

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

На правах рукописи

Шлык Ирина Федоровна

**Роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца и
клинико-иммунологические предикторы эффективности
реваскуляризации миокарда**

14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Сизякина Людмила Петровна

Ростов-на-Дону - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
ГЛАВА 1. Современные представления о роли иммунной защиты в развитии и прогрессировании атеросклероза и ишемической болезни сердца, методы лечения (обзор литературы)	14
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	52
2.1. Планирование и дизайн исследования	52
2.2. Основные направления исследования	59
2.3. Клинико-анамнестическая характеристика групп	70
2.4. Особенности фармакологического анамнеза у пациентов с ИБС	78
2.5. Статистический анализ результатов исследования	80
ГЛАВА 3. Характеристика особенностей иммунного ответа, дисфункции эндотелия, гемостаза и качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца	84
ГЛАВА 4. Особенности формирования иммунного ответа у пациентов перенесших аортокоронарное шунтирование в различные сроки послеоперационного периода	111
4.1 Анализ собственных результатов исследования в ранние сроки после АКШ в группе пациентов, с развитием повторных событий в отдаленный период	112
4.2 Анализ собственных результатов исследования в ранние сроки после акш в группе пациентов, без развития повторных событий в отдаленном периоде.....	124
4.3 Анализ собственных результатов исследования в поздние сроки после АКШ в группе пациентов, с развитием повторных событий в отдаленном периоде.....	135
4.4 Анализ собственных результатов исследования в поздние сроки после АКШ в группе пациентов, без развития повторных событий в отдаленном периоде	146

ГЛАВА 5. Особенности формирования иммунного ответа у пациентов перенесших стентирование коронарных артерий в различные сроки послеоперационного периода	156
5.1 Анализ собственных результатов исследования в ранние сроки после СКА в группе пациентов, с развитием повторных событий в отдаленном периоде.....	157
5.2 Анализ собственных результатов исследования в ранние сроки после СКА в группе пациентов, без развития повторных событий в отдаленном периоде	168
5.3 Анализ собственных результатов исследования в поздние сроки после СКА в группе пациентов, с развитием повторных событий в отдаленном периоде	179
5.4 Анализ собственных результатов исследования в поздние сроки после СКА в группе пациентов, без развития повторных событий в отдаленном периоде	189
ГЛАВА 6. Обсуждение полученных результатов	199
ГЛАВА 7. Клинико-иммунологические предикторы повторных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца перенесших реваскуляризацию миокарда и их практическое применение	258
Выводы	287
Практические рекомендации	289
Список сокращений	290
Список литературы	292

ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) занимают лидирующее место в структуре общей смертности во всем мире, где ведущая позиция принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), как по заболеваемости, так и по смертности [458]. В России в 2018 году смертность от ИБС составила 301,6 на 100 тыс. человек в год. По данным Росстата, около 20% пациентов с ИБС умирают в трудоспособном возрасте [84], что приводит к значительным экономическим потерям.

ИБС - это неадекватное поступление кислорода к миокарду вследствие атеросклероза коронарных артерий, коронарораспазма неизменных артерий, нарушения микроциркуляции в миокарде, гиперкоагуляционного состояния крови [85]. При этом ведущей причиной является атеросклероз (АС) - хроническое воспалительное заболевание, преимущественно поражающее средние и крупные артерии, характеризующееся иммунным ответом на повреждение эндотелиальной стенки с нарушением метаболизма липидов [200]. Развивается АС в течение всей жизни, и проходит несколько этапов: повреждение, с последующей активацией эндотелия и рекрутированием иммунокомпетентных клеток; дифференцировка моноцитов в макрофаги и формирование пенистых клеток; нарушение эффероцитоза окисленных ЛПНП и развитие фиброзных бляшек вследствие гибели пенистых клеток, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов; разрыв бляшек и тромбоз [305].

Длительное время в этиологии АС доминировала липидная теория, согласно которой считалось, что диета, богатая холестерином, способствует развитию атеросклероза. Позднее на основании проводимых исследований стало понятно, что повышенного уровня холестерина недостаточно для формирования атеросклероза, есть другие факторы, способствующие атерогенезу. На разных этапах атерогенеза существенная роль отводится иммунным процессам, которые обусловлены эффектами различных медиаторов - интерлейкинами (ИЛ),

факторами некроза опухолей (ФНО), хемокинами, колониестимулирующими факторами (КСФ), интерферонами (ИФН) и трансформирующими факторами роста (ТФР) [152]. Значительное количество работ направлено на изучение роли иммунного ответа в иницировании и прогрессировании АС и ИБС. Поэтому, несмотря на активное изучение механизмов патогенеза АС, разработку и применение фармакологических препаратов, нацеленных на коррекцию различных патогенетических нарушений ИБС, многие вопросы являются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения.

Не менее обсуждаемым является массовое внедрение хирургических методов лечения ИБС, позволяющее улучшить отдаленный прогноз заболевания, однако, примерно в 20-40% случаев, сохраняется резидуальный риск возникновения повторных сердечно-сосудистых событий (ПС), к которым относят инфаркт миокарда, нарушения ритма и мозгового кровообращения, возврат стенокардии напряжения и повышение ее функциональных классов, внезапную сердечную смерть [11, 17, 88]. Доказано, что одной из ведущих причин развития ПС, является хроническое персистирующее воспаление, вследствие реализации эффектов врожденного и адаптивного иммунного ответа [39, 136, 171, 218], и обусловлено не только наличием коморбидной патологии, дисфункцией стентов и шунтов и связанных с ними осложнений, но и прогрессированием атеросклероза нативного коронарного русла и кондуитов (стентов и шунтов) [260]. Применение различных высокотехнологичных разработок, используемых в технике проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ), например, выполнение АКШ на работающем сердце, применение артериальных кондуитов, менее подверженных атеросклерозу, а в случае стентирования коронарных артерий (СКА) - имплантация стентов с лекарственным покрытием и назначение двойной антиагрегантной терапии, лишь уменьшают риск ПС в отдаленный период, но не исключают его полностью.

На основании проведенных исследований разрабатываются различные шкалы стратификации риска исхода реваскуляризации миокарда. Наиболее распространенной у пациентов с АКШ является – EuroSCORE, у перенесших

СКА - SYNTAXScore. Данные инструменты прогнозирования рекомендованы российскими, европейскими и американскими профессиональными сообществами и включены в клинические рекомендации, однако, они основаны на критериях, отражающих лишь анатомию повреждения коронарного русла, сердечную гемодинамику, наличие сопутствующей патологии и состояние почек и не учитывают вклад иммунной системы [18, 61, 99].

Существуют работы, показывающие роль единичных маркеров системного воспаления в прогнозировании повторных событий после реваскуляризации миокарда, например, содержание СРБ, ФНО- α , ИЛ-6, однако данные маркеры служат следствием активации иммунного ответа и не учитывают изменение в конкретном его звене [30, 87, 120]. Ввиду выборочного изучения маркеров иммунного реагирования в том или ином послеоперационном периоде, отсутствием сопоставления иммунного ответа и другими звеньями патогенеза ИБС (дисфункция эндотелия, аутоиммунное воспаление на атерогенные эпитопы, нарушение системы гемостаза), результаты проведенных исследований носят противоречивый характер и не раскрывают прогностической значимости отдельных звеньев иммунного ответа в развитии ПС после реваскуляризации миокарда.

На основании выше изложенного

Целью работы явилось проведение оценки роли иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца, обусловленной атеросклерозом, и выявление наиболее значимых клинико-иммунологических маркеров эффективности реваскуляризации миокарда.

Для реализации поставленной цели, были сформулированы следующие **задачи**:

1. Изучить основные параметры адаптивного и врожденного иммунного ответа, а также состояние гемостаза, эндотелия и качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца.
2. Провести сравнительный анализ показателей функционирования иммунной системы, гемостаза и состояния эндотелия у пациентов с ишемической

болезнью сердца, в зависимости от клинико-ангиографической тяжести течения коронарного атеросклероза.

3. Охарактеризовать динамику маркеров иммунного реагирования, дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца в ранние сроки после аортокоронарного шунтирования и оценить их влияние на отдаленный исход реваскуляризации.
4. Проанализировать в позднем послеоперационном периоде изменения основных этапов иммуногенеза, показателей системы гемостаза, дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза, влияющих на отдаленный исход реваскуляризации, у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование.
5. Выявить особенности динамики показателей иммунного ответа, дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза в раннем послеоперационном периоде и определить их влияние на отдаленный исход реваскуляризации у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших стентирование коронарных артерий.
6. Оценить характер динамики основных иммунологических показателей, изменения системы гемостаза, дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза в позднем послеоперационном периоде, влияющих на отдаленный исход реваскуляризации, у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших стентирование коронарных артерий.
7. Выявить значимые клинико-иммунологические предикторы бессобытийной выживаемости в течение двух лет у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда.
8. Создать иммунопатогенетически и клинически обоснованные модели прогнозирования повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от исхода и вида реваскуляризации миокарда.

Научная новизна

Впервые при проведении системного анализа иммунного ответа у пациентов с ишемической болезнью сердца выявлены дисрегуляторные изменения ранней и поздней активации Т-лимфоцитов, содержания наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, супрессия апоптоза Т-лимфоцитов и угнетение $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ -лимфоцитов, усиление цитотоксичности $CD3^+CD8^+$, НК-клеток и активности В-лимфоцитов, дисбаланс в распознающей и презентующей способности моноцитов, усиление микробицидного потенциала нейтрофилов, реализация цитокинового ответа по провоспалительному пути. Установлено, что данные изменения ассоциированы с дисфункцией эндотелия и повышенным тромботическим потенциалом плазмы крови, снижением приверженности к терапии и качества жизни.

При проведении сопоставительного анализа полученных данных впервые установлено, что у пациентов с более тяжелым течением коронарного атеросклероза (группа АКШ) в большей степени усилены ранняя активация Т-клеток и цитотоксическая активность $CD8^+$ и $CD16^+$ лимфоцитов, экспрессия TLR 9 моноцитами, преобладание Th1 ответа, менее выраженная антимикробная активность нейтрофилов, усилена эндотелиальная дисфункция и склонность к тромбообразованию.

Впервые, при проведении анализа сопряжения (ассоциации) доказано, что у пациентов, перенесших АКШ, на развитие повторных событий в отдаленном периоде влияет динамика количества моноцитов экспрессирующих $CD282^+$ и $CD289^+$, угнетение апоптоза Т-лимфоцитов, повышенная микробицидная активность нейтрофилов и провоспалительный Th1 ответ, проявляющиеся в раннем периоде после реваскуляризации. На позднем послеоперационном этапе такими предикторами служат: повышенная рецепция моноцитами через TLR4 и TLR9, супрессия апоптоза Т-лимфоцитов и количества Treg., усиление межклеточной Т-В кооперации и цитотоксичности натуральных киллеров, доминирование Th17 ответа.

У пациентов, перенесших СКА, в отдаленном периоде риск повторных событий потенцировался с активацией иммунокомпетентных клеток, угнетением

апоптоза Т-лимфоцитов, усилением провоспалительного цитокинового ответа и дисфункцией эндотелия, наблюдаемых в ранние сроки после реваскуляризации. Маркерами позднего периода реваскуляризации, оказавшими существенное влияние на возникновение повторных событий, явились: супрессия апоптоза Т-лимфоцитов, активация Т-В клеточного взаимодействия и цитотоксических лимфоцитов, повышение микробицидной активности нейтрофилов, прогрессирование дисфункции эндотелия, превалирование Th1 и Th17 ответов.

Впервые установлено, что на бессобытийную выживаемость у пациентов с ишемической болезнью сердца, после реваскуляризации миокарда, влияют следующие клиничко-иммунологические маркеры: количество CD289⁺-моноцитов, уровень плазменного α -дефензина, содержание ИФН- γ и АТокЛПНП (IgG), скорость роста фибринового сгустка.

Впервые на основании детекции значимых клиничко-иммунологических маркеров разработаны и внедрены в клиническую практику способы прогноза повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Теоретическая и практическая значимость

Показано, что у пациентов с ИБС на фоне атеросклероза коронарных артерий в патологический процесс вовлечены все этапы иммунного реагирования, выявлена дезадаптация врожденного и приобретенного иммунного ответа с развитием аутовоспаления и аутоиммунитета в ответ на окисленные ЛПНП. Выявленные изменения вносят вклад в прогрессирование дисфункции эндотелия и инициируют тромбообразование. При этом отмечается снижение качества жизни. У пациентов с более тяжелым коронарным атеросклерозом (группа АКШ) выявлены превалирование хелперно-индукторной и цитотоксической активности клеточного звена адаптивного иммунного ответа, с более значимой экспрессией моноцитами TLR9 и меньший микробицидный потенциал нейтрофилов.

Получены новые знания о маркерах, существенно влияющих на риск повторных событий в отдаленном периоде после реваскуляризации. У пациентов после АКШ как в раннем, так и в позднем послеоперационном периодах риск

повторных событий ассоциирован с изменением экспрессии Toll-подобных рецепторов, супрессией апоптоза Т-лимфоцитов и иммунорегуляторных процессов, усилением Т-В клеточной кооперации и микробицидной активности нейтрофилов, реализацией провоспалительного цитокинового ответа.

У пациентов, перенесших СКА, на риск повторных событий отмечено влияние провоспалительного потенциала Th1 иммунного ответа, активации Т-В клеточного взаимодействия и цитотоксичности $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов, супрессии апоптоза Т-лимфоцитов, прогрессирующей дисфункции эндотелия, выявленных в раннем послеоперационном периоде. В поздние сроки после СКА, на отдаленный прогноз оказали влияние активация микробицидной активности нейтрофилов и повышенное содержание ИЛ-17, индуцирующие протромботический потенциал плазмы крови.

При проведении однофакторного регрессионного анализа Кокса выявлены наиболее значимые маркеры, влияющие на двухлетнюю бессобытийную выживаемость пациентов с ИБС после реваскуляризации, вне зависимости от его типа: количество $CD14^+CD289^+$ -клеток, содержание α -дефензина, уровень ИФН- γ и АТ к оКЛПНП, скорость роста фибринового сгустка.

На основании полученных результатов с целью практического применения были разработаны способы прогноза повторных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от вида реваскуляризации миокарда: Патент РФ на изобретение №2704956 «Способ прогнозирования риска неблагоприятного исхода у пациентов ишемической болезнью сердца в течение года после коронарного шунтирования»; Патент РФ на изобретение №2688241 «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование»; Патент РФ на изобретение №2695782 «Способ прогнозирования рестеноза стента у пациентов с ишемической болезнью сердца через 6 месяцев после коронарного стентирования»).

Методология и методы исследования

Теоретический этап заключался в обзоре имеющихся литературных данных по ключевым звеньям патогенеза ИБС вследствие атеросклероза, изменению свойств эндотелия, гемостаза, анализ приверженности к терапии и КЖ. Уточнялась степень изученности динамики перечисленных маркеров в зависимости от метода реваскуляризации миокарда в различные сроки после операции и клинико-иммунологических предикторов ПС в отдаленном периоде. На основании анализа имеющихся представлений была сформулирована актуальность темы и доказана необходимость более детального изучения роли иммунной системы у пациентов с ИБС, влияния иммунных процессов на исход реваскуляризации для возможного определения значимых прогностических маркеров. Далее проведено планирование эмпирического этапа исследования, направленного на подтверждение научной гипотезы. Составлен его дизайн.

В исследование включали пациентов с ИБС (с учетом критериев исключения), которым рекомендовано стентирование или шунтирование коронарных артерий. На основании проведенного пилотного исследования рассчитан объем выборки для каждой группы. В работе использовали совокупность клинико-anamнестических и общеклинических данных, специальных лабораторно-инструментальных методов исследования согласно алгоритму, анкетирование для оценки уровня КЖ и приверженности к терапии, описанные в разделе «Материалы и методы исследования».

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне дисфункции эндотелия, высокой прокоагулянтной активности плазмы крови выявлены дисрегуляторные изменения в клеточном и гуморальном звеньях адаптивного и врожденного иммунного ответа, превалирование провоспалительного профиля цитокинов, снижение качества жизни.
2. Пациентов, с тяжелыми клинико-ангиографическими проявлениями атеросклероза (группа АКШ) отличают более выраженные цитотоксическая и хелперно-индукторная активность Т-лимфоцитов, усиление Т-В клеточной кооперации и аутоиммунной агрессии в адаптивном иммунном ответе, с

большей экспрессией моноцитами TLR9, а также снижение микробицидного потенциала нейтрофилов в клеточном звене врожденного иммунитета на фоне выраженной дисфункции эндотелия и прокоагулянтного потенциала крови.

3. В ранние сроки после АКШ существенно увеличивают риск повторных событий дальнейшее усугубление дисрегуляции клеточного и гуморального иммунного ответа с усилением продукции провоспалительных цитокинов.
4. У пациентов с ишемической болезнью сердца в отдаленном периоде после АКШ на возникновение повторных событий оказывает влияние активация клеточного звена врожденного иммунитета, супрессия процессов апоптоза и иммунорегуляции, формирование Th17 ответа, сопровождающиеся прогрессирующей дисфункцией эндотелия, склонностью к повышенному тромбообразованию.
5. В ранние сроки после СКА повышают риск повторных событий прогрессирующая дисфункция эндотелия, дискоординация клеточного и гуморального звеньев адаптивного и врожденного иммунного ответа.
6. У пациентов с ишемической болезнью сердца в отдаленном периоде после СКА риск возникновения повторных событий связан с ингибированием апоптоза Т-лимфоцитов, превалированием Th1 и Th17 типов адаптивного иммунного ответа, повышенной реализацией микробицидной активности нейтрофилов, что сопровождается прогрессирующей дисфункцией эндотелия, гиперкоагуляцией.
7. У пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, основными клинико-иммунологическими предикторами, снижающими бессобытийную выживаемость в течение 2х лет, являются: повышение количества CD14⁺CD289⁺-клеток, нарастающий уровень α -дефенина плазмы крови, увеличение содержания ИФН- γ и АТокЛПНП (IgG), повышение скорости роста фибринового сгустка.
8. У пациентов с ИБС после АКШ прогностическую ценность в определении риска повторных событий показали степень экспрессии моноцитами TLR9 и скорость роста фибринового сгустка. У пациентов с ИБС в группе СКА предсказательной способностью повторных событий обладало повышение

коэффициента соотношения содержания α -дефенина до и через 6 месяцев после реваскуляризации.

Степень достоверности исследования

Высокая степень достоверности полученных результатов и обоснованность выводов исследования подтверждается адекватным объемом количества участников в каждой группе; применением современных и общепринятых методологических подходов исследования для достижения поставленной цели; использованием современных возможностей лабораторной и инструментальной диагностики, а также соответствующих параметрических и непараметрических методов статистического анализа; сопоставимостью полученных результатов с данными других авторов.

Апробация результатов исследования

Результаты исследования доложены на Научно-практической конференции с международным участием «Генетика-фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции» (Ростов-на-Дону, 2017); двадцать первой Ежегодной сессий ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2017); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017); двадцать пятом Всемирном конгрессе по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (Барселона, Испания, 2018); двадцать четвертом всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2018); Региональном конгрессе РКО «Новые технологии - в практику здравоохранения» (Ростов-на-Дону, 2019).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 348 страницах, содержит 117 таблиц и 97 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав с результатами собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 135 источников отечественных и 343 источника иностранных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

История изучения атеросклероза начинается с середины 19 века, когда впервые Р. Вирховым и К. Рокитанским было описано наличие воспалительных клеток в зоне атеросклеротического поражения сосудов. Позднее, в 1913 году Николай Аничков сообщил, что у кроликов, получавших гиперхолестериновую диету, развился не только атеросклероз, но и отмечалось повышение холестерина в сыворотке крови [176]. Признание теории Н. Аничкова получает лишь в 1984 году, спустя почти 60 лет после первых сообщений о роли липидов, после проведения крупномасштабного рандомизированного двойного слепого клинического исследования, в котором показано снижение риска развития инфаркта миокарда при снижении содержания холестерина в сыворотке крови [176, 411]. Однако, в течении того же 50-60 летнего интервала времени до признания теории Н. Аничкова, зародилась новая теория возникновения атеросклероза Р. Росса - «реакция эндотелия на повторяющееся повреждение» [383]. Данная теория гласит, что при повторяющемся повреждении эндотелия возникает его дисфункция, способствующая пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, миграции макрофагов, внутриклеточному и внеклеточному накоплению липидов, формированию коллагенового матрикса [8, 392].

В настоящее время, кроме «липидной» теории и теории «повреждения эндотелия» периодически рассматриваются такие теории как «гормональная» заключающаяся в раскрытии значения эстрадиола, гормонов стресса (кортизол, норэпинефрин, дофамин) и витамина D в патогенезе и прогрессировании атеросклероза [9, 226, 477]. Дискутабельной остается «инфекционная» теория

атеросклероза, в которой оговаривается роль различных инфекционных агентов, но большинство исследований, показывающих связь инфекционных патогенов с развитием атеросклероза, носят экспериментальный характер [356, 436]. И это не весь перечень предполагаемых гипотез возникновения атеросклероза. При наличии различных взглядов на этиологию и патогенез атеросклероза, очевидным является следующее: атеросклероз - это мультифакторное заболевание с реализацией аутоиммунных механизмов и признаками хронического персистирующего воспаления, нарушением липидного обмена и развитием окислительного стресса. Перечисленные факторы инициируют дисфункцию эндотелия с преимущественным преобладанием вазоконстрикции, пролиферации ГМК, протромботической и окислительной активностью.

Известно, что для возникновения того или иного заболевания необходимы факторы риска, перечень которых постоянно дополняется в связи с расширением возможностей лабораторной диагностики и проведением крупномасштабных клинических исследований [65]. Однако, неизменным является классификация факторов риска, которые составляют 2 большие группы -немодифицируемые и модифицируемые [81]. К первой группе прежде всего относят **возраст**. Он является самым важным немодифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и атеросклероза. С одной стороны имеются проявления атеросклероза, который представляет собой процесс ремоделирования медиального слоя сосудов, индуцированного в ответ на повторяющийся гемодинамический стресс, как дегенеративного процесса, увеличивающего жесткость артериальной стенки, а с другой стороны совокупность других факторов, возникающих вследствие старения организма [412]. Следующий немодифицируемый фактор - **пол**. Данные регистров свидетельствуют о том, что в возрастном диапазоне 40–60 лет заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие атеросклероза у мужчин в два раза выше, чем у женщин [42, 412]. **Наследственность** также является немодифицируемым фактором риска и при наличии клинически значимого атеросклероза у обоих родителей, у детей возможно его проявление в

25% случаев. Любой немодифицируемый фактор риска дополняется модифицируемыми, и они в совокупности способствуют более тяжелому и раннему атеросклерозу [303, 412].

Наиболее изученными модифицируемыми факторами риска атеросклероза являются: дислипидемия, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение, высокий уровень гомоцистеина, С-реактивный белок, липопротеин (а).

Дислипидемия остается одним из ведущих модифицируемых факторов риска инициации и прогрессирования атеросклероза [452]. Доказано, что высокий уровень холестерина тесно связан с повышением риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [430]. У здоровых лиц уровень холестерина менее 5 ммоль/л, а повышение его на 2 ммоль/л увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 50% [347]. Прежде всего это связано с ростом уровня ЛПНП, что неоднократно было доказано в крупномасштабных исследованиях [303]. Связь эта объясняется строением рецепторного аппарата ЛПНП, их низкой молекулярной массой и способностью накапливаться в интимальной оболочке артериальной стенки [107]. При проведении крупномасштабного метаанализа с участием 90 056 пациентов по эффективности и безопасности снижения уровня ЛПНП на фоне приёма статинов было выявлено, что снижение ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением общей смертности на 12%, сердечно-сосудистой смертности на 19%, возникновения острого инфаркта миокарда на 26%, потребности в реваскуляризации миокарда на 24% [157].

В другом метаанализе, проведенном в 2010 году, по результатам 26 рандомизированных исследований с участием 170 000 человек было выявлено снижение общей смертности на 10 % на каждый 1 ммоль/л снижения ЛПНП на фоне приема аторвастатина, снижение фатальных сердечно-сосудистых событий на 15 %, а повторных неблагоприятных событий после реваскуляризации миокарда на 19%. При этом, снижение уровня ЛПНП на 2-3 ммоль/л после назначения аторвастатина снижает риск сердечно-сосудистых событий на 40-50% [188]. Однако, несмотря на столь убедительные выводы метаанализов, у пациентов с ишемической болезнью сердца сохраняется резидуальный

(остаточный) риск возникновения повторных сердечно-сосудистых событий вне зависимости от достижения целевых значений липидного обмена, и по результатам различных исследований он составляет 60-80% [132, 217]. Остаточный риск развития сердечно-сосудистых событий на фоне достижения целевых значений липидного профиля, возможно ассоциирован с вовлечением в патогенез атеросклероза иммунных механизмов, ответственных за развитие аутоиммунного ответа и персистирующего хронического аутовоспаления.

Накопление ЛПНП в субэндотелиальном пространстве происходит в результате их окислительной модификации и приобретения атерогенных свойств. Наличие в структуре мембраны ЛПНП полиненасыщенных жирных кислот делает ЛПНП уязвимыми к воздействию прооксидантной системы, которая в случае атеросклероза инициируется различными факторами риска, приводя к окислительному стрессу [474]. Окислительная модификация ЛПНП в общем кровотоке выражена слабо и в основном происходит в субэндотелии сосудов при участии ионов металлов (Cu^{2+} и Fe^{2+}) [133]. Затем окисленные ЛПНП поглощаются скавенджер рецепторами на макрофагах, что трансформирует их в пенистые клетки [143]. Окисленные ЛПНП и активные формы кислорода, которые образуются в результате ПОЛ, обладают повреждающими свойствами и индуцируют эндотелиальную дисфункцию, воспаление и повышают проницаемость сосудов [249]. Известно, что окисленные ЛПНП выступают в роли аутоантигенов и при взаимодействии с Toll-подобными рецепторами, активируют Т-клеточное звено адаптивного иммунного ответа с дальнейшей реализацией его гуморального звена и выработкой антител к окисленным ЛПНП (АТокЛПНП), ответственных за инициацию и поддержание локального иммунного ответа [133].

Проатерогенная роль и прогностическое значение окисленных ЛПНП были продемонстрированы во многих работах и при различной локализации атеросклеротического процесса [48, 52, 392]. Так, в экспериментальных работах было показано, что наибольшей положительной связью с клинически более тяжелым атеросклерозом обладают антитела к окисленным ЛПНП класса G [311], в то время как антитела класса M [244], наоборот, связаны с наименьшими

проявлениями атеросклероза. Однако, данное суждение является весьма противоречивым, так например, в работе Mooshebati M., и соавт. (2014) [328] не было найдено связи с количеством пораженных коронарных артерий, степенью их стеноза, факторами риска ИБС и уровнем антител к окисленному ЛПНП класса G. В другой работе было отмечено значительное повышение уровня антител к окисленным ЛПНП класса G при остром инфаркте миокарда, по сравнению со стабильной формой ИБС [209]. Laczik R. и соавт. (2011) также показали более высокий уровень антител к окисленным ЛПНП, у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и острым коронарным синдромом [277].

Столь противоречивый взгляд на роль антител к окисленным ЛПНП в прогрессировании атеросклероза или оценке его тяжести требует детального изучения данного маркера при проведении сопоставительного анализа с состоянием адаптивного и врожденного иммунного ответа, а так же дисфункцией эндотелия. Кроме того, в литературе отсутствует информация о динамике содержания антител к окисленным ЛПНП у пациентов при проведении реваскуляризации миокарда в различные сроки послеоперационного периода и влиянии данного показателя на исход реваскуляризации.

Говоря о модифицируемых факторах риска атеросклероза стоит отметить, что ключевым механизмом вызывающим и усугубляющим его, является дисфункция эндотелия, которая развивается в результате этих факторов [433].

Эндотелий сосудов является паракринным органом и участвует в поддержании сосудистого гомеостаза [128]. Нарушение его функций - критический фактор в развитии атеросклероза. Секреторная активность эндотелиоцитов проявляется в синтезе веществ, обеспечивающих атромбогенность (простациклин, оксид азота, тканевой активатор плазминогена) и тромбогенность (тромбоцитарный фактор роста, фактор Виллебранда, ингибитор активатора плазминогена, ангиотензин-IV, эндотелин-1) сосудистой стенки, факторов регулирующих сосудистый тонус - вазоконстрикторов (эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан, простагландин) и вазодилататоров (оксид азота, эндотелин, простациклин, эндотелиновый фактор деполяризации),

стимуляторов (эндотелин-1, ангиотензин-II, супероксидные радикалы) и ингибиторов ангиогенеза (оксид азота, простаглицлин, С-натрийуретический пептид), и это далеко не все факторы синтезируемые эндотелием [115]. В настоящий момент под эндотелиальной дисфункцией подразумевается нарушение баланса метаболической активности эндотелиоцитов, осуществляющих выработку и взаимодействие различных вазоактивных факторов, в результате чего формируется уменьшение эластичности артерий и снижение вазодилатирующего резерва, а также увеличение периферического сопротивления, уменьшение количества функционирующих капилляров, формирование стенотических изменений в артериях и снижение доставки кислорода [115, 347]. Эндотелиальные клетки являются легко ранимыми и экспрессия различных факторов на их поверхности зависит прежде всего от напряжения сдвига.

В работах многих ученых доказано, что ламинарный кровоток способствует экспрессии гена KLF2 (Крюпель-подобный фактор) на поверхности эндотелиальной клетки, который обладает противовоспалительным эффектом, и тем самым сдерживает развитие атеросклероза. При этом, наличие турбулентного кровотока, создает предпосылки для формирования атеросклероза за счет экспрессии провоспалительного фактора NF-κB [452]. Семейство транскрипционных факторов NF-κB состоит из пяти белков: p65, c-Rel, RelB и NF-κB субъединиц p50/p105 и p52/p100. После активации эти субъединицы способны транслоцироваться из цитоплазмы в ядро и вызывать транскрипцию генов. В зависимости от типа клеток эта транскрипция приводит к активации иммунного ответа. Передача сигналов NF-κB происходит практически во всех клетках, при многих воспалительных (аутоиммунных) заболеваниях и при злокачественных новообразованиях. В эндотелиальных клетках экспрессия провоспалительных генов в значительной степени опосредуется быстросействующим путем NF-κB, который может быть активирован стимуляцией многих мембранных рецепторов, таких как рецептор ФНО-α,

рецептор ИЛ-1 β и толл-подобные рецепторы (TLR), и напрямую зависит от ингибитора κ B киназы (IKK) β [165].

Одним из наиболее изучаемых факторов, характеризующих функцию эндотелия, является эндотелин-1 (ЭТ-1), представляющий собой полипептид из 21 аминокислоты, обладающий мощными вазоактивными эффектами [10]. Выделяют 3 подтипа эндотелина ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3 однако, наиболее вовлеченным в атеросклероз оказывается ЭТ-1. ЭТ-1 индуцирует экспрессию молекул адгезии эндотелиальных клеток и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, усиливающий миграцию моноцитов и превращение их в пенистые клетки, натуральных киллеров (НК) с выраженной их цитотоксической активностью, а также является мощным фактором миграции гладко-мышечных клеток сосудов и их пролиферации. Особенно данный эффект выражен в присутствии окисленных ЛПНП, в то время как ЛПВП его подавляют [211]. В экспериментальных работах было показано, что совместно с С-реактивным белком, ЭТ-1 ингибирует эндотелиальную NO синтазу - фермент повышающий синтез оксида азота в эндотелиальных клетках [372]. В литературе накоплены данные о том, что повышение экспрессии ЭТ-1 в коронарных артериях, вовлеченных в атеросклероз, индуцирует развитие атеросклеротического процесса не только в артериальных кондуитах, но и в венозных. Также имеются работы, показывающие повышение уровня ЭТ-1 у пациентов с инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией и у больных, которым рекомендовано выполнение аортокоронарного шунтирования, тем самым демонстрируя влияние ЭТ-1 на нестабильность атеросклеротических бляшек и тяжесть атеросклероза [312]. У пациентов перенесших стентирование коронарных артерий, отмечена роль ЭТ-1 в рестенозе стентов, в первую очередь за счет атерогенных свойств ЭТ-1 и нарушения целостности эндотелия [194].

Согласно литературным источникам, роль ЭТ-1 в развитии атеросклероза очевидна, однако отсутствуют данные, демонстрирующие динамику содержания ЭТ-1 у пациентов с ИБС в различные сроки после реваскуляризации миокарда и влияние его на возникновение ПС.

С позиций клинического понимания, атеросклероз - это заболевание аорты

и ее ветвей, проявляющееся реакцией артериальной стенки на хроническое, повторяющееся многофакторное повреждение и заканчивающееся прогрессирующей окклюзией сосуда. В зависимости от выраженности поражения и степени гемодинамических расстройств того или иного артериального бассейна, можно выделить следующие формы: атеросклероз грудной и брюшной аорты и их ветвей, проявляющееся симптоматикой абдоминального атеросклероза и перемежающейся хромотой; атеросклероз коронарных артерий и как следствие хроническая ишемическая болезнь сердца с ее дестабилизацией и развитием острого коронарного синдрома и внезапной сердечной смерти; атеросклероз церебральных сосудов, вызывающий нарушение мозгового кровообращения и ишемическую болезнь мозга; атеросклероз периферических артерий, наиболее частое проявление которого облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и атеросклероз почечных артерий проявляющийся рефрактерной к терапии артериальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью [332]. Однако, при столь многоликом проявлении данного патологического процесса, наибольший процент инвалидизации и смертности приходится на долю ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний. Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания возникающие в следствии атеросклероза приводят к экономическим потерям во всех странах, причем более значительный эффект наблюдается в странах с низким уровнем доходов и затрагивают лиц трудоспособного возраста [145].

Известно, чем старше становится пациент, имеющий в анамнезе атеросклероз, тем чаще выявляется генерализация атеросклеротического поражения (поражение 2х и более бассейнов) т.е. генерализованный атеросклероз. Установлено, что поражение двух артериальных бассейнов увеличивается с возрастом: с 0,04% в возрасте от 40 до 50 лет до 3,6% в возрастной группе 81–90 лет и 6,6% в возрастной группе 91–100 лет [395]. Среди пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, генерализованный атеросклероз составляет не менее 20%. Так, например, в одном из исследований, где приняли участие 7512 пациентов с АКШ, гемодинамически значимый стеноз

брахиоцефальных артерий выявлен у 15% [139, 200]. В проспективном исследовании у 390 пациентов, перенесших плановое стентирование сонной артерии, проведенная коронарная ангиография показала наличие коронарного стеноза $\geq 70\%$ у 61% пациентов [241, 375]. На основании приведенных клинко-эпидемиологических данных проявления атеросклероза, стоит отметить, что у пациентов имеющих атеросклеротическое поражение одного артериального бассейна и наличие сопутствующего заболевания в другом сосудистом русле связано с более высоким риском рецидивирующих симптомов и осложнений в первом. Так например, пациенты с ИБС+ОАНК+ИБМ имели 1,5-кратное увеличение госпитальной и 3-летней смертности [187, 200, 416].

Таким образом, на основании вышеизложенного, следует заключить, что наличие ИБС как правило сопровождается поражением еще одного артериального бассейна, впоследствии приводя к формированию генерализованного атеросклероза, который усугубляет течение, прогноз и влияет на исход заболевания, а так же значительно сокращает продолжительность и модифицирует качество жизни. В связи с чем, детальное изучение иммунопатогенетических особенностей атеросклеротического процесса является весьма приоритетным направлением, что позволит оценить наиболее значимые механизмы прогрессирования ИБС.

Врожденный иммунный ответ является первичной системой защиты от патогенных и непатогенных микроорганизмов, а также эндогенных продуктов клеточной деструкции [36]. Реализация врожденного иммунного ответа при атеросклерозе начинается с распознавания аутоантигенных эпитопов, которыми являются окисленные ЛПНП. Главную роль в этом процессе играют PRR (pattern-recognition receptors) или паттерн распознающие рецепторы, которые взаимодействуют с патоген-ассоциированными молекулярными «образами» (PAMPs) и молекулярными паттернами, связанными с повреждением (DAMPs) [78]. В свою очередь PAMPs представлены ДНК и РНК вирусов и бактерий, липополисахаридами их клеточной стенки, в то время как DAMPs представляют собой сигналы опасности связанные с повреждением тканей. К таким DAMPs

относят прежде всего окисленные ЛПНП, $\beta 2$ гликопротеин и белки теплового шока (HSPs) [215, 279].

Наиболее изученными представителями PRRs в атеросклеротическом процессе являются Toll-like рецепторы (TLR), которых у человека идентифицировано 11 видов. TLR - это трансмембранные белки расположенные на поверхностной клеточной мембране и мембранах внутриклеточных органелл [210]. Экспрессия TLRs в большей степени отмечается на моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, лейкоцитах, дендритных и тучных клетках. Кроме того, выявлена экспрессия данных рецепторов на эндотелии сосудов, кардиомиоцитах и различных эпителиальных клетках [313]. При взаимодействии TLR с DAMPs, индуцируется асептическое воспаление с активацией адаптерных белков сигнальных молекул, что приводит к усилению продукции цитокинов и хемокинов с формированием патогенетической цепи [463], в которой высвобождение продуктов деградации тканей, выступают в роли паттернов связанных с повреждением [27], поддерживающих воспалительный ответ. Так, для TLR2 повышенная экспрессия на эндотелиальных клетках была выявлена в местах склонных к развитию атеросклероза - физиологические изгибы и бифуркации артериальных сосудов, также высокая плотность экспрессии отмечалась в атеросклеротических бляшках склонных к разрыву [337]. TLR2, по своей природе является уникальным рецептором, который образует гетеродимеры с другими TLR (TLR1 и TLR6), что позволяет распознавать больший профиль экзогенных и эндогенных лигандов [367].

В экспериментальных работах было показано, что дефицит гена кодирующего экспрессию TLR2, уменьшает накопление пенистых клеток в участках аорты склонных к атеросклерозу. Кроме TLR2 с формированием атеросклероза ассоциирован TLR4. Наибольшая экспрессия данного рецептора отмечается на моноцитах у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца [301]. Позже было показано, что TLR 4, в большей степени способствует формированию пенистых клеток, чем TLR 2, за счет связывания с окисленным ЛПНП [210]. Однако, в работе Kuwahata S. и соавт. (2010) было отмечено

повышение экспрессии на моноцитах как TLR2 так и TLR4 у пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью, в сравнении со стабильной формой ИБС и здоровыми [273]. В литературных источниках имеются доказательства того что, наличие делеции в гене TLR4 снижает риск развития атеросклероза на 24%, а инфильтрацию макрофагов на 65%, что сопровождается снижением уровней ИЛ-12 и MCP-1 [318]. Для TLR2 и 4 была показана ассоциация с неблагоприятным прогнозом ОНМК, которая коррелировала с высоким уровнем в сыворотке крови ИЛ-6 и ФНО- α [170].

Значительная экспериментальная работа ведется в исследовании полиморфизмов генов TLR2 и TLR4, с целью выделения блокирующих антител и уменьшения выраженности атеросклероза. Однако данное направление также сталкивается с определенными трудностями: полиморфизмы генов TLRs многочисленны, ассоциации полиморфизмов связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями малочисленны и противоречивы, так как один и тот же аллель гена может быть и аллелем риска и протективным. Возможно это обусловлено нарушением методологии и аналитики данных, а также разнородностью выборок и распространением аллельных вариантов [27]. Наименее изученным при атеросклерозе является TLR9. Это трансмембранный белок, который экспрессируется на эндосомах моноцитов, макрофагов и плазмоцитоидных дендритных клетках.

Дальнейшие работы в области молекулярной биологии, изучающие экспрессию TLR на различных клетках человека, показали что тромбоциты являются не только клетками участвующими в процессах гемостаза, но играют роль в ангиогенезе, противомикробном иммунном ответе и прямом уничтожении потенциальных патогенов, прогрессировании атеросклероза, нейродегенерации, развитии инсульта, рака и метастазирования [444]. Предположительно вновь выявленные функции тромбоцитов связаны прежде всего с экспрессией TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 и TLR9 рецепторов. Позднее было установлено, что активация TLR9 тромбоцитов приводит к повышению продукции ФНО- α , тромбоксана A₂,

тканевого фактора (ТФ), образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек и прогрессированию атеросклероза [150, 193]. В покоящихся тромбоцитах экспрессия TLR9 в большей степени наблюдается внутриклеточно, на эндосомальных мембранах, как и во многих клетках, где экспрессируется данный рецептор. Однако, при активации тромбоцитов АТФ и коллагеном IV наблюдалось повышение экспрессии TLR 9 на наружной плазматической мембране, что приводило к дегрануляции везикул тромбоцитов [429]. Также установлено, что стимуляция TLR2 тромбоцитов, увеличивает поверхностную экспрессию Р-селектина, активацию интегрина альфа (IIb) и образование активных форм кислорода (АФК), играющих важную роль в воспалении [165]. Эта гиперактивация тромбоцитов через TLR2 в присутствии гиперлипидемии ответственна за развитие тромбоза [163]. В дополнение к TLR2 происходит активация TLR9, измененным в результате окислительного стресса САР (карбоксиалкилпирол-белком), что также приводит к индукции тромбоза [349].

Таким образом, TLR9 является функциональным рецептором тромбоцитов, который связывает окислительный стресс, врожденный иммунитет и тромбоз, и является неотъемлемым участником атеросклеротического процесса.

В инициации воспаления в местах склонных к образованию атеросклеротических бляшек, как уже упоминалось, первичными клетками являются моноциты, которые после попадания в субинтимальное пространство артериальной стенки дифференцируются в макрофаги, поглощающие окисленные ЛПНП [222]. Изучение роли этих клеток в атерогенезе ведется длительное время. Было установлено, что моноциты участвуют на всех стадиях течения ИБС. На стадии инициации моноциты способствуют формированию пенистых клеток при наличии различных факторов риска, ведущим из которых является дислипидемия. Во время дестабилизации атеросклеротической бляшки также отмечена роль моноцитов/макрофагов, прежде всего за счет синтеза провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ.

В более поздней стадии острого коронарного синдрома в присутствии гипоксии моноциты/макрофаги способствуют накоплению фибробластов,

участвуют в ангиогенезе и способствуют ремоделированию миокарда левого желудочка [222]. Имеются также работы показывающие атеропротективную роль моноцитов/макрофагов, что связано с неоднородностью популяции данных клеток. У человека выявлено три основных субпопуляции моноцитов, отличающиеся количеством экспрессированных рецепторов CD14 (мембранный белок-гликозилфосфатидилинозитол, входит в состав рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2, распознающий липополисахариды) и CD16 (FcγRIIIA рецептор) [475]. Моноциты с фенотипом CD14⁺⁺CD16⁻ характеризуются противовоспалительной активностью и вырабатывают ИЛ-10, в периферическом кровотоке у человека составляют 90% всех циркулирующих моноцитов [339]. Следующие два фенотипа: CD14⁺CD16⁺⁺ и CD14⁺⁺CD16⁺, наоборот, обладают провоспалительной активностью и в большей мере экспрессируют HLA DR и TLR. Именно эти моноциты активируются в основном окисленными ЛПНП, что и делает их основными инициаторами атеросклеротического процесса. Однако данное разделение моноцитов и их функций требует дальнейших исследований [251, 471].

В работе Imanishi T. и соавт. (2010) было показано повышенное количество провоспалительных моноцитов и уровня ФНО-α у пациентов с ишемической болезнью сердца [252]. В настоящее время проводимые исследования свидетельствуют о наличии различных фенотипов макрофагов в атеросклеротических бляшках. Эта разнородность объясняется экспрессией различных цитокинов в атеросклеротической среде. Кроме того, макрофаги способны переключаться с одного фенотипа на другой, тем самым способствуют формированию различного рода бляшек стабильных или нестабильных. Макрофаги подразделяются на разные подтипы (подтипы M1 и M2), и в основе их разделения лежит экспрессия различных биомаркеров с отличительной биологической функцией [100, 399]. Дифференцировка макрофагов в подтип M1 обычно стимулируется с помощью цитокинов Tх1, таких как ФНО-α, ИФН-γ или через распознавание липополисахаридов. Макрофаги M1 экспрессируют большие количества ИЛ-23 и ИЛ-12, небольшие количества ИЛ-10 и выделяют различные

провоспалительные цитокины, включая ИЛ-13, ИЛ-6 и ФНО- α . Макрофаги M2 продуцируют большое количество противовоспалительных цитокинов. В проведенных экспериментах было показано, что рост атеросклеротической бляшки с участием макрофагов, стимулируется взаимодействием TLR2, TLR4 и TLR9 с окисленными ЛПНП [239, 280].

Одновременно с развитием и прогрессированием атеросклероза количество макрофагов в бляшке увеличивается. Многие данные свидетельствуют о том, что ряд макрофагов с различными фенотипами сосуществуют в атеросклеротических поражениях человека. В наиболее нестабильных участках внутри бляшки (плечо бляшки) расположены макрофаги с поляризацией M1, тогда как в окружающем некротическом центре (фиброзная капсула) экспрессируются фенотипы M1 и M2 [420]. Нейтрофилы являются самой многочисленной клеточной популяцией, относящейся к врожденному иммунитету, которые осуществляют активацию и регуляцию адаптивного иммунного ответа, способствуя его полноценной реализации [112]. Нейтрофилы обладают высокой подвижностью, и как отмечается в последнее время, трансэндотелиальной миграцией из субэндотелиального слоя сосуда обратно в кровоток, за счет чего нейтрофил приобретает новые фенотипы для выполнения различных функций [85]. Эти особенности позволяют нейтрофилу участвовать в распространении и поддержании воспаления, что имеет важную роль в развитии атеросклероза. Свои функции нейтрофил осуществляет благодаря богатому рецепторному аппарату и наличию функционально-активных гранул [56]. Нейтрофилы экспрессируют различные детерминанты МНС I, селектины, интегрины, рецепторы для хемоаттрактантов, TLR, NOD-подобные рецепторы, рецепторы активации и индукции апоптоза, рецептор к ИЛ-2, CD40, многочисленные рецепторы к цитокинам. И, немаловажным, является то, что нейтрофилы способны экспрессировать рецепторы, распознающие DAMPs, в роли которых выступают окисленные ЛПНП, продукты высвобождаемые в результате «кислородного взрыва» и др [153].

Таким образом, нейтрофилы кроме цитотоксической и цитолитической функции, выступают в роли антигенраспознающих клеток. Цитотоксический потенциал нейтрофилов сконцентрирован в различного рода гранулах. Например, в азурофильных и специфических гранулах содержатся протеолитические ферменты и микробицидные пептиды, такие как эластаза, протеаза, миелопероксидаза, дефензины, лактоферрин, лизоцим и др. Для нейтрофилов характерна наибольшая способность в генерации активных форм кислорода, которая запускается различными антигенами, а так же цитокинами, которые активируют миелопероксидазу и НАДФН-оксидазу, что при избыточной стимуляции вызывает повреждение окружающих тканей и некоторых клеток иммунной системы [56]. Нейтрофилы являются саморегулирующейся популяцией клеток не только посредством синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, но и путем некроза, апоптоза и нетоза [44]. Кроме того, известно, что многие микроорганизмы, цитокины, иммунные комплексы могут индуцировать нетоз путем связывания с TLR и рецепторами системы комплемента. В развитии атеросклеротического поражения имеет значение формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), индуцирующих гиперактивацию системы коагуляции [57] за счет экспрессии фактора фон Виллебранда и Р-селектина на поверхности эндотелия, что приводит к агрегации тромбоцитов, эритроцитов и отложению фибрина [360].

Также доказано, что кристаллы холестерина активируют нейтрофилы и способствуют образованию НВЛ, в состав которых входит миелопероксидаза (МПО), участвующая в окислении липопротеинов низкой плотности и формировании пенистых клеток [406]. Индуцированные кристаллами холестерина НВЛ, а также сами кристаллы холестерина способствуют выработке ИЛ-1 β макрофагами, который, в свою очередь, регулирует выработку ИЛ-17 Т-клетками. Далее, ИЛ-17 способствует рекрутированию иммунных клеток в атеросклеротических участках, усугубляя атерогенез [456]. Кроме того, синтаза оксида азота (NOS), НАДФН оксидаза и МПО, встроенные в НВЛ, окислительно модифицируют липопротеин высокой плотности (ЛПВП), снижая его эффект

оттока холестерина. Наконец, НВЛ вызывают окислительный стресс в эндотелиальных клетках и участвуют в их активации и апоптозе [334]. НВЛ являются источником кателицидин-связанного антимикробного пептида (CRAMP), находящегося во вторичных гранулах нейтрофилов, который активирует моноциты и дендритные клетки. CRAMP откладывается на поверхности атеросклеротических бляшек и является якорем связывающим эндотелиальные клетки и формил-пептидные рецепторы 2 моноцитов, способствуя тем самым проникновению их в эндотелий. НВЛ способствуют не только иницированию атеросклероза, но и его прогрессированию. Содержание нейтрофилов в системном кровотоке является надежным предиктором развития коронарных событий. В работе Borissoff J. и соавт. (2013) было показано, что содержание в крови внеклеточной ДНК, хроматина, гистонов, миелопероксидазы образующихся в процессе нетоза, значительно выше у пациентов с инфарктом миокарда и кальцинозом коронарных артерий, которое коррелировало с протромботическим состоянием плазмы крови [168].

Немалая роль в формировании атеросклероза отводится α -дефензинам. Проатерогенные свойства α -дефензинов реализуются за счет стимулирования адгезии и переноса моноцитов через эндотелий, гиперпродукции АФК макрофагами, способствуя образованию пенистых клеток и агрегации тромбоцитов [190]. Дефензины связывают ЛПНП, образуя стабильные комплексы α -дефензин-ЛПНП, которые увеличивают связывание липопротеинов с эндотелиальными клетками и внеклеточным матриксом. Ранее было показано, что отложение α -дефензинов в эндотелии связано с повышенной экспрессией катепсина эндотелиальными клетками и макрофагами, что, в свою очередь, увеличивает проницаемость эндотелия для ЛПНП [140]. α -дефензины индуцируют пролиферацию и выработку цитокинов Т-хелперами, усиливая системные ответы и стимулируют взаимодействие В-клеток с Т-клетками для переключения врожденного на адаптивный иммунный ответ.

В литературе встречаются данные о том, что α -дефензины влияют на три независимых общепризнанных фактора риска, связанных с развитием

атеросклероза. Во-первых, α -дефензины стимулируют связывание ЛПНП и ЛП (а) с клетками сосудов и клеточным матриксом, но при этом они ингибируют их деградацию, что приводит к длительному удержанию липопротеинов в субэндотелиальной стенке артерий. Задержка ЛПНП предрасполагает к проатерогенным модификациям, таким как окисление, агрегация и инфильтрация пенистыми клетками [369]. Во-вторых, α -дефензины ингибируют фибринолиз, опосредованный тканевым активатором плазминогена и способствуют развитию атеротромботических событий. В-третьих, α -дефензины вызывают спазм коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, что усугубляет ишемию миокарда [342, 369].

Цитотоксические механизмы инициации и прогрессирования атеросклероза присущи и НК клеткам (натуральные киллеры). НК клетки и нейтрофилы при совместном участии в атерогенезе значительно повышают уровни провоспалительных цитокинов и нарушают соотношение субпопуляций лимфоидных клеток [103, 398]. Во многих работах доказана проатерогенная роль НК клеток, которые проявляют свои эффекты за счет секреции ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-6 [461]. НК клетки также оказывают свое воздействие, посредством апоптоза, используя механизмы, с участием перфорины и гранзима В. Известно, что НК клетки с дефицитом перфорины и гранзима В не влияют на развитие атеросклероза и некроза атеросклеротического ядра [398]. Кроме того, отмечено, что для макрофагов и НК клеток существует общий хемоаттрактантный белок MCP-1, что с учетом цитотоксической активности последних усиливает миграцию макрофагов к месту атеросклеротического повреждения и способствует образованию пенистых клеток [166]. Для НК клеток отмечено взаимодействие с АПК, через активацию окисленными ЛПНП с помощью контакт-зависимых механизмы CD48, причем усиливает это взаимодействие ИФН- γ . Также отмечено, что ДНК/РНК апоптотических клеток вместе с антимикробными пептидами могут накапливаться в атеросклеротических бляшках и запускать TLR7/TLR9, что способствует выработке ИФН- γ , который в свою очередь активирует цитотоксичность НК клеток [201]. Неоднократно у пациентов с различной

тяжестью ИБС оценивали количество циркулирующих НК клеток в кровотоке и их функциональную активность [154, 258]. Однако полученные данные имеют противоречивый характер. Так, было установлено, что у пациентов с тяжелым клинически значимым атеросклерозом и показаниями к аортокоронарному шунтированию уровень НК клеток в периферическом кровотоке значительно выше, по сравнению с теми у кого было незначимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий [192]. У пациентов с атеросклерозом периферических артерий было выявлено повышение количества циркулирующих НК клеток, со снижением их функциональной активности [175].

Другими исследователями отмечено, что при дестабилизации ИБС значительно уменьшается уровень НК клеток в кровотоке и существенно снижается их цитолитическая активность [258].

На основании вышеизложенного, следует заключить, что клеточное звено врожденного иммунного ответа на ранних этапах иммунопатогенеза атеросклероза является вовлеченным в формирование и прогрессирование данного процесса посредством выполнения антигенраспознающей, антигенпрезентирующей и цитотоксической функций, запуска клеточных сигнальных путей, ответственных за экспрессию генов различных цитокинов с реализацией в последующем адаптивного иммунного ответа.

Цитокины - это эндогенные полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия, регулирующие эмбриональное развитие, формирование различных реакций иммунного ответа (аллергические, аутоиммунные, воспалительные) и восстановление тканей при различных травматических процессах [96, 151, 364, 449]. Все клетки, вовлеченные в атеросклероз, способны продуцировать и реагировать на цитокины. Это связано прежде всего с плейотропностью их действия, когда один цитокин имеет множество клеток мишеней. Цитокины участвуют в развитии цитокинового каскада, повышая или снижая продукцию других цитокинов, участвуют в модуляции рецепторов к ним [335]. Было установлено, что проатерогенными являются ИЛ-1 β , -2, -6, -8, -12, -15, -17, -18, -20, ИФН- γ , ФНО- α . К атеропротективным отнесены были ИЛ-10, -33,

ТРФ-β. Также выделена группа с преимущественным атеропротективным эффектом ИЛ-4,-5,-11,-13,-19 [371, 431]. На ранних стадиях атеросклероза проатерогенные цитокины изменяют функцию эндотелия, что является основой для запуска провоспалительного каскада. Так, ИФН-γ является провоспалительным цитокином, который часто считают ключевым в инициации и прогрессировании атеросклероза, так как он оказывает влияние на все стадии патологического процесса [234, 336]. ИФН-γ способствует привлечению моноцитов в местах накопления окисленных ЛПНП за счет индукции экспрессии MCP-1, молекул межклеточной (ICAM-1) и сосудистой адгезии (VCAM -1) на поверхности эндотелиальных клеток. ИФН-γ, также способствует блокированию экспрессии генов, основных белков обратного транспорта холестерина – АТФ-связывающие кассетные транспортеры A1 (ABCA1) и G1 (ABCG1), необходимые для эффективного эффероцитоза холестерина из макрофагов и предотвращения их трансформации в пенистые клетки [20]. Кроме того, ИФН-γ способен вызывать апоптоз пенистых клеток, накапливая клеточный детрит богатый холестерином с формированием некротического ядра бляшки, при одновременном повышении экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММР) способствует ее разрыву [313]. В экспериментальных работах было показано, что блокирование ИФН-γ уменьшает воспалительный ответ в бляшке и делает ее стабильной, а при повреждении эндотелия не образуется гиперплазия неоинтимы [142].

Еще одним мощным провоспалительным цитокином является ФНО-α, который запускает каскад экспрессии генов таких провоспалительных маркеров как ИЛ-1β, ИЛ-8, MCP-1, ICAM1, VCAM1 и ММР в различных типах клеток присутствующих в атеросклеротической бляшке, включая лимфоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки сосудов, усугубляя прежде всего повреждение эндотелия [137, 292, 293]. Проатерогенный эффект ФНО-α был продемонстрирован в работе Batters L.C. и соавт. (2014) показавшие прямую связь высокой концентрации ФНО-α и значимым коронарным атеросклерозом, на фоне сниженной концентрации ИЛ-10 [158]. Предположительно, данные изменения связаны с провоспалительным эффектом

ФНО- α [426]. Известно также, что высокие уровни ФНО- α обнаруживаются у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, по сравнению с пациентами стабильной ИБС [441]. Однако, несмотря на убедительные данные проатерогенной роли ФНО- α , существует противоречивое исследование, в котором не было доказано предсказательной способности ФНО- α в сыворотке крови у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [185]. Известно также, что ИФН- γ ингибирует синтез коллагена, тогда как ИЛ-1 β и ФНО- α индуцируют широкий спектр экспрессии генов MMPs в клетках сосудов, включая MMP-1, -3, -8 и -9, то есть взаимодействуя усиливают риск дестабилизации атеросклеротической бляшки. Кроме того, такие цитокины как ИЛ-1 β и ФНО- α изменяют антитромботические свойства эндотелиальных клеток, повышают прокоагулянтную активность и подавляют транскрипцию генов антикоагулянтных белков - тромбомодулина и протеина С [142]. Провоспалительные цитокины также модифицируют фибринолитические свойства эндотелиальных клеток, уменьшая выработку тканевого активатора плазминогена, увеличивая образование его ингибитора [271]. В результате провоспалительные цитокины могут ускорять образование тромба и способствовать развитию острого коронарного синдрома [142].

Наиболее изученным интерлейкином во многих исследованиях по влиянию на прогноз у пациентов с ССЗ, является ИЛ-6 [197, 359, 453, 454, 455], который продуцируется различными типами клеток участвующих в атерогенезе активированными моноцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками, и Тх1 лимфоцитами. Продуцируется ИЛ-6 под влиянием антигенов и провоспалительных цитокинов [233]. ИЛ-6 усиливает воспалительный каскад, стимулируя в печени синтез белков острой фазы воспаления, таких как СРБ и фибриноген и является также прокоагулянтным цитокином [380]. ИЛ-6 обладает различными плеiotропными эффектами, которые присущи атерогенезу - активация эндотелиальных клеток, миграция, пролиферация и дифференцировка лимфоцитов, а так же окисление ЛПНП, [397], играющие центральную роль в инициации и прогрессировании атеросклероза [233]. ИЛ-6, является посредником

для осуществления провоспалительных эффектов ИЛ-1 β и ФНО- α , совместно с ТФР- β стимулирует созревание Тх17 и подавляет развитие Трег, таким образом усиливая воспалительный ответ, на фоне снижения контроля за ним. Так же способствует дифференцировке макрофагов с повышенной способностью к синтезу провоспалительных цитокинов. В настоящее время, появляются исследования предполагающие не только проатерогенную роль ИЛ-6, но и атеропротективную, за счет повышения синтеза ИЛ-10, антагониста рецептора ИЛ-1 β и растворимого рецептора ФНО- α [109]. Ключевая проатерогенная роль была продемонстрирована в работе Р. Puz, и соавт. (2013), отметившие ассоциацию большего размера бляшки, ее нестабильность и изъятие с высоким содержанием ИЛ-6 в сыворотке крови [369].

Не менее важная роль в инициации и прогрессировании атеросклероза принадлежит ИЛ-17, значительная часть которого продуцируется Тх17 клетками, меньшая часть НК клетками [142]. При прогрессировании атеросклероза, ИЛ-17 усиливает активацию тромбоцитов, вызванную аденозиндифосфатом (АДФ), что приводит к продукции фактора фон Виллебранда эндотелиальными клетками и усугубляет дисфункцию эндотелия, а также активирует ТФ, повышая прокоагулянтный потенциал крови, ингибируя при этом антикоагуляцию, способствует гиперкоагуляции и тромбозу. ИЛ-17 индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток за счет уменьшения митохондриального трансмембранного потенциала, в кардиомиоцитах ИЛ-17 индуцирует апоптоз за счет активации фермента индуцибельной NO синтазы. ИЛ-17 в гладкомышечных клетках атеросклеротической бляшки связываясь с сигнальными молекулами, активирует киназы, индуцирующие синтез хемокинов для привлечения нейтрофилов в атеросклеротическую бляшку, где усиливает синтез антимикробных пептидов и способствует повышению продукции ИЛ-6 [422]. В экспериментальных работах, ИЛ-17 увеличивает размер атеросклеротического повреждения и уменьшает количество ГМК, тем самым, способствуя нестабильности бляшек. В исследованиях у пациентов с коронарным атеросклерозом выявлена положительная корреляционная связь между ИЛ-17 и

ИФН- γ , кооперация которых способствует дифференцировке ГМК по провоспалительному пути [144]. Кроме того, Erbel и соавт. (2011) в своей работе выявили повышение экспрессии мРНК ИЛ-17 в симптоматических бляшках сонной артерии в отличие от бессимптомных бляшек и отметили, что экспрессия мРНК ИЛ-17 коррелирует со сложными, нестабильными и богатыми липидами повреждениями [207]. Для ИЛ-17 выявлена особенность, действуя через сигнальный путь инициирующий синтез многих провоспалительных цитокинов, NF- κ B, он оказывает не выраженный стимулирующий эффект, но при взаимодействии с различными цитокинами, такими как ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β и ИЛ-22, усиливает продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8 в несколько раз, оказывая продолжительный провоспалительный эффект в атеросклеротической бляшке [162].

В последнее время обсуждается атеропротективная роль данного цитокина, продемонстрированная в эксперименте [144]. Было показано, что в присутствии высокой концентрации ИЛ-10, ИЛ-17 стимулирует выработку коллагена ГМК сосудов, тем самым стабилизируя атеросклеротическую бляшку и подавляет цитокинпродуцирующую способность Тх1 клеток [224, 230]. Однако, данное предположение требует дальнейших исследований.

