сужения просвета сосуда, %
Стеноз низкой степени	0 – 40%
Умеренный стеноз	50-60%
Гемодинамически значимый стеноз	от 70%

Понимание особенностей формирования нестабильной АБ необходимо для предупреждения и эффективного лечения событий, связанных с прогрессированием атеросклероза. В то же время до сих пор однозначно не решён вопрос о вкладе тромботических, воспалительных, вазоспастических и системных факторов в формирование системной нестабильности атеросклероза.

### **1.3. Клиническое значение сочетанного атеросклероза коронарных и сонных артерий у пациентов с инфарктом миокарда**

Атеросклероз является системным заболеванием, поражающим множество артериальных бассейнов, что связано с системностью его патогенетических звеньев. Для определения атеросклеротического поражения нескольких артериальных бассейнов в настоящее время используют термины «множественный», «сочетанный», «распространённый», «мультифокальный» и другие.

Наиболее распространённое определение понятия «мультифокальный атеросклероз» (МФА) включает в себя не только распространённость поражения сосудистых бассейнов, но и проблему выбора оптимальной тактики лечения. В этом контексте под мультифокальным атеросклерозом понимают гемодинамически значимые поражения нескольких сосудистых бассейнов, определяющие исходную тяжесть заболевания, затрудняющие выбор адекватной тактики лечения, ставящие под сомнение оптимистичность прогноза [73].

Прижизненные и аутопсийные исследования показывают, что наличие атеросклероза артерий одного бассейна может выступать независимыми факторами риска прогрессирования атеросклероза в других [18].

На основании регистра REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH), включающего в себя 67888 пациентов с атеротромбозом с последующим трёхлетним наблюдением, была установлена зависимость частоты возникновения повторных случаев атеротромбоза от числа поражённых сосудов. При этом число неблагоприятных исходов и повторных госпитализаций увеличивалось с числом поражённых артериальных бассейнов с 25,5% при поражении одного бассейна до 40,5% при мультифокальном поражении [213].

В российских исследованиях частота атеросклеротического поражения 2 и более артериальных бассейнов по данным литературы колеблется от 20% до 70% [12, 62].

ОНМК является нечастым осложнением ИМ, частота его возникновения во время госпитального периода острого ИМ составляет около 1,5%, увеличиваясь до 2-2,5% в течение года после острого ИМ, однако, его развитие значительно ухудшает прогноз [62]. В качестве предикторов инсульта после ИМ указываются нестабильность артериального давления, наличие в анамнезе ОНМК или ИМ, сахарный диабет, ХСН, возраст старше 65 лет, злоупотребление алкоголем, фибрилляция предсердий, женский пол, заболевания периферических сосудов, проведение коронарного шунтирования в анамнезе, ИМ с подъёмом ST, наличие зон гипокинезий миокарда [62, 113, 172].

Факторы риска атеросклероза некоронарной локализации опираются на традиционные факторы риска, большинство из которых установлено во Фрамингемском исследовании, и включают в себя мужской пол, возраст, курение, сахарный диабет, дислипидемию, артериальную гипертензию, увеличение концентрации гомоцистеина и СРБ в крови, повышенную вязкость крови и гиперкоагуляцию, а также хроническую почечную недостаточность [12, 44].

В то же время, вклад данных факторов риска в прогрессирование атеросклероза периферических артерий отличается от влияния факторов риска на

развитие коронарного атеросклероза, что позволяет предположить воздействие разных патофизиологических аспектов на развитие атеросклероза в различных бассейнах. Например, у пациентов с атеросклерозом периферических артерий была выявлена более выраженная степень эндотелиальной дисфункции, чем у пациентов с ИБС, а также увеличение влияния курения и провоспалительных цитокинов на прогрессию атеросклероза [138, 173]. Частота сопутствующего стеноза сонных артерий более 50% у пациентов с ИБС возрастает при наличии сахарного диабета до 36,4% случаев против 28,0% [61].

По результатам исследования *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* толщина комплекса интима-медия сонных артерий являлась предиктором будущих сердечно-сосудистых событий, для инсульта больше, чем для ИМ [97]. При этом прочность связи между толщиной комплекса интима-медия сонных артерий и факторами риска ИБС возрастала с возрастом [205].

У пациентов с ОКС и ИМ МФА распространен больше, чем при стабильном течении ИБС: он выявляется в 43,6%-95% случаев и ассоциируется с многососудистым поражением коронарных артерий, снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка менее 40%, постинфарктным кардиосклерозом и снижением клиренса креатинина менее 60 мл/мин [31, 66].

Системность атеросклероза проявляется не только поражением нескольких сосудистых бассейнов, но и существованием множественной нестабильности АБ у пациентов с острым ИМ [162]. Необходимость изучения феномена системной нестабильности атеросклероза связана с развитием методов прижизненного морфологического изучения АБ, в частности, появлением внутрисосудистого УЗИ с функцией виртуальной гистологии [104, 110, 145].

В качестве скринингового метода для выявления атеросклероза сонных артерий в настоящее время используют УЗИ сосудов шеи. В группы риска, которым рекомендован скрининг с помощью УЗИ, относят лиц с артериальной гипертензией, общим холестерином сыворотки более 5,2 ммоль/л, женщин старше 50 лет и мужчин старше 45 лет, пациентов перед операцией коронарного шунтирования или бессимптомных пациентов с шумом над сонными артериями

[10, 44]. В то же время пациенты с ИМ не упоминаются среди групп риска для проведения скрининга на выявление атеросклероза сонных артерий, несмотря на взаимное отягощающее влияние ИБС и цереброваскулярных заболеваний. В связи с этим определение особенностей течения сочетанного атеросклероза у пациентов с ОКС и ИМ имеет важное практическое значение.

#### **1.4. Прогностическое значение клинико-лабораторных показателей у пациентов с острым инфарктом миокарда**

На протяжении многих лет наблюдается значительное улучшение исходов у пациентов с ИМ. Однако, несмотря на оптимальную терапию в соответствии с принятыми стандартами, такие пациенты по-прежнему имеют высокую частоту неблагоприятных событий. Имеются работы, показывающие, что у пациентов с ОКС и ИМ традиционные факторы риска, установленные во Фремингемском исследовании, слабо предсказывают повышенный риск повторных неблагоприятных событий [168]. Поэтому классические факторы риска могут быть неоптимальными для определения индивидуального долгосрочного прогноза или для выявления отдельных пациентов, не отвечающих на терапию.

На протяжении многих лет на основании рандомизированных клинических исследований разрабатываются шкалы для оценки риска у пациентов с клиникой ОКС и ИМ. Для ОКС наиболее апробированными являются шкалы PURSUIT, TIMI и GRACE, которые показали наилучшие прогностические результаты.

В 2008 году для оценки пациентов, поступивших с болью в грудной клетке была предложена шкала HEART. Она включает в себя оценку анамнеза, ЭКГ, возраста, факторов риска и уровня тропонинов, после чего принимается решение об отсутствии необходимости в госпитализации, госпитализации для наблюдения или немедленной интенсивной терапии [190, 207].

Шкала PURSUIT, разработанная по результатам мультицентрового рандомизированного клинического исследования Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) Therapy,

позволяет оценить 30-дневный риск смерти или инфаркта миокарда/смерти у пациентов с НС или с ИМ без подъёма ST. В шкалу входят пять показателей: возраст, пол, класс стенокардии по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества в течение последних 6 недель, признаки сердечной недостаточности, наличие депрессии сегмента ST на ЭКГ. Сумма баллов влияет на выбор тактики ранней выписки, наблюдения или агрессивной антиагрегантной/ранней инвазивной стратегии. Однако данная шкала была предложена до массового применения тропонина, поэтому не учитывает этот маркер [190].

Шкала TIMI (The Thrombolysis in Myocardial Infarction) для стратификации риска у больных с НС, ОКС без подъёма сегмента ST и ОКС с подъёмом сегмента ST была предложена в 2000 г., опираясь на результаты исследований TIMI IIb и ESSENCE. Она учитывает возраст, наличие факторов риска атеросклероза, ранее выявленный стеноз коронарной артерии, отклонение сегмента ST на ЭКГ при поступлении, предшествующие приступы стенокардии, приём аспирина, повышение маркеров некроза миокарда. В зависимости от числа баллов определяется краткосрочный двухнедельный прогноз в отношении риска смерти от всех причин, развития или рецидива ИМ, повторной тяжёлой ишемии, требующей экстренной реваскуляризации. Относительная простота подсчёта баллов по шкале TIMI делает её удобной в практическом применении, однако для комбинированной конечной точки она обладает плохой прогностической силой, а бинарность оценки показателей не позволяет принимать во внимание вариативность этих признаков [209].

Шкала GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) была создана на основе десятилетнего наблюдения за пациентами, госпитализированными с ОКС. Она позволяет оценить риск развития ближайших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST при условии выбора консервативной стратегии. При стратификации риска учитываются возраст, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, степень сердечной недостаточности по Killip, наличие

остановки сердечной деятельности на момент поступления, изменения на ЭКГ, повышение маркеров некроза миокарда, нарушение функции почек. При наличии высокого риска показана ранняя инвазивная стратегия. Хотя шкала показала хорошую предсказательную силу, для подсчёта требуются дополнительные показатели и специальные инструменты, а набранный балл в большой степени зависит от возраста, который является лишь косвенным показателем тяжести поражения коронарных сосудов [178]. В настоящее время появились усовершенствованные версии шкалы, позволяющие рассчитывать одно- и трёхгодичный риск смертности и развития повторного ИМ [196].

Применение биохимических показателей, характеризующих системное воспаление, имеет место в шкале FRISC, основанной на результатах мультицентрового рандомизированного клинического исследования Fast Revascularisation in Instability in Coronary disease (FRISC). Шкала включает 7 независимых предикторов смерти/ИМ у пациентов с ИС: возраст более 70 лет, мужской пол, наличие диабета, перенесённые ИМ, депрессия сегмента ST при поступлении, повышение уровня тропонина и повышение уровня ИЛ-6 или СРБ. При количестве баллов более или равном 3 рекомендуется инвазивная стратегия. Предсказательная ценность шкалы для комбинированной конечной точки сравнима со шкалой TIMI, однако, подсчёт баллов допускает только бинарные значения признака [190].

Прогностическая ценность представленных шкал неодинакова. Так шкалы TIMI и PURSUIT оказались более эффективными в определении ближайшего прогноза, чем GRACE, прогностическая мощность которой повышалась при оценке средне- и долгосрочных прогнозов, но уступала в этом модели PURSUIT [38]. В связи с этим особый интерес представляет построение моделей дополнительного риска у пациентов с ИМ, которые будут включать определение сывороточных концентраций маркеров данного процесса, а также ассоциированные с ним клиничко-лабораторные характеристики.

В ряде работ была показана прогностическая значимость процессов эндогенного воспаления у пациентов с ИМ. К биомаркерам воспаления,

связанным с неблагоприятным прогнозом при ОКС, относят высокие исходные уровни СРБ и ФНО- $\alpha$ , концентрации СРБ, ИЛ-8, ИЛ-1 $\alpha$  и sP-селектина на десятые сутки [81, 147]. Также получены данные о том, что низкие концентрации растворимых связанных с ФНО- $\alpha$  индукторов апоптоза представляют собой сильный предиктор неблагоприятного прогноза у больных с ОКС [181].

Уровень СРБ является важным прогностическим признаком, отражая активность эндогенного воспаления, приводящего к нестабильности АБ. Уровень СРБ более 3 мг/л был независимо связан с высокой распространенностью бляшек в коронарных артериях (в том числе инфаркт-несвязанных) и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами в течение 1 года после ОКС [185; 186]. Важной для практической деятельности является медикаментозная возможность коррекции уровня СРБ. При снижении его уровня наблюдалось улучшение исходов как у людей без предшествующего сердечно-сосудистого анамнеза в исследовании Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), так и у пациентов с ОКС [193].

Подавление воспаления может являться одной из целей для назначения высоких доз статинов пациентам с неблагоприятным прогнозом. Подобные результаты использования интенсивной статинотерапии были получены и в исследовании IBIS-4 у 103 пациентов с ИМс подъёмом ST, где было показано, что терапия высокими дозами статинов (розувастатин 40 мг) достоверно снижает размеры АБ в инфаркт-независимых артериях [121].

Имеющиеся данные, подтверждающие множественную нестабильность АБ, оправдывают изучение системных факторов, влияющих на прогрессию атеросклероза, как предикторов неблагоприятных исходов. При этом до сих пор нет единого мнения о вкладе различных факторов риска и клинико-лабораторных показателей в определение прогноза у пациентов с ИМ и сочетанным поражением периферических артерий.

В работе отечественных исследователей увеличение степени стеноза сонных артерий было отнесено к факторам неблагоприятного годовичного прогноза у пациентов с ИМ с подъёмом ST наравне с повышенными титрами ИЛ-12 и



неоптерина в подостром периоде ИМ с подъёмом ST, а также развитием ИМ передней локализации [29; 58]. Данные наблюдения легли в основу модели стратификации риска смерти, повторного ИМ и сердечно-сосудистых катастроф в целом у пациентов, перенесших ОКС с подъёмом ST. Данная модель учитывает результаты цветного дуплексного сканирования сонных артерий, а также концентрации ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ . для оценки развития отдалённых кардиальных осложнений [22].

В исследовании OPUS-TIMI 16 концентрация MCP-1 более 75-го перцентиля при ОКС была связана с повышением риска смерти или инфаркта миокарда через 10 месяцев [90]. Эта же зависимость прослеживается и у пациентов с хроническими формами ИБС или ишемией головного мозга, среди которых повышение содержания MCP-1 являлось независимым предиктором неблагоприятных исходов [50, 215].

Эндотелиальная дисфункция может рассматриваться как механизм, независимо прогнозирующий долгосрочные исходы, а так же как дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС, в том числе после ЧКВ [167]. Сывороточная концентрация VEGF, по данным литературы, также может рассматриваться как диагностический и прогностический маркер развития атеротромбозов у пациентов со стабильным и острым течением атеросклероза коронарных и сонных артерий [55, 216].

Интерес представляет изучение прогностической значимости маркеров фиброза и биомеханического напряжения. В работе S.J. Aldous и соавт. ST2 явился независимым предиктором развития сердечной недостаточности и/или смерти в течение 18 месяцев у пациентов с острой болью в грудной клетке, а его применение с BNP усиливало диагностическую ценность маркеров [198]. У пациентов после ИМ ST2 показал обратно пропорциональную зависимость с ФВ, а также был назван независимым маркером смертности пациентов с ХСН [23]. В то же время по данным A.M. Brown и соавт. у пациентов, поступивших с болью в грудной клетке, не было выявлено значение маркера в диагностике ИМ, ОКС и определения 30-дневных исходов [199].

Прогностическая ценность ST2 для развития сердечной недостаточности легла в основу создания калькулятора «The Barcelona Bio Heart Failure risk calculator», который определяет 1-, 2- и 3-годовалый риск смерти у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии [115]. В то же время, ST2 не показал прогностической значимости у пациентов с симптомными стенозами сонных артерий и гистологическими характеристиками каротидных бляшек, склонных к разрыву [94, 204]. Имеющиеся в литературе данные указывают на важную и неоднозначную роль ST2 в патогенезе острой ишемии миокарда и последующем развитии сердечной недостаточности обосновывают его изучение как маркера для клинической стратификации пациентов с ИМ.

В настоящее время определение групп риска является важным для коррекции схемы лечения и служит цели улучшения прогноза пациентов с ИМ. В то же время, в литературе недостаточно освещено влияние на течение и прогноз ИМ факторов развития множественной нестабильности АБ некоронарной локализаций. Так, малоизученным остаётся распространённость нестабильных АБ некоронарной локализации у пациентов с ИМ и их морфогенез и отсутствует единая точка зрения на прогностическое значение маркеров эндогенного воспаления, фиброза миокарда, эндотелиальной дисфункции и нестабильных АБ некоронарной локализации при ИМ. Большая значимость изложенных вопросов для улучшения прогнозирования осложнений при ИМ обуславливает актуальность данного исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объект и дизайн исследования

Работа проводилась в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре пропедевтической терапии (заведующий кафедрой – профессор Ю.В. Щукин) и кафедре общей и клинической патологии: патологическая анатомия, патологическая физиология (заведующая кафедрой – профессор Т.А. Федорина), на базе кардиологических отделений №1 и №2 Клиник Самарского государственного медицинского университета (заведующие отделениями – кандидат медицинских наук М.В. Пискунов, доцент А.Е. Рябов), патологоанатомического отделения Клиник Самарского государственного медицинского университета (заведующий отделением – кандидат медицинских наук П. А. Сухачёв).

В исследование включены 142 пациента в возрасте от 41 до 90 лет, которые поступили в кардиологические отделения №1 и №2 клиники пропедевтической терапии Клиник СамГМУ с 2012 по 2014 годы с ИМ. Среди всех пациентов мужчин было 83 человека (58,4%), средний возраст обследуемых составил  $65 \pm 12$  лет.

Критериями включения являлись наличие ИМ давностью менее 24 часов на момент поступления согласно критериям, определённым в Национальных рекомендациях и «Третьем универсальном определении инфаркта миокарда» и согласие пациента на участие в исследовании [46, 47, 212].

Диагноз «инфаркт миокарда» имел место при доказанном некрозе миокарда вследствие длительной острой его ишемии. Диагноз устанавливали при наличии повышения и/или закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов (тропонин Т) в сочетании хотя бы с одним из нижеследующих критериев:

- симптомы ишемии миокарда;
- диагностически значимая элевация сегмента ST либо впервые зарегистрированная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ);
- патологический зубец Q на ЭКГ;
- появление нежизнеспособного миокарда или выявление зон гипо- /акинеза;
- выявление интракоронарного тромбоза при ангиографическом или патологоанатомическом исследовании.

Все инфаркты миокарда относились к 1 типу – спонтанному ИМ. При появлении патологического зубца Q на ЭКГ ИМ считался Q-образующим (ИМсQ), при отсутствии – ИМ без патологического зубца Q (ИМбезQ).

Среди всех наблюдений ИМсQ имел место в 74 (52,1%) случаях (1 группа), ИМбезQ – в 68 (47,9%) случаях (2 группа).

Критериями исключения пациентов из исследования были верифицированные онкологические и воспалительные заболевания, включая аутоиммунные, терминальные стадии болезней, самостоятельно влияющие на прогноз, цирроз печени, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, наличие заболеваний гемостаза.

В группу сравнения вошли 25 пациентов с нестабильной стенокардией (НС) (3 группа). Клиническими критериями НС, согласно Канадскому кардиологическому обществу, являлись стенокардия в покое более 20 минут, впервые возникшая стенокардия напряжения давностью менее 2 месяцев, учащение приступов давностью менее 2 месяцев, снижение толерантности к нагрузке (увеличение тяжести хотя бы на один класс) [47].

В качестве группы лабораторного контроля были взяты 30 пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН) II функционального класса (ф.кл.) согласно классификации Канадского кардиологического общества (4 группа) [65]. Диагноз ставился при наличии типичных ангинозных приступов и признаков ишемии миокарда, соответствующих II ф.кл. по данным ЭКГ и нагрузочных тестов.

Конечной точкой, при которой пациенты выбывали из исследования, считали случаи повторной госпитализации или летальные исходы, связанные с развитием повторного ИМ, ОНМК, НС или декомпенсацией сердечной недостаточности.

Работа представляет собой проспективное когортное исследование.

Обследование пациентов включало в себя при поступлении сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, проведение лабораторных и инструментальных методов обследования.

Для оценки атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) пациентам выполнялось триплексное сканирование сосудов шеи. Поскольку риск развития ОНМК связан не только со степенью стеноза, но и со структурными особенностями АБ, в дальнейшем пациентов разделили на две группы: а – наличие ультразвуковых (УЗ) признаков нестабильных АБ вне зависимости от степени стеноза и/или стеноза БЦА от 50% и более, б – отсутствие атеросклеротического поражения БЦА или стеноз менее 50% без УЗ признаков нестабильных АБ.

Отбор образцов крови для определения биомаркеров проводился после выполнения реперфузии миокарда или выбора консервативной тактики лечения в первые 24 часа от поступления и перед выпиской (на 10 сутки лечения). В контрольной группе пациентов с НС и группе лабораторного контроля маркеры определялись однократно. В случае внутригоспитальных летальных исходов выполнялось морфологическое исследование аутопсийного материала. После выписки из стационара проводилось годичное наблюдение за пациентами методом телефонного опроса.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

**1 ЭТАП.** Изучение влияния наличия нестабильных АБ или стеноза БЦА от 50% и более на течение инфаркта миокарда и активность эндогенного воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда

Основные группы  
Группа 1. Пациенты с ИМсQ (N=74);  
Группа 2. Пациенты с ИМбезQ (N=68);

Группа 3 (сравнения)  
Пациенты с НС (N=25)

Группа 4 (контрольная)  
Пациенты со ССН (N=30).

**Критерии включения:**

- наличие ИМ давностью менее 24 часов на момент поступления;
- согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии исключения:**

- верифицированные онкологические и воспалительные заболевания,
- терминальные стадии болезней, самостоятельно влияющие на прогноз,
- цирроз печени,
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки,
- заболевания гемостаза

- Лабораторное обследование на первые сутки;
- Триплексное сканирование сосудов шеи: выявление нестабильных АБ или стеноза БЦА от 50% и более;
- Определение морфологических характеристик нестабильных АБ при летальных исходах
- Лабораторное обследование 1 и 2 групп на десятые сутки

**2 ЭТАП.** Изучение значимости нестабильных АБ или стеноза БЦА от 50% и более и маркеров эндогенного воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда для годовичного прогноза у пациентов с ИМ

Наблюдение в течение 12 месяцев методом телефонного опроса за пациентами 1, 2 и 3 групп:  
– частота развития конечных точек;  
– приём медикаментов.

**Конечные точки:**

- летальные исходы
- повторные госпитализации в связи с повторным ИМ, НС, ОНМК, декомпенсацией ХСН.

Благоприятный прогноз

Неблагоприятный прогноз

Рисунок 1 Дизайн исследования.

## 2.2. Клиническая характеристика пациентов

В зависимости от наличия или отсутствия патологического зубца Q на ЭКГ были выделены 2 группы пациентов. В 1 группу было включено 74 пациента, возраст  $64 \pm 12$  лет, из них мужчин 43 (58,1%), поступивших с ИМсQ. Во 2 группу вошло 68 пациентов, возраст  $64 \pm 11$  лет, из них 40 мужчин (58,8%), поступивших с ИМбезQ. В группу сравнения (3 группа) вошли 25 пациентов с НС, возраст  $65 \pm 11$  лет, мужчин 17 (68%). В контрольную группу (4 группа) было включено 30 пациентов со ССН II ф.кл., возраст которых составил  $65 \pm 15$  лет, мужчин было 14 человек (46,4%).

Распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди обследуемых групп пациентов и в контрольной группе представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Клиническая характеристика обследованных пациентов

Группы Показатели	1 группа ИМсQ (N=74)	2 группа ИМбезQ (N=68)	3 группа Контроль НС (N=25)	4 группа Контроль ССН (N=30)
Возраст, годы, M±m	64±12	64±11	65±11	65±15
Число мужчин, (%)	43 (58,1%)	40 (58,8%)	17 (68%)	14 (46,4%)
Сахарный диабет / НТГ, человек (%)	15 (20,3%) / 7 (9,5%)	13 (19,1%) / 3 (4,4%)	4 (16,0%) / -	6 (20%) / -
Холестерин, ммоль/л, Me (25-75 квартили)	6,1 (4,7 – 6,4)	5,9 (5,2 – 6,6)	5,5*† (4,5 – 6,0)	5,03*† (4,3 – 6,0)
Курение, человек (%)	25 (33,8%)	25 (36,8%)	8 (32%)	8*† (26,7%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , M±m	27±6	26±7	24±2	25,2

\*- отличия с 1 группой при  $p < 0,05$ ; † - отличия со 2 группой при  $p < 0,05$ .

Возраст пациентов с ИМсQ находился в границах от 41 до 91 года, а возраст пациентов с ИМбезQ колебался от 41 до 85 лет, не имея значимых различий между группами ( $p=0,704$ ). Возраст пациентов с НС находился в границах от 44 до 77 лет, что также не имело значимых различий с группами ИМсQ и ИМбезQ ( $p=0,54$  и  $p=0,75$  соответственно). Уровень холестерина не показал статистически значимых различий в группах ИМсQ, ИМбезQ и НС ( $p=0,43$ ). Из данных таблицы видно, что среди пациентов с ИМ и НС наблюдалось большее количество курильщиков, чем у пациентов со ССН ( $p>0,05$ ).

Сахарный диабет или нарушение толерантности к углеводам среди пациентов 1 группы встречались чаще, чем среди пациентов 2 или 3 групп, не показывая при этом статистически значимых отличий между группами. По распространенности ожирения или избыточной массы тела группы не имели статистических различий: индекс массы тела достигал максимальных значений до  $27\pm 4$  кг/м<sup>2</sup> среди пациентов 1 группы, а наименьшие значения  $24\pm 2$  кг/м<sup>2</sup> принимал в 3 группе.

Распределение сердечно-сосудистых заболеваний в изучаемых группах представлено в таблице 6.

Перенесённый инфаркт миокарда (ПИМ) в анамнезе встречался чаще в группе с ИМбезQ ( $p=0,0082$ ). Артериальная гипертензия имела наименьшую распространённость среди пациентов 1 группы, что не было статистически значимым отличием от 2 и 3 групп. ССН II-III функциональных классов в анамнезе наблюдалась у 122 (85,9%) пациентов 1 и 2 групп, артериальная гипертензия имела место у 114 (80,2%) пациентов, 9 (6,3%) больных перенесли ОНМК. Среди 1 и 2 групп острая сердечная недостаточность (ОСН) I класса по Killip наблюдалась у 109 (76,8%) пациентов, II класса – у 15 (10,6%) пациентов, III и IV классы имели место в 18 (12,7%) случаях.

Среднее время обращения пациентов с момента начала болей составляло 4 часа, при этом наиболее позднее обращение наблюдалось среди пациентов с ИМбезQ.



Таблица 6 – Характеристика сердечно-сосудистых заболеваний у  
обследованных пациентов

Показатели		1 группа ИМсQ (N=74)	2 группа ИМбезQ (N=68)	Контроль ная группа НС (N=25)	Лаборатор ный контроль ССН (N=30)
Перенесённый инфаркт миокарда, человек (%)		13 <sup>†</sup> (17,6%)	25* (36,8%)	4* <sup>†</sup> (16%)	2* <sup>†</sup> (6,7%)
Артериальная гипертензия, человек (%)		56 (75,7%)	58 (85,3%)	21 (84,0%)	24 (80%)
Стабильная стенокардия напряжения в анамнезе, человек (%)		58 (78,3%)	54 (79,4%)	20 (80%)	30 (100%)
Класс сердечной недостаточности по Killip	I кл., человек (%)	57 (77,0%)	52 (76,5%)	25 (100%)	0
	II кл., человек (%)	5 (6,8%)	10 (14,7%)	0	0
	III кл., человек (%)	4 (5,4%)	5 (7,4%)	0	0
	IV кл., человек (%)	6 (8,1%)	3 (4,4%)	0	0
ОНМК в анамнезе, человек (%)		5 (6,8%)	6 (8,8%)	0	0

\*- отличия с 1 группой при  $p < 0,05$ ; <sup>†</sup> - отличия со 2 группой при  $p < 0,05$ .

Всем пациентам при поступлении проводилась оценка риска смерти в течение госпитального периода согласно шкале GRACE 2.0 (таблица 7). Группа пациентов низкого риска внутригоспитальных летальных исходов была достоверно больше среди пациентов с ИМбезQ.

Таблица 7 – Оценка риска смерти в течение госпитализации по шкале  
GRACE 2.0 у пациентов, включённых в исследование

Степень риска	1 группа (N=74)	2 группа (N=68)	P
Низкий, человек (%)	9 (12,1%)	20 (29,4%)	0,011
Средний, человек (%)	26 (35,2%)	18 (26,5%)	0,26
Высокий, человек (%)	39 (52,7%)	30 (44,1%)	0,31

Лечение назначалось в соответствии с Национальными рекомендациями Российского кардиологического общества [46, 47]. 103 пациентам из обеих групп выполнено первичное ЧКВ – ангиопластика и/или стентирование симптомзависимой коронарной артерии, 12 пациентам с ИМсQ проведена ТЛТ. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, включавшую β-блокаторы, иАПФ, антиагреганты, статины, антикоагулянты, нитраты по показаниям (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика основных лечебных вмешательств у исследуемых групп пациентов

Лечение	1 группа (N=74)	2 группа (N=68)	3 группа Контроль (N=25)
Первичное ЧКВ, человек (%)	55 (74,3%)	48 (70,6%)	-
ТЛТ, человек (%)	12 (16,2%)	-	-
Консервативная терапия, человек (%)	7 (9,5%)	20 (29,4%)	25 (100%)
Бета-блокаторы, человек (%)	69 (93,2%)	61 (89,7%)	19 (76,0%)
Ацетилсалициловая кислота, человек (%)	74 (100%)	68 (100%)	25 (100%)
Клопидогрель / тикагрелор, человек (%)	67 (90,5%) / 7 (9,5%)	55 (80,8%) / 4 (8,7%)	23 (92,0%) / 2 (8,0%)
Статины, человек (%)	74 (100%)	61 (89,3%)	25 (100%)
иАПФ, человек (%)	62 (83,8%)	64 (94,1%)	21 (84,0%)
Антикоагулянты, человек (%)	74 /100%	68 (100%)	25 (100%)

Консервативная тактика лечения у пациентов с ИМ была обусловлена невозможностью выполнения радикального ЧКВ из-за анатомических особенностей коронарных артерий, наличием временных или иных противопоказаний к проведению механической или фармакологической реперфузии.

## 2.3. Методы исследования

### 2.3.1. Общелабораторные и инструментальные методы исследования

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включавшее общий анализ крови с определением лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов, биохимический анализ крови с определением липидного спектра крови, глюкозы, креатинина, мочевины, калия, общего белка, билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланиламинотрансферазы, миоглобина, тропонина Т, КФК и КФК МВ с использованием стандартных реактивов. Для расчёта скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовали формулу СКД-ЕРІ.

Определяемые показатели гемостаза включали в себя активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, количество тромбоцитов, участвующих в агрегации, время агрегации с коллагеном и аденозиндифосфатом.

Тропонин Т определяли количественным методом с помощью набора «ТпТ» («Roche», Швейцария). Повышением уровня тропонина считалась концентрация, превышающая 99 перцентиль нормального референсного значения для популяции. Нормальным значением считалась концентрация менее 50 нг/л.

Из инструментальных методов исследования применялись ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), триплексное сканирование БЦА.

ЭКГ регистрировалась в 12 отведениях в день поступления и далее в динамике согласно Национальным рекомендациям, а также на десятые сутки лечения [46, 47]. На ЭКГ отмечались признаки ишемических изменений зубца Т, сегмента ST, изменения вольтажа R, появление патологических зубцов Q. Патологическим зубцом Q считали любой зубец Q в отведениях V2-V3  $\geq 0,02$  сек или QS в V2-V3, а также зубец Q  $\geq 0,03$  сек и  $\geq 0,1$  mV по амплитуде или QS в двух отведениях из групп I, aVL; II, III, aVF; V1-6. При появлении патологического

зубца Q на ЭКГ ИМ считался Q-образующим, при отсутствии – ИМ без патологического зубца Q.

ЭхоКГ и триплексное сканирование БЦА выполнялась врачами отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Клиник СамГМУ (зав. отделением – доцент О. В. Терёшина).

ЭхоКГ проводилась на аппарате Logiq-5, 7 (США). Определялись размеры предсердий, желудочков и толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу (мм), ФВ по Simpson (%), конечно-диастолический размер (мм), конечно-диастолический объём (мл), конечно-систолический размер (мл), конечно-систолический объём (мл), среднее давление в лёгочной артерии (мм рт.ст.), оценивались зоны акинезии, гипокинезии и дискинезии левого желудочка. Результаты количественных измерений интерпретировали в соответствии с Рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца [64].

Триплексное сканирование БЦА выполнялась на аппаратах Logiq-5, 7 (США). Определялись диаметр сосудов, тип кровотока, толщина комплекса интима-медия, рассчитывалась степень стеноза (%), пиковая систолическая скорость (л/мин.). Патологическим считали утолщение комплекса интима-медия более 1-1,2 см. в зависимости от возрастных показателей, ультразвуковая характеристика структуры АБ производилась по классификации, указанной в «Национальных рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий» [44].

Коронарография и стентирование ИСА выполнялась врачами отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения (заведующий отделением кандидат медицинских наук Сухоруков В.В.).

### **2.3.2. Специальные биохимические методы исследования**

Специальные биохимические методы исследования проводились на базе иммунологической лаборатории института экспериментальной медицины и

биотехнологий ФБГОУ ВО СамГМУ Минздрава России (заведующая лабораторией – д.б.н. Л.В. Лимарева).

Для определения провоспалительных маркеров у всех пациентов с соблюдением правил асептики забирали кровь из локтевой вены в объёме 5 мл в вакуумные пробирки. Кровь бралась натощак в течение 24 часов от поступления и на 10 день лечения. Пробоподготовка проводилась методом холодной цепи.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание следующих биомаркеров: вчСРБ («Вектор-Бэст», Россия), ИЛ-1 $\beta$  («Вектор-Бэст», Россия), ИЛ-6 («Вектор-Бэст», Россия), МСР-1 («Вектор-Бэст», Россия), VEGF («Вектор-Бэст», Россия), ЭТ-1 («Biomedica», Австрия), ST2 (Critical Diagnostics, США). Биомаркеры определялись по стандартным методикам, приведённым в указанных наборах для иммуноферментного анализа.

вч-СРБ использовался как маркер эндогенного воспаления. Норма содержания СРБ в крови взрослого человека до 8 мг/л, нижняя граница определения 0,5 мг/мл. Концентрацию до 1,1 мг/л считали сопряженной с минимальным сердечно-сосудистым риском.

ИЛ-1 $\beta$  использовали в качестве провоспалительного цитокина. У здоровых людей уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови не превышает 11 пг/мл, средняя концентрация – 0,2 пг/мл.

ИЛ-6 использовали для оценки иммунного статуса организма и выраженности воспаления и иммунного ответа на ишемию. Концентрация в крови здоровых людей не более 16 нг/мл.

МСР-1 (ССЛ2) применялся как маркер активации моноцитов/макрофагов. В крови здоровых людей средняя концентрация маркера составляет 190 пг/мл с диапазоном 50-280 пг/мл.

ФНО- $\alpha$  использовали как провоспалительный медиатор межклеточных взаимодействий. В крови здоровых людей верхняя граница концентрации альфа-ФНО составляет 6 пг/мл, среднее значение – 0,5 пг/мл.

VEGF использовался как фактор ангиогенеза, отражающий эндотелиальную дисфункцию. Диапазон концентрации VEGF у здоровых людей – 10 – 246 пг/мл.

ЭТ-1 применяли как маркер эндотелиальной дисфункции. Диапазон измерений 0,02-10 фмоль/мл.

ST2 определяли как маркер биомеханического напряжения и фиброза миокарда. Средняя концентрация в крови здоровых людей 18 нг/мл.

## 2.4 Объект и методы морфологического исследования

Объектами для патоморфологического исследования служили поперечные срезы коронарных и сонных артерий, фрагменты стенки грудной и брюшной аорты 15 пациентов (возраст  $76 \pm 12$  лет, 11 мужчин), умерших от острых осложнений ИМ. Аутопсийная характеристика наблюдений представлена в таблице 9. Во всех случаях очаг некроза затрагивал одну стенку левого желудочка, трансмуральное повреждение наблюдалось в 8 случаях.

Таблица 9 – Распределение причин смерти в изучаемых группах

	ИМсQ	ИМбезQ
Число случаев	8	7
Причина смерти		
Кардиогенный шок/отёк лёгких, человек (%)	5 (62,5%)	4 (57,1%)
Разрыв миокарда, человек (%)	1 (12,5%)	1 (14,3%)
Фибрилляция желудочков, человек (%)	2 (25%)	2 (28,6%)

В качестве контрольной группы были взяты 20 пациентов, умерших от внесердечных причин (возраст  $72 \pm 10$  лет, 9 мужчин).

Для изучения коронарных артерий применяли комплексное вскрытие аорты и сердца без пересечения венечных артерий по методу Г.Г.Автандилова [1]. После удаления эпикардальной жировой клетчатки, определяли тип кровоснабжения органа по артерии, дающей начало задней межжелудочковой ветви: правый, левый или смешанный. В 10 (66,7%) случаях встречался левый тип кровоснабжения. Коронарные артерии вскрывали поперечными разрезами через 5 см, после отбора поперечного среза, содержащего АБ, остальную часть каждого сегмента вскрывали продольно. Аорту вскрывали по длиннику, оценивая

макроскопически площадь поражения атеросклерозом, наличие тромбообразования, кальцификации, разрушения покрышки АБ. Сонные артерии разрезали на поперечные сегменты по 1 см толщиной, оценивали наличие стеноза, макроскопического разрушения покрышки и наличие тромба, петрификаций, интрамуральных кровоизлияний. Из артерий забирали участки с макроскопически видимыми АБ с сужением просвета сосуда и с наличием тромба в просвете сосуда.

Большинство фрагментов сосудов, отобранных для исследования, представляли собой поперечное сечение сосуда или области бифуркации коронарных и сонных артерий с АБ в интимае. Фрагменты грудной и брюшной аорты были представлены в виде прямоугольных участков её стенки размером 4,3–5,9x1,5–3,0 см с АБ во внутренней оболочке, наружных или внутренних сонных артерий – участками диаметром 1,2–1,7 см, ПКА – 0,8–1,2 см, ПМЖВ – 0,8–1,1 см, ОА – 0,8 – 1,1 см.

Количество исследованных артерий и АБ, отобранных для дальнейшего микроскопического исследования, отражено в таблице 10.

При макроскопическом описании атеросклеротических поражений использовали классификацию Г.Г. Автандилова, оценку площади атеросклеротических поражений и степени стеноза коронарных артерий проводили с помощью визуальных таблиц [1].

К осложнённым относили АБ имеющие макроскопические признаки нарушения целостности покрышки, просветные или пристеночные тромбы, геморрагии. К неосложнённым были отнесены АБ с целой фиброзной покрышкой, вне зависимости от степени сужения просвета сосуда.

Забранные фрагменты погружали в 10% формалин на фосфатном буфере с рН 7,0 не более чем на 24 часа с момента забора, после чего осуществляли проводку по возрастающим спиртам и ксилолу по стандартной схеме с приготовлением парафиновых блоков. Изготовленные из блоков срезы окрашивали по общегистологической методике гематоксилином и эозином (ГЭ) («Биовитрум», Россия).

Таблица 10 – Количество исследованных сосудов и атеросклеротических бляшек в аутопсийном материале

	Основная группа (пациенты, умершие от осложнений ИМ)  N=15		Контрольная группа (пациенты, умершие от некардиальных причин)  N=20	
	Число сосудов	Число бляшек	Число сосудов	Число бляшек
Коронарные артерии: ПМЖВ ЛКА	15	26	20	15
ОА ЛКА	15	8	20	3
ПКА	15	12	20	8
Сонные артерии	30	35	40	14
Аорта	15	47	20	40
Итого	90	128	120	80

Для дифференцировки гладкомышечной и соединительной ткани применяли окрашивание пикрофуксином по ван Гизону (ВГ) («Биовитрум», Россия) [41]. Также применяли окрашивание препаратов трихромом по Маллори с использованием готового набора реактивов («Bio-Optica», Италия) согласно прилагаемой инструкции. Окраска по Маллори позволила дифференцировать коллагеновые волокна (окрашивание синим) и эластические волокна (бледно-розовое или жёлтое окрашивание или неокрашенные), миофибриллы (красное окрашивание).

Для дифференциации клеточных элементов интимы и типов коллагена проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Изготовление, окрашивание препаратов и выполнение ИГХ исследования проводилось на базе патологоанатомического отделения Тольяттинской городской клинической больницы №5 (заведующий отделением Бормотов А.В.) с использованием автоматизированных систем проводки и заливки «Tissue-Tek VIP», «Tissue-Tek TEC» с последующим изготовлением срезов толщиной 4 мкм. Этапы ИГХ



окрашивания, включающие депарафинизацию, регидратацию, демаскировку антигенов, ИГХ реакцию, визуализацию результатов реакции и докрашивание проводили с помощью иммуногистостейнера «BenchMark ULTRA». Тканевые антигены выявляли авидин-биотиновым методом с контрастированием гематоксилином.

Антитела к Ki-67 («Roche», Швейцария) применяли для выявления пролиферирующих клеток. Антитела к CD68 («Roche», Швейцария) использовали для идентификации клеток моноцитарно/макрофагальной природы. Антитела к CD138 («Roche», Швейцария) применяли для выявления В-клеток на поздних этапах их дифференцировки. Антитела к CD45RO («Roche», Швейцария) использовали для определения Т-лимфоцитов. Для характеристики биофизических и морфологических свойств сосудистой стенки применяли иммуногистохимическое выявление типов коллагена с помощью антител к коллагенам III и IV типов («Roche», Швейцария). Коллаген III типа считали маркером устойчивости стенки сосуда к растяжению. Коллаген IV типа рассматривали как основной компонент базальной мембраны сосудов.

Морфометрическое исследование серийных срезов проводили с помощью видеосистемы анализа изображений «Видео-тест Морфо 3,0» ("НПК "Зенит", Россия). Из морфометрических параметров определяли толщину покрышки АБ, площадь липидного ядра, клеточную заселённость интимы, количество сосудов в интимае.

По серии из 10 последовательных измерений через одинаковые расстояния, определяли толщину фиброзной покрышки АБ. Для графического отображения изменения толщины покрышки АБ строили профиль покрышки АБ.

При оценке клеточной инфильтрации интимы использовали полуколичественную градацию: за слабую клеточную инфильтрацию принимали наличие до 5 клеток, за умеренную – до 10, за интенсивную – до 20, к резко выраженной инфильтрации относили наличие более 20 клеток в единице площади интимы. Также оценивали размер липидного ядра, глубину его расположения и наличие атероматозных масс.

Этапы проведения морфологического исследования представлены на рисунке

2.

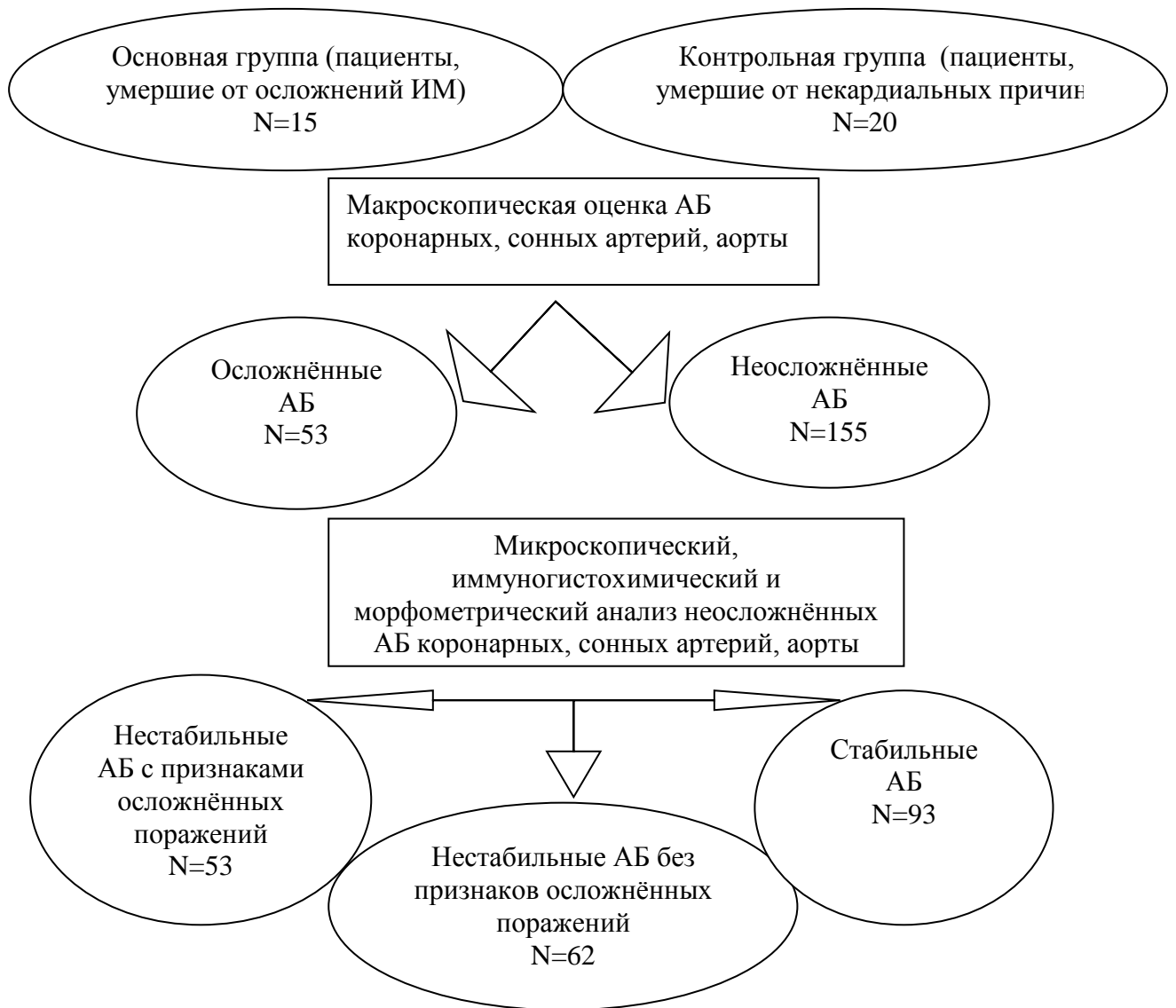


Рисунок 2. Схема морфологического исследования

## 2.5 Статистические методы обработки результатов

Для статистического анализа полученных данных использовали пакеты (StatSoftInc, США) и MedCalc (MedCalc Software, США).

При выборе методов статистического анализа учитывался тип обрабатываемых данных, объём выборки и параметры распределения [63, 72]. При наличии нормального распределения для описания количественных

показателей использовали средние значения ( $M$ ) и ошибку среднего ( $m$ ). При наличии распределения, отличного от нормального, количественные величины оценивали с помощью медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха (интервала между 25-м и 75-м квартилями). Качественные данные представлялись в виде абсолютного числа объектов с заданными признаками и в процентах от общего числа объектов в выборке.

При нормальном распределении достоверность различий по количественным признакам определялась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. В случаях других распределений использовали непараметрические методы анализа: критерий Манна-Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для оценки изменения показателей внутри групп на 1 и 10 сутки.

Сравнение частот бинарного признака в двух независимых группах проводили с путём построения таблиц сопряжённости  $2 \times 2$ , содержащих абсолютные частоты для взаимоисключающих значений изучаемого бинарного признака в каждой из групп. Для проверки гипотезы об однородности групп использовали критерий  $\chi^2$  или  $\chi^2$  с поправкой Йетса, точный критерий Фишера. Однородность трёх и более групп сравнивали с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

В качестве нулевой гипотезы принималось предположение об отсутствии различий по изучаемому признаку в сравниваемых группах. При  $p < 0,05$  нулевую гипотезу принимали отклонённой.

Для оценки связи двух признаков применяли парный корреляционный анализ по Спирмену. При величине коэффициента корреляции ( $r$ )  $< 0,25$  корреляцию считали слабой, при  $r = 0,25 - 0,6$  – умеренной, при  $r > 0,6$  – сильной. Корреляционную связь считали положительной при  $r > 0$ , отрицательной при  $r < 0$ .

Для оценки вклада каждого прогностического фактора в развитие исхода использовали логистическую регрессию с определением относительного риска (ОР) или отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ). Для этого данные сводили в таблицу  $2 \times 2$  согласно представленной схеме (таблица 11).

Таблица 11 – Таблица сопряженности для сравнения групп по бинарному признаку

	Исход есть	Исхода нет	Всего
Наличие фактора риска/вмешательства	A	B	A+B
Отсутствие фактора риска/вмешательства	C	D	C+D
Всего	A+C	B+D	A+B+C+D

ОР определяли как отношение относительных частот (абсолютных рисков) в изучаемых группах:

$$OR = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}, \text{ а ОШ} = \frac{A*D}{B*C}.$$

С помощью ROC-анализа определяли пограничные значения предикторов, а также сравнивали диагностические характеристики тестов. После построения ROC-кривых определяли показатель площади под ROC-кривой – AUC (area under curve). При значении AUC менее 0,5 модель непригодна для классификации, интервал 0,6 – 0,7 отражает среднее качество модели, 0,7 – 0,8 – хорошее, 0,8 – 0,9 – очень хорошее, 0,9 – 1,0 – отличное.

Для диагностического теста рассчитывали чувствительность диагностического метода  $Se = \frac{A}{A+C} * 100\%$ ; специфичность  $Sp = \frac{D}{B+D} * 100\%$ .

Таким образом, методология исследования включала непосредственное динамическое наблюдение с фиксацией материала, статистический анализ данных с использованием методов доказательной медицины, а также логическое обобщение полученных результатов, что соответствует основным принципам научно-обоснованной медицинской практики [34].

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Оценка распространенности и клинической значимости атеросклероза брахиоцефальных артерий у пациентов с инфарктом миокарда

Признаки стенозов БЦА имели наибольшую распространенность среди пациентов с ИМ: они наблюдались у 65 (87,8%) пациентов с ИМсQ и у 59 (86,7%) пациентов с ИМбезQ ( $p > 0,05$ ), в то время как среди пациентов с НС наблюдали в 19 (76,0%) случаях ( $p = 0,043$  и  $p = 0,21$  соответственно), а у пациентов из контрольной группы – в 21 (70%) случаях, что также имело статистические различия с 1 и 2 группами ( $p = 0,029$  и  $p = 0,048$  соответственно). В то же время стенозы БЦА более 50% встречались только у 32 (22,5%) пациентов с ИМ и не были выявлены в группе 3 с НС ( $p = 0,0030$ ) или в 4 группе контроля ( $p = 0,0011$ ).

Среди пациентов с ИМ в 46 (32,4%) наблюдениях имелись УЗ-признаки нестабильных АБ или стенозы БЦА от 50% и более, что было выше, чем в группе сравнения пациентов с НС или группе лабораторного контроля ( $p = 0,0031$  и  $p < 0,001$  соответственно) (рисунок 3).

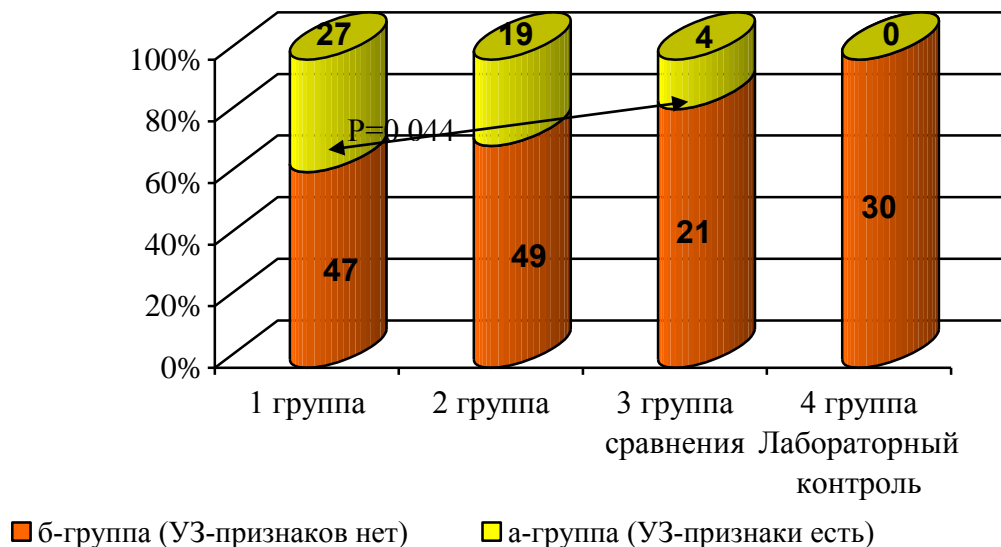


Рисунок 3. Распределение пациентов в зависимости от наличия гемодинамических поражений БЦА или обнаружения признаков нестабильных АБ (указано абсолютное число пациентов каждой группы).

Клиническая характеристика пациентов каждой группы в зависимости от наличия поражения БЦА представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Клиническая характеристика пациентов в зависимости от поражения БЦА

Показатели	1 группа		2 группа		3 группа	
	1а (N=27)	1б (N=47)	2а (N=19)	2б (N=49)	3а (N=4)	3б (N=21)
Возраст, лет, M±m	71*±11	56*±7	67*±12	61*±4	66±9	68±10
Число мужчин (%)	15 (55,5%)	28 (59,6%)	12 (63,2%)	28 (57,1%)	2 (50%)	7 (33,3%)
Артериальная гипертензия, человек (%)	22 (81,5%)	34 (72,5%)	16 (84,2%)	36 (73,5%)	4 (100%)	17 (81,0%)
ПИМ, человек (%)	8* (29,6%)	5* (10,6%)	11* (57,9%)	14* (28,6%)	1 (25%)	3 (14,3%)
ОНМК в анамнезе человек (%)	4 (14,8%)	1 (2,1%)	4* (21,1%)	2* (4,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Нарушения углеводного обмена, человек (%)	8 (29,6%)	14 (29,8%)	5 (26,3%)	11 (22,4%)	1 (25,0%)	3 (14,2%)
Холестерин, ммоль/л, Me (25 – 75 квартили)	6,1* (5,5 – 6,4)	5,3* (4,5 – 5,8)	5,8 (4,6 – 6,6)	5,5 (4,1 – 6,9)	5,8 (4,8 – 6,3)	5,3 (5,0 – 6,2)
Курение, человек (%)	10 (37,0%)	15 (31,9%)	7 (36,8%)	18 (36,7%)	1 (25,0%)	7 (33,3%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±m	27±4	26±3	26±3	26±3	24±2	24±3

\*- статистически значимые различия а и б подгрупп внутри 1,2,3 групп соответственно с  $p < 0,05$ .

Как видно из таблицы, наличие выраженного атеросклероза БЦА сопровождалось увеличением возраста в каждой из групп, достигая статистически значимых различий в группах пациентов с ИМсQ и ИМбезQ ( $p=0,0014$  и  $p=0,0028$  соответственно). У пациентов с поражением БЦА наблюдался более высокий уровень холестерина, достигая статистических различий внутри группы ИМсQ ( $p=0,030$ ), а также более высокая распространённость ПИМ ( $p=0,042$ ,  $p=0,025$

соответственно) и ОНМК в анамнезе среди пациентов с ИМ ( $p=0,056$  и  $p=0,047$  соответственно).

Среди пациентов с ИМ были выявлены положительные корреляции наличия стеноза БЦА от 50% и более и/или нестабильных АВ с возрастом ( $r=+0,48$ ,  $p=0,00037$ ), а также числом ПИМ ( $r=+0,36$ ,  $p=0,0098$ ).

По данным эхокардиографического исследования, представленным в таблице 13, размеры стенок и геометрия ЛЖ среди пациентов исследуемых групп имели признаки, свойственные гипертрофии ЛЖ, что проявлялось увеличением их толщины и признаками концентрической гипертрофии ЛЖ.

Таблица 13 – Эхокардиографические показатели пациентов

Показатели	1 группа, Ме (25 – 75 квартили)		2 группа, Ме (25 – 75 квартили)		3 группа, Ме (25 – 75 квартили)	
	1а (N=27)	1б (N=47)	2а (N=19)	2б (N=49)	3а (N=4)	3б (N=21)
Толщина МЖП в диастолу (мм)	12 (10 – 12)	12 (10 – 13)	12 (10 – 13)	13 (10 – 15)	11,5 (10 – 12)	10 (9 – 12)
Толщина ЗСЛЖ в диастолу (мм)	10,5 (9-12)	11,5 (10 – 13)	11 (10 – 12)	11 (11 – 13)	11 (10 – 12)	11 (10 – 12)
ФВ по Simpson (%)	51 <sup>*¶</sup> (43 – 62)	50 <sup>*¶</sup> (40 – 58)	58 <sup>†¶</sup> (53 – 64)	54 <sup>†¶</sup> (50 – 60)	66 <sup>*†</sup> (59 – 72)	66 <sup>*†</sup> (59 – 72)
КДО (мл)	114* (95 – 153)	104* (85 – 138)	124 <sup>†</sup> (102 – 135)	111 <sup>†</sup> (101 – 141)	97 <sup>*†</sup> (84 – 123)	95 <sup>*†</sup> (75 – 110)
Среднее давление в лёгочной артерии (мм рт.ст.)	32 (26 – 34)	28 (27 – 31)	28 (27 – 33)	30 (23 – 34)	30 (28 – 34)	30 (28 – 34)

\*- отмечены различия 1а и 1б подгрупп с 3а и 3б подгруппами соответственно при  $p<0,05$ ; † – отмечены различия 2а и 2б подгрупп с 3а и 3б подгруппами соответственно при  $p<0,05$ ; ¶ – отмечены различия 1а и 1б подгрупп со 2а и 2б подгруппами соответственно при  $p<0,05$ .

У пациентов 1 группы наблюдалось статистически значимое снижение ФВ, по сравнению со 2 и 3 группами ( $p=0,027$  и  $p=0,036$  соответственно). При этом внутри 1, 2 и 3 групп статистически значимых различий в зависимости от характера поражения БЦА выявлено не было.

Таким образом, атеросклероз БЦА с наличием УЗ-признаков нестабильных АБ или стенозами от 50% и более был выявлен среди пациентов с ИМ в 46 (32,4%) случаях. Распространенность атеросклероза БЦА увеличивалась с возрастом и сопровождалась более тяжёлым сердечно-сосудистым анамнезом – увеличением числа лиц с ПИМ и ОНМК.

Среди выделенных групп пациентов осложнения встречались в 39 (27,5%) случаях (таблица 14). У пациентов с НС внутригоспитальных осложнений не было ( $p=0,0009$ ).

Таблица 14 – Частота осложнений у пациентов с ИМ

Показатели	1 группа		2 группа	
	1а (N=27)	1б (N=47)	2а (N=19)	2б (N=49)
Ранняя постинфарктная стенокардия и рецидив ИМ, человек (%)	5 (18,5%)	7 (14,8%)	3 (15,8%)	6 (12,2%)
III-IV классы Killip, человек (%)	4 (14,8%)	6 (12,7%)	2 (10,5%)	6 (12,2%)
В том числе внутригоспитальные летальные исходы, человек (%)	5 (13,5%)	3 (6,4%)	2 (10,5%)	5 (10,2%)
ОНМК, человек (%)	0	0	0	0

Пациенты с поражением БЦА характеризовались повышением частоты развития осложнений до 30,4% в 1 и 2 группах, при этом у пациентов с ИМсQ и поражением БЦА отмечалось наиболее неблагоприятное течение ИМ как внутри группы ( $p=0,042$ ), так и в сравнении с группой ИМбезQ ( $p=0,046$ ).



Поскольку во всех наблюдениях забор образцов крови для определения биомаркеров проводился после выполнения реваскуляризации миокарда или выбора консервативной тактики лечения, был проведён анализ тактики лечения в изучаемых группах.

Распределение лечебных вмешательств среди изучаемых групп представлено на рисунке 4. В группе пациентов с ИМсQ реперфузия, включавшая проведение первичного ЧКВ и ТЛТ, была выполнена в 67 (90,5%) случаях. В группе с ИМбезQ первичное ЧКВ выполнялось реже – в 70,5%.

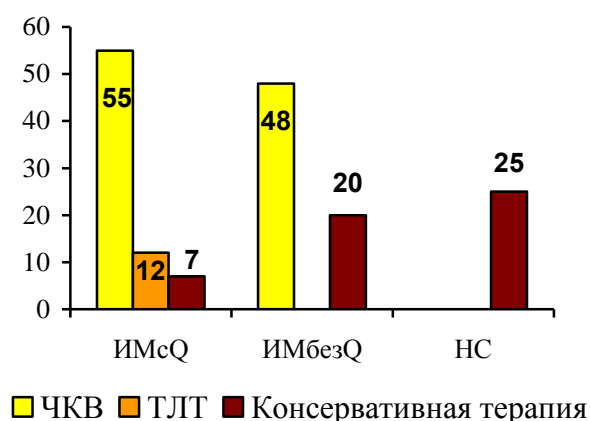


Рисунок 4. Распределение лечебных вмешательств в исследуемых группах пациентов (в абсолютных значениях)

При оценке распространённости коронарного атеросклероза в исследуемых группах было выявлено, что, независимо от группы, преобладающим является трёх- и двухсосудистое поражение ( $p=0,44$  и  $p=0,10$  соответственно 1 и 2 группы), а однососудистое поражение чаще встречалось у пациентов с ИМсQ ( $p=0,37$ ) (рисунок 5). В 1 группе в 48 (87,3%) наблюдениях острый атеротромбоз возникал на месте гемодинамически значимого стеноза и только в 7 (12,7%) случаях на месте поражений, не приводивших к значимому уменьшению кровотока. Пациенты 2 группы также характеризовались наличием гемодинамически значимых стенозов симптом-связанных артерий и гемодинамически значимым поражением как минимум одной симптом-несвязанной артерии при наличии множественного поражения коронарного русла.

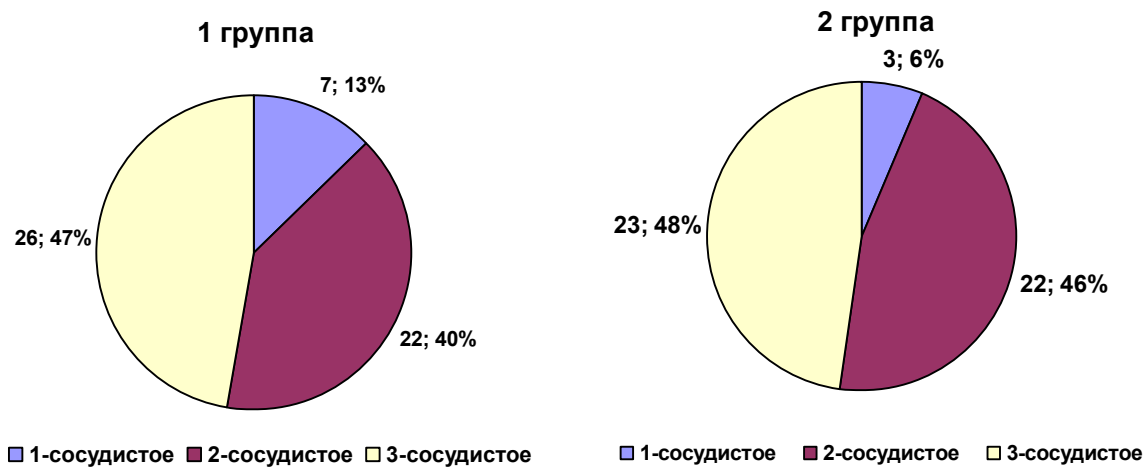


Рисунок 5. Распространённость поражения коронарного русла у исследуемых групп пациентов (% наблюдений).

При оценке тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX выявлено, что из первой группы в группу высокого риска входили 9 (52,9%) пациентов с поражением БЦА и 9 (23,7%) пациентов без выделенных признаков поражения БЦА ( $p=0,035$ ), из второй группы – 6 (54,5%) и 8 (21,6%) пациентов соответственно ( $p=0,044$ ). В то же время, большинство пациентов имели критерии низкого или промежуточного риска по SYNTAX, что отражено в таблице 15.

Таблица 15 – Оценка поражений коронарного русла по шкале SYNTAX

Показатели	1 группа, Me (25 – 75 квартили)		2 группа, Me (25 – 75 квартили)	
	1а (N=17)	1б (N=38)	2а (N=11)	2б (N=37)
Баллы по шкале SYNTAX, %	23,9 (11,0 – 38,2)	21,5* (11,2 – 27,3)	22,7 <sup>§</sup> (20,0- 43,0)	15,2* <sup>§</sup> (7,0-19,3)

\* отмечены различия 1а и 1б подгрупп со 2а и 2б подгруппами соответственно при  $p<0,05$ ; <sup>§</sup> – отмечены внутригрупповые различия при  $p<0,05$ .

По результатам анализа клинических данных выявлена большая распространённость множественного атеросклеротического поражения как коронарного русла, так и сосудов шеи. Для оценки влияния этих факторов на прогноз, было проведено наблюдение в течение 12 месяцев за пациентами, включёнными в исследование.

### 3.2 Оценка годовичного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда

В группу годовичного наблюдения после выписки из стационара вошли 66 пациентов с ИМсQ и 61 пациент с ИМбезQ, из которых через год были отслежены 90 человек, что отражено в таблице 16. 37 пациентов выбыли из исследования по причине смены места жительства, смерти от некардиальных причин или отказа от участия в дальнейшем исследовании. Таким образом, анализировались данные 48 пациентов с ИМсQ, 42 пациентов с ИМбезQ. Из пациентов 3 группы сравнения через год были отслежены 16 пациентов с НС, два из которых имели выделенные УЗ-признаки поражения БЦА.

Таблица 16 – Распределение конечных клинических точек у пациентов, включённых в исследование

Показатели	1 группа		2 группа		3 группа (N=16)
	1а (N=15)	1б (N=33)	2а (N=12)	2б (N=30)	
Смерть, человек (%)	2 (13,3%)	2 (6,1%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0
Повторная госпитализация в связи с ИМ или НС, человек (%)	2 (13,3%)	2 (6,1%)	2 (16,7%)	2 (6,7%)	0
Повторная госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН, человек (%)	3 (20%)	3 (9,1%)	1 (8,3%)	2 (6,7%)	0
ОНМК, человек (%)	1 (6,7%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0 (0%)	0
<b>Итого</b>					
Все конечные точки, человек (%)	8* (53,3%)	7* (21,2%)	5* (41,7%)	4* (13,3%)	0
Без осложнений, человек (%)	7 (46,7%)	26 (78,8%)	7 (58,3%)	26 (86,7%)	16 (100%)

\* – внутригрупповые статистические различия при  $p < 0,05$ .

Во время годовичного наблюдения произошло 24 (26,7%) неблагоприятных сердечно-сосудистых события: 5 смертей по кардиальным причинам, 8

госпитализаций по поводу повторного ИМ или НС, 9 госпитализаций в связи с декомпенсации ХСН и 2 инсульта. У пациентов с НС конечных точек отмечено не было.

Из таблицы 16 видно, что группа ИМсQ характеризовалась худшим течением – неблагоприятные исходы встречались в ней в 31,3% случаев против 21,4% при ИМбезQ, в основном за счёт фатальных сердечно-сосудистых событий и декомпенсации ХСН. Среди пациентов с атеросклерозом БЦА конечные точки встречались чаще, чем среди пациентов без выделенных признаков атеросклероза БЦА, что было справедливо как для группы ИМсQ ( $p=0,031$ ), так и для пациентов с ИМбезQ ( $p=0,043$ ). ОНМК имели место в 2 случаях только среди пациентов с выделенным поражением БЦА ( $p>0,05$ ).

Во время телефонного опроса проводили оценку медикаментозной терапии через год после выписки из стационара (таблица 17).

Таблица 17 – Оценка медикаментозной терапии у пациентов через 1 год после госпитализации

Препараты	1а (N=15)	1б (N=33)	2а (N=12)	2б (N=30)	3а (N=2)	3б (N=14)
Аспирин, человек (%)	14 (93,3%)	29 (87,9%)	10 (83,3%)	28 (93,3%)	2 (100%)	12 (85,7%)
Клопидогрель / тикагрелор, человек (%)	9 (60,0%)	22 (66,7%)	6 (50,0%)	16 (53,3%)	0 (0%)	0 (0%)
иАПФ, человек (%)	9 (60,0%)	17 (51,5%)	8 (66,7%)	24 (80,0%)	0 (0%)	9 (64,8%)
БАБ, человек (%)	10 (66,7%)	22 (66,7%)	9 (75,0%)	22 (73,3%)	2 (100%)	7 (50,0%)
Статины, человек (%)	8 (53,3%)	16 (48,5%)	5 (41,5%)	14 (46,7%)	2 (100%)	5 (35,7%)

По результатам опроса было выявлено, что пациенты с ИМсQ в большей степени привержены к лечению, чем при ИМбезQ. В то же время, при наличии сопутствующего атеросклероза БЦА имело место увеличение частоты полноценного приёма медикаментозной терапии. Наиболее часто отсутствовал приём клопидогреля и статинов, но во всех случаях был приём хотя бы одного из антиагрегантов. Следует отметить ограничение, связанное с невозможностью

верификации причин отмены препаратов путём телефонного опроса. Поэтому полученные данные, на наш взгляд, нельзя интерпретировать как показатель качества лечения пациентов на амбулаторном этапе, а стоит оценивать только как возможный фактор риска неблагоприятного прогноза. При этом статистически значимых различий между 1 и 2 группами ни по одному показателю получено не было ( $p > 0,05$ ).

При оценке вероятности смерти или ИМ в течение года после госпитализации по шкале GRACE 2.0 было выявлено, что пациенты 1 и 2 групп с неблагоприятным прогнозом характеризовались средним или высоким риском и статистически значимо отличались от пациентов с благоприятным прогнозом ( $p = 0,0043$  для 1 группы и  $p = 0,038$  для 2 группы). При точке отсечения от 10% и выше Se по данной модели составила 62%, а Sp 87%, AUC 0,77 (95% ДИ 0,63-0,88,  $p = 0,006$ ) (рисунок 6).

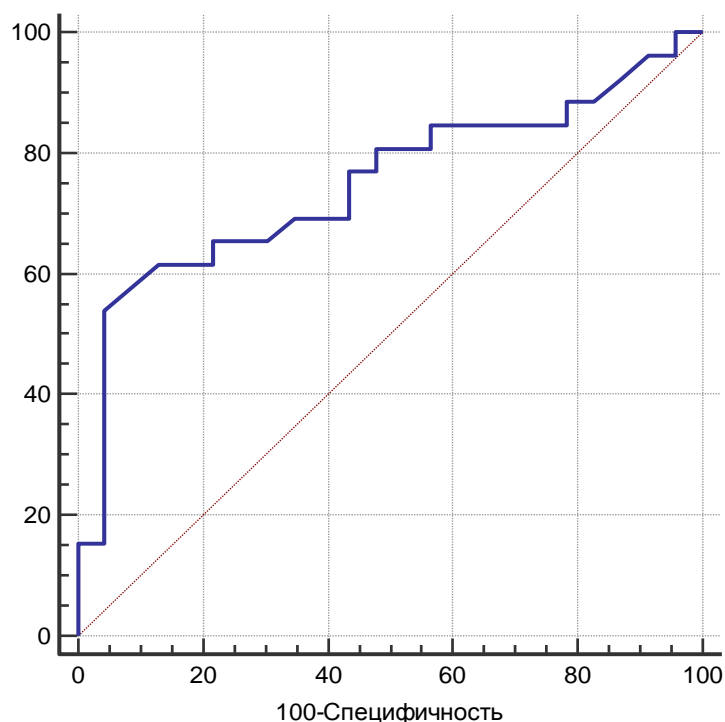


Рисунок 6. ROC-кривая модели GRACE 2.0 у пациентов с ИМ.

Результаты сопоставления характеристик пациентов с ИМ с возникновением конечных точек представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Сравнительная характеристика пациентов с ИМ в зависимости от прогноза

Показатели	1 группа (N=48)		2 группа (N=42)	
	Развитие СС-событий (N=15)	Без осложнений (N=33)	Развитие СС-событий (N=9)	Без осложнений (N=33)
Возраст, лет, M±m	71±12*	61±10*	69±7*	63±9†
Мужской пол, человек (%)	7 (46,7%)	11 (33,3%)	4 (44,4%)	15 (45,5%)
Неконтролируемая АГ, человек (%)	7 (46,7%)	11 (33,3%)	5 (55,6%)	9 (27,3%)
Класс ОЧН по Killip, человек (%)				
I кл.- II кл.	10 (66,6%)	31 (93,9%)	7 (77,8%)	33 (100%)
III кл.- IV кл.	5* (33,3%)	2* (6,1%)	2* (22,2%)	0*
Гипергликемия, человек (%)	3 (20,0%)	5 (15,2%)	1 (11,1%)	3 (9,1%)
Нестабильные АБ или стенозы от 50% и более в БЦА, человек (%)	8* (53,3%)	7* (21,2%)	5* (55,6%)	7* (21,2%)
Гиперхолестеринемия, человек (%)	8 (53,3%)	9 (27,3%)	5* (55,6%)	5* (15,2%)
ФВ, %, Me (25-75)	49*(42 – 51)	52* (46 – 57)	53 (47 - 56)	59 (51 – 64)
Проведение ЧКВ/ТЛТ, человек (%)	11* (73,3%)	32* (96,9%)	4* (44,4%)	26* (78,8%)
Вероятность неблагоприятного годовичного прогноза по GRACE 2.0, %, Me (25-75)	23,5* (11,0 – 47,0)	7,9* (6,4 – 9,0)	19,3* (5,7 – 42,0)	8,5* (5,4 – 10,0)

\*- отмечены внутригрупповые различия при  $p < 0,05$ .

Как следует из таблицы, пациенты 1 и 2 групп с развитием конечных точек отличались от пациентов с благоприятным прогнозом по возрасту ( $p=0,017$  и  $p=0,028$  соответственно), наличием III и IV классы ОЧН по Killip при поступлении ( $p=0,024$  и  $p=0,042$  соответственно), снижением ФВ для 1 группы ( $p=0,042$ ), наличием атеросклеротического поражения БЦА ( $p=0,031$  и  $0,043$  соответственно), консервативной тактикой лечения ( $p=0,028$  и  $p=0,043$ ). Среди

пациентов 2 группы с неблагоприятным исходом чаще имела место гиперхолестеринемия ( $p=0,028$ ).

Для определения значения возраста, после которого увеличивается вероятность развития конечных точек, был проведён ROC-анализ, показатель AUC составил 0,66 (95% ДИ 0,51 – 0,79,  $p=0,044$ ) (рисунок 7).

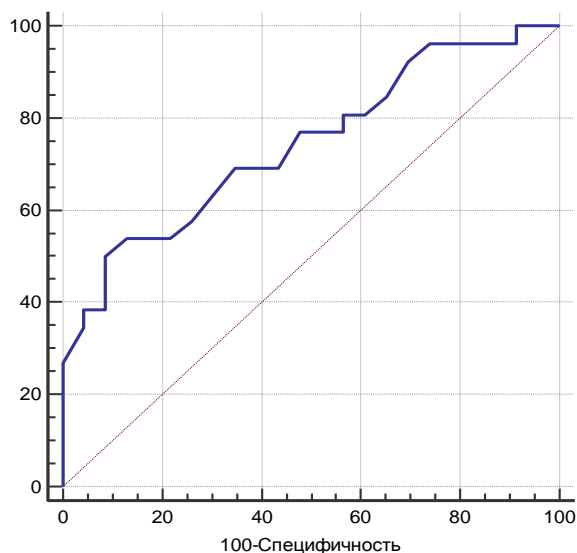


Рисунок 7. ROC-кривая возраста у пациентов с ИМ.

Оптимальное сочетание значений  $Sp$  (92,0%) и  $Se$  (60,0%) соответствовало возрасту более 67 лет (рисунок 8).

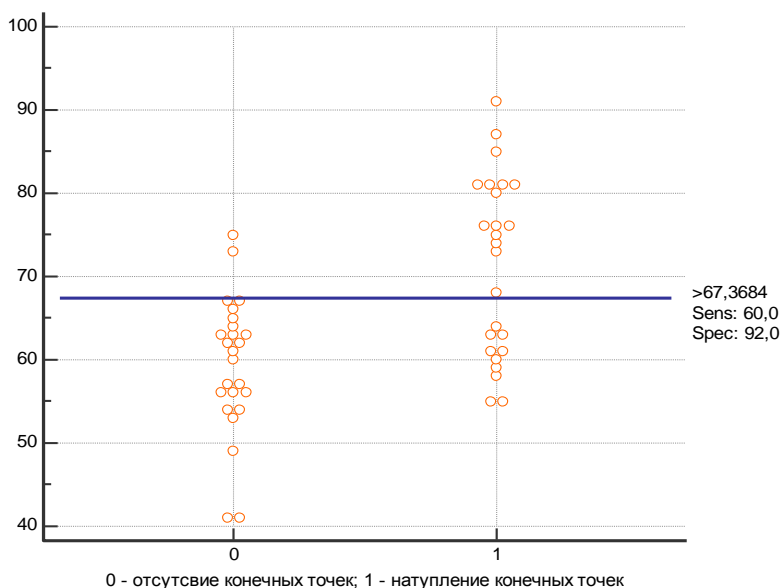


Рисунок 8. Зависимость частоты возникновения конечных точек от возраста у пациентов с ИМ

При превышении данного возраста количество конечных точек возрастало в обеих группах.

При анализе частоты наступления конечных точек в зависимости от ФВ было выявлено, что пациенты с ИМсQ и неблагоприятным прогнозом обладали более низкой ФВ ( $p=0,074$ ), аналогичная картина прослеживалась в группе ИМбезQ ( $p=0,34$ ). При этом Sp более 50% с максимальной Se (31,8%) было найдено при  $ФВ \leq 49\%$ .

Для определения прогностической ценности клинико-инструментальных предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ИМ были рассчитаны показатели ОР (таблица 19).

Таблица 19 – Прогностические характеристики клинико-лабораторных показателей у пациентов с ИМ

Показатель	ОР	95% ДИ	p	Se	Sp
Возраст более 67 лет	4,29	1,17 – 8,52	0,0020	60,0	92,0
Мужской пол	1,58	0,434 -1,720	0,25	53,9	62,5
Неконтролируемая артериальная гипертензия	1,42	0,29-1,74	0,51	34,3	68,2
III кл.- IV кл. класс ОСН по Killip	2,51	2,25 – 5,85	0,035	57,5	92,0
Гипергликемия	1,4	0,26-2,83	0,075	45,3	23,7
Атеросклероз БЦА с УЗ-признаками нестабильных АБ бляшек или стенозом от 50% и более	2,97	1,72 – 7,54	0,042	54,1	76,0
Гиперолестеринемия	2,05	0,86 – 3,41	0,084	57,8	35,3
$ФВ \leq 49\%$	1,83	0,57 - 2,78	0,20	47,6	70,8
Консервативная тактика лечения	3,10	1,96 – 4,21	0,012	61,5	66,7
Развитие ИМсQ	1,67	0,45-1,90	0,12	70,8	64,0

Как видно из таблицы 19, достаточные операционные характеристики для использования в качестве предикторов имели следующие показатели: возраст, наличие нестабильных АБ или стенозов БЦА от 50% и более, отсутствие реперфузии, III и IV классы по Killip при поступлении.



Таким образом, в определении прогноза у пациентов с ИМ, вошедших в исследование, участвуют как клинические показатели, характеризующие тяжесть течения ИМ, так и фактор распространения атеросклероза на некоронарное русло, включая признаки как стенотических сужений, так и нестабильности АБ. Для оценки вклада субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса в указанные состояния, приводящие к ухудшению прогноза, был проведён анализ лабораторных маркеров данных процессов в выделенных группах.

### **3.3 Динамика лабораторных показателей выделенных групп пациентов**

Лабораторные показатели, определённые в первые сутки госпитализации в 1 и 2 группах, отражали течение острого периода ИМ, что характеризовалось повышением уровня маркеров некроза миокарда, лейкоцитозом, увеличением скорости оседания эритроцитов и увеличением концентрации фибриногена (таблица 20). На 10 день госпитализации изучаемые лабораторные показатели были исследованы у 127 пациентов. Выбор десятых суток для оценки динамики обусловлен снижением к этому сроку пиковых концентраций изучаемых маркеров, вызванных развитием острого ИМ.

У пациентов с ИМсQ имело место более выраженное повышение тропонина Т и КФК МВ по сравнению с группой ИМбезQ ( $p=0,0018$  и  $p=0,0048$  соответственно). У пациентов с НС уровни маркеров некроза миокарда не достигали значений выше 2 верхних границ нормы, что показало статистически значимые различия с пациентами 1 и 2 групп ( $p=0,00010$  и  $p=0,004$ ).

Пациенты из подгрупп с атеросклерозом БЦА характеризовались более высокими цифрами маркеров некроза миокарда, что, однако, не имело статистических различий с пациентами без атеросклероза БЦА соответствующих групп. В 4 группе контроля маркеры некроза миокарда не превышали верхнюю границу нормы и статистически значимо отличались от показателей 1 и 2 групп ( $p=0,0001$  и  $p=0,0028$  соответственно).

Таблица 20 – Динамика лабораторных показателей в изучаемых группах

Маркеры	1 группа, Ме (25 – 75 квартили)				2 группа, Ме (25 – 75 квартили)				3 группа, Ме (25 – 75 квартили)		4 группа (N=30)
	а		б		а		б		а	б	Ме (25 – 75 квартили)
	1 сутки (N=27)	10 сутки (N=22)	1 сутки (N=47)	10 сутки (N=44)	1 сутки (N=19)	10 сутки (N=17)	1 сутки (N=49)	10 сутки (N=44)	1 сутки (N=4)	1 сутки (N=21)	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> */л	13,8 † (9,0 – 15,9)	9,6 (7,3 – 11,1)	9,2 † (7,3 – 11,1)	8,6 (5,7 – 9,1)	13,4 † (6,5 – 15,7)	7,8 (6,0 – 9,6)	9,8 † (8,9 – 20,9)	8,7 (6,9 – 9,6)	6,2 (4,5 – 8,2)	5,5 (5,2 – 7,6)	5,8 (4,2 – 7,5)
СКФ, мл/мин/1,73 кв.м	65,0 (47,0 – 78,5)	74,0 (58,7 – 77,1)	60,1 (48,7 – 71,9)	68,0 (53,9 – 75,3)	60,9 (50,0 – 76,1)	74,3 (68,2 – 80,7)	68,8 (59,6 – 80,4)	70,1 (51,6 – 81,1)	62,3 (58,3 – 75,3)	68,3 (57,7 – 75,2)	72,3 (53,2 – 84,9)
Тропонин Т, нг/л	3000 †*§ (1046 – 3000)	102§ (50 – 189)	2452* † § (1025 – 2986)	38,4 § (16,4 – 54,3)	786,8* † § (403,6 – 1085)	22,4§ (13,6 – 39,4)	685* † § (323 – 1098)*	36,4 (12,3 – 52,4)	18,3 (11,2 – 39,7)	21,3 (9,4 – 30,9)	27,8 (11,3 – 36,8)
КФК МВ, Е/л	158,1* † § (84,2 – 298,1)	12,5 § (11,2 – 24,5)	219* † § (95,3 – 250,3)	12,7 § (10,2 – 18,3)	74,0* † § (41,8 – 103,1)	17,5 § (12,0 – 18,9)	193,3* † § (126,6 – 231,5)	19,2 § (15,6 – 23,2)	12,4 (11,9 – 14,6)	16,5 (11,3 – 20,2)	12,4 (11,9 – 14,6)

\*- различия между соответствующими а или б подгруппами 1 и 2 группы в 1 или 10 сутки при  $p < 0,05$ ; † - различия с 3 группой и группой лабораторного контроля в 1 сутки при  $p < 0,05$ ; § - внутригрупповые различия а и б подгрупп на 1 и 10 сутки при  $p < 0,05$ .