Определенным и доказанным атеропротективным эффектом обладает ИЛ-4, который ингибирует экспрессию и высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α , то есть оказывает иммунорегуляторное действия, смещая дифференцировку Тх популяции по Тх2 пути, и усиливает синтез противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-5, -10, ИЛ-13 [174]. В отношении ИЛ-4 также высказывается предположение о его проатерогенном эффекте, связанном с апоптозом эндотелиальных клеток, однако данный вывод носит исключительно экспериментальный характер и требует получение убедительных данных [282]. Существует не мало работ по комплексному изучению провоспалительных цитокинов у пациентов с коронарным атеросклерозом. Так, например, имеются работы отражающие снижение противовоспалительного ИЛ-4 и повышение уровней ИЛ-1, -8, ФНО- α

у пациентов с начальными проявлениями атеросклероза [3, 25, 117, 121, 123]. При гемодинамически значимом (более 75%) стенозе двух и более коронарных артерий отмечалось значимое повышение ИЛ-6, ФНО- α и снижение ИЛ-2 [25]. Неоднозначность в содержании ИЛ-10 выявлена в работе Шаленковой М.А. и соавт. (2013) отражающая повышение ИЛ-10 и его ассоциацию с большим риском смерти [117]. В литературных источниках отражена связь повышения уровней ИЛ-6, -8, -9, -17, ФНО- α в сыворотке крови с риском прогрессирования ИБС, что позволило предложить их в качестве предикторов тяжести течения ИБС [321]. При исследовании сывороточного уровня ФНО- α у пациентов с ИБС ($n=114$) на фоне АС коронарных сосудов не выявлено достоверных различий со здоровыми лицами [104, 107]. При наблюдении 140 больных с коронарным атеросклерозом, лишь у 120 пациентов было зафиксировано повышение ИЛ-6 и отсутствовало увеличение уровней ИЛ-1 β , -17, ФНО- α и ИФН- γ в сыворотке крови по сравнению с показателями здоровых доноров, отражая характер тенденции к повышению [25].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины выступают ключевыми медиаторами в иммунопатогенезе атеросклероза и являются связующим компонентом между активацией врожденного иммунного ответа и реализацией различных эффектов адаптивного. Одновременно с активацией врожденного иммунного ответа, который в преломлении к атеросклерозу, условно можно обозначить как аутовоспаление, индуцирует активность аутоиммунитета, который запускает антигенспецифический иммунный ответ, посредством активации эффекторных Т-лимфоцитов [38]. Накопленные данные иммуногистохимических исследований показали, что от 25% до 38% всех ИКК в атеросклеротических бляшках человека представлены CD3⁺Т-клетками, причем CD3⁺CD4⁺Т-хелперные клетки составляют примерно 10% [456], при этом известно, что около 10% Т-клеточной популяции распознают окисленные ЛПНП [452]. В экспериментальных работах было показано, что основными субпопуляциями Т-клеток присутствующих в атеросклеротической бляшке являются CD4⁺, CD8⁺, TCR $\gamma\delta$ ⁺, T α 17, T α reg, NKT

клетки, наивные Т-клетки и клетки памяти [232, 277, 391]. Активированные Т-клетки, которые представляют значительную популяцию в атеросклеротической бляшке, обладают антигенспецифичностью и памятью, а также подвергаются олигоклональной экспансии и играют критическую роль в регуляции адаптивного иммунного ответа с активацией выработки высокоаффинных антител В-клетками, или в проявлении цитотоксической активности [141]. Многогранная роль Т-клеток в патологии атеросклероза была подтверждена в экспериментах на животных, показавших развитие незначимого поражения с дефицитом Т- и В-клеток, а также ингибированием рецепторов хемокинов CCR5 и CXCR3, участвующих в рекрутировании Т-клеток в атеросклеротические бляшки у человека [322]. После презентации антигена, антигенпредставляющими клетками, Т-клетки дифференцируются в Тх1, Тх2, Тх17 и Трег, тем самым усугубляя воспалительный ответ [382].

Тх1-лимфоциты являются значительным продуцентом ИФН- γ и ФНО- α , которые усиливают инфильтрацию моноцитами сосудистой стенки, а при воздействии на макрофаги, данные цитокины способствуют прогрессированию атеросклероза за счет увеличения поглощения окисленных ЛПНП и образование пенистых клеток [209, 449].

Тх2-лимфоциты в атеросклеротических бляшках обнаружены в наименьшем количестве и их роль в развитии атеросклероза остается спорной. Для Тх2 клеток характерна продукция ИЛ-4,-5,-9 и -13, при этом ИЛ-4 выступает эффективным ингибитором Тх1 клеток секретирующих ИФН- γ и направляет иммунный ответ по противовоспалительному пути [206]. Эффекты опосредованные Тх2-клетками в иммунопатогенезе атеросклероза, являются сложными и должны быть раскрыты в будущих исследованиях [322].

Отличительной субпопуляцией от Тх1 и Тх2 в атерогенезе является Тх17. Дифференцировка наивных Т-клеток в Тх17 происходит в присутствии тканевого фактора роста- β (ТФР β), ИЛ-6, ИЛ-23, а так же транскрипционного фактора ROR γ t, который взаимодействует с другими факторами транскрипции, индуцируя экспрессию ИЛ-17, что делает эти клетки активными участниками

аутоиммунитета. Также показано, что в отсутствии ИЛ-23, Тх17 продуцируют значительное количество ИЛ-10, что нивелирует аутоиммунную агрессию данной субпопуляции [177]. Кроме лимфоцитов хелперной группы в атеросклеротической бляшке присутствуют цитотоксические Т-лимфоциты ($CD8^+$) оказывающие проатерогенный эффект за счет цитолитического компонента гранул - гранзима В. Гранзим В является членом семейства сериновых протеаз и вызывает гибель клеток с помощью активации каспаз, деградации структурных белков и активации митохондриального цитохрома С [389]. Основными клетками мишенями для действия $CD8^+$ являются макрофаги с накопленным окисленным ЛПНП, а также эндотелиальные и ГМК клетки, в которых гранзим В с помощью каспаз индуцирует фрагментацию ДНК и клеточный апоптоз [46, 180, 275]. Исследователями установлено, что сывороточное содержание Гранзима В, положительно коррелирует с экспрессией его в нестабильных атеросклеротических бляшках у пациентов с острым коронарным синдромом [437]. Также отмечается, что за повышенное его содержание в сыворотке крови ответственны $CD8^+$ лимфоциты, а в атеросклеротической бляшке в основном за счет НК клеток [389, 463]. Значимая роль Гранзима В в нестабильности атеросклеротической бляшки, заключается в его протеолизе таких белков, как фибронектин, витронектин и ламинин [178, 189]. Данные эффекты $CD8^+$ лимфоцитов вносят существенный вклад в прогрессирование и дестабилизацию атеросклеротического процесса.

В последнее время широко обсуждается роль Т-регуляторных лимфоцитов (Трег), которые выполняют как показано, не только иммунорегуляторную функцию, но и атеропротективную. Они способствуют поддержанию периферическими клетками толерантности, предотвращая, таким образом, аутоиммунитет путем ингибирования цитотоксических лимфоцитов. Мишенями супрессорного действия Трег могут быть как Тх1, Тх2 и $CD8^+$. Кроме того, Трег угнетают пролиферацию и продукцию антител В-клетками. Зона влияния Трег не ограничивается Т- и В-клетками, а включает так же моноциты, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы [264]. О причастности данной субпопуляции к

атерогенезу, свидетельствуют работы, демонстрирующие снижение $CD4^+CD25^+$ Foxp3⁺ у пациентов ишемической болезнью сердца и у пациентов с острым коронарным синдромом [184]. Другими авторами, высказывается мнение, что снижение Трег у пациентов с атеросклерозом может быть связано с фенотипической пластичностью субпопуляции, миграцией в очаги поражения и апоптоз [420]. В экспериментальных работах было показано, что окисленные ЛПНП ингибируют экспрессию Foxp3 на Трег, подавляя супрессорную активность этих клеток [290]. Снижение Трег у пациентов с острым коронарным синдромом наблюдается на фоне активации Th1 ответа и снижения ИЛ-10, обладающего атеропротективными эффектами, который синтезируется макрофагами под влиянием Трег клеток-супрессоров - основа иммунопатогенеза атеросклероза [38]. Кроме того, на снижение количества Трег оказывает существенное влияние ФНО-α, окисленные ЛПНП, гомоцистеин и ИЛ-6 [214].

Не маловажная роль отводится оценке соотношения Th17/Трег, которое при атеросклерозе значительно превосходит аналогичный показатель у пациентов без атеросклероза, что может свидетельствовать об активации аутоиммунитета [184]. Трег являются уникальными клетками, которые под влиянием атеросклеротического процесса, а именно провоспалительных цитокинов, могут приобретать функции эффекторных Т-клеток, тем самым способствуя дальнейшему воспалению и атерогенезу. Таким образом атерогенез может модулировать фенотип Трег, и приводить к нарушению процессов иммунорегуляции. Роль В-клеток в развитии и прогрессировании атеросклероза обсуждается длительное время, и в настоящий момент доказана их значимость как участников врожденного иммунного ответа, так и адаптивного, посредством продукции антител, презентирующих антигены Т-лимфоцитам, поддержании гомеостаза аутоиммунной реактивности и секреции цитокинов [141]. Кроме того, В-клетки могут секретировать многочисленные провоспалительные цитокины, которые отчетливо влияют на атерогенез. Например В-клетки секретируют GM-CSF (гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор), стимулирующий активацию миелоидных клеток и индуцирующий

проатерогенный Th1 иммунный ответ [240, 346].

В настоящий момент высказано предположение, что клеточная субпопуляция B1 составляет небольшую долю и является атеропротективной. В эксперименте получены данные о том, что они могут синтезировать IgM-антитела, которые связываются с окисленными ЛПНП и блокируют их поглощение макрофагами, тем самым предотвращают воспалительный ответ клеток миелоидного ряда [223]. Кроме того, эти клетки (B1) синтезируют «блокирующие» антитела к гликированному белку АпоВ100 (является субъединицей ЛПНП), который повреждает целостность эндотелия. Антитела IgG секретируемые B2 клетками являются высокоаффинными и связывают окисленные ЛПНП или АпоВ100, что положительно коррелирует с атеросклерозом [164, 435]. Данное положение было подтверждено в исследовании, где ингибирование B2 клеток показало атеропротективный эффект [275]. Выделяют также В-регуляторные клетки (Breg) секретирующие противовоспалительный цитокин ИЛ-10, который в свою очередь индуцирует ответ Трег-лимфоцитов или непосредственно оказывает противовоспалительный эффект [388, 415]. Большинство В-клеток определяется в адвентиции артериальных сосудов, особенно у пожилых пациентов с атеросклерозом, где образуются третичные лимфоидные органы в совокупности с Т-клетками [409, 468]. Значительное количество проведенных исследований позволили предположить, что B1 субпопуляция является атеропротективной, а адаптивные реакции B2 субпопуляции проатерогенными [458]. Несмотря на имеющиеся доказательства относительно роли субпопуляций В-клеток в атерогенезе, имеются разногласия среди исследователей, которые возможно обусловлены недостаточным количеством работ и разнородностью пула данных клеток [247, 308].

Для реализации эффектов адаптивного иммунного ответа необходимо взаимодействие Т- и В-клеток. Различают несколько типов такого взаимодействия, но при атеросклерозе значение имеет вовлечение CD40 лиганда (CD154) Т клеток с мембранной молекулой В-лимфоцита (CD40). Данный вид взаимодействия

необходим для переключения в В2-клетках изотипа с IgM на IgG, IgA на IgE, а также для стимуляции цитотоксических Т-лимфоцитов [205, 395]. Известно, что генетический дефект синтеза или блокада с помощью антител, одной из корецепторных молекул, приводит к уменьшению размера атеросклеротической бляшки и повышению синтеза коллагена в ее покрышке [302]. При нарушении экспрессии CD154 на тромбоцитах было отмечено резкое снижение агрегации тромбоцитов к эндотелию и адгезии лимфоцитов в атеросклеротической бляшке, а также снижение сывороточного уровня MCP-1 [219]. Экспрессия CD40 (CD154) на макрофагах, приводит к их провоспалительной стимуляции и индукции синтеза цитокинов. Определяемая в сыворотке крови пациентов с ИБС растворимая форма лиганда CD40 (sCD40L), которая отщепляется от активированных тромбоцитов, является мощным прогностическим фактором повторных сердечно-сосудистых событий [70, 126, 219, 237]. В некоторых работах также было отмечено, что повышение sCD40L у пациентов с ИБС перенесших стентирование коронарных артерий, является предиктором поздних рестенозов коронарных артерий, у пациентов не чувствительных к аспирину [191, 384].

Иммунная система неразрывно связана с другими система организма обеспечивающих гомеостаз. Доказано, что иммунная система оказывает влияние посредством различных модуляторов на гемостаз, приводя к прогрессированию атеросклероза и соответственно ИБС [119]. Учитывая значимость иммунопатогенетических механизмов в инциации прокоагулянтного состояния плазмы крови у пациентов с атеросклерозом, стоит более детально рассмотреть особенности гемостаза у данной категории больных. Известно, что наличие в сосуде атеросклеротической бляшки, далеко не всегда приводит к внезапному прогрессированию ИБС, ключевую роль в этом процессе играет атеротромбоз. Очевидным является участие клеток системы гемостаза, которые в основном представлены тромбоцитами [289], в атеросклеротическом процессе, учитывая их богатый рецепторный аппарат, но при этом и клетки обеспечивающие работу врожденного и адаптивного иммунного ответа, тоже имеют существенное влияние на свертываемость крови, начиная с повреждающего действия

воспалительного ответа на эндотелий сосудов и завершая секрецией прокоагулянтных факторов, которые в свою очередь являются триггерами атеротромбоза [433].

Нарушение целостности эндотелия провоспалительными цитокинами приводит к изменению вазореактивности, что способствует спазму сосудов, замедлению кровотока, снижению доставки кислорода в ишемизированный миокард, развитию гипоксии, которая в свою очередь индуцирует окислительный стресс, влияющий на окисление ЛПНП, что способствует их накоплению в активированных макрофагах, выделяющие провоспалительные цитокины, обладающие прокоагулянтным эффектом, в том числе за счет синтеза белков острой фазы воспаления [283]. В связи с этим, оценка системы гемостаза в комплексе с иммунопатогенетическими аспектами развития атеросклероза является актуальной задачей, ввиду взаимосвязанности процессов, приводящих к прогрессированию и дестабилизации ИБС. Известно, что поддержание прокоагулянтного состояния плазмы крови в условиях атеросклероза, принадлежит ИЛ-6 [283], который в том числе индуцирует повышение свертываемости крови, а так же ФНО-а и ИЛ-1 β , которые являются мощными модуляторами прокоагулянтных путей [231]. Доказанным также является влияние экспрессии TLR2 на мембране тромбоцитов, на дифференцировку и созревание мегакариоцитов, усиливающий их тромбоцитический потенциал [296].

Значимая роль в активации свертывания крови принадлежит ИФН- γ , который по принципу положительной прямой связи индуцирует T α 1 повышающие на своей поверхности экспрессию лиганда CD40, который также экспрессируется и на тромбоцитах. В свою очередь, CD40L усиливает экспрессию тканевого фактора (ТФ) - ключевого инициатора коагуляции. Роль тканевого фактора подтверждена рядом исследований, в которых применение его природного ингибитора, сериновой протеазы (TFPI), а также наличие дефицита гена кодирующего синтез ТФ, способствуют уменьшению тромбогенности плазмы крови и атеросклеротической бляшки [159, 475]. Повышению экспрессии ТФ на эндотелиоцитах способствуют тромбин, окисленные ЛПНП, сосудистый

эндотелиальный фактор роста, гистамин и серотонин [470]. Под влиянием провоспалительных цитокинов, тканевой фактор экспрессируется на моноцитах, пенистых клетках и ГМК, повышая тромбогенность крови наряду с имеющимся воспалением в атеросклеротических бляшках [414].

Немало работ убедительно показывают роль системы гемостаза в прогрессировании атеросклероза, однако используемые методы не всегда являются информативными ввиду особенностей их выполнения, преналитического этапа и моноподнаправленности на определенное звено гемостаза, т.к. атеросклероз это системный процесс, который влияет на все звенья гемостаза - сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный, систему антикоагулянтов и фибринолиза [66]. Так, в последнее время известны работы показывающие прогностическую роль D-димера, который являясь продуктом деградации фибрина выступает в роли маркера прогноза при коронарном атеросклерозе и реваскуляризации миокарда [320, 351]. Однако определение данного маркера не является в 100% случаев специфичным для прогнозирования повторных событий у пациентов с ИБС, так как его повышение может быть связано с наличием ряда заболеваний и состояний, таких как кровотечения и травмы, онкологический процесс, хронические инфекционные заболевания [58]. Определение же показателей стандартной гемостазиограммы, а именно АЧТВ, МНО, ПВ, ТВ, фибриногена, АТIII, Протеина С, РФМК зачастую не дают полного представления о состоянии внешнего и внутреннего пути гемостаза [40, 63]. В настоящее время у пациентов с ИБС в рекомендованный перечень препаратов для лечения и вторичной профилактики повторных событий входит антитромбоцитарный препарат, эффективность которого в основном оценивается по уровню тромбоцитов крови, и реже агрегационной способности тромбоцитов [440].

Учитывая наличие у пациентов с атеросклерозом персистирующего воспаления с вовлечением врожденного и адаптивного иммунного ответа, влияющего как на тромбоцитарный, так и на коагуляционный гемостаз, целесообразно применение глобальных методов оценки свертывающей системы крови, которые отражают как внешний, так и внутренний пути коагуляции. Одним

из таких методов является тест тромбодинамики, позволяющий диагностировать нарушения плазменного гемостаза, выявлять риск кровотечений и тромбозов. Принцип метода заключается в инициации тромбообразования тканевым фактором нанесенным на вставку-активатор, который инициирует повреждение сосуда, запускает рост фибринового сгустка, оцениваемый за 30 минут [108]. В течение 30 минут производится регистрация динамики роста сгустка с выводением значений размера, формы и структуры фибринового сгустка на экран монитора [4]. Данный метод у пациентов с атеросклерозом ценен тем, что ключевым инициатором коагуляции применяемом в этом способе, является тканевой фактор - ведущий прокоагулянтный активатор. В настоящий момент встречаются работы в которых тест тромбодинамики применяется для оценки системы гемостаза у пациентов с ИБС [47], ОКС [33], в том числе и перенесших реваскуляризацию миокарда. Однако не достаточно накоплено данных о применении данного теста у пациентов с ИБС с позиции преломления к иммунопатогенезу атеросклероза.

Стратегии лечения коронарного атеросклероза

Принципиально лечение атеросклероза начинается с модификации факторов риска и образа жизни. Таких как ожирение, отказ от курения, гиподинамия, коррекция артериальной гипертензии и нарушений углеводного и липидного обмена. Кроме того, лечение атеросклероза, а точнее сказать клинического проявления, такого как ИБС делится на консервативное (медикаментозное) и хирургическое (интервенционное - ЧКВ: баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий, коронарное шунтирование).

Медикаментозная терапия, в отличие от хирургического лечения, является обоснованным принципом лечения атеросклероза, и за частую значительно опережает хирургические вмешательства, так как атеросклероз представляет собой системное заболевание.

Согласно современным требованиям лечения атеросклероза у всех пациентов с ИБС при отсутствии противопоказаний назначаются статины. Статины улучшают липидный профиль, путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы в

печени, что приводит прежде всего к снижению ЛПНП. В экспериментальных работах показано, что статины также увеличивают толщину фиброзной оболочки и накопление коллагена, уменьшают воспаление в атероме и, следовательно, уменьшают разрыв бляшек. Статины увеличивают экспрессию синтазы оксида азота (NOS) в эндотелиальных клетках, играющей важную роль в релаксации сосудов и ингибировании пролиферации ГМК сосудов [256], снижают активацию эндотелиальных клеток и ингибируют индукцию экспрессии рецепторов МНС II, на Т-клетках вызванную ИФН- γ , тем самым уменьшая Т-клеточную активацию [274]. Их применение у пациентов с атеросклерозом, снижает сосудистое воспаление, определяемое по накоплению радиоизотопного препарата [425], и уровню СРБ. Однако, имеются сведения о том, что при ингибировании внутриклеточного биосинтеза холестерина статинами, могут активироваться интерфероны I типа, оказывающие проатерогенный эффект [469]. При проведении нескольких метаанализов исследований с применением статинов для лечения атеросклероза были выявлены несколько особенностей, показывающие несовершенство данной терапии [352]. Во-первых статины уменьшают объем атеросклеротических бляшек при назначении агрессивного или умеренного лечения, и чем больше значение ЛПНП до терапии, тем большее его снижение ожидается через 12-14 месяцев [161, 323]. Во-вторых статины наиболее эффективны при нестабильных атеросклеротических бляшках, чем при фиброзных, фиброзно-жировых или плотных кальцинированных бляшках, что было продемонстрировано у пациентах с ОКС имеющих нестабильные бляшки, в сравнении со стабильной сенкардией [236, 352, 473].

В дополнение к статинам был разработан препарат Эзетимиб, который блокирует С1-подобный белок Niemann-pick 1 (NPC1L1), переносчик холестерина, в основном экспрессирующийся в тонкой кишке и участвующий в абсорбции как желчного, так и пищевого холестерина [51]. Однако при длительном приеме препарата, особенно в комбинации с аторвастатином развиваются побочные реакции требующие его отмены. И стоит так же отметить, что препарат Эзетимиб направлен на «механическое» снижение холестерина

ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови, не влияя на иммунопатогенез атеросклероза [53]. Учитывая несовершенство гиполипидемической терапии, был предложен новый препарат, ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). PCSK9 в основном экспрессируется в печени и в гораздо меньшей степени, в кишечнике, почках и головном мозге. Антитела к пропротеин-конвертазе субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), такие как эволокумаб и алирукумаб, ингибируют деградацию рецептора ЛПНП в печени, что приводит к снижению ЛПНП в сыворотке крови [248]. Доказано, что окисленный ЛПНП индуцирует экспрессию PCSK9 в макрофагах, и через активацию TLR4 приводит к увеличению экспрессии NF- κ B, и синтезу провоспалительных цитокинов, приводит к повышению инфильтрации моноцитами атеросклеротической бляшки [424]. Однако, недавний метаанализ не смог продемонстрировать влияние ингибиторов PCSK9 на высокочувствительные концентрации СРБ [424], ставя под сомнение влияние этих препаратов на системное воспаление. В назначении комбинации эволокумаба с аторвастатином был достигнут синергичный эффект в снижении конечных точек у пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом [387], также как и при назначении с эзитимибом [413]. Несмотря на имеющиеся преимущества данной группы препаратов, первой линией терапии остаются статины, а существенным недостатком ингибиторов PCSK9 является стоимость, недостаточное количество исследований влияния на долгосрочный прогноз и побочные явления сужающие зону применения [227, 361].

Длительное время ведется разработка различных антиатеросклеротических препаратов, которые блокировали бы ключевые механизмы инициации и прогрессирования атеросклероза. Например, в исследовании GLACIER, были применены гуманизированные антитела к окисленным ЛПНП, нацеленные на эпитоп АпоВ100, у 120 пациентов со стабильной стенокардией, где не было показано различий в воспалительной активности до и после лечения [284]. Применение ингибитора липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 - Lp-PLA2, которая блокирует эффероцитоз пенистых клеток и способствует развитию некротического ядра, не продемонстрировало влияния на уровень СРБ [324] и на

уменьшение коронарного атеросклероза [400]. Предпринимались попытки влияния на атеросклероз с помощью метотрексата, часто назначаемого препарата при иммуноопосредованных заболеваниях [377], но испытание было прекращено через 2,3 года из-за отсутствия различий между группами по первичной комбинированной конечной точке - сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия [380]. Противовоспалительная терапия посредством блокады ИЛ-1 β , позволила снизить на 15% первичную конечную точку нефатального ИМ, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти со средней дозой 150 мг. Однако, было отмечено увеличение числа тяжелых инфекционных осложнений [378]. Изучается применение рекомбинантных гуманизированных антител растворимой и мембранной формы ИЛ-6, однако, при проведении клинических испытаний было отмечено повышение уровня холестерина и триглицеридов, что необходимо помнить при назначении данного препарата в группе больных с высоким сердечно-сосудистым риском [394, 419]. Заслуживает также внимания активный поиск вакцины против атеросклероза, с уточнением наиболее значимых экзогенных и эндогенных эпитов, однако, данное направление сталкивается со многими нерешенными проблемами - сложная взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунного ответа, значительное количество антигенов и возникновение существенных проблем с клиническим испытанием вакцин [402].

Несмотря на столь масштабные клинические разработки новых специфических препаратов для таргетной терапии атеросклероза, а также эффективность гиполипидемических средств, их плеiotропные эффекты, в лечении стабильной ишемической болезни сердца существенное влияние на долгосрочный прогноз по увеличению продолжительности и качества жизни оказывает реваскуляризация миокарда. Оптимальная медикаментозная терапия улучшает контроль симптомов и прогноз заболевания, однако при наличии гемодинамически значимых стенозов, значительно снижающих кровоток в коронарных артериях показано выполнение реваскуляризации миокарда - ЧКВ (СКА) или АКШ, целью которого является устранение ишемии миокарда. При

этом медикаментозная терапия и реваскуляризация являются взаимодополняющими методами лечения.

Выполнение того или иного метода реваскуляризации определяется кардио командой и основывается на следующих факторах: выраженность клинических проявлений и риск ССО; анатомия коронарного русла и возможность выполнения полной реваскуляризации миокарда; вероятность успеха выполнения ЧКВ или АКШ, и смертность после вмешательства; риск рестеноза или окклюзии шунта; наличие сахарного диабета и сниженной сократительной способности миокарда; ранее перенесенное коронарное шунтирование; предпочтение пациента. У каждого из методов реваскуляризации миокарда есть показания и противопоказания, которые обеспечивают эффективность применения того или иного метода в конкретном случае. Кроме того, разработано значительное количество шкал позволяющих сделать выбор в пользу определенного метода реваскуляризации миокарда. Однако, как бы не был оптимизирован выбор метода реваскуляризации миокарда, осложнения после их выполнения, такие как повторные инфаркты миокарда, тромбоз и рестеноз стентов, несостоятельность шунта, возникновение инсульта и внезапной сердечной смерти остается на значительно высоком уровне [71, 342]. Во многих исследованиях приводится сравнительная характеристика СКА и АКШ [93]. В исследованиях EXCEL, NOBLE (проспективные, рандомизированные, открытые) приняли участие 36 европейских центров, рандомизировали 1201 пациента в соотношении 1:1 с АКШ (603 пациента) или СКА (598 пациентов). В обоих исследованиях кардио команда добились полной реваскуляризации миокарда в 98% случаев. Составная конечная точка в этом исследовании включала смерть от любой причины, несвязанный с процедурой инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию и инсульт. Существенные моменты из этого исследования следующие: АКШ превосходило СКА, по меньшему количеству случаев, через 5 лет по основным сердечно-сосудистым событиям (инфаркт миокарда, инсульт) и в улучшении максимального контроля стенокардии, однако разницы в смертности через 5 лет между АКШ и (12%) и СКА (9%) ($p=0,77$), отмечено не было. Инфаркт миокарда

не связанный с процедурой реваскуляризации был значительно выше в группе СКА (7%) по сравнению с группой АКШ (2%) ($p=0,0040$). Пациенты в группе СКА имели значительно более высокие показатели повторной реваскуляризации (16%), чем в группе с АКШ (10%) ($p=0,03$) [294].

Таким образом, учитывая патогенез атеросклероза, основывающийся на значительном количестве теорий, и применение самых эффективных методов медикаментозного и хирургического лечения, вопрос регрессии атеросклероза, а так же поиск эффективных методов прогнозирования исхода того или иного вмешательства, являются весьма актуальными и не до конца изученными [352]. Необходимость уточнения различных механизмов иммунопатогенеза атеросклероза продиктована значительным количеством новейших препаратов блокирующих то или иное звено воспалительного ответа, наличием значимых побочных эффектов у таких препаратов (повышение восприимчивости к инфекции), что ограничивает их применение для лечения атеросклероза, и остаточным риском повторных событий после реваскуляризации миокарда.

Известно, что эндокринная, нервная и иммунная системы, обеспечивают гомеостаз организма в целом, ввиду взаимного влияния друг на друга. И нарушение баланса в одной из этих образующих постоянство внутренней среды организма системе, неизбежно влечет за собой нарушение в другой. Наиболее ярко продемонстрировано влияние психологического здоровья на иммунную систему в условиях стрессорного воздействия. Стресс - это защитная реакция организма в ответ на раздражитель различного генеза. Доказано, что у пациентов имеющих ИБС, планирование реваскуляризации миокарда, как и ожидание ее исхода вызывает стресс-индуцированное нарушение гомеостаза, которое влияет на исход лечения [83]. Психологическое благополучие, наряду с физическим, эмоциональным и социальным функционированием человека, является составляющим определением качества жизни - интегративного показателя оцениваемого на различных этапах лечения пациентов с ИБС, как консервативного так и хирургического. В зависимости от целей и задач исследования, качество жизни рассматривают как основной или как

дополнительный критерий при определении преимущества той или иной схемы лечения.

Оценка качества жизни у пациентов с ИБС, является одним из направлений вызывающим интерес [239] как при проведении медикаментозной терапии, так и после хирургических методов лечения [23]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о снижении качества жизни у пациентов с ИБС, по сравнению с КЖ здорового населения [238, 319, 457]. В большей степени уязвимыми оказываются физическое, психологическое и социальное функционирование больных с ИБС [172]. Кроме того, низкие показатели полученные при оценки КЖ у пациентов со стенокардией напряжения являются предикторами госпитализации и смертности по причине острого коронарного синдрома [122, 408]. Учитывая частоту выполнения операций по реваскуляризации миокарда, исследование КЖ в данной категории больных является неотъемлемой частью. И по результатам исследований установлена, [173, 238, 299, 319, 362] различная динамика показателей КЖ в отдельных его субсферах в зависимости от срока после выполнения реваскуляризации миокарда. Так у пациентов перенесших СКА и АКШ, показатели КЖ через 6 месяцев были существенно выше, чем через 2 года. В другом же исследовании у пациентов после СКА и АКШ, было показано повышение показателей КЖ через 6 мес у группы СКА и через 12 мес у пациентов после АКШ, в то время как в отдаленном периоде КЖ не отличалось [299].

В положительный исход лечения ИБС, существенный вклад вносит соблюдение пациентом приверженности назначенной терапии [243]. Например, в работе Соколовой Н.Ю. и соавт. (2017) было показано, что среди пациентов с ИБС подвергшихся СКА и АКШ с высокой степенью приверженности к терапии после реваскуляризации миокарда, повторное вмешательство потребовалось лишь пациентам с гемодинамически значимым стенозом ствола ЛКА и сопутствующей патологией, т.е. пациентам очень высокого риска [97]. Согласно данным исследования PREVENT, у пациентов перенесших АКШ и соблюдавших рекомендованную медикаментозную терапию риск инфаркта миокарда снижался

в два раза, по сравнению с группой ИБС не соблюдавших рекомендации врачей по терапии ИБС. По результатам исследования REACH риск инфаркта миокарда и смерти у пациентов с ИБС повышался в два раза среди пациентов с низким уровнем приверженности [287, 288].

Таким образом, в литературе встречаются данные полученные на основе применения различных опросников КЖ и приверженности к терапии у пациентов с ИБС и различной сопутствующей патологией, однако накоплено недостаточно данных о комплексном анализе влияния приверженности к терапии на различные сферы качества жизни, их динамике в различные роки после реваскуляризации миокарда в зависимости от возникновения ПС в отдаленном периоде.

Заключение

Обобщая вышеизложенные данные, стоит отметить, что иммунопатогенез ИБС представляет собой комплекс взаимовлияющих друг на друга факторов, в конечном итоге приводящих к прогрессированию заболевания, что требует проведения реваскуляризации миокарда. Учитывая неоднозначность мнения многих ученых занимающихся исследованием взаимосвязи иммунного ответа и атерогенеза, отсутствие в настоящий момент медикаментозного препарата который смог бы в 100% случаев предотвратить прогрессирование ИБС, количеством выполняемых хирургических вмешательств на коронарных сосудах с развитием различных осложнений, значительно снижающих качество жизни, а так же с целью стратификации риска повторных сердечно-сосудистых событий после проведенного оперативного вмешательства (АКШ, СКА) необходимо изучить вклад каждого компонента отдельно в зависимости от срока и вида реваскуляризации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 ПЛАНИРОВАНИЕ И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Центра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии и НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ. Протокол исследования был одобрен Локальным независимым этическим комитетом РостГМУ. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Всего в исследовании приняли участие 355 человек. Из них основную группу пациентов с коронарным атеросклерозом (ИБС) составили 320 человек. Группу контроля составили 35 практически здоровых испытуемых сопоставимых по возрасту.

Для достижения цели и реализации поставленных задач было проведено планирование исследования в том числе, с расчетом объема выборки. Объем выборки для группы пациентов с ИБС рассчитывали по формуле для сравнения количественных показателей в двух **разновеликих** независимых группах. Исходили из того, что объем выборки здоровых доноров контрольной группы известен ($n_1=35$). Поскольку подразумевали, что изучаемые показатели будут изучены в зависимости от клинических особенностей, таких как способ реваскуляризации и исход реваскуляризации, то сразу ориентировались, что основная группа не может быть ограничена объемом в 35 человек. Следовательно, $n_1 \neq n_2$. В связи с этим, была использована формула расчета объема второй выборки (n_2) при известной фиксированной численности контрольной группы.

$$n_2 = \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 s_2^2}{\Delta^2 - (Z_\alpha + Z_\beta)^2 s_2^2 / n_1}.$$

где s_2^2 – дисперсия показателя в основной группе

Δ – минимальная (клинически значимая) величина различий (соответствует разности средних в двух выборках – контрольной и пилотной основной)

Z_α и Z_β – критические фиксированные значения нормального стандартного распределения для заданных α и β (односторонний или двусторонний тест)

n_2 – объем основной группы

n_1 – объем контрольной группы.

Учитывая данные таблицы 2.1.1, при уровне значимости 0,05, принятом для медицинских исследований, $Z_\alpha = 1,645$, $Z_\beta = 1,96$, $t = 1,96$.

Таблица 2.1.1 - Критические значения Z стандартного нормального распределения

Уровень значимости	0,005	0,001	0,012	0,02	0,025	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3
Односторонний тест	2,567	2,326	2,257	2,054	1,96	1,645	1,282	1,036	0,842	0,674	0,524
Двусторонний тест	2,807	2,576	2,513	2,326	2,242	1,960	1,645	1,440	1,282	1,150	1,036

В ходе проведения пилотного исследования, одним из показателей, составивших научный интерес, было содержание антител к окисленным ЛПНП, где минимальная клинически значимая величина и разность показателей Δ составила 25,94 (165,91-139,97) или 26. Стандартное отклонение в группе ИБС в пилотном исследовании S_2 составило 39,98, или 40.

Подставляя данные в формулу, получаем

$$n_2 = \frac{(1,96 + 1,64)^2 * 40^2}{26^2 - (1,96 + 1,64)^2 * 40^2 / 35} = 247$$

С поправкой на возможность выбывания из исследования участников – 20%, $n_2 = 247 * 1,2 = 296$.

Таким образом, требуемый объем основной группы (ИБС) – 296 чел.

Следующими показателями, представляющими научный интерес, были содержание в плазме крови α -дефенина и экспрессия TLR-9 на моноцитах. По указанной формуле был найден объем выборки, который не превышал 300 человек. В нашем исследовании в основную группу (ИБС) мы включили 320 пациентов. Кроме того, при использовании on-line калькулятора на сайте <https://medstatistic.ru/calculators/> и применении другой формулы: $\frac{t^2 * s^2}{\Delta^2}$, объем выборки составил 256.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.1. На первом этапе исследования была сформирована основная (общая) группа пациентов с

ишемической болезнью сердца (ИБС) численностью 320 человек, затем выделено 2 группы с учетом рекомендуемого метода реваскуляризации. Так, группу АКШ составил 151 пациент, которым было выполнено аортокоронарное шунтирование. Вторую группу СКА составили 169 пациентов, которым было выполнено стентирование коронарных артерий.

Критериями исключения для основной группы были:

- отказ пациента от участия в исследовании
- возраст менее 45 лет и более 79 лет
- наличие в анамнезе перенесенной процедуры реваскуляризации миокарда и других артериальных бассейнов (брахиоцефальные артерии, почечные, артерии нижних конечностей)
- декомпенсированный сахарный диабет, при котором гликированный гемоглобин был более 7,5%
- наличие аутоиммунного повреждения органов (щитовидной железы, печени, почек, сердца)
- наличие в анамнезе излеченных или активных форм онкологических процессов
- наличие подтвержденного ревматологического заболевания
- наличие в анамнезе тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен голени и таза, а также подтвержденной генетической предрасположенности к тромбофилиям
- наличие патологии гемостаза
- наличие вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции и сифилиса
- наличие ожирения 3 степени
- пациенты, отказавшиеся принимать рекомендуемую терапию, в том числе и статины после проведения реваскуляризации.

Критерием включения в группу АКШ было наличие показаний для проведения данного вида вмешательства, установленных на основании проведения прямой ангиографии коронарных артерий.

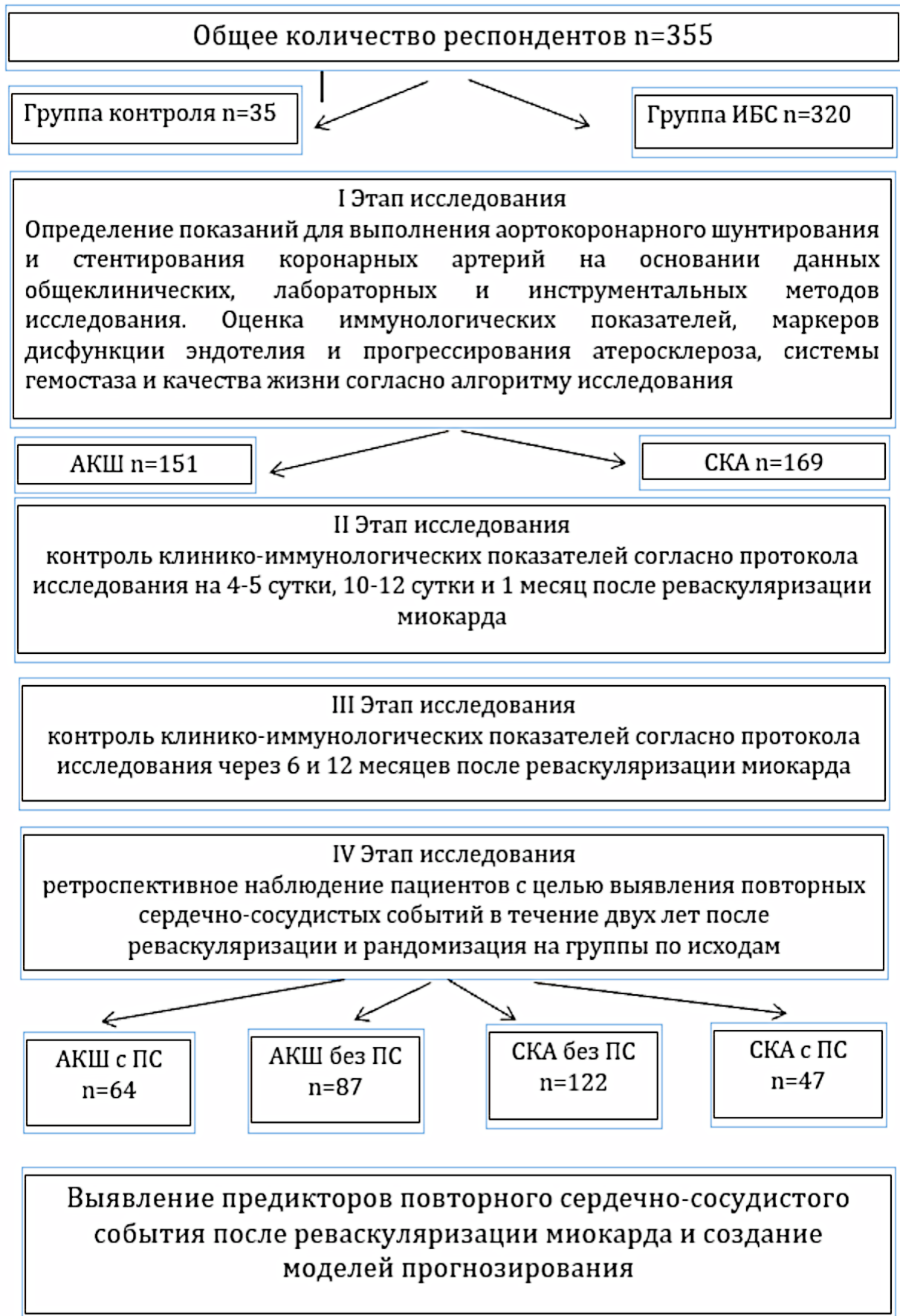


Рисунок 2.1.1 - Дизайн исследования

Критерием включения в группу СКА являлось наличие показаний для выполнения данного вида реваскуляризации, выявленных методом прямой ангиографии коронарных артерий.

Критерии включения в контрольную группу:

- возраст от 45-60 лет
- отсутствие сахарного диабета
- отсутствии инфекционных заболеваний
- отсутствии заболеваний системы гемостаза
- отсутствие аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитных состояний
- отсутствие онкологических и ревматологических заболеваний
- отрицательный нагрузочный тест на наличие признаков ишемии миокарда
- отсутствие ультразвуковых признаков структурного поражения сердца и атеросклероза брахиоцефальных артерий
- отсутствие дислипидемии

На данном этапе исследования проводилось анкетирование пациентов по разработанному протоколу, сбор анамнеза и жалоб, проведение общеклинических методов исследования, подтверждающих ИБС и определяющих показания для реваскуляризации миокарда. Далее, вне зависимости от того, в какую подгруппу вошел пациент, проводили специальные методы исследования, определяющие научный интерес:

- Оценку состояния эндотелия (ЭТ-1);
- Прогрессирование атеросклероза (АТокЛПНП);
- Оценку состояния гемостаза с помощью теста «Тромбодинамики»;
- Оценку количественных и функциональных показателей Т-лимфоцитов: (CD3⁺; CD3⁺CD25⁺; CD3⁺HLA DR⁺; CD3⁺CD95⁺; CD3⁺An⁺; CD3⁺CD45RO⁺; CD3⁺CD45RA⁺);
- Оценку субпопуляционного состава Т-лимфоцитов: (CD3⁺CD4⁺; CD3⁺CD8⁺; CD8⁺Gr⁺; ИРИ; CD4⁺CD25⁺; CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺; CD4⁺CD154⁺);

- Оценку гуморального звена адаптивного иммунитета: (CD19⁺; CD19⁺CD40⁺; Ig A, M, G; ЦИК);
- Оценку клеточного звена врожденного иммунитета: (CD16⁺; CD16⁺Gr⁺; CD14⁺CD282⁺; CD14⁺CD284⁺; CD14⁺CD289⁺; CD14⁺HLA DR⁺; НСТ тест; α-дефензин);
- Оценку цитокинового профиля (ИЛ-4; ИЛ-6; ИЛ-17; ФНО-α; ИФН- γ; К_{ИФН-γ/ИЛ-4}; К_{ИЛ-17/ИЛ-4});
- Оценку качества жизни и приверженности к терапии.

На следующем этапе - II, было проведено повторное исследование показателей, представляющих научный интерес, у пациентов 2-х групп, в разные сроки послеоперационного периода. А именно, на 4-е–5-е сутки, 10-е–12-е сутки и через 1 месяц после проведения оперативного вмешательства исследовали:

- Количественные и функциональные показатели Т-лимфоцитов: (CD3⁺; CD3⁺CD25⁺; CD3⁺HLA DR⁺; CD3⁺CD95⁺; CD3⁺An⁺; CD3⁺CD45RO⁺; CD3⁺CD45RA⁺);
- Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов: (CD3⁺CD4⁺; CD3⁺CD8⁺; CD8⁺Gr⁺; ИРИ; CD4⁺CD25⁺; CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺; CD4⁺CD154⁺);
- Гуморальное звено адаптивного иммунитета: (CD19⁺; CD19⁺CD40⁺; Ig A, M, G; ЦИК);
- Клеточное звено врожденного иммунитета: (CD16⁺; CD16⁺Gr⁺; CD14⁺CD282⁺; CD14⁺CD284⁺; CD14⁺CD289⁺; CD14⁺HLA DR⁺; НСТ тест; α-дефензин);
- Цитокиновый профиль (ИЛ-4; ИЛ-6; ИЛ-17; ФНО-α; ИФН- γ; К_{ИФН-γ/ИЛ-4}; К_{ИЛ-17/ИЛ-4}).

Через 1 месяц после оперативного вмешательства оценивали динамику показателей:

- ЭТ -1;
- Прогрессирования атеросклероза (АТокЛПНП);
- Качество жизни и приверженность к терапии.

На III этапе проводили оценку специальных лабораторных показателей выполняемых на I-м этапе исследования в 6 и 12 месяцев наблюдения, а также качества жизни и приверженности к терапии.

На IV этапе при ретроспективном наблюдении в течение двух лет пациенты обеих групп АКШ и СКА были разделены еще на 2 группы (всего 4), в зависимости от наличия или отсутствия повторных событий (конечных точек). К повторным событиям (ПС) относили: тромбоз или несостоятельность шунта, тромбоз или рестеноз стента, инфаркт миокарда после хирургического вмешательства, возникновение нарушения ритма (фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия или желудочковая экстрасистолия высокой степени градации) после вмешательства, нарушение мозгового кровообращения, госпитализации по поводу прогрессирования ИБС (нестабильная стенокардия, декомпенсация хронической сердечной недостаточности), смерть. В группу АКШ с ПС вошли 64 пациента с АКШ и наличием повторных событий, в группу АКШ без ПС – 87 пациентов после АКШ без повторных событий. Группа СКА с ПС была представлена 47 пациентами, которым выполнено СКА и имевшие повторные события, СКА без ПС - 122 человека у которых выполнено стентирование и отсутствовали повторные события. После чего были выявлены предикторы влияющие на выживаемость пациентов после реваксуляризации миокарда и созданы модели прогнозирования повторных событий.

Пациентов приглашали на контрольные визиты в установленные сроки. В случае необходимости детального изучения состояния здоровья наблюдаемого пациента, проводили дополнительные диагностические лабораторные и инструментальные методы исследования и консультации смежных специалистов.

2.2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.

После проведения коронароангиографии, пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Далее проводили сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр, анкетирование.

Коронароангиографию проводили на аппарате INNOVA IGS 530, (США), с применением препарата Оптирей 350 мг/мл - 50 мл, следующим образом: под местной анестезией, после обработки места пункции антисептиком, выполнялась пункция правой лучевой артерии и устанавливали интродьюсер, последовательно катетеризировали левую и правую коронарные артерии. Затем выполнялась коронароангиография в 6 сериях разнопроекционных изображений. После пункции накладывали асептическую повязку.

Далее определяли показания для проведения АКШ или СКА. В настоящий момент нет единого взгляда относительно показаний для того или иного вида реваскуляризации миокарда. Каждый пациент требует индивидуального подхода с информированием о процедуре, учетом желания выполнять то или иное вмешательство. Существуют общие показания для реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии, которые рассматриваются при неэффективности оптимальной медикаментозной терапии и наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. Так, с целью улучшения прогноза заболевания реваскуляризацию рекомендуется выполнять в следующих случаях: при стенозе ствола левой коронарной артерии (ЛКА) более 50% (класс I, уровень A); проксимальный стеноз передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) более 50% (класс I, уровень A); двух- или трехсосудистое поражение со стенозом более 50% и нарушением функции левого желудочка (фракция выброса ЛЖ менее 40%) (класс I, уровень A); большая площадь ишемии (более 10% левого желудочка) (класс I, уровень B); одна работающая артерия со стенозом более 50% (класс I, уровень C). Для улучшения качества жизни при стабильной ишемической болезни сердца рекомендуется также проведение реваскуляризации, если есть стеноз

коронарной артерии более 50% при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающей на терапию (класс I, уровень A) [342].

Выбор метода реваскуляризации зависел от анатомических особенностей строения коронарного русла и возможности полной реваскуляризации миокарда. Так, в пользу коронарного стентирования принимали решение при одно- и двухсосудистом поражении коронарного русла, в том числе непроксимальным поражением ПМЖА. Согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда, шунтирование выполняли при одно- и двухсосудистом поражении коронарного русла, в том числе и при проксимальных поражениях ПМЖА, а также при трехсосудистом поражении, стенозе ствола ЛКА и частичной реваскуляризации с помощью СКА [342].

После определения показаний для оперативного вмешательства пациентов госпитализировали в кардиохирургический стационар для проведения реваскуляризации. За сутки до оперативного вмешательства проводили оценку общеклинических и специальных методов исследования.

С целью оценки иммунопатогенетических механизмов атерогенеза у пациентов с ИБС были изучены показатели врожденного и адаптивного иммунного ответа, которые в совокупности отражают те процессы, которые обеспечивают защиту от генетически чужеродных агентов путем вовлечения клеточного и гуморального компонентов [36].

Исследование адаптивного иммунного ответа

Методом проточной лазерной цитофлюориметрии фенотипировали популяции лимфоцитов и оценивали количественный состав с помощью применения моноклональных антител (Beckman Coulter). Затем в зависимости от свечения меток проводили типирование лимфоцитов следующих популяций CD3⁺; CD3⁺CD4⁺; CD3⁺CD8⁺; CD3⁺CD25⁺; CD3⁺CD45⁺; CD3⁺CD95⁺; CD4⁺CD25⁺; CD4⁺CD154⁺. Для исследования Foxp3 и Гранзим В⁺ из периферической крови с помощью центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верографина выделяли моноклеарные клетки, которые пермеабilizировали Intra Prep

Permeabilization Reagent (Immunotech) с последующим окрашиванием моноклональными антителами к Foxp3, (eBioscience) и Гранзим В (Serotec). На проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter) выполняли анализ образцов.

Гуморальное звено адаптивного иммунного ответа

Исследование В-лимфоцитов ($CD19^+$, $CD19^+CD40^+$) проводили с помощью проточной цитофлюориметрии (Cytomics FC 500, Beckman Coulter) с использованием соответствующих моноклональных антител. Количественное определение уровня Ig A, M, G проводили методом радиальной иммунодиффузии в геле с использованием наборов моноспецифических антисывороток, содержащих антитела к тяжелым цепям соответствующих иммуноглобулинов (ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, Россия). Результаты выражали в г/л.

Для определения циркулирующих иммунных комплексов применяли метод преципитации сыворотки в полиэтиленгликоле. Учет результатов осуществляли на спектрофотометре при длине волны 450 нм, выражали в условных единицах.

Клеточное звено врожденного иммунного ответа

При исследовании клеточного звена врожденного иммунитета оценивали

а) содержание и функцию натуральных киллеров ($CD16^+$) с помощью метода проточной цитофлюориметрии и прибора Cytomics FC 500. Использовали соответствующие моноклональные антитела к поверхностным рецепторам и внутриклеточному ферменту Granzyme B. Количество Granzyme B⁺ (Gr^+) натуральных киллеров определяли по вышеописанной методике с учетом рекомендаций производителя набора.

б) экспрессию рецепторов (TLR 2,4,9; HLA DR) на поверхности моноцитов, выделенных из гепаринизированной венозной крови. После оценки жизнеспособности, моноциты инкубировали с мечеными МКАТ в течение 30 минут и фиксировали раствором BDCellFix (Beckman Coulter). На цитофлюориметре выявляли процент двойных позитивных клеток.

в) кислородпродуцирующую способность нейтрофилов оценивали с помощью НСТ-теста, с использованием гепаринизированной венозной крови, из

которой выделяли нейтрофилы. После определения их жизнеспособности, клеточную взвесь вносили в лунки планшета для иммунологических реакций, затем инкубировали 60 минут при температуре 37°C, после чего вносили раствор нитросинийтетразолий (НСТ) и еще инкубировали 25 минут. После удаления надосадка, добавляли диметилсульфоксид. Результат учитывали при длине волны 540 нм с определением оптической плотности в лунках без стимуляции и после нее с расчетом коэффициента стимуляции [77].

Исследование цитокинов сыворотки крови (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α и ИФН- γ) проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (анализатор «Униплан» АИФР-01, ЗАО «Пикон», РФ) с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Россия. Сыворотки помещали в пробирки эппендорф и хранили при температуре -70°C⁰ до проведения анализа, но не более 3-х месяцев от момента забора крови.

Исследование антимикробных пептидов плазмы крови - α -дефензинов (HNP 1-3) проводили методом ИФА с помощью набора реагентов «HyCult biotechnology», Нидерланды. Для подготовки образца кровь отбирали в пробирку с ЭДТА самотеком, затем центрифугировали 15 минут при 1500g при температуре 4°C⁰. Для хранения при температуре -70°C⁰ образцы отбирали в микропробирки типа эппендорф. Диапазон определения 156-10000 пг/мл.

Содержание антител к окисленным ЛПНП (Ig G) исследовали в сыворотке, полученной путем центрифугирования венозной крови 20 минут при 1500g, взятой в утренние часы натощак. Далее отбирали сыворотку крови в пробирки эппендорф и хранили при температуре -70°C⁰. Для определения использовали набор реагентов OLAB IgG, производства «Biomedica», Австрия. Диапазон определения 0-1200 мЕд/мл.

Оценку состояния эндотелия проводили с помощью исследования уровня эндотелина-1 (Endothelin-1) сыворотки крови методом ИФА с использованием тест-систем производства «Biomedica», Австрия. Для приготовления образца, осуществляли забор венозной крови в пробирку с ЭДТА, утром натощак, исключая прием кофе и курение табака. Далее центрифугировали ее в течение 20

минут при скорости 2000g, сохраняя температурный режим +4С⁰. Затем 1,5 мкл сыворотки помещали в пробирки эппендорф и хранили при температуре -70С⁰ до проведения анализа. Далее согласно инструкции производителя проводили исследование с помощью иммуноферментного анализа, считывали результат с помощью спектрометра при длине волны 450 нм. Диапазон измерения 0-3 пкмоль/л. Интерпретацию результатов оценки иммунного статуса проводили с позиции этапов формирования иммунного ответа (Рисунок 2.2.1) [35].

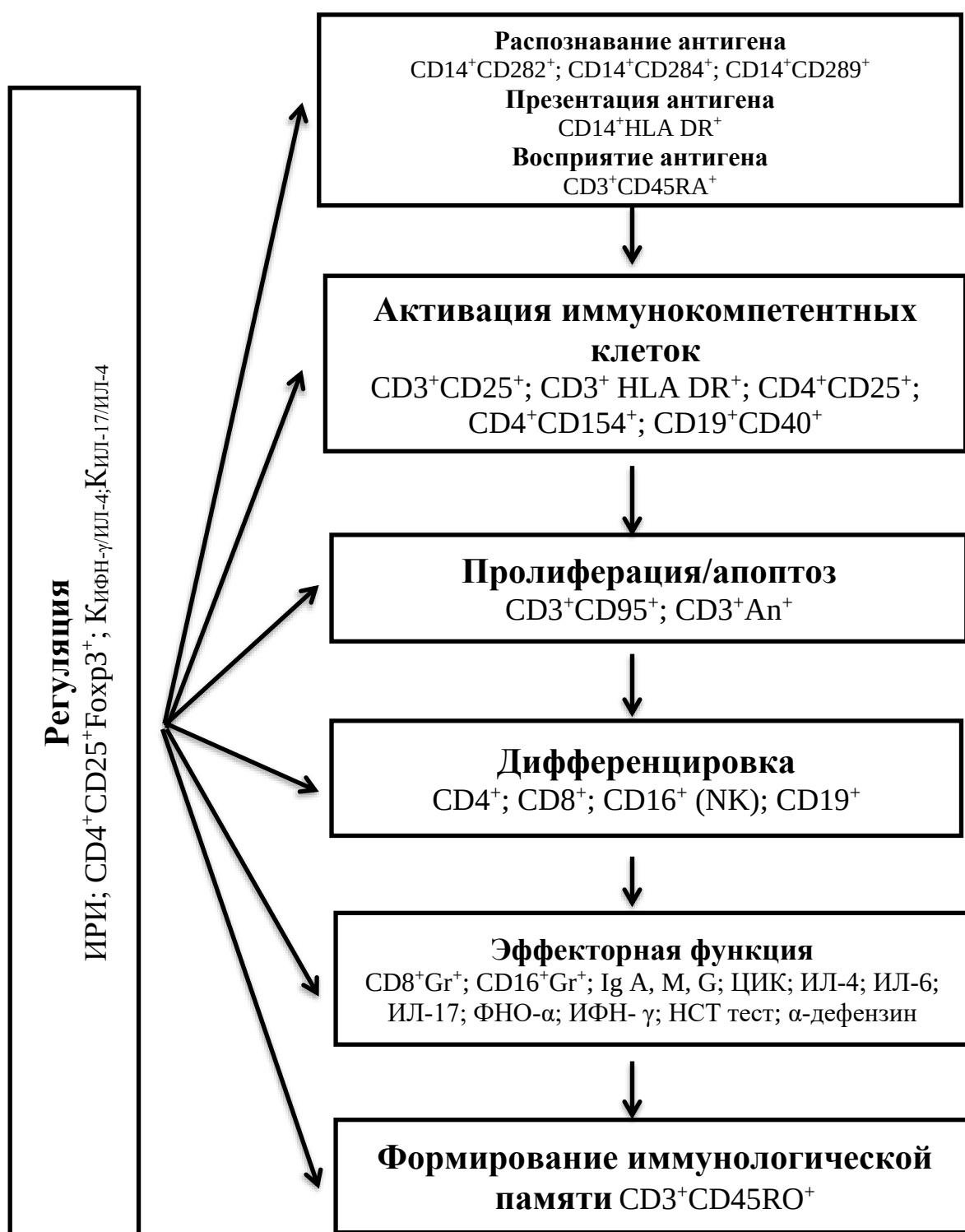


Рисунок 2.2.1 - Этапы формирования иммунного ответа

Специальное исследование гемостаза проводили с помощью теста тромбодинамики на аппарате «Регистратор тромбодинамики Т-2» с применением реактивов и контрольной плазмы фирмы ООО «Гемакор» г.Москва. Для получения плазмы из кубитальной вены кровь самотеком забирали в пробирку, содержащую 3,2% цитрат натрия. Далее ее центрифугировали 15 минут при 1600

g, затем отбирали $2/3$ полученной плазмы в пробирку эппендорф и центрифугировали при $10000g$ 5 минут [55]. Принцип метода основан на оценке пространственно-временной динамики свертывания крови, которая инициируется тромбопластином, нанесенным на вставку активатор. Образец плазмы при этом не перемешивается. После центрифугирования плазма помещается в каналы прозрачной измерительной кюветы, находящейся в оптической камере в водяном термостате. Затем вносится лиофильно высушенный раствор белка, являющийся ингибитором контактной активации свертывания крови, и инкубируется при температуре 37°C 3 минуты. После чего вносится лиофильно высушенный раствор соли кальция. Далее вносится вставка-активатор и выполняется исследование в течение 30 минут. После завершения исследования производится автоматический расчёт показателей. На рисунке 2.2.2 представлен принцип метода работы регистратора [69].

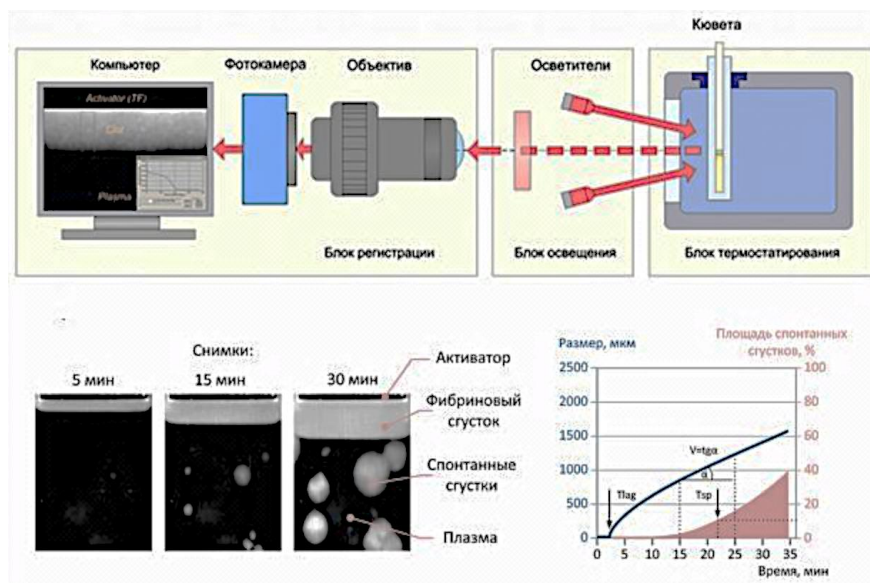


Рисунок 2.2.2 - Принцип метода работы регистратора

Диагностические параметры тромбодинамики, учитываемые в работе:

Основные

Tlag, мин. Лаг-тайм – время задержки начала роста сгустка, от момента контакта плазмы с вставкой активатором. Характеризует инициацию формирования сгустка. Отражает состояние факторов внешнего пути свертывания крови. В норме 0,6-1,5 мин.

V, мкм/мин. Скорость роста сгустка. Средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15-25 минут после роста сгустка. Отражает распространение свертывания. Чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания, к концентрации факторов V, VIII, IX, X, XI, тромбина и микровезикул в плазме крови [125]. В норме 20,0-29,0 мкм/мин.

Дополнительные

Vi, мкм/мин. Начальная скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 2-6 минут начала роста сгустка. Отражает инициацию свертывания сгустка и состояние внешнего и внутреннего пути [125]. В норме 38,0-56,0 мкм/мин.

Cs, мкм. Размер фибринового сгустка после контактирования плазмы с активатором, рассчитанный на 30 минуте, отражает плазменное звено свертывания крови. В норме 800-1200 мкм.

D, усл. ед. Плотность сгустка. Характеризирует структуру сгустка, зависит от концентрации фибриногена. В норме 15000-32000 усл.ед [69].

Оценку общего анализа крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе CELL- DYN Rubi (ABBOT, США).

Биохимические показатели крови, включающие в себя глюкозу крови, амилазу, АЛТ, АСТ, общий билирубин (ООО «НПФ Абрис+», Россия), общий белок (ЗАО «Эколаб», Россия), креатинин, мочевины (Thermo fisher Scientific, США) оценивали на анализаторе Konelab Prime 60i, США.

Компоненты гемостазиограммы: международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время (ПВ), фибриноген (ФГ) «Ренампластин», НПО Ренам, Россия, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) «АЧТВ-тест», НПО Ренам, Россия), тромбиновое время (ТВ) и D-димер «Thrombin Time», «Хелена Лэбораторис», Великобритания оценивали на автоматическом анализаторе Benk Thrombolizer XRM, Германия. АТ III «Инструментэйшн Лаборатори С.П.А.», Италия определяли на автоматическом оптическом коагулометре ACL ELIT PRO, США. РФМК определяли полуколичественной методикой «РФМК-тест», ООО фирма «Технология стандарт», Россия [125].

Липидный профиль оценивали с помощью анализатора Konelab Prime 60i, США и реагентов «Холестерин общий», «Холестерин ЛПНП», «Холестерин ЛПВП», «Набор реагентов для определения триглицеридов GPO-PAP», производство НПФ Абрис плюс, Россия. Концентрацию холестерина ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС-ЛПНП} = \text{Общий ХС} - (\text{ХС-ЛПВП} + \text{ХС-ЛПОНП})$. Расчет индекса атеросгенности осуществляли следующим способом $\text{ИА} = (\text{ОХС-ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$.

Электрокардиограмму регистрировали в 12-ти стандартных отведениях с помощью кардиографа «Монитор 12Т», производство Монитор (Россия).
Дополнительные инструментальные методы диагностики.

Эхокардиоскопию (ЭХОКС) проводили на аппарате «Philips HD 11», Голландия. Исследование проводили в стандартных парастернальной и апикальной проекциях. Оценивали объемы полостей (левого и правого желудочков, левого и правого предсердий), гипертрофию миокарда по толщине межжелудочковой перегородки и задней стенке левого желудочка, сократительную способность миокарда и зоны гипо-акинеза, внутрисердечную гемодинамику. Фракцию выброса определяли по методу Симпсона и Тейхольца.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с помощью носимого регистрирующего монитора ЭКГ «МЭКГ-НС-02м» производство ООО «ДМС Передовые Технологии», Россия. По результатам мониторирования оценивали нарушение ритма сердца и проводимости, динамику сегмента ST.

Нагрузочный ЭКГ тест проводили с помощью тредмила Full vision drive TMX 425, США по модифицированному протоколу Брюса, заключающемся в постепенном повышении нагрузки. Достижение субмаксимальной ЧСС рассчитывали по формуле: $220 - \text{возраст}$. При указанном варианте подсчета субмаксимальной ЧСС является 75% от максимально допустимой для пациента данного возраста. Пробу считали положительной при стабильной динамике сегмента ST (косонисходящая, горизонтальная, медленная косовосходящая депрессия и элевация сегмента). Сомнительной проба была при обнаружении изолированной инверсии зубца Т, неустойчивая, не нарастающая депрессия сегмента ST без ангинозного приступа, резкое падение АД, с развитием ангинозного приступа. Отрицательной проба считалась при достижении

субмаксимальной ЧСС и отсутствии динамики ЭКГ и АД, а так же отсутствии кардиальных жалоб. Оценивали также толерантность к физической нагрузке по формуле $1 \text{ METs} = 3,5 \text{ мл O}_2 / \text{мин/кг}$ веса тела, и выражали в METs - метаболический эквивалент. До 3,9 METs-низкая, 4,0-6,9 METs-средняя, более 7,0 METs-высокая, более 8,0 METs-очень низкая [2].

Оценку качества жизни проводили с помощью краткого опросника ВОЗ WHOQOL-Bref [122, 427]. Инструкция и опросник, переведенный на русский язык, предоставлены по соглашению с исследователями ВОЗ. Данный опросник рекомендован к использованию при проведении клинических испытаний и в практическом здравоохранении. Его валидность, надежность и чувствительность подтверждена не только во многих странах мира, но и в России [460].

Опросник включает раздел «Общее качество жизни», оценивается от 1 до 10 баллов. Далее выделено 4 сферы. **Сфера 1** - физическая, которая включает в себя необходимость ежедневного приема препаратов, энергичность и усталость, мобильность, наличие боли и дискомфорта, сон и отдых, работоспособность.

Сфера 2 - психологическая, оценивающая удовлетворенность внешним видом, наличие позитивного настроения, удовлетворенность в духовных, религиозных и личностных потребностях, удовлетворенность способностью к обучению, памяти и концентрации внимания.

Сфера 3 - социальная, оценивающая личные, сексуальные и социальные взаимоотношения. **Сфера 4** - окружающая среда -

удовлетворенность материальным состоянием, независимость, доступность и качество оказываемой медицинской и социальной помощи, доступность общественного транспорта, наличие финансовых возможностей для досуга и отдыха, домашняя обстановка. Количество баллов за каждую оцениваемую сферу в пределах 0-100. Чем выше балл, тем выше качество жизни. Как и в оценке качества жизни, для контроля приверженности к терапии важное значение имеет опросник по которому ее оценивают. Одним из таких инструментов является опросник Мориски-Грина. Преимуществами данного теста являются краткость, быстрота выполнения, универсальность и простота трактовки данных [122]. Кроме того, он используется для валидации новых анкет и разработки опросников и шкал [32, 49, 50, 331]. За каждый положительный ответ присваивается 1 балл. Максимальное количество баллов - 4, чем выше балл, тем выше приверженность к

лечению. У пациентов с сопутствующим сахарным диабетом проводили оценку приверженности терапии, рекомендованной кардиологом и эндокринологом отдельно. После проведения перечисленных исследований выполняли оперативное вмешательство. Кратность и количество выполненных исследований на каждом этапе в изучаемых группах представлено в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1 - Кратность и количество выполненных исследований в различных группах

Этапы исследования	Визиты	Группы, n	Иммунный статус	Маркер повреждения эндотелия (ЭТ-1)	Антитела к окисленным ЛПНП	Тромбоциты	Качество жизни и Приверженность к терапии
I ЭТАП	1	Группа ИБС, 320	300	154	160	300	320
II ЭТАП	2	АКШ с ПС, 64	20	-	-	-	-
	3		25	-	-	-	-
	4		28	30	36	-	50
	2	АКШ без ПС, 87	30	-	-	-	-
	3		25	-	-	-	-
	4		32	40	50	-	95
	2	СКА с ПС, 47	25	-	-	-	-
	3		20	-	-	-	-
	4		27	30	31	-	45
	2	СКА без ПС, 122	25	-	-	-	-
	3		20	-	-	-	-
	4		33	54	56	-	113
III ЭТАП	5	АКШ с ПС, 64	35	30	30	30	64
	6		30	32	32	32	64
	5	АКШ без ПС, 87	50	30	30	50	86
	6		40	32	25	45	86
	5	СКА с ПС, 47	30	32	32	30	47
	6		40	31	38	31	47
	5	СКА без ПС, 122	51	28	28	50	120
	6		30	38	38	45	120

Примечание: Визиты - 1-й - исходно, до операции; 2-й - 4-5 сутки;

3-й - 10-12 сутки; 4-й - 1 месяц; 5-й - 6 месяцев; 6-й - 1 год после реваскуляризации миокарда

Стентирование коронарных артерий выполняли через трансрадиальный или трансфеморальный доступ под местной анестезией. В зависимости от диаметра коронарного сосуда с помощью коронарного проводника имплантировали коронарный стент (стенты II поколения с лекарственным покрытием из группы лимус: эверолимус, биолимус, новолимус). Затем проверяли раскрытие стента. Удаляли проводник. Накладывали асептическую повязку на место пункции. Аортокоронарное шунтирование выполнялось на работающем сердце, с наложением в 95% секвенциальных или композитных артериальных шунтов.

2.3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

В таблице 2.3.1 представлены основные клинико-анамнестические характеристики пациентов общей группы ИБС и групп АКШ и СКА. Пациенты всех исследуемых групп были сопоставимы по возрасту. По гендерному признаку контрольная и общая группа ИБС, а так же группы АКШ и СКА не отличались по присутствию в исследовании лиц мужского и женского пола. Однако большее количество мужчин и меньшее количество женщин по сравнению с контролем отмечалось в группах АКШ и СКА. Употребление табака в группе ИБС составило 44,6 % случаев. В группах АКШ и СКА данное значение было сопоставимым. Средняя продолжительность стажа курения 30 лет. Длительность ИБС в общей группе составила 7,2 года, и была сопоставима в исследуемых группах. По соотношению стенокардии напряжения разных функциональных классов отмечено превалирование II-III ФК, меньшее число пациентов имели IV ФК. Стоит так же отметить, анамнестическую характеристику ИБС в общей группе. Типичные боли за грудиной, с иррадиацией в левую руку и нижнюю челюсть присутствовали у 150 пациентов (46,9%), одышка как эквивалент стенокардии присутствовала у 140 пациентов (43,8%), атипичные боли имели 30 пациентов (9,3%). Средние значения индекса массы тела (ИМТ) были сопоставимы с контролем во всех группах ИБС, и не отличались между собой. В большинстве случаев выявляли I степень ожирения, которая превалировала в группе АКШ. Сахарный диабет не превышал 26% случаев во всех исследуемых группах. По наличию коморбидной патологии: язвенная болезнь желудка, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), нарушение ритма сердца (НРС) различий не выявлено при сравнении групп между собой, за исключением наличия постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), который чаще встречался в группе АКШ. Также не выявлено существенных различий при сравнении стадий и функционального класса ХСН, с превалированием во всех группах ФК I, и ФК II. При оценке поражения других артериальных бассейнов, выявлено преобладание

атеросклероза БЦА в группе АКШ, в то время как наличие атеросклероза нижних конечностей существенно не отличалось.

Таблица 2.3.1 - Клиническая характеристика групп

Переменная	ИБС, n=320	АКШ, n=151	СКА, n=169	Контроль, n=35	р
Средний возраст, годы	62,9±0,5	61,6±0,7	64,1±0,8	59,6±1,5	1-0,27 2-0,34
Мужской пол	247 (77,1%)	123 (81,4%)	124 (82,1%)	20 (57,1%)	1-0,16 2-0,11 3-0,004 4-0,05
Женский пол	73 (22,9%)	28 (18,6%)	45 (17,9%)	15 (42,9%)	1-0,16 2-0,11 3-0,0044 4-0,05
Курение	143 (44,6%)	66 (43,7%)	77 (45,5%)	-	2-0,82
Курение, лет	30,6±1,06	29,03±1,4	30,91±1,5	-	2-0,37
Длительность ИБС	7,12±0,6	7,9±1,1	6,3±0,5	-	2-0,15
Стенокардия II-III ФК	201 (62,8%)	102 (67,6%)	99 (58,5%)	-	2-0,12
Стенокардия IV ФК	119 (37,2%)	49 (32,4%)	70 (41,5%)	-	2-0,12
ИМТ	28,9±0,24	29,01±0,3	28,9±0,3	27,3±0,8	1-0,07 2-0,82
Ожирение 1 степени	76 (23,7%)	45 (29,8%)	31 (18,3%)	-	2-0,016
Ожирение 2 степени	33 (10,3%)	13 (8,6%)	20 (11,8%)	-	2-0,44
Сахарный диабет	83 (25,9%)	39 (25,8%)	44 (26%)	-	2-0,93
ЯБЖ, ДПК	19 (5,9%)	10 (6,6%)	9 (5,3%)	-	2-0,8
ХОБЛ	50 (15,6%)	24 (15,8%)	26 (15,3%)	-	2-0,98
ОНМК	22 (6,8%)	13 (8,6%)	9 (5,3%)	-	2-0,35
ПИКС	175 (54,6%)	98 (64,9%)	77 (45,5%)	-	2-0,0008
НРС	88 (27,5%)	38 (25,1%)	50 (29,5%)	-	2-0,45
ХСН I стадии	108 (33,7%)	55 (36,4%)	53 (31,3%)	-	2-0,40
ХСН IIА стадии	181 (56,5%)	78 (51,6%)	103 (60,9%)	-	2-0,12
ХСН IIБ стадии	12 (3,75%)	5 (3,3%)	7 (4,1%)	-	2-0,92
Атеросклероз БЦА	122 (38,1%)	73(48,3%)	49 (28,9%)	-	2-0,0006
Атеросклероз АНК	61 (19,1%)	35 (23,7%)	26 (15,3%)	-	2-0,076

Примечание: 1 - значение р полученное при сравнении ИБС и контрольной групп. 2 значение р полученное при сравнении АКШ и СКА между собой. 3 - значение р полученное при сравнении АКШ и контрольной групп. 4 - значение р полученное при сравнении СКА и контрольной групп. Уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$.

При проведении коронароангиографического исследования, с целью уточнения анатомии поражения коронарного русла, у всех пациентов группы ИБС был верифицирован гемодинамически значимый коронарный атеросклероз. Количество пораженных артерий представлено на рисунке 2.3.1. У пациентов с

ИБС наиболее вовлеченными в атеросклероз оказались ПМЖА, ПКА и ОВ. В меньшей степени были вовлечены ДВ, ВТК, ЗМЖВ и ствол ЛКА.

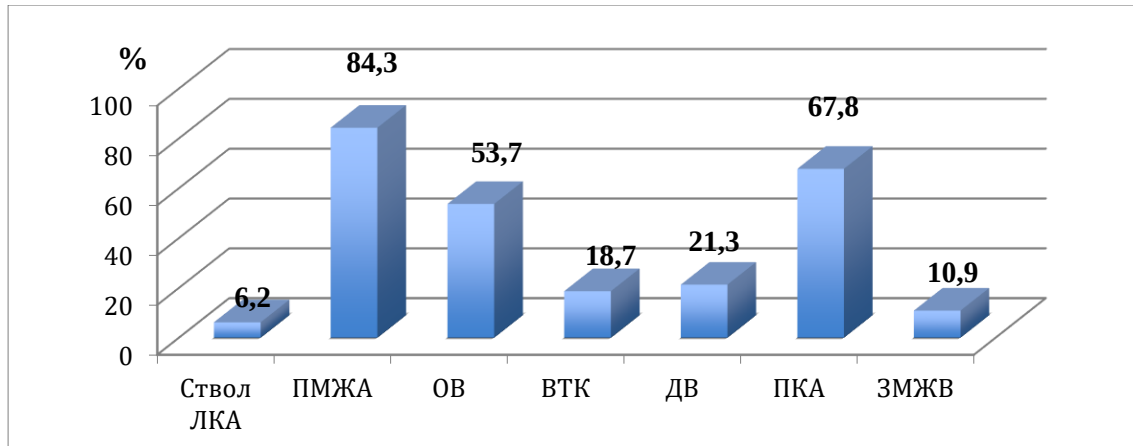


Рисунок 2.3.1 - Распределение долей в % по локализации поражения артерий коронарного русла в группе ИБС

При сопоставлении процентного соотношения поражения коронарных артерий в обеих группах АКШ и СКА (Рисунок 2.3.2) выявлено большее поражение ствола ЛКА, ПМЖА, ОВ, ДВ в первой группе ($p < 0,05$).

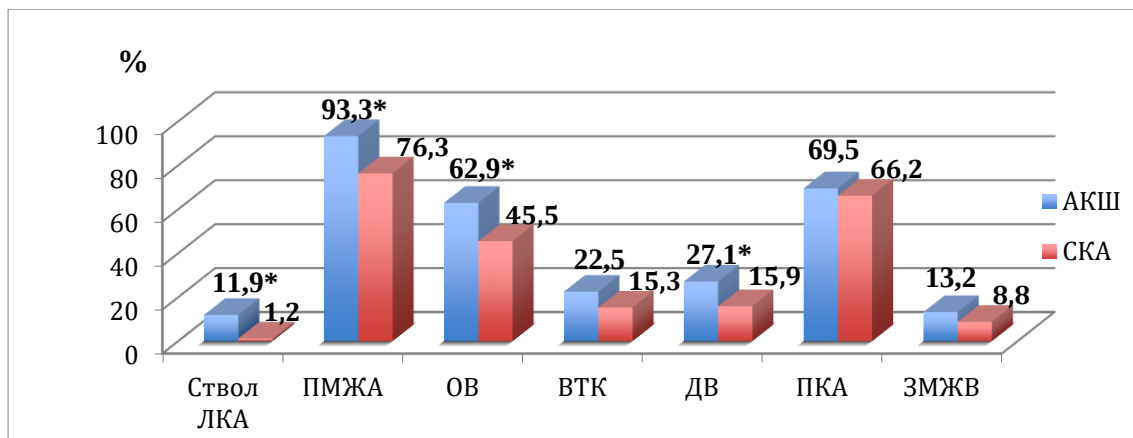


Рисунок 2.3.2 - Распределение долей в % по локализации поражения артерий коронарного русла у пациентов в группах АКШ и СКА. Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. * различия статистически значимы.

Количественное соотношение поражения коронарного русла в группе ИБС (Рисунок 2.3.3) демонстрирует превалирование мультифокального и трехсосудистого поражения коронарного русла, следующее за ними двухсосудистое поражение и в меньшей степени вовлеченной в атеросклероз оказалась одна коронарная артерия.

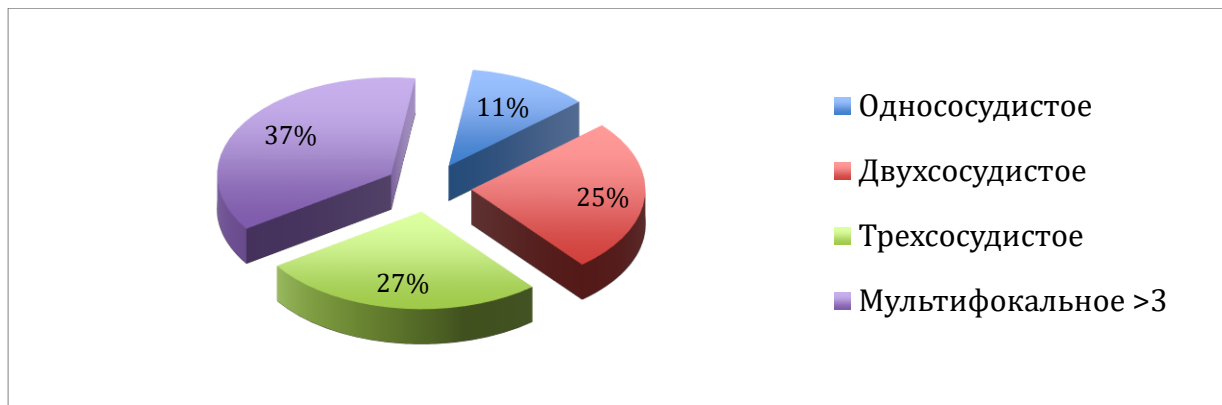


Рисунок 2.3.3 - Количество артерий с гемодинамически значимым стенозом в группе ИБС

В то же время в группе АКШ доминировало мультифокальное поражение коронарного русла, в группе СКА однососудистый и двухсосудистый тип поражения коронарных артерий, значение трехсосудистого поражения было сопоставимо между группами (Рисунок 2.3.4).

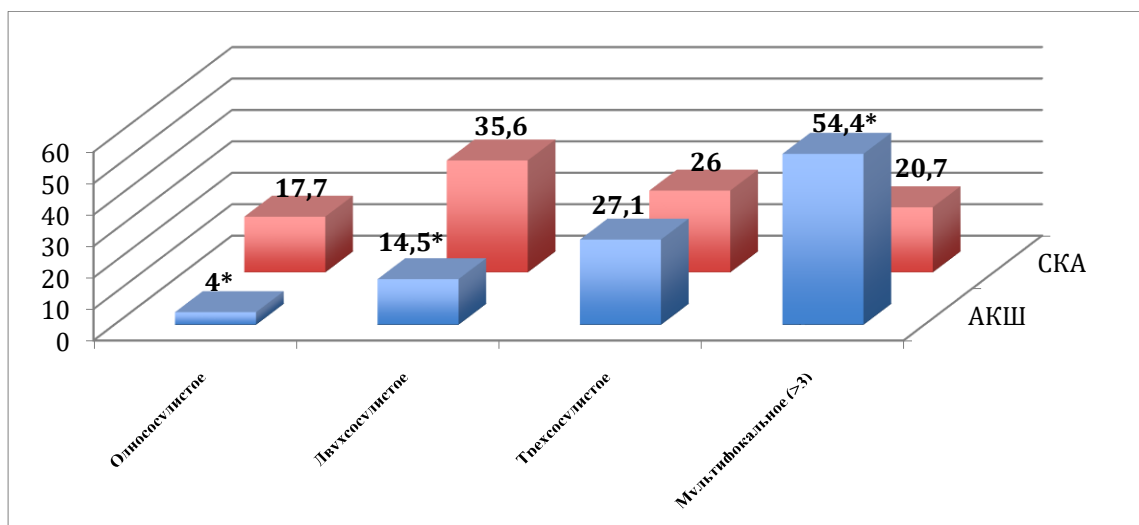


Рисунок 2.3.4 - Количество артерий с гемодинамически значимым стенозом в сравниваемых группах. Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. * различие статистически значимо.

С целью оценки сократительной способности миокарда, гипертрофии левого желудочка, а так же изменений геометрии сердца вследствие ИБС, проведена эхокардиоскопия. У пациентов групп ИБС, АКШ и СКА были выявлены большие значения размеров левого предсердия, конечно-систолического и конечно-диастолического, чем в группе контроля, однако данные значения были в допустимом диапазоне. Не менее важным показателем в

оценке структуры миокарда, является толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, которая в группах ИБС и АКШ, была достоверно выше, чем в контрольной и группе СКА. Фракция выброса (ФВ), фракция укорочения (ФУ) во всех группах ИБС, были незначительно ниже, чем в контрольной группе, но не отличались от допустимых пределов. Ударный объем (УО), размер правого желудочка в исследуемых группах был сопоставим с контрольными значениями. Наличие зон гипокинеза выявлено в 47,5% случаев в группе ИБС, и данный показатель был выше в группе АКШ по сравнению с группой СКА (Таблица 2.3.2).

Таблица 2.3.2 - Сравнительная характеристика показателей эхокардиоскопии у пациентов с ИБС

Показатель	ИБС, (n=320)	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	Контроль, (n=35)	p
Левое предсердие, мм (19-40)	39,4±0,3	39,5±0,3	39,3±0,3	37,0±0,3	1-0,02 2-0,005 3-0,01 4-0,86
КДР, мм (до 57)	49,6±0,3	49,8±0,3	49,5±0,4	46,5±0,3	1-0,0007 2-0,002 3-0,005 4-0,85
КСР, мм (до 37)	34,4±0,4	35,4±0,6	33,4±0,3	29,7±0,2	1-0,0001 2-0,003 3-0,007 4-0,07
МЖП, мм (6-11)	12,5±0,4	13,3±0,4	11,7±0,4	10,29±0,9	1-0,0001 2-0,005 3-0,5 4-0,1
ЗСЛЖ, мм (6-11)	11,89±0,08	11,3±0,1	11,1±0,1	10,57±0,1	1-0,0001 2-0,01 3-0,1 4-0,26
ФВ,% (55-80)	58,9±0,32	58,5±0,4	59,3±0,4	66,7±0,4	1-0,0001 2-0,0002 3-0,0002 4-0,37
ФУ,% (от 29)	32,87±0,23	32,7±0,3	33,1±0,3	35,0±0,2	1-0,004 2-0,009 3-0,03 4-0,76

Окончание таблицы 2.3.2

УО, мл (до 100)	68,25±0,7	67,5±0,9	68,9±1,1	65,86±0,93	1-0,3 2-0,76 3-0,41 4-0,57
Зоны гипокинеза (отсутствуют)	152 (47,5%)	87 (57,6%)	65 (38,4%)	-	4-0,0009
ПЖ, мм (до 35)	26,31±0,2	26,01±0,3	26,6±0,4	25,29±0,3	1-0,06 2-0,09 3-0,08 4-0,1

Примечание (таблицы 2.3.2-2.3.4): уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение между группой ИБС и контролем; 2-сравнение между группой АКШ и контролем; 3-сравнение между группой СКА и контролем; 4 сравнение между группами АКШ и СКА. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Таким образом, у пациентов с ИБС выявлены структурно-функциональные изменения миокарда, локализация и степень поражения коронарных артерий в группе АКШ характеризовалась большей тяжестью, по сравнению с группой СКА.

При биохимическом исследовании, по всем представленным показателям в таблице 2.3.3, значимых отличий не выявлено.

Таблица 2.3.3 - Биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с ИБС

Показатель	ИБС, (n=320)	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	Контроль, (n=35)	p
Общий билирубин, мкмоль/л	11,46±0,44	11,29±0,49	11,86±0,89	12,5±0,4	1-0,17 2-0,79 3-0,3 4-0,5
Амилаза, ЕД/л	50,7±2,1	51,5±2,2	48,4±5,5	39,75±1,5	1-0,1 2-0,72 3-0,2 4-0,07
АСТ, ЕД	25,07±0,9	24,9±1,1	25,2±1,6	26,75±0,43	1-0,44 2-0,99 3-0,72 4-0,8
Общий белок, г/л	65,8±0,79	68,8±0,8	68,7±1,8	63,5±0,48	1-0,07 2-0,99 3-0,08 4-0,3

Окончание таблицы 2.3.3

АЛТ, ЕД	26,1±1,19	27,2±1,6	24,1±1,6	24,75±0,86	1-0,61 2-0,37 3-0,67 4-0,96
Калий, ммоль/л	4,28±0,06	4,16±0,05	4,57±0,1	4,42±0,1	1-0,2 2-0,2 3-0,06 4-0,55
Натрий, ммоль/л	141,03±1,31	140,5±1,7	140,5±0,6	144,5±0,59	1-0,06 2-0,72 3-0,4 4-0,37
Глюкоза крови, ммоль/л	5,86±0,22	6,1±0,4	5,56±0,11	4,8±0,03	1-0,08 2-0,33 3-0,09 4-0,46
Креатинин, мкмоль/л	90,45±1,6	91,1±2,5	89,7±2,0	93,75±0,97	1-0,46 2-0,88 3-0,85 4-0,67
Мочевина, ммоль/л	6,75±0,42	6,2±0,2	7,59±1,1	5,25±0,04	1-0,1 2-0,22 3-0,52 4-0,06

Характеризуя показатели общего анализа крови в сравниваемых группах, выявлено наибольшее значение тромбоцитов и повышение СОЭ у пациентов всех групп с ИБС, по сравнению с контролем (Таблица 2.3.4).

Таблица 2.3.4 - Показатели общеклинического анализа крови у пациентов с ИБС

Показатель	ИБС, n=320	АКШ, n=151	СКА, n=169	Контроль, n=35	p
Гемоглобин, г/л	134,6±1,08	133,8±1,8	135,5±1,1	136,7±0,85	1-0,84 2-0,99 3-0,9 4-0,7
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,45±0,66	5,2±0,68	5,6±1,22	4,42±0,08	1-0,6 2-0,91 3-0,82 4-0,94
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	252,5±4,22	258,9±6,3	247,5±5,6	185,0±0,68	1-0,00001 2-0,002 3-0,002 4-0,3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,4±0,13	7,4±0,13	7,4±0,13	6,72±0,14	1-0,08 2-0,39 3-0,12 4-0,52
Лимфоциты, %	28,18±0,57	28,2±0,7	28,1±0,8	25,75±0,83	1-0,12 2-0,29 3-0,34 4-0,98

Окончание таблицы 2.3.4

Моноциты, %	8,57±0,16	8,43±0,2	8,68±0,2	9,25±0,15	1-0,07 2-0,2 3-0,2 4-0,68
Нейтрофилы, %	62,14±0,67	62,1±0,86	62,1±0,99	64,0±0,89	1-0,3 2-0,62 3-0,59 4-0,99
Эозинофилы, %	1,17±0,11	1,62±0,17	1,79±0,11	1,25±0,08	1-0,4 2-0,3 3-0,15 4-0,1
СОЭ, мм/ч	15,21±0,88	21,24±1,4	19,38±1,05	8,0±0,25	1-0,0001 2-0,0002 3-0,0003 4-0,5

Наиболее частым и ключевым признаком наличия атеросклероза у пациентов с ИБС является дислипидемия, проявляющаяся дисбалансом в содержании отдельных фракций липопротеинов. Состояние липидного обмена отражает липидограмма, которая выполняется для оценки факторов риска ИБС, а так же с целью коррекции дислипидемии с уже имеющейся ИБС. Пациенты с атеросклерозом и наличием ИБС, как его клинического проявления, относятся к группе очень высокого риска. Целевыми показателями, которые должны быть под контролем для снижения прогрессирования ИБС, является холестерин ЛПНП (ХС-ЛПНП), менее 1,8 ммоль/л, а также холестерин ЛПВП (более 1,2 ммоль/л), ТГ (менее 1,7 ммоль/л), общий холестерин менее 4 ммоль/л [21]. Анализируя липидный профиль исследуемых групп, выявлено, что как в общей группе ИБС, так и в группах АКШ и СКА, целевые значения достигнуты лишь в содержании ЛПВП и ТГ. При сравнении АКШ и СКА значимых отличий не выявлено (Таблица 2.3.5).

Таблица 2.3.5 - Показатели липидного обмена у пациентов с ИБС

Показатель (целевой уровень)	ИБС, (n=320)	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
ОХ, ммоль/л (менее 4,0)	4,77±0,3	4,3±0,1	5,2±0,6	0,28
ЛПВП, ммоль/л (более 1,2)	1,24±0,03	1,2±0,02	1,3±0,04	0,06
ЛПНП, ммоль/л (менее 1,8)	2,65±0,13	2,5±0,15	2,8±0,22	0,3

Окончание таблицы 2.3.5

Триглицериды, ммоль/л (менее 1,7)	1,58±0,11	1,59±0,1	1,53±0,1	0,94
Индекс атерогенности	2,57±0,06	2,4±0,07	2,7±0,1	0,09

Примечание: значение p полученное при сравнении АКШ и СКА. Уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. * различие статистически достоверно. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Липидный профиль отражает отсутствие достижения целевых значений по рекомендованным показателям липидного обмена у пациентов с ИБС высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

2.4. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

Все пациенты в исследовании принимали терапию в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами лечения стабильной ИБС [22]. Спектр медикаментозных препаратов отражен в таблице 2.4.1, из которой видно, что наиболее часто (70% и более) принимаемыми препаратами были бета-адреноблокаторы, антиагреганты и статины. При характеристике терапии в зависимости от перераспределения пациентов по подгруппам установлено, что в группе АКШ чаще назначались бета-адреноблокаторы, антагонисты медленных кальциевых каналов, антиагреганты и нитраты, тогда как в группе СКА большее число пациентов бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ. Стоит отметить, что в данной группе прием антиагрегантов составил 56,2%.

Такой спектр медикаментозной терапии ИБС в группе АКШ связан с большей тяжестью течения ИБС, чем в группе СКА. Однако, согласно стандартам лечения, частота назначения статинов, бета-адреноблокаторов (при отсутствии противопоказаний), антиагрегантов, ингибиторов АПФ/антагонистов к рецепторам АТII должна достигать 100 %.

Таблица 2.4.1 - Лекарственная терапия ИБС

Группа препаратов	ИБС, чел (%) (n=320)	АКШ, чел (%) (n=151)	СКА, чел (%) (n=169)	p
Ингибиторы АПФ (эналаприл, периндоприл, лизиноприл, рамиприл), чел (%)	157 (49%)	75 (49,%)	82 (48,5%)	0,93
Антагонисты рецепторов к АТ II (валсартан, лозартан, телмисартан кандесартан)	85 (26,5%)	20 (13,2%)	65 (38,4%)	0,0001
Бета-адреноблокаторы (бисопролол, небивалол, метопролола тартрат и сукцинат, карведилол)	225 (70,3%)	127 (84,1%)	98 (57,9%)	0,0001
Блокаторы if каналов (ивабрадин)	10 (3,1%)	7 (4,6%)	3 (1,7%)	0,94
Антагонисты медленных кальциевых каналов (амлодипин, леркандипин)	127 (39,6%)	76 (50,3%)	51 (30,1%)	0,0004
Антагонисты рецепторов альдостерона (спиронолактон, эплеренон)	74 (23,1%)	36 (23,8%)	38 (22,4%)	0,87
Тиазидные и петлевые диуретики (гидрохлоритиазид, торасемид)	38 (11,8%)	16 (10,5%)	22 (13,0%)	0,85
Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор)	233 (72,8%)	138 (91,3%)	95 (56,2%)	0,0001
Антикоагулянты пероральные (варфарин, ривароксабан, апиксабан, дабигатрана этексилат)	22 (6,8%)	9 (5,9%)	13 (7,6%)	0,81
Статины (симвастатин, аторвастатин, розувастатин)	300 (93,7%)	140 (92,7%)	160 (94,6%)	0,62
Нитраты и нитратоподобные (никорандил, изосорбида моонитрат, изосорбида динитрат)	126 (39,3%)	80 (52,9%)	46 (27,2%)	0,0001
Антиаритмические препараты (амиодарон, сотагексал)	15 (4,6%)	10 (6,6%)	5 (2,9%)	0,87
Гипогликемические препараты (гликлазид, вилдаглиптин, дапаглифлозин, метформин)	83 (25,9%)	39 (25,8%)	44 (26,1%)	0,97

Примечание: значение p полученное при сравнении групп АКШ и СКА; уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$.

Таким образом, анализируя фармакологический анамнез, выявлено отсутствие оптимальной медикаментозной терапии во всех исследуемых группах.

2.5. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

При обработке первичных материалов исследования использовали программы Statistica 12 (Stat Soft, США) и MedCalc 19.3.0 (MedCalc Software bv, США).

Расчет оптимального объема выборки проводили по формуле для сравнения количественных показателей в двух разновеликих независимых группах [75]. При этом задавали мощность критерия (способность критерия обнаружить статистически значимые различия, 70-80%), в пилотном исследовании оценивали вариабельность наблюдений по дисперсии признака в двух группах, уровень значимости альфа или $p=0,001$ и наименьший клинически значимый эффект Δ или минимальные изменения, которые нельзя игнорировать.

Оценку распределения величин и отличие от нормального распределения анализировали по критерию Шапиро-Уилка (модуль частотного анализа Statistica 12). При расчете вариационной статистики использовали модуль описательной статистики Statistica 12 с расчетом средней величины (M), ее ошибки (m), медианы (Me) и межквартильного диапазона [$Q_{25}; Q_{75}$] [75].

При сравнении средних величин независимых выборок критерием значимости различий было значение $p \leq 0,05$. Различие средних величин между двумя группами оценивали по критерию Манна-Уитни, в динамике наблюдения – с помощью критерия Вилкоксона (модуль Непараметрические критерии в программе Statistica 12). Различие средних величин между тремя и более группами оценивали по результатам дисперсионного анализа с применением непараметрического критерия Краскела-Уоллиса и попарного сравнения с учетом поправки на число сравниваемых групп (поправка по Бонферрони) (модуль Непараметрические критерии в программе Statistica 12) [75].

Тесноту связи различных количественных показателей при нормальном распределении определяли с помощью корреляционного анализа с применением коэффициента Пирсона (модуль корреляционного анализа) и при распределении

отличным от нормального или при номинальных переменных с помощью рангового коэффициента Спирмена (модуль Непараметрические критерии в программе Statistica 12).

Оценку различия долей качественных признаков между группами определяли по критерию Пирсона χ^2 с непараметрической поправкой Мантеля-Ханзеля (метод кросстабуляции в программе Statistica 12). Критерий Фишера использовали при малочисленности подгруппы по признаку (менее 20).

Для прогноза неблагоприятных событий после реваскуляризации использовали метод логистической регрессии (модуль логит-регрессии в модуле Нелинейной аппроксимации зависимости в программе Statistica 12) и ROC анализа (одноименный модуль в MedCalc 19.3.0). ROC-анализ применяли для определения разделительного уровня количественного показателя при выборе альтернативного заключения о риске неблагоприятного сердечно-сосудистого события. Диагностическую эффективность прогностических тестов оценивали с помощью анализа ROC – кривых и определения площади под ROC – кривой (AUC). Чем больше значение AUC, тем «лучше» способность диагностического теста распознавать высокий и низкий риск события.

Для исследования динамики выживаемости, свободной от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, пациентов наблюдали в течение двух лет после операции. Кумулятивная доля бессобытийной выживаемости (свободной от летального исхода и неблагоприятных повторных сердечно-сосудистых событий) рассчитывалась к началу последовательных временных интервалов и отражала вероятность того, что пациент переживет соответствующий интервал времени и повторное событие не разовьётся при условии, что к его началу он был жив и повторное событие не произошло. Анализ бессобытийной выживаемости пациентов проводили с использованием метода множительной оценки Каплана-Майера (для полных и неполных наблюдений). Построение кривых Каплана-Майера наглядно отражало параметры выживаемости в зависимости от группы пациентов и ряда учтенных факторов. Различия между подгруппами по выживаемости изучены по критерию log-rank теста. Множественное сравнение

динамики кумулятивной выживаемости пациентов сразу трех групп осуществлено по критерию Пирсона χ^2 [75].

Влияние предикторов и ряда лабораторно-иммунологических показателей на риск наступления события изучено с использованием регрессионного анализа Кокса. Определяли базальные функции риска для каждого предиктора при его одиночном влиянии на выживаемость пациентов. Далее путем использования метода пошагового анализа и многофакторного регрессионного анализа Кокса оценивали одновременное влияние комплекса наиболее значимых факторов на риск развития события.

При проведении регрессионного анализа Кокса по влиянию различных факторов на выживаемость учитывался стандартизированный коэффициент регрессии β (Beta), показывающий, во сколько раз повышается риск неблагоприятного события, если значение предиктора изменяется на условную единицу (зависит от дисперсии). Чем выше коэффициент регрессии β , тем сильнее влияние предиктора на риск события. Его положительное значение свидетельствует о прямой связи между наличием фактора или его выраженностью и риском сердечно-сосудистых событий, а отрицательное – об обратной связи. В регрессии Кокса значимость отличия коэффициента регрессии от нуля проверяется по статистике Вальда. Чем выше статистика Вальда, тем выше вероятность того, что коэффициент регрессии отличается от нуля, а предиктор вносит более значимый вклад в предсказательную способность модели. Отношение шансов или *exponent* оценивает кратность повышения или снижения риска при наличии определенного фактора. Если значение отношения шансов больше единицы, то данный предиктор будет являться фактором, связанным с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Если отношение шансов меньше единицы – то это будет ассоциировано с повышением выживаемости, свободной от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, то есть выступать защитным фактором относительно исхода [75].

Оценку сопряжения между летальным исходом пациентов после операции и различными факторами проводили с помощью таблиц сопряженности и критерия χ^2 с поправкой Мантеля-Ханзеля.

При наличии соотношения между вариацией качественных признаков говорят об их ассоциации, взаимосвязанности. Для определения тесноты сопряжения двух качественных признаков, каждый из которых состоит только из двух групп, применялся коэффициент контингенции (ассоциации).

Оценку чувствительности диагностических и прогностических методов проводили на основании расчета диагностической чувствительности и специфичности по стандартным методам доказательной медицины.

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА, ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ, СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В настоящий момент понятие ишемической болезни сердца определяется как динамический процесс формирования атеросклеротических бляшек и изменений коронарного кровотока, которые могут быть скорректированы с помощью образа жизни, оптимальной медикаментозной терапии, реваскуляризации миокарда с последующей стабилизацией заболевания (контролем симптомов) или его регрессией [265]. При атеросклерозе, происходит нарушение функции эндотелия, инициируемое различными факторами риска. В частности, указывается на роль эндотелий-зависимой вазоактивности с преобладанием спазма артериол [201]. Данные изменения происходят вследствие нарушения синтеза и деградации таких веществ, как NO, брадикинин, ЭТ-1, простациклин. Кроме того, ЭТ-1 активирует ряд других вазоконстрикторов, что приводит к активации лейкоцитов и тромбоцитов. Происходит увеличение экспрессии молекул сосудистой и межклеточной адгезии Р-селектинов, которые связывают Т-лимфоциты, тромбоциты и моноциты, облегчая проникновение ЛПНП в субэндотелиальное пространство и их модификацию. В итоге формирования иммунной реакции на повреждение образуется АСБ, приводящая к нарушению реологических свойств крови, лежащих в основе прогрессирования и дестабилизации ИБС, вызывающие развитие острого коронарного синдрома [70, 303]. Исходя из представлений о ведущей роли атеросклероза в патогенезе ИБС, несомненный интерес заслуживает изучение иммунных механизмов атерогенеза.

Состояние адаптивного иммунного ответа у пациентов с ИБС

Характеристика показателей Т-лимфоцитов группы пациентов с ИБС в сравнении с контролем выявила незначительное, но статистически значимое повышение относительного числа CD3⁺-лимфоцитов, увеличение как в относительных, так и в абсолютных значениях количества активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней активации (CD3⁺CD25⁺). Что же

касается маркера поздней активации (HLA DR⁺) CD3⁺T-лимфоцитов, его относительные и абсолютные значения существенно ниже аналогичных показателей контрольной группы. Обращает внимание сниженное содержание CD3⁺CD95⁺, определяющих готовность к апоптозу, и количество Т-лимфоцитов, содержащих аннексин. Отмечено повышенное содержание пула Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD45RO⁺, свидетельствующих о преобладании Т-лимфоцитов памяти. При этом относительное количество наивных клеток, экспрессирующих CD45RA⁺, было снижено (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Сравнительная характеристика количественных и функциональных показателей Т-лимфоцитов у пациентов с ИБС и контрольной группой

Показатель	Группа ИБС, (n=320)	Группа контроля, (n=35)	p
CD3 ⁺ , %	70,61±0,69 73,0 [67,0;76,0]	66,23±0,77 65,5 [65,0;68,0]	0,0003
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,39±0,05 1,27 [1,0;1,7]	1,14±0,05 1,2 [1,1;1,3]	0,07
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,94±0,35 2,5 [2,0;3,8]	1,84±0,15 1,95 [1,2;2,4]	0,01
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06±0,01 0,05 [0,04;0,07]	0,03±0,001 0,03 [0,02;0,04]	0,003
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	3,51±0,5 3,3 [2,2;3,8]	7,82±0,14 7,96 [7,45;8,2]	0,00004
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,07±0,01 0,05 [0,04;0,08]	0,13±0,001 0,13 [0,12;0,14]	0,0002
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	1,54±0,4 0,9 [0,2;2,2]	5,18±0,08 5,2 [4,9;5,4]	0,00008
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,01 0,02 [0,01;0,08]	0,07±0,001 0,07 [0,07;0,08]	0,01
CD3 ⁺ An ⁺ , %	2,41±0,5 1,5 [0,9;4,0]	6,04±0,11 6,0 [5,9;6,4]	0,0003
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,01 0,04 [0,01;0,07]	0,1±0,01 0,04 [0,01;0,07]	0,0004
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	33,8±2,07 35,0 [27,0;40,0]	21,41±0,46 20,9 [20,3;22,5]	0,00003
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л	0,68±0,05 0,6 [0,6;0,9]	0,57±0,06 0,5 [0,4;0,8]	0,17
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	21,2±2,9 18,0 [11,0;33,0]	30,21±0,43 30,5 [29,0;32,0]	0,02
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л	0,46±0,07 0,36 [0,2;0,7]	0,33±0,04 0,33 [0,2;0,4]	0,36

Примечание (таблицы 3.1-3.10): уровень достоверности принимался при значении p≤0,05. Данные представлены в виде M±m, Me [Q25;Q75].

Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов не выявил существенных отличий от контрольных значений, за исключением повышенного абсолютного содержания $CD3^+CD8^+$, обладающих цитотоксическим эффектом. Закономерным является и отсутствие изменения ИРИ. В то же время зарегистрировано повышение цитотоксического потенциала $CD8^+$ -лимфоцитов, которое выражалось в повышении количества Гранзим В-содержащих клеток ($CD8^+Gr^+$) практически в 2 раза. Необходимо отметить повышение пула циркулирующих $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации ($CD25^+$), а так же повышение абсолютных значений данного показателя. Обращает внимание снижение относительного и абсолютного числа $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ -лимфоцитов, обеспечивающих процессы иммуносупрессии. Увеличение $CD3^+CD154^+$ и абсолютное содержание $CD40L^+$ Т-лимфоцитов в группе ИБС было значительно выше по отношению к контролю (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов с ИБС в сопоставлении с контрольной группой

Показатель	Группа ИБС, (n=320)	Группа контроля, (n=35)	p
$CD3^+CD4^+$, %	43,43±0,8 45,0 [37,0;50,0]	40,82±0,33 41,0 [40,0;42,0]	0,088
$CD3^+CD4^+$, $10^9/л$	0,83±0,03 0,8[0,6;1,0]	0,76±0,04 0,75 [0,7;0,9]	0,56
$CD3^+CD8^+$, %	26,8±0,7 26,0 [21,0;32,0]	25,0±0,94 25,5 [22,0;28,0]	0,56
$CD3^+CD8^+$, $10^9/л$	0,51±0,02 0,46 [0,3;0,7]	0,48±0,01 0,45 [0,3;0,4]	0,04
$CD8^+Gr^+$, %	17,5±0,7 15,0 [11,0;23,5]	8,2±0,68 8,5 [6,0;10,0]	0,00001
$CD8^+Gr^+$, $10^9/л$	0,37±0,04 0,23 [0,15;0,4]	0,08±0,02 0,08 [0,05;0,1]	0,00001
ИРИ	1,83±0,08 1,7[1,13;2,36]	1,69±0,07 1,7 [1,5;1,8]	0,88
$CD4^+CD25^+$, %	2,43±0,22 2,2[1,9;3,0]	1,83±0,1 1,8 [1,5;2,1]	0,03
$CD4^+CD25^+$, $10^9/л$	0,05±0,001 0,04 [0,04;0,06]	0,025±0,001 0,03 [0,02;0,04]	0,02
$CD4^+CD25^+Foxp3^+$, %	1,83±0,21 1,78 [1,06;2,6]	3,11±0,4 2,6 [2,2;4,5]	0,009
$CD4^+CD25^+Foxp3^+$, $10^9/л$	0,03±0,001 0,03 [0,01;0,04]	0,10±0,001 0,1 [0,05;0,3]	0,009

Окончание таблицы 3.1

CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,81±0,1 0,7 [0,5;0,9]	0,41±0,01 0,4 [0,2;0,5]	0,0001
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,008±0,001 0,007 [0,004;0,009]	0,002± 0,001 0,002[0,001;0,003]	0,04

При характеристике гуморального звена адаптивного иммунного ответа необходимо отметить в группе пациентов с ИБС в сравнении с контролем увеличение относительного количества В-клеток, а также циркулирующих В-клеток, несущих корецептор межклеточного взаимодействия CD40⁺. Кроме того, выявлено повышение функциональной активности В-лимфоцитов, выражающееся в гипериммуноглобулинемии классов А, М и G. При сравнении с контролем отмечалось повышение содержания ЦИК (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов с ИБС и контрольной группы

Показатель	Группа ИБС, (n=320)	Группа контроля, (n=35)	p
CD19 ⁺ , %	11,95±0,52 11[8,0;15,0]	8,35±0,47 8,0 [7,0;9,0]	0,001
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,21±0,01 0,17 [0,1;0,24]	0,17±0,02 0,2 [0,1;0,2]	0,9
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	8,52±0,71 8,0[3,9;9,3]	6,58±0,11 6,7 [6,1;6,9]	0,02
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3±0,02 0,2 [0,08;0,4]	0,09±0,01 0,09 [0,06;0,2]	0,03
IgA г/л	2,29±0,04 2,24 [1,89;2,47]	1,63±0,08 1,68 [1,37;1,8]	0,0001
IgM г/л	1,35±0,1 1,27 [1,12;1,6]	1,19±0,02 1,16 [1,02;1,38]	0,04
IgG г/л	11,61±0,13 11,51 [10,8;12,33]	10,72±0,26 10,61 [9,9;11,1]	0,0006
ЦИК, у.е.	73,26±2,43 67,0 [52,0;88,0]	59,18±2,22 60,0 [59,0;65,0]	0,04

Таким образом, у пациентов с ИБС в сравнении с контролем выявлены изменения в показателях адаптивного иммунитета, которые схематично изображены на рисунке 3.1. Данные изменения состоят в увеличении количества Т-лимфоцитов памяти и уменьшении наивных Т-лимфоцитов, усилении ранней активации и экспрессии корецепторов межклеточного взаимодействия как на Т, так и на В-лимфоцитах. В тоже время отмечено снижение процессов поздней

активации и уменьшение активности процессов апоптоза. Также отмечается активация цитотоксического потенциала Т-эффекторов при дисрегуляторных процессах, обусловленных снижением содержания $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ -лимфоцитов. Гуморальное звено пациентов с ИБС отличается повышение относительного числа циркулирующих В-клеток, а также содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G, уровня ЦИК.

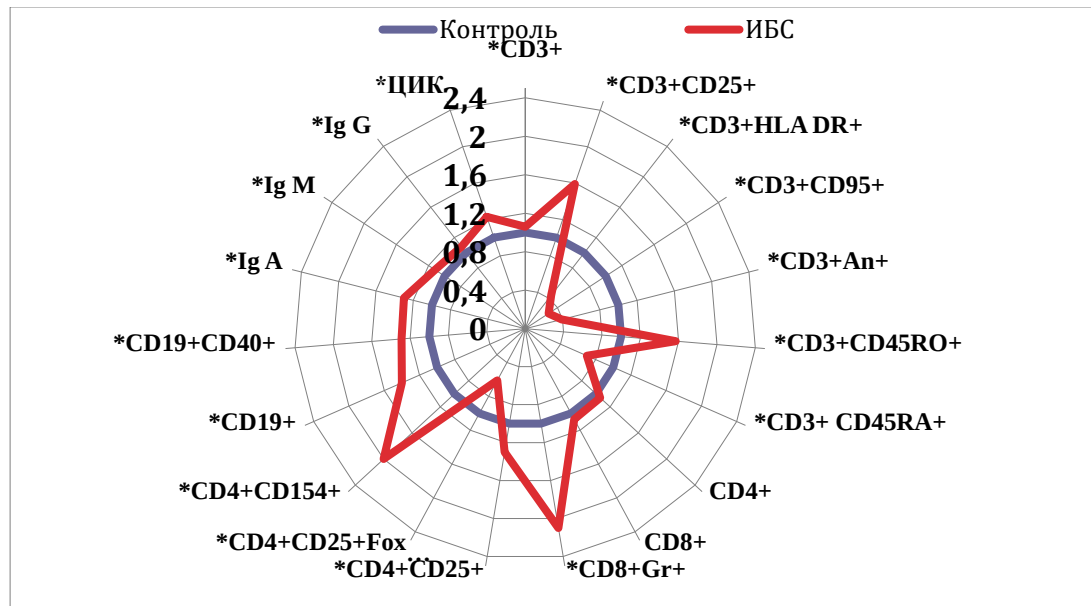


Рисунок 3.1 - Кратность изменения относительных величин показателей адаптивного иммунного ответа, у пациентов с ИБС по отношению к контролю (данные контроля приняты за 1) Примечание: * изменения статистически значимы.

Характеристика врожденного иммунного ответа и цитокинпродуцирующей способности у пациентов с ИБС

Анализ параметров врожденного иммунитета у пациентов общей группы ИБС по сравнению с контрольными значениями выявил повышенное содержание $CD16^+$ -клеток, значительное увеличение их цитолитической активности, оцениваемое по количеству $CD16^+$ -лимфоцитов, содержащих внутриклеточный Гранзим В ($CD16^+Gr^+$). В группе пациентов с ИБС повышена экспрессия toll-подобных рецепторов на моноцитах ($CD282^+$, $CD284^+$, $CD289^+$), играющих важную роль в распознавании не только бактериальных чужеродных агентов, но и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением собственных тканей. Следует особо отметить, что экспрессия TLR9 у больных ИБС усилена в несколько раз по отношению к контролю. Относительное содержание моноцитов,

несущих HLA DR⁺ и участвующих в презентации антигенов, значительно ниже, чем в контроле (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Характеристика показателей клеточного звена врожденного иммунного ответа у пациентов с ИБС и в группе контроля

Показатель	Группа ИБС, (n=320)	Группа контроля, (n=35)	p
CD16 ⁺ , %	16,29±0,4 16,5 [12,0;19,0]	13,11±0,8 12,5 [12,0;14,0]	0,007
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,32±0,02 0,25 [0,16;0,37]	0,20±0,02 0,2 [0,1;0,2]	0,01
CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	10,56±0,51 10,0 [6,0;15,0]	7,81±0,95 8,0 [6,0;10,0]	0,05
CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,20±0,01 0,11 [0,05;0,2]	0,09±0,02 0,07 [0,05;0,1]	0,05
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	74,94±0,77 76,1 [71,0;81,0]	60,5±1,67 59,5 [56,0;66,0]	0,00001
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,36±0,02 0,33 [0,23;0,5]	0,37±0,06 0,3 [0,3;0,5]	0,78
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	27,01±1,06 26 [17,9;34,3]	18,43±0,6 19 [18,0;19,0]	0,002
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,11±0,01 0,06 [0,02;0,15]	0,13±0,02 0,1 [0,1;0,2]	0,026
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	65,09±1,92 71,0 [48,0;85,0]	8,62±0,74 9,0 [7,0;10,0]	0,00001
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,35±0,02 0,3 [0,2;0,48]	0,13±0,02 0,1 [0,1;0,2]	0,00001
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , %	59,16±2,82 60,0 [45,0;71,0]	86,8±0,32 86,8 [86,0;87,0]	0,00001
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3±0,02 0,3 [0,2;0,4]	0,6±0,01 0,7 [0,2;0,8]	0,08

Выявлены изменения и в показателях нейтрофильного теста с нитросиним тетразолием. Так, у пациентов с ИБС спонтанная активность повышена, а стимулированная и коэффициент стимуляции НСТ снижены по сравнению с контролем. В то же время сывороточный уровень антимикробного пептида - α-дефензина на порядок превышает контрольный (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Показатели сравнительной функциональной активности нейтрофилов у пациентов с ИБС и в контрольной группе

Показатель	Группа ИБС, (n=320)	Группа контроля, (n=35)	p
НСТ сп., у.е.	98,5±0,94 101,0[89,0;108,0]	89,0±2,06 88,5 [87,0;92,0]	0,0002
НСТ ст., у.е.	159,4±1,62 159,0 [146,0;175,0]	187,0±2,33 186,0 [179,0;190,0]	0,00001
Кст. НСТ	1,72±0,1 1,6 [1,5;1,7]	2,09±0,06 2,1 [1,95;2,2]	0,00001
α-дефензин, пг/мл	2010,69±147,03 1394,0 [1124,9;2264,0]	198,1±11,1 201,7 [156,7;228,9]	0,00001

Анализ показателей цитокинового спектра сыворотки крови пациентов с ИБС выявил повышение практически всех взятых в исследование медиаторов иммунитета. Наиболее выражена в сравнении с контролем активация продукции ИЛ-17, втрое увеличен уровень ИФН-γ, вдвое - ФНО-α, менее значимо, но статистически достоверно усилен синтез ИЛ-6 и ИЛ-4. Следует отметить и повышение значений коэффициентов соотношения ИФН-γ/ИЛ-4 в 3 раза, а ИЛ-17/ИЛ-4 в 10 раз в группе пациентов с ИБС в сравнении с контролем (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ИБС в сравнении с контролем

Показатели	Группа ИБС, (n=320)	Группа контроля, (n=35)	p
ИЛ-4, пг/мл	4,29±0,24 3,78 [2,16;6,48]	2,89±0,31 2,46 [2,37;3,45]	0,01
ИЛ-6, пг/мл	3,59±0,29 2,88[1,48;4,39]	2,08±0,21 2,35 [2,07;2,52]	0,02
ИЛ-17, пг/мл	23,41±1,04 21,16[17,24;27,72]	1,9±0,27 1,7 [1,1;2,57]	0,00001
ФНО-α , пг/мл	3,72±0,24 3,04[1,77;5,64]	1,61±0,19 1,56 [1,05;2,31]	0,00001
ИФН- γ, пг/мл	25,71±1,52 19,6 [16,89;28,78]	7,2±0,4 7,39 [6,33;8,35]	0,00001
КиФН-γ/ИЛ-4	7,55±0,49 5,9 [3,7;11,0]	2,5±0,22 2,05 [1,9;3,4]	0,00001
КиЛ-17/ИЛ-4	7,0±0,42 5,8 [4,1;10,0]	0,65±0,1 0,7 [0,4;0,8]	0,00001

Таким образом, у пациентов с ИБС в сравнении с контрольной группой нами выявлены значительные изменения в показателях, отражающих работу системы врожденного иммунитета (Рисунок 3.2). Так, отмечено повышение

количества и функциональной активности CD16⁺-клеток. Выявлено увеличение количества моноцитов, несущих Toll-подобные рецепторы. В то же время зарегистрировано снижение количества моноцитов, обеспечивающих процессы презентации антигена посредством HLA DR. Изменения в нейтрофильном звене врожденного иммунитета неоднозначны: с одной стороны выявлено усиление спонтанной продукции активных форм кислорода при угнетении потенциальных возможностей к дальнейшему повышению кислородпродуцирующей активности.

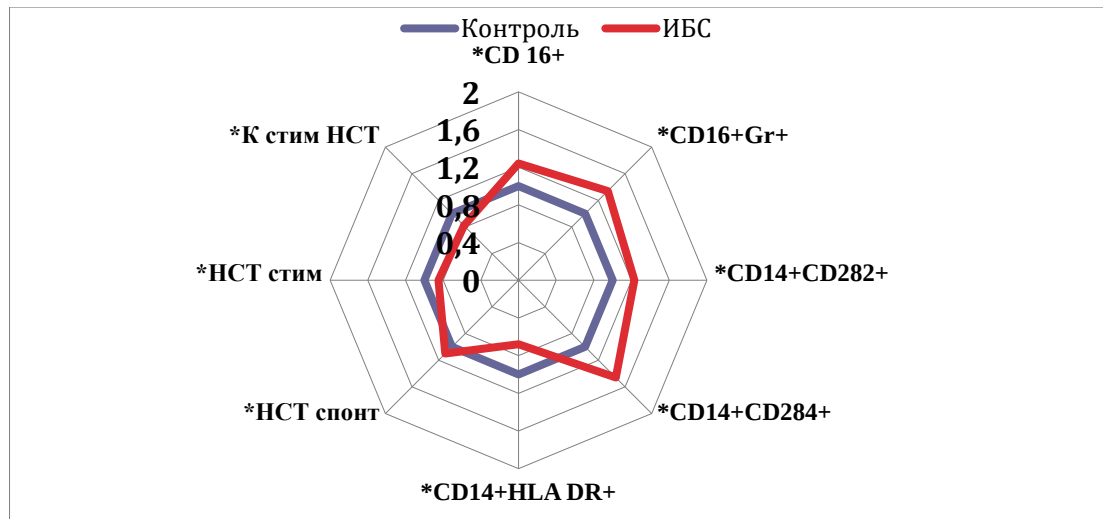


Рисунок 3.2 - Кратность изменения относительных величин показателей врожденного иммунного ответа, у пациентов с ИБС по отношению к контролю (значения контроля приняты за единицу)

Примечание: *различия статистически значимы.

Наиболее значимым оказалась повышенная экспрессия внутриклеточного TLR9, играющего существенную роль в распознавании собственных поврежденных клеточных компонентов. А также существенное увеличение в сыворотке крови пациентов с ИБС антимикробного пептида α -дефензина, что косвенно отражает весьма высокую секреторную активность нейтрофилов (Рисунок 3.3).

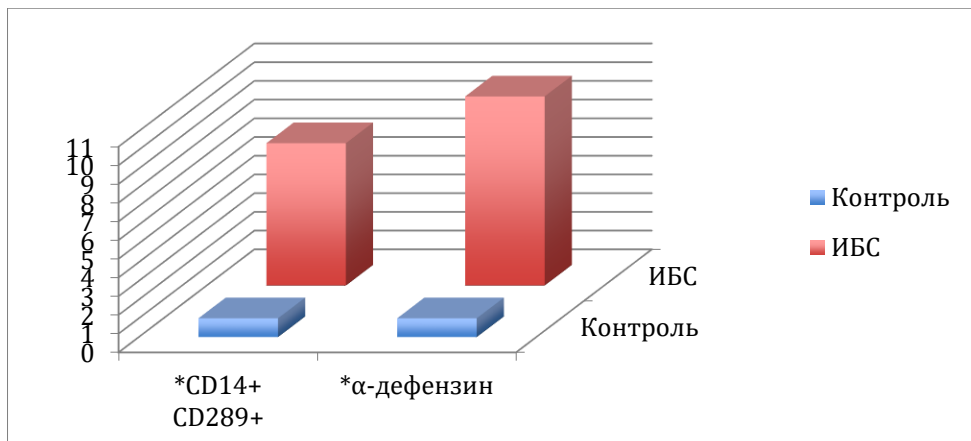


Рисунок 3.3 - Кратность изменения экспрессии CD14⁺CD289⁺, % и содержания α-дефензина у пациентов в группе ИБС по отношению к контролю (значения контроля приняты за 1)

Примечание: *различия статистически значимы.

В целом можно констатировать активацию клеточных факторов врожденного иммунитета, с чем согласуются данные изменения цитокинового статуса, которые свидетельствуют об усилении продукции провоспалительных медиаторов (Рисунок 3.4).

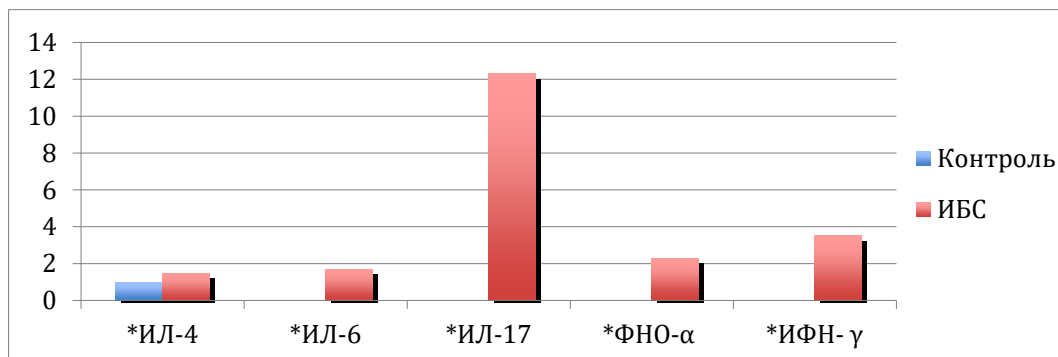


Рисунок 3.4 - Кратность изменения цитокинов в сыворотке крови у пациентов в группе ИБС по отношению к контролю (значения контроля приняты за 1)

Примечание: *различия статистически значимы.

При этом повышенные значения коэффициентов соотношения ИФН-γ/ИЛ-4 и ИЛ-17/ИЛ-4 подтверждают поляризацию иммунных реакций в провоспалительном направлении.

Характеристика состояния эндотелия в условиях атеросклероза при ишемической болезни сердца

Согласно современным представлениям, хроническое медленно прогрессирующее воспаление при атеросклерозе в условиях дислипидемии, приводит к дисфункции эндотелия и дезадаптации иммунного ответа на повреждение окисленными липопротеидами низкой плотности [309, 327]. Это обстоятельство определяет интерес к детальному анализу изменений функции эндотелия и аутоиммунного ответа на окЛПНП. ЭТ-1 является представителем наиболее мощных эндогенных вазоконстрикторов и служит посредником множества ответов, включая эндотелиальную дисфункцию, вазореактивность, активацию лейкоцитов и клеточную пролиферацию. Увеличение количества ЭТ-1 приводит к подавлению синтеза мощного вазодилататора - NO, что способствует повреждению клеток эндотелия [312]. В некоторых исследованиях было показано, что ЭТ-1 усиливает коронарное воспаление и экспрессируется в атеросклеротических бляшках коронарных артерий, что предопределяет его роль в развитии дисфункции эндотелия коронарных артерий [372]. В настоящее время высказывается мнение, что на высокий уровень ЭТ-1 оказывает влияние не только повреждающее действие окислительного стресса, но и процессы старения эндотелия, проявляющиеся в снижении синтеза оксида азота (NO) [121]. Также доказано, что одним из субстратов, вызывающих старение эндотелия, являются окисленные ЛПНП [143]. При проникновении модифицированных ЛПНП в субэндотелиальное пространство, происходит активация В-клеточного иммунного ответа, в результате чего лимфоциты В1 начинают продуцировать антиатерогенные антитела класса Ig M, а В2 – атерогенные, класса G [403]. Причем, атерогенных антител синтезируется гораздо больше, и наличие этого дисбаланса также способствует повреждению эндотелия, таким образом формируется некий замкнутый круг: продукция ЭТ-1, повреждение эндотелия, депозиция окисленных ЛПНП, образование атерогенных антител к окЛПНП и снова – повреждение эндотелия [133, 434]. Для оценки степени повреждения эндотелия нами был исследован количественный показатель ЭТ-1 и содержание АТокЛПНП, IgG.

Данный анализ показал, что сывороточный уровень ЭТ-1 у пациентов с ИБС

достоверно выше, чем в группе контроля в 5 раз, как и уровень антител G класса к окисленным липопротеидам низкой плотности (АТокЛПНП) (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Показатели дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов с ИБС

Показатели	Группа ИБС, (n=320)	Группа контроля, (n=35)	p
Эндотелин-1, пмоль/л	1,09±0,1 0,77 [0,33;1,44]	0,20±0,04 0,2 [0,09;0,3]	0,00007
АТокЛПНП (IgG), мЕД/мл	429,45± 33,98 223,7[126,85;712,7]	140±8,3 147,5 [118,1;152,7]	0,0004

На основании вышеизложенного можно заключить, что у пациентов с ИБС наличие дисфункции эндотелия и клинически значимого атеросклероза подтверждено повышением маркеров ЭТ-1 и АТокЛПНП (IgG).

Оценка состояния гемостаза и тромбодинамики у пациентов с ИБС

Снижению доставки кислорода к миокарду способствуют изменения реологических свойств крови. При оценке свертывающей системы крови нами проведено исследование показателей гемостазиограммы, по результатам которого выявлено повышение концентрации фибриногена и уровня D-димера в группе ИБС. При этом стоит отметить, что норма по данной тест-системе составляет до 300 мкг/л (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Характеристика основных показателей гемостазиограммы у пациентов с ИБС по сравнению с контролем

Показатель гемостазиограммы	Группа ИБС, (n=320)	Группа контроля, (n=35)	p
МНО	1,16±0,2	0,99±0,3	0,1
ТВ, сек	14,9±1,1	13,0±0,9	0,2
АЧТВ, сек	30,1±1,57	26,9±1,35	0,4
ПВ, сек	15,73±0,52	13,43±0,63	0,07
ФГ, г/л	4,83±0,1	3,78±0,12	0,001
АТ 3, %	96,7±2,81	97,6±1,32	0,76
Д-димер, мкг/л	209,4±37,7	97,2±7,04	0,03
РФМК, мг/%	6,75±1,16	3,9±0,12	0,2

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$.