Анализ лейкоформулы показал, что в 1 сутки у пациентов с ИМ наблюдался умеренный лейкоцитоз, достигая наибольших значений с диапазоном  $9,0-15,6 \cdot 10^9/\text{л}$  в группе пациентов с ИМсQ, что не показало значимых отличий от 2 группы. В то же время количество лимфоцитов у пациентов с ИМсQ имело наименьшие значения по сравнению с группами с ИМбезQ ( $p=0,0066$ ) и НС ( $p=0,040$ ).

К 10 дню госпитализации концентрация маркеров некроза миокарда снижалась без статистически значимых различий между группами. К этому сроку лейкоцитарная формула пациентов с ИМсQ и ИМбезQ характеризовалась уменьшением лейкоцитоза и выравниванием содержания нейтрофилов и лимфоцитов между группами с отсутствием статистически значимых различий между группами вне зависимости от наличия атеросклероза БЦА.

Показатели гемостаза у пациентов с ИМ в 1 сутки характеризовались смещением в сторону гипокоагуляции, при этом в большей степени – в группе пациентов с ИМсQ (таблица 21).

Таблица 21 – Динамика показателей гемостаза изучаемых групп

Показатели	1 группа (N=74) Me (25 – 75 квартили)		2 группа (N =68) Me (25 – 75 квартили)		3 группа (N=25) Me (25 – 75 квартили)		4 группа (N=30) Me (25 – 75 квartil и)
	1 сутки	10 сутки	1 сутки	10 сутки	1 сутки	10 сутки	1 сутки
АЧТВ, сек.	53,1* <sup>¶</sup> (34,9 – 102,5)	35,2 * (30,1 – 42,3)	45,6* <sup>¶</sup> (34,7 – 55,0)	33,8 * (29,4 – 39,7)	42,8* <sup>¶</sup> (35,2- 45,6)	31,2* (29,3 – 33,5)	34,3 (29,4 – 38,7)
Протромбин по Квику, %	93 (71 - 105)	95 (75 – 102)	103 (95 – 115)	96 (83 - 120)	101 (92- 106)	89 (82 – 95)	90 (85 – 110)
МНО	1,03 (0,97 – 1,27)	0,93 (0,86 – 1,03)	0,98 (0,92 – 1,05)	0,85 (0,80 – 1,01)	0,97 (0,86- 1,05)	1,10 (0,85 – 1,20)	1,02 (0,85 – 1,12)

\* - внутригрупповые различия на 1 и 10 сутки при  $p < 0,05$ , <sup>¶</sup> - различия с 3 группой и группой лабораторного контроля в 1 сутки при  $p < 0,05$ .

Это связано с тем, что определение показателей гемостаза производилось на фоне гепаринотерапии, начатой на этапе скорой медицинской помощи. На 10 сутки показатели гемостаза как у пациентов с ИМ, так и у пациентов с НС и ССН находились в пределах нормальных значений.

Таким образом, анализ лабораторных показателей у пациентов изучаемых групп выявил закономерное изменение лейкоформулы, маркеров некроза миокарда и гемостаза в остром и подостром периоде ИМ без связи с поражением БЦА.

При определении концентрации провоспалительных цитокинов было выявлено, что формирование ИМ в 1 и 2 группах сопровождается более высоким уровнем данных маркеров на 1 сутки госпитализации по сравнению с 3 группой НС или 4 группой контроля, достигая статистически значимых различий для вчСРБ ( $p=0,030$  и  $p=0,0012$  соответственно), ИЛ-1 $\beta$  ( $p=0,043$  и  $p=0,027$  соответственно), ИЛ-6 ( $p=0,0010$  и  $p=0,028$  соответственно) (рисунок 9).

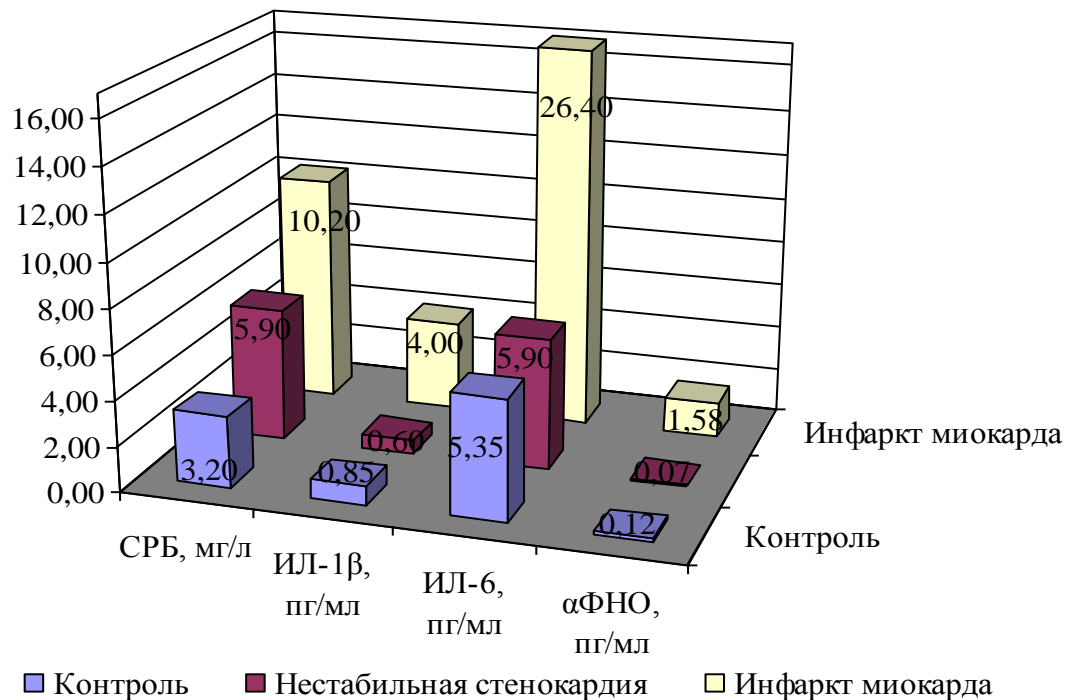


Рисунок 9. Концентрации провоспалительных цитокинов в изучаемых группах на 1 сутки (медиана)

Повышением сывороточных концентраций при ИМ по сравнению с 3 группой и группой лабораторного контроля характеризовались также маркеры

эндотелиальной дисфункции - VEGF ( $p=0,037$  и  $p=0,0028$  соответственно) и ЭТ-1 ( $p=0,24$  и  $p=0,43$  соответственно), что наглядно отражено на рисунке 10.

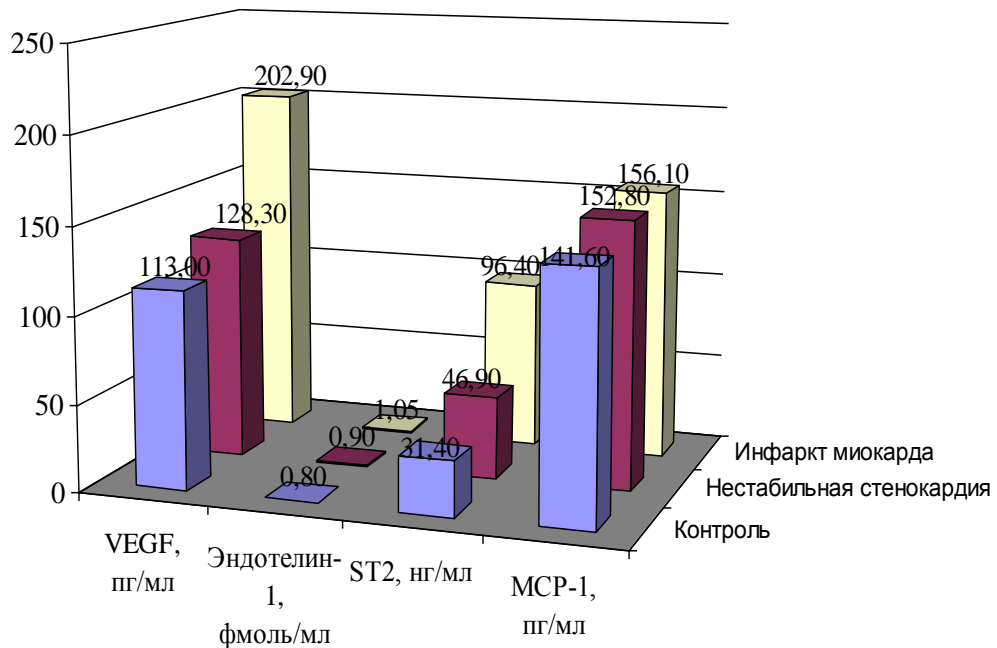


Рисунок 10. Исходные концентрации VEGF, MCP-1, ST2 и эндотелина-1 в исследуемых и контрольной группах (медиана)

Также статистически значимое увеличение концентрации при ИМ по сравнению с пациентами с НС и ССН было отмечено для ST2 ( $p=0,010$  и  $p=0,035$ ).

К 10 суткам концентрации провоспалительных цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и миокардиального стресса показали различную динамику среди групп, что наглядно отражено на рисунке 11.

Изменения концентраций провоспалительных цитокинов к 10 суткам у пациентов с ИМсQ и ИМбезQ показывали схожую динамику. В обеих группах наблюдался рост концентраций ИЛ-1 $\beta$  ( $p=0,22$  и  $p=0,46$  соответственно) и ФНО- $\alpha$  ( $p=0,42$  и  $p=0,75$ ). Концентрации ИЛ-6 и вчСРБ имели тенденцию к снижению. Максимальное снижение ИЛ-6 с 1 по 10 сутки имело место среди пациентов с ИМсQ ( $p=0,043$ ).

У пациентов с ИМсQ наблюдалась тенденция к увеличению содержания VEGF к 10 суткам ( $p=0,027$ ), в то время как в группе пациентов с ИМбезQ на 10 день имело место незначительное снижение концентрации VEGF ( $p=0,25$ ).

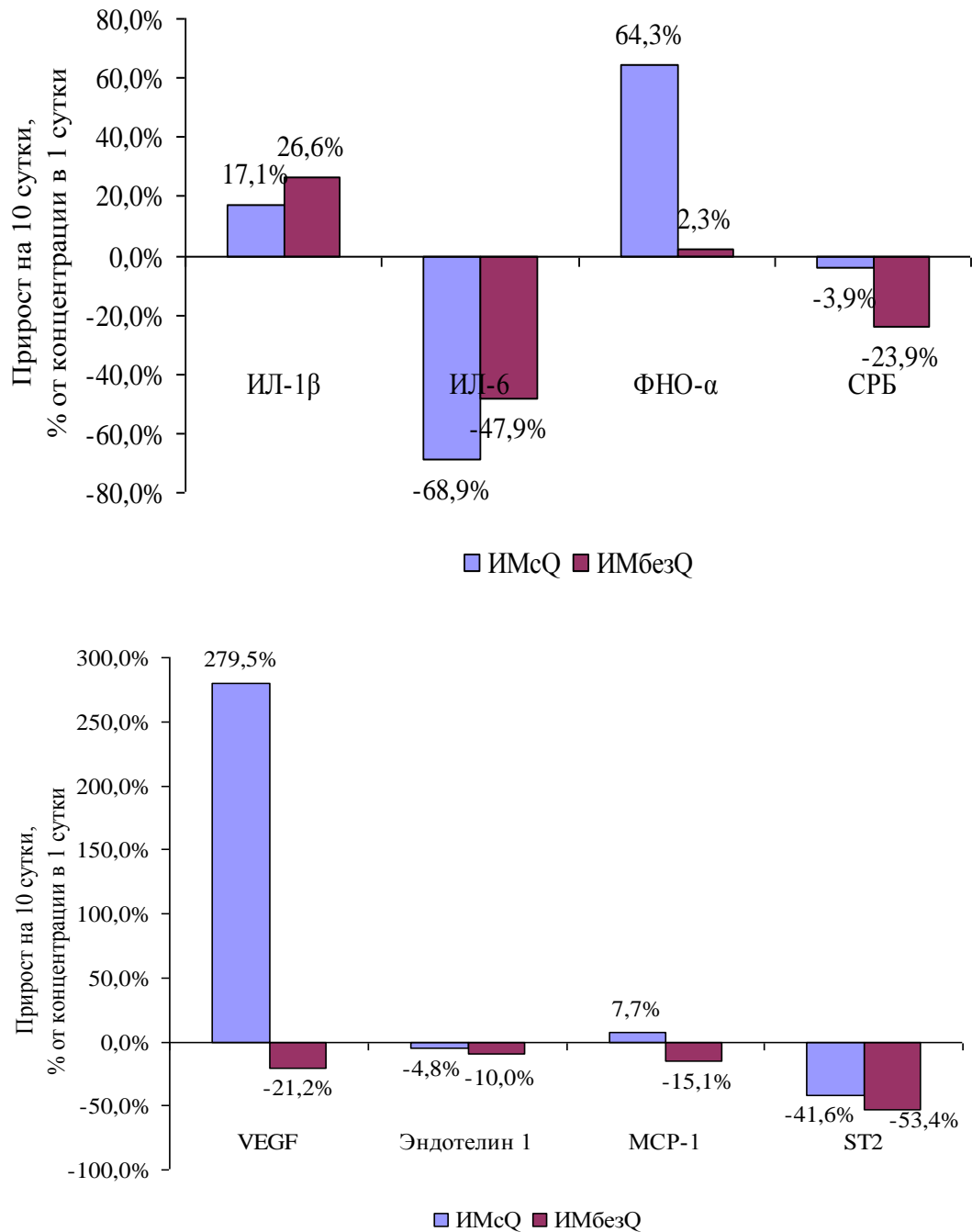


Рисунок 11. Динамика содержания изучаемых маркеров на 10 сутки у пациентов с инфарктом миокарда, % от исходных значений

ST2 в 1 и 2 группах демонстрировал снижение как медианной концентрации, так и верхних границ межквартильного интервала к 10 дню ( $p=0,045$  и  $p=0,028$ ).

Учитывая, что пациенты с ИМ характеризовались разнородным поражением БЦА, было проведено изучение влияния данного фактора на динамику изучаемых маркеров, что представлено в таблице 22.

Таблица 22 – Динамика сывороточной концентрации изучаемых маркеров у пациентов

Маркеры	1 группа, Ме (25 – 75 квартили)				2 группа, Ме (25 – 75 квартили)				3 группа, Ме (25 – 75 квартили)		4 группа (N=30) Ме (25 – 75 квартили)
	а		б		а		б		а	б	
	1 сутки (N=27)	10 сутки (N=22)	1 сутки (N=47)	10 сутки (N=44)	1 сутки (N=19)	10 сутки (N=17)	1 сутки (N=49)	10 сутки (N=44)	1 сутки (N=4)	1 сутки (N=21)	
VEGF, пг/мл	225,1 † ¶ (105,3 – 404,2)	435,4 † * (137,8 – 635,2)	224,4 † ¶ (39,8 – 409,4)	343,1 † (164,9 – 541,2)	385,1 ¶ (164,9 – 529,1)	281,8* (206,2 – 594,2)	319,1 ¶ (157,5 – 645,7)	266,8 (201,6 – 430,3)	124,1 (45,5 – 302,7)	130,1 (40,5 – 122,8)	113,0 (97,1 – 184,8)
ФНО-α, пг/мл	1,6 ¶ (1,3 – 2,3)	2,6 (2,3 – 3,1)	1,8 ¶ (1,6 – 2,1)	2,3 (2,0 – 3,2)	1,9 ¶ (1,8 – 2,2)	1,7 (1,3 – 3,6)	1,0 ¶ (0,8 – 1,6)	2,0 (1,6 – 3,5)	0,07 (0,01 – 0,17)	0,06 (0,01 – 0,18)	0,12 (0,01 – 0,23)
ИЛ-1β, пг/мл	4,8 ¶ (3,8 – 5,7)	5,2 (3,5 – 6,8)	4,2 ¶ (3,3 – 5,0)	6,0 (4,8 – 7,3)	4,1 ¶ (3,0 – 5,3)	5,0 ¶ (4,0 – 6,25)	3,6 ¶ (1,2 – 4,2)	5,4 (3,4 – 7,0)	0,6 (0,3 – 0,8)	0,5 (0,3 – 0,7)	0,85 (0,01 – 3,2)
ИЛ-6, пг/мл	49,6* † ¶ § (31,7 – 58,6)	19,5 † * (7,8 – 50,7)	33,8* † ¶ § (18,6 – 59,9)	16,3 † (5,6 – 39,2)	18,6* † ¶ § (16,0 – 25,0)	9,9* † (7,6 – 15,3)	20,8* † § к (14,4 – 43,3)	7,3 † (4,9 – 11,3)	5,9 (3,0 – 6,9)	6,2 (3,0 – 7,1)	5,35 (4,40 – 13,1)
МСР-1, пг/мл	134,7 (96,2 – 167,3)	164,2 (137,4 – 268,9)	154,4 (111,4 – 166,8)	136,3 (93,3 – 179,3)	184,5 (148,6 – 195,2)	148,2 (138,7 – 191,9)	161,6 (133,5 – 183,9)	152,8 (142,6 – 198,9)	152,8 (102,4 – 168,1)	149,2 (103,4 – 168,9)	141,6 (135,4 – 166,2)
вчСРБ, мг/л	10,5 ¶ (6,6 – 11,6)	9,7 (9,3 – 10,1)	10,2 ¶ (9,5 – 11,9)	9,9 (8,1 – 10,5)	8,9 ¶ (7,7 – 11,2)	7,7 (5,5 – 9,6)	9,5 ¶ (7,5 – 10,5)	5,3 (3,4 – 6,5)	5,9 (4,4 – 6,1)	5,8 (4,2 – 6,3)	3,2 (2,3 – 5,8)
ЭТ 1, фмоль/мл	0,9 (0,8 – 1,1)	1,2 (0,9 – 1,5)	1,1 (0,9 – 1,4)	0,9 (0,8 – 1,1)	1,1 (0,8 – 2,4)	1,0 (0,8 – 1,2)	1,0 (0,8 – 1,1)	0,9 (0,8 – 1,0)	0,85 (0,8 – 0,95)	0,81 (0,8 – 0,94)	0,80 (0,75 – 0,90)
ST2, нг/мл	105,6 † ¶ (48,5 – 140,1)	48,3 † (37,0 – 59,7)	104,9* † ¶ (51,6 – 158,2)	43,7 † (29,8 – 47,7)	100,2 † ¶ (40,8 – 147,1)	38,0 † (31,1 – 42,0)	50,1* † (42,3 – 120,7)	35,5 † (27,1 – 48,7)	37,0 (23,0 – 45,7)	42,7 (23,2 – 56,9)	31,4 (24,9 – 52,2)

\*- различия между между 1а и 2а подгруппами и между 1б и 2б подгруппами в 1 или 10 сутки при  $p < 0,05$ ; ¶ - различия с 3 и 4 группой в 1 сутки при  $p < 0,05$ ; † - различия внутри одной подгруппы на 1 и 10 сутки при  $p < 0,05$ ; § - внутригрупповые различия а и б подгрупп при  $p < 0,05$ .

Наличие выделенных признаков атеросклероза БЦА показало связь с повышением концентрации ИЛ-6 в 1 ( $p=0,038$ ) и 2 группах ( $p=0,040$ ). Независимо от поражения БЦА, сохранялась разнонаправленная динамика VEGF.

В 1 группе были выявлены положительные корреляции MCP-1 с VEGF (таблица 23). ST2 обнаружил положительную корреляцию с уровнем ИЛ-6 и КФК МВ, что свидетельствует о связи маркера с развитием некроза миокарда в остром периоде ИМ. На 10 день наблюдалась только связь между уровнем ИЛ-6 и вчСРБ.

Таблица 23 – Корреляционные зависимости изучаемых маркеров у пациентов с ИМсQ

Маркеры		r	P
1 сутки	MCP-1 - VEGF	+0,73	0,0019
	ИЛ-1 $\beta$ – ФНО- $\alpha$	+0,97	0,0048
	ИЛ-6 - ST2	+0,39	0,018
	ST2 – КФК МВ	+0,56	0,044
10 сутки	ИЛ-6 - вчСРБ	+0,87	0,043

Во 2 группе также были отмечены сильные положительные связи между провоспалительными цитокинами ИЛ-6 и VEGF, вчСРБ, между ИЛ-1 $\beta$  и MCP-1 на 1 сутки (таблица 24).

Таблица 24 – Корреляционные зависимости изучаемых маркеров у пациентов с ИМбезQ

Маркеры		r	P
1 сутки	ИЛ-6 - VEGF	+0,93	0,0025
	ИЛ-1 $\beta$ – MCP-1	+0,79	0,0001
	ИЛ-6 - вчСРБ	+0,61	0,0089

При ИМ была выявлена слабая положительная связь между исходным уровнем вчСРБ и поражением БЦА ( $r=+0,46$ ,  $p=0,020$ ).

Развитие внутригоспитальных осложнений у пациентов 1 группы характеризовалось большей исходной концентрацией провоспалительных цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции, чем 2 группы (таблица 25).



Таблица 25 – Концентрация изучаемых маркеров у пациентов с ИМ в зависимости от наличия осложнений

Маркеры	1 группа, Me (25 – 75 квартили) (N=74)				2 группа, Me (25 – 75 квартили) (N=68)			
	С осложнениями		Без осложнений		С осложнениями		Без осложнений	
	1 сутки (N=22)	10 сутки (N=13)	1 сутки (N=52)	10 сутки (N=52)	1 сутки (N=11)	10 сутки (N=5)	1 сутки (N=57)	10 сутки (N=57)
VEGF, пг/мл	162,4* (135,3- 494,8)	566,3* (258,4 – 743,2)	141,5*(109,8- 315,0)	452,6*(203,1- 650,3)	249,8* (164,9- 526,4)	539,7* (226,4- 853,1)	204,5 (157,5- 329,1)	281,8 (201 – 451,3)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	2,4 (1,4-2,6)	2,3 (0,3 – 3,1)	1,24 (0,2-1,9)	2,3 (1,1-2,8)	1,7 (1,1-2,0)	2,9 (1,8-3,6)	1,9 (0,8-2,2)	1,7 (1,3-2,9)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	4,7 (3,9-5,7)	3,6 (3,5-6,8)	3,8 (1,8-6,0)	5,3 (2,6-6,6)	4,7 (3,9-5,2)	2,8 (1,8-3,6)	3,8 (2,9-5,3)	5,1 (4,4-6,4)
ИЛ-6, пг/мл	45,8* <sup>¶</sup> (21,3-114,9)	7,8* (6,2 – 46,7)	20,4* <sup>¶</sup> (8,5- 56,0)	7,1* (5,1- 37,4)	33,1 <sup>¶</sup> (6,4- 39,0)	13,1 <sup>¶</sup> (4,9- 21,3)	14,7 <sup>¶</sup> (6,0- 41,3)	9,3 (5,7- 17,0)
МСР-1, пг/мл	155,1 (130,8- 196,3)	198,9 (137,4 – 307,9)	138,7 (61,7- 166,8)	162,6 (130,9- 175,1)	177,3 (156,3- 184,5)	222,1 (158,9- 245,4)	179,3 (126,9- 215,9)	149,2 (138,7- 176,9)
вчСРБ, мг/л	9,8 (6,8- 11,1)	9,9 (9,3 – 11,1)	10,6 (9,9- 11,5)	9,1 (5,0-10,9)	9,1 (7,1- 10,8)	8,2 (6,5- 9,2.)	8,9 (7,7- 10,5)	6,7 (3,7-9,0)
ЭТ 1, фмоль/мл	1,8 (1,1-2,1)	1,5 (0,9 – 1,9)	1,1 (0,8-1,6)	0,95 (0,85- 1,3)	0,8 (0,7-1,5)	1,1 (0,8-1,6)	1,1 (0,9-2,4)	0,9 (0,8-1,1)
ST2, нг/мл	136,9* (65,6-186,0)	47,1* (37 – 72,0)	98,0* (55,1- 168,0)	34,2* (27,0- 43,2)	76,0* (68,7- 187,2)	45,6* (32,0- 55,0)	89,0* (42,0- 147,3)	35,0* (21,4- 40,7)

\*- различия внутри подгрупп на 1 и 10 сутки при  $p < 0,05$ ; <sup>¶</sup> - различия между подгруппами 1 или 2 групп на 1 или 10 сутки соответственно, при  $p < 0,05$ .

При поступлении у всех пациентов с осложнённым течением ИМ определялся повышенный уровень ИЛ-6 ( $p=0,029$ ), достигая максимальных значений в случаях с последующим развитием летального исхода. Несмотря на отсутствие статистических различий в концентрации ST2 между группами в 1 сутки, максимальные значения данного маркера наблюдались при развитии осложнений. В то же время, концентрации данных маркеров к 10 дню госпитализации показали динамику, свойственную 1 и 2 группам в целом: концентрации ST2 и ИЛ-6 вне зависимости от наличия осложнений снижались и не показывали статистических отличий. Уровень VEGF к 10 суткам демонстрировал статистически значимое повышение при развитии осложнений в 1 и 2 группах ( $p=0,03$  и  $p=0,045$  соответственно).

Таким образом, у пациентов с ИМ в первые сутки наблюдалась активация процессов эндогенного воспаления и миокардиального стресса, что проявилось повышением уровня провоспалительных цитокинов и ST2 по сравнению с группой НС и стабильным течением ИБС. Снижение концентраций изучаемых маркеров субклинического воспаления и миокардиального напряжения к 10 суткам у лиц с ИМ свидетельствовало о стихании процессов субклинического воспаления и биомеханического напряжения миокарда после формирования зоны некроза.

Поскольку во всех наблюдениях забор образцов крови для определения биомаркеров проводился после выполнения реваскуляризации миокарда или выбора консервативной тактики лечения, был проведён анализ влияния способов реперфузии на активность изучаемых процессов.

### **3.4 Анализ содержания изучаемых маркеров в зависимости от тактики лечения**

Анализ лабораторных показателей на 1 и 10 сутки у пациентов с ИМ с различной тактикой лечения показал повышение активности субклинического

воспаления в 1 сутки у пациентов с проведением реперфузии, что представлено в таблице 26.

Выбор ЧКВ или ТЛТ для реперфузии у пациентов с формированием ИМсQ не сопровождался статистически значимым влиянием на исходные концентрации провоспалительных цитокинов, маркеров неоангиогенеза и фиброза миокарда ( $p > 0,05$ ).

Концентрация ИЛ-6 после выполнении ЧКВ или ТЛТ превышала значения группы консервативного лечения, однако статистически значимые различия были получены только для группы с ЧКВ ( $p = 0,014$ ). К 10 суткам содержание ИЛ-6 показывало разную динамику в зависимости от тактики лечения: при проведении ЧКВ наблюдалось снижение уровня цитокина ( $p = 0,014$ ), при консервативном лечении напротив – его повышение ( $p = 0,026$ ), при проведении ТЛТ уровень ИЛ-6 на 1 и 10 сутки статистически не различался. Увеличение содержания к 10 суткам при консервативной терапии также было отмечено для вчСРБ в отличие от групп с выполненной ЧКВ и ТЛТ ( $p = 0,010$  и  $p = 0,035$  соответственно).

Концентрация VEGF в 1 сутки показывала наибольшие медианные значения в группе консервативного лечения по сравнению с группой ЧКВ и ТЛТ ( $p = 0,27$  и  $p = 0,34$ ), к 10 суткам влияния тактики лечения на концентрацию маркера не было выявлено ни в одной группе. При анализе причин повышения VEGF на 10 сутки было выявлено, что наибольшие значения данный маркер принимал у пациентов с ИМсQ и развитием тромбозов стентов или тромбозов после проведённой ТЛТ, что объясняет общее повышение VEGF к 10 суткам у пациентов 1 группы.

Исходное содержание ST2 не зависело от проведения реперфузии, а к 10 суткам демонстрировало статистически значимое снижение во всех группах ( $p = 0,012$ ,  $p = 0,026$  и  $p = 0,042$  для групп ЧКВ, ТЛТ и консервативной терапии соответственно).

Таким образом проведение ЧКВ у пациентов с ИМсQ приводило к снижению уровня ИЛ-6 к 10 дню госпитализации, а консервативная терапия сопровождалась повышением уровня вчСРБ к 10 суткам. Проведение реперфузии не влияло на концентрацию VEGF и ST2.

Таблица 26 – Динамика концентрации биомаркеров у пациентов с ИМсQ в зависимости от тактики лечения

Маркеры	ЧКВ, Ме (25 – 75 квартили)		ТЛТ, Ме (25 – 75 квартили)		Консервативное лечение, М (25 – 75 квартили)	
	1 сутки (N=55)	10 сутки (N=53)	1 сутки (N=12)	10 сутки (N=9)	1 сутки (N=7)	10 сутки (N=3)
VEGF, пг/мл	141,5 <sup>†</sup> (54,4 – 318,3)	307,6 <sup>†</sup> (158,4 – 497,7)	225,2 (87,5 – 404,9)	241,2 (137,8 – 485,2)	251,5 <sup>†</sup> (102,1 – 366,3)	415,6 <sup>†</sup> (250,4 – 509,4)
ФНО-α, пг/мл	1,2 (0,5 – 2,2)	2,34 (0,15 – 2,70)	1,9 (1,4 – 2,1)	3,1 (2,2 – 3,2)	1,5 (0,7 – 1,8)	2,4 (1,8 – 2,5)
ИЛ-1β, пг/мл	4,2 (1,8 – 5,6)	3,5 (1,1 – 4,2)	5,0 (3,9 – 5,7)	5,8 (3,6 – 6,8)	3,3 (3,0 – 4,3)	5,9 (4,8 – 6,4)
ИЛ-6, пг/мл	37,4* <sup>†</sup> (10,6 – 74,5)	5,6* <sup>†</sup> (4,6 – 7,0)	24,3 (20,4 – 53,0)	24,1 (7,8 – 50,7)	14,4* <sup>†</sup> (10,7 – 38,6)	34,8* <sup>†</sup> (7,1 – 59,0)
МСР-1, пг/мл	133,3 (61,7 – 184,8)	160,9 (131,5 – 164,2)	152,4 (138,7 – 166,8)	179,3 <sup>“</sup> (130,2 – 307,1)	142,0 (98,4 – 167,8)	283,5 (170,8 – 351,2)
вчСРБ, мг/л	10,7 (8,4 – 11,0)	8,1* (6,5 – 9,9)	10,2 (9,1 – 11,5)	9,3* (2,7 – 10,1)	10,1 (9,8 – 10,5)	12,3* (11,7 – 12,6)
ЭТ 1, фмоль/мл	1,3 (0,8 – 1,8)	1,0* (0,8 – 1,1)	1,0 (0,9 – 1,0)	1,1 (0,8 – 1,2)	1,1 (1,1 – 1,3)	1,3* (1,0 – 1,5)
ST2, нг/мл	105,6 <sup>†</sup> (45,6 – 147,3)	37,5 <sup>†</sup> (29,8 – 43,2)	73,2 <sup>†</sup> (43,2 – 136,9)	37,0 <sup>†</sup> (36,5 – 59,7)	84,3 <sup>†</sup> (58,1 – 109,9)	48,5 <sup>†</sup> (38,1 – 59,9)

\*- различия между соответствующими 1 или 10 сутками с группой консервативного лечения при  $p < 0,05$ ; <sup>†</sup> - внутригрупповые различия на 1 и 10 сутки при  $p < 0,05$ ;

Концентрация изучаемых биомаркеров на 1 и 10 сутки у пациентов с ИМбезQ представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Динамика концентрации биомаркеров у пациентов с ИМбезQ в зависимости от тактики лечения

Маркеры	ЧКВ		Консервативная терапия	
	Ме (25 – 75 квартили)		Ме (25 – 75 квартили)	
	1 сутки (N=60)	10 сутки (N=55)	1 сутки (N=8)	10 сутки (N=6)
VEGF, пг/мл	348,5 (203,8 – 425,5)	217,5 (201,8 – 342,8)	214,1 (164,9 – 237,7)	146,1 (100,7 – 194,8)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	1,9 (1,2 – 2,2)	1,6 (1,3 – 2,4)	1,4 (0,8 – 1,9)	1,94 (1,4 – 3,7)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	4,1 (2,5 – 5,8)	5,0 (3,4 – 6,3)	3,8 (3,7 – 5,3)	5,0 (3,9 – 6,6)
ИЛ-6, пг/мл	26,0* (12,6 – 41,3)	6,1 (3,2 – 23,9)	6,3* (6,0 – 14,7)	8,9 (4,9 – 11,1)
МСР-1, пг/мл	183,9 (66,2 – 215,9)	156,4 (142,6 – 168,8)	155,7 (133,5 – 184,5)	149,2 (126,3 – 198,9)
вчСРБ, мг/л	10,3* (8,8 – 11,9)	4,1 (1,9 – 11,8)	7,1* (6,0 – 7,5)	7,1 (4,7 – 9,5)
ЭТ 1, фмоль/мл	2,4 (1,1 – 4,0)	0,9 (0,7 – 1,2)	0,8 (0,8 – 0,9)	1,0 (0,9 – 1,1)
ST2, нг/мл	94,9 <sup>†</sup> (40,8 – 170,7)	33,2 <sup>†</sup> (26,5 – 54,8)	100,2 <sup>†</sup> (46,3 – 258,2)	30,8 <sup>†</sup> (20,9 – 37,2)

\*- различия между соответствующими 1 или 10 сутками с группой консервативного лечения при  $p < 0,05$ ; <sup>†</sup> - внутригрупповые различия на 1 и 10 сутки при  $p < 0,05$ ;

Как видно из представленной таблицы, проведение ЧКВ у пациентов с ИМбезQ также сопровождалось более высокой концентрацией ИЛ-6 и вчСРБ по сравнению с группой консервативной терапии ( $p=0,025$  и  $p=0,038$  соответственно). При проведении ЧКВ к 10 дню наблюдалось снижение уровней вчСРБ и ИЛ-6 ( $p=0,013$  и  $p=0,020$  соответственно). У пациентов с консервативным

лечением содержание провоспалительных цитокинов к 10 дню также имело тенденцию к нарастанию, показывая наибольший прирост в 41,3% для ИЛ 6.

В группе ИМбезQ маркеры эндотелиальной дисфункции ЭТ-1 и VEGF в 1 сутки после проведения ЧКВ не показали различий с группой консервативного лечения и их снижение к 10 суткам независимо от тактики лечения ( $p>0,05$ ), что отличало данную группу от пациентов с ИМсQ. Подобное различие в динамике маркеров эндотелиальной дисфункции можно связать с меньшей частотой развития осложнений во 2 группе.

Как и в 1 группе, ST2 при проведении ЧКВ и при консервативном лечении демонстрировал повышение концентрации в 1 день и её снижение на 10 сутки ( $p=0,038$  и  $p=0,015$  соответственно).

Таким образом, выполнение первичного ЧКВ сопровождалось резким повышением активности субклинического воспаления сразу после реперфузии с последующим стиханием к 10 суткам, а консервативная тактика приводила к постепенному усилению эндогенного воспаления к 10 суткам. Маркер биомеханического напряжения ST2 независимо от тактики лечения демонстрировал связь с временными периодами ИМ.

Зависимость концентрации ST2 от объёма повреждения миокарда подтверждалась положительной корреляцией между исходными уровнями ST2 и КФК МВ ( $r=+0,63$ ,  $p=0,039$ ) (рисунок 12), а также с ИЛ-6 у пациентов с ИМсQ и проведённой реперфузией ( $r=+0,62$ ,  $p=0,031$ ) (рисунок 13).

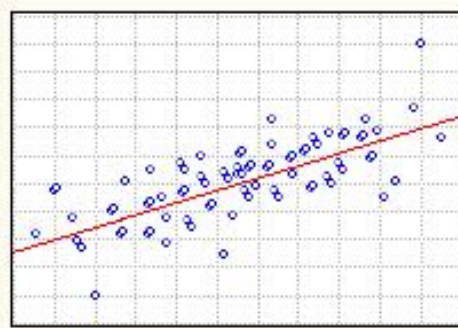


Рисунок 12. Корреляционные взаимодействия КФК МВ и ST2 в группе пациентов с ИМсQ и проведённой реперфузией

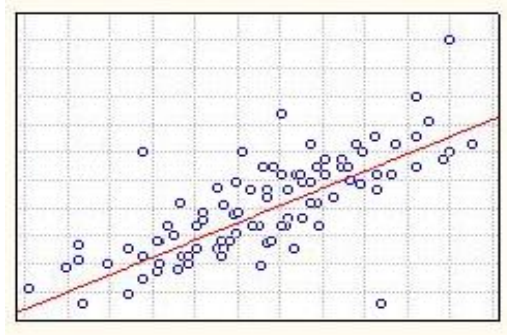


Рисунок 13. Корреляционные взаимодействия ИЛ-6 и ST2 в группе пациентов с ИМсQ и проведённой реперфузией

У пациентов с ИМбезQ с проведением первичного ЧКВ была выявлена связь нарушения систолической функции миокарда с субклиническим воспалением: ФВ имела отрицательную связь с уровнем ИЛ-6 ( $r = -0,78$ ,  $p = 0,012$ ) (рисунок 14).

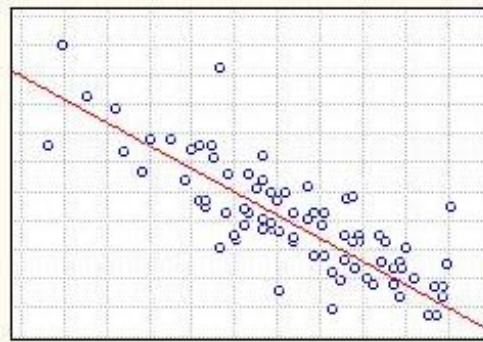


Рисунок 14. Корреляционные взаимодействия ИЛ-6 и ФВ в группе пациентов с ИМбезQ и проведённым ЧКВ

Выявленные корреляционные связи отражают активацию процессов эндогенного воспаления при имплантации стента, возрастание биомеханического напряжения миокарда вследствие ишемии и появления зоны некроза и связь провоспалительных цитокинов с нарушением систолической функции миокарда.

### **3.5 Прогностическая значимость маркеров субклинического воспаления, эндотелиальной дисфункции и фиброза миокарда**

Учитывая выявленную зависимость концентраций изучаемых маркеров на 1 сутки от проведения реперфузии, наличия осложнений, для определения прогностической значимости маркеров использовались показатели на 10 сутки. Полученные результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Концентрации изучаемых маркеров пациентов с ИМ в зависимости от прогноза

Показатели	1 группа, Ме (25 – 75 квартили), (N=48)		2 группа, Ме (25 – 75 квартили), (N=42)	
	Развитие конечных точек (N=15)	Без осложнений (N=33)	Развитие конечных точек (N=9)	Без осложнений (N=33)
VEGF, пг/мл	247,5 <sup>†</sup> (195,8 – 399,8)	178,8 <sup>†</sup> (124,9 – 253,4)	256,6 <sup>†</sup> (204,1- 407,1)	181,8 <sup>†</sup> (100,7 – 242,8)
ФНО-α, пг/мл	1,85 (0,15 – 2,7)	2,43 (1,15 – 3,00)	2,51 (2,04 – 2,99)	1,61 (1,30 – 3,74)
ИЛ-1β, пг/мл	4,1 (3,6 – 6,8)	5,3 (4,5 – 6,3)	3,5 (2,6 – 4,5)	5,6 (4,8 – 6,6)
ИЛ-6, пг/мл	18,3* <sup>†</sup> (5,6 – 36,7)	12,1 <sup>†</sup> (5,4 – 21,5)	8,4* (3,8 – 13,1)	10,3 (6,4 – 22,9)
МСР-1, пг/мл	410,4 (130,2 – 551,2)	167,5 (150,8 – 175,1)	181,7 (141,3- 222,1)	149,2 (142,6 – 185,0)
СРБ, мг/л	9,5* (8,1 – 10,1)	7,3 (3,1 – 11,4)	5,4* (2,6 – 8,2)	6,7 (4,7 – 9,5)
ЭТ-1, фмоль/мл	1,1 (0,9 – 1,4)	0,9 (0,85 – 1,1)	0,95 (0,8 – 1,1)	0,95 (0,90 – 1,0)
ST2, нг/мл	42,0 <sup>†</sup> (23,8 – 61,3)	37,2 <sup>†</sup> (32,0 – 42,5)	38,3 <sup>†</sup> (27,4 – 45,6)	32,5 <sup>†</sup> (28,3 – 36,7)

\*- отмечены различия подгрупп 1 группы с соответствующими подгруппами 2 группы при  $p < 0,05$ ; <sup>†</sup> – отмечены внутригрупповые различия при  $p < 0,05$ .

Согласно полученным данным, достижение конечных точек в 1 и 2 группе было связано с повышенной концентрацией VEGF ( $p=0,032$  и  $p=0,029$  соответственно), ST2 ( $p=0,045$  и  $p=0,040$  соответственно), ИЛ-6 для 1 группы ( $p=0,042$ ).



При проведении корреляционного анализа была выявлена положительная связь ST2 с оценкой годового риска по GRACE 2.0 у пациентов с ИМсQ (таблица 29).

Таблица 29 – Корреляции концентраций на 10 сутки изучаемых маркеров пациентов с ИМ и оценки по шкале GRACE 2.0 по итогам годового наблюдения

Показатели		1 группа (N=48)		2 группа (N=42)	
		r	p	r	p
Концентрация на 10 сутки госпитализации	VEGF, пг/мл	+0,078	0,83	+0,36	0,23
	ФНО- $\alpha$ , пг/мл	-0,11	0,75	-0,13	0,65
	ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	+0,17	0,62	-0,084	0,76
	ИЛ-6, пг/мл	+0,38	0,25	+0,17	0,56
	МСР-1, пг/мл	-0,050	0,88	-0,25	0,38
	СРБ, мг/л	+0,18	0,59	+0,020	0,95
	ЭТ-1, фмоль/мл	-0,024	0,98	0,11	0,80
	ST2, нг/мл	+0,61	0,034	+0,34	0,37

Проведение ROC-анализа для ИЛ-6 и вчСРБ выявило их плохую пригодность для использования в качестве диагностических критериев: для ИЛ-6 AUC=0,54, 95% ДИ 0,33-0,74, p=0,74, для вчСРБ AUC=0,57, 95% ДИ 0,36-0,78, p=0,55.