Данные представлены в виде $M \pm m$.

Наиболее информативным и глобальным (оценивающим как внешний, так внутренний пути гемостаза) является тест тромбодинамики. В группе ИБС при проведении данного теста было отмечено значительное увеличение скорости

роста фибринового сгустка, рассчитанной в интервале 15-25 минут, а так же увеличена начальная скорость, отражающая рост сгустка в интервале 2-6 минут после инициации повреждения скорость задержки роста сгустка и плотность сформированного сгустка не менялась в исследуемой группе и была сопоставима с контролем. Размер фибринового сгустка через 30 минут исследования был выше в группе ИБС при сравнении с контролем (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 - Показатели гемостаза по результатам теста «Тромбодинамики» в исследуемых группах

Показатель	Группа ИБС, (n=320)	Группа контроля, (n=35)	p
V (скорость роста), мкм/мин	28,76±0,61 27,55 [25,2;30,25]	24,6±0,69 23,9 [22,7;26,6]	0,00001
Tlag (задержка роста), мин	1,84±0,05 1,3 [1,0;1,8]	1,17±0,05 1,1 [1,1;1,3]	0,3
Vi (начальная скорость), мкм/мин	46,86±0,84 49,05 [44,5;50,95]	43,1±1,14 43,75 [39,5;44,5]	0,0002
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1048,9±18,91 1061,0 [988,0;1117,0]	993±32,3 969,5 [945,0;1059,0]	0,02
D (плотность сгустка), усл.ед	25486,14±323,77 25299,0 [23837,5;27121,0]	24559±361 24459,0 [23678,0;25838,0]	0,1

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$.

Данные представлены в виде $M \pm m$; Me [Q25;Q75].

Таким образом, система гемостаза у пациентов с ИБС имеет особенности и характеризуется повышенным содержанием фибриногена, продуктов деградации фибрина (D-димер), а также повышением скорости образования сгустка.

Одной из основных целей, которая должна быть достигнута в результате лечения ИБС, независимо от метода, будь то оптимальная медикаментозная терапия или реваскуляризация миокарда, является улучшение качества жизни, которое исходно значительно ухудшается у пациентов с ИБС. О том, что у пациентов с ИБС качество жизни снижается, свидетельствуют и наши данные. Так, по результатам анкетирования, у пациентов с ИБС выявлено значительное снижение показателей, отражающих оценку своего состояния здоровья. При этом наибольшему снижению подверглась физическая сфера (Сфера 1), которая отражает необходимость приема препаратов с целью контроля симптомов ИБС, а также Сфера 2, оценивающая психо-эмоциональное состояние и

удовлетворенность им на фоне ИБС. В меньшей степени, но статистически значимо, было снижено количество баллов, оценивающих социальную сферу. Не отличались значения показателя, определяющего Сферу 4 (удовлетворенность окружающей средой, а так же доступность медицинской и социальной помощи) между сравниваемыми группами (Таблица 3.10.).

Таблица 3.10 - Качество жизни у пациентов с ИБС

Показатель	Группа ИБС, (n=320)	Группа контроля, (n=35)	p
Качество жизни	6,19±0,09 6,0 [5,0;7,0]	9,36±0,17 9,0 [9,0;10,0]	0,00001
Сфера 1 (физическая)	53,96±0,7 56,0 [44,0;63,0]	74,2±1,69 75,0 [69,0;75,0]	0,00001
Сфера 2 (психологическая)	54,39±0,73 56,0 [44,0;63,0]	74,2±2,36 72 [69,0;81,0]	0,00001
Сфера 3 (социальная)	63,2±1,04 69,0 [50,0;75,0]	76,4±3,67 75,0 [69,0;81,0]	0,0001
Сфера 4 (микроокружение)	60,32±0,87 63,0 [50,0;69,0]	64,9±3,32 63,0 [56,0;75,0]	0,09

У пациентов с ИБС документируется сниженная приверженность к терапии, которая при максимальной оценке равна 4 баллам, в то время как в группе пациентов с ИБС средний балл составил 2,52±0,08. В зависимости от уровня приверженности выделяли 3 степени: 1-я степень - высоко приверженные пациенты, балл полученный при оценке - 4; 2-я степень - средняя приверженность - 3 балла; 3-я степень - низко приверженные пациенты - 1-2 баллов. При проведении анализа доли пациентов различной степени приверженности, установлено, что наибольший процент пациентов с ИБС имеют низкую степень приверженности (45,3%), 28,7% относились к пациентам со средней степенью приверженности, а 26% к высоко приверженным (Рисунок 3.5).



Рисунок 3.5 - Доля пациентов с ИБС в зависимости от степени приверженности к терапии, %.

Влияние приверженности к терапии на сферы качества жизни у пациентов с ИБС было проанализировано с помощью многомерного дисперсионного анализа MANOVA. На первом этапе осуществлена оценка влияния приверженности к лечению на все сферы качества жизни. В результате чего было установлено, что сферы КЖ зависели от степени приверженности, о чем свидетельствовали высокие значения критериев следа Пиллая, лямбды Уилкса, следа Хотеллинга, наибольшего значения корня Роя и соответствующие критериям уровни доверительной вероятности p (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Результаты многомерного дисперсионного анализа MANOVA по влиянию приверженности к терапии на сферы качества жизни у пациентов с ИБС

Эффект влияния на все сферы КЖ		F	p
Степень приверженности	След Пиллая	2,746	0,021
	Лямбда Уилкса	1,5	0,09
	След Хотеллинга	3,462	0,01
	Наибольший корень Роя	3,462	0,01

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. F - критерий Фишера.

При оценке влияния на отдельные сферы КЖ было выявлено, что от степени приверженности статистически значимо зависели величины физической и психологической сфер (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 - Результаты многомерного дисперсионного анализа MANOVA по влиянию приверженности к терапии на отдельные сферы качества жизни у пациентов с ИБС

Эффект влияния степени приверженности на отдельные сферы КЖ	F	p
Сфера 1 (Физическая)	3,013	0,019
Сфера 2 (Психологическая)	3,946	0,003
Сфера 3 (Социальная)	1,503	0,09
Сфера 4 (Микроокружение)	1,207	0,301

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p < 0,05$. F - критерий Фишера.

При проведении одномерного анализа величины Сфера 1 и Сфера 2 были выше с повышением степени приверженности к терапии (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 - Величины сфер качества жизни у больных ИБС в зависимости от степени приверженности к терапии по результатам одномерного дисперсионного анализа ANOVA

Степень приверженности	Сфера 1	Сфера 2	Сфера 3	Сфера 4
Низкая	51,2±1,27	52,3±1,35	52,3±1,32	53,6±1,46
Умеренная	57,8±1,19	57,3±1,43	55,8±1,38	54,6±2,01
Высокая	68,1±2,14	69,0±2,08	56,1±1,42	55,8±1,97
p	0,019	0,003	0,09	0,301

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$.

Таким образом, необходимо отметить, что у пациентов с ИБС на фоне имеющегося атеросклероза коронарных артерий прослеживается изменение показателей, отражающих основные патогенетические этапы. Начиная с дисрегуляции иммунного ответа, сочетающего в себе компоненты атоиммунитета и хронического прогрессирующего аутовоспаления, приводящего к дисфункции эндотелия и В-клеточному ответу на окисленные ЛПНП с повышением тромбогенного потенциала крови, до изменения качества жизни и приверженности к терапии.

Изучаемые показатели были проанализированы как в общей группе пациентов с ИБС, так и в группах, разделенных на основании рекомендованных методов реваскуляризации: пациенты, которым рекомендовано аорто-коронарное шунтирование (АКШ) или стентирование коронарных артерий (СКА). Согласно

современным рекомендациям и протоколам лечения ИБС, выбор метода зависит от анатомических особенностей строения коронарного русла и возможности полной реваскуляризации миокарда. Так, в пользу коронарного стентирования принимали решение при одно- и двухсосудистом поражении коронарного русла, в том числе непроксимальном поражением ПМЖА. Шунтирование выполняли при одно- и двухсосудистом поражении коронарного русла, в том числе и при проксимальных поражениях ПМЖА (Согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда), а также при трехсосудистом и мультифокальном поражении, стенозе ствола ЛКА и частичной реваскуляризации с помощью ЧКВ [94, 95, 342]. Согласно литературным источникам, в которых изложены результаты клинического испытания SYNTAX, пациенты, отобранные для АКШ, являются более тяжелой группой в сравнении с больными, направленными на СКА. Однако проспективное наблюдение свидетельствует, что отдаленные результаты реваскуляризации значительно лучше при выполнении АКШ, чем при эндоваскулярном вмешательстве. Так, у пациентов в группе АКШ отмечалось меньшее число повторных реваскуляризаций, инфарктов миокарда, инсультов и смерти, чем при СКА, как через 1 год после вмешательства, так и через 5 лет [325, 350, 401]. В связи с вышеизложенным, в нашем исследовании представляла интерес характеристика не только общей группы пациентов с ИБС, но и составляющих ее групп, с целью выявления особенностей иммунопатогенеза ИБС.

Состояние адаптивного иммунного ответа у пациентов с ИБС в различных группах

Изучение количественных показателей Т-лимфоцитов в группах ИБС выявило статистически значимое повышение относительного числа CD3⁺-лимфоцитов в группе АКШ по сравнению с группой СКА. При изучении экспрессии маркеров ранней активации (CD3⁺CD25⁺) отмечено увеличение количества активированных Т-лимфоцитов в группе АКШ. Что же касается маркера поздней активации (HLA DR⁺) Т-лимфоцитов, то абсолютное содержание Т-лимфоцитов, несущих данный рецептор и относительные значения в обеих

группах были сопоставимы между собой. Содержание клеток, экспрессирующих маркер регуляции апоптоза, как и клеток содержащих аннексин, так же было сопоставимо между группами АКШ и СКА. Анализ циркулирующих в кровотоке Т-лимфоцитов памяти, экспрессирующих $CD45RO^+$, выявил значительное повышение в группе СКА по сравнению с группой АКШ. При этом пул наивных Т-лимфоцитов ($CD45RA^+$) в обеих группах не отличался между собой (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 - Количественные и функциональные показатели Т-лимфоцитов у пациентов в различных группах ИБС

Показатель	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
$CD3^+$, %	72,78±0,8 74,0 [69,0;77,0]	68,9±1,1 71,0 [65;75]	0,0001
$CD3^+$, $10^9/л$	1,5±0,09 1,4 [1,0;1,8]	1,3±0,06 1,2 [0,9;1,6]	0,06
$CD3^+CD25^+$, %	3,14±0,68 3,0 [1,9;3,8]	2,7±0,27 2,5 [2,1;3,3]	0,02
$CD3^+CD25^+$, $10^9/л$	0,06±0,01 0,05 [0,04;0,07]	0,06±0,01 0,05 [0,04;0,08]	0,8
$CD3^+HLA\ DR^+$, %	3,7±0,8 3,3 [2,4;3,6]	3,3±0,3 3,2 [2,2;3,8]	0,6
$CD3^+HLA\ DR^+$, $10^9/л$	0,07±0,01 0,05 [0,04;0,07]	0,07±0,01 0,06 [0,05;0,08]	0,6
$CD3^+CD95^+$, %	1,7±0,6 1,0 [0,5;2,2]	1,3±0,5 0,6 [0,2;2,0]	0,8
$CD3^+CD95^+$, $10^9/л$	0,03±0,01 0,02 [0,01;0,03]	0,05±0,02 0,02 [0,009;0,1]	0,9
$CD3^+An^+$, %	2,3±0,4 1,9 [1,4;3,5]	2,4±0,8 1,3 [0,5;4,0]	0,9
$CD3^+An^+$, $10^9/л$	0,04±0,01 0,04 [0,03;0,06]	0,05±0,01 0,04 [0,01;0,1]	0,9
$CD3^+CD45RO^+$, %	31,4±2,11 30,0 [27,0;35,0]	35,9±1,4 35,0 [28,0;41,0]	0,05
$CD3^+CD45RO^+$, $10^9/л$	0,61±0,04 0,6 [0,5;0,6]	0,73±0,07 0,8 [0,6;0,9]	0,2
$CD3^+CD45RA^+$, %	23,08±1,8 21,0 [17;24]	19,4±1,5 16,0 [11;33]	0,2
$CD3^+CD45RA^+$, $10^9/л$	0,43±0,07 0,36 [0,3;0,6]	0,48±0,08 0,35 [0,16;0,7]	0,7

Примечание (таблицы 3.14-3.16): уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. Значение p полученное при сравнении между групп между собой. Данные представлены в виде $M \pm m$; Me [Q25;Q75].

Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов выявил повышение относительного числа CD4⁺-лимфоцитов в группе АКШ. Не выявлено отличий в содержании CD8⁺-лимфоцитов в исследуемых группах. Вполне закономерным является и отсутствие изменения ИРИ между группами. Содержание клеток с внутриклеточным Гранзимом В в группе АКШ было достоверно выше, чем у пациентов группы СКА. Количество CD4⁺лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации (CD25⁺), а также иммунорегуляторных клеток CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ было сопоставимо между группами. Пул CD4⁺-клеток, экспрессирующих на своей поверхности CD154⁺ (CD40L), необходимый для взаимодействия с В- клетками, был выше в группе АКШ (Таблица 3.15.).

Таблица 3.15 - Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов в различных группах ИБС

Показатель	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	45,1±1,0 46,0 [40,0;51,0]	42,15±1,0 43,0 [36,0;49,0]	0,0001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,83±0,05 0,8 [0,6;1,1]	0,79±0,03 0,8 [0,6;1,0]	0,17
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,15±0,9 26,0 [21;32]	26,7±0,9 25,0 [20;33]	0,27
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,53±0,03 0,46 [0,3;0,8]	0,51±0,03 0,45 [0,3;0,6]	0,18
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	18,7±1,0 17,0 [11,5;26,5]	16,1±0,9 15,0 [10,5;21,5]	0,02
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,33±0,03 0,25 [0,16;0,4]	0,39±0,06 0,21 [0,12;0,4]	0,17
ИРИ	1,87±0,1 1,7 [1,2;2,4]	1,80±0,1 1,6 [1,1;2,2]	0,06
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,5±0,1 2,9 [1,3;3,5]	2,3±0,2 2,2 [2,1;2,9]	0,31
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,007 0,05 [0,04;0,06]	0,04±0,006 0,04 [0,04;0,05]	0,8
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,85±0,3 1,8 [0,9;2,9]	1,80±0,2 1,7 [1,1;2,2]	0,6
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,03±0,007 0,04 [0,01;0,04]	0,03±0,006 0,03 [0,02;0,04]	0,9
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,7±0,02 0,7 [0,4;0,9]	0,6±0,02 0,5 [0,4;0,8]	0,0008
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,006±0,003 0,004 [0,002;0,007]	0,005±0,001 0,004 [0,003;0,006]	0,7

В гуморальном звене адаптивного иммунного ответа отмечается увеличение пула В-клеток в группе АКШ по сравнению с группой СКА.

Анализируя количество циркулирующих В-клеток, несущих корецептор межклеточного взаимодействия CD40, выявили отсутствие различий между обеими группами. Оценивая функциональную способность В-клеток, отличий в продукции иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) между группами не выявили. Содержания ЦИК в исследуемых группах было сопоставимо (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 - Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов различных групп ИБС

Показатель	АКИШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
CD19 ⁺ , %	13,15±0,4 11,0 [9,0;14,0]	11,56±0,5 11,0 [8,0;17,0]	0,04
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,18±0,01 0,17 [0,11;0,23]	0,2±0,02 0,17 [0,10;0,24]	0,03
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	8,17±0,7 9,0 [6,9;10,0]	7,9±0,5 5,4 [3,0;12,0]	0,8
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,01 0,2 [0,1;0,3]	0,1±0,02 0,10 [0,08;0,2]	0,46
IgA г/л	2,2±0,05 2,28 [1,9;2,5]	2,1±0,05 2,2 [1,7;2,4]	0,07
IgM г/л	1,32±0,03 1,27 [1,07;1,5]	1,34±0,02 1,23 [1,0;1,36]	0,06
IgG г/л	11,45±0,12 11,4 [10,9;12,2]	11,75±0,21 11,6 [10,6;12,6]	0,15
ЦИК, у.е.	70,76±2,5 65,0 [48,5;83]	75,38±3,3 70,0 [53,0;91,0]	0,42

Сопоставляя показатели иммунного ответа в обеих группах можно отметить следующие отличия между ними. Так, у пациентов группы АКИШ, потенциально более тяжелой, так как ее составили больные с рекомендованным открытым вмешательством на сердце, в сравнении с пациентами группы СКА более выражены процессы ранней активации Т-лимфоцитов, несущих ранний активационный маркер CD25⁺, меньше Т-клеток памяти, большее количество CD4⁺Т-лимфоцитов, при увеличении CD3⁺клеток обладающих хелперной активностью, выше цитотоксическая активность CD8⁺лимфоцитов, более активны процессы межклеточной кооперации, опосредованные повышением экспрессии на Т –лимфоцитах CD154⁺ (Рисунок 3.6).

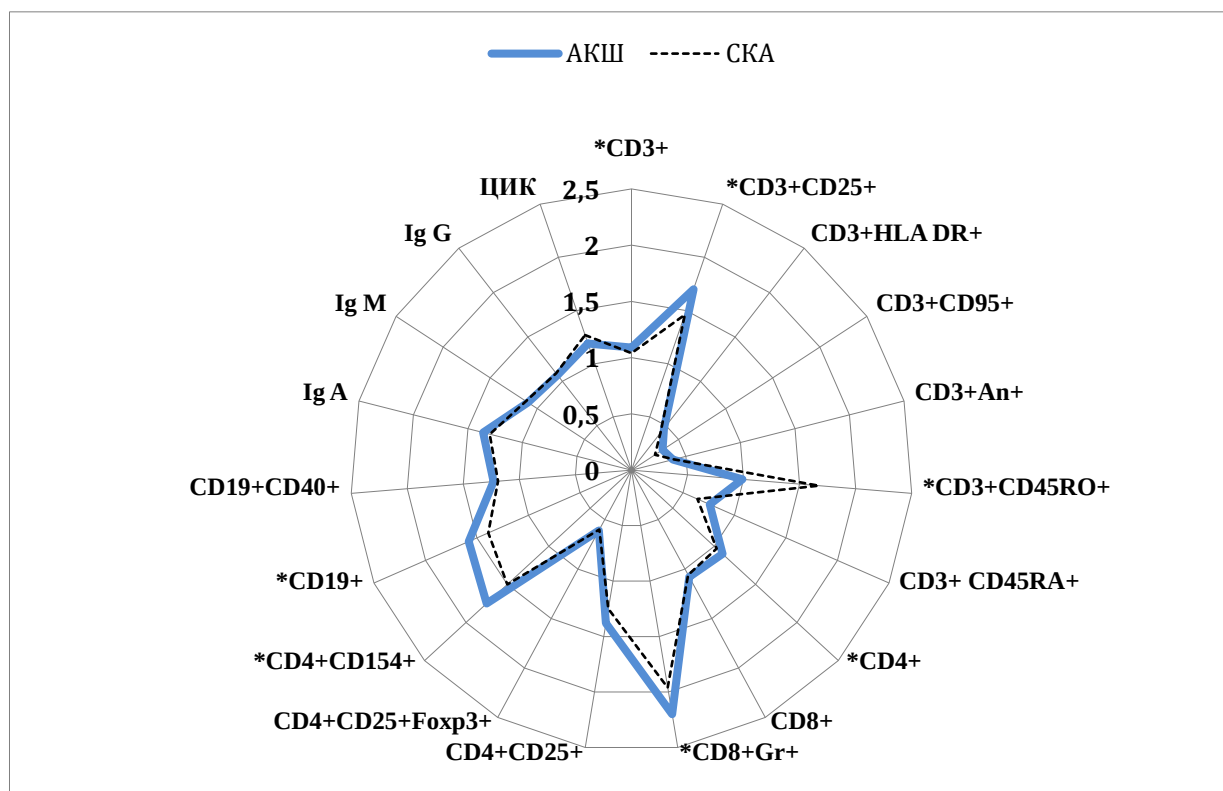


Рисунок 3.6 - Кратность изменения относительных величин показателей адаптивного иммунного ответа, у пациентов в группах АКШ и СКА

Примечание: * различия значимы при сравнении групп между собой.

Характеристика врожденного иммунного ответа и цитокинпродуцирующей способности у пациентов в различных группах ИБС

Анализ параметров врожденного иммунитета у пациентов обеих групп показал сопоставимое количество $CD16^+$ -клеток, с незначительным превалированием их функциональной активности в группе СКА. Экспрессия $CD14^+CD282^+$ и $CD14^+CD284^+$ была сопоставима, а количество $TLR9^+$ -моноцитов в группе АКШ в значительной мере было выше. Экспрессия $HLA\ DR^+$ и, соответственно количество моноцитов, участвующих в презентации антигенов, значимо между группами не отличались (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 - Показатели клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов в различных группах ИБС

Показатель	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
CD16 ⁺ , %	16,1±0,6 17,0 [12,0;21,0]	16,4±0,6 17,7 [12,0;22,0]	0,1
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3±0,02 0,3 [0,17;0,40]	0,3±0,02 0,3 [0,15;0,4]	0,1
CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	10,7±0,6 10,0 [5,0;14,5]	11,09±0,7 10,0 [6,7;15,0]	0,07
CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,16±0,01 0,10 [0,04;0,20]	0,18±0,02 0,12 [0,06;0,25]	0,08
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	73,80±1,2 76,0 [71,0;80,0]	75,84±0,9 77,0 [72,0;82,0]	0,12
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,32±0,02 0,30 [0,20;0,42]	0,38±0,02 0,36 [0,26;0,5]	0,07
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	27,25±1,53 27,0 [18,0;35,3]	26,8±1,46 25,5 [17,4;33,8]	0,09
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,10±0,01 0,04 [0,02;0,11]	0,11±0,01 0,08 [0,02;0,18]	0,26
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	70,96±2,5 78,0 [62,0;87,0]	60,55±2,6 62,5 [42,0;82,0]	0,001
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,35±0,02 0,3 [0,2;0,5]	0,34±0,03 0,3 [0,2;0,45]	0,001
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , %	55,33±4,9 57,0 [42,0;60,0]	62,60±2,8 64,0 [59,0;71,0]	0,07
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3±0,04 0,3 [0,3;0,4]	0,5±0,02 0,3 [0,2;0,4]	0,5

Примечание (таблицы 3.17-3.20): уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$.

Значение p полученное при сравнении групп между собой. Данные представлены в виде $M \pm m$; Me [Q25;Q75].

Не выявлено изменений в показателях нейтрофильного теста с нитросиним тетразолием. Анализ цитокинового профиля в группах ИБС показал отсутствие различий в содержании ИЛ-4. Обращает внимание содержание ИЛ-6, которое значительно было повышено в группе АКШ, по сравнению с группой СКА. Содержание ИЛ-17, при сравнении групп было сопоставимо. Сывороточный уровень антимикробного пептида - α -дефензина в группе СКА превышал таковой по сравнению с группой АКШ (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 - Характеристика функциональной активности нейтрофилов у пациентов с ИБС в различных подгруппах

Показатель	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
НСТ сп., у.е.	100,4±1,35 102,0 [93,0;108,0]	97,1±1,27 99,0 [87,0;107,0]	0,45
НСТ ст., у.е.	161,1±2,73 158,0 [148,0;179,0]	158,2±1,97 160,0 [145,0;173,0]	0,69
Кст. НСТ	1,62±0,18 1,6 [1,6;1,7]	1,75±0,17 1,6 [1,5;1,7]	0,27
α-дефензин, пг/мл	1505,0±128,8 1190,0 [1076,0;1472,0]	2465,0±237,1 1954,0 [1287,0;2987,0]	0,05

Повышение ФНО-α отмечалось в группе АКШ, по сравнению с пациентами группы СКА. Аналогичным представляется результат анализа ИФН-γ, содержание которого у пациентов группы АКШ было выше относительно СКА.

Необходимо отметить повышение значений коэффициентов соотношения, особенно ИФН-γ/ИЛ-4, которое было значительно выше в группе АКШ. В то время как индекс соотношения ИЛ-17/ИЛ-4, был сопоставим внутри групп. (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 - Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ИБС в сравнении с контролем

Показатель	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
ИЛ-4, пг/мл	4,49±0,33 3,9 [1,6;6,1]	4,53±0,32 4,6 [2,3;6,5]	0,26
ИЛ-6, пг/мл	4,57±0,43 3,9 [1,8;6,7]	2,34±0,25 1,88 [1,4;2,9]	0,001
ИЛ-17, пг/мл	21,88±1,45 19,7 [15,4;26,42]	25,25±1,43 25,42 [18,7;30,50]	0,48
ФНО-α, пг/мл	4,25±0,33 3,7 [2,2;6,5]	3,02±0,29 2,3 [1,6;3,8]	0,001
ИФН- γ, пг/мл	28,41±2,2 20,7 [18,7;30,7]	22,24±1,9 18,6 [13,6;27,1]	0,001
КиФН-γ/ИЛ-4	8,59±0,7 7,05 [4,4;11,0]	6,23±0,6 4,5 [3,3;8,2]	0,01
КиЛ-17/ИЛ-4	7,02±0,58 6,0 [4,0;10,0]	6,97±0,61 5,6 [4,3;10,0]	0,95

При проведении сравнительного анализа маркеров иммунного ответа среди пациентов групп АКШ и СКА выявлено, что в первой группе менее значимо активированы натуральные киллеры, в меньшей степени усилен внеклеточный

синтез α -дефензина. В этой же группе в большей степени повышено количество TLR9⁺-моноцитов и активирован синтез провоспалительных цитокинов.

Характеристика состояния эндотелия в условиях атеросклеротического повреждения в различных группах ИБС

Интересным представляется анализ маркеров, свидетельствующих о повреждении эндотелия и выраженности атеросклеротического процесса. Значение ЭТ-1 было сопоставимо в обеих группах, в то время как уровень антител к окисленным ЛПНП был значительно выше в группе АКШ, по сравнению с группой СКА (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 - Показатели дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов в подгруппах ИБС

Показатель	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
Эндотелин-1, пмоль/л	1,08±0,1 0,7 [0,3;1,7]	1,1±0,1 0,7 [0,3;1,3]	0,5
АТокЛПНП (IgG), мЕД/мл	523,8± 54,2 363,8 [143,7;947,0]	357,7± 41,8 197,6 [118,5;481,3]	0,003

Таким образом, можно сказать, что у пациентов группы АКШ на фоне имеющейся дисфункции эндотелия отмечается активация В-клеточного ответа на окисленные ЛПНП, усиливающие прогрессирование атеросклероза.

Сравнительный анализ показателей гемостаза у пациентов с ИБС в различных группах

Как и говорилось выше, в основе патогенеза атеросклероза и ИБС лежит не только дисрегуляция иммунного ответа, но наличие нарушений в системе гемостаза и функции эндотелия. Интересным представляется интерпретация результатов сравнительного анализа различных методик оценки гемостаза. Так, в группе АКШ выявлено значимое повышение D-димера, превышающий таковой в группе СКА в несколько раз. Необходимо отметить, что такие показатели гемостазиограммы, как МНО, ТВ, АЧТВ, ПВ, ФГ, АТЗ и РФМК при сравнении групп между собой значимо не отличались (таблица 3.21).

Таблица 3.21 - Характеристика основных показателей гемостазиограммы у пациентов с ИБС

Показатель	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
МНО	1,11±0,3	1,12±0,2	0,37
ТВ, сек	14,7±0,8	15,8±0,9	0,35
АЧТВ, сек	28,7±1,5	31,4±1,9	0,09
ПВ, сек	15,70±1,1	15,76±0,2	0,99
ФГ, г/л	4,92±0,1	4,74±0,1	0,6
АТ 3, %	96,5±2,81	98,5±2,91	0,81
D-димер, мкг/л	220,9±32,3	87,5±28,5	0,04
РФМК, мг/%	7,11±2,07	4,7±0,7	0,82

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. Значение p полученное при сравнении при сравнении групп между собой. Данные представлены в виде $M \pm m$.

При проведении теста тромбодинамики было отмечено значительное увеличение скорости роста фибринового сгустка, рассчитанной в интервале 15-25 минут, в группе АКШ. Скорость задержки роста сгустка не отличалась в исследуемых группах. Начальная скорость, отражающая рост сгустка в интервале 2-6 минут после инициации повреждения, была сопоставима в обеих группах [125]. Размер фибринового сгустка через 30 минут и его плотность достоверно между группами не отличались (таблица 3.22).

Таблица 3.22 - Показатели тромбогенного потенциала крови по результатам теста тромбодинамики в исследуемых группах

Показатель	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
V (скорость роста), мкм/мин	30,15±0,99 28,2 [26,2;33,10]	27,3±0,61 27,10 [25,1;28,40]	0,005
Tlag (задержка роста), мин	1,44±0,2 1,2 [1,1;1,3]	1,51±0,1 1,3 [1,2;1,4]	0,3
Vi (начальная скорость), мкм/мин	48,07±0,92 49,1[46,0;51,10]	45,71±1,37 47,3 [44,3;50,10]	0,36
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1080,2±26,8 1076,0 [999,5;1157,0]	1016,8±25,9 1017,0 [988,0;1082,0]	0,09
D (плотность сгустка), усл.ед	25708,07±452,6 25091,0 [23590,5; 27558,0]	25252,82±466,4 25545,0 [24440,0; 26151,0]	0,8

Примечание (таблицы 3.22-3.23): уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. Значение p полученно при сравнении групп между собой. Данные представлены в виде $M \pm m$; Me [Q25;Q75].

Таким образом, гемостаз у пациентов в группах ИБС имеет некоторые отличия. Так, в группе пациентов с АКШ выявлена повышенная деградация фибрина оцениваемая по уровню D-димера. Данные изменения находят свое отражение в повышении скорости роста сгустка, что свидетельствует о повышенной тромботической готовности у пациентов в группе АКШ.

Качество жизни и приверженность к терапии у пациентов ИБС в различных группах

Качество жизни у пациентов с ИБС является одним из интегративных показателей, определяющих течение заболевания и используется как инструмент оценки адекватности реваскуляризации миокарда. Интересным представляется сравнительная оценка показателей качества жизни и приверженности к терапии у пациентов с ИБС в зависимости от рекомендованного вида реваскуляризации. Показатели характеризующие разные стороны качества жизни, в физической, психо-эмоциональной и социальной сферах и удовлетворенность окружающей средой, значимо между группами не отличаются. Критерий оценивающий приверженность к терапии, был сопоставим между группами (Таблица 3.23).

Таблица 3.23 - Качество жизни и приверженность к терапии у пациентов с ИБС в различных группах

Показатель	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
Качество жизни	6,06±0,13 6,0 [5,0;7,0]	6,32±0,12 6,0 [5,0;7,5]	0,47
Сфера 1 (физическая)	54,03±0,9 56,0 [44,0;63,0]	53,89±1,12 56,0 [44,0;63,0]	0,3
Сфера 2 (психологическая)	53,62±0,93 56,0 [44,0;63,0]	55,09±1,10 56,0 [44,0;63,0]	0,7
Сфера 3 (социальная)	63,5±1,40 69,0 [50,0;75,0]	62,9±1,52 69,0 [50,0;75,0]	0,8
Сфера 4 (микроокружение)	60,40±1,19 63,0 [50,0;69,0]	60,24±1,27 63,0 [56,0;69,0]	0,6
Балл (шкала Мориски-Грина)	2,59±0,11 3,0 [2,0;4,0]	2,46±0,11 3,0 [2,0;4,0]	0,2

В обеих группах превалировала низкая степень приверженности, на втором месте был средний уровень приверженности и наименьшую долю составили высокоприверженные пациенты (Рисунок 3.7).

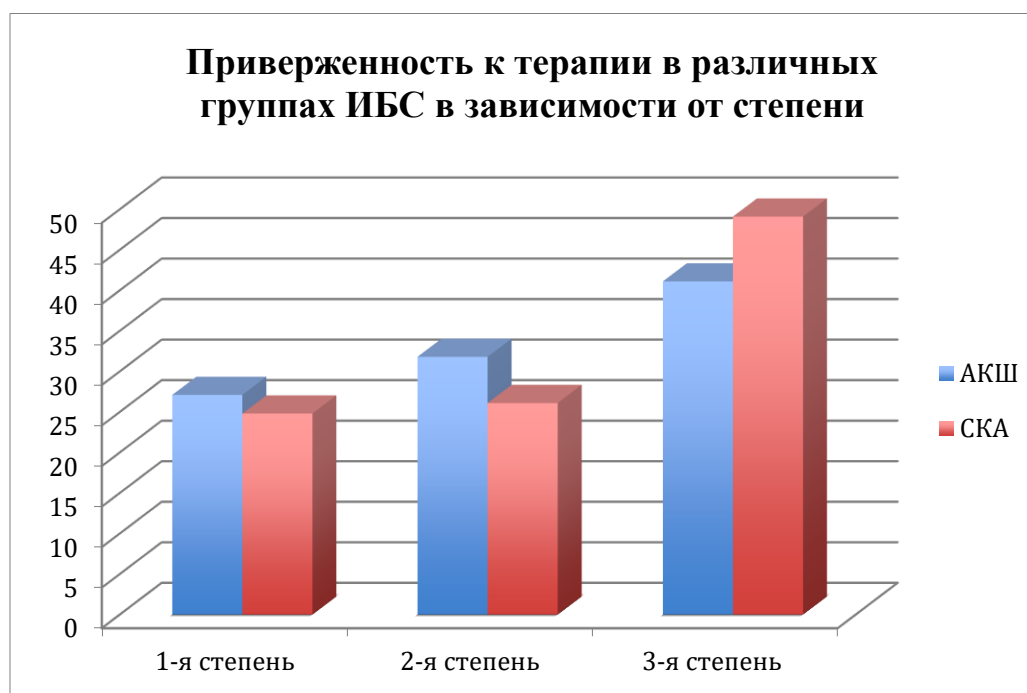


Рисунок 3.7 - Доля пациентов групп АКШ и СКА, в зависимости от степени приверженности к терапии, %

При проведении одномерного дисперсионного анализа в обеих группах ИБС выявлено увеличение оценочного балла в физической и психологической сферах при повышении степени приверженности, при этом на социальную и микроокружение, приверженность значимо не влияла (Таблица 3.24).

Таблица 3.24 - Величины сфер качества жизни у пациентов групп СКА и АКШ в зависимости от степени приверженности к терапии по результатам одномерного дисперсионного анализа ANOVA

Степень приверженности	Сфера 1		Сфера 2		Сфера 3		Сфера 4	
	АКШ	СКА	АКШ	СКА	АКШ	СКА	АКШ	СКА
Низкая	50,7±1,5	53,6±1,2	51,7±1,3	51,9±1,4	50,7±1,2	51,8±1,2	52,1±1,5	53,1±1,3
Умеренная	58,9±1,4	57,4±1,4	58,1±1,2	55,7±1,5	54,3±1,3	54,6±1,3	53,5±1,7	54,9±1,9
Высокая	69,3±2,0	65,8±1,9	68,4±2,0	63,6±2,1	57,3±1,3	56,8±1,5	55,0±1,8	54,6±1,8
p	0,001	0,027	0,001	0,013	0,09	0,07	0,08	0,18

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$.

Таким образом, у пациентов с ИБС вне зависимости от рекомендуемого метода реваскуляризации миокарда выявлен сопоставимый уровень качества жизни и приверженности к терапии, причем повышение степени приверженности большее влияние оказывало на физическую и психологическую сферы вне зависимости от поражения коронарного русла и рекомендованного вида реваскуляризации миокарда.

В заключении можно отметить, что выявленные изменения в иммунопатогенезе ишемической болезни как в общей группе так и в группах АКШ и СКА характеризуются изменением адаптивного и врожденного иммунного ответа, цитокиновым дисбалансом и направленностью иммунной защиты по провоспалительному пути, влекущие за собой В-клеточный ответ на повреждающее действие окисленных липопротеинов низкой плотности, что приводит к дисфункции эндотелия и повышению тромбогенного потенциала крови. Как результат этих изменений: наличие и прогрессирование ИБС, снижение качества жизни и приверженности к терапии, что в свою очередь находит отражение в снижении эффективности лечения.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Известно, что АКШ является «золотым стандартом» лечения ИБС, но, как и любое хирургическое вмешательство, оказывает влияние на все системы, поддерживающие гомеостаз, в том числе и иммунную [7, 447]. Учитывая, что иммунная система играет решающую роль на всех этапах атерогенеза, целесообразным является детальное изучение механизмов иммунного реагирования при проведении АКШ у пациентов с ИБС [292]. В литературных источниках встречается информация, о мониторинговании различных показателей иммунного ответа у пациентов перенесших АКШ, без сопоставления с дисфункцией эндотелия и нарушением системы гемостаза. Однако эти наблюдения ограничиваются короткими сроками контроля, от 3-10 дней, где отсутствует анализ показателей отражающих различные этапы иммунопатогенеза ИБС, а также вклад врожденного и адаптивного иммунного ответа [119]. Причем, характеристика основных показателей иммунного ответа необходима как на ранних этапах послеоперационного периода (в течение 1 месяца), когда наибольшее влияние оказывает оперативное вмешательство, так и в поздние сроки 6 и 12 месяцев, с оценкой влияния адаптационных механизмов иммунного реагирования после АКШ на течение ИБС в отдаленном периоде. Кроме того, данный анализ необходимо проводить с учетом влияния эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атеросклероза, а также изменений в системе гемостаза. Также необходима оценка качества жизни и приверженности к терапии как интегративного показателя успешности оперативного вмешательства.

4.1 АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ АКШ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, С РАЗВИТИЕМ ПОВТОРНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД

Динамика показателей клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа

Анализ параметров Т-лимфоцитов пациентов в течение месяца после АКШ выявил незначительное колебание в содержании CD3⁺-лимфоцитов, а также клеток, экспрессирующих маркер ранней (CD3⁺CD25⁺) и поздней (CD3⁺HLA DR⁺) активации. Однако эти колебания статистически не значимы. Интересной представляется характеристика лимфоцитов, экспрессирующих регуляторный маркер апоптоза CD95: относительное количество CD3⁺CD95⁺-клеток, а также абсолютные значения достоверно снижались к 4-5-м суткам и через 12 дней после операции, с возвратом к исходным значениям через месяц после вмешательства. Аналогичным образом изменялось количество клеток, окрашиваемых аннексином. В динамике, отражающей пул Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD45RO⁺, отмечено значимое увеличение на 4-5-е сутки после операции, в то время как количество CD45RA⁺ наивных Т-лимфоцитов статистически значимо уменьшалось в аналогичный период и через 12 суток после операции с восстановлением до исходных значений через месяц (Таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 - Динамика количественных и функциональных показателей Т-лимфоцитов у пациентов после АКШ с развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD3 ⁺ , %	72,2±1,1 73,0 [67,0;77,0]	70,7±1,2 71,5 [67,0;75,0]	71,5±1,6 72,5 [66,5;77,5]	69,7±1,5 71,0 [64,0;73,0]	1-0,3 2-0,8 3-0,1
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,4±0,1 1,3 [1,0;1,8]	1,2±0,1 1,2 [0,8;1,4]	1,7±0,1 1,6 [1,1;2,3]	1,3±0,1 1,3 [0,9;1,6]	1-0,1 2-0,3 3-0,2
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	3,58±1,1 3,1 [1,9;3,9]	5,7±1,4 6,0 [2,6;7,8]	3,1±0,5 3,3 [2,1;4,0]	5,3±1,9 5,1 [2,3;8,3]	1-0,3 2-0,8 3-0,4

Окончание таблицы 4.1.1

CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,01 0,05 [0,04;0,06]	0,06±0,01 0,07 [0,05;0,08]	0,05±0,01 0,05 [0,04;0,07]	0,05±0,001 0,05 [0,03;0,06]	1-0,3 2-0,1 3-0,5
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	4,3±1,5 3,3 [2,4;3,8]	3,6±0,8 3,1 [2,5;3,5]	5,2±1,5 4,2 [3,1;7,4]	4,9±1,2 4,2 [3,3;6,3]	1-0,9 2-0,4 3-0,3
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,07±0,03 0,04 [0,04;0,06]	0,06±0,01 0,05 [0,04;0,07]	0,08±0,01 0,07 [0,05;1,0]	0,07±0,01 0,05 [0,05;0,09]	1-0,2 2-0,5 3-0,1
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	2,6±0,9 2,2 [1,0;3,2]	0,4±0,05 0,4 [0,4;0,5]	0,2±0,01 0,2 [0,1;0,3]	2,5±0,09 0,9 [0,1;4,5]	1-0,01 2-0,01 3-0,4
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,03±0,01 0,03 [0,02;0,04]	0,003±0,001 0,004 [0,001;0,005]	0,001±0,0001 0,003 [0,001;0,005]	0,03±0,01 0,03 [0,02;0,04]	1-0,01 2-0,02 3-0,7
CD3 ⁺ An ⁺ , %	3,2±0,6 3,5 [1,9;4,2]	1,1±0,04 1,0 [0,6;1,1]	0,8± 0,1 1,0 [0,5;1,1]	3,6±0,2 1,8 [0,5;6,5]	1-0,009 2-0,01 3-0,06
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,008 0,05 [0,04;0,07]	0,04±0,01 0,04 [0,03;0,06]	0,01±0,001 0,03 [0,01;0,04]	0,05±0,01 0,04 [0,01;0,1]	1-0,4 2-0,2 3-0,2
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	31,2±1,7 29,0 [27,0;35,0]	36,2±1,5 35,0 [33,0;38,0]	30,8±1,2 32,5 [25,5;36,0]	28,5± 1,3 27,0 [25,0;32,0]	1-0,003 2-0,9 3-0,4
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л	0,6±0,04 0,6 [0,5;0,6]	0,65±0,04 0,6 [0,5;0,6]	0,71±0,07 0,8 [0,6;0,9]	0,5±0,06 0,5 [0,4;0,8]	1-0,17 2-0,6 3-0,08
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	25,5±1,8 21,0 [19,0;35,0]	17,1±1,5 19,0 [15,1;19,0]	16,2±1,6 16,5 [12,0;20,5]	22,2±1,7 21,0 [18,5;26,0]	1-0,04 2-0,05 3-0,7
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л	0,42±0,01 0,3 [0,2;0,7]	0,23±0,07 0,2 [0,1;0,4]	0,18±0,04 0,3 [0,1;0,5]	0,33±0,04 0,33 [0,2;0,4]	1-0,03 2-0,02 3-0,2

Примечание (таблица 4.1.1- 4.1.6): уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение между показателями до операции и 4-5 сутками; 2-сравнение между между показателями до операции и 10-12 сутками; 3- сравнение между между показателями до операции и через 1 месяц после вмешательства. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

Изучение динамики субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у пациентов в течение месяца после АКШ выявило значимое повышение CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов только в один период - через 10-12 суток. При этом содержание CD3⁺CD8⁺- цитотоксических лимфоцитов статистически достоверно было снижено к 4-5-м суткам и через 10-12 суток после операции. Указанные изменения привели к значимому увеличению ИРИ, соответственно, к 4-5-м и 12-м

суткам после вмешательства. Функциональная активность CD8⁺-лимфоцитов, выраженная в содержании Гранзима В (CD8⁺Gr⁺), имела лишь тенденцию к снижению на 4-5-е сутки и 12-е сутки после операции. В содержании пула CD3⁺CD4⁺-клеток, имеющих маркер ранней активации (CD25⁺) и в количестве CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ лимфоцитов в течение месяца наблюдения изменений не отмечено. К 4-5-м суткам отмечается увеличение клеток, экспрессирующих CD154⁺ (CD 40L), ответственных за межклеточное взаимодействие Т-клеток с В-лимфоцитами (Таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2 - Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов после АКШ с развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	47,1±1,37 46,0 [41,0;53,0]	48,7±1,58 47,5 [42,0;55,0]	52,0±1,92 51,0 [42,0;56,5]	46,3±1,67 47,0 [39,0;51,0]	1-0,4 2-0,03 3-0,7
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,96±0,07 0,8 [0,7;1,1]	0,83±0,07 0,8 [0,5;1,0]	1,21±0,14 1,2 [0,6;1,7]	0,84±0,08 0,76 [0,6;1,0]	1-0,1 2-0,08 3-0,2
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	25,2±1,24 23,0 [21,0;31,0]	21,7±1,18 20,0 [18,0;25,0]	19,4±1,15 19,5 [17,0;21,5]	23,6±1,34 22,5 [20,0;30,0]	1-0,04 2-0,001 3-0,3
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,52±0,06 0,4 [0,3;0,7]	0,38±0,04 0,37 [0,2;0,5]	0,40±0,04 0,39 [0,2;0,5]	0,40±0,03 0,4 [0,3;0,4]	1-0,05 2-0,1 3-0,1
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	17,3±1,67 16,0 [10,0;21,0]	15,3±1,43 15,0 [10,0;20,0]	15,9±1,05 15,0 [13,0;18,0]	16,9±1,4 18,5 [13,1;21,0]	1-0,3 2-0,4 3-0,8
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,31±0,05 0,2 [0,1;0,4]	0,24±0,04 0,2 [0,16;0,3]	0,3±0,04 0,3 [0,1;0,4]	0,3±0,04 0,3 [0,2;0,4]	1-0,2 2-0,8 3-0,9
ИРИ	1,99±0,13 2,0 [1,5;2,5]	2,44±0,1 2,1 [1,8;3,0]	2,91±0,26 2,7 [2,4;3,3]	2,03±0,15 2,0 [1,6;2,5]	1-0,05 2-0,001 3-0,8
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,7±0,6 2,9 [1,9;3,5]	3,9±0,1 2,5 [2,2;5,0]	2,3±0,6 2,2 [1,2;3,5]	3,84±0,1 3,0 [1,3;6,3]	1-0,4 2-0,6 3-0,5
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,007 0,05 [0,04;0,05]	0,06±0,003 0,06 [0,04;0,08]	0,04±0,006 0,04 [0,03;0,05]	0,06±0,001 0,05 [0,02;0,06]	1-0,2 2-0,7 3-0,2
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	2,3±0,4 2,4 [1,8;3,1]	2,9±0,7 2,4 [2,1;3,8]	2,0±0,5 2,0 [1,1;2,9]	2,6±0,8 2,8 [1,2;4]	1-0,5 2-0,6 3-0,8
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,007 0,04 [0,01;0,04]	0,04±0,005 0,05 [0,01;0,0]	0,03±0,005 0,04 [0,02;0,05]	0,05±0,001 0,03 [0,01;0,02]	1-0,5 2-0,6 3-0,8

Окончание таблицы 4.1.2

CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,6±0,03 0,1 [0,1;0,2]	0,8±0,04 0,1 [0,1;0,2]	0,7±0,06 0,15 [0,05;0,2]	0,6±0,02 0,2 [0,1;0,2]	1-0,001 2-0,1 3-0,9
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,008±0,001 0,008 [0,004;0,01]	0,01±0,001 0,01 [0,009;0,02]	0,009±0,001 0,009 [0,006;0,01]	0,008±0,001 0,008 [0,004;0,01]	1-0,04 2-0,2 3-0,3

В гуморальном звене адаптивного иммунного ответа наблюдалось повышение содержания В-клеток, начиная с 12-х суток и через месяц после вмешательства. Отмечалось увеличение пула В-лимфоцитов, несущих корецептор межклеточного взаимодействия CD40, начиная с 4-5-х суток и сохранялось значимо повышенным через 1 месяц наблюдения. Следует отметить, что функциональная активность В-клеток в виде продукции иммуноглобулинов классов А, М и G не претерпела значимых изменений в течение месяца наблюдения. Существенная динамика отмечена лишь в содержании ЦИК увеличением их уровня на 4-5-е сутки после операции с постепенным снижением к концу месяца наблюдения (таблица 4.1.3).

Таблица 4.1.3 - Динамика показателей гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов после АКШ с развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	р
CD19 ⁺ , %	13,7±0,57 13,0 [11,0;15,0]	15,2±1,02 15,0 [12,0;18,0]	17,4±1,1 17,0 [14,5;0;19,0]	21,5±1,74 19,0 [15,0;22,0]	1-0,1 2-0,003 3-0,01
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,22±0,02 0,2 [0,1;0,3]	0,22±0,02 0,2 [0,1;0,3]	0,31±0,04 0,3 [0,1;0,4]	0,34±0,03 0,3 [0,2;0,5]	1-0,9 2-0,07 3-0,06
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	9,96±0,3 10,0 [9,5;10,0]	13,4±0,4 14,0 [12;16,0]	12,8±0,7 14,5 [8,1;17,5]	11,7±0,1 13,0 [9;14,5]	1-0,01 2-0,02 3-0,01
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15±0,02 0,16 [0,1;0,2]	0,18±0,01 0,2 [0,1;0,17]	0,17±0,02 0,2 [0,08;0,20]	0,16±0,01 0,07 [0,06;0,10]	1-0,03 2-0,02 3-0,79
IgA г/л	2,25±0,07 2,3 [1,9;2,5]	2,17±0,08 2,1 [1,8;2,5]	2,29±0,09 2,3 [1,8;2,6]	2,36±0,10 2,4 [2,03;2,5]	1-0,5 2-0,6 3-0,3
IgM г/л	1,34±0,1 1,27 [1,1;1,7]	1,35±0,08 1,25 [1,0;1,5]	1,30±0,06 1,27 [1,0;1,5]	1,33±0,07 1,3 [1,1;1,4]	1-0,4 2-0,7 3-0,5
IgG г/л	11,6±0,21 11,5 [11,1;12,33]	11,8±0,2 11,5 [10,9;12,2]	11,7±0,20 11,6 [10,9;12,1]	11,4±0,26 11,3 [10,6;11,9]	1-0,4 2-0,7 3-0,5

Окончание таблицы 4.1.3

ЦИК, у.е.	75,0±7,29 77,0 [58;84]	107,0±10,8 100,5 [64,0;130]	91,2±8,2 85,0 [69;105]	79,9±7,41 76,5 [63,0;109,0]	1-0,01 2-0,1 3-0,06
-----------	------------------------------	-----------------------------------	------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

Динамика показателей врожденного иммунитета и цитокинпродуцирующей способности

Анализ динамики показателей врожденного иммунного ответа у пациентов данной группы выявил снижение относительного и абсолютного количества CD16⁺-лимфоцитов к 4-5-м суткам, продолжающееся и к 12-м суткам после вмешательства с возвратом к исходным значениям через месяц наблюдения. Соответственно количественным критериям изменялись и функциональные параметры, выраженные в снижении CD16⁺-лимфоцитов, содержащих внутриклеточный Гранзим В. Неоднозначной оказалась динамика экспрессии Toll-подобных рецепторов на моноцитах (CD282⁺, CD284⁺, CD289⁺) в течение месяца наблюдения. Так, статистически значимое повышение экспрессии TLR2 выявлено на 5-е и 12-е сутки после операции с достижением исходных значений через месяц. Противоположной динамикой характеризовалась экспрессия TLR4, значимо снижаясь с 5-х суток после операции в течение всего периода наблюдения. Экспрессия TLR9 характеризовалась повышением на 4-5 сутки и снижением через месяц после вмешательства. Обращает внимание содержание моноцитов, экспрессирующих HLA DR⁺: количество антигенпрезентирующих CD14⁺HLA DR⁺- клеток значимо повышается к 4-5-м, затем снижается к 12-м суткам после операции, достигая исходных значений через месяц (Таблица 4.1.4).

Таблица 4.1.4 - Динамика показателей клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов в группе АКШ с развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD16 ⁺ , %	16,7±0,7 17,0 [12,0;19,0]	12,03±1,03 11,0 [8,0;13,0]	9,1±1,15 8,0 [6,0;10,5]	16,1±1,24 14,0 [12,0;19,0]	1-0,001 2-0,001 3-0,6
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,24±0,03 0,2 [0,2;0,3]	0,17±0,02 0,2 [0,07;0,1]	0,19±0,03 0,2 [0,07;0,3]	0,22±0,03 0,2 [0,1;0,3]	1-0,03 2-0,2 3-0,5

Окончание таблицы 4.1.4

CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	12,4±0,87 13,0 [9;15,0]	7,36±0,9 6,0 [4,0;9]	5,4±0,78 4,0 [3;8,0]	9,9±1,16 8,0 [6,0;13,0]	1-0,001 2-0,001 3-0,08
CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15±0,03 0,1 [0,02;0,2]	0,9±0,09 0,08 [0,03;0,1]	0,13±0,02 0,09 [0,07;0,1]	0,15±0,02 0,1 [0,1;0,2]	1-0,1 2-0,6 3-0,8
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	77,3±1,2 76,0 [72;82]	83,4±1,51 83,0 [76;88]	81,4±1,23 79,5 [74;85]	76,6±3,03 76,5 [66,0;85,0]	1-0,002 2-0,02 3-0,08
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,34±0,04 0,3 [0,2;0,5]	0,55±0,05 0,6 [0,3;0,7]	0,65±0,07 0,6 [0,5;0,9]	0,60±0,09 0,5 [0,4;0,7]	1-0,001 2-0,001 3-0,006
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	29,7±1,88 27,0 [21;35,6]	20,0±3,01 12,5 [9,0;26]	22,5±2,13 20,5 [15,5;28,2]	21,5±1,89 22,5 [14,0;27,0]	1-0,008 2-0,01 3-0,005
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,08±0,02 0,04 [0,03;0,1]	0,06±0,02 0,05 [0,03;0,07]	0,08±0,01 0,1 [0,06;0,2]	0,09±0,09 0,1 [0,08;0,1]	1-0,1 2-0,006 3-0,8
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	81,5±1,93 82,0 [65,0;89,0]	87,1±1,81 83,5 [70,0;90,0]	76,2±2,89 67,0 [60,5;88,5]	73,3±3,03 68,0 [57,0;80,0]	1-0,03 2-0,1 3-0,02
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,48±0,04 0,4 [0,2;0,6]	0,61±0,08 0,6 [0,3;0,8]	0,54±0,05 0,6 [0,3;0,7]	0,58±0,05 0,5 [0,4;0,7]	1-0,01 2-0,08 3-0,06
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , %	57,8±2,82 56,0 [54,0;65,0]	61,0±4,5 57,0 [40,0;76,0]	46,2±3,8 44,5 [40,0;52,5]	59,5±1,5 59,8 [57,0;62,0]	1-0,008 2-0,02 3-0,8
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,4±0,07 0,3 [0,3;0,40]	0,5±0,04 0,4 [0,3;0,50]	0,3±0,02 0,3 [0,2;0,40]	0,6±0,01 0,6 [0,19;0,61]	1-0,07 2-0,06 3-0,15

В функциональной активности нейтрофилов выявлено увеличение значения коэффициента стимуляции НСТ-теста начиная с 5-х суток наблюдения за счет снижения спонтанной НСТ-активности. Динамичное повышение значений содержания сывороточного α -дефензина отмечалась с 5-х суток и в течение всего периода наблюдения (Таблица 4.1.5).

Таблица 4.1.5 - Характеристика функциональной активности нейтрофилов у пациентов в группе АКШ с развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
НСТ сп., у.е.	103,0±1,85 105,5 [94,0;110,0]	96,3±2,73 99,0 [87,0;108,0]	97,0±1,95 98,5 [91,0;106,0]	97,1±2,93 100,0 [87,0;107,0]	1-0,03 2-0,02 3-0,06
НСТ ст., у.е.	161,0±4,57 158,0 [146,0;177,0]	167,0±4,0 163,5 [148,0;176,0]	163,0±3,61 163,0 [151,0;172,0]	165,0±5,05 159,5 [148,0;179,0]	1-0,3 2-0,7 3-0,5

Окончание таблицы 4.1.5

Кст. НСТ	1,60±0,03 1,6 [1,5;1,7]	1,75±0,04 1,7 [1,6;1,8]	1,69±0,03 1,6 [1,6;1,8]	1,71±0,03 1,7 [1,6;1,8]	1-0,005 2-0,03 3-0,01
α-дефензин, пг/мл	2204,0±330 1796,9 [1333,2;2689,7]	3429,0±365 3566,0 [2567,5;4356,5]	3715,0±316 3488,1 [3155,7;4298]	3675,0±351 3987,0 [2345;4827,0]	1-0,01 2-0,002 3-0,001

При анализе цитокинового спектра сыворотки крови изменение содержания ИЛ-4 оказалось значимым через месяц наблюдения и характеризовалось его снижением. Уровень провоспалительного ИЛ-6 значимо повысился на 5-е сутки после вмешательства, снижаясь, оставался повышенным к 12-м суткам, достигнув исходных значений через месяц после АКШ. Не отмечено статистически значимых изменений при тенденции к повышению через месяц наблюдения в уровне ИЛ-17. Содержание ФНО-α в сыворотке крови значительно выше исходного уровня в течение месяца после АКШ. Содержание ИФН-γ характеризовалось его повышением на 4-5 сутки наблюдения и оставалось повышенным в течение месяца наблюдения. Направленность иммунного ответа характеризует соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. Так, динамика показателя соотношения ИФН-γ/ИЛ-4 в данной группе пациентов характеризуется устойчивым значимым повышением в течение всего месяца наблюдения. При этом показатель соотношения ИЛ-17/ИЛ-4 на 5-е и 12-е сутки значимо снижался, однако через месяц наблюдения существенно превысил исходные значения (таблица 4.1.6).

Таблица 4.1.6 - Динамический профиль содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов в группе АКШ с развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
ИЛ-4, пг/мл	5,03±0,42 4,5 [3,2;6,6]	5,47±0,65 4,5 [2,2;8,8]	4,95±0,66 3,7 [1,9;8,2]	3,36±0,43 2,5 [1,6;5,1]	1-0,5 2-0,9 3-0,007
ИЛ-6, пг/мл	5,51±0,69 4,8 [2,1;6,8]	26,2±2,5 23,6 [20,7;27,4]	14,0±0,66 14,1 [11,1;16,4]	6,94±0,96 5,6 [2,6;9,9]	1-0,001 2-0,001 3-0,2
ИЛ-17, пг/мл	24,7±2,92 21,1 [12,6;31,5]	29,8±2,13 31,5 [21,5;34,5]	28,3±2,13 29,5 [20,5;35,5]	31,2±5,79 20,1 [15,7;36,4]	1-0,1 2-0,3 3-0,2
ФНО-α, пг/мл	3,84±0,4 3,5 [2,1;4,9]	9,61±0,34 9,7 [8,5;10,56]	7,70±0,46 7,6 [6,5;9,5]	6,78±0,52 7,3 [5,5;8,6]	1-0,001 2-0,001 3-0,001

Окончание таблицы 4.1.6

ИФН-γ, пг/мл	35,7±4,06 30,5 [19,6;44,1]	41,0±3,95 36,0 [30,4;40,7]	38,3±3,41 36,6 [27,5;42,5]	37,0±4,61 33,4 [20,6;41,6]	1-0,03 2-0,6 3-0,8
КифН-γ/ИЛ-4	7,57±0,9 6,1 [4,1;10,0]	11,6±1,7 5,8 [3,4;15,0]	12,5±1,5 9,6 [3,6;18,7]	16,5±1,2 10,6 [3,0;31,4]	1-0,03 2-0,03 3-0,05
Кил-17/ИЛ-4	5,52±0,5 5,1 [3,0;7,7]	4,73±1,1 2,5 [2,0;8,0]	3,60±0,9 1,6 [0,3;6,2]	12,3±0,1 6,8 [3,3;11,8]	1-0,05 2-0,02 3-0,03

Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза

При оценке состояния эндотелия (Таблица 4.1.7) выявлено достоверное снижение ЭТ-1 через 1 месяц после аортокоронарного шунтирования. Аналогично представлена и динамика содержания антител к окисленным ЛПНП.

Таблица 4.1.7 - Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов после АКШ с развитием повторных событий.

Показатель	До операции	Через 1 месяц	p
Эндотелин-1, пмоль/л	1,4±0,1 1,4 [0,8;1,9]	0,9±0,09 1,0 [0,9; 1,2]	0,01
АТокЛПНП (IgG), мЕД/мл	875,1± 57,7 918,0 [771,2;994,3]	617,6± 74,1 698,0 [222,2;932,2]	0,008

Примечание (таблицы 4.1.7-4.1.8): уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25; Q75].

Динамическая оценка качества жизни и приверженности к терапии

Изучаемые сферы качества жизни у пациентов, перенесших АКШ в группе с повторными событиями значимо не изменились через месяц после вмешательства, за исключение общего профиля качества жизни. В приверженности к терапии отмечалась лишь тенденции к ее увеличению, но была статистически не достоверна (Таблица 4.1.8).

Таблица 4.1.8 - Качество жизни и приверженность к терапии у пациентов перенесших АКШ с развитием повторных событий через месяц после вмешательства

Показатель	До операции	1 месяц	p
Качество жизни	5,8±0,2 6,0 [5,0;7,0]	7,0±0,2 7,0 [6,0;8,0]	0,001
Сфера 1 (физическая)	53,1±1,3 56,0 [44,0;58,0]	50,6±2,2 50,0 [44,0;56,0]	0,6
Сфера 2 (психологическая)	52,9±1,4 56,0 [44,0;56,0]	55,8±3,1 56,0 [44,0;63,0]	0,7
Сфера 3 (социальная)	60,5±2,2 56,0 [50,0;69,0]	58,7±2,4 69,0 [50,0;75,0]	0,6
Сфера 4 (микроокружение)	59,5±2,1 60,0 [50,0;69,0]	59,8±3,4 63,0 [50,0;69,0]	0,9
Балл (шкала Мориски-Грина)	2,4±0,1 3,0 [2,0;3,0]	2,7±0,3 3,0 [1,5;4,0]	0,3

Таким образом, результаты иммунологического мониторинга в динамике после АКШ отличаются разнонаправленными характеристиками в различные сроки наблюдения и демонстрируют различную степень вовлеченности адаптивных и врожденных механизмов иммунной защиты. Для формирования представления о системных изменениях в раннем послеоперационном периоде целесообразно оценить выявленные признаки применительно к основным этапам иммунных процессов в каждом из исследованных временных отрезках.

Суммируя полученные результаты, следует отметить, что максимальное количество изменений в параметрах функционирования иммунной системы отмечены в первые две недели послеоперационного периода с возвратом большинства показателей к исходному уровню. Анализ изменений с позиции патогенетической оценки иммуногенеза свидетельствует, что в течение первой недели после АКШ этап распознавания нарушен с различными эффектами в адаптивном и врожденном звене, а также внутри отдельных клеточных популяций. Так, изменения способности к распознаванию через TLR клетками моноцитарного ряда проявляются усилением экспрессии TLR2 и TLR9 и угнетением – TLR4. Количество способных к презентации антигенов HLA DR⁺-моноцитов повышено, тогда как число RA⁺-наивных Т-лимфоцитов, готовых к восприятию антигенного стимула, снижено.

Увеличение числа В-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор межклеточного взаимодействия CD40, сопряжено с повышением CD40L⁺-Т-лимфоцитов. Несмотря на отсутствие динамики маркеров активации, этап пролиферации характеризуется достоверными признаками угнетения апоптоза Т-клеток. Далее отчетливы изменения регуляции, которые проявляются снижением количества CD16⁺-лимфоцитов, изменением соотношения субпопуляций CD4/CD8 Т-лимфоцитов в сторону увеличения ИРИ, а также направлением соотношения иммунорегуляторных медиаторов в сторону усиления Тх1 и ослабления Тх17 вариантов адаптивного ответа. Нет однозначности и при характеристике эффекторного этапа, при этом следует отметить, что на 4-5-е сутки изменения функций регистрируются лишь в показателях, описывающих реакции врожденного иммунного ответа. Выявлено снижение спонтанной метаболической активности нейтрофилов, литических ресурсов натуральных киллеров при выраженном усилении продукции антимикробных пептидов и провоспалительных цитокинов (рисунок 4.1.1).

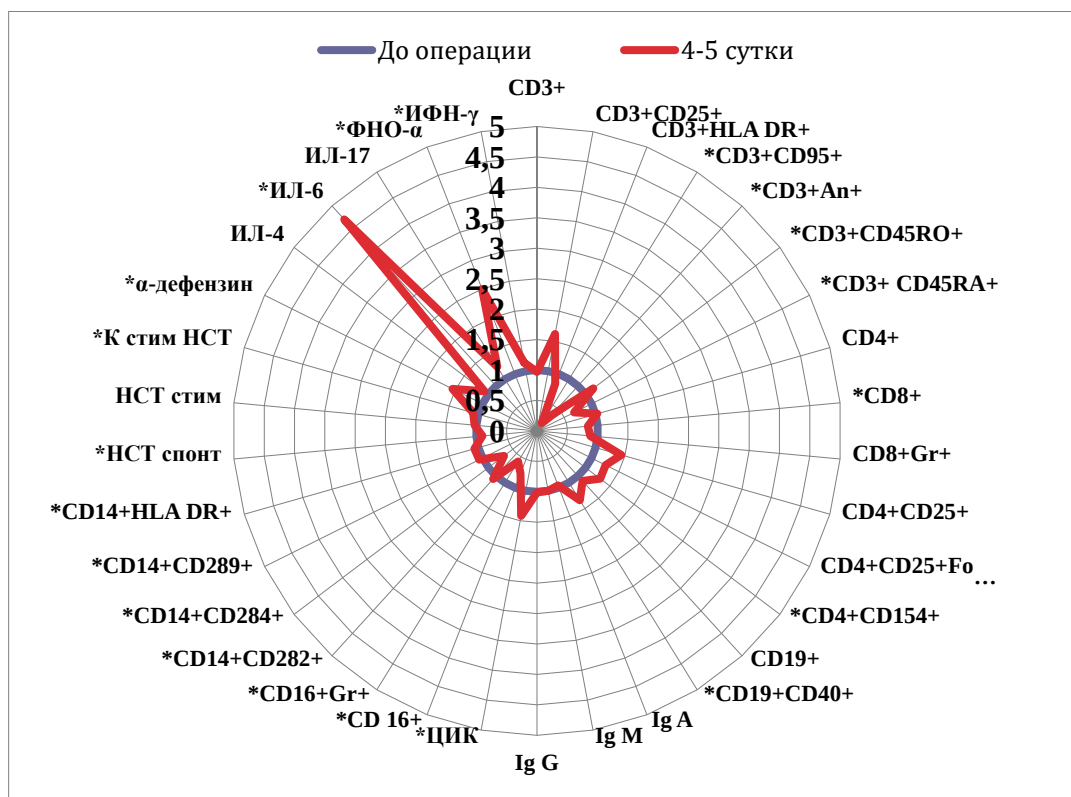


Рисунок 4.1.1 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе АКШ с повторными событиями на 4-5 сутки после операции по отношению к исходным данным. Примечание: * изменения статистически значимы.

На второй неделе после АКШ выявленные ранее изменения иммуногенеза имеют место. В то же время следует отметить снижение количества антигенпрезентирующих моноцитов при сохраняющейся повышенной экспрессии корцепторов взаимодействия с В-клетками на Т-лимфоцитах. Параметры этапа активации не изменены, оставаясь на исходных позициях, показатели апоптоза Т-лимфоцитов снижены, дисрегуляция в виде повышения ИРИ, снижения числа $CD16^+$ -клеток усугубляется усилением дифференцировки в сторону В-лимфоцитов при сохранении превалирования Тх1 и ослабления Тх17 вариантов иммунного ответа. В эффекторном звене по-прежнему снижена кислородпродуцирующая активность нейтрофилов и Гранзим В-зависимая цитолитическая активность $CD16^+$ при усилении продукции антимикробных пептидов, в продукции цитокинов следует отметить снижение до исходного уровня ИФН- γ при продолжающемся повышении синтеза провоспалительных ИЛ-6 и ФНО- α (Рисунок 4.1.2).

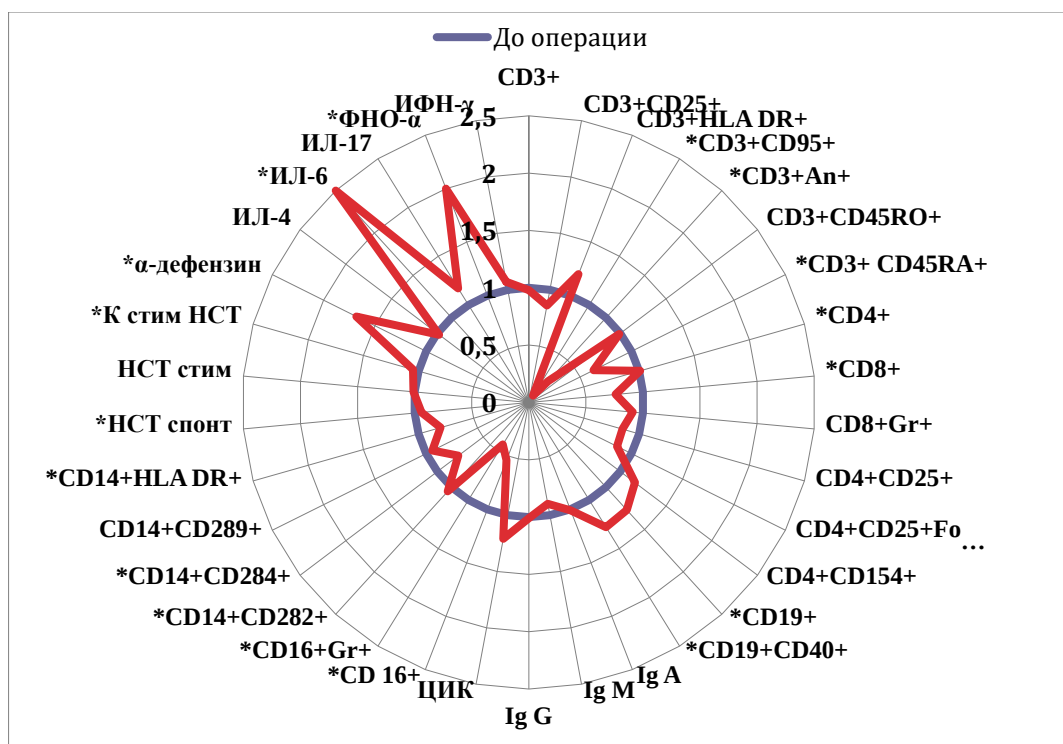


Рисунок 4.1.2 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе АКШ с повторными событиями на 10-12 сутки после операции по отношению к исходным данным. Примечание: * изменения статистически значимы.

Через месяц после АКШ в сравнении с исходным состоянием иммунной системы (до оперативного вмешательства) характеристика этапов иммунного ответа выглядит следующим образом: продолжается снижение экспрессии TLR4 и TLR9; отмечается усиление дифференцировки лимфоцитов в сторону В-клеток, клеточного иммунного ответа в сторону как Th1, так и Th17; эффекторный этап характеризуется повышением продукции антимикробных пептидов и ФНО- α при снижении содержания ИЛ-4 (Рисунок 4.1.3).

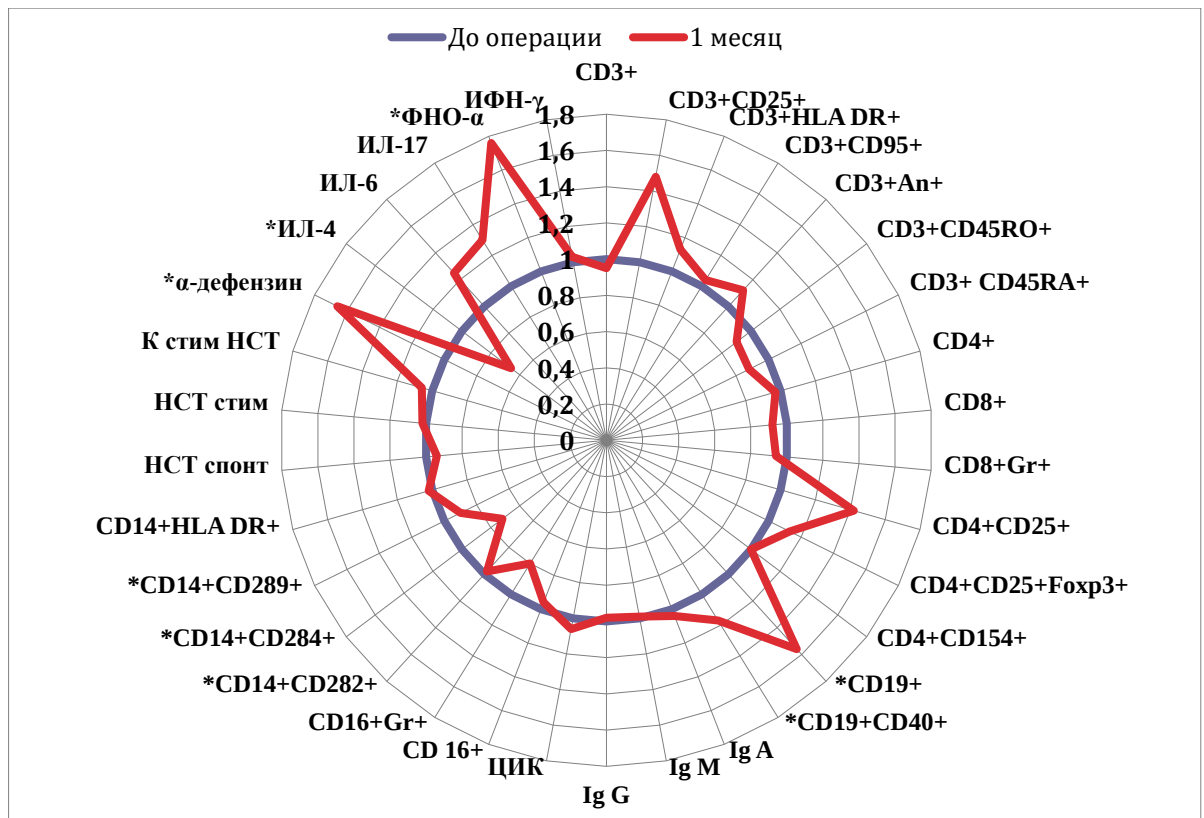


Рисунок - 4.1.3 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе АКШ с повторными событиями через 1 месяц после операции по отношению к исходным данным. Примечание: * изменения статистически значимы.

При наличии данных изменений со стороны иммунного ответа у пациентов с ИБС, перенесших АКШ с развитием в дальнейшем повторных событий, выявлено снижение маркера эндотелиальной дисфункции и количества антител к окисленным ЛПНП через месяц наблюдения. В аналогичный срок также отмечается повышение качества жизни в общей его интерпретации.

4.2 АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ АКШ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, БЕЗ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Динамика показателей клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа

При оценке динамики количественных и функциональных показателей Т-клеточного звена адаптивного иммунного ответа установлено отсутствие колебания в содержании CD3⁺лимфоцитов в течении всего месяца наблюдения. Однако, через месяц после вмешательства отмечено повышение экспрессии маркеров ранней и поздней активации. Обращает внимание увеличение экспрессии на CD3⁺лимфоцитах рецептора готовности к апоптозу, так же как и клеток, вступивших в процесс программированной гибели начиная с 4-5-х суток наблюдения с максимальной выраженностью эффекта через месяц. На 10-12-е сутки отмечено резкое повышение пула наивных Т-лимфоцитов (Таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 - Количественные и функциональные показатели Т-лимфоцитов у пациентов группы АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD3 ⁺ , %	73,3±1,12 75,5 [69,0;78,0]	75,2±1,1 76,0 [72,0;80,0]	73,8±1,5 74,5 [72,0;78,0]	74,7±1,5 74,0 [71,0;81,0]	1-0,4 2-0,9 3-0,6
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,5±0,1 1,4 [0,9;1,9]	1,3±0,1 1,2 [0,9;1,6]	1,9±0,3 1,7 [1,1;2,3]	1,5±0,1 1,4 [1,0;2,1]	1-0,3 2-0,2 3-0,8
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,6±0,5 2,6 [1,8;3,4]	3,5±0,4 3,6 [2,8;4,2]	2,8±0,5 2,4 [2,2;3,9]	4,2±0,3 2,5 [1,6;4,7]	1-0,2 2-0,7 3-0,008
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,01 0,05 [0,04;0,07]	0,08±0,01 0,08 [0,05;0,09]	0,05±0,01 0,06 [0,04;0,07]	0,07±0,001 0,06 [0,03;0,07]	1-0,4 2-0,2 3-0,6
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	3,0±0,3 3,2 [2,5;3,5]	4,0±0,4 3,9 [3,3;4,8]	3,5±1,1 1,4 [1,4;4,7]	6,3±1,2 3,8 [2,7;9,0]	1-0,1 2-0,4 3-0,03
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06±0,01 0,05 [0,05;0,07]	0,07±0,01 0,06 [0,03;0,07]	0,04±0,01 0,06 [0,04;0,08]	0,1±0,01 0,1 [0,05;0,1]	1-0,4 2-0,5 3-0,1
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	1,6±0,08 0,6 [0,2;1,0]	1,9±0,08 1,9 [0,4;3,3]	1,4±0,07 0,8 [0,6;2,8]	2,5±0,08 2,4 [0,5;4,5]	1-0,01 2-0,06 3-0,001

Окончание таблицы 4.2.1

CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06±0,006 0,05 [0,01;0,06]	0,08±0,001 0,06 [0,01;0,06]	0,03±0,01 0,04 [0,02;0,06]	0,1±0,01 0,1 [0,01;0,3]	1-0,01 2-0,7 3-0,02
CD3 ⁺ An ⁺ , %	1,4±0,3 1,2 [0,9;1,9]	3,1±1,1 3,2 [1,1;5,0]	2,3±0,9 1,6 [1,2;4,0]	3,8± 1,5 3,9 [1,2;6,0]	1-0,04 2-0,2 3-0,03
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л	0,02±0,009 0,02 [0,01;0,04]	0,04±0,01 0,06 [0,03;0,08]	0,03±0,01 0,04 [0,01;0,07]	0,05±0,001 0,07 [0,01;0,09]	1-0,4 2-0,2 3-0,2
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	31,8±1,8 30,5 [27,0;36,0]	33,3±1,4 32,0 [26,0;40,0]	31,7±1,3 34,0 [27,0;34,0]	29,5± 1,7 30,0 [27,0;32,0]	1-0,5 2-0,6 3-0,7
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л	0,7±0,05 0,6 [0,6;0,8]	0,8±0,05 0,7 [0,5;0,9]	0,7±0,06 0,8 [0,6;0,9]	0,5±0,03 0,5 [0,4;0,8]	1-0,17 2-0,6 3-0,08
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	20,0±1,6 21,0 [19,0;35,0]	22,5±2,0 20,0 [13,0;32,0]	44,3±1,6 42,0 [21,0;60,0]	24,3±1,8 26,5 [18,5;30,0]	1-0,7 2-0,009 3-0,3
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,06 0,2 [0,3;0,5]	0,3±0,07 0,23 [0,2;0,5]	0,7±0,04 0,6 [0,2;0,8]	0,3±0,04 0,33 [0,2;0,4]	1-0,4 2-0,02 3-0,2

Примечание (таблица 4.2.1 - 4.2.6): уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение между показателями до операции и 4-5 сутками; 2-сравнение между между показателями до операции и 10-12 сутками; 3- сравнение между между показателями до операции и через 1 месяц после вмешательства. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

При анализе динамики содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, а именно CD3⁺CD4⁺-Т индукторов и CD3⁺CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов, в том числе и их цитолитической активности, не выявлено значимых отличий в течение всего месяца наблюдения по отношению к исходным параметрам. Значимо не менялся иммунорегуляторный индекс. Отличались от исходных данных изменения двух критериев наблюдаемые на 10-12-е сутки после вмешательства, один из них – маркер ранней активации (CD25⁺), экспрессия которого была повышена, другой – повышение количества CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Т-регуляторных лимфоцитов, обладающих иммуносупрессивным эффектом. На 4-5-е сутки отмечалось также повышение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD40L– (Таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2 -Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов без после АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	43,19±1,5 45,5 [37,0;51,0]	48,1±1,4 46,0 [42,0;54,0]	46,7±2,0 48,0 [40,0;53,0]	46,0±1,8 48,0 [39,0;54,0]	1-0,1 2-0,3 3-0,4
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,8±0,07 0,8 [0,7;1,1]	0,8±0,08 0,8 [0,5;1,0]	0,9±0,08 1,2 [0,6;1,7]	1,1±0,08 0,8 [0,7;1,5]	1-0,5 2-0,2 3-0,1
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	28,3±1,4 28,5 [22,0;34,0]	26,6±1,2 27,0 [23,0;32,0]	26,5±1,2 27,5 [21,0;31,0]	28,3±1,4 28,0 [22,0;34,0]	1-0,4 2-0,3 3-0,8
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,5±0,05 0,5 [0,3;0,8]	0,4±0,04 0,4 [0,3;0,5]	0,5±0,04 0,6 [0,4;0,7]	0,5±0,04 0,6 [0,3;0,8]	1-0,2 2-0,6 3-0,9
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	19,04±1,4 19,0 [14,0;27,0]	17,4±1,1 19,0 [15,0;20,0]	17,6±1,1 18,0 [15,0;21,0]	19,2±1,1 20,0 [15,0;22,0]	1-0,5 2-0,4 3-0,9
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3±0,04 0,3 [0,1;0,4]	0,2±0,03 0,2 [0,1;0,3]	0,3±0,04 0,4 [0,2;0,4]	0,4±0,03 0,4 [0,3;0,5]	1-0,06 2-0,6 3-0,2
ИРИ	1,77±0,1 1,7 [1,1;2,1]	2,0±0,1 1,6 [1,3;2,3]	1,9±0,2 1,8 [1,1;2,7]	1,7±0,1 2,1 [1,1;2,2]	1-0,4 2-0,5 3-0,8
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,2±0,1 2,1 [1,2;2,5]	2,6±0,1 2,5 [2,3;2,8]	2,8±0,1 2,4 [2,2;3,8]	2,6±0,08 2,3 [1,3;3,9]	1-0,8 2-0,003 3-0,7
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,009 0,05 [0,02;0,07]	0,07±0,003 0,07 [0,04;0,08]	0,08±0,005 0,06 [0,04;0,09]	0,06±0,001 0,05 [0,02;0,07]	1-0,2 2-0,6 3-0,3
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,2±0,5 0,7 [0,5;1,9]	1,8±0,1 1,8 [1,5;2,2]	2,1±0,4 2,1 [1,1;3,0]	2,0±0,5 1,7 [0,5;2,0]	1-0,2 2-0,04 3-0,7
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,02±0,009 0,01 [0,01;0,03]	0,03±0,005 0,05 [0,01;0,06]	0,04±0,004 0,04 [0,02;0,05]	0,02±0,003 0,03 [0,01;0,04]	1-0,5 2-0,05 3-0,6
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,5±0,07 0,5 [0,2;0,7]	0,7±0,01 0,8 [0,5;0,9]	0,6±0,09 0,7 [0,5;0,9]	0,6±0,05 0,7 [0,5;0,9]	1-0,006 2-0,3 3-0,2
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,003±0,001 0,003 [0,002;0,005]	0,007±0,001 0,007 [0,003;0,008]	0,004±0,001 0,003 [0,001;0,004]	0,004±0,001 0,003 [0,001;0,004]	1-0,05 2-0,3 3-0,3

При изучении гуморального звена адаптивного иммунитета выявлено значимое повышение В-лимфоцитов на 4-5-е и 10-12-е сутки наблюдения, с возвратом к исходным значениям через месяц после реваскуляризации. Однако, содержание иммуноглобулинов сыворотки крови не менялось в течение всего

периода наблюдения. В то же время существенным было изменение ЦИК с повышением на 4-5-е сутки наблюдения с тенденцией к снижению на 10-12-е сутки и возвратом к исходному уровню через месяц наблюдения. При этом отмечалось значимое повышение экспрессии CD40⁺ на 4-5-е сутки после АКШ (таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3 - Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов группы АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD19 ⁺ , %	9,0±0,5 9,0 [6,0;10,0]	12,5±0,7 11,5 [10,0;16,0]	11,6±0,7 11,0 [9,0;14,0]	10,2±0,8 10,0 [7,0;12,0]	1-0,001 2-0,001 3-0,3
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,01 0,1 [0,1;0,2]	0,3±0,02 0,2 [0,1;0,3]	0,3±0,04 0,2 [0,1;0,4]	0,2±0,03 0,2 [0,1;0,3]	1-0,5 2-0,001 3-0,5
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	5,9±0,8 6,6 [4,4;7,5]	7,3±0,9 7,0 [4;10,5]	5,4±0,7 6,02 [2,2;9,0]	4,4±0,9 3,8 [2,8;6,0]	1-0,02 2-0,2 3-0,5
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,02 0,1 [0,07;0,2]	0,4±0,01 0,3 [0,1;0,4]	0,2±0,02 0,1 [0,08;0,2]	0,1±0,01 0,1 [0,08;0,1]	1-0,3 2-0,2 3-0,9
IgA г/л	2,25±0,08 2,3 [1,9;2,7]	2,2±0,08 2,3 [2,0;2,5]	2,3±0,09 2,4 [2,2;2,6]	2,5±0,1 2,3 [1,9;2,9]	1-0,9 2-0,5 3-0,3
IgM г/л	1,2±0,05 1,2 [1,0;1,4]	1,2±0,04 1,1 [0,9;1,3]	1,4±0,06 1,3 [1,1;1,6]	1,3±0,06 1,3 [1,1;1,4]	1-0,3 2-0,1 3-0,4
IgG г/л	11,3±0,1 11,3 [10,5;11,9]	11,3±0,1 11,3 [10,8;11,6]	11,2±0,2 11,2 [10,5;11,8]	11,4±0,3 11,4 [10,8;12,1]	1-0,7 2-0,6 3-0,8
ЦИК, у.е.	65,7±3,9 61,0 [47,0;77,0]	87,8±5,8 80,0 [60,0;112,0]	86,4±7,1 80,0 [62,5;98,5]	77,5±6,6 78,0 [53,0;99,0]	1-0,001 2-0,006 3-0,1

Характеристика врожденного иммунного ответа и цитокинпродуцирующей способности

Клеточное звено врожденного иммунного ответа характеризовалось снижением относительного и абсолютного числа CD16⁺-клеток начиная с 4-5-х суток послеоперационного периода и через месяц наблюдения, однако их функциональная активность, оцениваемая по содержанию внутриклеточного Гранзима В (CD16⁺Gr⁺), существенно не менялась. Динамика экспрессии Toll-

подобных рецепторов на моноцитах не однозначна. Количество CD14⁺CD282⁺-клеток в периферическом кровотоке повышалось на 4-5-е сутки наблюдения и сохранялось повышенным через месяц после вмешательства, экспрессия CD284⁺ значительно снижалась через 10-12 суток после вмешательства, а CD289⁺ – не изменялась. В динамике количества моноцитов, экспрессирующих HLA DR⁺, ответственных за презентацию антигена, зарегистрировано их снижение на 10-12 сутки наблюдения, с возвратом к исходным показателям через месяц (Таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 - Показатели клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов группы АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD16 ⁺ , %	16,1±1,03 16,5 [12,0;19,0]	10,1±1,1 8,5 [7,0;11,0]	11,35±1,5 10,5 [5,0;14,0]	11,7±1,2 12,0 [7,0;16,0]	1-0,001 2-0,001 3-0,01
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,26±0,03 0,3 [0,1;0,4]	0,16±0,03 0,1 [0,07;0,1]	0,19±0,03 0,2 [0,09;0,2]	0,25±0,03 0,28 [0,16;0,3]	1-0,03 2-0,2 3-0,2
CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	7,62±0,9 6,7 [3,0;10,5]	5,97±0,7 4,5 [4,0;8,0]	7,42±0,7 6,0 [3,1;11,8]	7,1±0,8 7,0 [3,3;9,0]	1-0,2 2-0,9 3-0,6
CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,13±0,02 0,1 [0,08;0,16]	0,1±0,02 0,08 [0,03;0,13]	0,14±0,01 0,1 [0,1;0,2]	0,18±0,02 0,18 [0,1;0,2]	1-0,3 2-0,7 3-0,2
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	72,3±1,8 76,0 [72,0;82,0]	77,6±2,2 83,0 [76,0;88,0]	73,9±2,05 79,5 [74,0;85,0]	77,7±2,2 80,0 [77,0;85,0]	1-0,03 2-0,2 3-0,02
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,4±0,03 0,3 [0,1;0,4]	0,6±0,02 0,5 [0,3;0,8]	0,5±0,05 0,5 [0,3;0,7]	0,6±0,01 0,5 [0,3;0,7]	1-0,001 2-0,001 3-0,001
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	25,9±2,1 24,5 [15,0;34,0]	22,3±2,5 18,5 [12,1;29,0]	15,8±2,1 16,0 [7,0;19,0]	20,1±2,5 19,0 [9,0;35,0]	1-0,3 2-0,007 3-0,8
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,16±0,03 0,06 [0,02;0,1]	0,15±0,02 0,1 [0,02;0,2]	0,17±0,03 0,1 [0,03;0,2]	0,12±0,02 0,08 [0,05;0,2]	1-0,3 2-0,2 3-0,8
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	67,5±3,8 75,5 [50,0;81,0]	67,8±3,7 72,5 [57,0;85,0]	68,1±3,9 75,5 [60,5;81,0]	59,1±4,1 60,0 [39,0;74,0]	1-0,7 2-0,9 3-0,1
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,38±0,03 0,3 [0,2;0,4]	0,34±0,04 0,4 [0,2;0,5]	0,4±0,06 0,3 [0,3;0,6]	0,50±0,05 0,5 [0,3;0,7]	1-0,4 2-0,4 3-0,8

Окончание таблицы 4.2.4

CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , %	52,3±3,1 52,5 [43,5;61,0]	50,3±3,8 52,0 [44,5;56,0]	41,7±1,7 40,0 [40,0;45,0]	57,0±1,5 55,5 [43,0;70,0]	1-0,5 2-0,01 3-0,5
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,31±0,03 0,3 [0,3;0,4]	0,36±0,07 0,4 [0,3;0,5]	0,3±0,02 0,3 [0,2;0,4]	0,6±0,01 0,6 [0,3;0,6]	1-0,07 2-0,08 3-0,15

Кислородпродуцирующая активность нейтрофилов в течение всего периода наблюдения существенно не изменялась ни в спонтанном, ни в стимулированном НСТ тесте. В то же время экзогенная секреторная активность нейтрофилов, оцениваемая по содержанию антимикробного пептида α -дефензина в сыворотке крови, характеризовалась пиком значимого повышения на 4-5-е сутки после вмешательства, сохраняясь повышенной на 10-12-е сутки с возвратом к исходным значениям через месяц наблюдения (Таблица 4.2.5).

Таблица 4.2.5 - Характеристика функциональной активности нейтрофилов у пациентов в группе АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
НСТ сп., у.е.	97,6±1,9 99,0 [88,0;108,0]	97,5±1,9 97,5 [89,0;105,0]	97,0±2,0 100,0 [91,0;102,0]	98,6±1,9 98,0 [91,0;108,0]	1-0,7 2-0,6 3-0,7
НСТ ст., у.е.	161,9±3,8 159,0 [149,0;180,0]	158,6±3,3 157,0 [151,0;170,0]	158,2±3,81 159,0 [150,0;176,0]	161,9±2,8 158,0 [153,0;175,0]	1-0,4 2-0,5 3-0,8
Кст. НСТ	1,60±0,02 1,7 [1,6;1,8]	1,6±0,02 1,6 [1,5;1,8]	1,6±0,02 1,6 [1,5;1,7]	2,03±0,03 1,7 [1,6;1,7]	1-0,3 2-0,2 3-0,2
α -дефензин, пг/мл	1178,5±42,3 1136,9 [1074,7;1196,0]	1900,5±168,85 1897,6 [1267,6;2298,5]	1611,6±158,6 1298,0 [1045,6;1994,0]	1310,1±89,0 1256,0 [1098,6;1396,4]	1- 0,001 2- 0,004 3-0,1

В процессе динамического контроля медиаторов иммунного ответа на разных сроках наблюдения выявлены различные изменения. Так, уровень ИЛ-4 значимо повышался только на 10-12-е сутки послеоперационного периода. Содержание ИЛ-6 достигало пикового значения на 4-5-е сутки наблюдения, превышая исход более чем в 3 раза, оставаясь повышенным на 10-12-е сутки и снижаясь к исходным значениям через месяц наблюдения. Аналогичное повышение уровня ФНО- α более чем в 2 раза при сравнении с исходом отмечалось на 4-5-е сутки после вмешательства, но уже к 12-м суткам и далее через месяц его содержание не отличалось от исходных критериев. Интересно

отметить однонаправленную динамику в содержании ИЛ-17 и ИФН- γ . Так, зарегистрировано максимальное повышение уровня каждого из цитокинов на 4-5-е сутки наблюдения с последующим статистически достоверным уменьшением ниже исходных данных на 10-12-е сутки и через месяц после вмешательства. В совокупности оценивая динамику соотношения провоспалительных цитокинов ИЛ-17 и ИФН- γ к противовоспалительному ИЛ-4 наблюдается снижение данных коэффициентов, начиная с 4-5-х суток наблюдения и в течение месяца (Таблица 4.2.6).

Таблица 4.2.6 - Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов группы АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
ИЛ-4, пг/мл	3,1 $\pm$ 0,4 1,8 [1,3;5,0]	4,02 $\pm$ 0,5 4,1 [2,2;5,5]	5,4 $\pm$ 0,3 5,2 [4,2;6,5]	4,2 $\pm$ 0,4 3,8 [2,7;5,6]	1-0,2 2-0,001 3-0,1
ИЛ-6, пг/мл	3,6 $\pm$ 0,4 3,2 [1,5;4,4]	11,9 $\pm$ 0,9 10,5 [9,1;15,9]	7,2 $\pm$ 0,7 6,3 [5,1;9,5]	4,5 $\pm$ 0,6 3,6 [2,1;5,9]	1-0,001 2-0,001 3-0,2
ИЛ-17, пг/мл	19,5 $\pm$ 0,9 18,5 [15,9;22,5]	23,2 $\pm$ 1,2 22,3 [18,5;28,1]	15,8 $\pm$ 1,3 14,5 [10,5;19,6]	12,9 $\pm$ 1,2 12,1 [9,3;16,9]	1-0,02 2-0,02 3-0,001
ФНО- α , пг/мл	4,6 $\pm$ 0,5 4,1 [2,4;6,9]	8,9 $\pm$ 0,5 8,9 [7,4;10,1]	5,7 $\pm$ 0,6 6,1 [3,6;7,5]	5,8 $\pm$ 0,7 7,1 [1,6;9,3]	1-0,001 2-0,2 3-0,1
ИФН- γ , пг/мл	21,3 $\pm$ 0,7 19,6 [18,6;25,1]	24,1 $\pm$ 0,9 23,2 [20,5;27,5]	13,4 $\pm$ 1,1 11,1 [10,5;15,5]	16,3 $\pm$ 0,6 16,7 [14,6;18,9]	1-0,02 2-0,001 3-0,001
КиФН- γ /ИЛ-4	9,6 $\pm$ 1,05 10,0 [4,5;13,0]	8,7 $\pm$ 1,4 6,8 [3,7;12,7]	2,7 $\pm$ 0,3 2,2 [1,7;3,0]	5,7 $\pm$ 1,4 4,7 [3,1;6,1]	1-0,4 2-0,001 3-0,004
Кил-17/ИЛ-4	8,2 $\pm$ 0,9 8,0 [4,3;11,0]	6,5 $\pm$ 1,2 6,0 [3,1;9,7]	2,3 $\pm$ 0,4 1,6 [1,3;4,1]	3,7 $\pm$ 0,53 3,5 [1,7;5,2]	1-0,2 2-0,001 3-0,001

Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза

В таблице 4.2.7 представлено содержание ЭТ-1 в сыворотке крови у пациентов через 1 месяц после АКШ без отрицательных СС событий, где отражена лишь тенденция к снижению данного маркера, однако это явление не носило значимый характер. Зарегистрировано отсутствие динамики и в содержании антител к окисленным ЛПНП по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 4.2.7 - Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов после АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	1 месяц	p
Эндотелин-1, пмоль/л	0,9±0,1 0,38 [0,2;1,0]	0,8±0,1 0,5 [0,3;0,8]	0,7
АТокЛПНП (IgG), мЕД/мл	303,0± 53,8 148,0 [127,8;348,0]	301,8± 58,1 111,6 [108,3;359,8]	0,9

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, $Me [Q25;Q75]$.

Динамическая оценка качества жизни и приверженности к терапии

В таблице 4.2.8 представлены основные показатели, характеризующие качество жизни в различных сферах. Результаты свидетельствуют, что через месяц после проведения АКШ отмечается повышение оценочных баллов как в разделе общего качества жизни, так и в социальной, психо-эмоциональной и физической сферах. Значимым также является повышение приверженности к терапии, выраженное в баллах.

Таблица 4.2.8 - Динамика показателей КЖ у пациентов группы АКШ без отрицательных событий

Показатель	До операции	1 месяц	p
Качество жизни	6,1±0,1 6,0 [5,0;7,0]	7,1±0,2 8,0 [6,0;8,0]	0,04
Сфера 1 (физическая)	54,5±1,2 56,0 [44,0;63,0]	53,1±2,0 56,0 [44,0;63,0]	0,8
Сфера 2 (психологическая)	54,1±1,2 56,0 [44,0;56,0]	59,6±1,8 56,0 [56,0;69,0]	0,04
Сфера 3 (социальная)	65,3±1,7 56,0 [50,0;69,0]	73,3±2,1 75,0 [69,0;81,0]	0,03
Сфера 4 (микроокружение)	60,9±1,4 63,0 [53,0;69,0]	65,4±2,3 69,0 [56,0;75,0]	0,01
Балл (шкала Мориски-Грина)	2,6±0,1 3,0 [2,0;4,0]	3,4±0,1 4,0 [3,0;4,0]	0,009

Примечание: уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$.

Данные представлены в виде $M \pm m$, $Me [Q25;Q75]$.

Анализ данных, интерпретированных с точки зрения характеристики этапов иммунного ответа показал, что наибольшее число изменений регистрируется в первую неделю после вмешательства. Так, на 5-е сутки повышена способность к первичному распознаванию антигенов моноцитами через TLR 2, а также T-B-

клеточному взаимодействию за счет усиления экспрессии CD40. Активационные процессы не изменены, но усилен апоптоз Т-лимфоцитов, дисрегуляторные изменения фиксируются в виде повышения дифференцировки лимфоцитов в сторону В-клеток и снижения в сторону CD16⁺ лимфоцитов, изменения эффекторного этапа проявляется активацией синтеза α -дефензина и провоспалительных цитокинов (Рисунок 4.2.1).

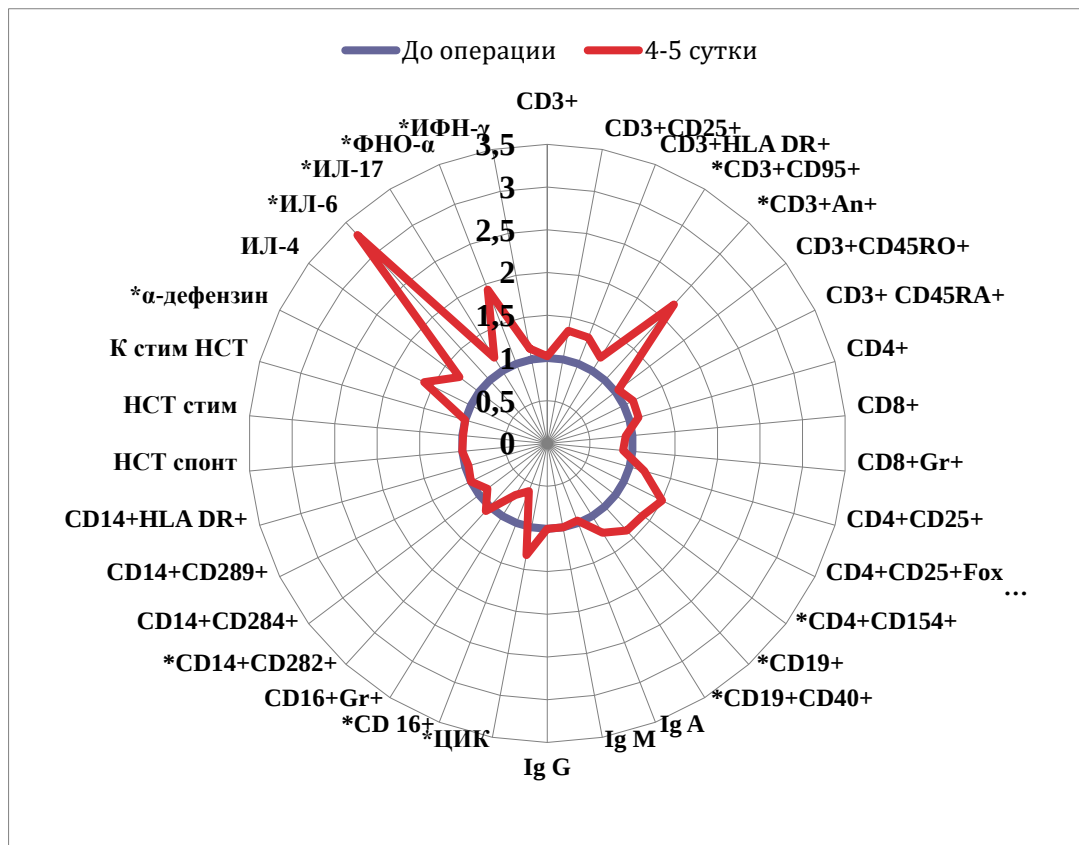


Рисунок 4.2.1 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе АКШ без повторных событий на 4-5 сутки после операции по отношению к исходным данным.

Примечание: *изменения статистически значимы.

Через 10-12 суток спектр изменений этапа распознавания меняется за счет свойств клеток адаптивного иммунитета: при восстановлении на исходном уровне корецепторной экспрессии CD40 увеличивается число наивных RA⁺ Т-лимфоцитов, при снижающейся экспрессии CD284⁺ и антигенраспознающей способности моноцитов. Активационные процессы и пролиферации/апоптоза не изменены в этот период, но в показателях, отражающих процессы регуляции

наряду с измененной дифференцировкой лимфоцитов в сторону повышения В-клеток и снижения $CD16^+$ фиксируется изменение соотношения иммунорегуляторных цитокинов в виде ослабления $Tx1$ и $Tx17$ направленности иммунного ответа и увеличении количества Т-регуляторных лимфоцитов. В эффекторном звене, изменения связаны со спектром синтеза цитокинов. Отмечается повышенная относительно исходного состояния продукция ИЛ-4 и сниженная – ИЛ 17 и ИФН- γ (Рисунок 4.2.2).

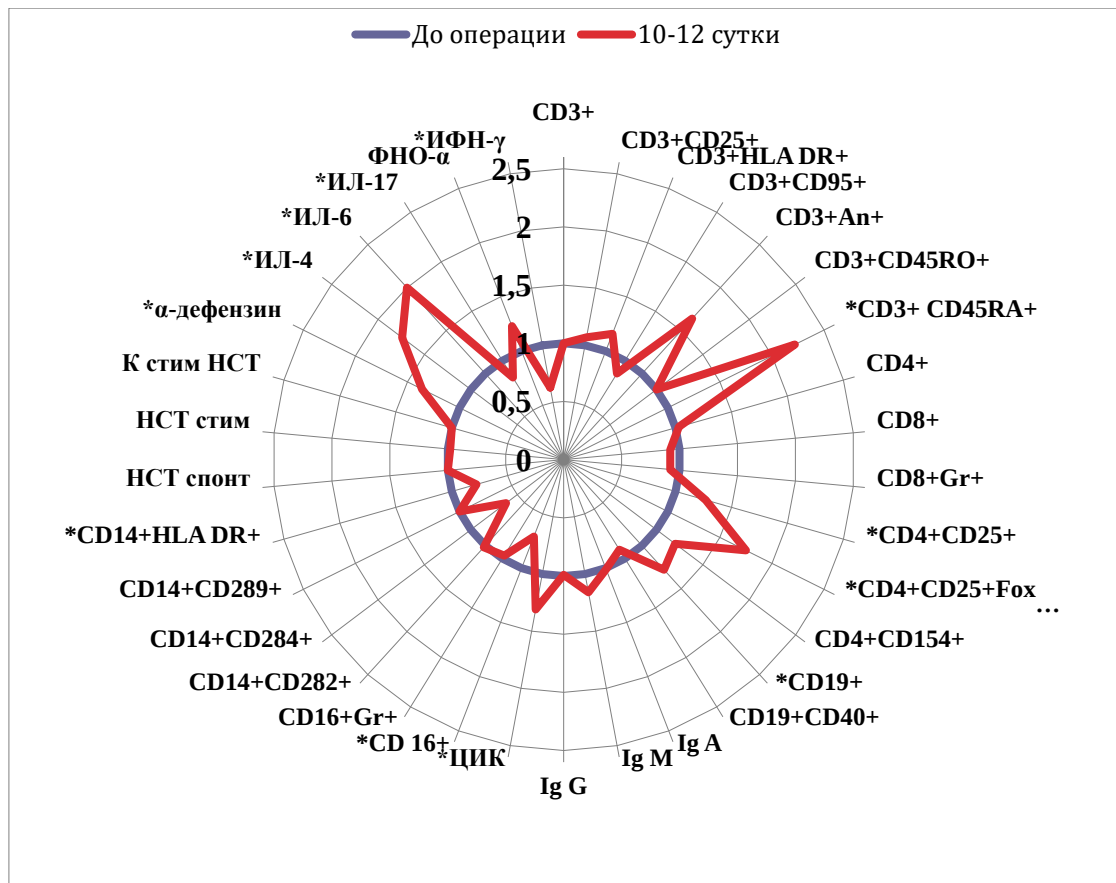


Рисунок 4.2.2 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе АКШ без повторных событий на 10-12 сутки после операции по отношению к исходным данным

Примечание: *изменения статистически значимы.

Несмотря на столь яркую динамику в первые две недели, через месяц после АКШ в описываемой группе пациентов число изменений меньше, тем не менее они применительно к этапам иммуногенеза состоят в следующем:

распознавание усилено за счет повышения экспрессии TLR 2; активация усилена посредством повышения количества $HLA\ DR^+$ и $CD25^+T$ -лимфоцитов; усилен

апоптоз Т-лимфоцитов. Процессы дисрегуляции проявляются снижением количества CD16⁺ лимфоцитов, ослаблением как Th1, так и Th17 направленности Т-клеточных реакций, что отражается снижением продукции ИЛ-17 и ИФН- γ на эффекторном этапе (Рисунок 4.2.3).

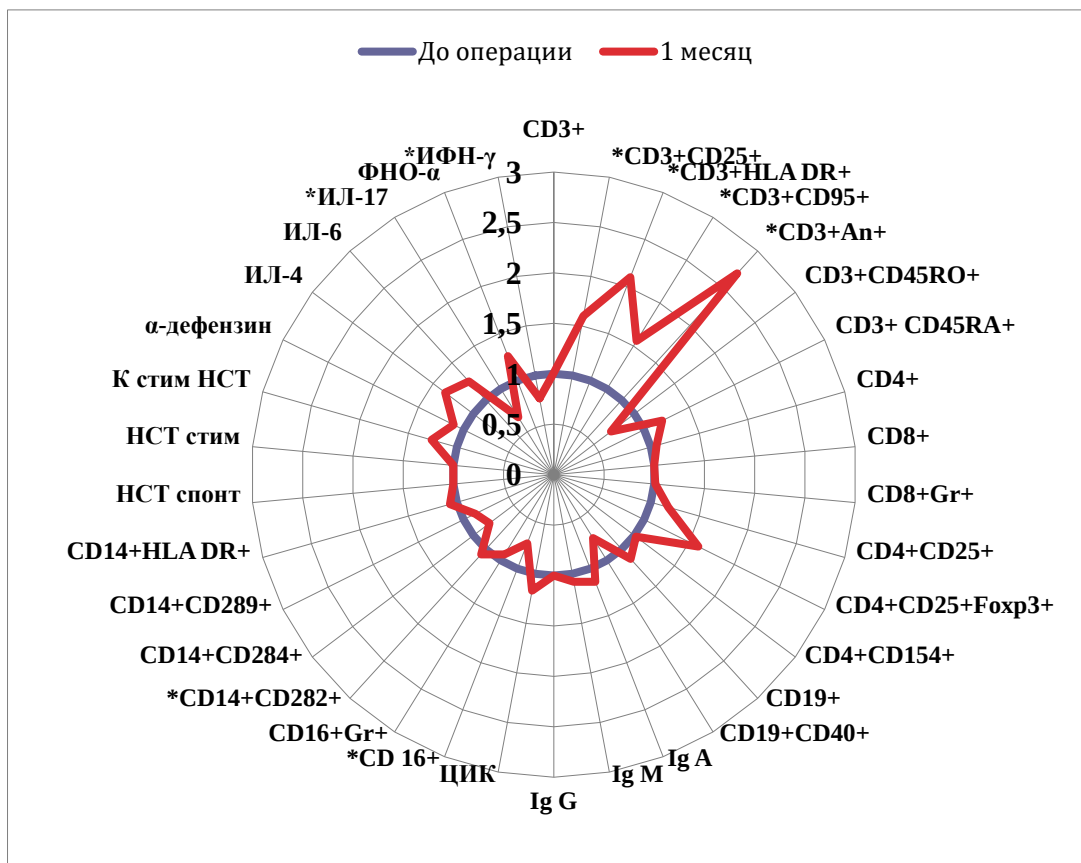


Рисунок 4.2.3 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе АКШ без повторных событий через 1 месяц после операции по отношению к исходным данным.

Примечание: *изменения статистически значимы.

При всей выраженности этапов иммуногенеза в разные сроки наблюдения, уровень ЭТ-1 и АТокЛПНП через месяц наблюдения остаются неизменными. Однако, стоит отметить, что в данной группе пациентов повышается качество жизни в большинстве его сфер, наряду с повышением приверженности к терапии.

4.3 АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ АКШ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, С РАЗВИТИЕМ ПОВТОРНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Динамика показателей адаптивного иммунного ответа

При проведении анализа количественных и функциональных параметров Т-лимфоцитов выявлено увеличение пулов клеток, экспрессирующих как маркер ранней активации ($CD3^+CD25^+$), так и $CD3^+HLA\ DR^+$ через год после АКШ. Выявлено значимое снижение $CD95^+$ Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор готовности к восприятию апоптотического стимула, также как и Т-лимфоцитов, вступивших в процесс апоптоза и окрашиваемых аннексином, через 6 месяцев и через 1 год после АКШ. Через год после вмешательства отмечалось уменьшение пула наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти (Таблица 4.3.1).

Таблица 4.3.1 - Динамика количественных и функциональных показателей Т-лимфоцитов у пациентов после АКШ с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
$CD3^+$, %	72,2±1,1 73,0 [67,0;77,0]	69,9±1,5 70,0 [65,0;75,5]	70,2±1,6 71,0 [66,0;76,5]	1-0,2 2-0,3
$CD3^+$, $10^9/л$	1,4±0,1 1,3 [1,0;1,8]	1,6±0,1 1,6 [1,2;2,2]	1,6±0,1 1,5 [1,2;1,9]	1-0,4 2-0,2
$CD3^+CD25^+$, %	3,58±1,1 3,1 [1,9;3,9]	3,9±0,8 3,1 [3,0;4,6]	6,1±0,5 5,3 [3,9;7,5]	1-0,8 2-0,02
$CD3^+CD25^+$, $10^9/л$	0,05±0,01 0,05 [0,04;0,06]	0,07±0,01 0,07 [0,06;0,08]	0,1±0,01 0,09 [0,07;0,2]	1-0,6 2-0,03
$CD3^+HLA\ DR^+$, %	4,3±1,5 3,3 [2,4;3,8]	5,06±1,7 3,3 [2,7;6,4]	7,2±0,9 6,2 [5,1;9,4]	1-0,6 2-0,05
$CD3^+HLA\ DR^+$, $10^9/л$	0,07±0,03 0,04 [0,04;0,06]	0,09±0,02 0,08 [0,06;0,08]	0,2±0,01 0,1 [0,09;0,3]	1-0,4 2-0,01
$CD3^+CD95^+$, %	2,6±0,9 2,2 [1,0;3,2]	0,4±0,03 0,1 [0,1;0,2]	0,6±0,04 0,5 [0,4;0,7]	1-0,02 2-0,01
$CD3^+CD95^+$, $10^9/л$	0,03±0,01 0,03 [0,02;0,04]	0,005±0,001 0,004 [0,001;0,008]	0,006±0,0001 0,005 [0,003;0,007]	1-0,05 2-0,02
$CD3^+An^+$, %	3,2±0,6 3,5 [1,9;4,2]	1,04±0,02 0,8 [0,8;1,0]	0,9±0,1 1,0 [0,7;1,1]	1-0,01 2-0,004
$CD3^+An^+$, $10^9/л$	0,05±0,008 0,05 [0,04;0,07]	0,02±0,003 0,04 [0,03;0,05]	0,01±0,001 0,02 [0,01;0,03]	1-0,04 2-0,001

Окончание таблицы 4.3.1

CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	31,2±1,7 29,0 [27,0;35,0]	30,6±1,8 31,0 [31,0;32,0]	25,8±1,4 32,5 [25,5;36,0]	1-0,8 2-0,03
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л	0,6±0,04 0,6 [0,5;0,6]	0,5±0,03 0,5 [0,4;0,6]	0,3±0,05 0,3 [0,2;0,4]	1-0,7 2-0,07
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	25,5±1,8 21,0 [19,0;35,0]	22,2±1,8 24,0 [23,0;24,0]	21,0±1,0 20,5 [19,0;26,5]	1-0,7 2-0,03
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л	0,42±0,01 0,3 [0,2;0,7]	0,31±0,05 0,3 [0,2;0,5]	0,2±0,07 0,2 [0,1;0,4]	1-0,8 2-0,09

Примечание (таблицы 4.3.1-4.3.7): Уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

В субпопуляционном составе Т-лимфоцитов выявлено значимое снижение CD3⁺CD4⁺-клеток через год после АКШ, при этом количество CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов, существенно не менялось относительно исходного уровня в течение всего срока наблюдения. При этом относительное количество CD8⁺-клеток содержащих внутриклеточный Гранзим В, через год после АКШ оказалось повышенным. Следует отметить, что несмотря на колебания уровня Т-индукторов, соотношение субпопуляций не выходило за рамки исходных значений. Через год после АКШ выявлено значимое снижение пула CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-клеток, обладающих иммуносупрессивными свойствами. Количественным постоянством характеризовались CD4⁺-лимфоциты, экспрессирующие маркер ранней активации CD25⁺. Динамика в абсолютном содержании и экспрессии отмечалась среди маркера межклеточной кооперации Т- и В-лимфоцитов CD154⁺ (CD40L)- CD4⁺-клеток, которая выражалась в значимом нарастании, начиная с 6-ти месяцев наблюдения (Таблица 4.3.2).

Таблица 4.3.2 - Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов после АКШ с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	47,1±1,37 46,0 [41,0;53,0]	46,2±1,4 48,0 [39,5;52,0]	43,2±1,5 41,0 [37,5;49,5]	1-0,6 2-0,05
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,96±0,07 0,8 [0,7;1,1]	1,04±0,07 1,0 [0,8;1,2]	1,03±0,08 0,9 [0,7;1,2]	1-0,4 2-0,4
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	25,2±1,24 23,0 [21,0;31,0]	23,5±1,3 23,0 [18,5;27,5]	26,9±1,4 27,0 [20,5;32,5]	1-0,3 2-0,4
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,52±0,06 0,4 [0,3;0,7]	0,6±0,07 0,5 [0,3;0,8]	0,6±0,05 0,6 [0,4;0,7]	1-0,3 2-0,1

Окончание таблицы 4.3.2

CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	17,3±1,67 16,0 [10,0;21]	15,4±0,8 15,5 [12,5;17,0]	20,9±0,8 20,0 [16,0;23,0]	1-0,3 2-0,05
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,31±0,05 0,2 [0,1;0,4]	0,32±0,03 0,3 [0,2;0,4]	0,44±0,05 0,4 [0,3;0,6]	1-0,8 2-0,07
ИРИ	1,99±0,13 2,0 [1,5;2,5]	2,1±0,1 2,1 [1,6;2,3]	1,7±0,1 1,7 [1,2;2,2]	1-0,7 2-0,3
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,7±0,6 2,9 [1,9;3,5]	2,8±0,8 2,9 [1,3;4,3]	2,9±0,6 3,0 [2,5;4,5]	1-0,9 2-0,7
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,007 0,05 [0,04;0,05]	0,05±0,005 0,05 [0,03;0,06]	0,06±0,005 0,04 [0,03;0,05]	1-0,7 2-0,2
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	2,3±0,4 2,4 [1,8;3,1]	2,1±0,5 2,4 [1,2;2,6]	1,5±0,1 1,2 [1,0;2,0]	1-0,7 2-0,04
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,007 0,04 [0,01;0,04]	0,03±0,005 0,03 [0,01;0,04]	0,02±0,005 0,03 [0,02;0,04]	1-0,6 2-0,02
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,6±0,03 0,3 [0,1;0,5]	0,7±0,01 0,1 [0,1;0,2]	0,8±0,01 0,2 [0,05;0,3]	1-0,002 2-0,001
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,008±0,001 0,007 [0,002;0,008]	0,009±0,0008 0,008 [0,003;0,01]	0,01±0,009 0,02 [0,004;0,02]	1-0,001 2-0,004

В гуморальном звене, при наличии динамики в нарастании содержания В-лимфоцитов как через 6 месяцев, так и через год выявлены изменения в экспрессии корцептора CD40. Количество CD19⁺CD40⁺-лимфоцитов повышалось относительно исходного уровня через 6 месяцев после вмешательства и достигало максимума через год наблюдения. Причем количественные изменения пула CD19⁺ лимфоцитов на изменение антителопродукции не отразились. Значимым оказалось снижение ЦИК менее исходного значения через год после вмешательства (Таблица 4.3.3).

Таблица 4.3.3 - Динамика показателей гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов после АКШ в группе с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD19 ⁺ , %	13,7±0,5 13,0 [11,0;15,0]	15,2±0,6 15,5 [12,0;18,0]	16,8±0,8 16,0 [13,5;19,0]	1-0,05 2-0,001
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,02 0,2 [0,1;0,3]	0,4±0,02 0,4 [0,2;0,6]	0,5±0,02 0,5 [0,3;0,8]	1-0,06 2-0,05
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	9,96±0,3 10,0 [9,5;10,0]	11,8±0,2 10,9 [8,9;14,0]	11,9±0,7 10,5 [9,1;14,5]	1-0,001 2-0,01
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15±0,02 0,16 [0,1;0,2]	0,2±0,01 0,2 [0,09;0,3]	0,3±0,01 0,3 [0,1;0,4]	1-0,3 2-0,05
IgA г/л	2,25±0,07 2,3 [1,9;2,5]	2,2±0,02 2,1 [1,8;2,5]	2,1±0,03 2,3 [1,8;2,6]	1-0,5 2-0,3
IgM г/л	1,34±0,1 1,27 [1,1;1,7]	1,17±0,07 1,2 [0,9;1,4]	1,17±0,05 1,2 [1,0;1,4]	1-0,2 2-0,17

Окончание таблицы 4.3.3

IgG г/л	11,6±0,21 11,5[11,1;12,33]	11,0±0,1 11,0 [10,7;11,5]	11,4±0,2 11,3[10,2;12,5]	1-0,08 2-0,53
ЦИК, у.е.	75,0±7,29 77,0 [58,0;84,0]	77,4±6,3 75,5 [57,5;98,0]	58,3±3,7 56,5 [42,5;73,5]	1-0,8 2-0,04

Динамика показателей врожденного иммунитета и содержания цитокинов у пациентов после АКШ

Клеточное звено врожденного иммунитета характеризовалось повышением относительных и абсолютных значений содержания НК-клеток в течение всего срока наблюдения. Выявлена также существенная динамика в количестве гранзимсодержащих CD16⁺-лимфоцитов, отражающая их значимое повышение через 6 и 12 мес. наблюдения. Анализ экспрессии TLR на моноцитах относительно исходного уровня выявил повышение содержания CD14⁺CD284⁺ через 6 мес. после АКШ и CD14⁺CD289⁺ в обеих контрольных точках. Не выявлено динамики в содержании моноцитов, экспрессирующих CD14⁺HLA DR⁺ (Таблица 4.3.4).

Таблица 4.3.4 - Динамика показателей клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов в группе АКШ с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD16 ⁺ , %	16,7±0,7 17,0 [12,0;19,0]	18,9±0,5 18,5 [14,0;21,5]	19,8±0,9 18,5 [13,5;23,0]	1-0,01 2-0,008
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,24±0,03 0,2[0,2;0,3]	0,33±0,05 0,3 [0,1;0,4]	0,44±0,05 0,4 [0,3;0,5]	1-0,1 2-0,01
CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	12,4±0,87 13,0 [9,0;15,0]	15,2±0,8 13,0 [10,0;19,8]	17,2±0,8 12,0 [10,0;20,5]	1-0,01 2-0,0001
CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15±0,03 0,1 [0,02;0,2]	0,3±0,04 0,3 [0,09;0,3]	0,3±0,04 0,3 [0,2;0,4]	1-0,08 2-0,07
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	77,3±1,2 76,0 [72,0;82,0]	76,8±1,4 78,0 [72,5;81,0]	75,0±1,03 77,0 [73,5;80,0]	1-0,7 2-0,3
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,34±0,04 0,3 [0,2;0,5]	0,4±0,03 0,3 [0,2;0,4]	0,5±0,03 0,4 [0,3;0,5]	1-0,8 2-0,08
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	29,7±1,88 27,0 [21,0;35,6]	37,5±2,1 37,0[24,0;46,0]	34,0±1,8 29,0[24,5;45,0]	1-0,007 2-0,2
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,08±0,02 0,04 [0,03;0,1]	0,1±0,03 0,08 [0,04;0,1]	0,1±0,02 0,1 [0,07;0,2]	1-0,1 2-0,5
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	81,5±1,93 82,0[65,0;89,0]	88,5±2,6 78,0[60,0;90,0]	90,1±2,7 79,5 [55,0;98,5]	1-0,03 2-0,01

Окончание таблицы 4.3.4

CD14 ⁺ CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,5±0,04 0,4 [0,2;0,6]	0,6±0,04 0,4 [0,4;0,8]	0,8±0,03 0,5 [0,4;0,9]	1-0,1 2-0,2
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , %	57,8±2,82 56,0 [54,0;65,0]	60,8±3,4 62,0 [57,0;65,0]	61,0±2,8 59,5 [49,0;68,5]	1-0,7 2-0,6
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,4±0,07 0,3 [0,3;0,40]	0,5±0,05 0,5 [0,4;0,6]	0,5±0,02 0,4 [0,3;0,6]	1-0,8 2-0,2

В нейтрофильном звене выявлено угнетение спонтанной (НСТ сп.) кислородпродуцирующей способности нейтрофилов через 6 месяцев и через год после вмешательства. При этом значимых различий в показателях стимулированного НСТ теста и коэффициента стимуляции не зарегистрировано. Однако секреция внеклеточного α -дефензина оказалась выше исходных значений как через 6 месяцев, так и через год после вмешательства (Таблица 4.3.5).

Таблица 4.3.5 - Характеристика функциональной активности нейтрофилов у пациентов в группе АКШ с развитием повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
НСТ сп., у.е.	103,0±1,85 105,5 [94,0;110,0]	90,3±2,7 87,5 [82,0;102,0]	93,7±1,7 91,5 [87,5;101,0]	1-0,0001 2-0,0004
НСТ ст., у.е.	161,0±4,57 158,0 [146,0;177,0]	150,1±4,2 146,5 [136,0;161,5]	153,3±2,7 154,0 [142,0;162,5]	1-0,08 2-0,1
Кст. НСТ	1,60±0,03 1,6 [1,5;1,7]	1,6±0,02 1,7 [1,6;1,7]	1,6±0,01 1,6 [1,6;1,7]	1-0,09 2-0,2
α -дефензин, пг/мл	2204,0±330,0 1796,9[1333,2;2689,7]	3693,0±197,0 2362,0[2362,0;3166,0]	3819,0±368,0 2910,1[2464,0;5452]	1-0,003 2-0,004

Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови через 6 месяцев и через год после АКШ характеризовалась разнонаправленными эффектами. Так, концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови характеризовалась стабильностью на протяжении года наблюдения и не отличалась от исходных показателей. Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 значительно снижалось через 6 месяцев наблюдения и поднималось к исходному уровню через год. В то же время сывороточный уровень провоспалительного медиатора ИЛ-17 наоборот, значительно увеличился через 6 месяцев наблюдения, но также снизился до исходных значений через год наблюдения. Динамика содержания в сыворотке крови ФНО- α характеризовалась постепенным снижением, достигнув критерия статистической достоверности через год. В течение года содержание ИФН- γ оставалось на исходном уровне с тенденцией к увеличению через 6 месяцев наблюдения. В

связи с описанными характеристиками в содержании медиаторов закономерным было изменение в коэффициенте соотношения ИФН- γ /ИЛ-4 и ИЛ-17/ИЛ-4, которые значимо возросли через 6 месяцев наблюдения, возвращаясь к исходному через год (Таблица 4.3.6).

Таблица 4.3.6 - Динамический профиль содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов в группе АКШ с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
ИЛ-4, пг/мл	5,03 $\pm$ 0,42 4,5 [3,2;6,6]	3,99 $\pm$ 0,4 3,6 [2,3;4,6]	4,7 $\pm$ 0,8 3,7 [2,4;5,8]	1-0,1 2-0,6
ИЛ-6, пг/мл	5,51 $\pm$ 0,69 4,8 [2,1;6,8]	3,7 $\pm$ 0,4 3,8 [1,5;4,9]	4,6 $\pm$ 0,4 4,7 [3,0;4,9]	1-0,04 2-0,3
ИЛ-17, пг/мл	24,7 $\pm$ 2,92 21,1 [12,6;31,5]	44,52 $\pm$ 4,3 35,5 [28,2;58,2]	18,4 $\pm$ 1,2 15,9 [15,7;20,6]	1-0,0003 2-0,09
ФНО- α , пг/мл	3,84 $\pm$ 0,4 3,5 [2,1;4,9]	3,4 $\pm$ 0,3 2,6 [2,1;5,2]	2,6 $\pm$ 0,2 2,1 [2,1;2,9]	1-0,5 2-0,04
ИФН- γ , пг/мл	35,7 $\pm$ 4,06 30,5 [19,6;44,1]	43,6 $\pm$ 5,4 38,6 [21,7;48,6]	36,4 $\pm$ 5,2 28,6 [22,3;38,8]	1-0,2 2-0,9
КиФН- γ /ИЛ-4	7,57 $\pm$ 0,9 6,1 [4,1;10,0]	12,4 $\pm$ 2,2 10,1 [4,2;15,8]	8,7 $\pm$ 1,5 10,3 [3,1;11,6]	1-0,04 2-0,5
Кил-17/ИЛ-4	5,52 $\pm$ 0,5 5,1 [3,0;7,7]	14,2 $\pm$ 3,4 9,36 [5,2;15,9]	4,1 $\pm$ 0,4 4,4 [2,7;6,3]	1-0,008 2-0,1

В таблице 4.3.7 представлены данные, отражающие динамику дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов, перенесших АКШ с ПС в течение 1 года наблюдения. Концентрация ЭТ-1 через 6 и 12 месяцев после вмешательства оказалась значимо повышена относительно исходного уровня в обеих контрольных точках. При этом содержание АТокЛПНП через 6 месяцев и год наблюдения оставалось на исходно высоком уровне.