Проведение ROC-анализа для VEGF была показана возможность использования маркера в качестве диагностического критерия (AUC=0,78, 95% ДИ 0,59-0,91, p=0,0017) (рисунок 15). Порогом отсечения считали концентрацию VEGF более 364 пг/мл, при которой Sp составляла 81,5%, а Se – 60,3%. Превышение данного порогового значения увеличивало частоту конечных точек. При концентрации VEGF не выше 364 пг/мл неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение года имели место у 11 пациентов, а при содержании маркера более 364 пг/мл – у 27 пациентов, что показало статистические отличия (p=0,018).

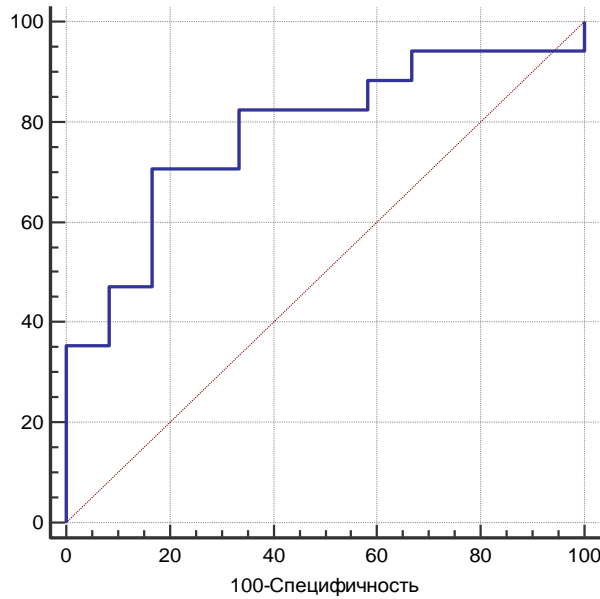


Рисунок 15. ROC-кривая для уровня VEGF.

Для ST2 достаточные значения Sp (78,7%) и Se (71,4%) достигались при определении порога отсечения на уровне 34 нг/мл, площадь под ROC-кривой составила 0,72 (95% ДИ 0,50 – 0,89,  $p=0,041$ ) (рисунок 16).

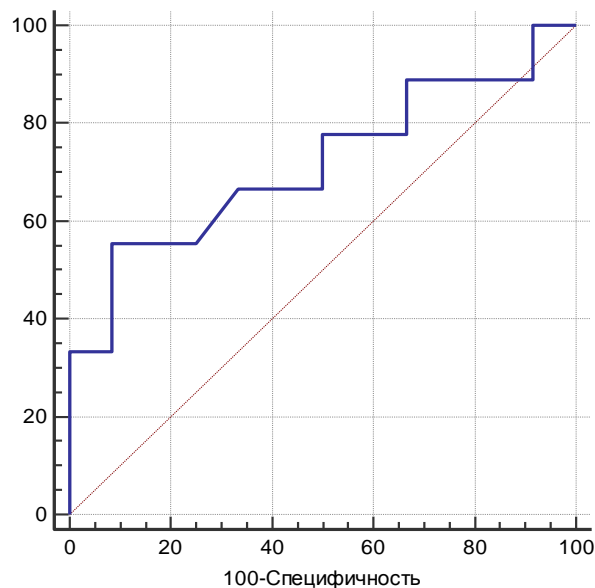


Рисунок 16. ROC-кривая для уровня ST2.

Для определения возможности использования указанных маркеров в качестве диагностических критериев рассчитывали показатель ОР и 95% ДИ (таблица 30).

Таблица 30 – Операционные характеристики клинико-лабораторных показателей у пациентов с ИМ

Показатель	ОР	95% ДИ	p	Se	Sp
VEGF более 364 пг/мл	1,9	1,3-3,9	0,001	60,3	81,5
ST2 более 34 нг/мл	3,2	1,8-6,4	0,014	71,4	78,7

Таким образом, к факторам, ассоциированным с неблагоприятным годичным прогнозом пациентов с ИМ, можно отнести повышение сывороточной концентрации VEGF более 364 пг/мл и сывороточной концентрации ST2 более 34 нг/мл на 10 сутки ИМ.

### **3.6 Возможность прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда при использовании математической модели, построенной на основе логистического регрессионного анализа**

Для прогнозирования развития конечной точки у пациентов с ИМ на основании пропорционального вклада выявленных анамнестических, клинических и лабораторных предикторов была построена статистическая модель с применением логистического регрессионного анализа. Для построения модели использовали модуль Логит-регрессия пакета программ Statistica 6.0.

В качестве зависимого признака (P) было выбрано возникновение конечных точек в течение года после острого ИМ. В качестве независимых признаков (предикторов) были взяты клинические и лабораторные данные, ассоциированные с достижением конечных точек. Для удобства ввода данных все предикторы были представлены в виде бинарных характеристик (таблица 31).

Итогом логистического регрессионного анализа является расчёт оценок регрессионных коэффициентов  $b_0, \dots, b_i$  уравнения

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_i X_i,$$

где  $X_1 \dots X_i$ , - независимые факторы риска, а  $Y = \ln(P/(1-P))$ .

Таблица 31 – Значения предикторов для построения уравнения бинарной логит-регрессии

Независимые переменные (предикторы)	Градации предикторов	Значения предикторов для построения уравнения бинарной логистической регрессии
Класс ОШ по Killip (X <sub>1</sub> )	I-II	1
	III-IV	2
Тактика лечения (X <sub>2</sub> )	ЧКВ / ТЛТ	1
	Консервативное	2
Возраст (X <sub>3</sub> )	≤67 лет	1
	>67 лет	2
Наличие стеноза от 50% и более или нестабильных АБ в БЦА (X <sub>4</sub> )	Нет	1
	Есть	2
VEGF на 10 сутки (X <sub>5</sub> )	≤364 пг/мл	1
	>364 пг/мл	2
Концентрация ST2 на 10 сутки (X <sub>6</sub> )	≤ 34 пг/мл	1
	> 34 пг/мл	2

Соответственно, вероятности наступления исхода Р для каждого члена в выборке может быть вычислена по формуле

$$P = \frac{e^y}{1 + e^y}, \text{ где } e=2,72$$

Компоненты статистической модели, полученной на основе логистического регрессионного анализа, представлены в таблице 32.

Соответственно, величина Y принимает вид уравнения

$$Y = 1,48 \cdot X_1 + 0,96 \cdot X_2 + 1,08 \cdot X_3 + 0,12 \cdot X_4 + 0,93 \cdot X_5 + 0,70 \cdot X_6 - 10,8,$$

а итоговое уравнение логистической регрессии – вид уравнения

$$P = \frac{2,72^{1,48 \cdot X_1 + 0,96 \cdot X_2 + 1,08 \cdot X_3 + 0,12 \cdot X_4 + 0,93 \cdot X_5 + 0,70 \cdot X_6 - 10,8}}{1 + 2,72^{1,48 \cdot X_1 + 0,96 \cdot X_2 + 1,08 \cdot X_3 + 0,12 \cdot X_4 + 0,93 \cdot X_5 + 0,70 \cdot X_6 - 10,8}} \cdot$$

Таблица 32 – Математическая модель прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с инфарктом миокарда

Предиктор	Коэффициенты предикторов	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	P	Стандартизованные коэффициенты регрессии
$b_0$	-10,8	3,83	7,9	0,044	-
III и IV класс ОЧН по Killip ( $X_1$ )	1,48	0,33	14,1	0,0096	0,78
Консервативное лечение ( $X_2$ )	0,96	0,69	8,9	0,028	0,29
Возраст более 67 лет ( $X_3$ )	1,08	0,6	17,4	0,016	0,53
Наличие стенозов от 50% и более или нестабильных АВБЦА ( $X_4$ )	0,12	0,05	5,9	0,015	0,15
Концентрация VEGF более 364 пг/мл ( $X_5$ )	0,93	0,41	7,5	0,035	0,24
Концентрация ST2 более 34 пг/мл ( $X_6$ )	0,70	0,2	9,4	0,026	0,46

Стандартизованные коэффициенты регрессии позволяют ранжировать факторы по силе их воздействия на результат. Как следует из данных таблицы, наибольшее влияние на достижение конечных точек оказал возраст и наличие тяжёлых классов сердечной недостаточности по Killip.

При проверке математической модели с помощью статистики  $\chi^2$  для итогового уравнения были получены следующие значения:  $\chi^2 = 30,8$  при заданном числе степеней свободы,  $p=0,0027$ , ОШ 14,86. Это свидетельствует об адекватности предложенной модели. Для полученной математической модели Sp 72,0%, Se 79,2, AUC составил 0,83 (95% ДИ 0,63-0,92,  $p=0,003$ ), что свидетельствует о хорошем качестве представленной модели.

Для наглядной оценки эффективности предложенной прогностической модели проводили сравнение ROC-кривых полученной модели, оценке по шкале GRACE 2.0, а также модели с оценкой риска по шкале GRACE 2.0 с дополнительной стратификацией согласно предложенной нами модели (рисунок

17). При этом было выявлено, что применение дополнительной стратификации по предложенной нами модели, приводило к увеличению AUC до 0,86, (95% ДИ 0,72-0,94,  $p=0,044$ ), а также увеличение чувствительности Se до 84,32%, при специфичности Sp 68,24%.

Для упрощения расчёта вероятности неблагоприятного прогноза с использованием полученного нами уравнения и возможности применения в практической врачебной деятельности нами была разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2016613771), позволяющая рассчитать индивидуальный годичный риск наступления неблагоприятных исходов у конкретных пациентов.

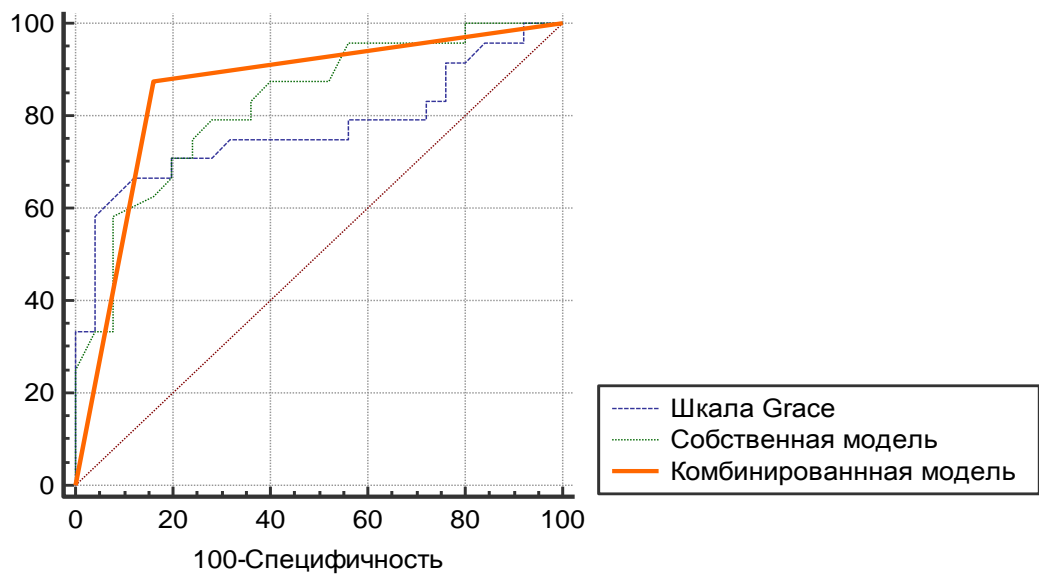


Рисунок 17. Сравнение ROC-кривых прогностических моделей.

В качестве примеров применения полученной прогностической модели в практической деятельности рассмотрим клинические случаи.

Клинический пример 1. Пациент А., 81 год, находился на лечении с диагнозом «ИБС. Повторный ИМсQ передний распространённый, острый период. Перенесённый инфаркт миокарда с зубцом Q переднее-перегородочной области и верхушки (давность 6 месяцев). Гипертоническая болезнь III стадии, очень

высокий риск. Killip IV». Пациент не курил, индекс массы тела 22,4 кг/м<sup>2</sup>, уровень общего холестерина сыворотки на момент поступления составил 4,68 ммоль/л. Время от начала ангинозного приступа до поступления в стационар составило 4 часа.

На момент поступления тропонин Т 3560 нг/мл, КФК МВ 309,0 Е/л. Данные ЭхоКГ: ФВ 51%, наличие зон а- и гипокинезов в области верхушки, средних и апикальных сегментов нижней стенки. На ЭКГ – элевация ST V2-5 более 2 мм, патологические Q V2-4.

По данным коронарографии правый тип кровоснабжения сердца, ствол ЛКА без признаков значимого поражения, стеноз ПМЖВ 99% в проксимальном сегменте с дистальным кровотоком TIMI II, стеноз ОА 50% в дистальной трети, стеноз ПКА 95% в 3 сегменте, окклюзия ЗМЖВ от устья, стеноз 90% в средней трети ЛЖВ с дистальным кровотоком TIMI II. Инфаркт-связанной артерией признана ПМЖВ, в проекции стенозированного участка ПМЖВ позиционирован стент с полным восстановлением просвета артерии и кровотоком TIMI III, антеградным. После проведения стентирования в течение 10 дней госпитализации стенокардитические боли не рецидивировали.

Определение концентрации провоспалительных цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и биомеханического стресса на 10 сутки выявило повышение VEGF до 1190,3 пг/мл и ST2 до 47,1 нг/мл, что по итогам ранее проведенного анализа было ассоциировано с неблагоприятным годичным прогнозом. При проведении УЗДГ БЦС было выявлено наличие стенозов 35-45% с наличием гетерогенных АБ общих сонных артериях с 2 сторон.

Оценка по шкале GRACE 2.0 показала 64% риск смерти или инфаркта миокарда в течение 1 года. При подстановке имеющихся данных в полученное уравнение бинарной логистической регрессии было получено значение  $P = 0,99$ , что было оценено как высокая вероятность наступления сердечно-сосудистых осложнений в течение года. Дальнейшее наблюдение за пациентом показало развитие повторного ИМ через 3 месяца после выписки из стационара.

Клинический пример 2. Пациент Х., 56 лет, поступил через 5 часов после возникновения ангинозного приступа. При обследовании был поставлен диагноз «ИБС. ИМбезQ передний распространённый, острый период. Гипертоническая болезнь III стадии, очень высокий риск. Killip III». Пациент курил, индекс массы тела 23,1 кг/м<sup>2</sup>, уровень общего холестерина сыворотки на момент поступления составил 7,2 ммоль/л, креатинин 55,6 мкмоль/л. До госпитализации пациент ежедневно принимала ацетилсалициловую кислоту 100 мг, антагонисты кальция, сартаны, бета-блокаторы, статины.

На момент поступления тропонин Т 365 нг/мл, КФК МВ 46,9 Е/л. Данные ЭхоКГ: ФВ 45%, наличие зон а- и гипокинезов в области передней и нижней стенок и перегородки. На ЭКГ – депрессия ST V3-5 более 2 мм.

По данным коронарографии правый тип кровоснабжения сердца, кальциноз стенок артерий, устьевой стеноз ПМЖВ 75%, кровоток TIMI III, устьевой стеноз ОА 50%, окклюзия ПКА в проксимальной трети 2 сегмента с заполнением дистальных отделов через межкоронарные коллатерали. Рекомендовано проведение операции коронарного шунтирования в плановом порядке. При проведении УЗДГ БЦС была выявлена окклюзия общей сонной артерии справа, 1 сегмента левой ПКА. Проводилось консервативное лечение, на фоне которого в течение госпитализации наблюдались рецидивы стенокардитических болей.

Определение концентрации провоспалительных цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и биомеханического стресса на 10 сутки выявило повышение VEGF до 426,4 пг/мл и ST2 до 80,2 нг/мл. Оценка по шкале GRACE 2.0 показала 14% риск смерти или инфаркта миокарда в течение 1 года, что соответствует среднему уровню риска. При подстановке имеющихся данных в полученное уравнение бинарной логистической регрессии было получено значение  $P = 0,99$ , что соответствовало высокой вероятности наступления сердечно-сосудистых осложнений в течение года. Через месяц после выписки из стационара у пациента развился ишемический инсульт.

Как в первом, так и во втором примере имело место большинство предикторов, повышающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений в



течение 1 года. Однако во втором случае применение предлагаемой нами математической модели позволило отнести пациента в группу высокого риска, что подтвердилось при дальнейшем наблюдении.

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что атеросклероз БЦА с наличием УЗ признаков нестабильных АБ или стенозами от 50% и более был выявлен среди пациентов с ИМ в 32,4% случаях и сопровождался увеличением возраста в 1 и 2 группах ( $p=0,0014$  и  $p=0,0028$  соответственно), а также сопровождался увеличением числа лиц с ПИМ ( $p=0,042$  и  $p=0,025$ ) и высокими баллами по шкале SYNTAX при ИМсQ ( $p=0,035$ ) и ИМбезQ ( $p=0,044$ ). Наличие АБ сонных артерий с УЗ-признаками нестабильных АБ или стенозами от 50% и более было связано с повышением частоты развития внутригоспитальных осложнений и увеличением исходной концентрации ИЛ-6, достигая наибольших значений при ИМсQ, а также связано с увеличением частоты достижения конечных точек в течение года в 1 и 2 группах ( $p=0,031$  и  $p=0,043$ ).

Концентрации остальных маркеров не показали связи с характеристиками поражения БЦА, что связано с их реакцией на острую ишемию миокарда и проведение реперфузии. Проведение ЧКВ у пациентов с ИМсQ приводило к снижению уровня ИЛ-6 к 10 дню госпитализации. В свою очередь динамика ST2 и VEGF не зависела от тактики лечения, а отражала реакцию на ишемическое повреждение миокарда, при уменьшении которой к 10 суткам госпитализации наблюдалось отсутствие статистических различий в концентрации ST2 и VEGF между группами.

Развитие конечных точек при годичном наблюдении было связано с увеличением возраста более 67 лет (ОР 4,29, 95% ДИ 1,17 – 8,52,  $p=0,002$ ), консервативной тактикой лечения (ОР 3,10, 95% ДИ 1,96 – 4,21,  $p=0,012$ ), III или IV классом СН по Killip (ОР 2,51, 95% ДИ 2,25 – 5,85,  $p=0,035$ ) при поступлении, наличием стеноза от 50% и более или нестабильных АБ в БЦА (ОР 2,97, 95% ДИ 1,72 – 7,54,  $p=0,042$ ), повышением сывороточной концентрации VEGF более 364 пг/мл (ОР 1,9, 95% ДИ 1,3-3,9,  $p=0,022$ ) и сывороточной концентрации ST2 более 34 нг/мл (ОР 3,2, 95% ДИ 1,8-6,4,  $p=0,014$ ) на 10 сутки ИМ. Применение

дополнительной стратификации к шкале GRACE 2.0 по модели, включающей указанные факторы, позволило повысить Se диагностического теста до 84,32% при достаточной Sp 68,24%.

Это демонстрирует возможность улучшения прогнозирования неблагоприятных исходов в течение года после ИМ при использовании предложенной программы для ЭВМ с использованием как клинических данных, отражающих тяжесть ИМ и мультифокальность атеросклероза, так и патогенетически обоснованных лабораторных показателей, характеризующих прогрессирование атеросклероза и развитие фиброза миокарда.

## ГЛАВА 4. МОРФОГЕНЕЗ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Для определения морфологических предпосылок формирования нестабильных АБ были изучены фрагменты коронарных и сонных артерий, аорты от 9 пациентов с ИМсQ и 6 пациентов с ИМбезQ, умерших от острых осложнений ИМ. В группу сравнения были отобраны 20 пациентов, умерших от внесердечных причин, имеющих в анамнезе ИБС. Всего морфологически исследовано 210 артерий и 208 бляшек.

### 4.1. Макроскопическая характеристика атеросклеротического поражения у пациентов с инфарктом миокарда

Атеросклероз коронарных артерий у 15 умерших от ИМ характеризовался наличием трёхсосудистого поражения во всех случаях и был представлен поздними стадиями развития процесса в виде фиброзных бляшек с наличием осложненных поражений и кальцинозом. Сопоставление поражения ИСА и клинического диагноза среди пациентов, умерших от осложнений ИМ, представлено на рисунке 18.

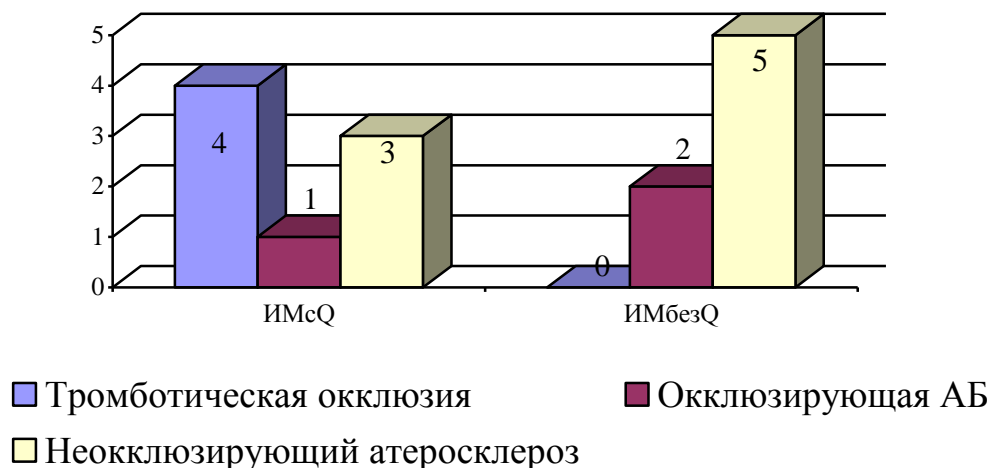


Рисунок 18. Характеристика поражения ИСА в зависимости от клинического диагноза, указано абсолютное число наблюдений.

Как следует из рисунка, тромбоз ИСА был выявлен только в 26,7% случаев, в 60% случаев признаков окклюзии не было. Поражение ИСА в группе ИМсQ в 3 случаях характеризовалось наличием окклюдующих тромбов в устье ИСА (рис. 19 а, стрелка), в 1 наблюдении – в проксимальном отделе ИСА, в 4 наблюдениях имели место пристеночные тромбы на протяжении ИСА (рис.19, без стрелки). В группе ИМбезQ в 5 наблюдениях в ИСА были выявлены пристеночные тромбы на месте разрушенной АБ, при этом в большинстве случаев (4 наблюдения из 7) разрушение АБ сопровождалось геморрагиями (рис. 19 б).

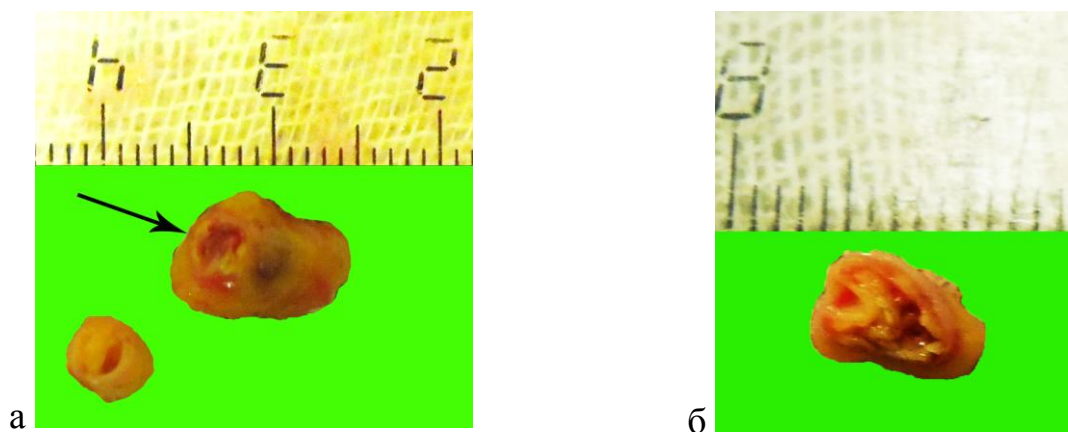


Рисунок 19. Макроскопическая характеристика осложнённых АБ коронарных артерий в группе ИМ: а – стрелкой указан фрагмент поперечного среза бифуркации ПМЖВ ЛКА с осложнённой АБ с окклюдующим тромбом и интрамуральным кровоизлиянием. Второй фрагмент дистального сегмента ПМЖВ с фиброзной АБ с сужением просвета сосуда до 70%. б – поперечный срез ПКА с осложнённой АБ с нарушением целостности покрышки.

Множественная локализация АБ, склонных к разрыву, подтверждалась наличием макроскопических признаков осложнённых АБ в виде интрамуральных геморрагий, обнаруженных в 7 коронарных артериях кроме ИСА (в 3 наблюдениях группы ИМсQ и в 3 наблюдениях группы ИМбезQ).

В группе сравнения трёхсосудистое поражение коронарных артерий встречалось реже – в 7 наблюдениях из 20. Коронарный атеросклероз в этой группе характеризовался отсутствием разрушенных АБ, тромбов или кровоизлияний. Только в этой группе были выявлены липидные пятна без формирования фиброзных бляшек (в 18 коронарных артериях, относящихся к 7

наблюдениям). В то же время в 3 артериях из 2 наблюдений были обнаружены хронические окклюзии.

Наиболее часто стенозирующие АБ среди умерших от ИМ встречались в ПМЖВ ЛКА и ПКА. Фиброатеромы с сужением просвета сосуда более 50% наблюдались в 57,8% артерий (26 из 45), относящихся к группе умерших от ИМ, и в 28,3% сосудов (17 из 60) группы сравнения (рисунок 20).

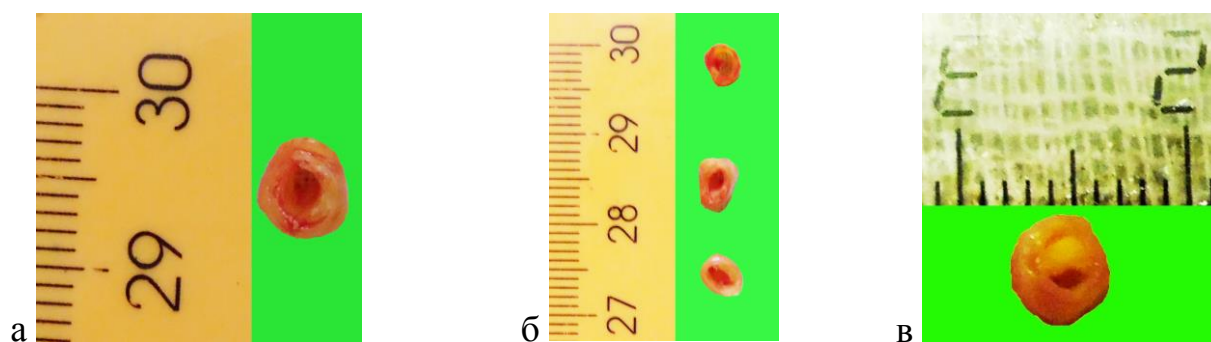


Рисунок 20. Макроскопическая характеристика неосложнённых АБ коронарных артерий: а – наблюдение основной группы: поперечный срез ПМЖВ ЛКА с фиброзной АБ, занимающей 50% диаметра сосуда; б – наблюдение основной группы: поперечные срезы одного наблюдения с ПКА, ПМЖВ и ОА со стенозирующими неосложнёнными фиброзными бляшками; в – наблюдение контрольной группы: поперечный срез ПМЖВ ЛКА, АБ с сужением просвета сосуда до 80%.

Кальциноз коронарных артерий с одинаковой частотой встречался среди умерших от ИМ и в контрольной группе. Среди умерших от ИМ кальциноз коронарных артерий в 8 наблюдениях (11 сосудов) имел очаговые фокусы и в 2 наблюдениях (6 сосудов) отмечался на всём протяжении сосуда, приводя к формированию извитого и тонкого периферического русла. В группе сравнения в 8 наблюдениях (10 сосудов) имели место очаговые скопления кальция, в 5 наблюдениях – диффузное распространение (12 сосудов).

Таким образом, макроскопически атеросклероз коронарных артерий у пациентов, умерших от ИМ, характеризовался многососудистым поражением коронарного русла, наличием стенотических сужений, в том числе более 50% и

распространённым кальцинозом. Острые тромбозы и геморрагии имели место только в ИСА и не наблюдались в контрольной группе.

При аутопсийном исследовании 15 фрагментов грудной и 15 фрагментов брюшной аорты среди умерших от ИМ во всех случаях имел место распространённый атеросклеротический процесс с поражением от 1/8 до 1/2 площади интимы с наличием липидных пятен и полосок, фиброзных бляшек и фокусов обызвествления (рисунок 21 а). Среди умерших от ИМ в грудной аорте в 9 случаях из 15 встречались АБ с осложнёнными поражениями в виде кратерообразных изъязвлений с признаками кровоизлияний в дне образования (рисунок 21 б). В брюшной аорте фиброзные АБ с разрушением фиброзной покрышки, выходом атероматозного детрита в просвет сосуда и пристеночным тромбообразованием наблюдались чаще – в 12 случаях из 15 (рисунок 21 в).

В контрольной группе только в 5 случаях из 20 площадь атеросклеротического поражения аорты превышала 1/8 площади интимы. В 15 из 20 наблюдений поражение было представлено фиброзными АБ без осложнённых поражений (рисунок 21 г).

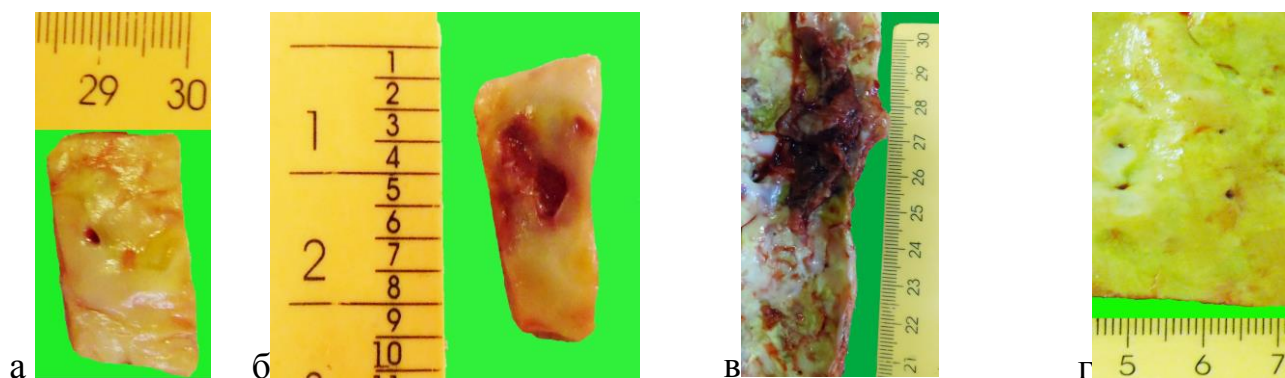


Рисунок 21. Макроскопические характеристики грудной и брюшной аорты в аутопсийном материале: а – основная группа: фрагмент грудной аорты с фиброзными АБ; б – основная группа: фрагмент грудной аорты с кратерообразной АБ и кровоизлиянием; в – основная группа: осложнённая АБ брюшной аорты с признаками разрушения и тромбообразования. г – контрольная группа: фрагмент грудной аорты с фиброзными АБ.

В контрольной группе участки кальциноза наиболее часто встречались в брюшной аорте (9 случаев). В 5 наблюдениях данной группы были обнаружены макроскопические признаки осложнённых поражений брюшной аорты: кровоизлияния в толщу АБ, разрушение покрышки с образованием кратеров и тромбов.

Таким образом, макроскопически атеросклероз аорты как основной, так и контрольной групп, характеризовался распространённостью и наличием всех стадий морфогенеза.

При изучении сонных артерий фиброзные АБ были обнаружены во всех случаях среди умерших от ИМ. Стенозы более 50% не были выявлены ни в одном наблюдении. Макроскопически признаков нарушения целостности покрышки или тромбообразования также отмечено не было ни в одном наблюдении (рисунок 22 а, б). В 12 из 15 наблюдений был выявлен кальциноз, который характеризовался очаговыми отложениями.

В наблюдениях группы сравнения атеросклеротическое поражение сонных артерий было выявлено в 12 наблюдениях из 20: в 6 случаях поражения были отнесены только к липидным пятнам, в 6 случаях были представлены атеромами с сужением просвета сосуда менее 20% (рисунок 22 в). Признаков кальциноза или осложнённых поражений не было выявлено ни в одном случае. В 8 наблюдениях контрольной группы на изученных участках артерий шеи макроскопических признаков атеросклероза выявлено не было.

Таким образом, атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов с ИМ и группы сравнения характеризовалось наличием начальных стадий атеросклероза и АБ без макроскопических признаков осложнений.

Сопоставление клинических данных и результатов морфологического исследования показало, что в 2 наблюдениях из групп ИМсQ и ИМбезQ в анамнезе имело место ОНМК, в то время как при макроскопическом исследовании АБ сонных артерий с признаками осложнённых поражений или значимым сужением просвета сонных артерий выявлено не было.

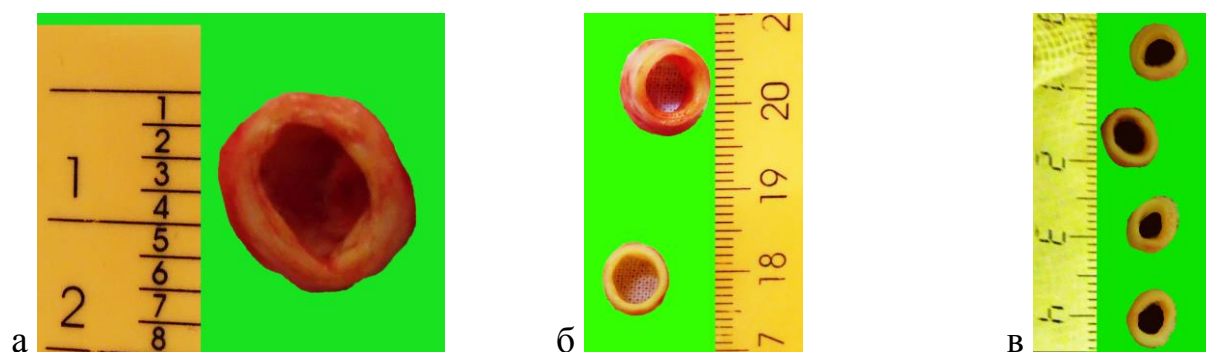


Рисунок 22. Макроскопическая характеристика внутренних сонных артерий: а – наблюдение основной группы: поперечный срез внутренней сонной артерии с фиброзной АБ с сужением менее  $1/3$  просвета сосуда; б – наблюдение основной группы: поперечные срезы наружной и внутренней сонной артерии без макроскопических признаков АБ; в – наблюдение контрольной группы: фрагменты общей сонной и внутренней сонной артерий с фиброзными АБ и утолщением стенки сосуда с сужением просвета менее 20%.

Обратная ситуация наблюдалась при исследовании аорты и коронарных артерий: найденные в 27% наблюдений пристеночные тромбозы осложнённых АБ аорты не сопровождались клиническими проявлениями со стороны дистального русла, а в коронарных артериях из 3 наблюдений наблюдались АБ с признаками кровоизлияний в инфаркт-несвязанных артериях. В то же время в 26,7% случаев среди пациентов с ИМ в ИСА макроскопических признаков атеротромбоза найдено не было. Указанное несоответствие затрудняет морфологическую оценку системного атеросклероза при аутопсийных исследованиях, а также показывает возможность вариабельной идентификации АБ, склонных к разрушению, и необходимость применения микроскопических и морфометрических методов для их выявления.

#### **4.2 Микроскопическая характеристика атеросклеротических бляшек в коронарных артериях**

Микроскопическое исследование проводилось в отобранных при макроскопическом изучении 45 фрагментах коронарных артерий основной



группы и 60 фрагментах контрольной группы. Результаты распределения АБ коронарных артерий согласно классификации АНА по Н.С. Stary представлены на рисунке (рисунок 23).

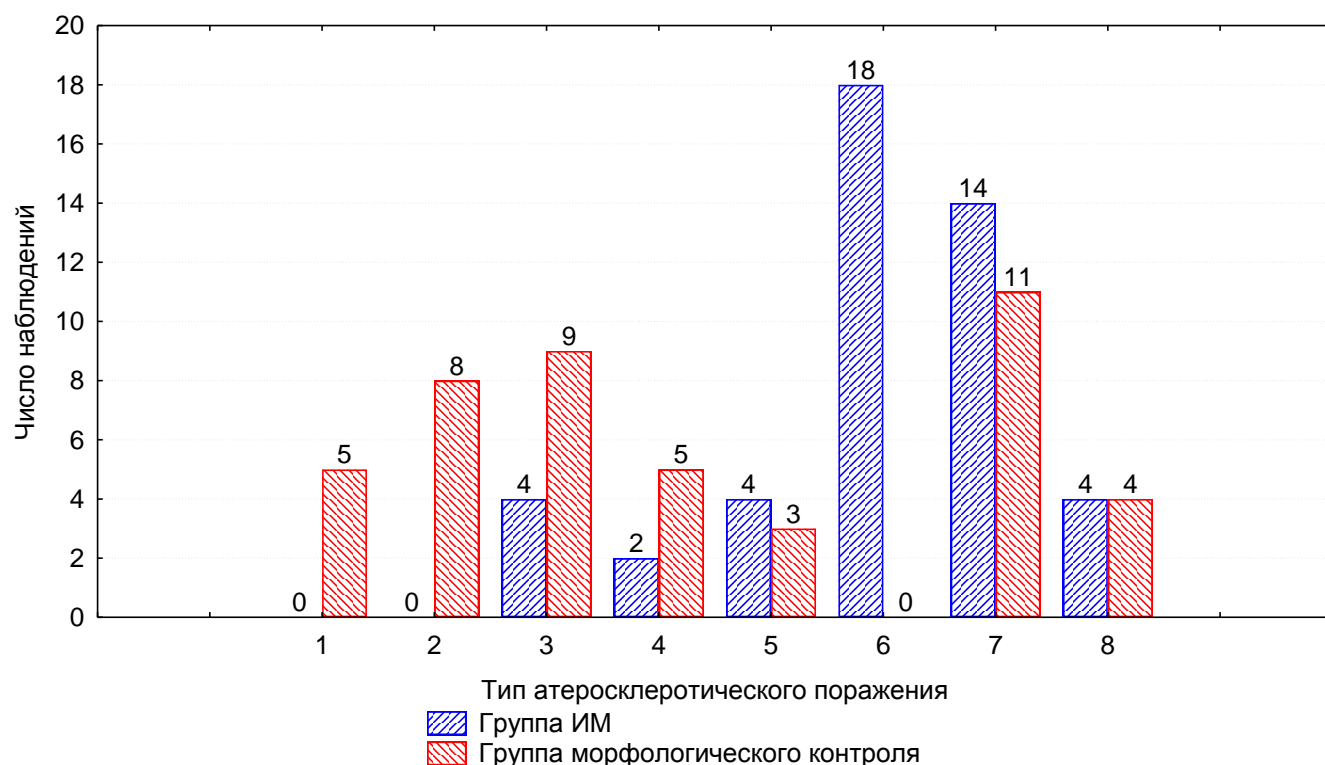


Рисунок 23. Распределение атеросклеротического поражения коронарных артерий по классификации АНА по Н.С. Stary

Как видно из рисунка, в основной группе умерших от ИМ в 52,2% встречались АБ с гетерогенной структурой, относящиеся к IV, V и VI типам атеросклеротических поражений по Н.С. Stary. В контрольной группе преобладали поражения начальных этапов развития атеросклероза или отражающие длительное развитие АБ с явлениями кальциноза и фиброза.

В группе ИМ 39,1% АБ имели морфологические признаки осложнённых поражений и были отнесены к VI типу. Нарушение целостности покрышки было представлено разрывом покрышки во всех наблюдениях и сопровождалось рыхлым строением покрышки (рисунок 24 а, б). В 5 АБ покрышка была разрушена на всём протяжении кроме концевых участков, что не позволило определить локализацию разрыва, в 70,7% остальных наблюдений имело место нарушение целостности покрышки в области краёв АБ. Разрушение АБ сопровождалось образованием тромба с полным перекрытием просвета сосуда в 5

АБ, в 10 АБ наблюдалось пристеночное образование тромба в месте нарушения целостности покрышки (рисунок 24, в). Липидное ядро в АБ данного типа характеризовалось массивностью за счёт отложения атероматозных масс. Толщина фиброзной капсулы отличалась неравномерностью (рисунок 24 г).