Таблица 4.3.7 - Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов после АКШ с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Эндотелин-1, пмоль/л	1,4 $\pm$ 0,1 1,4 [0,8;1,9]	1,79 $\pm$ 0,08 1,9 [0,9;2,1]	1,73 $\pm$ 0,09 1,5 [0,8;2,2]	1-0,003 2-0,01
АТокЛПНП (IgG), мЕД/мл	875,1 $\pm$ 57,7 918,0 [771,2;994,3]	897,4 $\pm$ 57,3 583,3 [402,8;817,9]	845,9 $\pm$ 48,5 926,3 [798,3;966,4]	1-0,8 2-0,7

Важным компонентом в развитии повторных событий являются нарушения в системе гемостаза. С целью динамической оценки данных изменений

целесообразно провести сопоставительный анализ исходных значений в группе АКШ с повторными событиями и данными контрольной группы. В результате анализа выявлено, что у исследуемой группы пациентов до операции отмечалось повышение скорости роста сгустка и его плотности по сравнению с контролем. При сравнении исходных показателей тромбодинамики с данными 6-ти месячного наблюдения значимых отличий не выявлено. Через год наблюдалось увеличение начальной скорости роста сгустка и его размеров через 30 минут исследования (Таблица 4.3.8).

Таблица 4.3.8 - Характеристика показателей тромбодинамики у пациентов после АКШ с повторными событиями в сопоставлении с исходом и контрольными значениями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	Контроль	p
V (скорость роста), мкм/мин	31,9±1,5 31,0 [27,0;34,1]	30,3±0,8 29,8 [27,1;32,1]	33,5±1,1 30,2 [27,6;35,5]	24,6±0,69 23,9 [22,7;26,6]	1-0,004 2-0,3 3-0,5
Tlag (задержка роста), мин	1,2±0,07 1,1 [0,9;1,4]	1,2±0,05 1,2 [1,0;1,3]	1,2±0,05 1,1 [1,1;1,3]	1,17±0,05 1,1 [1,1;1,3]	1-0,6 2-0,9 3-0,8
Vi (начальная скорость), мкм/мин	46,7±1,3 47,1 [44,3;50,3]	46,9±1,2 46,4 [43,4;49,1]	51,6±1,6 50,0 [45,9;56,1]	43,1±1,14 43,75 [39,5;44,5]	1-0,1 2-0,8 3-0,02
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1099,8±41,4 1102,5 [1006,0;1240,0]	1161,2±34,8 1149,0 [1036,0;1219,0]	1219,8±39,9 1180,0 [1057,0;1328,0]	993,0±32,3 969,5 [945,0;1059,0]	1-0,1 2-0,2 3-0,04
D (плотность сгустка), усл.ед	26278,8±555,9 25784,0 [24143,0;28041,0]	24844,07±645,7 25867,0 [23148,0;26938,0]	25627,0±532,0 25328,0 [23439,0;27527,0]	24559±361,0 24459,0 [23678,0;25838,0]	1-0,05 2-0,1 3-0,4

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение показателей до операции и контрольных значений; 2-сравнение показателей до операции и через 6 мес.; 3-сравнение показателей до операции и через год. Данные представлены в виде $M \pm m$, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$.

Согласно данным клинических рекомендаций у пациентов с ИБС для стабилизации прогрессирования атеросклероза должны быть достигнуты целевые значения липидного обмена, прежде всего ЛПВП и ЛПНП. В данной группе пациентов отмечалась тенденция к повышению ЛПВП через 6 месяцев

наблюдения и значимое увеличение через год. Динамика ЛПНП характеризовалась снижением относительно исходного уровня начиная с 6-ти месяцев наблюдения при сохранении результата через год (Таблица 4.3.9).

Таблица 4.3.9 - Динамика липидного профиля у пациентов после АКШ с повторными событиями

Показатель (Целевые значения)	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Общий ХС, ммоль/л (<4,0)	4,3±0,1	4,1±0,2	4,0±0,4	1-0,6 2-0,7
ЛПВП, ммоль/л (>1,2)	1,1±0,02	1,5±0,08	1,6±0,09	1-0,6 2-0,001
ЛПНП, ммоль/л (<1,8)	2,5±0,1	1,8±0,1	1,7±0,1	1-0,04 2-0,05
Триглицериды, ммоль/л (<1,7)	1,5±0,1	1,7±0,2	1,6±0,2	1-0,2 2-0,6
Индекс атерогенности	2,4±0,05	2,5±0,1	2,1±0,2	1-0,6 2-0,3

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

Качество жизни, как один из определяющих критериев эффективности реваскуляризации, также оценивали через 6 месяцев и 1 год после реваскуляризации миокарда. В группе пациентов, перенесших АКШ с повторными событиями, отмечалось улучшение качества жизни в целом в обеих контрольных точках. При этом в характеристике отдельных разделов оценочного теста отмечен рост балла физической составляющей (Сфера 1) через год после вмешательства, а психологической (Сфера 2) – только через 6 месяцев. При оценке социальной сферы (Сфера 3) и «микроокружения» (Сфера 4) статистически значимых различий не выявлено. Несмотря на развитие повторных событий, в данной группе пациентов отмечен рост приверженности к терапии во всех периодах наблюдения (Таблица 4.3.10).

Таблица 4.3.10 - Динамика качества жизни и приверженности к терапии у пациентов перенесших АКШ с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Качество жизни	5,8±0,2 6,0 [5,0;7,0]	6,9±0,2 7,0 [6,0;8,0]	6,9±0,2 6,5 [6,0;8,0]	1-0,004 2-0,005
Сфера 1 (физическая)	53,1±1,3 56,0 [44,0;58,0]	53,7±2,1 56,0 [44,0;63,0]	58,3±2,7 56,0 [56,0;63,0]	1-0,7 2-0,05
Сфера 2 (психологическая)	52,9±1,4 56,0 [44,0;56,0]	60,7±2,4 63,0 [56,0;69,0]	57,8±2,2 56,0 [50,0;69,0]	1-0,004 2-0,06
Сфера 3 (социальная)	60,5±2,2 56,0 [50,0;69,0]	66,1±2,4 69,0 [56,0;75,0]	64,4±3,6 56,0 [50,0;81,0]	1-0,1 2-0,3
Сфера 4 (микроокружение)	59,5±2,1 60,0 [50,0;69,0]	64,7±3,1 69,0 [56,0;75,0]	63,7±3,1 65,5 [56,0;75,0]	1-0,1 2-0,2
Балл (шкала Мориски-Грина)	2,4±0,1 3,0 [2,0;3,0]	3,1±0,1 3,0 [3,0;4,0]	3,2±0,3 3,0 [3,0;4,0]	1-0,006 2-0,009

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$, $Me [Q25; Q75]$.

Таким образом, анализируя результаты иммунологического мониторинга в поздние сроки после АКШ: в 6 месяцев и 1 год характеризуются неоднозначностью изменений и разной степенью вовлеченности факторов врожденного и адаптивного иммунного ответа. Для систематизации полученных данных представляется логичным их интерпретация с позиции характеристики основных этапов иммуногенеза в соответствующие сроки наблюдения.

Изучая полученные данные, следует отметить, что в группе пациентов с повторными событиями изменения показателей относительно исходного уровня отмечались и через 6 месяцев, и через год после АКШ.

С точки зрения характера изменений этапов иммуногенеза в период, оцениваемый через 6 месяцев относительно дооперационного состояния можно отметить следующее: на этапе распознавания выявлено усиление рецепции моноцитами посредством TLR4 и 9, Т-В межклеточной кооперации, при этом отсутствуют изменения в процессах активации, с четким угнетением апоптоза Т-клеток. Регуляцию характеризует профилирование иммунного ответа по Tх17 пути. Эффекторный этап отличает снижение синтеза ИЛ-6 и

кислородпродуцирующей активности нейтрофилов при усилении продукции антимикробных пептидов и ИЛ-17 (Рисунок 4.3.1).

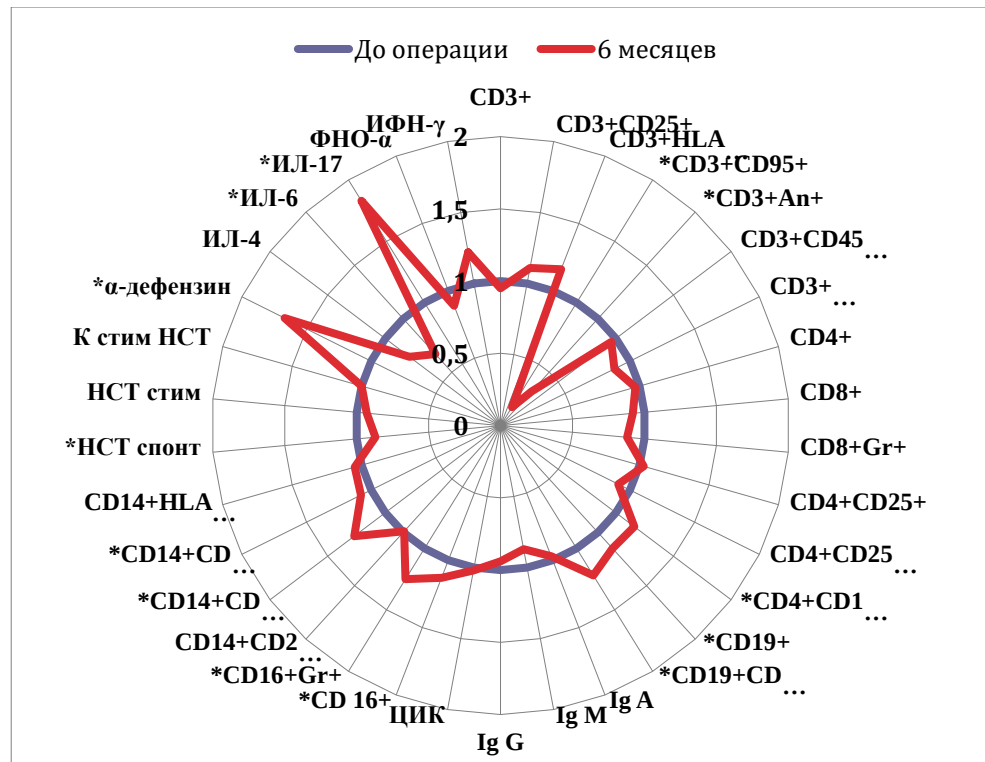


Рисунок 4.3.1 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе АКШ с развитием повторных событий, через 6 месяцев после хирургического вмешательства, по отношению к исходным данным. Примечание: * изменения статистически значимы.

Через год после вмешательства, отмечается уменьшение пула наивных Т-клеток и повышение межклеточного взаимодействия за счет повышения экспрессии CD40 и CD40L. Усиливаются активационные процессы при угнетении апоптоза. На этапе регуляции отмечается угнетение иммуносупрессии и числа Т-клеток памяти. В то время как на этапе эффекторных реакций отмечается угнетение за счет продукции нейтрофилами активных форм кислорода, снижения ФНО-α при усилении синтеза микробицидного пептида (Рисунок 4.3.2).

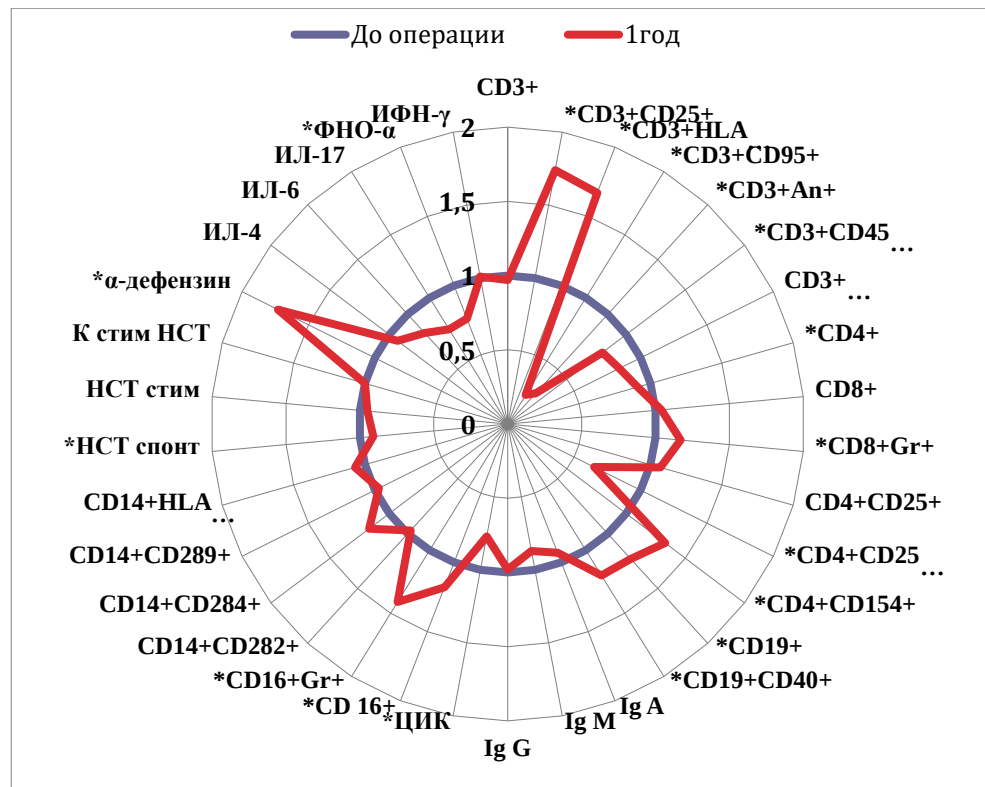


Рисунок 4.3.2 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе АКШ с развитием повторных событий, через 1 год после хирургического вмешательства, по отношению к исходным данным. Примечание: * изменения статистически значимы.

Характеризуя иммунологические аспекты на различных сроках послеоперационного периода, стоит отметить изменения в остальных патогенетических звеньях атеросклероза при ИБС. При оценке дисфункции эндотелия отмечается ее усугубление через 6 месяцев и год наблюдения, сохранение аутоиммунной агрессии к окисленным ЛПНП в течении всего контрольного года. При этом, в течение всего периода наблюдения отмечается достижение целевых значений показателей липидограммы. Относительно системы гемостаза по данным тромбодинамики относительно контрольных значений и исхода выявлено сохранение протромбогенного потенциала плазмы крови как через 6 месяцев, так и через 1 год после вмешательства.

4.4 АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ АКШ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, БЕЗ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Динамика показателей клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа

Содержание Т-лимфоцитов в общем пуле клеток значимо не менялось в течение года. Однако отмечались функциональные сдвиги. Через год после АКШ отмечено четкое повышение маркеров как ранней ($CD3^+CD25^+$), так и поздней ($CD3^+HLA\ DR^+$) активации Т-лимфоцитов. Через 6 месяцев и год после вмешательства отмечалось повышение экспрессии маркера готовности к апоптозу, однако количество клеток, окрашиваемых аннексином, значимо увеличилось лишь через год. Кроме того, следует отметить увеличение числа наивных Т-лимфоцитов через 6 месяцев и дальнейший рост через год наблюдения, тогда как значимо большее количество Т-клеток памяти отмечалось только через год наблюдения (Таблица 4.4.1).

Таблица 4.4.1 - Динамика количественных и функциональных показателей Т-лимфоцитов у пациентов после АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
$CD3^+$, %	73,3±1,12 75,5 [69;78]	73,8±1,8 75,0 [70,0;77,0]	72,5±1,2 74,0 [68,0;76,0]	1-0,7 2-0,8
$CD3^+$, $10^9/л$	1,5±0,1 1,4 [0,9;1,9]	1,4±0,1 1,5 [1,2;1,7]	1,6±0,1 1,5 [1,4;1,7]	1-0,9 2-0,8
$CD3^+CD25^+$, %	2,6±0,5 2,6 [1,8;3,4]	3,1±0,3 2,95 [2,7;3,6]	3,9±0,4 3,8 [2,9;5,1]	1-0,4 2-0,04
$CD3^+CD25^+$, $10^9/л$	0,05±0,01 0,05 [0,04;0,07]	0,06±0,01 0,06 [0,05;0,08]	0,08±0,01 0,07 [0,05;0,09]	1-0,6 2-0,03
$CD3^+HLA\ DR^+$, %	3,0±0,3 3,2 [2,5;3,5]	4,2±0,5 4,4 [3,4;5,0]	4,5±0,1 4,6 [3,8;5,4]	1-0,1 2-0,003
$CD3^+HLA\ DR^+$, $10^9/л$	0,06±0,01 0,05 [0,05;0,07]	0,08±0,01 0,07 [0,05;0,08]	0,09±0,01 0,08 [0,06;1,0]	1-0,4 2-0,03
$CD3^+CD95^+$, %	1,6±0,01 0,6 [0,2;1,0]	0,9±0,01 0,3 [0,1;1,5]	2,0±0,1 1,9 [0,9;3,3]	1-0,001 2-0,001
$CD3^+CD95^+$, $10^9/л$	0,01±0,006 0,01 [0,005;0,02]	0,02±0,001 0,01 [0,005;0,03]	0,1±0,06 0,3 [0,1;0,3]	1-0,05 2-0,001
$CD3^+An^+$, %	1,4±0,3 1,2 [0,9;1,9]	1,9±0,2 1,0 [0,7;3,0]	3,5±0,6 2,1 [1,5;4,1]	1-0,6 2-0,002

Окончание таблицы 4.4.1

CD3 ⁺ Ап ⁺ , 10 ⁹ /л	0,02±0,009 0,02 [0,01;0,04]	0,03±0,002 0,04 [0,03;0,05]	0,09±0,002 0,08 [0,05;0,1]	1-0,2 2-0,001
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	31,8±1,8 30,5 [27,0;36,0]	34,5±2,4 35,0 [28,5;40,5]	38,9±1,4 38,5 [34,5;46,0]	1-0,5 2-0,009
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л	0,7±0,05 0,6 [0,6;0,8]	0,8±0,02 0,7 [0,5;0,8]	0,9±0,08 0,8 [0,6;0,9]	1-0,7 2-0,06
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	20,0±1,6 21,0 [19,0;35,0]	30,3±1,9 32,5 [24,0;36,5]	40,2±1,6 41,5 [39,0;45,5]	1-0,05 2-0,001
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,06 0,2 [0,3;0,5]	0,5±0,03 0,4 [0,3;0,7]	0,7±0,05 0,6 [0,4;0,8]	1-0,8 2-0,001

Примечание (таблицы 4.4.1-4.4.7): уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$, $Me [Q25; Q75]$.

Проведенный анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов существенных изменений в содержании CD3⁺CD4⁺- и CD3⁺CD8⁺ -клеток не выявил, что в итоге не привело к значимому изменению ИРИ. Количественной динамики CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов не выявлено, однако отмечался рост пула клеток, ответственных за иммуносупрессию. Этот факт характеризует как относительное, так и абсолютное увеличение количества CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ относительно исходных значений через год после АКШ. Функциональная активность ЦТЛ характеризовалась повышением внутриклеточного Гранзима В через 6 месяцев и год наблюдения. Экспрессия CD40L на CD4⁺ стабильно не отличалась от исходных показателей (Таблица 4.4.2.).

Таблица 4.4.2 - Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов после АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	43,19±1,5 45,5 [37,0;51,0]	43,7±1,9 43,0 [39,0;51,0]	43,1±1,5 43,0 [41,0;47,5]	1-0,6 2-0,8
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,8±0,07 0,8 [0,7;1,1]	0,8±0,07 0,8 [0,6;0,9]	0,9±0,08 0,9 [0,6;1,0]	1-0,8 2-0,4
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	28,3±1,4 28,5 [22;34]	29,6±1,9 29,0 [22,0;37,0]	29,4±1,6 29,0 [24,5;33,0]	1-0,8 2-0,6
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,5±0,05 0,5 [0,3;0,8]	0,6±0,06 0,6 [0,5;0,7]	0,6±0,06 0,6 [0,5;0,7]	1-0,1 2-0,2
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	19,04±1,4 19,0 [14,0;27]	15,0±1,3 16,0 [15,0;20,0]	15,5±1,0 16,5 [15,0;19,5]	1-0,03 2-0,04
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3±0,04 0,3 [0,1;0,4]	0,2±0,05 0,2 [0,3;0,5]	0,2±0,06 0,2 [0,3;0,5]	1-0,2 2-0,07
ИРИ	1,77±0,1 1,7 [1,1;2,1]	1,6±0,1 1,3 [1,1;2,0]	1,5±0,1 1,5 [1,2;1,9]	1-0,8 2-0,3

Окончание таблицы 4.4.2

CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,2±0,1 2,1 [1,2;2,5]	2,3±0,6 2,0 [1,4;3,1]	2,5±0,4 2,2 [1,2;3,5]	1-0,8 2-0,7
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,009 0,05 [0,02;0,07]	0,05±0,004 0,04 [0,02;0,05]	0,07±0,005 0,07 [0,05;0,08]	1-0,6 2-0,6
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,2±0,5 0,7 [0,5;1,9]	2,1±0,4 1,7 [1,1;3,0]	3,5±0,5 3,7 [2,8;4,9]	1-0,1 2-0,001
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,02±0,009 0,01 [0,01;0,03]	0,03±0,004 0,03 [0,02;0,04]	0,06±0,005 0,05 [0,04;0,07]	1-0,6 2-0,001
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,5±0,07 0,05 [0,01;0,2]	0,6±0,03 0,1 [0,05;0,1]	0,5±0,06 0,15 [0,05;0,2]	1-0,1 2-0,9
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,003±0,001 0,002 [0,002;0,005]	0,004±0,0005 0,003 [0,002;0,005]	0,003±0,001 0,002 [0,001;0,004]	1-0,4 2-0,9

Существенных изменений не выявлено и в гуморальном звене адаптивного иммунного ответа, отмечена лишь тенденция относительного снижения экспрессии корецепторной молекулы межклеточной кооперации на В-лимфоцитах (CD40) через год после операции. Антителопродуцирующая способность CD19⁺-лимфоцитов характеризовалась постоянством (Таблица 4.4.3).

Таблица 4.4.3 - Динамика показателей гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов после АКШ в группе без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD19 ⁺ , %	9,0±0,5 9,0 [6,0;10,0]	7,8±0,6 8,0 [6,0;10,0]	9,1±0,7 9,0 [6,0;11,5]	1-0,3 2-0,8
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,01 0,1 [0,1;0,2]	0,1±0,01 0,16 [0,1;0,2]	0,2±0,02 0,19 [0,1;0,3]	1-0,8 2-0,3
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	5,9±0,8 6,6 [4,4;7,5]	5,2±0,9 5,0 [3,5;7,0]	4,2±0,3 6,02 [2,2;2,9]	1-0,6 2-0,06
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,1±0,02 0,1 [0,07;0,2]	0,1±0,01 0,1 [0,07;0,1]	0,1±0,01 0,2 [0,08;0,2]	1-0,3 2-0,09
IgA г/л	2,25±0,08 2,3 [1,9;2,7]	2,3±0,09 2,3 [1,9;2,6]	2,2±0,07 2,3 [1,8;2,5]	1-0,2 2-0,4
IgM г/л	1,2±0,05 1,2 [1,0;1,4]	1,2±0,05 1,1 [1,0;1,3]	1,2±0,05 1,2 [1,0;1,3]	1-0,6 2-0,3
IgG г/л	11,3±0,1 11,3 [10,5;11,9]	11,1±0,2 10,8 [10,4;11,8]	11,5±0,2 11,5 [10,8;12,1]	1-0,3 2-0,6
ЦИК, у.е.	65,7±3,9 61,0 [47,0;77,0]	55,2±5,5 52,0 [42,0;63,0]	65,4±3,8 62,0 [53,0;77,0]	1-0,5 2-0,6

Динамика показателей врожденного иммунитета и содержания цитокинов у пациентов после АКШ без повторных событий

Клеточное звено врожденного иммунитета характеризовалось отсутствием динамики в количественном содержании НК-клеток при наличии тенденции к

повышению их литического потенциала, опосредованного Гранзимом В, через 6 месяцев наблюдения. Экспрессия паттернраспознающих рецепторов на моноцитах проявлялась следующим образом: количество $CD14^+CD282^+$ -моноклеаров не менялась ни в одной контрольной точке, число $CD14^+CD284^+$ -клеток существенно снижалась через год после вмешательства, а количество $CD14^+CD289^+$ -моноцитов прогрессивно снижалась, начиная с 6-ти месяцев до 1 года наблюдения. В моноцитарном звене следует отметить существенное повышение относительно дооперационного уровня числа $CD14^+HLA\ DR^+$ -клеток, участвующих в презентации антигенов. Эта динамика статистически достоверно подтверждена через полгода и через год после АКШ (Таблица 4.4.4).

Таблица 4.4.4 - Динамика показателей клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов в группе АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
$CD16^+$, %	16,1±1,03 16,5 [12,0;19,0]	15,7±1,6 17,0 [11,0;20,0]	15,5±0,8 15,5 [13,0;19,0]	1-0,3 2-0,3
$CD16^+$, $10^9/л$	0,26±0,03 0,3 [0,1;0,4]	0,3±0,03 0,3 [0,2;0,3]	0,3±0,04 0,3 [0,1;0,4]	1-0,4 2-0,1
$CD16^+Gr^+$, %	7,62±0,9 6,7 [3,0;10,0]	10,0±1,3 12,0 [9,0;15,0]	9,8±0,9 10,0 [10,0;15,0]	1-0,06 2-0,09
$CD16^+Gr^+$, $10^9/л$	0,1±0,02 0,1 [0,08;0,1]	0,2±0,02 0,2 [0,1;0,3]	0,2±0,02 0,3 [0,2;0,4]	1-0,3 2-0,1
$CD14^+CD282^+$, %	72,3±1,8 76,0 [72,0;82,0]	76,7±1,5 79,0 [76,0;81,0]	76,1±1,1 76,5 [72,0;79,0]	1-0,4 2-0,3
$CD14^+CD282^+$, $10^9/л$	0,34±0,03 0,3 [0,1;0,4]	0,4±0,03 0,4 [0,3;0,4]	0,4±0,03 0,5 [0,3;0,5]	1-0,1 2-0,06
$CD14^+CD284^+$, %	25,9±2,1 24,5 [15;34,0]	23,0±2,2 24,0 [15,0;30,0]	16,9±2,0 15,0 [11,5;23,0]	1-0,1 2-0,03
$CD14^+CD284^+$, $10^9/л$	0,16±0,03 0,06 [0,02;0,1]	0,1±0,03 0,09 [0,03;0,1]	0,1±0,02 0,08 [0,02;0,1]	1-0,8 2-0,5
$CD14^+CD289^+$, %	67,5±3,8 75,5 [50,0;81,0]	52,3±2,8 52,0 [45,0;59,0]	49,5±2,1 48,5 [45,5;53,5]	1-0,0001 2-0,0001
$CD14^+CD289^+$, $10^9/л$	0,38±0,03 0,3 [0,2;0,4]	0,2±0,04 0,3 [0,2;0,4]	0,3±0,03 0,3 [0,2;0,4]	1-0,2 2-0,6
$CD14^+HLA\ DR^+$, %	52,3±3,1 52,5 [43,5;61,0]	65,5±3,5 65,0 [59,0;71,0]	67,2±2,1 66,5 [59,0;72,5]	1-0,05 2-0,009
$CD14^+HLA\ DR^+$, $10^9/л$	0,31±0,03 0,3 [0,3;0,40]	0,6±0,05 0,5 [0,5;0,8]	0,9±0,02 0,8 [0,6;1,1]	1-0,7 2-0,001

Кислородпродуцирующая способность нейтрофилов значимо не менялась во все периоды наблюдения, оставаясь на исходном уровне, в то же время

наблюдалось снижение способности данных клеток к синтезу антимикробного пептида, что проявилось существенным уменьшением его содержания в сыворотке крови через год наблюдения (Таблица 4.4.5).

Таблица 4.4.5 - Характеристика функциональной активности нейтрофилов у пациентов в группе АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
НСТсп., у.е.	97,6±1,9 99,0 [88,0;108,0]	93,7±2,3 90,0[85,0;103,0]	90,5±2,8 92,0 [81,5;93,5]	1-0,2 2-0,1
НСТ ст., у.е.	161,9±3,8 159,0[149,0;180,0]	156,9±3,8 155,0 [142,0;171,0]	153,6±3,7 151,0 [139,0;166,0]	1-0,2 2-0,2
Кст. НСТ	1,60±0,02 1,7 [1,6;1,8]	2,2±0,5 1,7 [1,6;1,8]	1,7±0,01 1,7 [1,6;1,7]	1-0,2 2-0,3
α-дефензин, пг/мл	1178,5±42,3 1136,9[1074,7;1196,0]	1196,0±179,0 1027,0 [999,0;1368,0]	607,0±50,6 606,0 [398,0;698,0]	1-0,08 2-0,0001

Весьма динамичной оказалась цитокинпродуцирующая активность клеток, определяемая через 6 месяцев и через год после вмешательства. Уровень ИЛ-4 значительно повышался через 6 месяцев наблюдения и был на исходном уровне через год. В содержании ИЛ-6 через полгода отмечена лишь тенденция к снижению, но через 1 год после вмешательства уменьшение стало статистически значимо, в 3 раза ниже исходного уровня. Кроме того, прогрессивное снижение отмечалось также в содержании ИЛ-17, ФНО-α и ИФН-γ через 6 мес. наблюдения, а через год уровни этих цитокинов были ниже исходных значений в несколько раз. Вполне логичным явилось снижение в несколько раз по отношению к исходным значениям индексов соотношения ИФН-γ/ИЛ-4 и ИЛ-17/ИЛ-4 как через 6 месяцев, так и через год (Таблица 4.4.6).

Таблица 4.4.6 - Динамический профиль содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов в группе АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
ИЛ-4, пг/мл	3,1±0,4 1,8 [1,3;5,0]	4,9±0,4 5,2 [4,4;6,5]	3,7±0,3 3,1 [3,1;4,4]	1-0,007 2-0,3
ИЛ-6, пг/мл	3,6±0,4 3,2 [1,5;4,4]	2,5±0,4 1,7 [1,0;3,5]	1,1±0,1 1,1 [0,9;1,4]	1-0,08 2-0,0001
ИЛ-17, пг/мл	19,5±0,9 18,5 [15,9;22,5]	11,08±0,6 9,9 [8,7;12,7]	8,7±0,5 9,3 [7,5;10,8]	1-0,0001 2-0,0001
ФНО-α, пг/мл	4,6±0,5 4,1[2,4;6,9]	1,8±0,1 1,7[1,4;1,9]	1,2±0,09 1,1[0,8;1,6]	1-0,0001 2-0,0001

Окончание таблицы 4.4.6

ИФН- γ , пг/мл	21,3 $\pm$ 0,7 19,6 [18,6;25,1]	9,6 $\pm$ 0,3 9,9[8,7;10,9]	7,3 $\pm$ 0,6 8,3 [4,9;9,3]	1-0,0001 2-0,0001
КифН- γ /ИЛ-4	9,6 $\pm$ 1,05 10 [4,5;13,0]	3,3 $\pm$ 0,7 1,6 [1,1;3,2]	2,3 $\pm$ 0,3 2,1[1,3;2,5]	1-0,0001 2-0,0001
Кил-17/ИЛ-4	8,2 $\pm$ 0,9 8,0 [4,3;11,0]	3,7 $\pm$ 0,3 2,4 [1,9;3,0]	2,8 $\pm$ 0,4 1,9 [1,6;2,6]	1-0,0001 2-0,0001

Характеризуя дисфункцию эндотелия в группе пациентов после АКШ без повторных событий следует отметить значимое снижение содержания ЭТ-1 относительно исходного уровня в обеих точках наблюдения. При этом динамика содержания маркера прогрессирования атеросклероза АТокЛПНП не показала значимых отличий от исходных параметров, но характеризовалась стойкой тенденцией к снижению (Таблица 4.4.7).

Таблица 4.4.7 - Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов после АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Эндотелин-1, пмоль/л	0,9 $\pm$ 0,1 0,38 [0,2;1,0]	0,4 $\pm$ 0,01 0,4 [0,2;0,6]	0,5 $\pm$ 0,08 0,3 [0,2;0,6]	1-0,05 2-0,04
АТокЛПНП (IgG), мЕД/мл	303,0 $\pm$ 53,8 148,0 [127,8;348,0]	280,4 $\pm$ 41,1 188,8 [97,1;515,3]	224,1 $\pm$ 47,9 118,9 [89,9;286,8]	1-0,7 2-0,3

При оценке состояния свертывающей способности крови до АКШ с контролем выявлено повышение скорости роста сгустка, однако данное повышение, несмотря на значимость, по отношению к контролю, оставалось в референсных пределах для данного показателя. Что же касается динамики представленных характеристик тромботической готовности, то ни через 6 месяцев, ни через год значимых различий не выявлено (Таблица 4.4.8).

Таблица 4.4.8 Характеристика показателей тромбодинамики у пациентов после АКШ без повторных событий в сопоставлении с исходом и контрольными значениями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	Контроль	p
V (скорость роста), мкм/мин	27,8 $\pm$ 0,8 27,4 [25,8;28,2]	27,4 $\pm$ 0,4 27,3 [26,1;28,9]	27,0 $\pm$ 0,5 26,9 [25,3;28,6]	24,6 $\pm$ 0,69 23,9 [22,7;26,6]	1-0,01 2-0,6 3-0,4
Tlag (задержка роста), мин	1,7 $\pm$ 0,4 1,2 [1,1;1,3]	1,1 $\pm$ 0,04 1,1 [1,0;1,2]	1,2 $\pm$ 0,09 1,0 [0,9;1,2]	1,17 $\pm$ 0,05 1,1 [1,1;1,3]	1-0,3 2-0,1 3-0,2

Окончание таблицы 4.4.8

Vi (начальная скорость), мкм/мин	44,4±2,6 48,1 [42,7;49,9]	47,7±1,0 49,1 [44,6;50,5]	46,7±1,2 47,2 [44,1;50,5]	43,1±1,14 43,75 [39,5;44,5]	1-0,7 2-0,1 3-0,4
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1056,2±31,9 1068,0 [993,0;1108,0]	1104,2±19,2 1087,0 [1042,0;1190,0]	1080,8±30,5 1078,0 [1021,0;1121,0]	993±32,3 969,5 [945,0;1059,0]	1-0,2 2-0,1 3-0,5
D (плотность сгустка), усл.ед	24978,8±702,7 24128,0 [23083,0;25435,0]	25554,06±503,3 25463,0 [23491,0;27457,0]	23821,0±717,0 24498,0 [22635,0;25350,0]	24559±361,0 24459,0 [23678,0;25838,0]	1-0,6 2-0,4 3-0,2

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение показателей до операции и контрольных значений; 2-сравнение показателей до операции и через 6 мес.; 3-сравнение показателей до операции и через год. Данные представлены в виде $M \pm m$, $Me [Q25; Q75]$.

При оценке степени достижения целевых значений липидного профиля из таблицы 4.4.9. отчетливо видно, что через год наблюдения значимо снизился уровень общего ХС, а через 6 месяцев повысилось содержание ЛПВП. Снижение ЛПНП было достоверным как через 6 мес. наблюдения, так и через год. Уровень триглицеридов также снижался менее исходного уровня, но без достижения критериев значимости.

Таблица 4.4.9.-Динамика липидного профиля у пациентов после АКШ без повторных событий

Показатель (целевые значения)	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Общий ХС, ммоль/л (<4,0)	4,5±0,1	3,8±0,2	3,5±0,1	1-0,1 2-0,04
ЛПВП, ммоль/л (>1,2)	1,2±0,02	1,5±0,1	1,4±0,1	1-0,001 2-0,2
ЛПНП, ммоль/л (<1,8)	2,5±0,1	1,9±0,1	1,8±0,1	1-0,05 2-0,05
Триглицериды, ммоль/л (<1,7)	1,7±0,1	1,5±0,2	1,3±0,1	1-0,7 2-0,3
Индекс атерогенности	2,5±0,05	2,4±0,2	2,6±0,1	1-0,7 2-0,7

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$.

При оценке динамики качества жизни у пациентов, перенесших АКШ без развития повторных событий, через 6 месяцев и год наблюдения выявлено

повышение баллов, оценивающих общее качество жизни. Через год наблюдения выявлено повышение не только общего качества жизни, но и отмечена положительная динамика во всех его сферах - физической, психологической, социальной и «микроокружение». Кроме того, приверженность к терапии повысилась в 6-ти месячный срок наблюдения и достигла максимума через год (Таблица 4.4.10).

Таблица 4.4.10 - Динамика качества жизни и приверженности к терапии у пациентов перенесших АКШ без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Качество жизни	6,1±0,1 6,0 [5,0;7,0]	7,08±0,2 7,0 [6,5;8,0]	8,1±0,05 8,0 [7,0;9,0]	1-0,007 2-0,0001
Сфера 1 (физическая)	54,5±1,2 56,0 [44,0;63,0]	54,5±2,1 56,0 [50,0;63,0]	66,6±2,1 63,0 [63,0;81,0]	1-0,9 2-0,0001
Сфера 2 (психологическая)	54,1±1,2 56,0 [44,0;56,0]	56,4±1,5 56,0 [50,0;63,0]	63,5±2,2 63,0 [63,0;81,0]	1-0,3 2-0,003
Сфера 3 (социальная)	65,3±1,7 56,0 [50,0;69,0]	68,5±2,0 75,0 [62,5;75,0]	73,1±2,1 75,0 [75,0;81,0]	1-0,3 2-0,04
Сфера 4 (микроокружение)	60,9±1,4 63,0 [53,0;69,0]	63,7±3,1 65,5 [69,0;100,0]	64,2±2,4 69,0 [63,0;81,0]	1-0,2 2-0,001
Балл (шкала Мориски-Грина)	2,6±0,1 3,0 [2,0;4,0]	3,3±0,1 3,0 [3,0;4,0]	3,8±0,3 4,0 [3,5;4,0]	1-0,01 2-0,0004

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

Перечисленные изменения параметров иммунного реагирования в контрольные точки наблюдения позволяют охарактеризовать реализацию иммунного ответа следующим образом. Этап распознавания относительно исходного состояния отличает снижение восприятия через TLR9 при усилении антигенпрезентирующей способности моноцитов и повышении способных к восприятию антигена наивными Т-клетками. Активационные процессы существенно не изменены, на фоне выраженной активации апоптоза. Изменения в регуляции связаны со снижением Tх1 и Tх17 направленности. Эффекторная активность характеризуется угнетением продукции провоспалительных медиаторов при повышении синтеза ИЛ-4 и усилении активности CD16⁺-лимфоцитов (Рисунок 4.4.1).

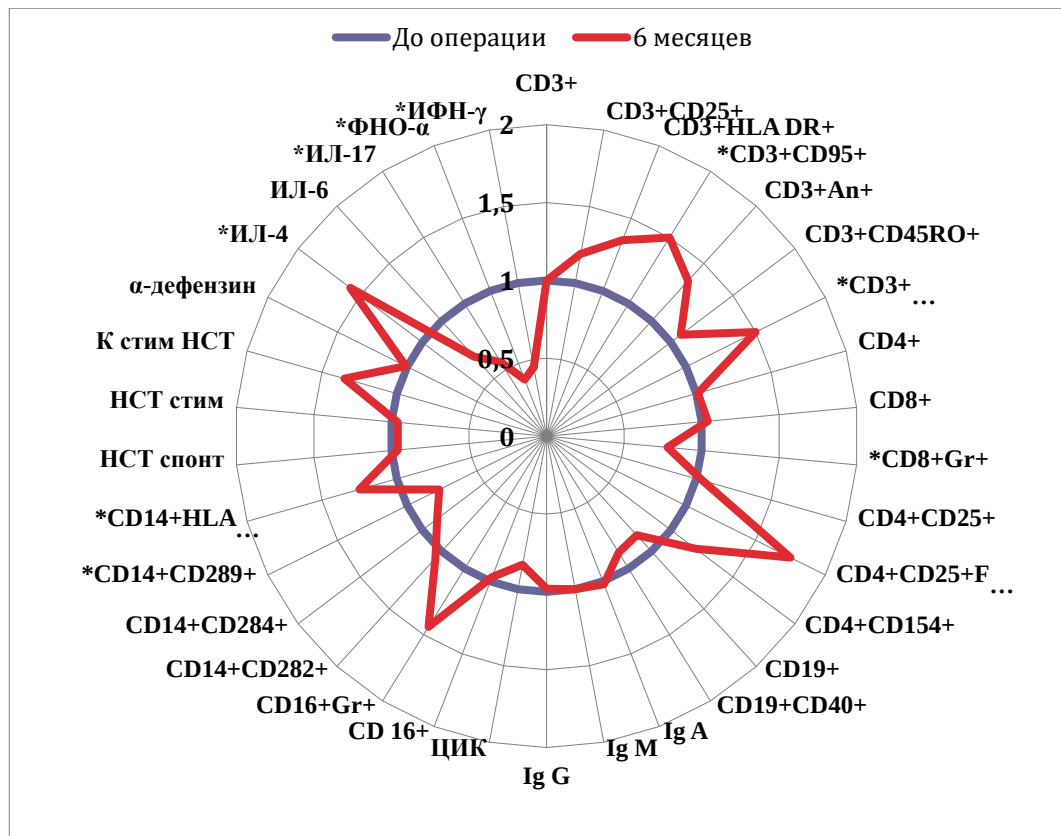


Рисунок 4.4.1 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе АКШ без повторных событий, через 6 месяцев после хирургического вмешательства, по отношению к исходным данным. Примечание: *изменения статистически значимы.

Через год после оперативного вмешательства этап распознавания характеризует разнонаправленные процессы: угнетение TLR- опосредованного распознавания при усилении способности к восприятию антигена клетками адаптивного иммунитета. Отмечается повышение активации за счет экспрессии на Т-лимфоцитах CD25⁺ и HLA DR⁺ Т- лимфоцитов и усиление апоптоза Т-клеток. Этап регуляции определяет повышение иммуносупрессии, направленности ответа по Th2 пути, увеличение содержания Т-клеток памяти. Отмечается также снижение эффекторной активности за счет угнетения продукции провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов.

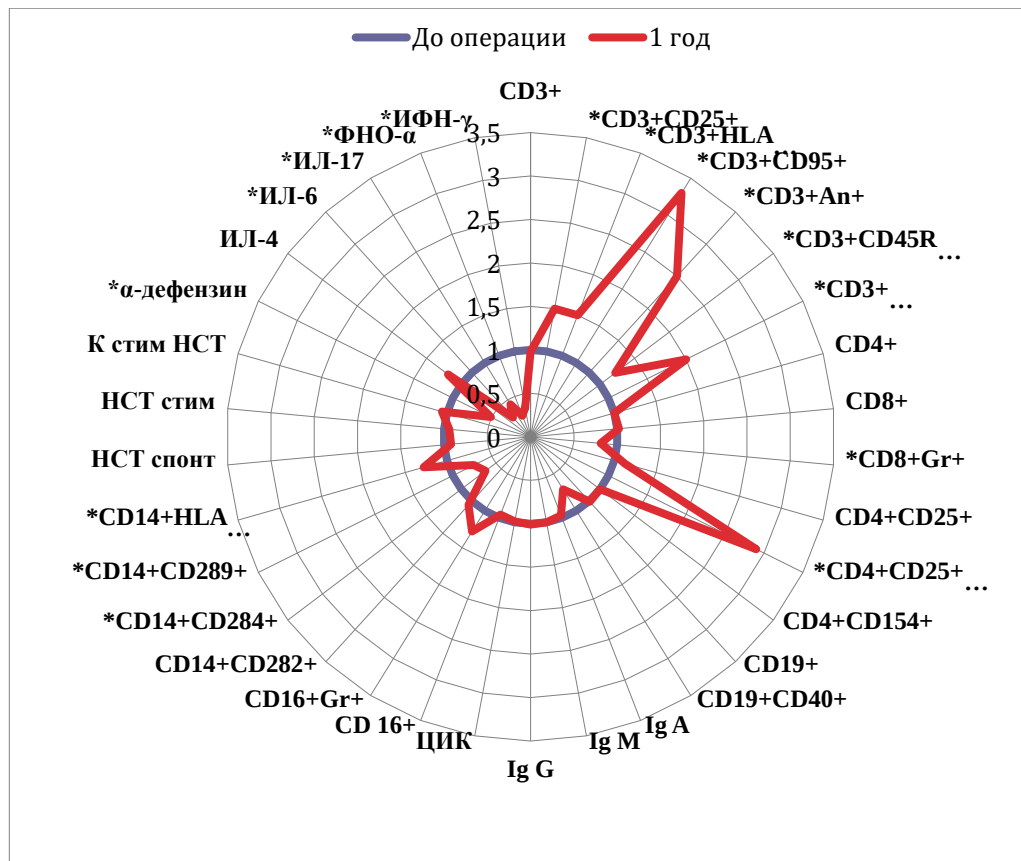


Рисунок 4.4.2 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе АКШ без повторных событий, через 1 год после хирургического вмешательства, по отношению к исходным данным. Примечание: *изменения статистически значимы.

Необходимо также добавить, что при наличии данных изменений в иммунопатогенезе ИБС у пациентов, перенесших АКШ без сопутствующих повторных событий, выявлено снижение маркера эндотелиальной дисфункции, начиная с 6-ти месяцев наблюдения и через год. При этом АТ к окЛПНП оставались на прежнем уровне в течение года наблюдения, наравне с показателями тромбодинамики. Достижение целевых значений липидограммы отмечается уже через 6 месяцев наблюдения и в течение года. Улучшение общего качества жизни и приверженности к терапии отмечено через 6 мес., с повышением баллов по всем сферам качества жизни через год.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ СТЕНТИРОВАНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Известно, что стентирование коронарных артерий является наиболее распространенным миниинвазивным вмешательством у пациентов с ИБС во всем мире. Однако, одним из часто развивающихся осложнений, зачастую приводящее к прогрессированию клиники ИБС, является рестеноз коронарных артерий, развивающийся вследствие пролиферации неоинтимы и прогрессирования атеросклероза, индуцированные агрессивным воспалительным ответом на повреждение эндотелия при ангиопластике [100, 281]. Несмотря на проводимые исследования различных маркеров, определяющих развитие данного осложнения, выборочно оценивается степень дисфункции эндотелия, баланс про- и противовоспалительных цитокинов, различных хемокинов и молекул адгезии [432]. При этом, как правило, отсутствует комплексный подход в изучении различных звеньев иммунопатогенеза атеросклероза при проведении данного оперативного вмешательства, как в ранние, так и поздние сроки стентирования коронарных артерий.

При проведении СКА не менее чем на 1 год назначается двойная антитромбоцитарная терапия влияющая на гемостаз, в связи с чем актуальным представляется изучение взаимосвязи различных звеньев врожденного и адаптивного иммунного ответа с изменением в системе коагуляционного гемостаза в различные сроки послеоперационного периода, а также анализ приверженности к терапии и качества жизни.

5.1 АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ СКА В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, С РАЗВИТИЕМ ПОВТОРНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Динамика показателей клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа

В данной группе пациентов в течение месяца наблюдения динамики в содержании CD3⁺лимфоцитов, а также в экспрессии на них маркеров ранней и поздней активации не выявлено. Изменения наблюдались при характеристике процесса апоптоза Т-клеток, и проявлялись снижением экспрессии маркера готовности к апоптозу CD95⁺ через 10-12 суток и через месяц после операции. В эти же сроки, 10-12-е сутки и через месяц после вмешательства наблюдалось снижение лимфоцитов, воспринимающих окрашивание аннексином V. При оценке популяции зрелых и наивных Т-лимфоцитов отмечалось значимое повышение CD45RO⁺-клеток через месяц наблюдения и Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD45RA⁺ на 4-5-е сутки наблюдения, с последующим снижением через 10-12 суток после вмешательства (Таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1 - Количественные и функциональные показатели Т-лимфоцитов у пациентов после СКА с развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 суток	1 месяц	p
CD3 ⁺ , %	69,2±1,6 71,5 [65,0;75,0]	71,5±1,3 72,5 [66,0;75,5]	68,3±1,9 70,0 [63,0;72,0]	70,8±1,8 71,0 [66,0;77,5]	1-0,3 2-0,6 3-0,6
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,2±0,08 1,2 [1,0;1,6]	1,4±0,1 1,4 [1,0;1,9]	1,4±0,1 1,5 [1,3;1,7]	1,5±0,1 1,5 [1,2;1,8]	1-0,2 2-0,3 3-0,1
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,6±0,4 2,6 [1,8;3,4]	2,5±0,5 2,6 [2,8;4,2]	2,9±0,7 2,4 [2,2;3,9]	2,6±0,4 2,5 [1,6;4,7]	1-0,9 2-0,2 3-0,4
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,01 0,05 [0,04;0,06]	0,04±0,01 0,05 [0,04;0,07]	0,07±0,01 0,06 [0,03;0,07]	0,05±0,01 0,05 [0,04;0,06]	1-0,5 2-0,9 3-0,8
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	3,8±0,6 3,8 [2,5;4,9]	4,1±0,8 4,0 [2,6;5,6]	4,1±0,6 3,9 [3,6;4,0]	3,6±0,8 3,7 [2,8;4,5]	1-0,7 2-0,6 3-0,8
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,08±0,02 0,06 [0,05;0,08]	0,09±0,01 0,07 [0,06;0,09]	0,08±0,01 0,06 [0,04;0,07]	0,07±0,01 0,09 [0,05;0,1]	1-0,4 2-0,5 3-0,1

Окончание таблицы 5.1.1

CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	1,4±0,1 1,1 [0,2;2,5]	1,6±0,1 0,5 [0,5;0,8]	0,7±0,09 0,9 [0,2;1,1]	0,5±0,05 0,5 [0,2;0,8]	1-0,9 2-0,05 3-0,01
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06±0,03 0,03 [0,03;0,1]	0,08±0,001 0,06 [0,01;0,06]	0,03±0,01 0,01 [0,005;0,05]	0,03±0,01 0,02 [0,006;0,04]	1-0,1 2-0,03 3-0,01
CD3 ⁺ An ⁺ , %	2,7±0,9 2,7 [0,5;4,0]	3,4±1,1 2,4 [1,4;4,5]	1,3±0,3 1,5 [0,8;2,0]	1,3± 0,7 1,3 [0,6;2,0]	1-0,7 2-0,02 3-0,04
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06±0,02 0,06 [0,01;0,07]	0,07±0,01 0,06 [0,02;0,07]	0,03±0,01 0,04 [0,01;0,06]	0,05±0,001 0,07 [0,04;0,09]	1-0,4 2-0,2 3-0,2
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	39,0±1,9 35,0 [35,0;45,0]	35,6±2,7 31,0 [30,0;40,0]	38,6±2,3 35,0 [30,0;48,0]	47,0± 1,7 47,0 [37,0;57,0]	1-0,5 2-0,6 3-0,05
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л	0,8±0,01 0,9 [0,7;0,9]	0,7±0,05 0,7 [0,5;0,9]	0,9±0,06 0,7 [0,6;0,9]	1,1±0,03 1,0 [0,6;1,3]	1-0,17 2-0,6 3-0,04
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	21,2±1,8 21,0 [19,0;35,0]	29,4±1,0 16,0 [12,0;43,0]	16,3±1,5 14,0 [11,0;16,0]	17,0±1,8 17,0 [11,1;23,0]	1-0,001 2-0,04 3-0,6
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л	0,4±0,08 0,3 [0,3;0,6]	0,6±0,07 0,5 [0,4;0,7]	0,3±0,05 0,6 [0,2;0,7]	0,3±0,06 0,3 [0,2;0,4]	1-0,4 2-0,2 3-0,2

Примечание (таблицы 5.1.1 – 5.1.6): уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение между показателями до операции и 4-5 сутками; 2-сравнение между между показателями до операции и 10-12 сутками; 3- сравнение между между показателями до операции и через 1 месяц после вмешательства. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

В течение месяца наблюдения субпопуляционный состав Т-лимфоцитов существенно не менялся. На уровне исходных данных сохранялись значения CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов и, соответственно, ИРИ. Лишь через месяц наблюдения отмечалось значимое повышение цитотоксической активности CD8⁺-лимфоцитов, связанное с увеличением доли клеток, содержащих внутриклеточный Гранзим В. Стабильная динамика без изменения относительно исходного уровня наблюдалась и при оценке количества лимфоцитов, экспрессирующих ранний активационный маркер (CD25⁺) и клеток, обеспечивающих иммуносупрессию (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺). Нарастающей динамикой относительно исходных данных, характеризовалось количество клеток экспрессирующих рецептор межклеточного взаимодействия CD154⁺ (CD40L)

начиная с 4-5 суток наблюдения, достигая максимума через месяц после реваскуляризации (Таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2 - Характеристика динамики субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов группы СКА с развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	44,5±1,7 46,0 [37,0;49,5]	47,3±1,5 48,0 [42,5;53,0]	42,2±1,6 43,0 [40,0;45,0]	45,0±1,7 44,0 [41,0;48,0]	1-0,2 2-0,4 3-0,9
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,8±0,05 0,8 [0,7;1,1]	1,02±0,1 1,0 [0,6;1,4]	0,8±0,09 1,0 [0,6;1,1]	0,9±0,06 0,9 [0,7;1,1]	1-0,09 2-0,6 3-0,3
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	25,2±1,5 23,0 [19,0;30,0]	23,7±1,3 22,5 [18,0;28,0]	26,5±2,0 25,0 [22,0;32,0]	25,7±1,4 25,0 [21,0;28,5]	1-0,4 2-0,9 3-0,9
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,5±0,05 0,4 [0,2;0,6]	0,4±0,04 0,5 [0,3;0,6]	0,6±0,04 0,6 [0,5;0,6]	0,5±0,04 0,6 [0,4;0,6]	1-0,9 2-0,2 3-0,5
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	17,7±1,4 15,0 [10,6;22,5]	14,7±1,4 12,0 [10,0;20,0]	19,35±1,4 19,0 [14,0;23,0]	21,9±1,9 19,0 [15,0;28,0]	1-0,1 2-0,5 3-0,03
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,4±0,1 0,2 [0,1;0,4]	0,3±0,05 0,3 [0,1;0,3]	0,3±0,05 0,3 [0,2;0,4]	0,4±0,06 0,3 [0,3;0,5]	1-0,5 2-0,9 3-0,9
ИРИ	2,1±0,2 1,9 [1,3;2,4]	2,2±0,1 2,0 [1,7;3,2]	1,7±0,1 1,8 [1,6;2,0]	1,9±0,1 1,8 [1,6;2,0]	1-0,5 2-0,3 3-0,5
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,1±0,2 2,1 [2,0;2,2]	2,3±0,5 2,9 [1,3;3,2]	2,3±0,1 2,2 [2,1;2,4]	2,0±0,1 2,0 [1,9;2,2]	1-0,6 2-0,3 3-0,8
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,008 0,05 [0,04;0,05]	0,07±0,003 0,07 [0,04;0,08]	0,08±0,005 0,06 [0,04;0,09]	0,06±0,001 0,05 [0,02;0,07]	1-0,3 2-0,4 3-0,5
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,6±0,1 1,7 [1,1;1,7]	1,7±0,1 1,8 [0,9;2,5]	1,9±0,07 1,8 [1,7;1,9]	1,5±0,09 1,5 [1,2;1,8]	1-0,9 2-0,2 3-0,6
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,03±0,007 0,03 [0,02;0,04]	0,03±0,005 0,05 [0,01;0,06]	0,04±0,004 0,04 [0,02;0,05]	0,02±0,003 0,03 [0,01;0,04]	1-0,5 2-0,8 3-0,6
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,6±0,04 0,5 [0,1;0,7]	0,8±0,03 0,8 [0,5;1,0]	0,9±0,05 1,0 [0,5;1,2]	0,9±0,05 1,0 [0,6;1,4]	1-0,002 2-0,0001 3-0,0001
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,003±0,001 0,003 [0,002;0,005]	0,004±0,001 0,004 [0,002; 0,004]	0,009±0,002 0,008 [0,006; 0,01]	0,009± 0,002 0,008 [0,005; 0,01]	1-0,5 2-0,01 3-0,01

Гуморальное звено адаптивного иммунного ответа характеризовалось значимым снижением В-лимфоцитов к 10-12-м суткам наблюдения, однако через

месяц после вмешательства содержание CD19⁺-лимфоцитов увеличилось по отношению к исходным данным. Неоднозначно представлена динамика экспрессии корцептора межклеточного взаимодействия CD40⁺ с четкой тенденцией к снижению на 4-5 сутки и повышению на 10-12, с максимальным значением через месяц наблюдения. При этом содержание иммуноглобулинов А, М, G существенно не менялось, в то время как ЦИК значимо повышались на 10-12-е сутки контроля (Таблица 5.1.3).

Таблица 5.1.3 - Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов группы СКА с развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD19 ⁺ , %	15,5±1,0 17,0 [10,5;19,0]	13,2±0,9 12,0 [10,0;18,0]	10,4±1,4 10,0 [6,0;16,0]	20,5±1,8 23,0 [11,5;26,5]	1-0,1 2-0,001 3-0,02
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,02 0,1 [0,1;0,2]	0,3±0,03 0,2 [0,1;0,3]	0,2±0,03 0,2 [0,1;0,4]	0,2±0,02 0,15 [0,1;0,2]	1-0,3 2-0,8 3-0,2
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	8,1±0,3 12,0 [3,0;12,0]	7,4±0,6 6,0 [5,1;7,0]	8,9±0,2 8,0 [5,6;13,0]	15,5±0,8 14,6 [10,8;20,8]	1-0,9 2-0,6 3-0,006
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15±0,04 0,1 [0,1;0,3]	0,12±0,01 0,2 [0,1;0,5]	0,16±0,02 0,1 [0,08;0,1]	0,13±0,01 0,1 [0,09;0,2]	1-0,4 2-0,5 3-0,7
IgA г/л	2,2±0,08 2,3 [1,9;2,5]	2,4±0,1 2,3 [1,9;2,7]	2,1±0,1 2,1 [2,0;2,3]	2,2±0,08 2,2 [2,0;2,4]	1-0,4 2-0,6 3-0,6
IgM г/л	1,2±0,04 1,2 [1,0;1,4]	1,3±0,07 1,3 [1,1;1,5]	1,4±0,06 1,3 [1,1;1,6]	1,2±0,06 1,2 [1,1;1,5]	1-0,1 2-0,2 3-0,9
IgG г/л	11,7±0,2 11,9 [10,6;12,8]	11,6±0,2 11,8 [10,8;12,5]	11,5±0,2 11,5 [10,9;12,2]	11,6±0,2 11,9 [10,9;12,4]	1-0,8 2-0,9 3-0,8
ЦИК, у.е.	80,8±6,7 78,0 [53;92,5]	86,4±7,7 86,0 [59,5;113,5]	99,0±6,1 99,0 [69,1;142,0]	81,2±6,9 78,0 [60,0;92,0]	1-0,6 2-0,02 3-0,8

Характеристика врожденного иммунного ответа и цитокинпродуцирующей способности

В динамике показателей клеточного звена врожденного иммунитета отмечено значимое снижение цитолитической активности CD16⁺-клеток на 4-5-е сутки наблюдения, что характеризовалось снижением числа клеток, содержащих внутриклеточный Гранзим В. При этом общее количество CD16⁺-клеток на всех

сроках наблюдения не отличалось от исходного уровня. В экспрессии моноцитарных рецепторов распознавания $CD14^+CD282^+$ и $CD14^+CD289^+$ значимых изменений относительно исходного уровня не выявлено. Существенным оказалось лишь снижение количества $CD14^+CD284^+$ - клеток на 4-5-е и 10-12-е сутки после вмешательства с достижением исходных значений через месяц наблюдения. К 4-5-м суткам также наблюдалось значимое снижение количества моноцитов, экспрессирующих на своей мембране HLA DR (Таблица 5.1.4)

Таблица 5.1.4 - Показатели клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов группы СКА с развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
$CD16^+$, %	18,6±1,4 16,5 [12,0;21,0]	16,6±1,0 15,0 [12,9,0;18,0]	19,9±1,8 18,0 [10,0;25,0]	21,2±1,6 19,5 [15,5;22,5]	1-0,3 2-0,6 3-0,2
$CD16^+$, $10^9/л$	0,32±0,04 0,2 [0,1;0,4]	0,28±0,03 0,2 [0,1;0,4]	0,40±0,06 0,3 [0,2;0,5]	0,39±0,04 0,4 [0,2;0,5]	1-0,4 2-0,3 3-0,2
$CD16^+Gr^+$, %	13,9±1,3 13,0 [9,0;16,0]	6,0±0,9 6,0 [4,0;8,0]	13,2±1,7 10,0 [6,0;18,0]	13,8±1,5 11,5 [10,0;15,5]	1-0,001 2-0,7 3-0,9
$CD16^+Gr^+$, $10^9/л$	0,16±0,03 0,1 [0,05;0,2]	0,95±0,13 0,1 [0,07;0,2]	0,20±0,03 0,2 [0,19;0,2]	0,25±0,03 0,3 [0,1;0,2]	1-0,5 2-0,4 3-0,06
$CD14^+CD282^+$, %	77,8±1,6 79,0 [72,0;82,0]	78,6±1,7 78,0 [76,0;88,0]	82,3±1,2 81,0 [74,0;85,0]	78,0±1,3 76,5 [77,0;85,0]	1-0,7 2-0,1 3-0,9
$CD14^+CD282^+$, $10^9/л$	0,39±0,04 0,3 [0,2;0,5]	0,40±0,04 0,4 [0,2;0,6]	0,43±0,06 0,4 [0,3;0,6]	0,35±0,04 0,3 [0,2;0,4]	1-0,8 2-0,5 3-0,4
$CD14^+CD284^+$, %	34,0±2,2 30,6 [23,0;43,7]	22,0±4,5 19,5 [12,1;28,0]	20,5±2,9 17,0 [16,0;27,0]	27,6±2,9 27,6 [16,5;35,5]	1-0,01 2-0,002 3-0,09
$CD14^+CD284^+$, $10^9/л$	0,11±0,02 0,07 [0,02;0,1]	0,1±0,04 0,02 [0,007;0,07]	0,09±0,05 0,04 [0,04;0,1]	0,13±0,12 0,07 [0,03;0,1]	1-0,8 2-0,5 3-0,9
$CD14^+CD289^+$, %	79,9±2,27 80,0 [63,0;88,0]	75,3±3,32 70,5 [59,0;87,0]	75,3±2,03 71,0 [50,5;75,0]	84,1±2,14 83,5 [77,5;91,0]	1-0,2 2-0,2 3-0,2
$CD14^+CD289^+$, $10^9/л$	0,36±0,04 0,3 [0,2;0,5]	0,27±0,05 0,2 [0,09;0,3]	0,40±0,05 0,4 [0,3;0,5]	0,29±0,03 0,3 [0,2;0,4]	1-0,1 2-0,6 3-0,2

Окончание таблицы 5.1.4

CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , %	64,2±1,5 64,0 [59,0;71,0]	54,8±1,8 56,0 [50,5;58,0]	55,2±1,4 58,0 [44,0;62,0]	59,0±1,4 59,0 [55,0;62,0]	1-0,01 2-0,3 3-0,4
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,31±0,04 0,3 [0,3;0,40]	0,2±0,05 0,4 [0,3;0,50]	0,3±0,02 0,3 [0,2;0,40]	0,3±0,01 0,4 [0,19;0,5]	1-0,08 2-0,09 3-0,1

Существенных отличий не выявлено в оценке микробицидной активности нейтрофилов. Хотя на 4-5-е и 10-12-е сутки наблюдения отмечалась тенденция к увеличению значений как НСТ спонтанного, так и НСТ стимулированного, но критерия достоверности достигнуто не было. Аналогичной динамикой характеризовалась внеклеточная микробицидная активность нейтрофилов: содержание в плазме крови α -дефензина имела тенденцию к увеличению на 4-5 сутки, но не отличалась значимо от исходного уровня во все сроки наблюдения (Таблица 5.1.5).