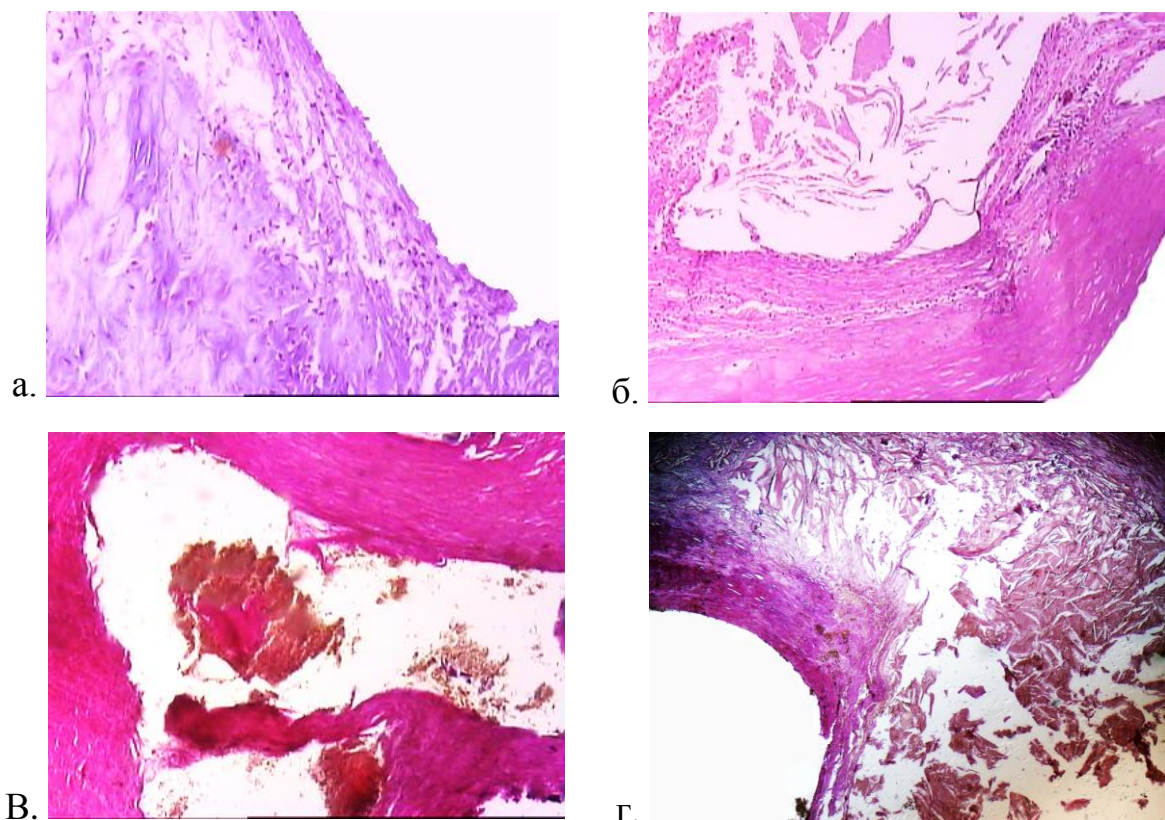


Рисунок 24. Микроскопическая характеристика бляшек коронарных артерий с осложнёнными поражениями при ИМ: а – разрыхленный характер строения соединительной ткани покрышки АБ, умеренно выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация (ГЭ, x300); б - крупное липидное ядро АБ с выходом атероматозных масс в просвет коронарной артерии (ГЭ, x150); в - распад покрышки с формированием тромба в коронарной артерии (ГЭ, x150); г - разрушение покрышки АБ с распадом атероматозного ядра (ГЭ, x150).

Большинство новообразованных сосудов осложнённых АБ находилось в глубоких отделах АБ и имело вид тонкостенных образований (рисунок 25 а). В 12 из 18 АБ нарушение целостности покрышки сопровождалось наличием геморрагий в основании АБ (рисунок 25 б). В 3 АБ были обнаружены массивные кровоизлияния без нарушения целостности покрышки, лежащие в толще АБ

(рисунок 25 в). В межклеточном матриксе коллагеновые волокна отличались неравномерной толщиной, а деструкция эластических волокон была хорошо выражена с частичным их исчезновением (рисунок 25 г).

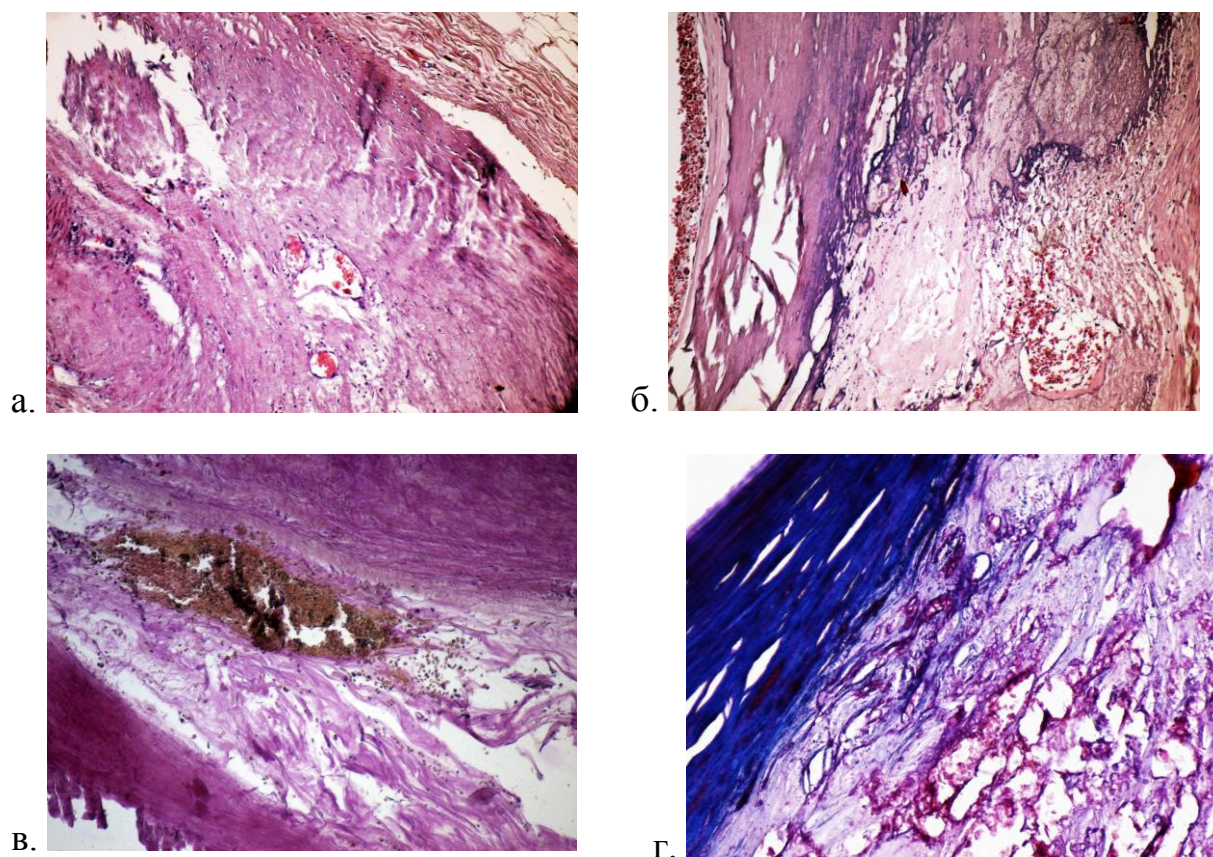


Рисунок 25. Микроскопическая характеристика АБ коронарных артерий при ИМ: а – реваскуляризация нестабильной АБ (ГЭ, x300); б - гетерогенная структура нестабильной АБ, кровоизлияние в основание АБ (ГЭ, x300); в – организованное кровоизлияние в толщу АБ (ВГ, x300); г - неупорядоченное расположение структур ядра АБ с васкуляризацией, в покрышке преобладают коллагеновые волокна (Маллори, x300).

Наибольшие деструктивные изменения коллагеновых волокон наблюдались в области сохранённых краевых участков АБ. ГМК располагались преимущественно на границе со средней оболочкой. Кальцинаты были выявлены в 5 АБ с признаками разрушения покрышки и в 4 случаях представляли собой пластинчатые отложения, проникающие в толщу интимы и не граничащие с областью разрыва (рисунок 26 а), а также в 1 случае – кристаллы, лежащие в глубоких участках липидного ядра (рисунок 26 б). Клеточные элементы

включали в себя ГМК, макрофаги, лимфоциты, пенистые клетки, а также фибробласты. Крупные скопления мононуклеарных клеток наблюдались у краевых участков покрышки, а также в местах кровоизлияний (рисунок 26 в).

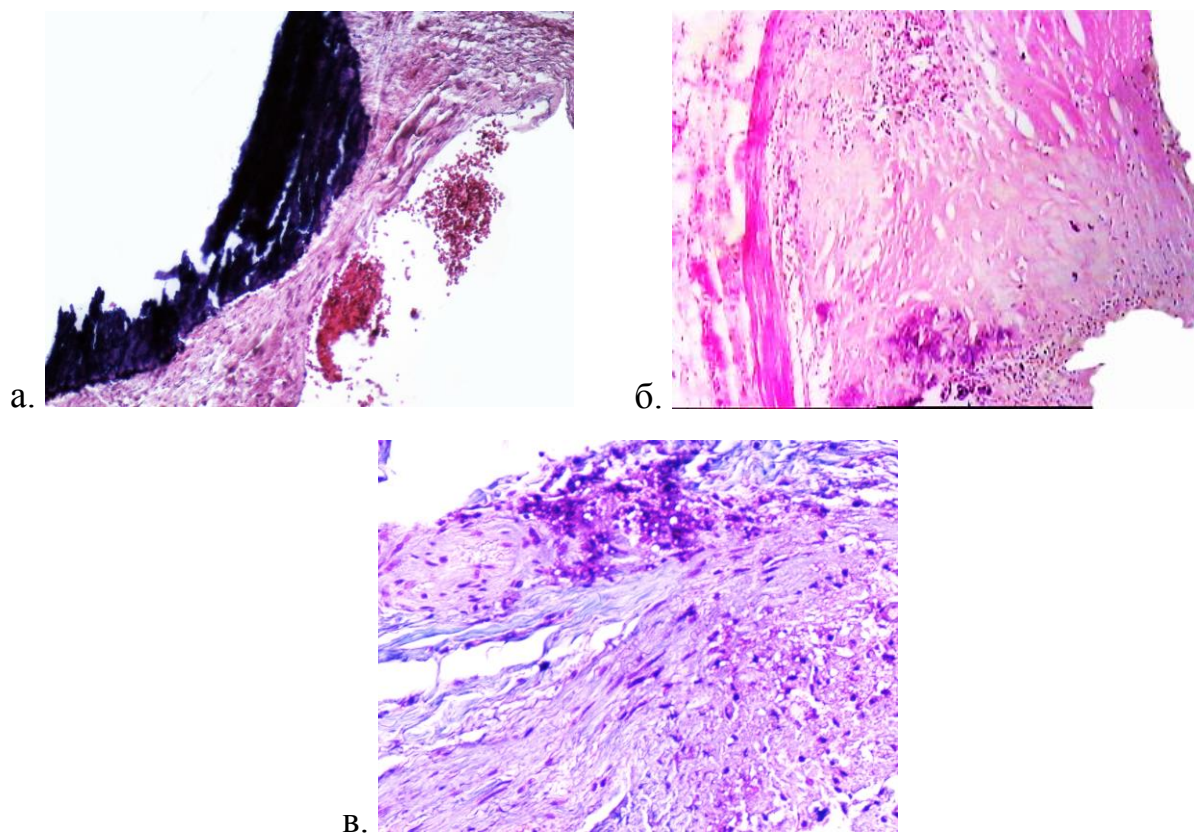


Рисунок 26. Микроскопическая характеристика осложнённых АБ коронарных артерий при ИМ: а - массивный участок кальциноза, формирующий тромб в месте разрушения покрышки (ГЭ, х300); б - глыбчатые отложения кальция и участок клеточной инфильтрации в глубоких участках крупного липидного ядра (ГЭ, х300); в - клеточная инфильтрация в краевой зоне покрышки АБ (ГЭ, х450).

Фиброзная капсула не была нарушена в 14 (30,4%) АБ с кальцинозом, отнесённых к VII группе, и в 14 (30,4%) АБ III, IV, V и VIII групп. Из них 17 АБ имели плохо выраженную истончённую в центральных или краевых участках покрышку, состоящую преимущественно из коллагеновых волокон с поверхностным расположением массивного липидного ядра (рисунок 27 а, б, в). Такие АБ были отнесены к нестабильным. Отличительной особенностью АБ, объединённых в данную группу, стала умеренная или высокая клеточная

заселённость интимы. При этом в 7 из 17 АБ клеточные элементы распределялись равномерно по фиброзной капсуле, а в 10 АБ образовывали скопления преимущественно в краевых участках АБ или на границе липидного или атероматозного ядра (рис. 27 г).

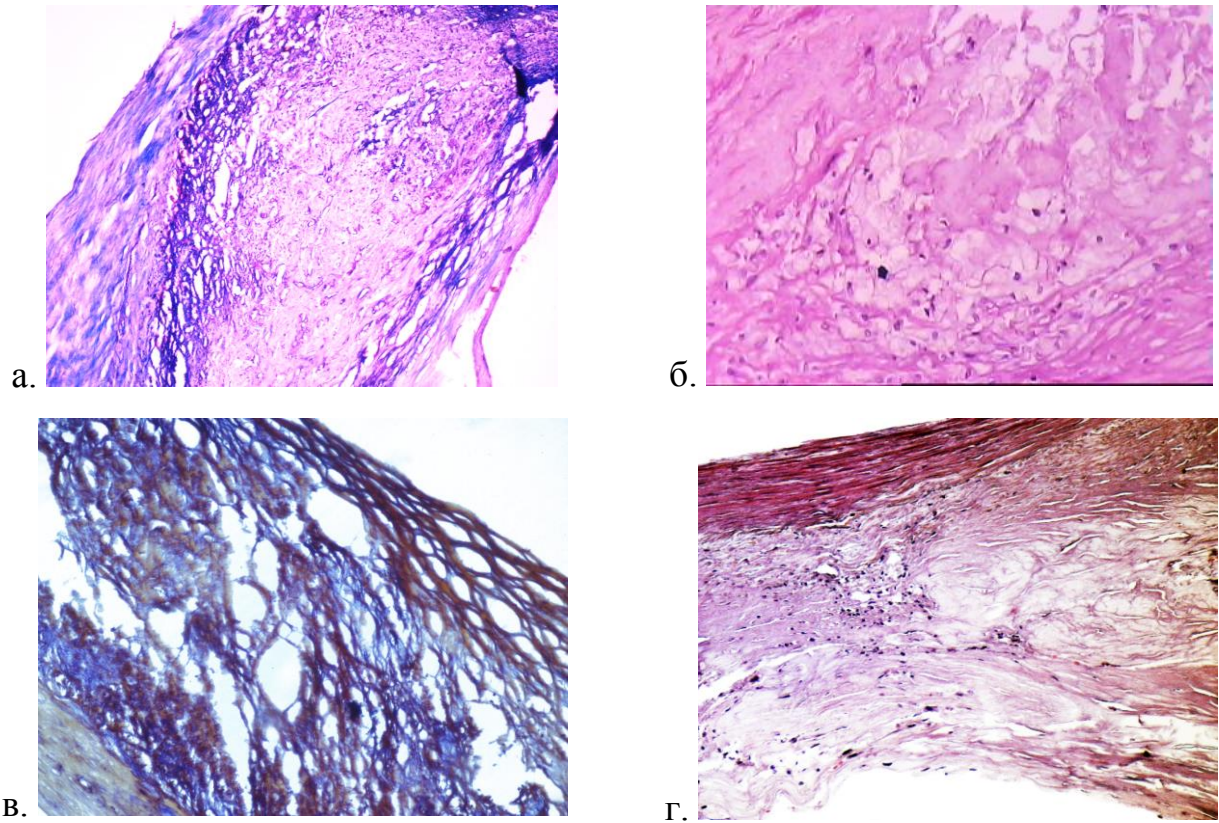


Рисунок 27. Микроскопическая характеристика нестабильных АБ коронарных артерий при ИМ: а - АБ с массивным липидным ядром, неупорядоченным расположением волокон покрышки (ГЭ, x150); б - атероматозные массы в основании крупного липидного ядра АБ (ГЭ, x450); в - неупорядоченное, рыхлое расположение коллагеновых волокон в покрышке АБ (Маллори, x450); г - скопление клеточных элементов в краях бляшки (ГЭ, x300).

11 (23,4%) фрагментов коронарных артерий содержали стабильные АБ, относящиеся к III, VIII и частично VII типам по Н.С. Stary, которые обладали гомогенной структурой и состояли из фиброзной покрышки с чёткой границей со средней оболочкой артерии, в ряде случаев некротическое ядро отсутствовало (рис. 28 а). Коллагеновые и эластические волокна характеризовались упорядоченным параллельным расположением (рисунок 28 б). ГМК

обнаруживались как на границе со средней оболочкой артерии, так и в области покрышки.

В отдельную группу, соответствующую VIII типу по Н.С. Стары, были выделены 4 (8,7%) фиброзные АБ со слоистым разрастанием фиброзной ткани с сужением просвета более 80% и развитием микрососудов (рисунок 28 в, г). В 2 АБ данного типа наблюдались очаговые кальцинаты, лежащие глубоко в интима. Клеточные элементы располагались периваскулярно, образуя скопления. Подобные структуры АБ указывали на репаративный ответ на месте предшествующих разрушенных фиброатером.

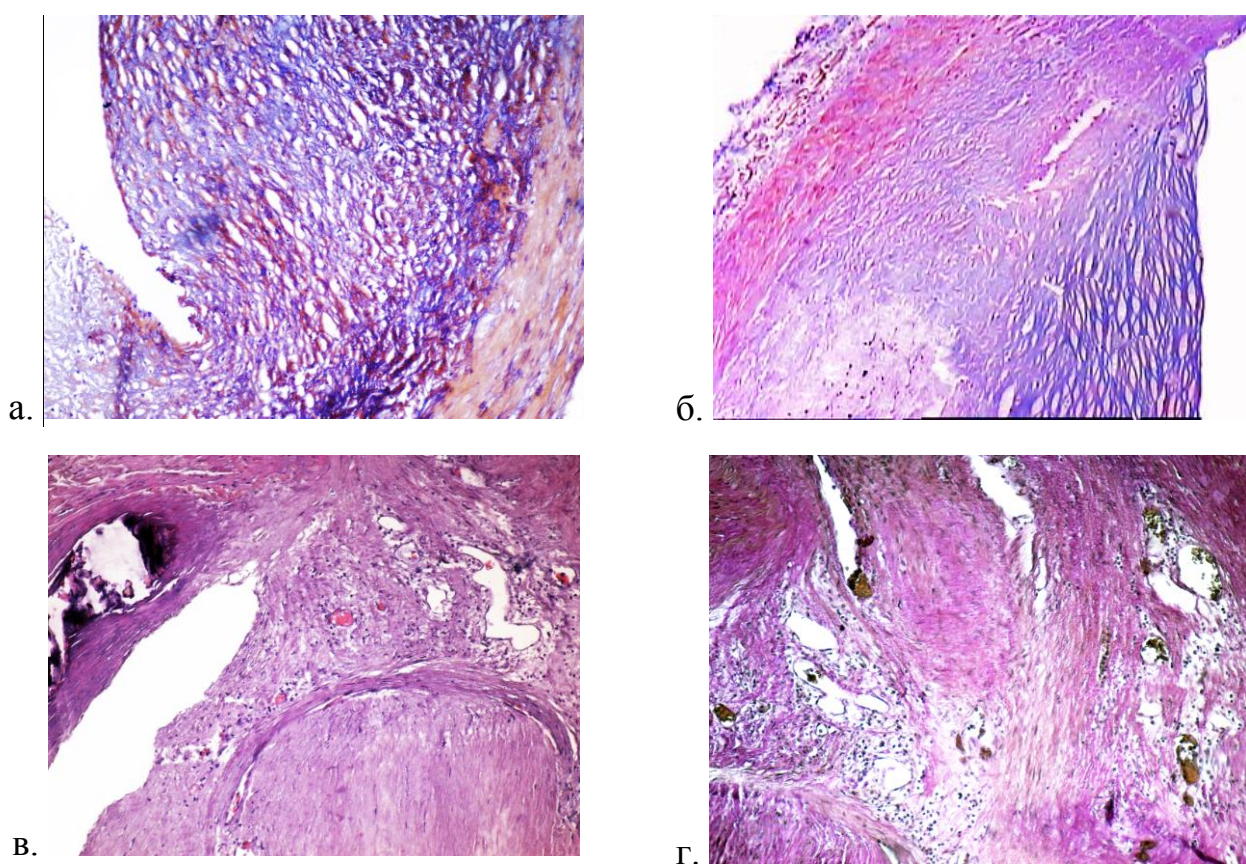


Рисунок 28. Микроскопическая характеристика стабильных АБ коронарных артерий при ИМ: а – преобладание плотной фиброзной ткани в составе АБ (Маллори, x300); б – плотная фиброзная ткань в покрышке АБ (Маллори, x200); в - разрастание фиброзной ткани с реваскуляризацией и сужением просвета сосуда (ГЭ, x200); г - многочисленные новообразованные сосуды со скоплением клеточных элементов в фиброзной АБ (ГЭ, x300).

В группе сравнения в 22 (36,7%) сосудах были описаны начальные этапы развития атеросклеротического процесса, характеризующиеся утолщением интимы и диффузной инфильтрацией липидами, относящиеся к I, II и III типам атеросклеротических повреждений по Н.С. Стary. Атеромы и фиброатеромы составили 8 (13,3%) случаев, АБ с кальцинозом – 11 случаев (18,3%).

В группе сравнения среди указанных типов 12 АБ обладали хорошо выраженной фиброзной капсулой с компактным липидным ядром, слабой инфильтрацией клеточными элементами в глубоких слоях АБ, отсутствием тромбов и геморрагий (рисунок 29 а). В то же время, 7 АБ имели признаки нестабильных и характеризовались истончённой фиброзной покрышкой, массивным липидным или некротическим ядром (рисунок 29 б). Инфильтрация мононуклеарными клетками в контрольной группе носила слабый характер с преобладанием диффузного распределения клеточных элементов в стенке артерии (рисунок 29 в).

4 (6,7%) АБ, отнесённые к VIII типу, характеризовались явлениями фиброза с выраженным сужением просвета сосуда.

Таким образом, при развитии ИМ атеросклероз коронарных артерий характеризуется преобладанием гетерогенных АБ, имеющих признаки распада ядра, нарушения целостности покрышки, наличия внутриинтимальных кровоизлияний. АБ коронарных артерий группы морфологического контроля отличались более однородной структурой с преобладанием стабильных форм АБ. Как при ИМ, так и в группе морфологического контроля имело место большое распространение кальциноза коронарных артерий.

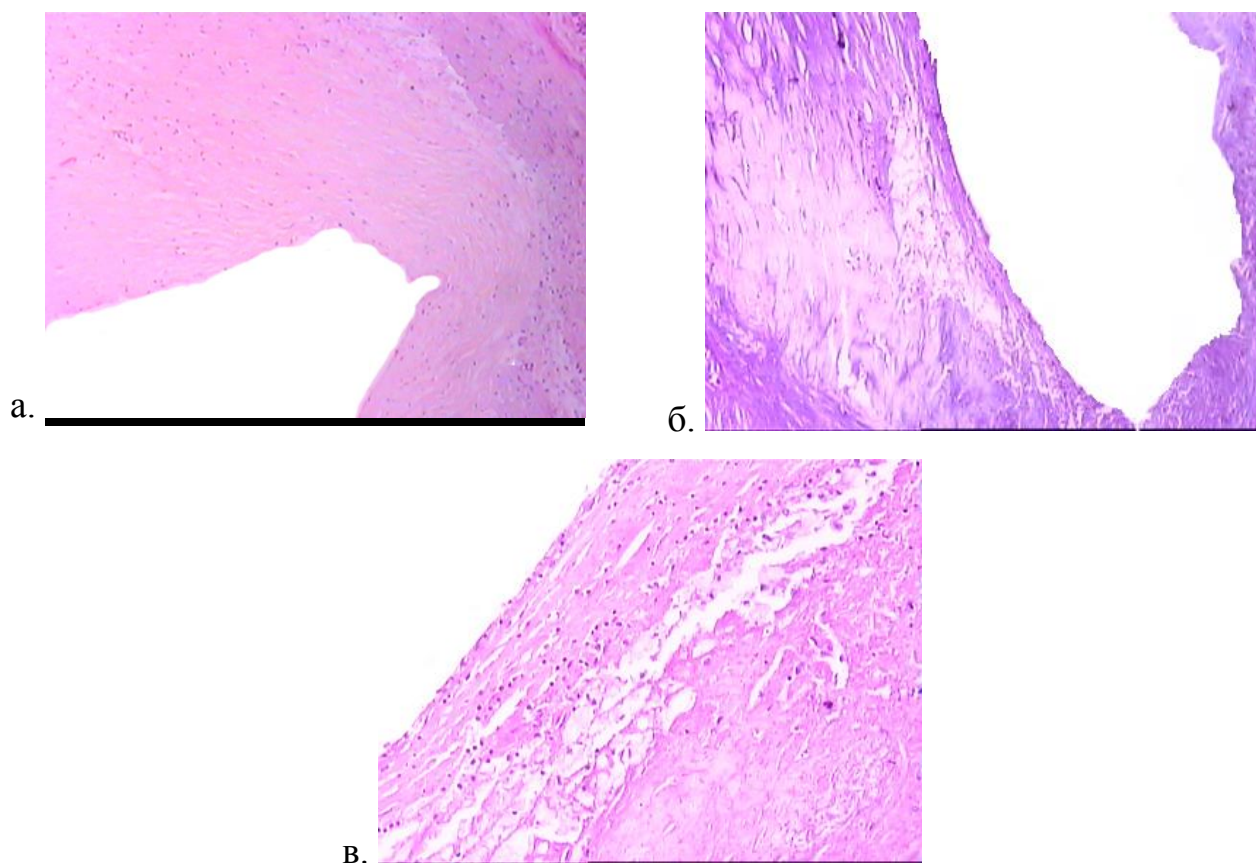


Рисунок 29. Микроскопическая характеристика коронарных АБ в контрольной группе: а - фиброз интимы с умеренным сужением просвета сосуда и слабой клеточной реакцией интимы (ГЭ, x150); б - фиброатерома с истончением фиброзной капсулы и поверхностным расположением липидного ядра (ГЭ, x200); в – умеренно выраженная диффузная инфильтрация клеточными элементами поверхностных слоёв интимы (ГЭ, x300).

Стоит отметить, что группа АБ без макроскопических признаков осложнённых поражений при микроскопическом исследовании оказалась разнородной. Часть АБ имели признаки, характерные для осложнённых поражений: кровоизлияния в толщу АБ, дефекты и истончения покрышки, атероматозный распад ядра, признаки деструкции элементов межклеточного матрикса. Подобные характеристики указывают на потенциальную возможность к разрыву и развитию атеротромботических осложнёний, что характеризует их как нестабильные АБ.



### 4.3 Микроскопическая характеристика некоронарных атеросклеротических бляшек

При микроскопическом изучении в группе умерших от ИМ было выявлено 48 фрагментов атеросклеротических поражений сонных артерий, а в группе морфологического контроля – 30 фрагментов. Распределение типов атеросклеротического поражения в сонных артериях отличалось от коронарного атеросклероза как в группе ИМ, так и в группе морфологического контроля (рисунок 30).

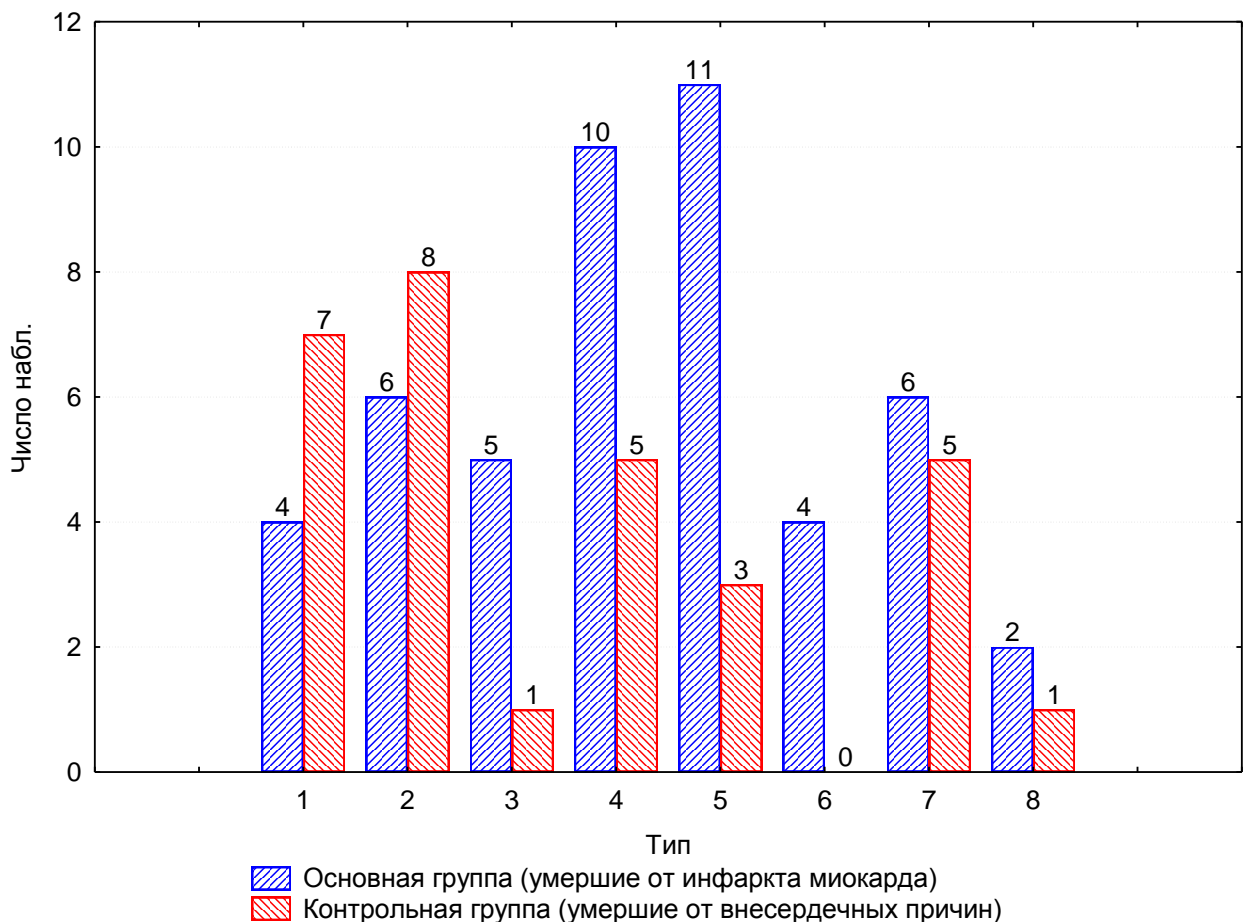


Рисунок 30. Распределение типов атеросклеротического поражения сонных артерий по классификации АНА по Н.С. Stary (указано абсолютное число случаев в каждой группе)

Согласно рисунку видно, что по сравнению с коронарными артериями более распространены ранние этапы развития атеросклероза: поражения I-III типов были найдены в 15 (31,3%) артериях при ИМ и в 16 (53,3%) артериях группы

контроля. В то же время по сравнению с коронарными артериями более низким оказалось число АБ VI группы с признаками осложнённых поражений: их доля при ИМ составила 8,3%, а в сонных артериях группы контроля это тип бляшек обнаружен не был.

Среди отнесённых к VI типу АБ в 4 случаях имели место кровоизлияния в толщу АБ. Чередование участков разрастания фиброзной ткани и слоистое расположение геморрагических фокусов указывало на неоднократные эпизоды кровоизлияний при формировании АБ данного типа (рисунок 31 а).

Стабильные АБ были выявлены в 20 (41,7%) сонных артериях группы ИМ, из которых 2 (4%) АБ относились к фиброзным. Стабильные АБ характеризовались, гомогенной структурой ядра без признаков его распада, а также хорошо развитой фиброзной капсулой, преимущественно содержащей эластические волокна, с сохранением структур меди и адвентиции (рисунок 31 б). Межклеточный матрикс в стабильных АБ сонных артерий был хорошо выражен, наблюдалось упорядоченное расположение коллагеновых и эластических волокон. При этом просвет сосуда ни в одном наблюдении не было перекрыт более 40% просвета. 13 АБ характеризовались слабой клеточной заселённостью интимы, в 7 АБ имела место диффузная умеренная инфильтрация клеточными элементами всей толщи фиброзной капсулы (рисунок 31 в). Единичные просветы новообразованных сосудов встречались в глубоких слоях АБ и распределялись равномерно. Кальцинаты были обнаружены в 9 (19%) АБ и представляли собой чётко отграниченные очаги на границе интимы и меди без нарушения целостности АБ.

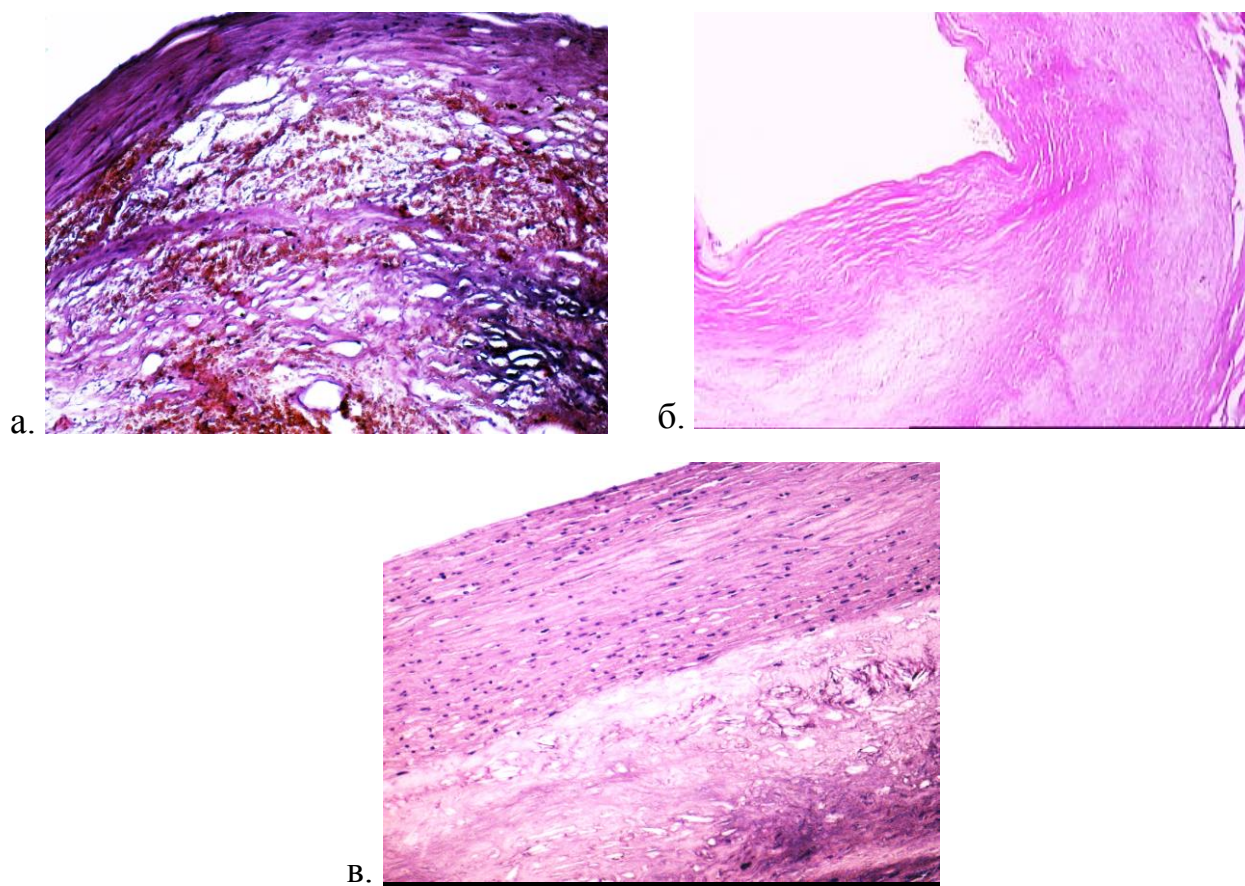


Рисунок 31. Микроскопическая характеристика АБ сонных артерий в основной группе: а - очаги кровоизлияния в АБ сонной артерии, неупорядоченное, рыхлое расположение соединительнотканых волокон (Маллори, x300); б - стабильная АБ с сужением просвета сонной артерии (ГЭ, x150); в - покрышка АБ с диффузной клеточной инфильтрацией (ГЭ, x300).

11 (22,9%) АБ сонных артерий группы ИМ были определены как нестабильные и обладали неравномерной толщиной фиброзной покрышки, поверхностным липидно-атероматозным ядром (рисунок 32 а, б, в). Фиброзная покрышка характеризовалась высоким содержанием коллагеновых волокон. Клеточная инфильтрация стенки сосуда в исследуемых группах АБ отличалась разнородностью: в 5 АБ скопления мононуклеарных клеток выявлялись в краевых участках покрышки в месте их истончения, в 4 случаях – диффузно инфильтрировали покрышку, в 2 случаях наблюдались в глубоких слоях бляшки (рисунок 32 г).

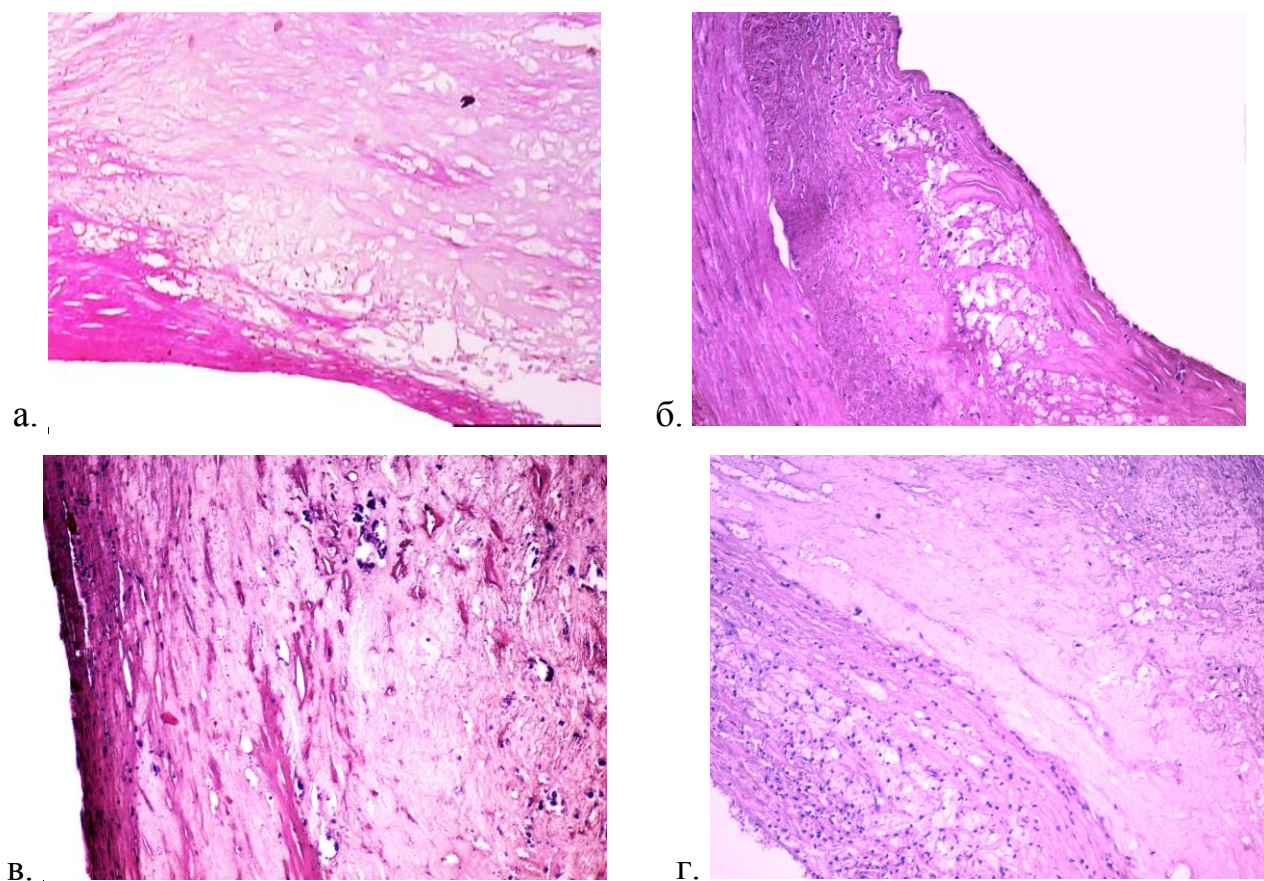


Рисунок 32. Микроскопическая характеристика нестабильных АБ сонных артерий: а – крупное поверхностное липидное ядро, истончение покрышки (ГЭ, х300); б - истончение покрышки АБ в краевой зоне (ГЭ, х300); в - крупное поверхностное липидное ядро с истончённой покрышкой, неупорядоченным расположением волокон и ГМК (ГЭ, х300); г - диффузная инфильтрация клеточными элементами покрышки (ГЭ, х300).

Атеросклеротическое поражение сонных артерий в группе сравнения отличалось преобладанием начальных стадий развития АБ: 16 (53,3%) сосудов характеризовался как I – III типы поражений по Н.С. Stary (рисунок 33 а, б). Фиброатеромы с гетерогенной структурой ядра были найдены только в 3 (10%) случаях и были отнесены к нестабильным АБ. 5 (16,7%) атером и фиброатером имели признаки стабильных АБ. Низкой оказалась частота кальциноза сонных артерий, найденного в 5 (16,7%) АБ. Как и в группе с ИМ фиброзные АБ, отнесённые к VIII типу, встречались редко – в 1 (3,3%) случае. Инфильтрация моноцитами/макрофагами во всех случаях была слабо выражена.

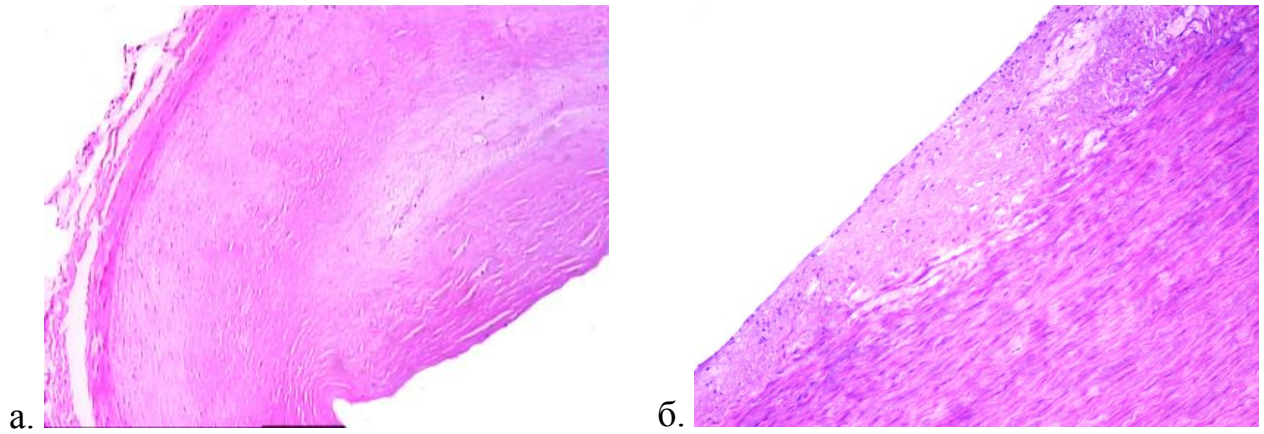


Рисунок 33. Микроскопическая характеристика АБ сонных артерий группы сравнения: а - упорядоченное расположение волокон в покрышке АБ (ГЭ, x150); б – отложение липидов в интимае (ГЭ, x200).

Атеросклеротическое поражение грудной и брюшной аорты при ИМ характеризовалось преобладанием АБ с признаками деструкции (рисунок 34).

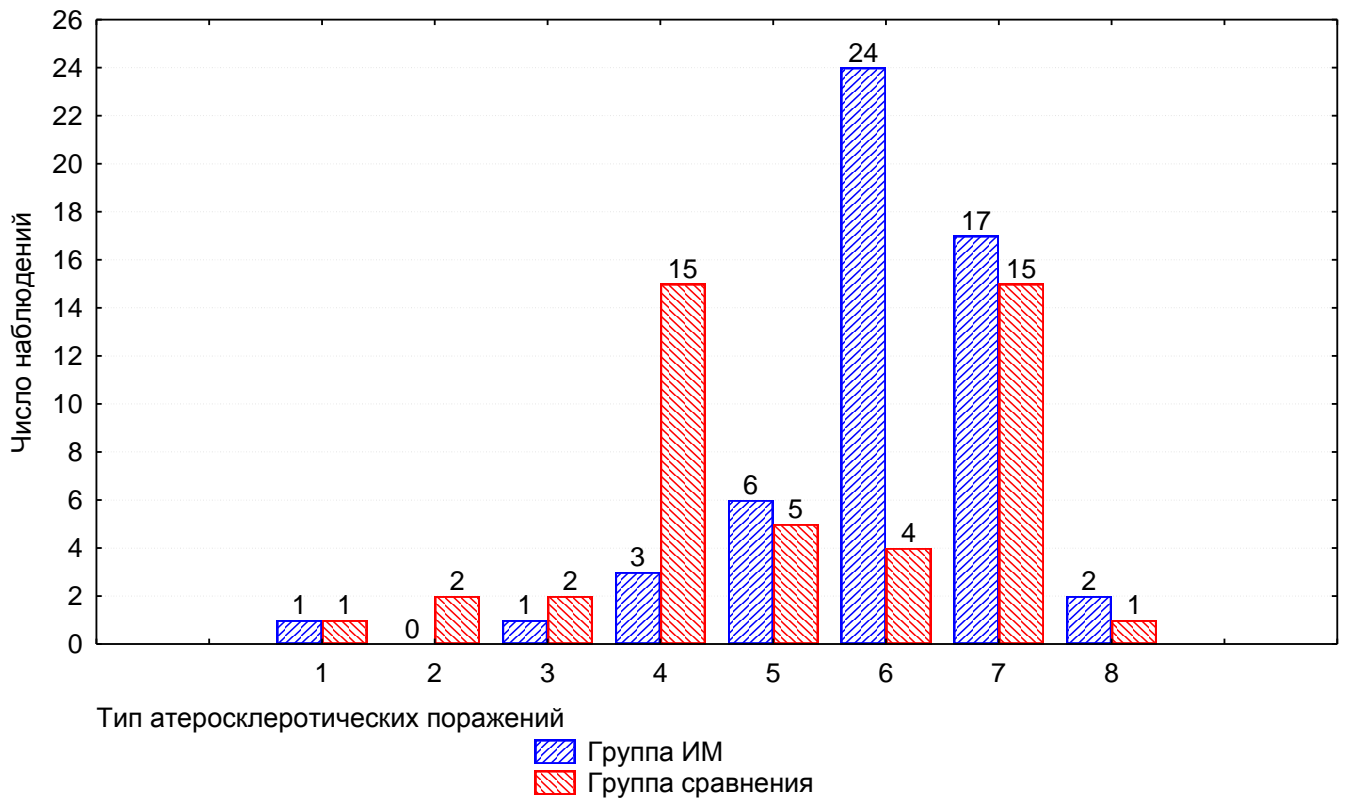


Рисунок 34. Распределение атеросклеротического поражения аорты по классификации АНА по Н.С. Stary

Как видно из рисунка, количество АБ с признаками распада в грудной и брюшной аорте при ИМ составило 44,4%, что показало наибольшую частоту среди изученных сосудистых бассейнов.

Отличием морфологии АБ аорты от АБ других бассейнов в основной группе стала высокая частота клеточной инфильтрации интимы: она наблюдалась в 19 (35,2%) АБ с признаками разрушения покрышки и в 15 (27,8%) АБ с сохранённой покрышкой из V, VII и VIII групп (рисунок 35 а), имеющими признаки нестабильных АБ.

Васкуляризация АБ аорты имела различную степень. В 34 (63,0%) фрагментах были обнаружены множественные вновь образованные сосуды, в 14 (25,9%) - единичные. Тонкостенные сосуды преобладали в поверхностных отделах и локализовались в краевых отделах АБ (рис 35 б). По сравнению с АБ других бассейнов, АБ аорты имели более высокую частоту кровоизлияний в интиму: в 20 (37,0%) АБ обнаружилось фокусы кровоизлияний или организованные кровоизлияния в виде скоплений сидерофагов (рисунок 35 в).

Кальциноз в АБ аорты был выражен сильнее, чем в АБ других бассейнов: массивные отложения кальция были обнаружены в 35 (64,8%) АБ, у 18 из которых была разрушена покрышка (рисунок 35 г). Низкой оказалась частота выявления начальных стадий атерогенеза и стабильных АБ, которая составила 7 (13,0%), а также стабильных АБ в 8 (14,8%) фрагментах.

Атеросклеротическое поражение аорты группы сравнения характеризовалось преобладанием стабильных АБ в 27 (60,0%) фрагменте без микроскопических признаков распада ядра или разрушения покрышки. К нестабильным было отнесено 9 АБ (20,0%). Кальциноз АБ встречался реже, чем при ИМ – в 15 (33,3%) АБ.

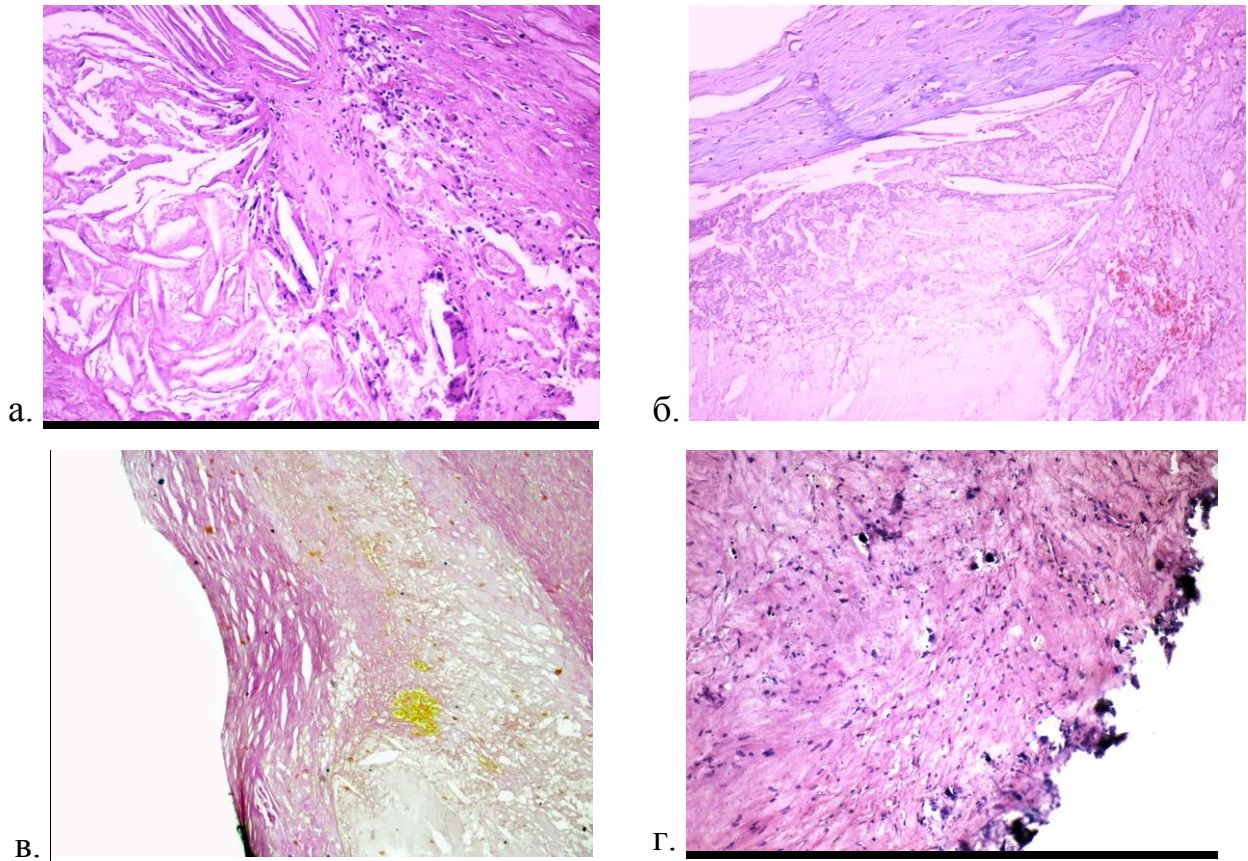


Рисунок. 35. Микроскопическая характеристика АБ аорты при ИМ: а – атероматозное ядро, инфильтрация клеточными элементами в основании АБ (ГЭ, x300); б - скопления эритроцитов в краевой зоне АБ (ГЭ, x200); в - скопления эритроцитов в глубоких слоях АБ (ВГ, x150); г - инфильтрация клеточными элементами интимы в области кальцинатов в нестабильной АБ (ГЭ, x300).

Таким образом, атеросклероз в аорте, коронарных и сонных артериях пациентов, умерших от ИМ, в отличие от группы сравнения, характеризовался увеличением числа АБ с признаками разрушения покрышки или атероматозного распада ядра. АБ с признаками осложненных поражений преобладали в аорте, в то время как в сонных артериях наблюдались фиброатеромы. АБ в коронарных артериях характеризовались сочетанием АБ разной стадии морфогенеза в одном наблюдении.

Результаты гистологического изучения артерий показали преимущество комплексной оценки атеросклероза, позволяющей уточнить тип АБ и их соотношение в разных артериальных бассейнах. Различия между группами позволили разделить АБ на следующие группы: стабильные, нестабильные АБ, а

также нестабильные АБ с признаками осложнённых поражений (осложнённые АБ). В то же время многообразие сочетаний характеристик воспалительно-деструктивных процессов, а также отсутствие единых алгоритмов определения АБ, склонных к разрушению, могут затруднить оценку нестабильности АБ. В связи с этим мы провели ИГХ и морфометрическое изучение АБ пациентов, умерших от ИМ, микроскопически разделённых на 46 осложнённых, 43 нестабильных АБ и 39 стабильных АБ коронарных, сонных артерий и аорты.

#### **4.4 Морфометрическая характеристика и иммуногистохимическое исследование атеросклеротических бляшек при инфаркте миокарда**

Для определения гистометрических характеристик, приводящих к появлению осложнённой нестабильной АБ, измеряли толщину покрышки АБ, площадь липидного ядра, клеточную заселённость интимы, а также количество тонкостенных сосудов. Значения толщины покрышки в выделенных группах АБ представлено в таблице 33.

Таблица 33 – Толщина покрышки изучаемых типов бляшек

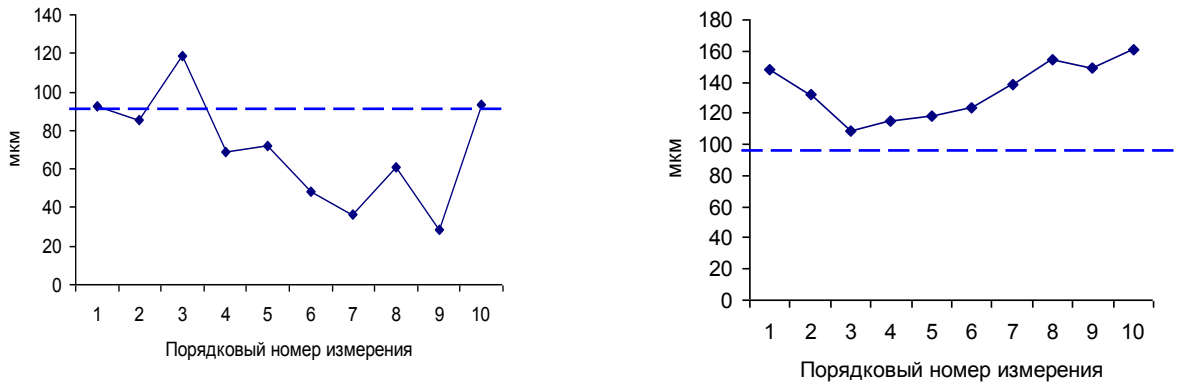
Тип бляшки	Толщина покрышки, мкм, M±m		
	Аорта, N=47	Сонные артерии, N=35	Коронарные артерии, N=46
Стабильные	154±17*	152±30*	107±25*
Нестабильные	125±9*	96±20*	66±10*
Осложнённые	132±12	136±10	92±11

\*- отмечены результаты с  $p < 0,05$  при сравнении между АБ одной локализации.

Как следует из таблицы, наименьшие значения толщина покрышки принимает у нестабильных АБ. Приближение толщины покрышки осложнённых АБ к значениям стабильных можно объяснить тем, что в ряде наблюдений с разрушением покрышки АБ оставшиеся участки представляют собой наиболее толстые участки. Учитывая, что группа АБ без макроскопических признаков



осложнённых поражений оказалась неоднородной, а визуально значимым различием выступала, в первую очередь, толщина покрышки АБ, при измерении толщины покрышки учитывали её значения в 10 последовательных измерениях (рисунок 36).



а

б

Рисунок 36. Профиль толщины покрышки бляшек коронарных артерий. Линией отмечено значение для осложнённых АБ: а - профиль толщины покрышки нестабильной бляшки; б - профиль толщины покрышки стабильной бляшки.

При построении профилей было выявлено, что покрышка нестабильных АБ имеет ряд истончений, которые невозможно определить при микроскопическом исследовании: в 19 случаях они наблюдались в краевых участках, а в 7 – в центральных наиболее выступающих местах АБ. Профиль толщины фиброзной покрышки стабильной АБ также выявил наличие истончений, однако, не достигающих значений осложнённых АБ.

Учитывая ведущую роль фибриллярных коллагенов в формировании толщины и механической устойчивости покрышки АБ, нами было изучено распределение коллагена III типа, отражающего сопротивление покрышки к механическим воздействиям. Коллаген III типа в покрышке стабильных АБ характеризовался упорядоченным расположением волокон (рисунок 37 а). В осложнённых АБ волокна диффузно распределялись в фиброзной капсуле и адвентиции (рисунок 37 б). В нестабильных коронарных и каротидных АБ волокна коллагена III типа имели неупорядоченное расположение с уменьшением содержания в краевых участках АБ (рисунок 37 в, г).

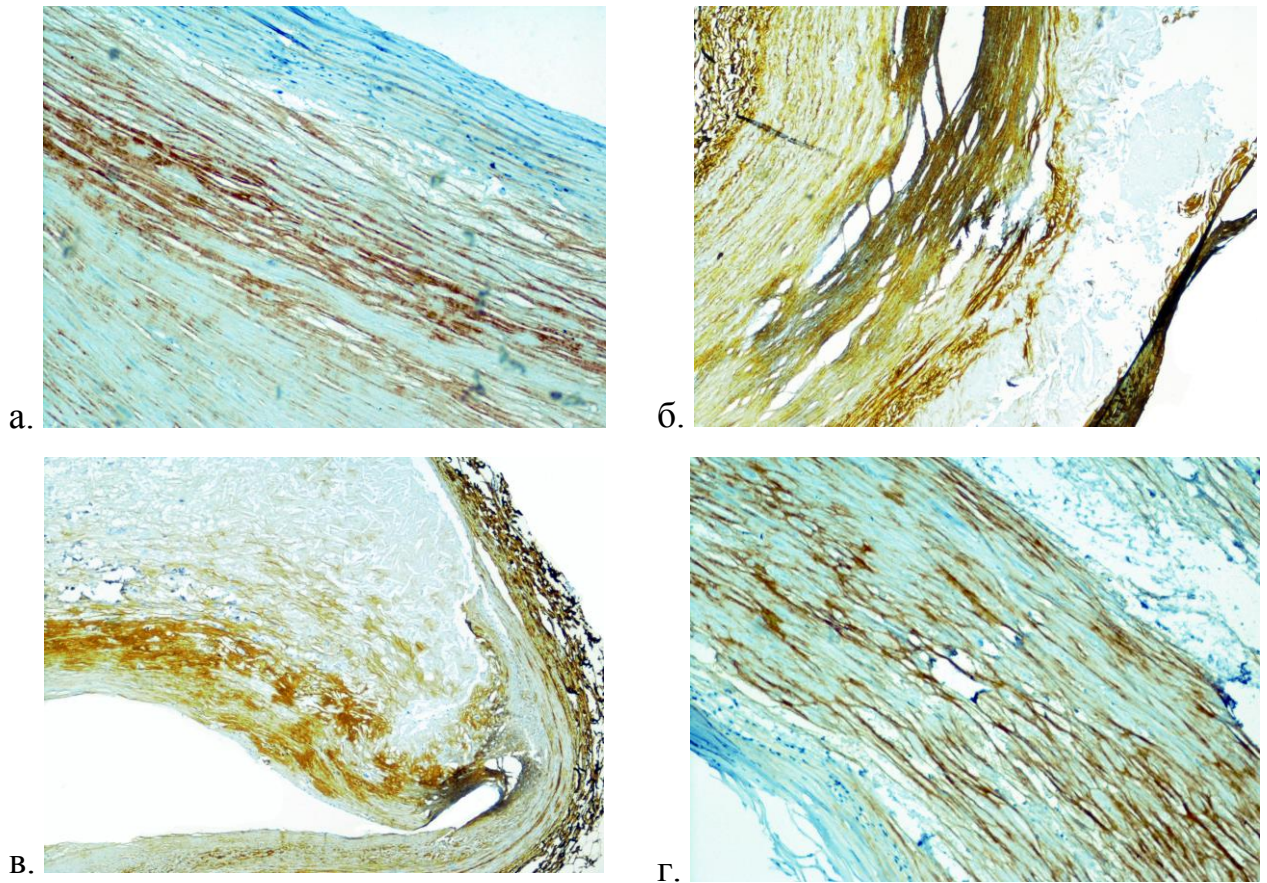


Рисунок 37. Распределение коллагена III типа в АБ (ИГХ, комплексный авидин-биотиновый метод с гематоксилиновым контрастированием): а – параллельное расположение коллагеновых волокон III типа в покрышке каротидной стабильной бляшки, х200, б – коллаген III типа в осложнённой коронарной бляшке, х200; в – снижение содержания коллагена III типа в краевом участке коронарной нестабильной бляшки, х150; г – дезорганизация волокон коллагена III типа в покрышке нестабильной бляшки сонной артерии, х200.

Для оценки преобладающих типов клеток, инфильтрировавших интиму, было проведено ИГХ исследование с антителами к CD68 для выявления макрофагов, а также антителами к CD138 и CD45RO для дифференцировки В- и Т-лимфоцитов. CD68+ макрофаги локализовались преимущественно на границе с липидно-атероматозным ядром в нестабильных АБ, а в осложнённых АБ – в краевых участках покрышки и в местах разрушения (рисунок 38 а, б, в). Количество CD45RO+ клеток (Т-клетки памяти) увеличивалось в процессе прогрессии атеросклеротических поражений (рисунок 39 г, д), а также в краевых участках покрышки нестабильных АБ (рисунок 39 е).

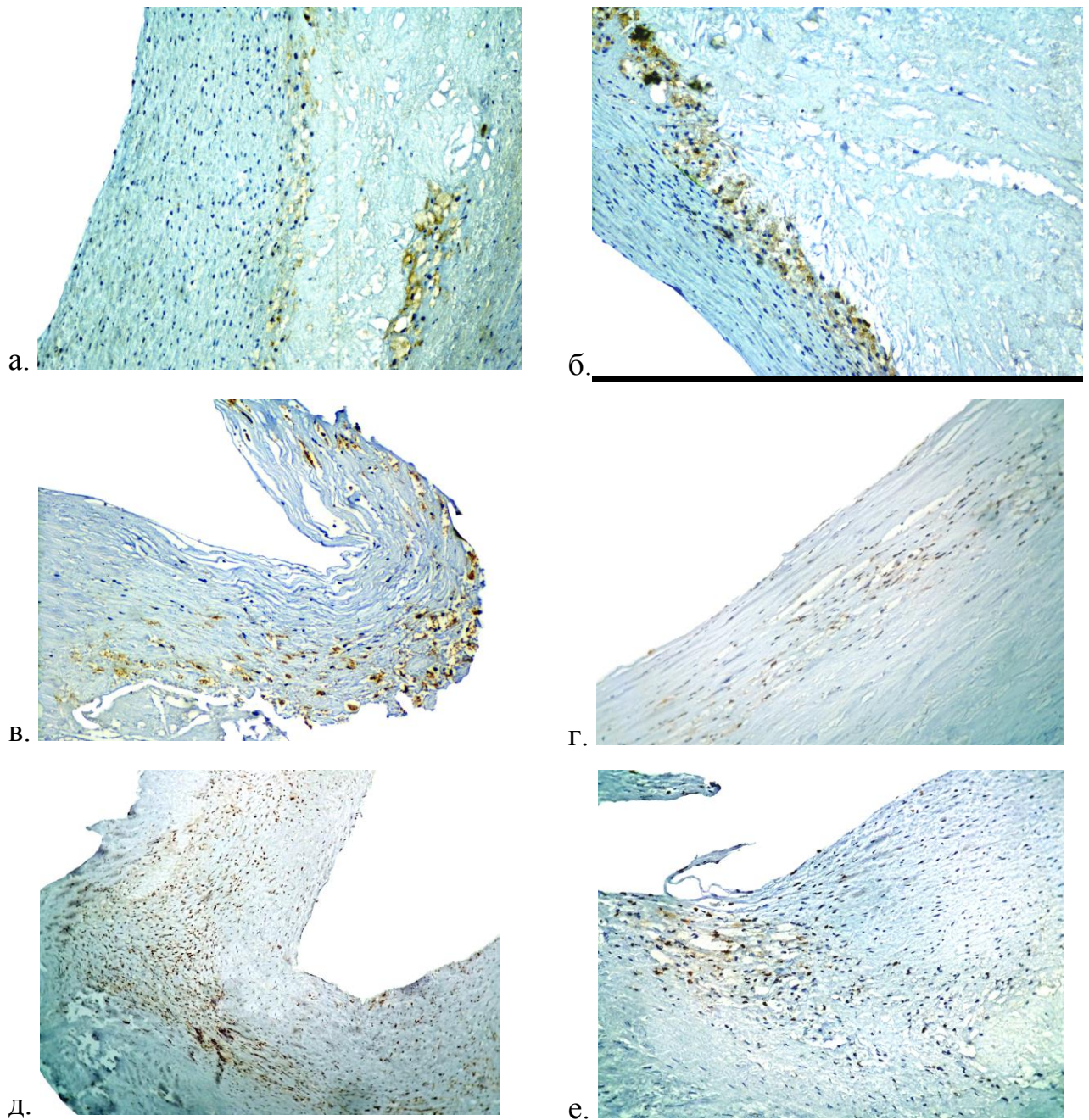


Рисунок 38. Клеточный компонент атеросклеротических бляшек (ИГХ, комплексный авидин-биотиновый метод с гематоскилиновым контрастированием): а – CD68+клетки в глубоких слоях нестабильной каротидной АБ, х200, б – CD68+клетки на границе покрышки и атероматозного ядра нестабильной каротидной АБ, х200; в – CD68+клетки в области разрушения покрышки коронарной АБ, х200; г – CD45RO+ клетки в поверхностных слоях интимы сонной артерии, х200; д – увеличение количества CD45RO+ клеток при переходе от интактной интимы к АБ в сонной артерии, х150; е – CD45RO+ клетки в краевой зоне нестабильной каротидной бляшки, х300.

При оценке клеточной инфильтрации интимы по полуколичественной шкале, представленной в таблице 34, показатель оказался наибольшим в группе коронарных и каротидных нестабильных АБ и осложнённых АБ коронарных артерий и аорты.

Таблица 34 – Показатель клеточной инфильтрации интимы

Тип бляшки и степень клеточной инфильтрации		Число бляшек в зависимости от локализации, абсолютные числа / %		
		Аорта, N=47	Сонные артерии, N=35	Коронарные артерии, N=46
Осложнённые	Слабая	5 / 10,6%	1 / 2,9%	1 / 2,2%
	Умеренная	3 / 6,4%	1 / 2,9%	2 / 4,3%
	Интенсивная	11 / 23,4%	2 / 5,7%	9* / 19,6%
	Резко-выраженная	6 / 12,8%	0	6 / 13,0%
	<b>Итого</b>	<b>24 / 51,1%</b>	<b>4 / 11,4%</b>	<b>18 / 39,1%</b>
Стабильные	Слабая	5 / 10,6%	15 / 42,9%	6 / 13,0%
	Умеренная	2 / 4,3%	4 / 11,4%	4 / 8,7%
	Интенсивная	1 / 2,1%	1 / 2,9%	1 / 2,2
	Резко-выраженная	0	0	0
	<b>Итого</b>	<b>8 / 17,0%</b>	<b>20 / 57,1%</b>	<b>11 / 23,9%</b>
Нестабильные	Слабая	2 / 4,3%	1* / 2,5%	2* / 4,3%
	Умеренная	3 / 6,4%	1 / 2,5%	2 / 4,3%
	Интенсивная	6 / 12,8%	4* / 11,4%	6 / 13,0%
	Резко-выраженная	4 / 8,5%	5* / 14,5%	7* / 15,2%
	<b>Итого</b>	<b>15 / 31,9%</b>	<b>11 / 31,4%</b>	<b>17 / 37,0%</b>
<b>ИТОГО</b>		<b>47 / 100%</b>	<b>35 / 100%</b>	<b>46 / 100%</b>

\*- отмечены результаты с  $p < 0,05$  при сравнении со стабильными АБ одной локализации.

Особенности локализации CD138+лимфоцитов и пролиферирующих Ki67+клеток представлены на рисунке 39.

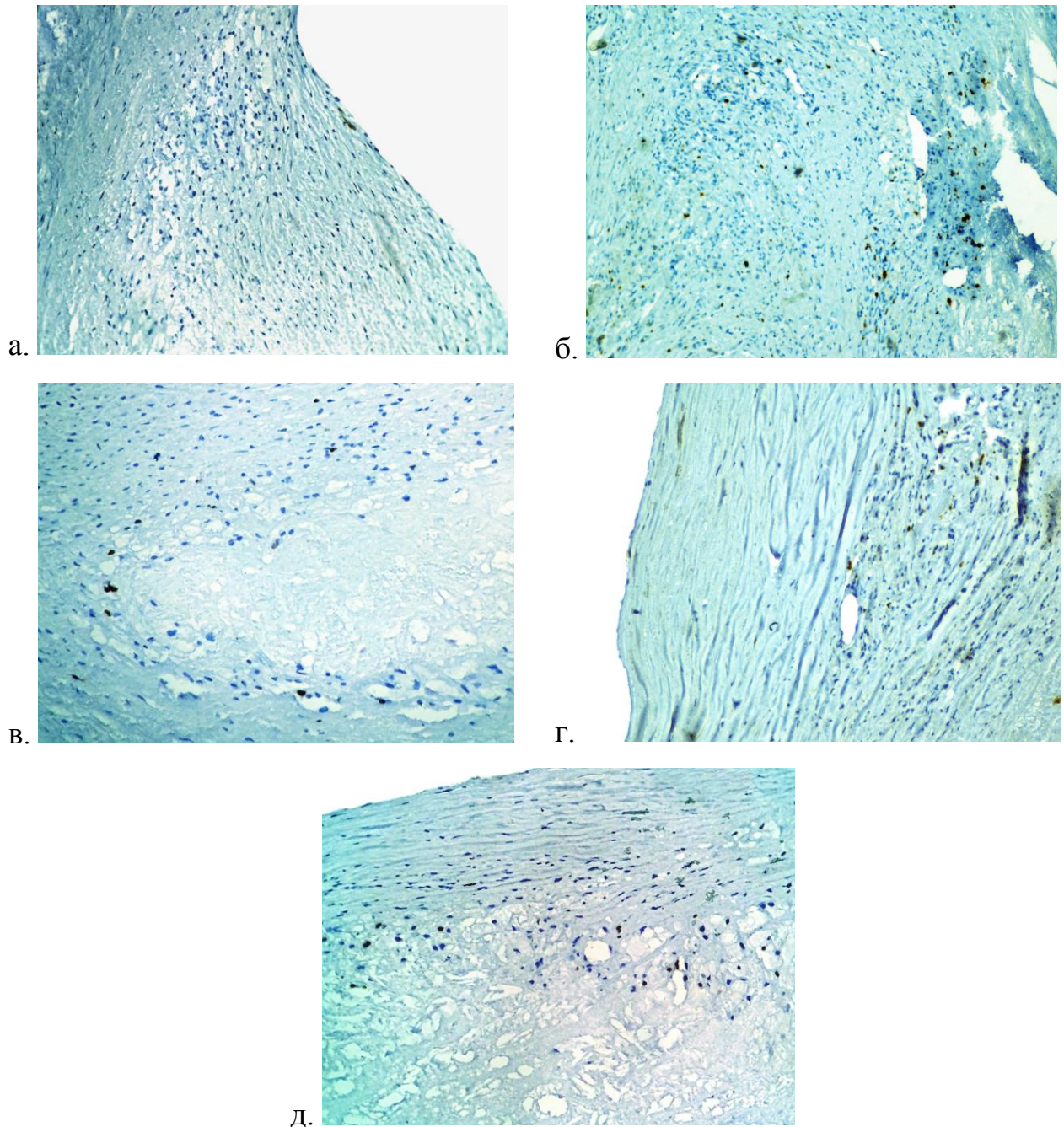


Рисунок 39. Распределение плазматических клеток и пролиферативная активность клеток АБ (ИГХ, комплексный авидин-биотиновый метод с гематоксилиновым контрастированием): а – единичные CD138+ клетки в нестабильной каротидной АБ, х200, б – скопления CD138+ клеток в фрагменте осложнённой коронарной АБ, х200; в – единичные Ki67+ клетки вокруг липидного ядра стабильной коронарной АБ, х300; г – экспрессия Ki67 на границе с липидным ядром в стабильной коронарной АБ, х200; д – Ki67+ клетки на границе липидного ядра и покрышки нестабильной каротидной бляшки, х200.

Оценка распределения плазматических клеток с помощью антител к CD138 показала низкое содержание клеток с данным фенотипом в стенке коронарных и сонных артерий вне зависимости от типа атеросклеротического поражения (рисунок 39 а). В то же время, во фрагментах разрушенных АБ встречались скопления CD138-положительных клеток (рисунок 39 б).

Принимая во внимание роль пролиферации клеток в прогрессировании атеросклеротических поражений, была проведена оценка экспрессии связанного с пролиферацией антигена Ki67 в АБ коронарных и сонных артерий.

В стабильных АБ пролиферация мононуклеарных клеток в интиме носила единичный характер, в то время как в покрышке обнаруживались Ki67-положительные ГМК (рисунок 39 в, г). В нестабильных АБ пролиферирующие мононуклеарные клетки и ГМК были выявлены в области покрышки (рисунок 39, д). Подобная тенденция наблюдалась в осложнённых АБ, где пролиферирующие клетки были представлены, в основном, мононуклеарными клетками.

Количество пролиферирующих клеток на 100 клеток в интиме в нестабильных АБ было статистически выше, чем в стабильных АБ аорты, сонных и коронарных артерий ( $p=0,019$ ,  $p=0,032$  и  $p=0,0012$  соответственно) за счёт усиления пролиферации мононуклеарных клеток около атероматозного ядра (таблица 35).

Таблица 35 – Количество Ki67-позитивных клеток в интиме атеросклеротических бляшек

Тип АБ	Число Ki67+клеток на 100 клеток, $M \pm m$		
	Аорта, N=47	Сонные артерии, N=35	Коронарные артерии, N=46
Стабильные	$3 \pm 1^*$	$4,3 \pm 0,8^*$	$6,2 \pm 0,9^*$
Нестабильные	$12,4 \pm 0,7^*$	$7,4 \pm 0,5^*$	$12 \pm 3^*$
Осложнённые	$7,8 \pm 0,5$	$5 \pm 2$	$7,3 \pm 0,9$

\*- отмечены результаты с  $p < 0,05$  при сравнении между АБ одной локализации.

Площадь липидного ядра принимала наибольшие значения в группе нестабильных и осложнённых АБ, что совпадало с их микроскопической

характеристикой (таблица 36). В то же время, несмотря на наименьшие значения этого показателя у стабильных АБ, именно в этой группе наблюдалась максимальная степень сужения просвета сосуда, возникающая за счёт утолщения фиброзной покрышки.

Таблица 36 – Площадь липидного ядра изучаемых типов бляшек

Тип АБ	Площадь липидного ядра, % от площади бляшки, М±m		
	Аорта, N=47	Сонные артерии, N=35	Коронарные артерии, N=46
Стабильные	48±6	31±8*	34±8*
Нестабильные	58±9	49±5*	64±22*
Осложнённые	62±11	45±6	55±14*

\*- отмечены результаты с  $p < 0,05$  при сравнении между АБ одной локализации

При оценке неоангиогенеза было выявлено, что количество мелких сосудов в толще АБ было наибольшим в нестабильных АБ, достигая статистических различий со стабильными АБ при всех локализациях (таблица 37).

Таблица 37 – Плотность васкуляризации

Тип АБ	Количество сосудов в поле зрения, Ме (25-75 квартиль)		
	Аорта, N=47	Сонные артерии, N=35	Коронарные артерии, N=46
Стабильная	3,8 (2,3-5,6)*	3,7* (1,2-5,4)*	2,4* (0,8-2,7)
Нестабильные	5,7 (3,8-6,5)	10,2*(5,0-12,8)	6,2 (3,1-7,3)
Осложнённые	4,0 (2,1-6,8)	5,3 (3,9-7,0)	2,5*(1,0-4,3)

\*- отмечены результаты с  $p < 0,05$  при сравнении с нестабильными АБ одной локализации.

Значение васкуляризации в поддержании воспаления в нестабильной АБ было подтверждено нами при ИГХ исследовании, выявившем скопления мигрировавших в интиму иммунных CD45RO+клеток вокруг просветов мелких сосудов в нестабильных АБ (рисунок 40 а). Сосуды в нестабильных АБ встречались преимущественно на границе с покрышкой, в то время как в стабильных АБ сосуды располагались у основания АБ, что является

предпосылкой для развития внутриинтимальных кровоизлияний при прогрессии атеросклеротических поражений. В связи с этим становится важным не только число тонкостенных сосудов, но и оценка коллагена IV типа как одного из главных компонентов базальных мембран, разрушение которых может приводить к появлению геморрагий (рисунок 40 б-г).

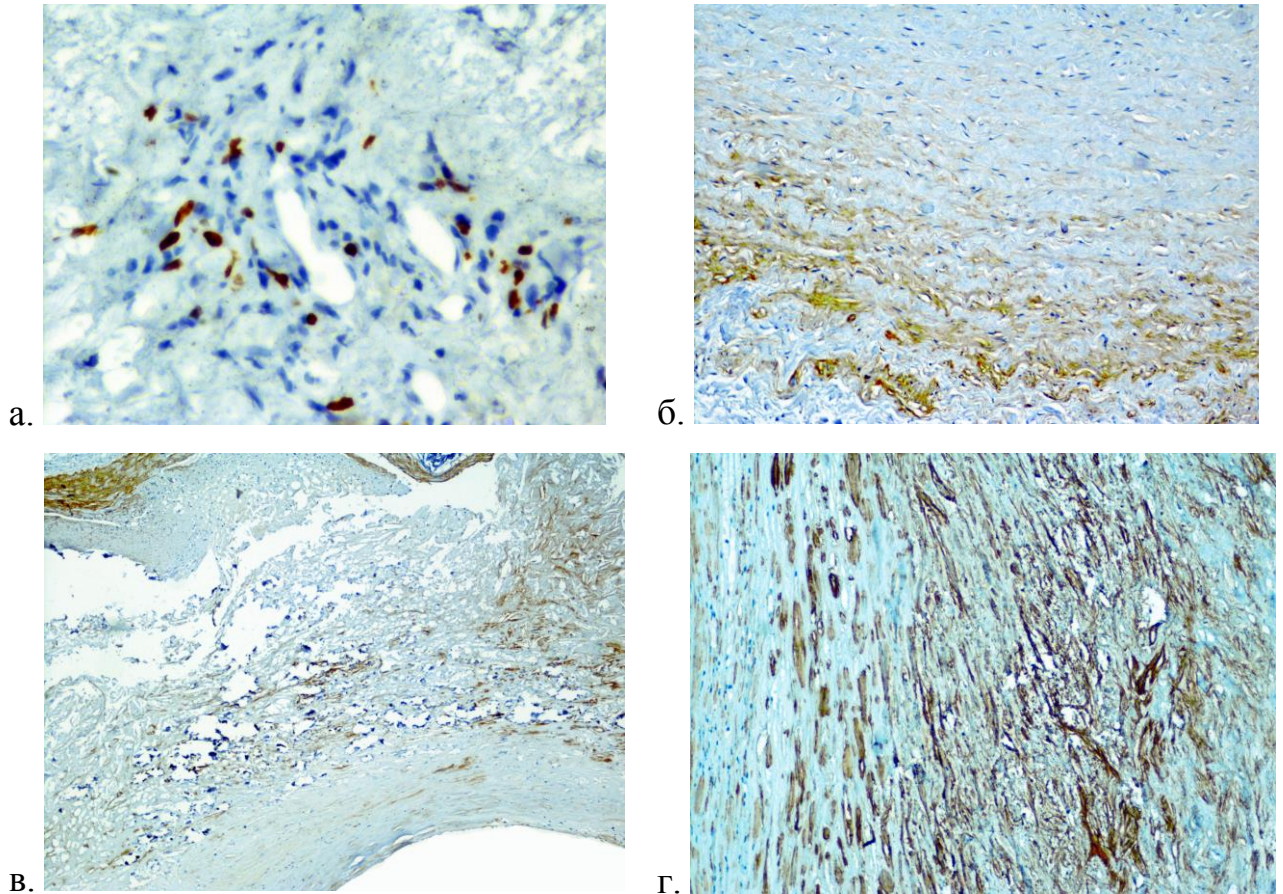


Рисунок 40. Васкуляризация атеросклеротических бляшек (ИГХ, комплексный авидин-биотиновый метод с гематоксилиновым контрастированием): а – скопления CD45RO+клеток около микрососудов нестабильной бляшки сонной артерии (x450), б – коллаген IV типа вокруг ГМК в покрышке и микрососудах в глубоких участках стабильной каротидной бляшки (x200); в – положительное окрашивание на коллаген IV типа в области кальциноза в коронарной артерии ( x200); г – интенсивное окрашивание на коллаген IV типа в области атероматозного ядра в нестабильной бляшке сонной артерии (x300).

Таким образом, по результатам морфологического исследования аутопсийного материала можно заключить, что нестабильные АБ у пациентов с ИМ имеют мультифокальное распространение. Одновременное обнаружение АБ



на разных путях морфогенеза в коронарных и сонных артериях свидетельствует об участии различных механизмов в развитии осложнённых поражений. Выраженная воспалительная реакция и неоангиогенез в АБ коронарных и сонных артерий указывают на ведущую роль данных процессов в развитии нестабильности АБ в этих артериях.

#### 4.5 Анализ взаимосвязи факторов нестабильности атеросклеротических бляшек

Для определения связей между морфометрическими параметрами АБ и их распределением по группам стабильных, нестабильных или осложнённых, был проведён корреляционный анализ (таблица 38).