Таблица 5.1.5 - Характеристика функциональной активности нейтрофилов у пациентов в группе СКА с развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
НСТ сп., у.е.	96±2,25 98,0 [86,5;107,0]	97,2±1,83 102,0 [92,0;105,0]	103±3,58 99,0 [91,0;110,0]	98,1±2,54 98,0 [89,5;108,5]	1-0,7 2-0,1 3-0,5
НСТ ст., у.е.	158,0±3,59 160,5 [144,0;167,0]	165,0±4,51 166,5 [153,0;178,5]	167,0±3,24 164,5 [150,0;176,0]	162,0±3,61 161,5 [153,0;172,5]	1-0,2 2-0,2 3-0,5
Кст. НСТ	1,65±0,02 1,6 [1,5;1,7]	1,69±0,02 1,6 [1,5;1,8]	1,62±0,03 1,6 [1,5;1,7]	1,66±0,02 1,6 [1,6;1,7]	1-0,2 2-0,4 3-0,9
α -дефензин, пг/мл	2527,0±333,0 1931,0 [1396,0;3571,5]	3427,0±371,0 2987,5 [2345,5;3987,5]	2751,0±491,0 2198,0 [1101,0;4654,5]	1806,0±187,0 1679,0 [1129,0;2641,0]	1-0,08 2-0,7 3-0,07

Динамика цитокиновых медиаторов иммунного ответа в данной группе наблюдения неоднозначна. Содержание ИЛ-4 значимо увеличено на 10-12-е сутки, достигая наибольшего значения через месяц наблюдения. Концентрации ИЛ-6, как и ФНО- α достигали пиковых значений на 4-5-е сутки после вмешательства, оставаясь повышенными и через 10-12 суток, но возвращались к исходному уровню через месяц наблюдения. Содержание ИЛ-17 в течение месяца наблюдения значимо не менялось. В то же время уровень ИФН- γ в сыворотке

крови значительно повысился на 10-12 сутки, оставаясь таковым и через месяц наблюдения. Динамика коэффициентов соотношения ИФН- γ /ИЛ-4 и ИЛ-17/ИЛ-4 характеризовалась стабильностью (Таблица 5.1.6).

Таблица 5.1.6 - Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов перенесших СКА и развитием повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
ИЛ-4, пг/мл	3,84 $\pm$ 0,57 3,2 [1,6;6,0]	3,22 $\pm$ 0,45 2,2 [1,6;5,2]	4,42 $\pm$ 0,50 4,1 [3,3;5,5]	4,79 $\pm$ 0,47 4,5 [2,7;6,3]	1-0,2 2-0,001 3-0,001
ИЛ-6, пг/мл	2,59 $\pm$ 0,59 1,9 [0,9;2,9]	9,2 $\pm$ 0,61 9,37 [7,2;9,8]	7,4 $\pm$ 0,90 8,1 [4,6;9,8]	2,24 $\pm$ 0,28 1,6 [1,4;3,0]	1-0,001 2-0,001 3-0,2
ИЛ-17, пг/мл	18,9 $\pm$ 1,73 19,6 [13,9;24,7]	18,8 $\pm$ 1,93 18,7 [14,7;21,5]	19,2 $\pm$ 1,91 18,1 [16,1;19,2]	16,8 $\pm$ 1,46 15,5 [13,5;16,6]	1-0,9 2-0,9 3-0,3
ФНО- α , пг/мл	3,26 $\pm$ 0,57 2,7 [1,4;5,0]	7,68 $\pm$ 0,49 7,7 [6,2;9,4]	7,45 $\pm$ 0,68 7,8 [5,9;8,9]	4,41 $\pm$ 0,71 3,2 [2,4;5,1]	1-0,001 2-0,001 3-0,1
ИФН- γ , пг/мл	17,0 $\pm$ 1,37 15,1 [12,7;19,1]	19,7 $\pm$ 1,16 19,7 [18,4;20,4]	21,6 $\pm$ 1,56 19,5 [18,0;27,7]	25,8 $\pm$ 2,81 21,3 [18,8;28,9]	1-0,1 2-0,04 3-0,006
КиФН- γ /ИЛ-4	6,6 $\pm$ 1,07 4,2 [3,05;12,0]	8,2 $\pm$ 1,3 8,9 [4,1;14,2]	5,8 $\pm$ 0,9 4,8 [3,5;7,5]	6,7 $\pm$ 1,03 4,9 [3,3;7,6]	1-0,3 2-0,9 3-0,8
КиЛ-17/ИЛ-4	7,2 $\pm$ 1,2 5,5 [2,9;11,5]	7,0 $\pm$ 1,0 5,6 [3,7;10,3]	4,9 $\pm$ 0,6 4,8 [3,1;6,9]	4,3 $\pm$ 0,6 3,01 [2,1;6,3]	1-0,7 2-0,6 3-0,2

Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза

У пациентов в группе СКА с последующим развитием отрицательных событий через месяц после эндоваскулярного вмешательства отмечается повышение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови, и отсутствие динамики в количестве антител класса G к окисленным ЛПНП (Таблица 5.1.7).

Таблица 5.1.7 - Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов после СКА с развитием повторных событий

Показатель	До операции	1 месяц	p
Эндотелин-1, пмоль/л	1,0±0,1 0,6 [0,3;0,9]	1,4±0,1 1,2 [0,4;2,1]	0,006
АТокЛПНП (IgG), МЕД/мл	450,7± 84,1 223,7 [154,2;512,9]	333,2± 89,2 169,6 [100,2;295,5]	0,4

Примечание (таблицы 5.1.7-5.1.8): уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

Динамическая оценка качества жизни и приверженности к терапии.

В таблице 5.1.8 представлена динамика оценки качества жизни в целом и конкретных его сфер через месяц после эндоваскулярного вмешательства. Так, значимое повышение оценочного балла выявлено лишь в разделе, характеризующем общее качество жизни. Во всех исследуемых сферах КЖ значимой динамики не отмечается. Также существенно не изменилась приверженность к принимаемой терапии.

Таблица 5.1.8 - Динамика показателей КЖ у пациентов группы СКА с повторными событиями

Показатель	До операции	1 месяц	p
Качество жизни	6,30±0,22 6,0 [5,0;7,0]	7,17±0,34 7,5 [6,0;8,0]	0,05
Сфера 1 (физическая)	53,3±1,76 56,0 [44,0;63,0]	54,0±2,65 56,0 [44,0;63,0]	0,9
Сфера 2 (психологическая)	54,8±2,12 56,0 [44,0;63,0]	56,4±3,34 56,0 [44,0;69,0]	0,9
Сфера 3 (социальная)	63,7±3,18 69,0 [50,0;75,0]	66,6±3,51 75,0 [50,0;81,0]	0,06
Сфера 4 (микроокружение)	60,7±2,32 56,0 [56,0;69,0]	57,9±4,91 63,0 [44,0;75,0]	0,08
Балл (шкала Мориски-Грина)	2,42±0,22 2,5 [1,0;4,0]	3,0±0,26 3,5 [2,0;4,0]	0,09

При сравнении всех полученных данных в преломлении к характеристике этапов иммуногенеза следует отметить, что изменения фиксированы на всех сроках наблюдения в равной мере, однако их спектр менялся. В течение первой недели после СКА изменения этапа распознавания проявились ослаблением возможности контакта моноцитов через TLR4 и угнетением антигенпредставляющей способности этих клеток, несмотря на повышение

активности $CD3^+CD45RA^+$ и готовности к взаимодействию $CD4^+$ лимфоцитов посредством повышения экспрессии $CD40L$. Изменений этапов активации и пролиферации не выявлено, а изменения регуляции верифицированы угнетением дифференцировки в сторону $CD16^+$. Эффекторная активность проявлялась повышением продукции провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 (Рисунок 5.1.1.).

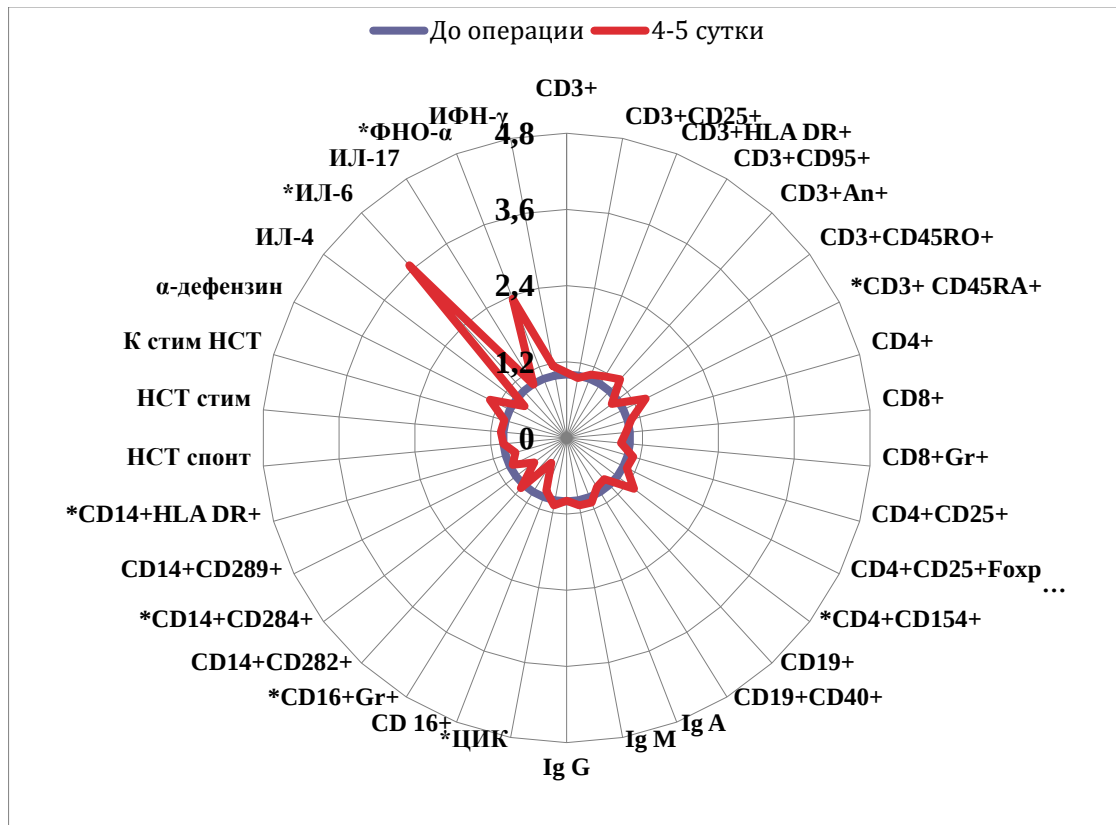


Рисунок 5.1.1 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе СКА с повторными событиями на 4-5 сутки после операции по отношению к исходным данным

Примечание: * изменения статистически значимы.

На второй неделе после вмешательства изменения в распознавании ассоциированы со снижением количества TLR4 и наивных лимфоцитов, при этом экспрессия $CD40L$ сохраняется повышенной. Параметры, характеризующие активацию иммунокомпетентных клеток не изменены, а процесс апоптоза характеризуется угнетением программированной гибели Т-лимфоцитов. Регуляцию в этот период отличает угнетение дифференцировки лимфоцитов в сторону В-клеток, а эффекторная активность связана с усилением синтеза

цитокинов не только провоспалительной (ФНО- α , ИЛ-6), но и иммунорегуляторной направленности (ИЛ-4 и ИФН- γ) (Рисунок 5.1.2).

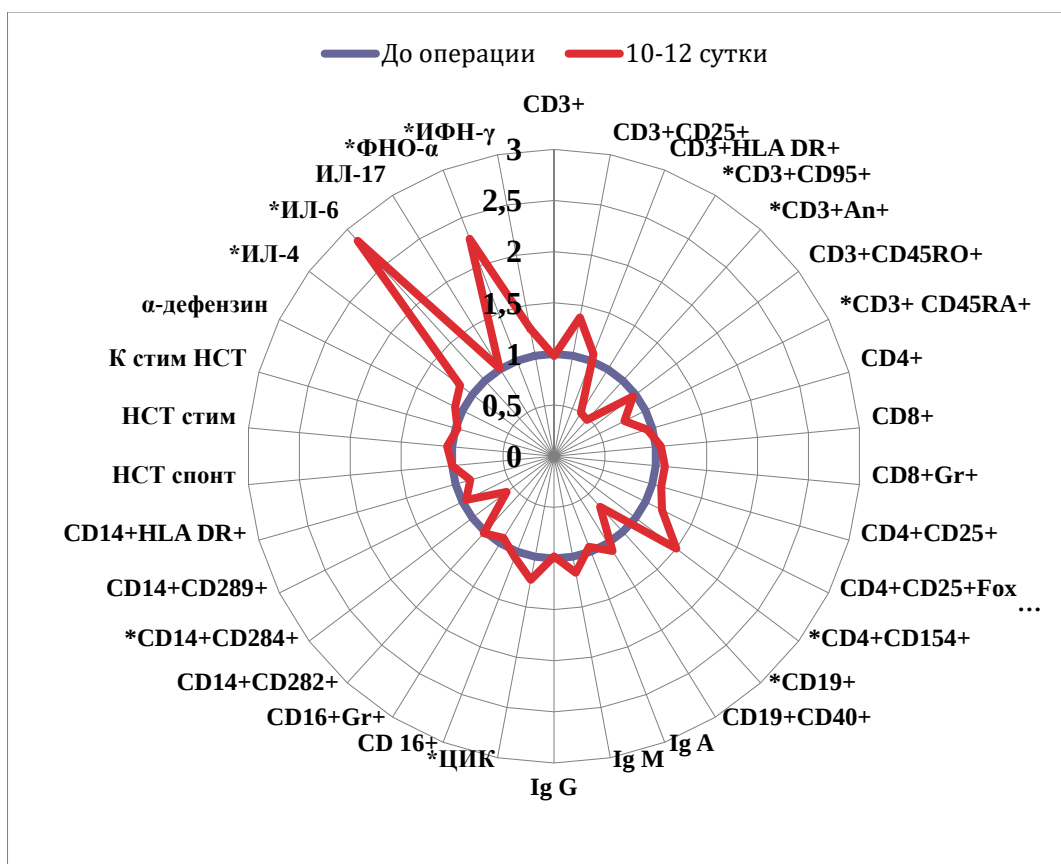


Рисунок 5.1.2 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе СКА с повторными событиями на 10-12 сутки после операции по отношению к исходным данным

Примечание: * изменения статистически значимы.

Через месяц после СКА по сравнению с исходными данными отмечаются изменения, ассоциированные с усилением корцепции межклеточного Т-В контакта, угнетением апоптоза, без изменения процессов активации, усилением дифференцировки в направлении В-лимфоцитов, а также усиление синтеза оппозитных медиаторов ИЛ-4 и ИФН- γ и повышение цитолитических свойств Т-эффекторов (Рисунок 5.1.3).

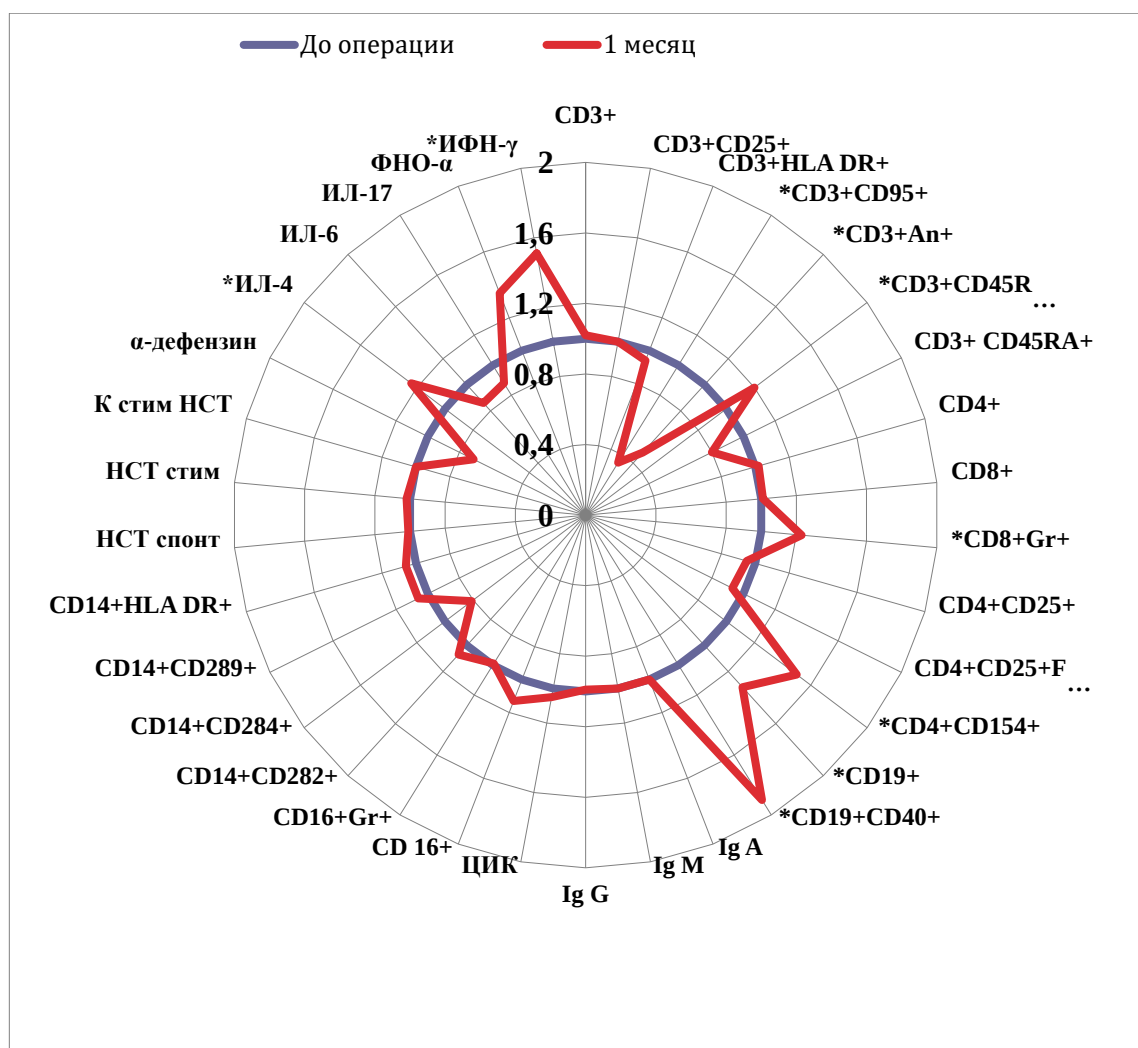


Рисунок 5.1.3 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе СКА с повторными событиями через 1 месяц после операции по отношению к исходным данным

Примечание: * изменения статистически значимы.

Через месяц наблюдения отмечено усугубление эндотелиальной дисфункции, а в качестве жизни – повышение балла, оценивающего общее самочувствие, без существенного изменения отдельных его сфер.

5.2 АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ СКА В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, БЕЗ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Динамика показателей клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа.

При характеристике динамики содержания $CD3^+$ -лимфоцитов в различные сроки наблюдения не выявлено изменений ни в относительных, ни в абсолютных значениях. Не менялось также количество клеток, экспрессирующих ранний активационный маркер ($CD3^+CD25^+$). В то же время содержание $CD3^+$ -лимфоцитов с экспрессией рецептора поздней активации $HLA\ DR^+$ имело тенденцию к увеличению к 4-5-м суткам наблюдения и вернулось к исходному уровню к 10-12-м суткам. Количество лимфоцитов, экспрессирующих рецептор готовности к апоптозу, также повысилось к 4-5-м суткам наблюдения со снижением до исходного уровня через месяц после вмешательства. Количество вступивших в апоптоз $CD3^+Ap^+$ Т-лимфоцитов изменялось аналогично, демонстрируя повышение значения на 4-5-е сутки с последующим снижением. Уровень наивных Т-лимфоцитов также значительно повышался на 4-5-е сутки после вмешательства, а среди клеток памяти в аналогичный период наблюдалась лишь тенденция к снижению (Таблица 5.2.1).

Таблица 5.2.1- Количественные и функциональные показатели Т-лимфоцитов у пациентов перенесших СКА без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
$CD3^+$, %	68,2±1,4 71,0 [65,0;75,0]	70,1±1,84 73,0 [68,0;78,0]	68,2±2,37 68,0 [65,0;75,0]	68,0±2,84 70,0 [63,0;75,0]	1-0,4 2-0,9 3-0,9
$CD3^+$, $10^9/л$	1,33±0,08 1,2 [0,9;1,6]	1,45±0,09 1,3 [0,9;1,9]	1,23±0,12 1,0 [0,8;1,7]	1,30±0,14 1,3 [0,7;1,7]	1-0,2 2-0,5 3-0,8
$CD3^+CD25^+$, %	2,9±0,3 2,7 [2,5;3,3]	2,4±0,5 2,5 [1,6;2,7]	3,0±0,7 2,5 [2,0;4,0]	2,5±0,6 2,2 [1,5;3,7]	1-0,4 2-0,7 3-0,8
$CD3^+CD25^+$, $10^9/л$	0,06±0,01 0,05 [0,05;0,08]	0,05±0,01 0,04 [0,04;0,06]	0,07±0,01 0,06 [0,03;0,07]	0,05±0,01 0,05 [0,04;0,06]	1-0,3 2-0,9 3-0,5

Окончание таблицы 5.2.1

CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	2,8±0,3 3,0 [2,2;3,4]	3,2±0,1 3,0 [2,8;5,6]	2,7±0,6 2,3 [1,7;3,7]	2,2±0,5 2,0 [1,4;3,3]	1-0,07 2-0,1 3-0,2
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06±0,009 0,05 [0,05;0,07]	0,08±0,01 0,07 [0,06;0,09]	0,07±0,01 0,06 [0,04;0,07]	0,07±0,01 0,06 [0,05;0,08]	1-0,4 2-0,5 3-0,1
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	1,3±0,1 0,9 [0,7;1,3]	1,9±0,1 2,3 [0,5;3,0]	1,2±0,6 0,7 [0,2;2,0]	1,1±0,2 0,8 [0,3;1,2]	1-0,03 2-0,9 3-0,8
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,01 0,01 [0,009;0,1]	0,05±0,001 0,06 [0,01;0,06]	0,03±0,01 0,01 [0,005;0,05]	0,01±0,001 0,005 [0,005;0,01]	1-0,1 2-0,3 3-0,07
CD3 ⁺ An ⁺ , %	2,1±0,8 1,1 [0,5;2,5]	3,1±0,8 3,1 [1,5;5,0]	2,6±0,3 2,0 [0,9; 4,3]	1,3± 0,4 1,0 [0,8;2,2]	1-0,04 2-0,6 3-0,8
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,02 0,02 [0,01;0,1]	0,09±0,01 0,07 [0,02;0,1]	0,04±0,01 0,04 [0,02;0,06]	0,01±0,001 0,02 [0,01;0,03]	1-0,4 2-0,2 3-0,2
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	32,8±1,4 35,0 [28,0;38,0]	30,4±3,5 25,0 [25,0;38,0]	32,2±3,7 31,0 [26,0;38,5]	33,6± 3,5 35,0 [27,0;39,0]	1-0,6 2-0,9 3-0,8
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л	0,6±0,02 0,6 [0,6;0,7]	0,5±0,01 0,7 [0,5;0,9]	0,6±0,02 0,7 [0,6;0,9]	0,7±0,03 0,6 [0,4;0,8]	1-0,17 2-0,6 3-0,4
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	17,7±1,6 16,0 [8,6;28]	26,2±1,5 29,0 [10,0;39,0]	16,3±1,2 16,5 [10,5;21,5]	18,0±1,6 19,0 [13,0;22,0]	1-0,02 2-0,3 3-0,2
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л	0,5±0,02 0,4 [0,1;0,7]	0,8±0,02 0,9 [0,4;1,0]	0,4±0,05 0,5 [0,3;0,7]	0,3±0,06 0,3 [0,2;0,4]	1-0,02 2-0,2 3-0,2

Примечание (таблицы 5.2.1-5.2.6): уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение между показателями до операции и 4-5 сутками; 2-сравнение между между показателями до операции и 10-12 сутками; 3- сравнение между между показателями до операции и через 1 месяц после вмешательства. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов не выявил существенных отличий в содержании CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов. Не отличались от исходных значений в зависимости от сроков наблюдения цитотоксическая активность CD8⁺ лимфоцитов и ИРИ. Экспрессия маркера ранней активации характеризовалась постоянством, в то время как иммуносупрессивный пул Т-лимфоцитов отличала тенденция к увеличению на 4-5 сутки после вмешательства. Показатель межклеточной кооперации с В-лимфоцитами значимо повышался на 10-12 сутки наблюдения, возвращаясь к исходному значению через месяц (Таблица 5.2.2).

Таблица 5.2.2-Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов перенесших СКА без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	40,7±1,3 41,0 [36,0;47,0]	42,8±1,5 43,0 [36,0;49,0]	42,1±1,9 41,0 [39,0;51,0]	42,2±1,9 43,5 [37,0;48,0]	1-0,4 2-0,7 3-0,4
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,7±0,04 0,8 [0,5;0,9]	0,8±0,07 0,7 [0,5;1,2]	0,7±0,08 0,6 [0,5;1,0]	0,8±0,09 0,9 [0,5;1,1]	1-0,2 2-0,6 3-0,4
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,5±1,1 26,0 [21,0;34,0]	27,6±1,2 27,0 [21,0;32,0]	26,5±1,6 26,0 [20,0;30,0]	26,7±1,5 25,5 [20,0;32,0]	1-0,7 2-0,3 3-0,7
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,5±0,04 0,5 [0,3;0,6]	0,5±0,03 0,5 [0,7;0,7]	0,4±0,04 0,5 [0,3;0,6]	0,4±0,06 0,4 [0,3;0,7]	1-0,9 2-0,2 3-0,5
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	16,1±1,2 15,0 [10,5;21,5]	14,5±1,0 15,0 [8,0;19,0]	14,7±1,5 14,0 [9,0;20,0]	16,5±1,3 15,5 [12,0;20,0]	1-0,3 2-0,5 3-0,9
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,4±0,08 0,2 [0,1;0,4]	0,3±0,03 0,2 [0,1;0,4]	0,3±0,04 0,3 [0,09;0,4]	0,3±0,04 0,2 [0,1;0,4]	1-0,2 2-0,3 3-0,3
ИРИ	1,6±0,1 1,5 [1,1;2,1]	1,7±0,3 1,7 [1,1;2,2]	1,6±0,1 1,6 [1,3;2,0]	1,7±0,1 1,6 [1,3;2,3]	1-0,2 2-0,8 3-0,6
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,6±0,3 2,2 [2,2;2,6]	2,3±0,4 2,5 [1,4;2,6]	2,5±0,4 2,3 [1,8;3,2]	2,1±0,4 2,0 [1,3;2,8]	1-0,7 2-0,6 3-0,2
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,005 0,04 [0,03;0,05]	0,03±0,003 0,04 [0,03;0,05]	0,05±0,002 0,06 [0,04;0,07]	0,04±0,001 0,05 [0,03;0,06]	1-0,2 2-0,3 3-0,6
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,9±0,3 1,8 [1,7;2,2]	2,6±0,6 1,3 [0,9;2,7]	1,9±0,2 1,9 [1,5;2,2]	1,8±0,5 1,4 [1,2;2,6]	1-0,6 2-0,8 3-0,6
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,03±0,01 0,03 [0,02;0,04]	0,05±0,001 0,05 [0,03;0,06]	0,03±0,002 0,04 [0,02;0,05]	0,02±0,003 0,03 [0,01;0,04]	1-0,5 2-0,8 3-0,6
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,5±0,04 0,1 [0,1;0,2]	0,6±0,05 0,2 [0,2;0,3]	0,7±0,05 0,2 [0,1;0,3]	0,5±0,01 0,1 [0,1;0,2]	1-0,1 2-0,002 3-0,9
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,002±0,001 0,001 [0,001;0,003]	0,004±0,001 0,003 [0,002;0,005]	0,005±0,001 0,005 [0,003;0,006]	0,002± 0,001 0,002 [0,001;0,003]	1-0,4 2-0,5 3-0,6

В гуморальном звене адаптивного иммунного ответа выявлено повышение экспрессии на В-лимфоцитах маркера межклеточной кооперации CD40⁺ на 10-12-е сутки наблюдения при стабильных значениях содержания CD19⁺-лимфоцитов.

Существенно не изменился уровень содержания иммуноглобулинов А, М, G классов, а также ЦИК (Таблица 5.2.3).

Таблица 5.2.3 - Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов перенесших СКА без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD19 ⁺ , %	10,7±1,1 9,0 [7,0;13,0]	10,3±1,1 9,0 [6,0;11,0]	7,9±0,8 7,0 [6,0;10,0]	8,2±0,8 6,5 [5,0;12,0]	1-0,1 2-0,1 3-0,09
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,03 0,1 [0,1;0,2]	0,2±0,04 0,1 [0,1;0,2]	0,1±0,01 0,1 [0,08;0,1]	0,1±0,01 0,1 [0,08;0,2]	1-0,8 2-0,08 3-0,1
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	5,6±0,7 4,8 [3,9;6,0]	5,1±0,2 4,0 [4,0;5,3]	8,1±0,5 9,5 [4,8;10,0]	5,3±0,8 6,5 [1,6;16,0]	1-0,6 2-0,005 3-0,7
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,1±0,02 0,1 [0,08;0,1]	0,1±0,01 0,2 [0,1;0,3]	0,3±0,01 0,2 [0,1;0,4]	0,2±0,01 0,2 [0,1;0,4]	1-0,4 2-0,5 3-0,7
IgA г/л	2,1±0,06 2,1 [1,6;2,4]	2,1±0,07 2,3 [1,8;2,5]	1,8±0,1 1,9 [1,8;2,2]	2,1±0,12 2,2 [1,9;2,3]	1-0,7 2-0,3 3-0,3
IgM г/л	1,2±0,03 1,2 [0,9;1,3]	1,2±0,03 1,2 [0,9;1,2]	1,1±0,04 1,1 [0,9;1,2]	1,2±0,06 1,1 [0,9;1,4]	1-0,7 2-0,4 3-0,2
IgG г/л	11,7±0,3 11,4 [10,6;12,2]	11,5±0,1 11,4 [10,6;12,2]	11,4±0,2 11,6 [10,7;12,3]	11,2±0,2 11,4 [10,3;11,9]	1-0,9 2-0,9 3-0,4
ЦИК, у.е.	72,1±3,3 70,0 [54,0;89,0]	83,9±4,4 80,0 [62,0;107,5]	71,9±4,4 70,0 [61,1;86,0]	67,2±5,3 68,5 [44,0;82,0]	1-0,06 2-0,8 3-0,2

Характеристика врожденного иммунного ответа и цитокинпродуцирующей способности

После проведения стентирования коронарных артерий параметры врожденного иммунитета существенно не изменились, за исключением повышения относительного количества CD16⁺-клеток на 4-5-е сутки наблюдения. Не отмечалось динамики в количестве моноцитов, экспрессирующих Toll-подобные рецепторы, обеспечивающие распознавание соответствующих паттернов (CD282⁺, CD284⁺, CD289⁺), в то время как пул клеток, экспрессирующих HLA DR⁺ и выполняющих презентирующую функцию, снижался на 10-12 сутки (Таблица 5.2.4).

Таблица 5.2.4 - Динамика показателей клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов перенесших СКА без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
CD16 ⁺ , %	15,7±0,7 16,0 [12,0;19,0]	17,6±1,1 19,5 [13,0;23,0]	17,2±1,0 16,0 [10,0;21,0]	13,9±0,7 14,0 [12,0;17,0]	1-0,05 2-0,1 3-0,1
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,33±0,03 0,2 [0,1;0,4]	0,28±0,02 0,2 [0,1;0,4]	0,40±0,03 0,3 [0,18;0,4]	0,39±0,04 0,5 [0,2;0,52]	1-0,3 2-0,8 3-0,2
CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	9,95±0,8 9,0 [5,7;12,0]	10,0±0,6 11,0 [8,0;12,0]	13,1±1,5 7,0 [5,0;15,0]	11,5±1,2 11,5 [6,0;16,0]	1-0,8 2-0,07 3-0,1
CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,02 0,1 [0,07;0,2]	0,15±0,02 0,1 [0,06;0,1]	0,16±0,03 0,1 [0,07;0,2]	0,24±0,03 0,2 [0,1;0,3]	1-0,1 2-0,4 3-0,4
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	75,1±1,2 79,0 [72,0;82,0]	75,9±0,9 78,0 [76,0;88,0]	73,9±1,8 75,0 [70,0;79,0]	76,1±1,1 75,5 [73,0;80,0]	1-0,3 2-0,6 3-0,5
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,39±0,02 0,3 [0,2;0,5]	0,38±0,03 0,4 [0,3;0,5]	0,38±0,04 0,4 [0,3;0,4]	0,35±0,03 0,3 [0,2;0,4]	1-0,8 2-0,8 3-0,5
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	24,4±1,7 22,0 [17,0;27,0]	25,8±2,1 19,0 [116,1;38,0]	22,09±2,9 17,0 [17,0;27,0]	24,2±2,2 27,0 [19,0;30,0]	1-0,8 2-0,5 3-0,7
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,11±0,01 0,08 [0,03;0,2]	0,1±0,01 0,1 [0,03;0,1]	0,2±0,05 0,08 [0,04;0,1]	0,2±0,02 0,09 [0,02;0,1]	1-0,8 2-0,1 3-0,9
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	52,2±3,3 56,0 [30,0;72,0]	52,5±2,6 55,0 [38,0;70,0]	51,6±4,7 50,0 [33,5;71,0]	49,9±4,8 52,0 [28,5;70,0]	1-0,9 2-0,8 3-0,8
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3±0,04 0,3 [0,1;0,4]	0,26±0,03 0,2 [0,1;0,3]	0,3±0,05 0,4 [0,1;0,4]	0,29±0,03 0,3 [0,1;0,2]	1-0,2 2-0,8 3-0,2
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , %	61,0±2,6 64,0 [59,0;67,0]	57,2±2,1 58,0 [53,0;60,0]	52,5±2,4 52,5 [42,5;62,5]	63,6±1,1 63,0 [62,0;66,0]	1-0,8 2-0,05 3-0,4
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3±0,03 0,3 [0,2;0,3]	0,2±0,05 0,4 [0,3;0,5]	0,1±0,02 0,1 [0,05;0,2]	0,3±0,01 0,3 [0,1;0,4]	1-0,8 2-0,09 3-0,1

Стабильно, на одном уровне от исходного значения, оставались показатели микробицидной активности нейтрофилов при проведении НСТ теста. Отмечалась тенденция к повышению содержания в сыворотке крови α-дефензина на 4-5-е сутки, не достигающая уровня значимости с возвратом к исходным значениям к 10-12-м суткам (Таблица 5.2.5).

Таблица 5.2.5 - Характеристика функциональной активности нейтрофилов у пациентов в группе СКА без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
НСТ сп., у.е.	97,8±1,6 101,0 [87,0;108,0]	96,6±2,7 100,5 [89,0;108,0]	98,6±1,9 100,0 [90,0;107,0]	94,2±2,5 92,8 [87,0;106,0]	1-0,5 2-0,9 3-0,1
НСТ ст., у.е.	159,1±2,5 160,0 [145,0;175,0]	177,4±2,6 163,0 [148,0;173,0]	159,5±2,7 162,0 [154,0;165,0]	155,8±3,6 158,0 [141,0;165,0]	1-0,3 2-0,8 3-0,3
Кст. НСТ	1,62±0,018 1,5 [1,5;1,7]	1,64±0,017 1,6 [1,6;1,7]	2,0±0,03 1,6 [1,6;1,7]	1,66±0,02 1,6 [1,6;1,7]	1-0,3 2-0,08 3-0,3
α-дефензин, пг/мл	2422,3±332,9 1954,0 [1063,0;2987,0]	2359,7±354,9 2042,5 [1098,0;2987,0]	2175,2±181,5 1976,8 [1867,6;2976,8]	2119,7±145,61 2078,0 [1984,5;2178,5]	1-0,6 2-0,5 3-0,9

При анализе цитокинового профиля обращает внимание отсутствие значимой динамики в содержании ИЛ-4, при некотором его статистически недостоверном снижении на 4-5-е и 10-12-е сутки. Уровни ИЛ-6, как и ФНО-α, значимо повышались на 4-5-е и удерживались на 10-12-е сутки. При этом содержание ИЛ-17 стабильно уменьшалось с 4-5-х суток наблюдения, достоверное снижение его уровня отмечено на 10-12-е сутки и через месяц после вмешательства. Снижение ИФН-γ оказалось статистически значимым в течение всего периода наблюдения. Учитывая динамику ИФН-γ, ИЛ-17 и ИЛ-4 на всех сроках наблюдения, закономерно динамическое снижение коэффициентов соотношения ИФН-γ/ИЛ-4 и ИЛ-17/ИЛ-4 (Таблица 5.2.6).

Таблица 5.2.6 - Динамика содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов перенесших СКА без повторных событий

Показатель	До операции	4-5 сутки	10-12 сутки	1 месяц	p
ИЛ-4, пг/мл	5,03±0,3 5,3 [3,7;6,5]	4,6±0,2 4,7 [4,0;4,7]	4,0±0,3 3,9 [2,4;4,4]	5,6 ±0,5 5,6 [4,7;6,6]	1-0,5 2-0,1 3-0,3
ИЛ-6, пг/мл	2,18±0,1 1,9 [1,4;2,9]	4,6±0,4 4,2 [3,3;6,3]	3,9±0,3 4,09 [3,9;5,0]	2,5±0,3 2,1 [1,4;3,7]	1-0,001 2-0,001 3-0,2
ИЛ-17, пг/мл	29,6±1,6 27,5 [24,9;35,5]	25,73±1,7 27,4 [26,5;27,7]	16,9±1,4 16,9 [12,5;22,6]	14,4±2,3 13,4 [8,03;21,7]	1-0,1 2-0,002 3-0,001
ФНО-α , пг/мл	2,8±0,3 2,1 [1,8;3,9]	7,6±0,6 7,9 [6,3;9,1]	7,1±0,5 6,5 [6,1;8,4]	3,0±0,7 1,2 [0,9;5,3]	1-0,001 2-0,001 3-0,8

Окончание таблицы 5.2.6

ИФН- γ , пг/мл	25,8 $\pm$ 2,9 18,9 [15,6;28,9]	17,0 $\pm$ 0,5 16,5 [16,5;18,5]	13,4 $\pm$ 1,3 10,4 [10,3;20,3]	15,3 $\pm$ 1,8 16,5 [11,2;20,8]	1-0,05 2-0,008 3-0,05
КифН- γ /ИЛ-4	5,9 $\pm$ 0,07 5,1 [3,5;6,5]	3,7 $\pm$ 0,16 3,8 [3,4;4,1]	4,1 $\pm$ 0,8 2,5 [2,4;8,4]	3,6 $\pm$ 0,9 3,8 [2,2;4,0]	1-0,02 2-0,05 3-0,04
Кил-17/ИЛ-4	6,7 $\pm$ 0,5 5,6 [4,4;9,4]	5,7 $\pm$ 0,5 5,7 [5,2;6,8]	4,4 $\pm$ 0,4 3,9 [3,6;5,1]	2,3 $\pm$ 0,3 2,1 [1,4;3,7]	1-0,7 2-0,01 3-0,001

Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза

В таблице 5.2.7 представлена динамика уровня ЭТ-1 через месяц после СКА, из которой следует, что содержание ЭТ-1 достоверно снижено. Аналогично изменился и уровень антител к окисленным ЛПНП.

Таблица 5.2.7 - Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов после СКА без повторных событий

Показатель	До операции	1 месяц	p
Эндотелин-1, пмоль/л	1,2 $\pm$ 0,2 0,7 [0,3;1,4]	0,7 $\pm$ 0,1 0,4 [0,3;1,0]	0,04
АТокЛПНП (IgG), МЕД/мл	314,0 $\pm$ 46,4 179,4 [108,8;389,4]	255,3 $\pm$ 50,3 168,4 [113,2;306,1]	0,03

Примечание (5.2.7-5.2.8): уровень достоверности принимался при значении $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

Динамическая оценка качества жизни и приверженности к терапии

Через месяц после эндоваскулярного вмешательства у пациентов, перенесших коронарное стентирование, значимо менялось в сторону повышения общее качество жизни. При этом анализ отдельных его компонентов свидетельствует о тенденции к увеличению оценочного балла во всех сферах (Таблица 5.2.8).

Таблица 5.2.8 - Динамика показателей КЖ у пациентов группы СКА без повторных событий

Показатель	До операции	1 месяц	p
Качество жизни	6,3±0,14 6,0 [5,0;8,0]	7,3±0,15 7,0 [7,0;8,0]	0,02
Сфера 1 (физическая)	54,1±1,39 56,0 [44,0;63,0]	55,5±1,6 56,0 [50,0;63,0]	0,9
Сфера 2 (психологическая)	55,1±1,2 56,0 [50,0;63,0]	56,4±1,8 50,0 [50,0;69,0]	0,9
Сфера 3 (социальная)	62,6±1,7 69,0 [50,0;75,0]	67,1±3,3 75,0 [56,0;75,0]	0,08
Сфера 4 (микроокружение)	60,06±1,5 63,0 [56,0;69,0]	66,1±2,1 69,0 [56,0;75,0]	0,06
Балл (шкала Мориски-Грина)	2,47±0,12 3,0 [2,0;3,5]	3,0±0,18 3,5 [2,5;4,0]	0,07

Суммируя полученные данные и интерпретируя их с позиции этапов иммунного ответа следует сделать заключение, что максимальное количество изменений регистрируется на первой неделе, затрагивая все стадии иммуногенеза. Так, на 5-е сутки наблюдение отмечается активация распознавания за счет свойств клеток адаптивного иммунитета и проявляется увеличением числа готовых к восприятию антигенного стимула CD3⁺CD45RA-лимфоцитов. При тенденции к увеличению CD3⁺HLA DR⁺-клеток документирует отсутствие существенных изменений этапа активации на фоне усиления апоптоза. На этапе регуляции отличия от исхода состоят в повышении созревания CD16⁺-клеток и снижении коэффициента соотношения цитокинов, отражающих направленность иммунного ответа по Th1 варианту. Эффекторная активность проявляется изменениями синтеза цитокинов за счет усиления продукции ФНО-α и ИЛ-6 и ослабления синтеза ИФН-γ (Рисунок 5.2.1).

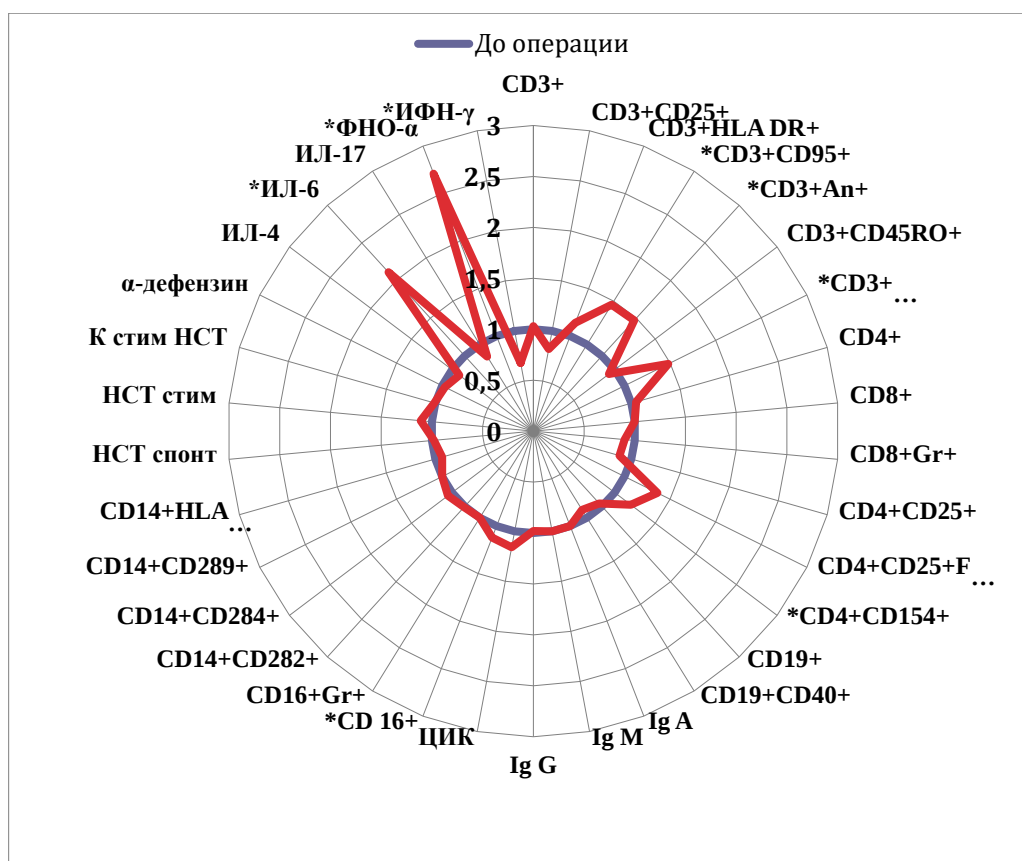


Рисунок 5.2.1 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе СКА без повторных событий на 4-5 сутки после операции по отношению к исходным данным. Примечание: * изменения статистически значимы.

На второй неделе наблюдения в сравнении с исходным состоянием отмечается активация распознавания за счет усиления экспрессии молекул межклеточного взаимодействия на В-лимфоцитах, при сниженной презентации антигена, с позиции регуляции иммунного ответа изменения в этот срок отличает ослабление направленности как Th1, так и Th17 вариантов иммунных реакций. Данные изменения отмечены на фоне повышения секреции ФНО-α и ИЛ-6 при ослаблении синтеза ИЛ-17 и ИФН-γ (Рисунок 5.2.2).

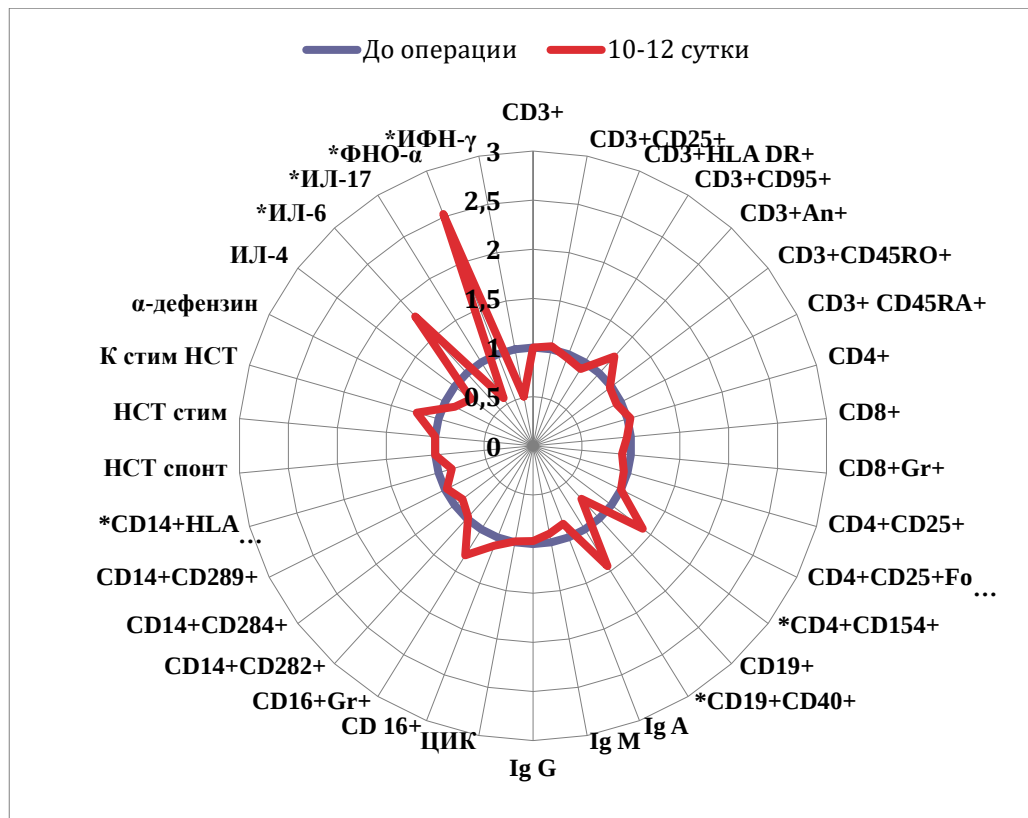


Рисунок 5.2.2 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе СКА без повторных событий на 10-12 сутки после операции по отношению к исходным данным. Примечание: * изменения статистически значимы.

По истечении месяца наблюдения в данной группе пациентов изменения этапов иммуногенеза минимальны и связаны исключительно с продукцией медиаторов. В результате чего не фиксируются отличия от исходного состояния на этапах распознавания, активации и пролиферации, изменения регуляции проявляются в стабильных, по отношению к 12-м суткам, показателями коэффициентов ИФН- γ /ИЛ-4 и ИЛ-17/ИЛ-4. Эффекторная активность снижается за счет угнетения продукции ИЛ-17 и ИФН- γ (Рисунок 5.2.3).

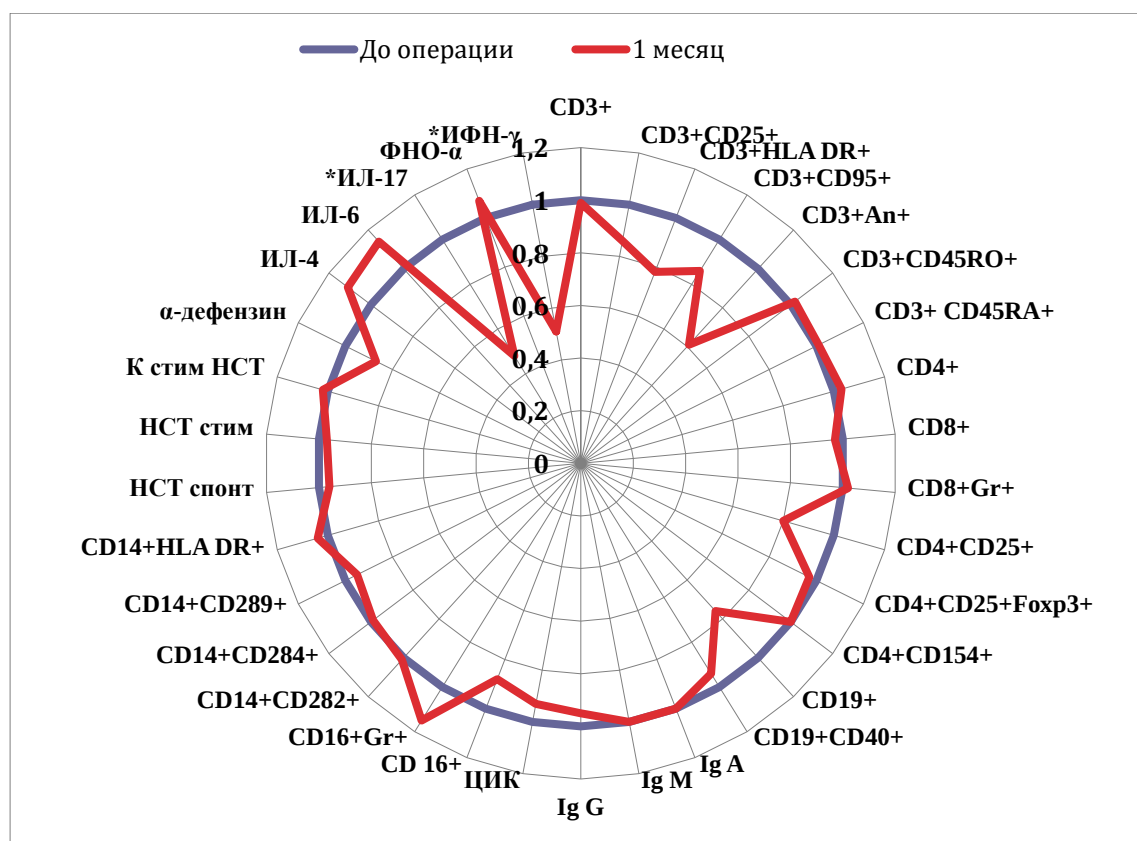


Рисунок 5.2.3 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе СКА без повторных событий через 1 месяц после операции по отношению к исходным данным. Примечание: * изменения статистически значимы.

Также отмечено снижение маркера повреждения эндотелия и антител к окисленным ЛПНП. Изменение качества жизни в отдельных сферах не нашло свое отражение.

5.3 АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ СКА В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, С РАЗВИТИЕМ ПОВТОРНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Динамика показателей клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа

Анализ клеточного компонента адаптивной иммунной защиты выявил отсутствие динамики в содержании пула CD3⁺-лимфоцитов вне зависимости от сроков наблюдения. Однако через год после вмешательства отмечалось повышение экспрессии на Т-лимфоцитах маркера ранней активации CD25⁺ а, через 6 месяцев и год позднего активационного маркера HLA DR. При этом количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза CD95⁺ значительно снижалось как через 6 месяцев, так и через год после СКА. Аналогично представлена динамика в содержании лимфоцитов, вступивших в апоптоз (CD3⁺Ap⁺). Вне зависимости от периода наблюдения отмечалось значимое уменьшение пула Т-клеток памяти, в то время как число наивных Т-клеток существенно снижалось только через год после СКА (Таблица 5.3.1.).

Таблица 5.3.1 - Динамика количественных и функциональных показателей Т-лимфоцитов у пациентов после СКА с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD3 ⁺ , %	69,2±1,6 71,5 [65;75]	69,3±2,6 70,5[63,0;76,0]	67,5±1,7 67,0[63,0;69,0]	1-0,7 2-0,7
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,2±0,08 1,2 [1,0;1,6]	1,0±0,1 1,0 [0,9;1,3]	1,2±0,09 1,1 [1,0;1,4]	1-0,1 2-0,6
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,6±0,4 2,6[1,8;3,4]	2,9±0,5 2,7 [2,1;3,1]	3,7±0,3 3,5 [2,5;4,9]	1-0,3 2-0,05
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,01 0,05 [0,04;0,06]	0,07±0,01 0,06 [0,04;0,08]	0,1±0,01 0,09 [0,07;0,1]	1-0,4 2-0,001
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	3,8±0,6 3,8 [2,5;4,9]	5,9±0,3 5,8 [3,0;7,0]	6,5±0,9 6,2[5,1;7,1]	1-0,01 2-0,01
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,08±0,02 0,06 [0,05;0,08]	0,1±0,01 0,08 [0,06;0,1]	0,2±0,02 0,1 [0,1;0,2]	1-0,04 2-0,001
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	1,4±0,1 1,1[0,2;2,5]	0,2±0,06 0,1 [0,05;0,3]	0,4±0,05 0,3 [0,2;0,5]	1-0,03 2-0,001
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06±0,03 0,03 [0,03;0,1]	0,01±0,001 0,01[0,006;0,02]	0,02±0,001 0,02[0,009;0,02]	1-0,05 2-0,05
CD3 ⁺ An ⁺ , %	2,7±0,9 2,7[0,5;4,0]	0,7±0,09 0,6 [0,5;1,0]	0,9±0,07 1,0 [0,5;1,1]	1-0,04 2-0,05

Окончание таблицы 5.3.1

CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06±0,02 0,06 [0,01;0,07]	0,01±0,001 0,01 [0,005;0,02]	0,02±0,001 0,01[0,006;0,02]	1-0,05 2-0,05
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	39,0±1,9 35[35,0;45,0]	28,6±2,4 23,0[22,5;28,5]	27,2±1,1 19,5 [15,5;24,0]	1-0,05 2-0,01
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л	0,8±0,1 0,9 [0,7;0,9]	0,2±0,01 0,2 [0,1;0,5]	0,1±0,07 0,09 [0,08;0,2]	1-0,01 2-0,001
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	21,2±1,8 21,0[19,0;35,0]	21,1±1,9 19,0[18,0;32,0]	15,2±1,6 17,5[12,9;21,5]	1-0,4 2-0,01
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л	0,4±0,08 0,3[0,3;0,6]	0,4±0,01 0,4 [0,3;0,6]	0,2±0,04 0,3 [0,1;0,3]	1-0,8 2-0,09

Примечание (5.3.1-5.3.7): уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов вне зависимости от сроков наблюдения характеризовался постоянством содержания CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺-клеток. Однако, отмечено повышение цитотоксической активности CD8⁺-лимфоцитов (CD8⁺Gr⁺). Выявлена динамика экспрессии раннего активационного маркера через год после вмешательства в виде повышения количества CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов. Вне зависимости от сроков наблюдения выявлено усиление иммуносупрессии за счет повышения количества CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лимфоцитов. Кроме того, на Т-лимфоцитах зарегистрировано повышение экспрессии лиганда CD40 через 6 месяцев и год наблюдения (Таблица 5.3.2).

Таблица 5.3.2 - Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов после СКА с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	44,5±1,7 46,0[37,0;49,5]	44,7±2,7 42,0[40,0;55,0]	42,5±1,3 42,0 [40,0;46,0]	1-0,6 2-0,8
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,8±0,05 0,8[0,7;1,1]	0,7±0,08 0,7[0,6;0,8]	0,6±0,07 0,6[0,5;0,7]	1-0,1 2-0,2
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	25,2±1,5 23,0[19,0;30,0]	24,0±1,5 22,5[21,0;25,0]	25,0±1,6 25,5 [20,0;29,5]	1-0,7 2-0,9
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,5±0,05 0,4 [0,2;0,6]	0,3±0,03 0,3 [0,5;0,7]	0,4±0,04 0,4 [0,3;0,5]	1-0,2 2-0,9
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	17,7±1,4 15,0[10,6;22,5]	20,9±0,9 22,0 [17,0;24,0]	23,0±1,4 20,5[11,5;26,0]	1-0,05 2-0,009
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,4±0,1 0,2 [0,1;0,4]	0,2±0,03 0,3 [0,2;0,4]	0,2±0,03 0,3 [0,2;0,4]	1-0,7 2-0,5
ИРИ	2,1±0,2 1,9 [1,3;2,4]	1,8±0,1 2,0 [1,5;2,1]	1,7±0,1 1,8 [1,3;2,1]	1-0,5 2-0,4
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,1±0,2 2,1 [2,0;2,2]	2,8±0,5 2,6 [2,0;3,0]	3,1±0,6 4,2 [2,5;5,5]	1-0,2 2-0,01

Окончание таблицы 5.3.2

CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,008 0,05 [0,04;0,05]	0,06±0,003 0,05 [0,03;0,06]	0,08±0,005 0,07 [0,06;0,09]	1-0,8 2-0,002
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,6±0,1 1,7 [1,1;1,7]	2,3±0,3 2,2 [1,9;3,0]	2,9±0,5 3,0 [2,1;3,9]	1-0,01 2-0,001
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,03±0,007 0,03 [0,02;0,04]	0,05±0,001 0,04 [0,03;0,06]	0,06±0,005 0,07 [0,05;0,08]	1-0,6 2-0,01
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,6±0,04 0,8 [0,4;0,9]	0,8±0,02 1,0 [0,7;1,1]	1,0±0,05 0,9 [0,5;1,2]	1-0,0001 2-0,0001
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,003±0,001 0,003[0,002;0,005]	0,008±0,0003 0,008 [0,003;0,01]	0,009±0,001 0,008 [0,004;0,01]	1-0,001 2-0,0001

Гуморальное звено характеризовалось динамическим нарастанием пула В-лимфоцитов и снижением экспрессии CD40⁺ на CD19⁺-клетках через 6 и 12 месяцев наблюдения. Функциональная активность В-лимфоцитов характеризовалась стабильным содержанием иммуноглобулинов всех классов. Также следует отметить значимое снижение через год наблюдения уровня ЦИК (Таблица 5.3.3).

Таблица 5.3.3 - Динамика показателей гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов после СКА в группе с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD19 ⁺ , %	15,5±1,0 17 [10,5;19,0]	18,8±1,1 19,0[12,0;25,0]	19,1±1,4 20,5[13,5;26,0]	1-0,03 2-0,04
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,02 0,1 [0,1;0,2]	0,1±0,03 0,14 [0,08;0,3]	0,2±0,03 0,12 [0,08;0,2]	1-0,5 2-0,5
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	8,1±0,3 12,0 [3,0;12,0]	5,3±0,2 6,0 [4,5;6,0]	5,1±0,7 7,5 [4,1;9,8]	1-0,05 2-0,001
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15±0,04 0,1 [0,1;0,3]	0,08±0,005 0,09[0,07;0,1]	0,07±0,006 0,08[0,05;0,1]	1-0,5 2-0,4
IgA г/л	2,2±0,08 2,3 [1,9;2,5]	2,0±0,2 1,9 [1,6;2,4]	1,7±0,1 1,6 [1,2;2,2]	1-0,2 2-0,5
IgM г/л	1,2±0,04 1,2 [1,0;1,4]	1,2±0,06 1,2 [1,0;1,2]	1,3±0,06 1,0 [0,9;1,2]	1-0,9 2-0,08
IgG г/л	11,7±0,2 11,9[10,6;12,8]	11,4±0,2 11,2[10,9;11,5]	11,2±0,2 11,1[10,4;11,8]	1-0,3 2-0,1
ЦИК, у.е.	80,8±6,7 78,0 [53,0;92,5]	71,6±5,7 72,0[52,0;90,0]	56,8±3,5 62,0[40,0;76,0]	1-0,5 2-0,05

Динамика показателей врожденного иммунитета и содержания цитокинов у пациентов после СКА и повторными событиями

Содержание CD16⁺-лимфоцитов врожденного иммунного ответа, характеризовалось повышением их числа через 6 и 12 месяцев наблюдения. Аналогичным образом менялась и цитолитическая активность этих клеток.

Стабильностью характеризовалось содержание моноцитов, экспрессирующих CD282⁺ на всех сроках наблюдения. В то же время количество CD14⁺CD284⁺-клеток достоверно снижалось через год наблюдения, а число CD14⁺CD289⁺-моноцитов уменьшилось через 6 месяцев и год наблюдения. Антигенпрезентирующая активность моноцитов повышалась относительно исходного уровня во всех периодах наблюдения, достигая максимума через год в относительных и абсолютных значениях CD14⁺HLA DR⁺-клеток (Таблица 5.3.4).