Таблица 38 – Парные корреляции между морфометрическими критериями и типами атеросклеротических бляшек в основной группе

	Коронарные артерии			Сонные артерии		
	Стабильные, N=11	Нестабильные, N=17	Осложнённые, N=18	Стабильные, N=20	Нестабильные, N=11	Осложнённые, N=4
Клеточная инфильтрация интимы	r=+0,37 p=0,056	r=+0,89 p=0,0052	r=+0,61 p=0,042	r= -0,14 p=0,32	r=+0,68 p=0,037	r=+0,14 p=0,44
Толщина фиброзной покрышки	r=+0,29 p=0,33	r= -0,87 p=0,024	r= -0,11 p=0,46	r=+0,72 p=0,012	r= -0,83 p=0,035	r= -0,30 p=0,85
Площадь липидного ядра	r= -0,32 p=0,28	r=+0,25 p=0,38	r=+0,19 p=0,28	r= -0,49 p=0,067	r=+0,22 p=0,084	r=+0,89 p=0,74
Плотность неоваскуляризации	r=+0,15 p=0,62	r=+0,302 p=0,14	r=+0,54 p=0,035	r= -0,38 p=0,075	r=+0,79 p=0,012	r=+0,89 p=0,98

Для АБ аорты выявлена положительная зависимость между формированием осложнённой АБ и степенью клеточной инфильтрации ( $r = +0,069$ ,  $p = 0,022$ ). Также среди нестабильных АБ как сонных, так и коронарных артерий выявлена слабая отрицательная корреляция между толщиной фиброзной покрышки и площадью липидного ядра ( $r = -0,42$ ,  $p = 0,045$  и  $r = -0,48$ ,  $p = 0,0023$  соответственно).

По результатам анализа установлено, что формирование нестабильных АБ в различных регионах сопровождается разными критериями нестабильности. Так, для сонных артерий получены сильная положительная связь нестабильной АБ с выраженностью васкуляризации, в то время как для нестабильных АБ коронарных артерий выявлены сильные положительные корреляции с клеточной инфильтрацией интимы. Следует отметить, что сильная положительная связь формирования нестабильной АБ с толщиной покрышки сохранилась и для коронарных и для каротидных АБ.

Морфометрические расчеты, показывающие связь нестабильной АБ с активацией воспаления подтвердились при сопоставлении сывороточных концентраций ИЛ-6, определенного в 1 сутки, у выживших и умерших пациентов с ИМ (рисунок 41 и рисунок 42).

Независимо от принадлежности пациентов к 1 или 2 группе развитие летальных исходов сопровождалось усилением процессов эндогенного воспаления и повышением исходного уровня ИЛ-6 ( $p = 0,0012$  и  $p = 0,032$  соответственно).

В то же время, определённая на первые сутки концентрация VEGF не соответствовала выявленной при морфологическом исследовании активности неоангиогенеза в АБ у умерших пациентов. Подобные результаты можно объяснить тем, что у умерших пациентов низкое содержание VEGF на первые сутки преимущественно отражает низкую активность неоангиогенеза в миокарде и слабый репарационный ответ при наличии сильного ишемического повреждения миокарда. Также стоит отметить более высокие концентрации ST2 у умерших пациентов, что подтверждает развитие тяжёлой ишемии среди этих пациентов ( $p = 0,015$  для 1 группы и  $p = 0,067$  для 2 группы).

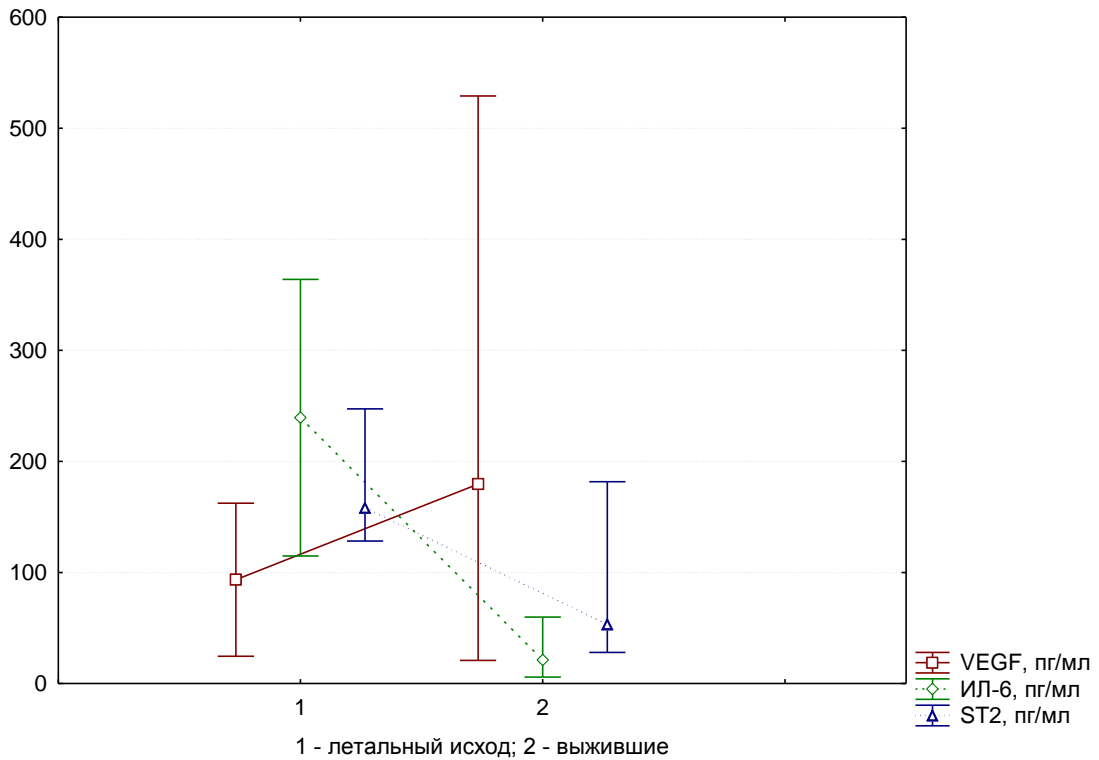


Рисунок 41. Концентрации VEGF, ИЛ-6 и ST2 у пациентов с ИМсQ на первые сутки.

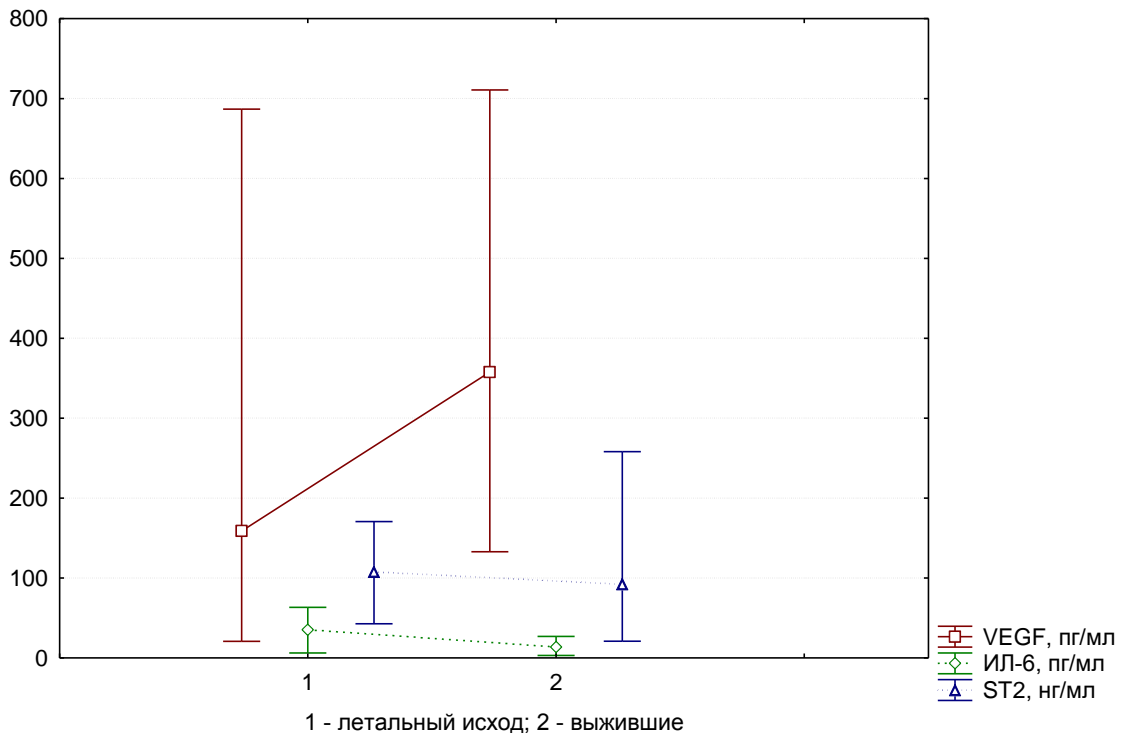


Рисунок 42. Концентрации VEGF, ИЛ-6 и ST2 у пациентов с ИМбезQ на первые сутки.

Для оценки вклада каждого признака в формирование нестабильной АБ применяли построение математической модели по алгоритму бинарной

логистической регрессии. В качестве зависимого признака (Р) было выбрано наличие нестабильной АБ вне зависимости от наличия осложнённых поражений в коронарных (модель 1) или сонных (модель 2) артериях. В качестве независимых признаков (предикторов) были выбраны степень клеточной инфильтрации интимы, толщина фиброзной покрышки, количество новообразованных сосудов и площадь липидного ядра. Этапы построения модели для модели 1 и 2 приведены в таблицах 39 и 40.

Таблица 39 – Математическая модель формирования нестабильной АБ в коронарных артериях

Предиктор	Коэффициенты предикторов	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	Р	Стандартизованный коэффициент регрессии
$b_0$	2,3	0,90	9,2	0,005	-
Клеточная инфильтрация интимы (X1)	2,02	0,35	7,3	0,021	0,43
Толщина фиброзной покрышки (X2)	4,3	0,32	12,3	0,015	0,78
Плотность неоваскуляризации (X3)	1,3	0,69	3,9	0,046	0,15
Площадь липидного ядра (X4)	1,2	0,45	5,4	0,040	0,10

Соответственно, итоговое уравнение логистической регрессии для модели 1 принимает вид:

$$P = \frac{2,72^{2,02 \cdot X1 + 4,3 \cdot X2 + 1,3 \cdot X3 + 1,2 \cdot X4 + 2,3}}{1 + 2,72^{2,02 \cdot X1 + 4,3 \cdot X2 + 1,3 \cdot X3 + 1,2 \cdot X4 + 2,3}} .$$

Таблица 40 – Математическая модель формирования нестабильной АБ в сонных артериях

Предиктор	Коэффициенты предикторов	Стандартная ошибка	$\chi^2$ Вальда	P	Стандартизованный коэффициент регрессии
$b_0$	2,3	0,09	11,3	0,026	-
Клеточная инфильтрация интимы (X1)	1,35	0,26	9,6	0,049	0,27
Толщина фиброзной покрышки (X2)	2,9	0,14	10,2	0,032	0,45
Плотность неоваскуляризации (X3)	3,2	0,49	13,3	0,0012	0,64
Площадь липидного ядра (X4)	1,43	0,32	8,5	0,019	0,20

Для модели 2:

$$P = \frac{2,72^{2,3+1,35* X1 + 2,9* X2 + 3,2* X3 + 1,43* X4}}{1 + 2,72^{2,3+1,35* X1 + 2,9* X2 + 3,2* X3 + 1,43* X4}}$$

Показатель P, вычисляемый с помощью полученной модели изменяется в диапазоне от 0 до 1, при этом 1 соответствует нестабильной АБ, а 0 – её отсутствию.

При проверке для модели 1  $\chi^2=24$ ,  $p=0,0063$ , ОШ=28,5, для модели 2  $\chi^2=16,9$ ,  $p=0,014$ , ОШ=21,1.

Для наглядной оценки эффективности предложенной модели использовали построение ROC-кривых. На финальном шаге отбора предикторов для построения уравнения показатель AUC для модели 1 составил 0,830 (ДИ 0,65-0,88), для модели 2 – 0,80 (ДИ 0,66 – 0,85), что свидетельствует о хорошем качестве представленной модели.

Построение математических моделей доказало значение неоангиогенеза и воспаления для развития нестабильной АБ в сонных и коронарных артериях при

ИМ, что характеризует системность процессов, приводящих к возникновению острых атеротромбозов.

Таким образом, морфологическое изучение АБ по данным аутопсийного материала показало, что у пациентов с ИМ наблюдается сочетание всех типов АБ от стабильных до осложнённых, как в коронарных артериях, так и в других артериальных бассейнах. У пациентов с ИМ нестабильные и осложнённые АБ встречаются чаще, чем при стабильных формах ИБС, что доказывает системное действие эндогенного воспаления и эндотелиальной дисфункции при прогрессии атеросклероза в коронарных и сонных артериях.

Формирование нестабильных АБ в коронарных артериях при ИМ сопровождается увеличением инфильтрации интимы лимфоцитами и макрофагами ( $r=+0,89$ ,  $p=0,0052$ ) и уменьшением толщины фиброзной покрышки ( $r= -0,87$ ,  $p=0,024$ ). Развитие нестабильных АБ сонных артерий при ИМ связано с увеличением числа тонкостенных сосудов ( $r=+0,79$ ,  $p=0,012$ ) и клеточной инфильтрации ( $r=+0,68$ ,  $p=0,037$ ), также с уменьшением толщины фиброзной покрышки ( $r= -0,83$ ,  $p=0,035$ ).

При проведении ИГХ окрашивания выявлена дезорганизация коллагеновых волокон III и IV типов при формировании покрышки АБ не только коронарных, но и сонных артерий у пациентов с ИМ. Усиление неоангиогенеза и повышение экспрессии коллагена IV наблюдалось при развитии АБ от стабильных до осложнённых в основном за счёт увеличения количества мелких сосудов в интимае и на границе с атероматозным ядром, что является предпосылкой для дальнейшего прогрессирования АБ и развития кровоизлияний в интиму или липидное ядро.

Построение математических моделей на основании бинарной логистической регрессии доказывает значение клеточной инфильтрации интимы и активности неоангиогенеза для формирования нестабильности АБ в сонных и коронарных артериях при ИМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе проводилось динамическое наблюдение за когортой, состоящей из 142 пациентов с ИМ, для определения клинических, лабораторных и инструментальных факторов, способствующих развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после ИМ. Комплекс обследований, проведённых в группах, позволял оценить соответствие каждого представителя критериям включения и исключения, а также оценить наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. В качестве группы сравнения были взяты 25 пациентов с НС, в качестве лабораторного контроля – 30 пациентов со ССН.

Пациенты с ИМ и группы контроля не имели различий по распространённости основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Распределение факторов риска в исследуемых группах соответствовало частоте встречаемости данных факторов в популяции России. Так, по данным исследований EURICA, ЭССЕ-РФ и регистра CLARIFY среди взрослых жителей России повышение артериального давления встречается в 33,8-80,5%, гиперхолестеринемия – в 50-77,8%, гипергликемия – в 4,6–15,7%, курение – в 20,9-40,6% случаев, гиподинамия – в 12,6-54,6%, ожирение – 29,7-56,6% [6, 25, 42]. Однако при анализе сердечно-сосудистых заболеваний внутри изучаемых групп оказалось, что пациенты с ИМбезQ чаще имели ПИМ в анамнезе. Пациенты с НС и со ССН закономерно характеризовались более лёгким течением сердечно-сосудистых заболеваний.

Необходимость выделения групп пациентов с ИМсQ, ИМбезQ и НС обусловлена различным патогенезом этих состояний, первоначально входящих в термин «ОКС», что обуславливает различную динамику клинико-лабораторных и инструментальных показателей и неодинаковое влияние на прогноз. Анализ лабораторных и инструментальных показателей пациентов с ИМсQ, ИМбезQ и НС при поступлении подтвердил правомочность такого разделения.

Учитывая системный характер атеросклероза, в данной работе проводилась оценка распространённости и прогностической значимости атеросклероза некоронарной локализации на примере поражения БЦА. Выбор данной локализации основан на значении атеросклеротического поражения сонных артерий как предиктора инфарктов и инсультов [120]. Распространённость атеросклероза сонных артерий у пациентов с ИМ, включённых в настоящее исследование, составила 87,7%, что соотносится с данными, полученными в других исследованиях.

Разделение по данному признаку проводилось в соответствии с клинической значимостью атеросклероза БЦА – в качестве группирующего критерия наравне со степенью стеноза были выбраны ультразвуковые признаки нестабильных АБ. Правомочность такого разделения подтверждена данными литературы, где показана связь между ультразвуковыми характеристиками АБ и их морфологией: гомогенная структура АБ, определённая при УЗИ, свойственна богатым коллагеном фиброзным АБ, а гетерогенная структура АБ связана с богатыми липидами или геморрагическими АБ с увеличенным числом макрофагов [141].

При этом выделенные признаки атеросклероза БЦА чаще встречались среди лиц с ИМсQ, а также сопровождалась статистически значимым увеличением возраста. Также пациенты с сопутствующим поражением БЦА характеризовались более тяжёлым сердечно-сосудистым анамнезом: высокой распространённостью ПИМ, гиперхолестеринемией. В текущую госпитализацию у пациентов с поражением БЦА наблюдалось увеличение частоты осложнений, что в наибольшей степени проявилось среди группы ИМсQ.

Мультифокальная распространённость атеросклероза была подтверждена нами при морфологическом исследовании аутопсийного материала 15 умерших от острых осложнений ИМ. Во всех наблюдениях было обнаружено сочетание атеросклеротических поражений аорты, сонных и коронарных артерий, что можно объяснить преобладанием лиц старшего возраста среди летальных случаев. Макроскопически наибольшее распространение атеросклеротический процесс имел в аорте, наименьшее поражение было выявлено в сонных артериях.



Среди венечных артерий наиболее сильно была поражена ПМЖВ и ПКА. Тромбоз ИСА при аутопсийном исследовании был выявлен нами только в 4 из 15 (26,7%) наблюдений, что указывало на действие аутотромболизиса или проведённой ТЛТ. По данным литературы, при консервативной терапии через 24 часа тромбы сохраняются только в 30% случаев [17]. Подобное распределение совпадает с полученными ранее данными планиметрических исследований интенсивности атеросклеротических изменений [1].

При морфологическом исследовании аутопсийного материала нами было показано, что нестабильные АБ у пациентов с ИМ имеют мультифокальное распространение, а в их морфогенезе принимают участие различные факторы. Так, для разрушения АБ аорты наибольшее влияние оказывает гемодинамический фактор, а нестабильные АБ коронарных и сонных артерий характеризуются большой интенсивностью воспалительных процессов, что подтверждалось выявленным в настоящем исследовании увеличением концентрации ИЛ-6 в крови у пациентов с развитием летального исхода.

Обращает на себя внимание выявление в изученных нами аутопсийных наблюдениях бессимптомных АБ с признаками нестабильности, которые локализовались как в коронарных артериях, так и в сонных артериях и в аорте. При этом больше трети АБ, отнесённых к нестабильным, приводили к сужению просвета сосуда менее чем на 75%. Так, в 53% изученных нами коронарных артерий группы ИМ имело место сужение просвета сосуда менее 50%, что можно объяснить особенностями ремоделирования сосудистой стенки при развитии нестабильной АБ. По данным I.C. Campbell и соавт. гиперплазия интимы и формирование липидного ядра могут приводить к преимущественному росту АБ наружу с сохранением диаметра просвета до достижения определённого порога, после чего АБ начинает рост в просвет сосуда [95].

Отсутствие связи степени стеноза и разрыва покрышки в изученных нами аутопсийных наблюдениях, согласуется с данными литературы, согласно которым тонкие покрышки могут возникать как в фиброатеромах с незначительным размером ядра и незначительным сужением просвета, так и в фиброатеромах с

большим эксцентрическим ядром, а также в АБ с установленным предшествующим разрывом [119, 217]. Это подтверждает, что критичным моментом для возникновения атеротромбозов в нестенозирующих АБ является истончение покрышки, а в качестве критических параметров для возникновения нестабильности выступают длина и ширина липидного ядра и снижения толщины покрышки, в то время как степень стеноза имеет меньшее значение [102].

Подтверждением этому служат обнаруженные нами изменения коллагена покрышки нестабильных АБ с преобладанием рыхлого коллагена III типа, что находит подтверждение в описанных в литературе ультрамикроскопических исследованиях. Так, было показано появление липидной инфильтрации и извилистости коллагеновых волокон нестабильных АБ, исчезновение поперечной исчерченности фибрилл коллагена и появление дегенеративных элементов между коллагеновыми массами [75]. Преобладание дегенеративных форм коллагеновых волокон в АБ, по мнению G.K. Hansson и соавт., повышает её склонность к разрушению вследствие потери механической устойчивости из-за снижения прочности на растяжение коллагеновых волокон вокруг АБ [137]. Кроме того, уменьшение синтеза коллагена III у пациентов с ИМ приводит к нарушению образования пространственной структуры коллагена I и повышает неустойчивость фиброзной капсулы к механическим воздействиям. Системность структурных изменений артериальных стенок при ИМ была показана в работе В.А. Невзоровой и соавт., описавших снижение синтеза коллагена III в стенке аорты при ИМ [20]. При этом механизм уменьшения содержания коллагена III при развитии нестабильной АБ может быть связан с действием медиаторов воспаления на АБ.

Проведённое в рамках настоящей работы мофометрическое измерение толщины покрышки АБ и ИГХ исследование показало необходимость последовательного измерения толщины покрышки для определения её истончений, критичных для разрыва покрышки, в местах истончения коллагенового каркаса покрышки АБ. Преобладание деструктивных процессов в нестабильных АБ коронарных и сонных артерий было подтверждено нами

обнаружением низкой пролиферативной активности ГМК в интимае и увеличением пролиферации мононуклеарных клеток АБ. Согласно исследованию Y. J. Chappell и соавт. подавление пролиферации и усиление апоптоза ГМК сопровождается развитием нестабильных АБ с тонкой покрышкой [124].

Согласно данным, полученным нами, разрушение покрышки коронарных АБ сопровождалось увеличением содержания CD68-положительных M1 макрофагов, обладающих провоспалительной активностью, а в нестабильных АБ как коронарных, так и сонных артерий при ИМ увеличивалось количество данного типа клеток на границе с липидно-атероматозным ядром, по сравнению со стабильными. S. Ren и соавт. получены данные о статистически значимом преобладании CD68-положительных M1-макрофагов в нестабильных каротидных АБ у симптомных пациентов, что подтверждает полученные нами данные [123].

В то же время по результатам проведённого нами морфологического исследования аутопсийных материалов, можно заключить, что разрушения покрышки конкретной АБ у пациентов с ИМ не являются единичными случаями. Это подтверждается обнаружением признаков заживления предшествующих разрывов с формированием фиброзной АБ и восстановлением просвета артерии. Существование множественных разрывов АБ нашло подтверждение в работе R. Virmani, где демонстрировалось, что более 70% стенозирующих бляшек имели субклинические эпизоды разрывов с последующей репарацией [154].

Таким образом, по данным обследований пациентов, включённых в исследование, и морфологического анализа аутопсий было подтверждено существование множественной нестабильности АБ. С полученными нами результатами соотносятся данные прижизненных исследований, подтверждающих существование множественной нестабильности АБ. Так в работе В. Гайгалайте и соавт. были изучены УЗ-признаки АБ сонных артерий 655 пациентов, которым была проведена каротидная эндартерэктомия ВСА, из которых 148 человек имели ПИМ в анамнезе, и показано прогностическое значение гетерогенной АБ ВСА (ОШ 2,3, 95% ДИ 1,02-5,17;  $p=0,04$ ), атеросклеротического поражения других

БЦА (ОШ 1,81, 95% ДИ 1-3,26;  $p=0,049$ ) для развития коронарного атеросклероза и ИМ [9]. По данным авторов у пациентов с ПИМ чаще, чем у пациентов без ИМ в анамнезе, выявлялся стеноз более 50% неоперированной БЦА, гетерогенность АБ ВСА, геморрагический компонент АБ ВСА. Как видно, частота выявления стенозов более 50% и гетерогенных АБ в указанной работе выше, чем получена нами, что объясняется проведенной авторами выборкой среди пациентов с показаниями для хирургического лечения атеросклероза ВСА, что не являлось критерием для формирования выборки настоящего исследования.

Для выяснения патогенетических механизмов множественной нестабильности АБ и их роли в определении прогноза в исследуемой группе проводился анализ маркеров, отражающих активность субклинического воспаления – вчСРБ, провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ., хемокина MCP-1, а также маркеров эндотелиальной дисфункции ЭТ-1, ангиогенеза – VEGF и маркера фиброза ST2. Выбор данных маркеров позволил комплексно оценить системное и локальное действие таких патогенетических звеньев атеросклероза, как дисфункция эндотелия, фиброз миокарда, активация процессов эндогенного воспаления и их влияние на прогноз пациентов.

У пациентов с ИМ было выявлено повышение концентраций маркеров, отражающих субклиническое воспаление (вчСРБ, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  ) в течение первых суток от поступления в сравнении с пациентами с НС или лицами со стабильными формами ИБС и снижение этих показателей к 10 суткам как свидетельство стихания субклинического воспаления. При этом нами установлено влияние на содержание маркеров тактики лечения, наличия осложнений и сопутствующих выделенных признаков атеросклероза БЦА. Вместе с тем классический маркер субклинического воспаления вчСРБ не показал статистических различий у пациентов выделенных групп, что можно объяснить ранним сроком забора крови в 1 сутки от начала ИМ, в то время как его концентрация максимальна на 2-3 сутки. Поэтому значения вчСРБ трактовались нами как показатель, исключая инфекционные и неинфекционные воспалительные процессы у пациентов с ИМ.

Значение активации системного воспаления в формировании множественной нестабильности АБ у пациентов с ОКС и ИМ было показано в прижизненных исследованиях. Так S. Kim и соавт. на основании сравнения активности провоспалительных маркеров и результатов позитронно-эмиссионной томографии у 74 пациентов с ОКС и стабильной стенокардией напряжения выявили усиление воспаления в каротидных артериях у пациентов с ОКС, что подтвердилось корреляцией данных томографии с концентрацией вчСРБ ( $r = +0,361$ ,  $p = 0,002$ ) [107]. По данным В.С. Шишкиной, в сонных артериях про- и антиатерогенные субпопуляции макрофагов обнаруживаются в интиме на всех этапах формирования АБ, при этом функциональная активность атерогенных субпопуляций макрофагов в потенциально нестабильных фиброатеромах подтверждается высоким содержанием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 и MCP-1 с одновременным снижением противовоспалительных хемокинов и факторов роста [79].

Однако повышение уровней провоспалительных цитокинов не всегда связано с наличием нестабильных АБ в коронарных артериях. Например, согласно данным, полученным в рамках исследования European Collaborative Project on Inflammation and Vascular Wall Remodeling in Atherosclerosis – Intravascular Ultrasound (ATHEROREMO-IVUS), в котором при анализе данных 581 пациента с ОКС и ССН, была найдена зависимость уровня вчСРБ и распространенности поражения коронарного русла более 70% ( $p=0,030$ ), но не было выявлено связи с ВСУЗИ-признаками нестабильных бляшек или степенью стеноза [103].

Тактика лечения пациентов с острым ИМ в настоящее время направлена на достижение скорейшей реперфузии, что существенно влияет на закономерности течения основных патофизиологических механизмов ИМ и, следовательно, на исход и прогноз. Среди пациентов, включённых в наше исследование, первичное ЧКВ было проведено в 103 случаях, в 12 случаях проведена ТЛТ. Поскольку первый забор крови у пациентов производился уже после проведения ЧКВ, полученные данные о содержании изучаемых маркеров отражают не только связанные с ИМ процессы, но и ответную реакцию на проведение

интракоронарного вмешательства и ишемического повреждения миокарда. С этим согласуется обнаруженное нами статистически значимое повышение ИЛ-6, вчСРБ и количества нейтрофилов в первые сутки в группах ИМсQ и ИМбезQ с проведением ЧКВ по отношению к группе с консервативным лечением. G.M. Fröhlich и соавт. в своей работе связывают наибольший воспалительный ответ с миграцией нейтрофилов в очаг ишемии и выделением хемоаттрактантов и провоспалительных цитокинов, возникающие в первые 6 часов от реперфузии [164].

Связь между тяжестью ишемического повреждения миокарда и процессами субклинического воспаления подтвердили выявленные в нашем исследовании положительные корреляции маркера фиброза миокарда ST2 и ИЛ-6, а также отрицательная корреляционная связь ИЛ-6 и ФВ. Подобные корреляции в литературе были описаны и для других маркеров фиброза. Так в работе A.A. Alturfan и соавт. показана положительная корреляция галектина-3 с такими провоспалительными цитокинами как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и СРБ как среди пациентов с острым ИМ, так и среди здоровых людей [130].

Динамика маркера фиброза миокарда ST2 в нашем исследовании не показала связи с тактикой лечения, а отражала поражение миокарда при формировании ИМ. В литературе встречаются описания механизма воздействия ST2 на системную нестабильность АБ через его способность ингибировать ИЛ-33, который уменьшает развитие атеросклероза с помощью нескольких механизмов, включающих уменьшение образования пенистых клеток, активацию Т-хелперов-2, ингибирование синтеза металлопротеиназ в макрофагах [S. Willems, 2013]. В настоящем исследовании связи данного маркера с распространением атеросклероза найдено не было. Подобный вклад «миокардиального» повышения маркера фиброза в повышение концентрации при ОКС был показан в литературе и для галектина-3 [59].

При анализе динамики изучаемых маркеров к 10 дню нами было выявлено, что при развитии ИМ имеет место зависимость динамики маркеров воспаления от проведения реваскуляризации симптом-связанной артерии. При формировании

ИМсQ на фоне восстановления коронарного кровотока наблюдалось снижение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и СРБ одновременно с нарастанием VEGF, что можно объяснить повышением активности процессов неоангиогенеза в ишемизированном миокарде. Полученные нами данные о динамике провоспалительных цитокинов после проведения ЧКВ нашли подтверждение в работе Е.С. Киприной, где описано снижение ИЛ-6 и повышение ФНО- $\alpha$  к 10-м суткам после проведения ЧКВ у пациентов с ОКС [30].

При формировании ИМбезQ после проведённого ЧКВ, наряду со снижением концентраций провоспалительных цитокинов нами выявлено снижение уровня VEGF, что может отражать меньшую степень ишемического повреждения миокарда и необходимостью репарации. В тоже время, консервативное лечение во всех группах приводило к повышению уровней провоспалительных цитокинов, маркеров фиброза миокарда и маркеров неоангиогенеза, что отражает усиление процессов эндогенного воспаления и повреждения миокарда при отсутствии реперфузии.

Полученные нами результаты согласуются с данными Р.М. Шахновича, согласно которым динамика основных провоспалительных маркеров у пациентов с ОКС характеризуется повышением их уровня в госпитальный период с последующим снижением в различные сроки. При этом статистически достоверное влияние на смертность и развитие ИМ в течение 6-летнего наблюдения у пациентов с ОКСс подъёмом ST оказали только уровень СРБ при выписке более 3 мг/л, высокая концентрация NT-proBNP во всех точках госпитального периода и уровень ИЛ-6 при поступлении выше средних значений [77]. В отличие от автора, нами не была установлена зависимость содержания исследуемых маркеров от вида реперфузионной терапии, что может быть вызвано формированием групп для настоящего исследования путём сплошной выборки с одновременным влиянием нескольких факторов на концентрации цитокинов.

Важным звеном в формировании нестабильных АБ является неоангиогенез в АБ, который оценивался нами в ходе морфологического исследования, а также через определение концентрации VEGF. Повышение уровня VEGF,

определённого в 1 сутки, у пациентов с ИМсQ имело связь с развитием внутригоспитальных осложнений, а при годичном наблюдении – с достижением конечных точек. Подобная зависимость встретилась нам в работе К.М. Katsaros и соавт., где отмечена связь повышения концентрации VEGF после установки стентов с лекарственным покрытием с развитием рестенозов стента [88]. В то же время в ряде работ имеются данные о связи высоких концентраций VEGF с образованием коллатералей в ишемизированном участке миокарда [32].

По данным группы исследователей Nagoya Acute Myocardial Infarction Study среди пациентов с высоким и низким уровнем VEGF повторные случаи ОКС, ОНМК и кардиальной смерти встречаются чаще, чем среди пациентов со средним уровнем, что подтверждает неоднозначную роль VEGF в прогрессии атеросклероза [144]. Стоит отметить, что в настоящем исследовании уровень VEGF не достигал значений, установленных авторами, как низкие, но, в то же время, все случаи с неблагоприятным прогнозом находились в значениях высокого уровня VEGF. Кроме того, полученные нами клинические данные нашли подтверждение в проведённом морфологическом исследовании, где было выявлено статистически значимое увеличение количества вновь образованных сосудов и экспрессии коллагена IV типа в нестабильных АБ коронарных и сонных артерий.

Для выявления факторов, способствующих появлению и прогрессированию нестабильных АБ у пациентов с ИМ, мы анализировали прогноз группы пациентов с ИМ в течение года наблюдения.

Динамику состояния в течение года нам удалось проследить у 90 пациентов. По результатам телефонного опроса установлено, что группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом не отличались по количеству случаев с компенсированными факторами риска атеросклероза – гипергликемией, артериальной гипертензией, курением. Подобное достижение компенсации путём регулярного приёма медикаментов, в том числе бета-блокаторов, ингибиторов АПФ/сартанов, статинов, антиагрегантов, имеет значение для снижения рисков неблагоприятных исходов, поскольку позволяют контролировать АД, ЧСС и



липидный спектр крови [48]. По данным Е.В. Саютиной и соавт. поддержание АД у пациентов с ИБС и мультифокальным атеросклерозом сопровождалось антиангинальным клиническим действием и уменьшением числа и продолжительности эпизодов ишемического смещения сегмента ST, а степень уменьшения ЧСС покоя и при нагрузке имела прямую корреляцию с выраженностью ишемии миокарда [33].

Пациенты выбывали из наблюдения при достижении конечных точек – смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализации по поводу повторного ИМ, нестабильной стенокардии или декомпенсации ХСН. Смертность за период годовичного наблюдения среди наших пациентов составила 5,5%. По результатам однофакторного анализа с последующим построением модели логистической регрессии, нами было выявлено, что наибольшее значение для развития конечных точек у пациентов с ИМ имеют возраст более 67 лет, III или IV классы сердечной недостаточности по Killip, наличие гемодинамически значимых стенозов или признаков нестабильной АВ в БЦА, консервативная тактика лечения, а также концентрация VEGF на 10 сутки госпитализации более 364 пг/мл, ST2 более 34 пг/мл.

Полученные нами данные частично подтверждены данными Российского регистра РЕКОРД, согласно которым к равнозначным факторам неблагоприятного госпитального прогноза у пациентов с ОКС были отнесены II и выше классы ОСН по Killip, подъём сегмента ST более 1 мм, систолическое артериальное давление менее 100 мм рт.ст., уровень гемоглобина при поступлении менее 110 г/л, возраст 65 лет и старше, наличие сахарного диабета [83].

Разработанная нами прогностическая модель показала высокую достоверность при определении годовичного прогноза пациентов с ИМ. При комбинации полученной модели с определением риска по шкале GRACE 2.0 получено увеличение AUC с увеличением показателей Se до 84,32% и Sp до 68,24%.

Изучение применения 6-месячной шкалы GRACE для определения риска инсульта после ОКС встречается в работе В. Álvarez-Álvarez и соавт. по наблюдению за 4229 пациентами с ОКС с 2004 по 2010 годы, согласно которой развитие ишемического инсульта имело место у 4,4% за 4,6 (2,7 – 7,1) лет наблюдения [151]. Согласно данным автора при сравнении пациентов с умеренным и высоким риском с пациентами с низким риском шкала GRACE показала Se 87,0%, однако низкую Sp 30,2%, что говорит о высокой отрицательной прогностической ценности (98,1%). По результатам настоящего исследования удалось улучшить прогностические значения для определения комбинированных конечных точек с использованием шкалы GRACE 2.0 и прогностической модели, полученной нами. Разработанная на основе математической модели компьютерная программа позволит применять предложенную модель для дополнительной стратификации риска у пациентов с ИМ в клинической практике.

## ВЫВОДЫ

1. Атеросклероз брахиоцефальных артерий с наличием стенозов от 50% и более или ультразвуковых признаков нестабильных атеросклеротических бляшек выявляется среди пациентов с инфарктом миокарда в 32,4% случаях, сопровождается увеличением возраста при инфаркте миокарда с зубцом Q ( $p=0,0014$ ) и инфаркте миокарда без зубца Q ( $p=0,0028$ ), перенесенным инфарктом миокарда ( $p=0,042$  и  $p=0,025$ ) и высокими баллами по шкале SYNTAX ( $p=0,035$  и  $p=0,044$ ), а также связан с увеличением частоты конечных точек в течение года у больных с инфарктом миокарда ( $p=0,031$  и  $0,043$ ).
2. Выполнение первичного чрезкожного коронарного вмешательства сопровождается повышением активности субклинического воспаления сразу после реперфузии с последующим стиханием к десятым суткам, в то время как консервативная тактика приводит к усилению эндогенного воспаления к десятым суткам. Динамика ST2 и VEGF не зависит от тактики лечения, а отражает реакцию на ишемическое повреждение миокарда.
3. Формирование коронарных нестабильных бляшек при инфаркте миокарда сопровождается увеличением инфильтрации интимы лимфоцитами и макрофагами ( $r=+0,89$ ,  $p=0,0052$ ) и уменьшением толщины фиброзной покрышки ( $r=-0,87$ ,  $p=0,024$ ) за счёт дезорганизации коллагеновых волокон III типа. Развитие каротидных нестабильных бляшек при инфаркте миокарда характеризуется увеличением неоангиогенеза ( $r=+0,79$ ,  $p=0,012$ ) и клеточной инфильтрации ( $r=+0,68$ ,  $p=0,037$ ), а также с уменьшением толщины фиброзной покрышки ( $r=-0,83$ ,  $p=0,035$ ).
4. Развитие конечных точек при годичном наблюдении связано с повышением сывороточной концентрации VEGF более 364 пг/мл (ОР 1,9, 95% ДИ 1,3-3,9,  $p=0,022$ ) и сывороточной концентрации ST2 более 34 нг/мл (ОР 3,2, 95% ДИ 1,8-6,4,  $p=0,014$ ) на 10 сутки инфаркта миокарда, а также с возрастом более 67 лет (ОР 4,29, 95% ДИ 1,17 – 8,52,  $p=0,002$ ), консервативной тактикой лечения (ОР 3,10, 95% ДИ 1,96 – 4,21,  $p=0,012$ ), острой сердечной недостаточностью III

или IV класса по Killip при поступлении (ОР 2,51, 95% ДИ 2,25 – 5,85,  $p=0,035$ ), стенозом сонных артерий от 50% и более или наличием нестабильных атеросклеротических бляшек (ОР 2,97, 95% ДИ 1,72 – 7,54,  $p=0,042$ ).

5. Применение дополнительной стратификации к шкале GRACE 2.0 по построенной математической модели на основе бинарной логистической регрессии, включающей указанные факторы, улучшает показатели диагностического теста (повышает Se диагностического теста до 84,32% при Sp 68,24%).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с инфарктом миокарда целесообразно проведение скринингового ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий.
2. Для определения индивидуального годовичного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда в дополнение к шкале GRACE рекомендуется применять разработанную нами на основании оценки клинических и лабораторных данных прогностическую модель (программа для ЭВМ).
3. С целью улучшения прогноза можно рекомендовать контроль за приверженностью к медикаментозной терапии пациентам старших возрастных групп, амбулаторное наблюдение невролога для пациентов с сопутствующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий.
4. Применение ступенчатого морфометрического подхода, включающего в себя определение профиля толщины атеросклеротической бляшки, плотности инфильтрации интимы, площади липидного ядра и плотности неоангиогенеза позволяет улучшить гистологическую оценку атеросклеротического процесса.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшая разработка темы представляется в оценке значения неоангиогенеза для формирования нестабильных АБ сонных артерий с помощью прижизненных методов визуализации, включении в спектр динамически оцениваемых показателей при годовичном наблюдении за пациентами маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза (параметров ультразвуковое исследование сосудов шеи, а также оценки возможности медикаментозной коррекции выявленных факторов неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АБ – атеросклеротическая бляшка

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВСА – внутренняя сонная артерия

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГМК – гладкие мышечные клетки

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГХ - иммуногистохимия

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИМбезQ – инфаркт миокарда без зубца Q

ИМсQ – Q-образующий инфаркт миокарда

КФК МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы

ЛЖ – левый желудочек

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МЖП – межжелудочковая перегородка

МНО – международное нормализованное отношение

МФА – мультифокальный атеросклероз

НС – нестабильная стенокардия

ОА – огибающая ветвь левой коронарной артерии

окЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПИМ – перенесённый инфаркт миокарда

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии

ПТИ – протромбиновый индекс

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССН – стабильная стенокардия напряжения

ТЛТ – тромболитическая терапия

УЗ - ультразвуковые

УЗИ – ультразвуковое исследование

ф.кл. – функциональный класс

ФАТП – фиброатерома с тонкой покрышкой

ФВ – фракция выброса

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭТ-1 – эндотелин-1

АНА – American Heart Association

BNP – мозговой натрийуретический пептид

МСР-1 (ССЛ2) – белок хемоаттракции моноцитов

NTproBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

Se – чувствительность

Sp – специфичность

ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство [Текст] / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Адгезия Т-клеток и макрофагов к эндотелию коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / П.В. Чумаченко, Д.М. Галяутдинов, Р.С. Акчурин [и др.] // Архив патологии. – 2012. – Т.74, №5. – С. 7–11.
3. Активность воспалительного процесса в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек [Текст] / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявский, Я.В. Полонская [и др.]. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – № 2. – С. 150 – 153.
4. Анализ комбинаций генотипов в полиморфных точках промоторных участков генов трех матричных металлопротеиназ (ММР) и гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [Текст] / А.В. Шевченко, В.И. Коненков, В.Ф. Прокофьев, Е.А. Покушалов. // Терапевтический архив. – 2014. – №4. – С. 19-24.
5. Ануфриев, П.Л. «Нестабильная» структура атеросклеротических бляшек каротидного синуса и нарушения мозгового кровообращения [Текст] / П.Л. Ануфриев, Т.С. Гулевская, А.Н. Евдокименко [и др.]. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 138.
6. Бойцов, С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURICA) [Текст] / С.А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11. – С. 11–16.
7. Буза В.В., Карпов Ю.А. Чрескожные коронарные вмешательства у больных стабильной ИБС [Текст] / В.В. Буза, Ю.А. Карпов // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 25. – С. 1270–1274.
8. Верзакова И.В., Какаулина Л.Н., Акманова Э.Р. Комплексная ультразвуковая диагностика стеноокклюзирующей патологии магистральных артерий головы



- [Текст] / И.В. Верзакова, Л.Н. Какаулина, Э.Р. Акманова // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2012. – № 4. – С. 71 – 86.
9. Взаимосвязь между структурными изменениями атеросклеротических бляшек каротидных артерий и инфарктом миокарда [Текст] / В. Гайгалайте, В. Ожерайтене, Д. Калибатене [и др.]. // Кардиология. – 2013. - № 9. – С. 21-25.
  10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр [Текст] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 4 – С. 5–52.
  11. Доклад «Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2014 году и задачах на 2015 год» [Электронный ресурс]. // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Официальный сайт. – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad-ob-itogah-raboty-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-v-2014-godu-i-zadachah-na-2015-god>.
  12. Донирова, О.С. Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарных артерий и артерий нижних конечностей в республике Бурятия [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / О.С. Донирова. – Иркутск, 2009. – 19 с.
  13. Дупляков, Д.В. Рациональный подход к оценке размера инфаркта миокарда [Текст] / Д.В. Дупляков, С.А. Гудкова, С.М. Хохлунов // Кардиология. – 2013. – № 4. – С. 69-75.
  14. Жданов, В. С. Эволюция и патология атеросклероза у человека: эпидемиология. Мониторинг. Морфогенез. Факторы риска. Ритмические структуры. Педиатрические аспекты. Атеросклероз при различных заболеваниях [Текст] / В.С. Жданов, А.М. Вихерт, Н.Г. Стернби. - М. : Триада-Х, 2002. - 143 с.
  15. Жданов, В.С. Воспалительная клеточная реакция и тучные клетки в интима аорты и лёгочной артерии человека на ранних стадиях атеросклероза [Текст] /

- В.С. Жданов, И.П. Дробкова, П.В. Чумаченко // Архив патологии. – 2006. – №2. – С. 19–23.
16. Жданов, В.С. Эпидемиологические морфологические исследования атеросклероза [Текст] / В.С. Жданов, И.П. Дробкова, И.Е. Галахов. // Кардиологический вестник. – 2015 – №1. – С. 52-57.
  17. Зайратьянц, О.В. Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром: дефиниции, классификация и критерии диагностики [Текст] / О.В. Зайратьянц, О.Д. Мишнев, Л.В. Кактурский. // Архив патологии. – 2014. – №6. – С. 3–11.
  18. Ибрагимов, Р.М Стандартизация подходов к выбору тактики лечения при мультифокальном атеросклерозе [Текст] / Р.М. Ибрагимов. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – №6. – С. 12–19.
  19. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца [Текст] / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец, И.С. Белокопытова. // Кардиология. – 2010. – №2. – С. 69–72.
  20. Изменение содержания и соотношения коллагенов и эластина в стенке аорты при остром инфаркте миокарда [Текст] / В.А. Невзорова, Ю.И. Сорокина, Е.В. Шепичев, В.А. Сорокин. // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2012. – №4 (54). – С. 45–51.
  21. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме [Текст] / Р.Г. Оганов, Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова [и др.]. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С. 15–19.
  22. Использование биомаркеров-цитокинов в диагностике и прогнозировании течения инфаркта миокарда: методические рекомендации для врачей-кардиологов [Текст] / М.В. Зыков, О.Л. Барбараш, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап. – Кемерово, 2012. – 24 с.
  23. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью [Текст] / В.Н. Протасов, А.А. Скворцов, Д.Е. Кошкина [и др.]. // Кардиологический вестник. – 2014. - №4. – С. 100–107.

24. Ишемическая болезнь сердца [Текст] / О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев, А.О. Шевченко [и др.]. – М.: Реафарм, 2005. – 416 с.
25. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY [Текст] / С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов, Ф.Г. Стэг, Й. Форд. // Кардиология. – 2013. – Т. 53. – № 8. – С. 28–33.
26. Кактурский, Л.В. Клиническая морфология острого коронарного синдрома [Текст] / Л.В. Кактурский // Архив патологии. – 2007. – № 4. – С. 16– 19.
27. Кактурский, Л.В. Морфометрическая характеристика тучноклеточной популяции в стенках венечных артерий при острых формах ишемической болезни [Текст] / Л.В. Кактурский, В.А. Янин // Архив патологии. – 1994. – № 6. – С. 71 – 74.
28. Кактурский, Л.В., Внезапная сердечная смерть (морфологическая диагностика) [Текст] / Л.В. Кактурский, М.Г. Рыбакова, И.А. Кузнецова // Библиотека патологоанатома. – 2008. — Вып. 100. — 80 с.
29. Каретникова, В. Н. Маркеры неблагоприятного прогноза у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нарушениями углеводного обмена [Текст] : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.05 / Каретникова Виктория Николаевна. – Кемерово, 2010. – 47 с.
30. Киприна, Е.С. Лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам [Текст] : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.03.10, 14.01.05 / Киприна Елена Сергеевна. – Москва, 2011. – 24 с.
31. Клиническая и прогностическая значимость мультифокального атеросклероза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [Текст] / С.А. Бернс, Д.С. Зыкова, Е.А. Шмидт [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 7. – С. 4–8.
32. Коллатеральный кровоток в миокарде: роль фактора роста эндотелия сосудов [Текст] / И.В. Старостин, К.А. Талицкий, О.С. Булкина [и др.]. // Кардиология. – 2012. – №11. – 49–55.

33. Контроль ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения с многососудистым атеросклеротическим поражением [Текст] / Е.В. Саютина, В.В. Чигинева, Е.А. Золозова [и др.]. // Кардиология. – 2012. – №8. – 15–19.
34. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика [Текст] : монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – 2-е изд., переаб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.
35. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний : руководство для врачей [Текст] / В.П. Куликов. - М. : Стром, 2007. – 512 с.
36. Кухтина, Н.Б. Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) как фактор воспаления при атерогенезе. Разработка пептидного ингибитора MCP-1 [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Кухтина Надежда Борисовна. – М., 2009. – 107 с.
37. Лимарева, Л.В. Системный подход к оценке состояния иммунного гомеостаза при остром инфаркте миокарда [Текст] : автореф. дис. ... д-ра биол. наук : 14.00.36 / Лимарева Лариса Владимировна. – Уфа, 2009. – 46 с.
38. Мальцева, О.В. Прогностическая мощность различных моделей в определении уровня коронарного риска у больных с острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST [Текст] / О.В. Мальцева, З.М. Сафиуллина, С.В. Шалаева // Кардиология. – 2012. – №4. – С. 4–9.
39. Медведев, И.И. Основы патологоанатомической техники [Текст] / И.И. Медведев. – М.: Медицина, 1969. – 287 с.
40. Медведева, Е. Окислительный стресс и воспаление у больных атеросклерозом : монография [Текст] / Е. Медведева, Ю. Щукин, Е. Селезнёв. – Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2013. – 73 с.
41. Меркулов, Г.А. Курс патологоанатомической техники [Текст] / Г.А. Меркулов. – Ленинград: Медгиз, 1961. – 340 с.
42. Муромцева, Г.А. Распространённость факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012 – 2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ [Текст] / Г.А. Муромцева, В.В. Константинов, А.В.

- Концевая. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №6. – С. 6–11.
43. Накопление фотосенсибилизатора фотосенса в атеросклеротической бляшке сонной артерии человека *in vitro* [Текст] / Ю.Е. Ефремова, Е.Р. Андреева, Г.Н. Соболева [и др.] // Архив патологии. – 2012. – № 5. С. 18–22.
44. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий [Текст] / Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19 (приложение). – №2. – 70 с.
45. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. [Текст] – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. – 176 с.
46. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – №6(8). – Приложение 1.
47. Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без подъема ST на ЭКГ [Текст] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – №5. – Приложение 1.
48. Недошивин, А.О. Применение бета-адреноблокаторов на этапах сердечно-сосудистого континуума [Текст] / А.О. Недошивин, О.В. Орлова. // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20. – № 4. – С. 249-254.
49. Некрозы и кальцификация коронарных артерий при хронической форме ишемической болезни сердца [Текст] / В.С. Жданов, Н.М. Черпаченко, И.П. Дробкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. – № 12. – С. 16–18.
50. Никитина, В.В. Значение МСР-1 как предиктора сосудистых нарушений [Текст] / В.В. Никитина, Н.Б. Захарова. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 786–790.

51. О методологическом подходе к формированию клинико-статистических групп при инфаркте миокарда [Текст] / Г.Н. Гридасов, В.Н. Мокшин, С.М. Хохлунов [и др.] // Менеджер здравоохранения. – 2013. – № 5. – С. 38–43.
52. Основные типы нестабильных атеросклеротических бляшек и их распространенность в коронарных артериях при остром коронарном синдроме [Текст] / Т.П. Шлычкова, В.С. Жданов, Ю.А. Карпов [и др.] // Архив патологии. – 2005. – №3. – С. 24–28.
53. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий у больных коронарной болезнью сердца при гипергомоцистеинемии [Текст] / В.П. Куликов, И.В. Черникова, Г.И. Костюченко, Л.А. Костюченко // Кардиология. – 2006. – № 5. – С. 9 – 16.
54. Особенности исследования трупов лиц, умерших скоропостижно от ишемической болезни [Текст] / В.П. Новоселов, С.В. Савченко, Р.В. Скребов [и др.]. // Сибирский медицинский журнал. – Вып. № 2. – 2012. – С. 111–114.
55. Плацентарный фактор роста и коронарный неоангиогенез при ишемической болезни сердца [Текст] / М.В. Туликов, О.П. Шевченко, Шевченко А.О. [и др.]. // Клиницист. – 2013. – № 1. – С. 4–8.
56. Покровский, А.В. Что изменилось в терапии сосудистых больных (роль статинов и бета адреноблокаторов) [Текст] / А.В. Покровский, А.Л. Головюк. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – №2. – С. 7–11.
57. Полонская, Я.В. Активность деструктивно-воспалительных процессов при формировании нестабильной атеросклеротической бляшки [Текст] : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 14.00.16 / Полонская Яна Владимировна. – Новосибирск, 2007. – 23 с.
58. Прогностическое значение различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST [Текст] / О.Л. Барбараш, М.В. Зыков, В.В. Кашталап [и др.]. // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 24–30.
59. Прогностическое значение уровня галектина-3 при остром коронарном синдроме в условиях реальной клинической практики [Текст] / Л.И.

- Малинова, Р.А. Подболотов, Т.П. Денисова, П.Я. Довгалецкий. // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2015. – Т. 14. – № 5 (85). – С. 273-280.
60. Рагино, Ю.И. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика [Текст] / Ю.И. Рагино, А.М. Волков, А.М. Чернявский. // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 88–95.
61. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / О.Л. Барбараш, М.В. Зыков, В.В. Кашталап [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 8. – С. 66–71.
62. Распространенность мультифокального атеросклероза в различных возрастных группах [Текст] / А.Н. Сумин, Р.А. Гайфулин, А.В. Безденежных [и др.]. // Кардиология. – 2012. – № 6. – С. 26–34.
63. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] // О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
64. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №3. Приложение №1. – С. 1–28.
65. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 [Текст] / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2014 – № 7 (111). – С. 7–79.
66. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST [Текст] / О.Л. Барбараш, М.В. Зыков, И.С. Быкова [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 9. – С. 26–32.
67. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии [Текст] / Л.Б. Гайковая, Г.А. Кухарчик, Н.Н. Нестерова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2009. – № 58. – С. 52–59.

68. Соловьева, Н. А. Изменения эндотелиальных клеток, предшествующие образованию эрозий интимы коронарных артерий и аорты, при атеросклерозе человека [Текст] / Н. А. Соловьева, А. И. Лысенко. // Архив патологии. - 2010. - №3. - С. 19–23.
69. Структурные особенности и некоторые механизмы развития нестабильности атеросклеротических бляшек в коронарных артериях при ишемической болезни сердца [Текст] / В.С. Жданов, И.П. Дробкова, В.Г. Цыпленкова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2012. – № 2. – С. 24–28.
70. Сумин, А.Н. Непрямые антикоагулянты в профилактике тромбоэмболических осложнений у больных после инфаркта миокарда [Текст] / А.Н. Сумин. // Кардиология. – 2012. – № 4. – С. 68–73.
71. Федорина, Т.А. Диагностика стадий развития атеросклеротических бляшек в сонных артериях на основе их морфологической и математической характеристики [Текст] / Т.А. Федорина. // Медицинская визуализация. – 2006. – № 1. – С. 128–134.
72. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данные : учебник [Текст] / А.А. Халафян. – 3-е изд. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.
73. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий [Текст] / Л.А. Бокерия, В.А. Бухарин, В.С. Работников, М.Д. Алшибая. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Изд-во НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2006. – 176 с.
74. Цитокины про- и противовоспалительной субпопуляции макрофагов и их значение в формировании и стабилизации атеросклеротических бляшек в сонных артериях человека [Текст] / В.С. Шишкина, М.А. Челомбитько, Ю.Е. Ефремова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2014. – №4. – С. 62–71.
75. Цыпленкова, В.Г. Ультраструктура коллагена атеросклеротической бляшки [Текст] / В.Г. Цыпленкова, В.С. Жданов. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. - №3. – С. 37.



76. Чазов Е.И., Беспалова Ж.Д., Азьмуко А.А., Сидорова М.В., Молокоедов А.С., Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Кухтина Н.Б.. Способ получения додекапептида и трипептид для его осуществления. Патент 2340626.
77. Шахнович, Р.М. Маркеры воспаления, NT-proBNP и инфекционный фактор у больных с острым коронарным синдромом и значение их определения для прогноза исходов заболевания [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : / Шахнович Роман Михайлович. – М., 2010. – 44 с.
78. Шевченко, О.П. Статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [Текст] / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. – М.: Реафарм, 2003. – 112 с.
79. Шишкина, В.С. Роль про- и противовоспалительных макрофагов M1 и M2 в развитии атеросклеротического поражения [Текст] : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.03.04 / Шишкина Валентина Сергеевна. – М., 2015. – 23 с.
80. Шлычкова, Т.П. Структурные особенности и распространенность нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях при остром инфаркте миокарда [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Шлычкова Татьяна Петровна. – М., 2006. – 182 с.
81. Шмидт, Е.А. Маркеры неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST, подвергшихся чрезкожным коронарным вмешательствам [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Шмидт Евгения Александровна. – Кемерово, 2010. – 23 с.
82. Эль-Хатиб, Х.С. Морфологические особенности стадий развития атеросклеротических бляшек в сонных артериях (по данным исследования операционного материала) [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.15 / Эль-Хатиб Хайтам Самир. – Саратов, 2005. – 25 с.
83. Эрлих, А.Д. Шкала для ранней оценки риска смерти и развития инфаркта миокарда в период пребывания в стационаре больных с острыми коронарными синдромами (на основе данных регистра РЕКОРД) [Текст] / А.Д. Эрлих. // Кардиология. – 2010. – № 10. – С. 10–16

84. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [Text] / M. Roffi, C. Patrono, J.-P. Collet [et al.]. // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 267–315.
85. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [Text] / G.W. Stone, A. Maehara, A.J. Lansky [et al.]. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364(3). – P. 226–235.
86. Acute coronary events [Text] / A. Arbab-Zadeh, M. Nakano, R. Virmani, V. Fuster. // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 1147–1156.
87. Akyıldız, A.Ç. Modeling of Atherosclerotic Plaques for Risk Assessment Doctoral Thesis Biomechanical [Text] / A.Ç. Akyıldız. – Netherlands: Ridderprint, 2013. – 150 p.
88. An increase of VEGF plasma levels is associated with restenosis of drug-eluting stents [Text] / K.M. Katsaros, S.P. Kastl, K.A. Krychtiuk [et al.]. // *EuroIntervention.* – 2014. – Vol. 10(2). – P. 224-230.
89. Assessment of vulnerable plaques causing acute coronary syndrome using integrated backscatter intravascular ultrasound [Text] / K. Sano, M. Kawasaki, Y. Ishihara [et al.]. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47(4). P. 734-741.
90. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes [Text] / J.A. de Lemos, D.A. Morrow, M.S. Sabatine [et al.]. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107(5). – P. 690–695.
91. Association between VEGF polymorphisms (936c/t, -460t/c and -634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility [Text] / X. Han, L. Liu, J. Niu [et al.]. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8(1). – P. 922–927.
92. Atherosclerotic plaque rupture: local or systemic process? [Text] / E. Lutgens, R.J. van Suylen, B.C. Faber [et al.]. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 2123–2130.
93. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts [Text] / V. Fuster, P.R. Moreno, Z.A. Fayad [et al.]. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46(6). – P. 937–954.

94. Biomarkers of cardiovascular stress and subclinical atherosclerosis in the community [Text] / D.M. Gopal, M.G. Larson, J.L. Januzzi [et al.]. // Clin. Chem. – 2014. – Vol. 60(11). – P. 1402–1408.
95. Biomechanical modeling and morphology analysis indicates plaque rupture due to mechanical failure unlikely in atherosclerosis-prone mice [Text] / I.C. Campbell, D. Weiss, J.D. Suever [et al.]. // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. – 2013. – Vol. 304(3). – P. H473-H486.
96. Biomechanics of atherosclerotic coronary plaque: site, stability and in vivo elasticity modeling [Text] / J. Ohayon, G. Finet, S. Le Floc'h [et al.]. // Annals of biomedical engineering. – 2014. – Vol. 42(2). – P.269–279.
97. Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [Text] / E.Y. Yang, L. Chambless, A.R. Sharrett [et al.]. // Stroke. – 2012. – Vol. 43(1). – P. 103–108.
98. Carotid plaque morphology is significantly associated with sex, age, and history of neurological symptoms [Text] / C. Wendorff, H. Wendorff, J. Pelisek [et al.]. // Stroke. – 2015. – Vol. 46(11). – P. 3213–3219.
99. Carotid-wall intima–media thickness and cardiovascular events [Text] / J.F. Polak, M.J. Pencina, K.M. Pencina [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 213–221.
100. Characteristics of aortic wall extracellular matrix in patients with acute myocardial infarction: tissue microarray detection of collagen I, collagen III and elastin levels [Text] / C.H. Kong, X.Y. Lina, C.C. Wooc [et al.]. // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 16(1). – P. 11–15.
101. Charo, I.F. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation [Text] / I.F Charo, R.M. Ransohoff. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 610–621.
102. Cilla, M 3D computational parametric analysis of eccentric atheroma plaque: influence of axial and circumferential residual stresses [Text] / M. Cilla, E. Pena,

- M.A. Martinez. // Biomechanics and modeling in mechanobiology. – 2012. – Vol. 11. – № 7. – P. 1001-1013.
103. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: results from the ATHEROREMO-IVUS study [Text] / L.C. Battes, J.M. Cheng, R.M. Oemrawsingh [et al.]. // Atherosclerosis. – 2014. – № 236(1). – P. 18–24.
104. Clinical and angiographic characteristics of patients likely to have vulnerable plaques: analysis from the PROSPECT study [Text] / C.V. Bourantas, H.M. Garcia-Garcia, V. Farooq [et al.]. // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2013. – Vol. 6(12). – P. 1263–1272.
105. Comprehensive analysis of intravascular ultrasound and angiographic morphology of culprit lesions between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome [Text] / N. Takaoka, K. Tsujita, K. Kaikita [et al.]. // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 171(3). – P. 423–430.
106. Concentration of vascular endothelial growth factor in patients with acute coronary syndrome [Text] / A. Konopka, J. Janas, W. Piotrowski, J. Stępińska. // Cytokine. – 2013. – Vol. 61(2). – P. 664–669.
107. Concurrent carotid inflammation in acute coronary syndrome as assessed by (18)F-FDG PET/CT: A possible mechanistic link for ischemic stroke [Text] / S. Kim, S. Lee, J.B. Kim [et al.]. // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2015. – Vol. 24(11). – P. 2547-2554.
108. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study [Text] / E. Arbustini, M. Grasso, M. Diegoli [et al.]. // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 68 (7). – P. 36B–50B.
109. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims [Text] / A.P. Burke, A. Taylor, A. Farb [et al.]. // Z. Kardiol. – 2000. – Vol. 89(Suppl. 2). – P. 49–53.
110. Correlations between coronary plaque tissue composition assessed by virtual histology and blood levels of biomarkers for coronary artery disease [Text] / Y.G.

- Ko, V.C. Le, B.H. Kim [et al.]. // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53(3). – P. 508–516.
111. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NF $\kappa$ B in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? [Text] / G. Liuzzo, C. Colussi, F. Ginnetti [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22 (suppl.). – P. 372.
112. Cross-sectional relations of multiple inflammatory biomarkers to peripheral arterial disease: the framingham offspring study [Text] / J.M. Murabito, M.J. Keyes, C.-Y. Guo [et al.]. // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 203(2). – P. 509–514.
113. Cumbler, E. In-hospital ischemic stroke [Text] / E. Cumbler. // *Neurohospitalist.* – 2015. – Vol. 5(3). – P.173-181.
114. Cybulsky, M.I. Macrophages and dendritic cells: partners in atherogenesis [Text] / M.I. Cybulsky, C. Cheong, C.S. Robbins // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118. – P. 637–652.
115. Development of a novel heart failure risk tool: the barcelona bio-heart failure risk calculator (BCN bio-HF calculator) [Text] / J. Lupón, M de Antonio, J. Vila [et al.]. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(1). – P. e85466.
116. Differential endothelial coverage, response to injury and neointimal integration of CX3CR1/smooth muscle-like cells after carotid or femoral arterial injury [Text] / K. Martin, A.H.S. Kumar, K. Klinkert, N.M. Caplice. // *J. Vasc. Res.* – 2013. – Vol. 50. – P. 200–209.
117. Differential expression of Toll-like receptor 4 and human monocyte subsets in acute myocardial infarction [Text] / M. Kashiwagi, T. Imanishi, Y. Ozaki [et al.]. // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 221(1). – P. 249–253.
118. Differential regulation of macropinocytosis in macrophages by cytokines: implications for foam cell formation and atherosclerosis [Text] / D.R. Michael, T.G. Ashlin, C.S. Davies [et al.]. // *Cytokine.* – 2013. – Vol. 64(1). – P. 357–361.
119. Distinct morphological features of ruptured culprit plaque for acute coronary events compared to those with silent rupture and thin-cap fibroatheroma: a combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study [Text]

- / J. Tian, X. Ren, R. Vergallo [et al.]. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63(21). – P. 2209–2216.
120. Doneen, A.L. Carotid intima-media thickness testing as an asymptomatic cardiovascular disease identifier and method for making therapeutic decisions [Text] / A.L. Doneen, B.F. Bale. // *Postgrad. Med.* – 2013. – Vol. 125(2). – P. 108–123.
121. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study [Text] / L. Räber, M. Taniwaki, S. Zaugg [et al.]. // *Eur. Heart. J.* – 2015. – Vol. 36(8). – P. 490–500.
122. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [Text] / G. Steg, S. K. James, D. Atar [et al.]. – *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33 (20). – P. 2569-2619.
123. Expression of NF- $\kappa$ B, CD68 and CD105 in carotid atherosclerotic plaque [Text] / S. Ren, X. Fan, L. Peng [et al.]. – *Journal of Thoracic Disease.* – 2013. – Vol. 5(6). – P. 771-776.
124. Extensive proliferation of a subset of differentiated, yet plastic, medial vascular smooth muscle cells contributes to neointimal formation in mouse injury and atherosclerosis models [Text] / J. Chappell, J.L. Harman, V.M. Narasimhan [et al.]. // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 119 (12). – P. 1313-1323.
125. Fractalkine deficiency markedly reduces macrophage accumulation and atherosclerotic lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice: evidence for independent chemokine functions in atherogenesis [Text] / N. Saederup, L. Chan, S.A. Lira, I.F. Charo. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 1642–1648.
126. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study [Text] / P.K. Cheruvu, A.V. Finn, C. Gardner [et al.]. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50(10). – P. 940– 949.
127. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part I [Text] / M. Naghavi, P. Libby, E. Falk [et al.]. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 1664–1672.

128. Fuster, V. Acute coronary syndromes: pathology, diagnosis, genetics, prevention, and treatment [Text] / V. Fuster, J.C. Kovacic. // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114(12). – P. 1847–1851.
129. Fuster, V. Role of platelets and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death [Text] / V. Fuster, P.M. Steele, J.H. Chesebro. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1985. – Vol. 5(6 Suppl). – P. 175B–184B.
130. Galectin-3 and plasma cytokines in patients with acute myocardial infarction [Text] / A.A. Alturfan, I. Basar, E. Emekli-Alturfan [et al.]. // *N. Lab. Med.* – 2014. – № 45(4). – P. 336–341.
131. Gerszten, R.E. The monocyte in atherosclerosis — should I stay or should I go now? [Text] / R.E. Gerszten, A.M. Tager. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1734–1736.
132. Gimbrone Jr, M.A. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [Text] / M.A. Gimbrone Jr, G. García-Cardena. // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118. – P. 620–636.
133. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Электронный ресурс]. // World Health Organization. Официальный сайт. – Режим доступа: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.
134. Golledge J. The symptomatic carotid plaque [Text] / J. Golledge, R.M. Greenhalgh, A.H. Davies. // *Stroke.* – 2000. – Vol. 31. – P. 774–781.
135. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods [Text] / G.-M. von Reutern, M.-W. Goertler, N. M. Bornstein [et al.]. // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 916–921.
136. Grayburn, P.A. Interpreting the coronary-artery calcium score [Text] / P.A. Grayburn. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366(4). – P. 294–296.
137. Hansson, G.K. Inflammation and plaque vulnerability [Text] / G.K. Hansson, P. Libby, I. Tabas. // *J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 278 (5). – P. 483–493.
138. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study [Text] / I. Tzoulaki, G.D. Murray, J.F. Price [et al.]. // *Am. J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 163(4). – P. 334–341.

139. High shear stress induces atherosclerotic vulnerable plaque formation through angiogenesis [Text] / Y. Wang, J. Qiu, S. Luo [et al.]. // *Regenerative Biomaterials*. – 2016. – Vol. 3(4). – P. 257-267.
140. Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques. [Text] / J. Narula, M. Nakano, R. Virmani [et al.]. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 1041–1051.
141. Ho, S. S. Y. Current status of carotid ultrasound in atherosclerosis [Text] / S. S. Y. Ho. // *Quant. Imaging Med. Surg.* – 2016. – Vol. 6(3). – P. 285–296.
142. IL-33/ST2 axis promotes mast cell survival via BCLXL [Text] / J.X, Wang, S. Kaieda, S. Ameri [et al.]. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111(28). – P. 10281–10286.
143. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial [Text] / A. Rozanski, H. Gransar, L.J. Shaw [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57(15). – P. 1622–1632.
144. Impact of low levels of vascular endothelial growth factor after myocardial infarction on 6-month clinical outcome. Results from the Nagoya Acute Myocardial Infarction Study [Text] / K. Matsudaira, K. Maeda, N. Okumura [et al.]. // *Nagoya Circ. J.* – 2012. – Vol. 76(6). – P. 1509–1516.
145. In vivo characterization of coronary plaques: novel findings from comparing greyscale and virtual histology intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy. [Text] / J. Pu, G.S. Mintz, E.S. Brilakis [et al.]. // *Eur. Heart. J.* 2012. – Vol. 33(3). – P. 372–383.
146. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes [Text] / P. Libby, I. Tabas, G. Fredman, E.A. Fisher. // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114(12). – P. 1867–1879.
147. Inflammatory cytokines at admission – independent prognostic markers in patients with acute coronary syndrome and hyperglycaemia [Text] / Z.V. Cherneva, S.V.



- Denchev, M.V. Gospodinova [et al.]. // *Acute Card. Care.* – 2012. – Vol. 14(1). – P. 13-19.
148. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling [Text] / K. Seki, S. Sanada, A.Y. Kudinova [et al.]. // *Circ. Heart Fail.* – 2009. c Vol. 2(6). P. 684–691.
149. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability [Text] / J.B. Michel, R. Virmani, E. Arbustini, G. Pasterkamp. // *Eur. Heart. J.* – 2011. – Vol. 32(16). – P. 1977–1985.
150. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma [Text] / F.D. Kolodgie, H.K. Gold, A.P. Burke [et al.]. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. P. 2316-2325.
151. Is 6-month GRACE risk score a useful tool to predict stroke after an acute coronary syndrome? [Text] / B. Álvarez-Álvarez, S. Raposeiras-Roubín, E. Abu-Assi [et al.]. // *Open Heart.* – 2014. – Vol. 1:e000123. doi:10.1136/openhrt-2014-000123
152. Januzzi Jr., J.L. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside [Text] / J.L. Januzzi Jr. // *Journal of Cardiovascular Translational Research.* – 2013. – Vol. 6(4). – P. 493–500.
153. Lee, K.W. Plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2, angiopoietin receptor tie-2, and vascular endothelial growth factor levels in acute coronary syndromes [Text] / K.W. Lee, G.Y. Lip, A.D. Blann. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110(16). – P. 2355–2360.
154. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions [Text] / R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke [et al.]. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1262–1275.
155. Libby, P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy [Text] / P. Libby. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 2004–2013.
156. Little, W.C. Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction [Text] / W.C. Little. // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 66(16). – P. 44–47.

157. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis [Text] / C.S. Robbins, I. Hilgendorf, G.F Weber [et al.]. // *Nat. Med.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1166–1172.
158. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American heart association [Text] / T.A Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander [et al.]. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107(3). – P. 499–511.
159. McLaren, J.E. IL-33 reduces macrophage foam cell formation [Text] / J.E. McLaren, D.R. Michael, R.C. Salter. // *J Immunol.* – 2010. – Vol. 85(2). – P. 1222 – 1229.
160. Mechanisms of plaque formation and rupture [Text] / J.F. Bentzon, F. Otsuka, R. Virmani, E. Falk. // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114(12). – P. 1852–1866.
161. Muller, J.E. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease [Text] / J.E. Muller, G.H. Tofler, P.H. Stone. // *Circulation.* – 1989. – Vol. 79(4). – P. 733–743.
162. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. [Text] / J.A. Goldstein, D. Demetriou, C.L. Grines [et al.]. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 915–922.
163. Multiple inflammatory biomarkers in relation to cardiovascular events and mortality in the community [Text] / R.B. Schnabel, X.Yin, MG. Larson [et al.]. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33(7). – P. 1728–1733.
164. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI [Text] / G.M. Fröhlich, P. Meier, S.K. White [et al.]. // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34(23). – P. 1714–1722.
165. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice [Text] / H. Ait-Oufella, B.L. Salomon, S. Potteaux [et al.]. // *Nat. Med.* – 2006. – № 12. – P. 178–80.
166. New opportunities for identification and reduction of coronary risk: treatment of vulnerable patients, arteries, and plaques [Text] / J.E. Muller, A. Tawakol, S.

- Kathiresan, J. Narula. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47(8 Suppl). – P. C2–C6.
167. Novel functional risk factors for the prediction of cardiovascular events in vulnerable patients following acute coronary syndrome [Text] / M.K. Reriani, A.J. Flammer, A. Jama [et al.]. // *Circ. J.* – 2012. – Vol. 76(4). – P. 778–783.
168. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction [Text] / J.G. Canto, C.I. Kiefe, W.J. Rogers [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306. – 2120–2127.
169. Parks, B.W. Macrophage accumulation in atherosclerosis [Text] / B.W.Parks, A.J. Lusis. – *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369 (24). – P. 2352–2353.
170. Pathology of the vulnerable plaque [Text] / R. Virmani, A.P. Burke, A. Farb, F.D. Kolodgie. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47 (8 Suppl). – P. C13–C18.
171. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression [Text] / K. Sakakura, M. Nakano, F. Otsuka [et al.]. // *Heart Lung Circ.* – 2013. – Vol. 22(6). – P. 399-411.
172. Patient characteristics and comorbidities associated with cerebrovascular accident following acute myocardial infarction in the United States [Text] / N. Naderi [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 175(2). – P. 323-327.
173. Peripheral artery disease is associated with severe impairment of vascular function [Text] / S. Kiani, J.G. Aasen, M. Holbrook [et al.]. // *Vasc. Med.* – 2013. – Vol. 18(2). – P. 72–78.
174. Perspectives on the value of biomarkers in acute cardiac care and implications for strategic management [Text] / A. Kossaify, A. Garcia, Succar S. [et al.]. // *Biomarker Insights.* – 2013. – № 8. – P. 115–126.
175. Picano, E. Ultrasound tissue characterization of vulnerable atherosclerotic plaque [Text] / E. Picano, M. Paterni. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16(5). – P. 10121-10133.
176. Plaque ulceration and lumen thrombus are the main sources of cerebral microemboli in high-grade internal carotid artery stenosis [Text] / M. Sitzer, W. Muller, M. Siebler [et al.]. // *Stroke.* – 1995. – Vol. 26 – P. 1231–1233.

177. Plasma concentrations of copeptin, C-reactive protein and procalcitonin are positively correlated with APACHE II scores in patients with sepsis [Text] / L. Jiang, B. Feng, D. Gao, Y. Zhang. // *J. Int. Med. Res.* – 2015. – Vol. 43(2). – P. 188–95.
178. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators [Text] / C.B. Granger, R.J. Goldberg, O. Dabbous [et al.]. // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163(19). – P. 2345–2353.
179. Prognosis and management of patients with acute coronary syndrome and polyvascular disease [Text] / I. Ferreira-González, M.G. Permanyer, M. Heras [et al.]. // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2009. – Vol. 62(9). – P. 1012–1021.
180. Prognostic value of extensive coronary calcium quantities in symptomatic males – a 5-year follow-up study [Text] / S. Mohlenkamp, N. Lehmann, A. Schmermund [et al.]. // *Eur. Heart. J.* – 2003. – № 24. – P. 845–854.
181. Prognostic value of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in acute coronary syndrome patients [Text] / P. Osmančik, E. Teringova, P. Tousek [et al.]. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(2). – e53860.
182. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice [Text] / G. Caligiuri, A. Nicoletti, B. Poirier, G.K. Hansson. // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 745–753.
183. Quantitative analysis of carotid plaque vasa vasorum by CEUS and correlation with histology after endarterectomy [Text] / M. Vavuranakis, F. Sigala, D.A. Vrachatis [et al.]. // *Vasa.* – 2013. – Vol. 42. – P. 184–195.
184. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome [Text] / T. Nakamura, J. E. Obata, Y. Kitta [et al.]. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 51(4). – P. 365–371.
185. Relation of C-reactive protein levels to instability of untreated vulnerable coronary plaques (from the PROSPECT Study) [Text] / C.R. Kelly, G. Weisz, A. Maehara [et al.]. // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 114(3):376-83.

186. Relation of C-reactive protein to coronary plaque characteristics on grayscale, radiofrequency intravascular ultrasound, and cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris (from the ATHEROREMO-IVUS study) [Text] / J.M. Cheng, R.M. Oemrawsingh, H.M. Garcia-Garcia [et al.]. // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 114(10). – P. 1497–1503.
187. Relationship between cardiovascular risk factors and biomarkers with necrotic core and atheroma size: a serial intravascular ultrasound radiofrequency data analysis [Text] / H.M. García-García, V. Klauss, N. Gonzalo [et al.]. // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 28(4). – P. 695–703.
188. Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study [Text] / Y. Liu, J. Wang, L. Zhang [et al.]. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(9). – e107017.
189. Richards, A. M. ST2 in stable and unstable ischemic heart diseases [Text] / A. M. Richards, S. Di Somma, T. Mueller. // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115(7 Suppl). – P. 48B–58B.
190. Risk Scores for Patients with Chest Pain: Evaluation in the Emergency Department [Text] / B.E. Backus, A.J. Six, J.H. Kelder [et al.]. // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2011. – № 7(1). – P. 2–8.
191. Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial [Text] / P. Kohli, M.P. Bonaca, R. Kakkar [et al.]. // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58(1). – P. 257–266.
192. Rosenson, R.S. Lipoproteins as biomarkers and therapeutic targets in the setting of acute coronary syndrome [Text] / R.S. Rosenson, H.B Brewer, D.J. Rader. // *Circ. Res.* 2014 Jun 6;114(12).
193. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [Text] / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A.H. Fonseca [et al.]. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2195– 2207.
194. Serial changes in serum VEGF and HGF in patients with acute myocardial infarction [Text] / T. Soeki, Y. Tamura, H. Shinohara [et al.]. // *Cardiology.* – 2000. – Vol. 93(3). – P. 168–174.

195. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial [Text] / J.A. de Lemos, D.A. Morrow, M.A. Blazing [et al.]. // *Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50(22). – 2117–2124.
196. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score [Text] / K.A Fox, G. Fitzgerald, E. Puymirat [et al.]. // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4(2). – P. e004425.
197. Soluble ST2 and Interleukin-33 Levels in Coronary Artery Disease: Relation to Disease Activity and Adverse Outcome [Text] / S. Demyanets, W.S. Speidl, I. Tentzeris [et al.]. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(4). – P. e95055.
198. ST2 has diagnostic and prognostic utility for all-cause mortality and heart failure in patients presenting to the emergency department with chest pain [Text] / S.J. Aldous, A.M. Richards, R. Troughton, M.J. Than. // *Card. Fail.* – 2012. – № 18(4). – P. 304–310.
199. ST2 in emergency department chest pain patients with potential acute coronary syndromes [Text] / A.M. Brown, A.H. Wu, P. Clopton [et al.]. // *Ann. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 50(2). – P. 153–158.
200. Sary, H.C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update [Text] / H.C. Sary. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1177-1178.
201. Swirski, F.K. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction and heart failure [Text] / F.K. Swirski, M. Nahrendorf. // *Science.* – 2013. – Vol. 339(6116). – P. 161–166.
202. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction [Text] / L. Fang, X.-L. Moore, A.M. Dart, L.-M..Wang. // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2015. –Vol. 12(3). – P. 305-312.
203. Task force #2 –What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? [Text] / A.P. Burke, R. Virmani, Z. Galis [et al.]. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41(11). – P. 1874–1886.

204. Temporal changes of soluble ST2 after cardiovascular interventions [Text] / S. Willems, J.W. Sels, S. Flier [et al.]. // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 43(2). – P. 113–120.
205. The effect of aging on the association between coronary heart disease risk factors and carotid intima media thickness: an analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. [Text] / S. Pursnani, M. Diener-West, A.R. Sharrett. // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 233(2). – P. 441–446.
206. The HEART score for the assessment of patients with chest pain in the emergency department: a multinational validation study [Text] / A.J. Six, L. Cullen, B.E. Backus [et al.]. // *Crit. Pathw. Cardiol.* – 2013. – Vol. 12(3). – P. 121–126.
207. The impact of the HEART risk score in the early assessment of patients with acute chest pain: design of a stepped wedge, cluster randomised trial [Text] / J.M. Poldervaart, J.B. Reitsma, H. Koffijberg [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2013 – Vol. 13. – P. 77.
208. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1) [Text] / V. Fuster, L. Badimon, J.J. Badimon, J.H. Chesebro // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 326. – P. 242–250.
209. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making [Text] / E.M. Antman, M. Cohen, P.J. Bernink [et al.]. // *JAMA.* – 2000. – № 284(7). – 835–42.
210. The truth and consequences of the COURAGE trial [Text] / D.J. Kereiakes, P.S. Teirstein, I.J. Sarembock [et al.]. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. –P. 1598–1603.
211. Thin-capped atheromata with reduced collagen content in pigs develop in coronary arterial regions exposed to persistently low endothelial shear stress [Text] / K.C. Koskinas, G.K. Sukhova, A.B. Baker [et al.]. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2013. – Vol. 33(7). – P.1494–1504.
212. Third universal definition of myocardial infarction: expert consensus document [Text] / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *JACC.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1581–1598.

213. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry [Text] / M.J. Alberts, D.L. Bhatt, J.-L. Mas [et al.]. // *Eur. Heart J.* –2009. – Vol. 30. – P. 2318–2326.
214. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view [Text] / E. Falk, M. Nakano, J.F. Bentzon [et al.]. // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34(10). – P. 719–728.
215. Usefulness of a combination of monocyte chemoattractant protein-1, galectin-3, and N-terminal probrain natriuretic peptide to predict cardiovascular events in patients with coronary artery disease [Text] / J. Tuñón, L. Blanco-Colio, C. Cristóbal [et al.]. // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113(3). – P. 434–440.
216. Vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 levels unaltered in symptomatic atherosclerotic carotid plaque patients from North India [Text] / D. Khurana, M. Deepali, P. Sudesh [et al.]. // *Frontiers in Neurology.* – 2013. – Vol. 4. – P. 1–8.
217. Waksman, R. *The Vulnerable Plaque* [Text] / R. Waksman, P. Serruys, W. Schaar. – 2nd ed. – UK : Informa Healthcare, 2007. – 490 p.
218. Willems, S. The role of the interleukin 1 receptor-like 1 (ST2) and Interleukin-33 pathway in cardiovascular disease and cardiovascular risk assessment [Text] / S. Willems, I. Hofer, G. Pasterkamp. // *Minerva Med.* – 2012. – Vol. 103. – P. 513–524.
219. Wootton, D.M. The shear stress of busting blood clots [Text] / Wootton, D.M., B.R. Alevriadou. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1361–1363.