Таблица 5.3.4 - Динамика показателей клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов в группе СКА с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD16 ⁺ , %	18,6±1,4 16,5 [12,0;21,0]	22,6±1,1 20,5 [16,0;24,0]	23,2±1,5 21,0 [17,0;27,0]	1-0,02 2-0,03
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,32±0,04 0,2 [0,1;0,4]	0,5±0,06 0,4 [0,2;0,5]	0,5±0,05 0,4 [0,2;0,5]	1-0,06 2-0,07
CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	13,9±1,3 13,0 [9,0;16,0]	18,8±1,2 16,5 [13,0;21,0]	20,5±1,5 18,5 [16,0;23,0]	1-0,007 2-0,001
CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,1±0,03 0,1 [0,05;0,2]	0,4±0,03 0,4 [0,1;0,5]	0,5±0,04 0,5 [0,2;0,6]	1-0,04 2-0,04
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	77,8±1,6 79,0 [72,0;82,0]	78,0±1,6 78,5 [75,0;81,0]	76,5±1,5 77,0 [73,5;80,0]	1-0,9 2-0,5
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,39±0,04 0,3 [0,2;0,5]	0,3±0,05 0,2 [0,2;0,5]	0,4±0,03 0,3 [0,2;0,5]	1-0,4 2-0,5
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	34,0±2,2 30,6 [23,0;43,7]	36,7±2,1 31,0 [22,0;48,0]	25,8±2,0 22,8 [18,8;34,5]	1-0,6 2-0,03
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,11±0,02 0,07 [0,02;0,1]	0,1±0,02 0,1 [0,05;0,1]	0,1±0,03 0,06 [0,03;0,2]	1-0,8 2-0,7
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	79,9±2,27 80,0 [63,0;88,0]	67,4±2,7 69,5 [60,0;80,0]	66,0±3,3 66,0 [60,0;73,5]	1-0,01 2-0,001
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,36±0,04 0,3 [0,2;0,5]	0,2±0,05 0,1 [0,1;0,3]	0,2±0,04 0,2 [0,1;0,4]	1-0,4 2-0,1
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , %	64,2±1,5 64,0 [59,0;71,0]	75,8±1,5 82,0 [69,0;82,0]	82,1±1,4 80,5 [75,0;92,5]	1-0,05 2-0,001
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,31±0,04 0,3 [0,3;0,40]	0,7±0,02 0,7 [0,6;0,9]	0,9±0,03 0,8 [0,7;1,5]	1-0,05 2-0,04

В нейтрофильном звене врожденного иммунитета отмечено отсутствие изменений в микробицидной активности, но содержание α-дефензина через 6 месяцев и через год превышало исходные значения более чем в 1,5 раза (Таблица 5.3.5).

Таблица 5.3.5 - Характеристика функциональной активности нейтрофилов у пациентов в группе СКА с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
НСТсп., у.е.	96,0±2,2 98,0[86,5;107,0]	92,1±2,6 93,0[80,0;100,0]	93,2±3,0 93,0[79,0;103,0]	1-0,3 2-0,4
НСТ ст., у.е.	158,0±3,59 160,5 [144,0;167,0]	156,9±3,8 164,0 [142,0;171,0]	153,6±3,7 158,0 [134,0;166,0]	1-0,9 2-0,4
Кст. НСТ	1,65±0,02 1,6 [1,5;1,7]	1,7±0,02 1,8 [1,7;1,8]	1,6±0,02 1,7 [1,6;1,7]	1-0,07 2-0,8
α-дефензин, пг/мл	2527,0±333 1931,0[1396,0;3571,5]	4164,0±611,0 4278,0[1786,0;6392,0]	4130,0±402,5 4538,0[2755,0;5365,0]	1-0,01 2-0,003

Динамика цитокинового статуса данной группы наблюдения характеризовалась повышением ИЛ-4 через 6 месяцев контроля и снижением до исходного уровня через год. Сывороточные уровни ИЛ-6, также как и ФНО-α по сравнению с исходными параметрами значимо не менялись вне зависимости от сроков наблюдения. Изменению относительно исходного уровня подверглись лишь ИЛ-17 в виде повышения концентрации в оба срока наблюдения и ИФН-γ, с его значимым увеличением только в период 6 месяцев. При этом в коэффициентах соотношения ИФН-γ/ИЛ-4 и ИЛ-17/ИЛ-4 существенных различий не выявлено (Таблица 5.3.6).

Таблица 5.3.6 - Динамический профиль содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов в группе СКА с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
ИЛ-4, пг/мл	3,84±0,57 3,2 [1,6;6,0]	6,0±0,7 5,6 [4,8;7,7]	4,8±1,0 3,3 [2,6;5,1]	1-0,02 2-0,3
ИЛ-6, пг/мл	2,59±0,59 1,9 [0,9;2,9]	2,0±0,3 2,1 [0,9;3,1]	2,5±0,5 1,8 [1,3;2,6]	1-0,4 2-0,9
ИЛ-17, пг/мл	18,9±1,73 19,6 [13,9;24,7]	39,8±2,2 31,7 [30,4;46,8]	25,2±1,3 25,0[21,5;26,5]	1-0,0001 2-0,008
ФНО-α, пг/мл	3,26±0,57 2,7 [1,4;5,0]	2,1±0,2 1,9 [1,8;2,9]	2,2±0,3 1,9 [1,1;2,9]	1-0,1 2-0,1
ИФН- γ, пг/мл	17,0±1,37 15,1 [12,7;19,1]	22,5±1,5 21,8 [18,0;27,0]	15,5±1,0 15,5[11,2;19,5]	1-0,01 2-0,4
КиФН-γ/ИЛ-4	6,6±1,07 4,2 [3,05;12,0]	5,1±1,1 3,5 [3,0;4,8]	4,8±0,9 3,1 [2,6;6,2]	1-0,3 2-0,2
КиЛ-17/ИЛ-4	7,2±1,2 5,5 [2,9;11,5]	8,8±2,3 5,9 [5,2;7,7]	7,5±1,2 7,5 [4,1;8,9]	1-0,4 2-0,4

Эндоваскулярные методы лечения ИБС по сравнению с АКШ являются менее травматичными, однако при имплантации стента неизбежен контакт с

эндотелием сосудистой стенки. В связи с отмеченным фактом целесообразна оценка уровня маркеров дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза через 6 месяцев и через год после стентирования коронарных артерий. При анализе данных показателей отмечено постепенное значимое повышение ЭТ-1 в сыворотке крови в 6 месяцев и через год, при этом увеличение уровня АТокЛПНП зафиксировано только через год (Таблица 5.3.7).

Таблица 5.3.7 - Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов после СКА с развитием повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Эндотелин-1, пмоль/л	1,0±0,1 0,6 [0,3;0,9]	1,2±0,02 0,9 [0,5;1,8]	1,4±0,1 1,2 [1,0;2,2]	1-0,05 2-0,006
АТокЛПНП (IgG), мЕД/мл	450,7± 84,1 223,7[154,2;512,9]	631,3± 104,5 752,1 [168,6;967,5]	700,5± 92,3 939,1 [243,8;958,6]	1-0,1 2-0,05

Анализ тромботической готовности в данной группе пациентов до СКА выявил снижение времени задержки роста сгустка, увеличение начальной скорости тромбообразования и повышение плотности сгустка по отношению к контрольным значениям. Через 6 месяцев наблюдения отмечалось повышение скорости роста сгустка и его размеров, при этом плотность сгустка снижалась. Через 1 год наблюдения отмечалось увеличение размера сгустка и уменьшение его плотности (Таблица 5.3.8).

Таблица 5.3.8 Характеристика показателей тромбодинамики у пациентов после СКА с повторными событиями в сопоставлении с исходом и контрольными значениями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	Контроль	p
V (скорость роста), мкм/мин	27,7±1,8 25,2 [24,3;30,3]	32,1±0,5 31,5 [26,8;33,3]	29,2±0,5 29,5 [27,6;30,1]	24,6±0,69 23,9 [22,7;26,6]	1-0,1 2-0,05 3-0,3
Tlag (задержка роста), мин	0,9±0,009 1,0 [0,8;1,2]	1,1±0,09 1,0 [0,9;1,2]	1,2±0,06 1,0 [1,0;1,4]	1,17±0,05 1,1 [1,1;1,3]	1-0,002 2-0,3 3-0,9
Vi (начальная скорость), мкм/мин	49,5±1,5 49,1 [49,1;54,1]	50,4±1,3 49,1 [45,8;56,3]	48,6±1,0 46,9 [45,9;51,7]	43,1±1,14 43,75 [39,5;44,5]	1-0,003 2-0,6 3-0,5

Окончание таблицы 5.3.8

CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1008,1±28,0 1011,0 [954,0;1196,0]	1171,0±46,6 1117,0 [1049,0;1277,0]	1123,0±19,8 1102,0 [1087,0;1173,0]	993,0±32,3 969,5 [945,0;1059,0]	1-0,7 2-0,02 3-0,002
D (плотность сгустка), усл.ед	26159,0±492,4 25545,0 [25545,0; 27435,0]	24191,6±331,3 24692,0 [22684,0; 25736,0]	24822,0±498,0 24572,0 [23165,0; 25638,0]	24559±361 24459,0 [23678,0; 25838,0]	1-0,01 2-0,05 3-0,09

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение показателей до операции и контрольных значений; 2-сравнение показателей до операции и через 6 мес.; 3-сравнение показателей до операции и через год. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

Характеризуя динамику липидного профиля следует отметить значимое снижение общего ХС и ЛПНП через 6 месяцев и год наблюдения. При этом уровни ЛПВП и ТГ критериев достоверности не достигли, но их значения были в рекомендуемом диапазоне (Таблица 5.3.9).

Таблица 5.3.9 Динамика липидного профиля у пациентов после СКА с повторными событиями

Показатель (целевые значения)	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Общий ХС, ммоль/л (<4,0)	6,3±0,2	4,0±0,2	3,9±0,3	1-0,05 2-0,05
ЛПВП, ммоль/л (>1,2)	1,3±0,01	1,5±0,05	1,6±0,02	1-0,6 2-0,3
ЛПНП, ммоль/л (<1,8)	2,8±0,1	1,8±0,2	1,8±0,2	1-0,05 2-0,05
Триглицериды, ммоль/л (<1,7)	1,5±0,1	1,5±0,1	1,6±0,1	1-0,9 2-0,6
Индекс атерогенности	2,7±0,03	2,7±0,2	2,3±0,1	1-0,9 2-0,2

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Представляет интерес оценка динамики качества жизни пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий с развитием повторных событий. Так, через 6 месяцев наблюдения в данной группе пациентов отмечалось повышение оценочного балла общего качества жизни с достоверным его

снижением к исходному уровню через год контроля. Значимых изменений в отдельных сферах качества жизни не выявлено.

Динамика критерия приверженности к терапии достоверно увеличилась через 6 месяцев наблюдения и снизилась через год (Таблица 5.3.10).

Таблица 5.3.10 - Динамика качества жизни и приверженности к терапии у пациентов перенесших СКА с повторными событиями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Качество жизни	6,30±0,22 6,0 [5,0;7,0]	7,2±0,2 8,0 [6,0;8,0]	6,6±0,2 6,0 [6,0;8,0]	1-0,009 2-0,3
Сфера 1 (физическая)	53,3±1,76 56,0[44,0;63,0]	56,3±1,8 56,0 [50,0;63,0]	54,3±2,4 56,0[50,0;56,0]	1-0,2 2-0,7
Сфера 2 (психологическая)	54,8±2,12 56,0[44,0;63,0]	56,7±2,6 56,0 [44,0;63,0]	56,1±2,5 56,0[50,0;63,0]	1-0,5 2-0,7
Сфера 3 (социальная)	63,7±3,18 69,0[50,0;75,0]	68,5±3,0 72,0 [56,0;75,0]	68,0±2,6 75,0[69,0;75,0]	1-0,3 2-0,3
Сфера 4 (микроокружение)	60,7±2,32 56,0 [56,0;69,0]	64,3±3,1 66,0 [56,0;69,0]	61,5±1,9 63,0 [56,0;69,0]	1-0,3 2-0,8
Балл (шкала Мориски-Грина)	2,4±0,22 2,5 [1,0;4,0]	3,1±0,1 3,0 [2,0;4,0]	2,8±0,1 3,0 [3,0;3,5]	1-0,03 2-0,2

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

Характер динамики иммунологических показателей через 6 месяцев наблюдения имеет свое отражение при анализе этапов иммунного ответа. В процессах распознавания отслежена дискоординация в связи со снижением способности к распознаванию за счет TLR9 при повышении способности моноцитов к презентации антигена, ослабление Т-В кооперации. Выявлена интенсификация процессов поздней активации в сочетании с угнетением процессов апоптоза Т-лимфоцитов. Отмечается также повышение $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ -лимфоцитов и снижение Т-клеток памяти. Эффекторная активность усилена за счет повышения антимикробных пептидов и содержания ИЛ-4, ИФН- γ , ИЛ-17 (Рисунок 5.3.1).

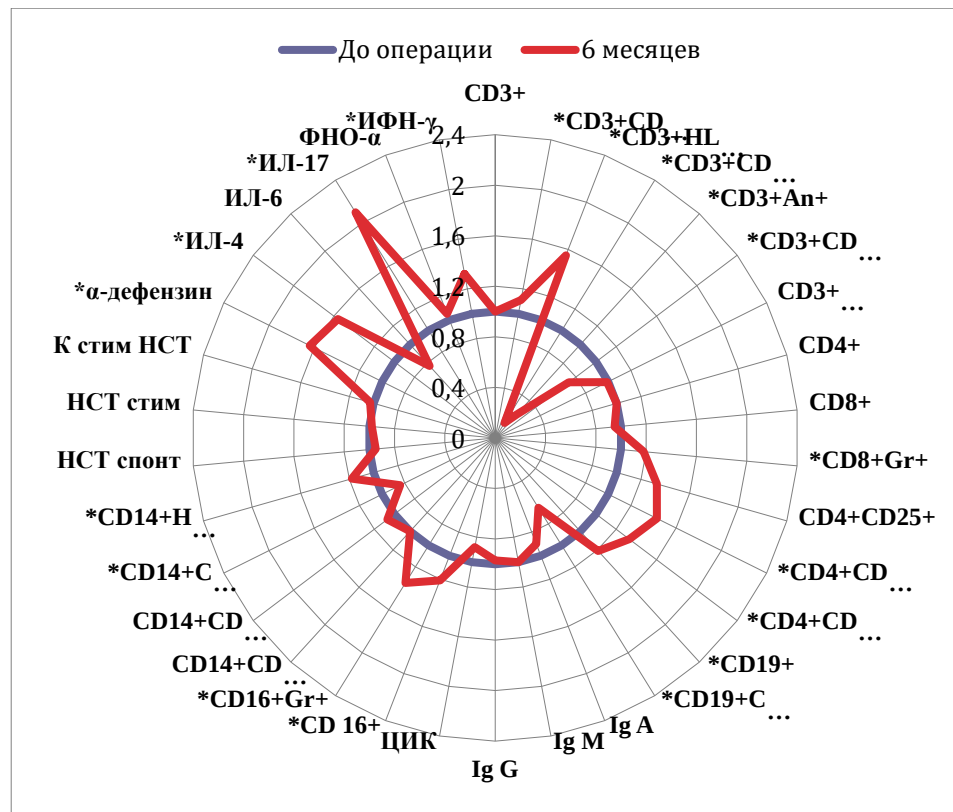


Рисунок 5.3.1 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе СКА с развитием повторных событий, через 6 месяцев после хирургического вмешательства, по отношению к исходным данным

Примечание: * изменения статистически значимы.

Через год наблюдения изменения в свойствах иммунных процессов в сравнении с исходными данными более выражены. Отмечается уменьшение способности моноцитов к распознаванию посредством TLR4 и TLR9, снижение количества Т-лимфоцитов, готовых к восприятию антигенного стимула при повышении способности моноцитов к представлению антигена. Дискоординация Т- и В- клеточных контактов представлена снижением экспрессии CD40 и увеличением - CD40L. Усиливаются процессы ранней и поздней активации при одновременном подавлении апоптоза. Регуляцию отличает уменьшение содержания Т-клеток памяти и повышение иммуносупрессивной способности. Несмотря на снижение антителопродукции, повышается микробицидная активность нейтрофилов, наряду с усилением синтеза ИЛ-17 (Рисунок 5.3.2).

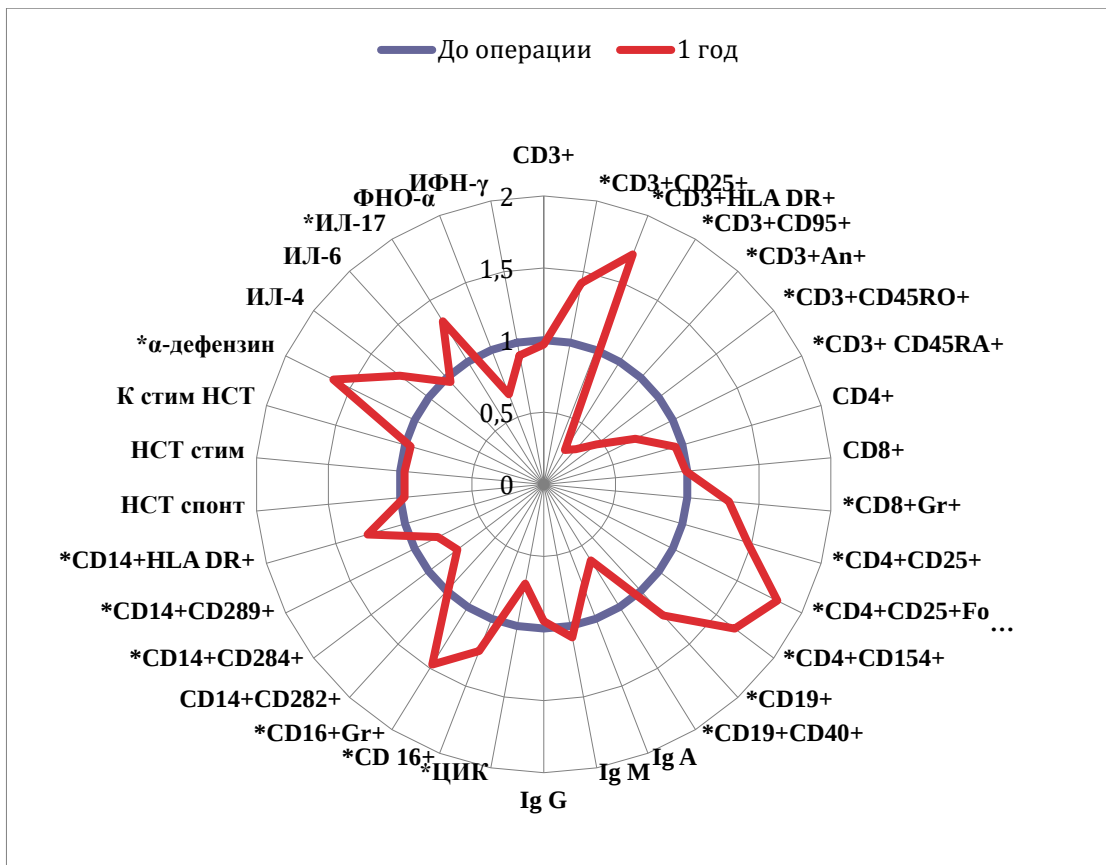


Рисунок 5.3.2 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе СКА с развитием повторных событий, через 1 год после хирургического вмешательства, относительно исходных данных

Примечание: * изменения статистически значимы.

При этом дисфункция эндотелия усугубляется, наряду с продолжающимся аутоиммунным ответом В-клеток на окЛПНП. В патогенетическом звене, отвечающем за свертываемость крови, наблюдается повышение начальной скорости роста сгустка и его размера через 6 мес. наблюдения. В показателях липидограммы отмечено достижение целевых значений через 6 мес. и год наблюдения. При анализе качества жизни отмечено лишь повышение общего КЖ и приверженности к терапии через год наблюдения.

5.4 АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПОЗДНИЕ СРОКИ ПОСЛЕ СКА В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, БЕЗ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ СОБЫТИЙ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

Динамика показателей клеточного и гуморального звеньев адаптивного иммунного ответа

При стабильной динамике содержания CD3⁺-лимфоцитов отмечалось повышение количества CD3⁺-клеток, экспрессирующих на своей поверхности маркеры ранней CD25⁺ и поздней HLA DR⁺ активации. Обращает также внимание повышающееся количество лимфоцитов, готовых к апоптозу с экспрессией на своей поверхности CD95⁺, а так же лимфоцитов, окрашиваемых аннексином V, через 6 месяцев и год наблюдения. Значимо менялся пул Т-клеток памяти и наивных Т-лимфоцитов. Так, через год наблюдения количество CD3⁺CD45RO⁺-лимфоцитов значительно повышалось, при этом генерация наивных Т-клеток значимо увеличивалась начиная с 6-ти месяцев и через год наблюдения (Таблица 5.4.1).

Таблица 5.4.1 - Динамика количественных и функциональных показателей Т-лимфоцитов у пациентов после СКА без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD3 ⁺ , %	68,2±1,4 71,0 [65,0;75,0]	69,7±1,8 71,0 [65,0;78,0]	68,4±2,8 70,0 [64,0;76,0]	1-0,7 2-0,9
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,33±0,08 1,2 [0,9;1,6]	1,2±0,06 1,2 [1,0;1,5]	1,2±0,08 1,2 [0,9;1,3]	1-0,7 2-0,3
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,9±0,3 2,7 [2,5;3,3]	4,0±0,2 3,9 [3,0;4,1]	4,9±0,5 5,0 [3,1;7,0]	1-0,02 2-0,001
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06±0,01 0,05 [0,05;0,08]	0,08±0,02 0,07 [0,04;0,08]	0,09±0,01 0,09 [0,07;0,2]	1-0,02 2-0,01
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	2,8±0,3 3,0 [2,2;3,4]	4,1±0,3 3,7 [3,0;5,0]	5,8±0,1 5,2 [4,1;7,2]	1-0,04 2-0,001
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06±0,009 0,05 [0,05;0,07]	0,1±0,01 0,1 [0,09;0,2]	0,2±0,01 0,2 [0,1;0,3]	1-0,03 2-0,003
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	1,3±0,1 0,9 [0,7;1,3]	2,3±0,09 2,2 [1,9;3,3]	2,5±0,09 2,3 [1,8;3,5]	1-0,05 2-0,05
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,009 0,03 [0,009;0,1]	0,06±0,001 0,05 [0,01;0,06]	0,07±0,001 0,07 [0,02;0,08]	1-0,04 2-0,05
CD3 ⁺ An ⁺ , %	2,1±0,8 1,1 [0,5;2,5]	4,1±0,1 4,0 [2,8;5,5]	4,5±0,1 4,3 [2,9;5,6]	1-0,01 2-0,004
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05±0,002 0,03 [0,01;0,09]	0,06±0,002 0,05 [0,01;0,06]	0,07±0,001 0,06 [0,03;0,07]	1-0,06 2-0,09

Окончание таблицы 5.4.1

CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , %	32,8±1,4 35,0 [28,0;38,0]	33,6±1,0 32,0 [27,5;35,0]	39,2±1,2 40,0 [37,6;45,0]	1-0,7 2-0,001
CD3 ⁺ CD45RO ⁺ , 10 ⁹ /л	0,6±0,02 0,6 [0,6;0,7]	0,7±0,02 0,6 [0,4;0,7]	0,9±0,05 0,9 [0,6;0,9]	1-0,6 2-0,04
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	17,7±1,6 16,0 [8,6;28]	28,2±1,2 27,0 [22,0;31,0]	30,2±1,2 29,8 [26,9;34,5]	1-0,0001 2-0,03
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , 10 ⁹ /л	0,5±0,02 0,4 [0,1;0,7]	0,7±0,02 0,5 [0,4;0,7]	0,9±0,01 0,9 [0,4;1,1]	1-0,7 2-0,05

Примечание (таблицы 5.4.1-5.4.7): уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

В субпопуляционном составе значимых изменений в содержании CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺-клеток не выявлено. Закономерным является отсутствие изменений ИРИ. Постепенным снижением характеризовался цитолитический потенциал CD8⁺-клеток, начиная с 6-ти месяцев наблюдения. Выявлена динамика в экспрессии раннего маркера активации (CD25⁺) на CD4⁺-клетках в сторону повышения на всех сроках наблюдения. Кроме того, зарегистрировано повышение относительного и абсолютного числа CD4⁺-лимфоцитов, экспрессирующих CD25⁺Foxp3⁺, обеспечивающих иммуносупрессию, через 6 месяцев и год после вмешательства. Отмечалось также снижение относительного числа CD4⁺ лимфоцитов, экспрессирующих корецептор межклеточной кооперации на В-лимфоцитах (CD40L). Данные различия выявлены через 6 месяцев и год наблюдения (Таблица 5.4.2).

Таблица 5.4.2 - Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов после СКА без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	40,7±1,3 41,0 [36,0;47,0]	40,1±2,0 40,0 [34,0;46,0]	38,6±2,1 38,0 [33,0;42,0]	1-0,8 2-0,5
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,7±0,04 0,8 [0,5;0,9]	0,7±0,04 0,7 [0,6;0,8]	0,6±0,05 0,6 [0,6;0,7]	1-0,6 2-0,2
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,5±1,1 26,0 [21,0;34,0]	30,2±1,6 30,0 [25,0;34,0]	31,2±2,1 31,0 [28,0;35,0]	1-0,1 2-0,1
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,5±0,04 0,5 [0,3;0,6]	0,5±0,04 0,5 [0,4;0,7]	0,5±0,04 0,5 [0,5;0,6]	1-0,5 2-0,9
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	16,1±1,2 15,0 [10,5;21,5]	13,0±0,9 11,0 [10,0;15,6]	12,0±0,3 10,8 [9,0;15,0]	1-0,04 2-0,001

Окончание таблицы 5.4.2

CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,4±0,08 0,2 [0,1;0,4]	0,3±0,03 0,3 [0,2;0,5]	0,2±0,04 0,3 [0,1;0,4]	1-0,06 2-0,04
ИРИ	1,6±0,1 1,5 [1,1;2,1]	1,4±0,1 1,3 [1,0;1,7]	1,3±0,1 1,2 [1,0;1,7]	1-0,2 2-0,2
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,6±0,3 2,2[2,2;2,6]	3,64±0,4 4,1 [2,8;4,5]	4,5±0,6 4,2[3,2;5,5]	1-0,02 2-0,003
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04±0,005 0,04 [0,03;0,05]	0,07±0,002 0,06 [0,04;0,08]	0,09±0,001 0,09 [0,05;0,1]	1-0,04 2-0,05
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,9±0,3 1,8 [1,7;2,2]	2,9±0,2 2,9 [2,0;3,6]	3,5±0,5 3,3 [2,1;5,9]	1-0,007 2-0,001
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,03±0,01 0,03 [0,02;0,04]	0,06±0,001 0,05 [0,04;0,07]	0,09±0,008 0,08 [0,07;0,1]	1-0,007 2-0,001
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,5±0,04 0,1 [0,1;0,2]	0,4±0,01 0,1 [0,07;0,2]	0,4±0,01 0,09 [0,05;0,1]	1-0,01 2-0,01
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,002±0,001 0,001 [0,001;0,003]	0,002±0,001 0,001 [0,0009;0,002]	0,003±0,001 0,002 [0,0009;0,001]	1-0,5 2-0,3

В гуморальном звене обращает внимание снижение количества CD19⁺-лимфоцитов, через 6 месяцев и год наблюдения. В экспрессии корцептора межклеточного взаимодействия с Т-лимфоцитами значимых отличий не выявлено. Содержание ЦИК в сыворотке крови достоверно снижалось через год наблюдения (Таблица 5.4.3).

Таблица 5.4.3 - Динамика показателей гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов после СКА в группе без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD19 ⁺ , %	10,7±1,1 9,0 [7,0;13,0]	8,0±0,1 8,0 [6,0;10,0]	7,7±0,9 7,9 [5,0;9,0]	1-0,01 2-0,008
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,03 0,1 [0,1;0,2]	0,1±0,01 0,1 [0,09;0,1]	0,1±0,02 0,1 [0,09;0,2]	1-0,2 2-0,2
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	5,6±0,7 4,8 [3,9;6,0]	5,0±0,1 4,9 [3,5;6,0]	4,9±0,5 4,7[3,1;5,5]	1-0,6 2-0,4
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,1±0,02 0,1 [0,08;0,1]	0,09±0,002 0,1 [0,08;0,1]	0,08±0,002 0,1 [0,08;0,1]	1-0,5 2-0,5
IgA г/л	2,1±0,06 2,1 [1,6;2,4]	2,2±0,1 2,3 [1,8;2,5]	1,7±0,2 1,9 [1,2;2,4]	1-0,2 2-0,06
IgM г/л	1,2±0,03 1,2 [0,9;1,3]	1,2±0,05 1,2 [1,1;1,2]	1,1±0,07 1,1 [1,0;1,2]	1-0,2 2-0,8
IgG г/л	11,7±0,3 11,4 [10,6;12,2]	11,4±0,1 11,3[10,9;11,9]	11,0±0,2 10,6[10,1;11,5]	1-0,7 2-0,1
ЦИК, у.е.	72,1±3,3 70,0 [54,0;89,0]	64,0±5,5 60,0 [48,0;73,0]	55,6±5,0 65,0[36,0;72,0]	1-0,3 2-0,03

Динамика показателей врожденного иммунитета и содержания цитокинов у пациентов после СКА без повторных событий

Врожденный иммунитет характеризовался постоянством в содержании CD16⁺-лимфоцитов и их цитолитического потенциала, а так же выраженной динамикой экспрессии паттернраспознающих рецепторов. Так, количество моноцитов, экспрессирующих CD282⁺, CD284⁺, CD289⁺ достоверно снижалось, начиная с 6-ти месяцев наблюдения с максимальным эффектом через год после СКА. Параллельно с этими изменениями выявлено повышение экспрессии HLA DR, обеспечивающего презентацию антигенов, через 6 месяцев и год наблюдения (Таблица 5.4.4).

Таблица 5.4.4 - Динамика показателей клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов в группе СКА без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
CD16 ⁺ , %	15,7±0,7 16,0 [12,0;19,0]	17,8±1,4 17,0 [12,0;20,0]	15,6±0,9 16,0 [12,0;18,0]	1-0,1 2-0,8
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,33±0,03 0,2 [0,1;0,4]	0,3±0,04 0,3 [0,2;0,4]	0,3±0,08 0,2 [0,1;0,3]	1-0,5 2-0,5
CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	9,95±0,8 9,0 [5,7;12,0]	10,8±0,8 10,0 [9,0;12,0]	9,3±0,7 10,0 [9,0;13,0]	1-0,4 2-0,5
CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2±0,02 0,1 [0,07;0,2]	0,3±0,01 0,1 [0,1;0,2]	0,2±0,04 0,2 [0,1;0,3]	1-0,1 2-0,4
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	75,1±1,2 79,0 [72;82]	72,0±1,3 72,0 [70,0;78,0]	67,5±1,5 69,0 [61,0;73,0]	1-0,05 2-0,001
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,39±0,02 0,3 [0,2;0,5]	0,4±0,03 0,5 [0,3;0,6]	0,3±0,02 0,3 [0,2;0,4]	1-0,04 2-0,3
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	24,4±1,7 22,0 [17,0;27,0]	18,8±1,8 17,0 [12,0;27,0]	18,2±1,5 20,0 [13,0;22,0]	1-0,02 2-0,04
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,1±0,01 0,08 [0,03;0,2]	0,1±0,02 0,09 [0,03;0,2]	0,2±0,04 0,1 [0,03;0,3]	1-0,3 2-0,09
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	52,2±3,3 56,0 [30,0;72,0]	43,5±1,4 49,0 [29,0;57,0]	39,8±2,1 40,0 [39,0;47,0]	1-0,05 2-0,04
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3±0,04 0,3 [0,1;0,4]	0,3±0,04 0,2 [0,1;0,4]	0,2±0,03 0,2 [0,1;0,4]	1-0,9 2-0,4
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , %	61,0±2,6 64,0 [59,0;67,0]	75,8±2,4 76,0 [70,0;81,0]	80,1±1,8 44,5 [40,0;52,5]	1-0,009 2-0,002
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3±0,03 0,3 [0,2;0,3]	0,5±0,02 0,5 [0,3;0,7]	0,6±0,01 0,6 [0,4;0,8]	1-0,01 2-0,003

Через год после оперативного вмешательства отмечается угнетение кислородпродуцирующей способности нейтрофилов, выраженное в снижении значений НСТ спонтанного и НСТ стимулированного теста. Примечательным также является снижение микробицидной активности за счет значительного

уменьшения продукции α -дефенина через 6 месяцев и год после вмешательства (Таблица 5.4.5).

Таблица 5.4.5 - Характеристика функциональной активности нейтрофилов у пациентов в группе СКА без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
НСТ сп., у.е.	97,8 $\pm$ 1,6 101,0[87,0;108,0]	95,2 $\pm$ 2,2 98,0[88,0;103,0]	90,6 $\pm$ 2,4 89,0[85,0;100,0]	1-0,4 2-0,03
НСТ ст., у.е.	159,1 $\pm$ 2,5 160,0 [145,0;175,0]	160,8 $\pm$ 3,4 162,0 [151,0;175,0]	149,9 $\pm$ 3,8 148,0 [136,0;165,0]	1-0,9 2-0,04
Кст. НСТ	1,6 $\pm$ 0,018 1,5 [1,5;1,7]	1,6 $\pm$ 0,01 1,7 [1,6;1,7]	1,6 $\pm$ 0,02 1,7 [1,6;1,7]	1-0,1 2-0,4
α -дефенин, пг/мл	2422,3 $\pm$ 332,9 1954,0[1063,0;2987,0]	1433,0 $\pm$ 138,8 1098,0 [976,0;1996,0]	1571,0 $\pm$ 178,0 1098,0 [1089,0;1837,0]	1-0,002 2-0,05

Наиболее отчетливой динамикой относительно исходных значений характеризуется цитокинпродуцирующая способность иммунокомпетентных клеток. Уровень ИЛ-4 значимо не менялся на протяжении всех периодов наблюдения. В тоже время концентрация ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α , ИФН- γ постепенно уменьшалась начиная с 6-ти месяцев и достигая наименьших значений относительно исходного уровня через год наблюдения. При этом показатели соотношения ИФН- γ /ИЛ-4 и ИЛ-17/ИЛ-4 также значимо снижались начиная с 6-ти месяцев контроля (Таблица 5.4.6).

Таблица 5.4.6 - Динамический профиль содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов в группе СКА без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
ИЛ-4, пг/мл	5,03 $\pm$ 0,3 5,3 [3,7;6,5]	5,8 $\pm$ 0,9 4,2 [3,0;8,3]	5,0 $\pm$ 0,4 4,9 [3,3;6,5]	1-0,3 2-0,9
ИЛ-6, пг/мл	2,18 $\pm$ 0,1 1,9 [1,4;2,9]	1,6 $\pm$ 0,2 1,0 [0,9;1,9]	1,2 $\pm$ 0,1 1,2 [0,3;1,5]	1-0,04 2-0,0001
ИЛ-17, пг/мл	29,6 $\pm$ 1,6 27,5 [24,9;35,5]	14,7 $\pm$ 0,8 15,5 [11,2;17,2]	11,6 $\pm$ 0,7 10,8 [9,9;11,9]	1-0,0001 2-0,0001
ФНО- α , пг/мл	2,8 $\pm$ 0,3 2,1 [1,8;3,9]	1,3 $\pm$ 0,1 1,4 [0,9;1,9]	1,2 $\pm$ 0,1 1,2 [0,9;1,4]	1-0,0001 2-0,0001
ИФН- γ , пг/мл	25,8 $\pm$ 2,9 18,9 [15,6;28,9]	14,5 $\pm$ 1,2 12,5 [11,1;16,9]	13,5 $\pm$ 0,7 13,9 [10,9;14,7]	1-0,003 2-0,001
КиФН- γ /ИЛ-4	5,9 $\pm$ 0,07 5,1 [3,5;6,5]	3,3 $\pm$ 0,4 2,5 [3,0;4,8]	3,2 $\pm$ 0,4 2,8 [2,6;6,2]	1-0,008 2-0,005
КиЛ-17/ИЛ-4	6,7 $\pm$ 0,5 5,6 [4,4;9,4]	3,8 $\pm$ 0,6 3,4[1,3;5,7]	2,7 $\pm$ 0,27 2,1 [1,9;3,2]	1-0,001 2-0,0001

При оценке состояния эндотелия выявлено достоверное снижение ЭТ-1 через 6 и 12 месяцев наблюдения. В аналогичный период отмечается также значимое снижение антител к окисленным ЛПНП относительно исходного показателя (Таблица 5.4.7).

Таблица 5.4.7 - Динамика показателей дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов после СКА без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Эндотелин-1, пмоль/л	1,2±0,2 0,7 [0,3;1,4]	0,7±0,1 0,6 [0,3;1,1]	0,6±0,01 0,4 [0,2;0,7]	1-0,05 2-0,05
АТокЛПНП (IgG), мЕД/мл	314,0± 46,4 179,4 [108,8;389,4]	243,0± 33,4 250,6 [174,5;318,5]	205,7± 30,0 198,0 [127,6;230,1]	1-0,7 2-0,05

При проведении сравнительного анализа параметров теста «тромбодинамики» достоверные различия выявлены в исходных данных при сравнении с контролем, где отмечалось повышение скорости роста сгустка, рассчитанной через 30 минут исследования и начальной скорости роста сгустка, оцененной в первые 15 минут исследования. Далее ни через 6 месяцев, ни через год при сравнении с исходными значениями статистически значимых отличий в параметрах тромбодинамики не выявлено (Таблица 5.4.8).

Таблица 5.4.8 - Характеристика показателей тромбодинамики у пациентов после СКА без повторных событий в сопоставлении с исходом и контрольными значениями

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	Контроль	p
V (скорость роста), мкм/мин	27,71±0,4 27,3 [28,1;30,3]	27,6±0,4 28,1 [27,1;29,4]	27,3±0,4 27,7 [26,4;29,1]	24,6±0,69 23,9 [22,7;26,6]	1-0,005 2-0,3 3-0,7
Plag (задержка роста), мин	1,1±0,01 1,1 [1,0;1,3]	1,2±0,05 1,1 [1,0;1,4]	1,1±0,05 1,0 [0,9;1,2]	1,17±0,05 1,1 [1,1;1,3]	1-0,5 2-0,9 3-0,3
Vi (начальная скорость), мкм/мин	47,5±1,1 48,7 [45,1;51,0]	46,1±1,1 47,0 [42,0;48,7]	47,0±0,9 47,0 [45,2;48,7]	43,1±1,14 43,75 [39,5;44,5]	1-0,03 2-0,3 3-0,7
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1020,3±34,0 1032,5 [993,5;1082,0]	1082,0±24,8 1057,0 [1005,0;1139,0]	1079,0±26,1 1074,0 [1024,0;1109,0]	993±32,3 969,5 [945,0;1059,0]	1-0,6 2-0,1 3-0,1

Окончание таблицы 5.4.8

D (плотность сгустка), усл.ед	24896,8± 612,0 24939,5 [23049,0; 26124,0]	23899,0± 431,8 23674,0 [22934,0; 24877,0]	24125,0± 291,8 24073,0 [22936,0; 24879,0]	24559± 361,0 24459,0 [23678,0; 25838,0]	1-0,7 2-0,2 3-0,1
-------------------------------	---	---	---	---	-------------------------

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$. 1-сравнение показателей до операции и контрольных значений; 2-сравнение показателей до операции и через 6 мес.; 3-сравнение показателей до операции и через год. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

При проведении анализа степени достижения целевых значений основных показателей липидного обмена относительно исходного уровня выявлено значимое снижение общего ХС, ЛПНП через 6 месяцев и год после реваскуляризации. Уровни ЛПВП и ТГ сохранялись в течение года наблюдения на исходных значениях и были в пределах рекомендованного целевого диапазона (Таблица 5.4.9).

Таблица 5.4.9 - Динамика липидного профиля у пациентов после СКА без повторных событий

Показатель (целевые значения)	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Общий ХС, ммоль/л (<4,0)	4,7±0,2	3,8±0,2	4,0±0,1	1-0,04 2-0,05
ЛПВП, ммоль/л (>1,2)	1,3±0,01	1,4±0,08	1,2±0,04	1-0,2 2-0,1
ЛПНП, ммоль/л (<1,8)	2,7±0,1	1,8±0,1	1,8±0,09	1-0,05 2-0,05
Триглицериды, ммоль/л (<1,7)	1,6±0,1	1,6±0,1	1,7±0,1	1-0,2 2-0,7
Индекс атерогенности	2,7±0,03	1,9±0,1	2,5±0,1	1-0,02 2-0,6

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Анализ динамики качества жизни у пациентов после эндоваскулярного вмешательства показал улучшение и через 6 мес., и через год. Характеризуя каждую сферу жизни, следует отметить различия в сфере 2 (психологическая) и сфере 4 (микроокружение) в течение обоих периодов наблюдения. В сфере 3

(социальной) значимые различия выявлены лишь через год после вмешательства, при этом значение баллов, оценивающих сферу 1 (физическая) существенно не менялись. Приверженность к терапии достоверно повышалась через 6 месяцев и через год после проведения вмешательства (Таблица 5.4.10).

Таблица 5.4.10 - Динамика качества жизни и приверженности к терапии у пациентов перенесших СКА без повторных событий

Показатель	До операции	Через 6 месяцев	Через 1 год	p
Качество жизни	6,3±0,14 6,0 [5,0;8,0]	7,7±0,1 8,0 [7,0;8,0]	7,5±0,2 8,0 [7,0;8,0]	1-0,0001 2-0,0001
Сфера 1 (физическая)	54,1±1,39 56,0 [44,0;63,0]	58,3±1,8 63,0 [56,0;63,0]	58,3±1,6 56,0 [50,0;63,0]	1-0,2 2-0,2
Сфера 2 (психологическая)	55,1±1,2 56,0 [50,0;63,0]	64,6±2,7 63,0 [63,0;69,0]	60,7±1,9 63,0 [56,0;63,0]	1-0,02 2-0,07
Сфера 3 (социальная)	62,6±1,7 69,0 [50,0;75,0]	68,7±3,7 75,0 [63,0;75,0]	71,7±2,0 75,0 [69,0;75,0]	1-0,1 2-0,02
Сфера 4 (микроокружение)	60,06±1,5 63,0 [56,0;69,0]	68,0±1,3 69,0 [63,0;75,0]	71,5±2,9 81,0 [63,0;81,0]	1-0,001 2-0,02
Балл (шкала Мориски-Грина)	2,47±0,12 3,0 [2,0;3,5]	3,5±0,1 4,0 [3,0;4,0]	3,2±0,1 3,0 [3,0;4,0]	1-0,0003 2-0,008

Примечание: уровень статистической значимости принимался при значении $p \leq 0,05$.

1-сравнение показателя до операции и через 6 мес; 2- сравнение показателя до операции и через 1 год. Данные представлены в виде $M \pm m$, Me [Q25;Q75].

Обобщая полученные данные и интерпретируя их с позиции этапов иммунного ответа через 6 месяцев и год наблюдения следует отметить, что у пациентов в группе СКА без повторных событий выявлены однотипные изменения в сравнении с исходными данными.

Через 6 месяцев наблюдалось изменение процессов распознавания заключающиеся в ослаблении восприятия первичных стимулов через TLR2, TLR4 и TLR9, усилении антигенпредставляющей активности моноцитов при увеличении пула готовых к распознаванию Т-клеток. Через 6 месяцев отмечается повышение готовности к восприятию активационных стимулов Т-лимфоцитами. Соотношение процессов апоптоз/пролиферация отражает снижение готовности к восприятию апоптотических сигналов. В иммунорегуляторном звене через 6 месяцев происходит ослабление цитокиновой направленности по Tх1 и Tх17 вариантам иммунного ответа и усиление процессов иммуносупрессии.

Эффекторное звено характеризовалось через 6 месяцев угнетением, за счет снижения продукции цитокинов и α -дефензина (Рисунок 5.4.1).

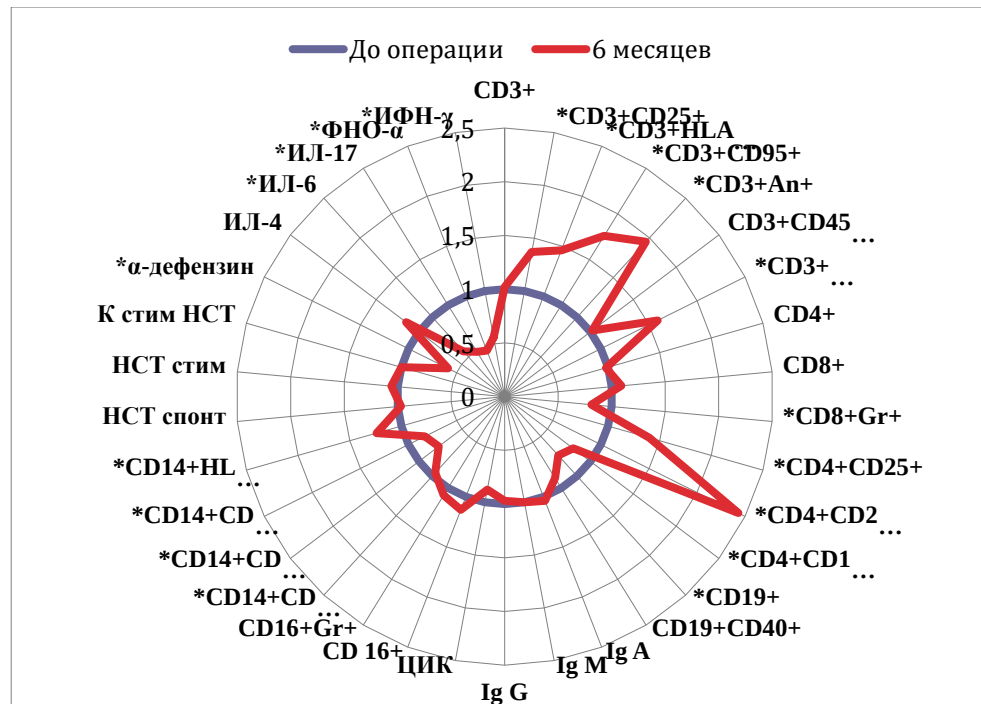


Рисунок 5.4.1 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе СКА без повторных событий, через 6 месяцев после хирургического вмешательства, по отношению к исходным данным.

Примечание:* изменения статистически значимы.

По результатам контроля через год после СКА также наблюдается ослабление восприятия первичных стимулов через TLR2, TLR4 и TLR9, усиление антигенпредставляющей активности моноцитов при увеличении пула готовых к распознаванию Т-клеток. Усиливается готовность к восприятию активационных стимулов Т-лимфоцитами. Соотношение процессов апоптоз/пролиферация в обеих точках наблюдения отражает снижение готовности к восприятию апоптотических сигналов. Через год наблюдается ослабление цитокиновой направленности по T_H1 и T_H17 вариантам иммунного ответа и увеличение CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лимфоцитов и пула клеток Т-памяти. Через год эффекторная активность представлена угнетением синтеза медиаторов провоспалительной направленности и антимикробных пептидов, снижением продукции активных форм кислорода нейтрофилами (Рисунок 5.4.2).

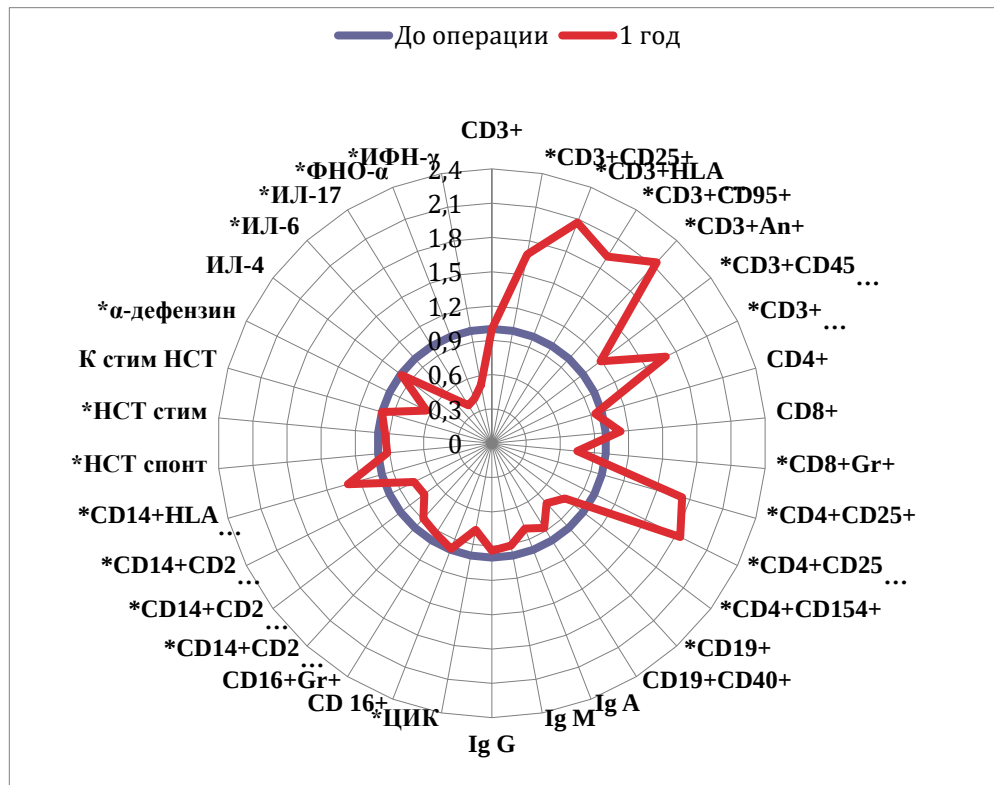


Рисунок 5.4.2 - Динамика кратности изменения показателей иммунного ответа у пациентов в группе СКА без повторных событий, через 1 год после хирургического вмешательства, по отношению к исходным данным

Примечание:* изменения статистически значимы.

Через 6 месяцев наблюдения отмечается также уменьшение повреждения эндотелия и аутоиммунной активности против окисленных ЛПНП и сохраняется через год после реваскуляризации. Тромботическая активность плазмы крови остается на исходном уровне и не выходит за пределы референтных значений. В липидном обмене наблюдается достижение целевых значений контрольных показателей. Качество жизни, за исключением сферы 2 и 3 повышается наряду с приверженностью к терапии начиная с 6-ти месяцев наблюдения и в течение года.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные, полученные в результате оценки различных звеньев иммунного ответа, свидетельствуют о наличии дисрегуляторных нарушений на всех этапах иммунопатогенеза ИБС. Так, у пациентов с ИБС зафиксировано увеличение количества моноцитов периферической крови, экспрессирующих паттернраспознающие рецепторы, что отражает изменения уже на этапе первичного распознавания системой врожденного иммунного ответа посредством усиления контакта через TLR2, 4 и 9. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, в которых подобные изменения экспрессии указанных рецепторов отмечаются не только на этапе инициации атеросклероза, но и являются индукторами его прогрессирования. Выявленные изменения объясняются эффектом гипоксии, которая приводит к высвобождению протеина, родственного белку теплового шока 70 (HSC70), играющего роль ключевого DAMP при передаче сигналов через TLR, повышении экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов и развитии воспалительного ответа. Данное предположение находит отражение в работе разных авторов [213, 404] оценивающих экспрессию TLR2, 4 у пациентов со стабильной стенокардией, застойной сердечной недостаточностью и повышенным уровнем ЛПНП [169]. При анализе собственного материала, обращает внимание факт значимой экспрессии TLR9 [94]. Причем количество TLR 9+-моноцитов, по сравнению с контролем, повышено более чем в 7 раз в группе с более тяжелым течением коронарного атеросклероза, которым рекомендовано АКШ, по сравнению с группой СКА. Можно предположить, что столь значимая рецепция TLR9 связана не только с активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, где данный рецептор, наряду с TLR2 и 4, выступает в роли функциональных рецепторов тромбоцитов [148, 265], но и с повышенным уровнем окисленных ЛПНП [94, 465].

Отличительной особенностью пациентов с ИБС в нашем исследовании является снижение в периферическом кровотоке пула наивных Т-лимфоцитов,

которые при взаимодействии с АПК дифференцируются в Т-хелперные субпопуляции различного порядка. Кроме того, нами выявлено снижение числа HLA DR⁺ -моноцитов, ответственных за презентацию антигена и активацию наивных Т-клеток. Известна ведущая роль дендритных клеток в презентации антигена, и показано, что у пациентов с атеросклерозом наибольшее количество ДК обнаружено в атероме, особенно у пациентов с острыми формами ИБС, по сравнению с количеством клеток, циркулирующих в кровотоке [467]. Дендритные клетки являются ведущими «профессиональными» АПК, что не исключает антигенпрезентирующей способности моноцитов. В литературных источниках есть данные, где зафиксировано снижение антигенпредставляющей функции моноцитов при активации их антигенраспознающей способностью посредством PRR [34, 229], что четко согласуется с полученными нами результатами. Следует подчеркнуть, что у больных ИБС в нашей работе, наряду со снижением количества циркулирующих наивных Т-клеток, угнетением способности моноцитов периферической крови к представлению антигена, отмечено повышение, по сравнению с данными контрольной группы, доли субпопуляции CD4⁺CD45RO⁺ Т-лимфоцитов памяти. Полученные результаты согласуются с мнением ряда авторов, показавших взаимосвязь уровня Т-лимфоцитов памяти и тяжестью коронарного атеросклероза, продемонстрировавшие наибольшее содержание CD4⁺CD45RO⁺ у пациентов с острыми формами ИБС [147, 278]. Неоднозначные результаты, отражающие дисрегуляторные процессы иммуногенеза, получены при характеристике активационных ресурсов Т-лимфоцитов. Так, отмечается повышение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих ранний активационный маркер CD25⁺ и снижение Т-лимфоцитов, экспрессирующих поздний активационный маркер HLA DR⁺. Следует подчеркнуть, что экспрессия CD25 на CD3⁺ -лимфоцитах у пациентов, которым рекомендовано АКШ (потенциально более тяжелая группа ИБС), была выше, чем в группе СКА. Результаты, полученные в нашей работе, согласуются с выводами Гольдеровой А.С. и соавт. (2011), отметившими повышение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD25, у пациентов с мультифокальным

коронарным атеросклерозом, и отсутствие изменений в группе с однососудистым поражением коронарного русла [15].

Повышение экспрессии данного маркера свидетельствует о возможности активной реализации эффекторных механизмов клеточными субпопуляциями Тх, что подтверждается в наших результатах повышением экспрессии рецептора к ИЛ-2 (CD25) на CD4⁺ Т-клетках. Наши данные не противоречат результатам других авторов, показавших повышении экспрессии данного маркера у пациентов с более тяжелыми формами ИБС (острый коронарный синдром и нестабильная стенокардия) и ассоциацию с повышением в сыворотке крови ИЛ-6 и ИФН-γ [30, 354]. Снижение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих поздний активационный маркер HLA DR, возможно, объясняется тем, что на разных стадиях атеросклероза CD3⁺HLADR⁺лимфоциты обнаруживаются при морфологических исследованиях в атероме [76], но не в периферическом кровотоке. В литературе встречаются работы, показавшие снижение экспрессии HLA DR на лимфоцитах в периферическом кровотоке у пациентов со стабильными формами ИБС, и повышение ее при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии [195, 354].

В полученных нами результатах, несмотря на повышение количества CD4⁺ Т-лимфоцитов, экспрессирующих ранний активационный маркер CD 25⁺, отмечено снижение клеток фенотипа CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺, выполняющих иммунорегуляторную роль. Снижение периферического пула данных лимфоцитов является одним из факторов, обеспечивающих развитие аутоиммунной агрессии [37]. Наши результаты не противоречат другим публикациям, где показано, что чем более выражен коронарный атеросклероз, тем ниже содержание CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-клеток [304]. Свой супрессорный потенциал Трег клетки осуществляют путем синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ИЛ-35 и ТФР-1β [278]. Более того, выявлено, что окисленные ЛПНП ингибируют экспрессию регуляторной субъединицы Foxp3 в CD4⁺CD25⁺-лимфоцитах, что приводит к утрате их иммунорегуляторной функции [330]. Отмечается также снижение иммуносупрессивной активности CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ на фоне

повышения концентрации ФНО- α в сыворотке крови у пациентов с атеросклерозом [450]. Следует подчеркнуть, что аналогичная закономерность нашла отражение в нашей работе и согласуется с данными авторов, которые отметили снижение $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ клеток у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST [146] и стенокардией напряжения [257]. Восприятие активационных стимулов Т-лимфоцитами обеспечивает дальнейшие пути иммунопатогенеза ИБС с реализацией их в пролиферацию либо апоптоз. У пациентов с ИБС, обусловленной атеросклерозом, нами выявлена дискоординация этих процессов в сопоставлении с данными контрольной группы. Так, отмечено существенное снижение популяции $CD3^+$ -лимфоцитов, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу ($CD95^+$) и $CD3^+$ клеток, содержащих аннексин, то есть, вступивших в процесс программированной гибели [15]. Данное предположение отражено в работе Pasqui A.L. и соавт. (2003), которые показали эту взаимосвязь у пациентов с инфарктом миокарда, и отсутствие ее у пациентов со стабильной стенокардией [354]. Наличие дисбаланса в процессах апоптоза/пролиферации в сторону угнетения апоптоза, соответственно, усиления пролиферативной активности Т-лимфоцитов, поддерживает прогрессирующее воспаление у пациентов с атеросклерозом и может быть проявлением аутоиммунного ответа, в том числе, на эндогенные антигены [91, 445]. Выявленная нами связь между снижением иммуносупрессии, опосредованной $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ лимфоцитами и угнетением апоптоза активированных лимфоцитов, отражена в работах и других исследователей [443].

Повышение экспрессии CD154 на $CD4^+$ лимфоцитах, а так же CD40 на В-лимфоцитах, отмеченные в нашем исследовании, указывают на усиление процессов Т-В взаимодействия, приводящее к активации последних. Присутствие корецепторной молекулы на Т-лимфоцитах и рецептора на В-лимфоцитах превращает популяцию В-клеток в плазматические, активно синтезирующих иммуноглобулины различных классов, но в большей мере Ig G, в то время как при отсутствии такого взаимодействия продуцируются в основном Ig класса М. У пациентов с атеросклерозом такая динамика экспрессии корецепторного

взаимодействия может объяснить, в том числе, активацию синтеза проатерогенных Ig G против окисленных ЛПНП, что нашло отражение в результатах нашего исследования. Кроме того, данное корцепторное взаимодействие способствует активации и цитотоксических Т-лимфоцитов, усиливая их эффекторный потенциал [205, 384]. Представленное утверждение согласуется с результатами нашего исследования, которое демонстрирует повышение не только абсолютного числа CD8⁺-лимфоцитов, но и их цитолитической активности, опосредованной содержанием внутриклеточного Гранзима В [118].

Учитывая ведущую роль клеточного звена врожденного иммунного ответа в развитии и прогрессировании атеросклероза, а также поддержании аутоиммунного воспаления, в нашей работе представлен анализ количества и активности CD16⁺ лимфоцитов и функциональное состояние нейтрофильного звена. Так, полученные в работе данные свидетельствуют об активации цитотоксической активности CD16⁺лимфоцитов, ассоциированной с повышением внутриклеточного Гранзима В у пациентов с ИБС. Полученный результат не противоречит литературным данными, где отмечается повышение циркулирующих CD16⁺-лимфоцитов и их гранзимзависимой цитолитической активности у пациентов со стабильной стенокардией [15, 154], в то время как у пациентов с инфарктом миокарда содержание этих клеток существенно снижается, что предположительно связано с миграцией их в зону нестабильной атеросклеротической бляшки [155, 255]. Предположительно активация CD16⁺-лимфоцитов у пациентов с атеросклерозом происходит при взаимодействии с интегральным мембранным белком NKG2-D, который в значительном количестве экспрессируется макрофагами, при их взаимодействии с окисленными ЛПНП [462]. В данном случае цитолитический потенциал реализуется по перфорин-гранзимному типу и осуществляется как непосредственно в атеросклеротической бляшке, так и в кровотоке. В то время как привлечение и активация CD16⁺ лимфоцитов в атеросклеротическом поражении MCP-1 и фракталкином способствует синтезу ИНФ-γ непосредственно в зоне поражения, и таким образом

стимулируют синтез провоспалительных цитокинов различными ИКК как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [166, 439].

Анализируя собственные данные у пациентов с ИБС, мы выявили разнонаправленные изменения секреторной активности нейтрофилов. Нейтрофилы, являясь клетками первой линии защиты врожденного иммунитета, участвуют в воспалительном повреждении тканей и на разных этапах атерогенеза по-разному проявляют свою функциональную активность. В начале атеросклеротического процесса, мигрируя в зону поражения за счет различных хемокинов, образующихся при дисфункции эндотелия, нейтрофилы индуцируют перекисное окисление липидов, в результате которого АФК окисляют ЛПНП, запуская в дальнейшем моноцитарно-фагоцитарное звено. Результаты, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о повышении степени активации кислородзависимой микробицидной активности нейтрофилов, при снижении резервных возможностей этой активности и не противоречат результатам других авторов, оценивающих НСТ тест у пациентов с ИБС [62, 357]. Дисбаланс кислородпродуцирующей активности нейтрофилов, возможно, связан с гиперстимуляцией их в условиях дисфункции эндотелия, о которой свидетельствуют повышение ЭТ-1 в нашей работе, и, таким образом, с прогрессированием атеросклероза. Что касается увеличения уровня α -дефензина в плазме крови, значение которого в разы превышает этот показатель группы контроля, то данный феномен может отражать наличие длительно существующего атеросклероза ввиду того, что значительные концентрации этого антимикробного пептида обнаруживаются в атеросклеротических бляшках на этапе их формирования [158]. Длительно повышенное содержание α -дефензина в плазме крови пациентов с атеросклерозом, предположительно, может быть связано с его депонированием в интимальном слое артерий при значительной концентрации их в плазме за счет стимуляции нейтрофилов различными антигенами [341]. Результаты ранее проведенных исследований в этом вопросе согласуются с данными, полученными в нашей работе, где у пациентов с ИБС

определяли значительно высокие уровни α -дефенина в плазме крови, коррелирующие с повышенным содержанием окисленных ЛПНП [291, 307].

В нашем исследовании также выявлено существенное повышение α -дефенина у пациентов, которым рекомендовано СКА, по сравнению с группой АКШ, возможно это определяется способностью данного микробицидного пептида депонироваться в зоне атеросклеротического поражения и отражает различную степень тяжести повреждения коронарного русла.

Таким образом, необходимо отметить, что у пациентов с ИБС наблюдаются изменения во всех звеньях иммунного ответа, при этом следует подчеркнуть яркую динамику системы цитокинов. Известно, что цитокины, оказывая аутокринный, паракринный и эндокринный механизм реализации своих эффектов, являются регуляторными молекулами и посредниками между врожденным и адаптивным иммунным ответом, влияют на все жизненные циклы ИКК, что проявляется в разнообразном и неоднозначном влиянии на иммунопатогенез ИБС. Определяющим моментом у пациентов с ИБС служит баланс про- и противовоспалительных цитокинов, при его нарушении противовоспалительные цитокины могут реализовывать свои эффекты за счет синергизма различных провоспалительных медиаторов, что приводит к неизбежному прогрессированию атеросклероза [109].

Результаты, оценивающие цитокиновый профиль у пациентов с ИБС, полученные в нашей работе, не являются однозначными и требуют детального рассмотрения. Одним из важных иммунорегуляторных и противовоспалительных цитокинов, изученных нами у пациентов с ИБС, является ИЛ-4, содержание которого превышало значения контрольной группы в 2 раза. Данный факт согласуется с результатами других авторов, которые отмечали значительное повышение ИЛ-4 у пациентов со стенокардией напряжения I-III функциональных классов. При этом, у пациентов с нестабильной стенокардией отмечается снижение показателя менее контрольных значений [28, 121, 123]. В другой работе также отмечено повышение ИЛ-4 у пациентов со стенокардией напряжения I-II функциональных классов, причем большие значения определялись в группе с

постинфарктным кардиосклерозом [80]. Повышение данного интерлейкина у пациентов с ИБС прежде всего носит компенсаторный характер [114] за счет блокирующего эффекта на цитокины, синтезируемые Тх1-лимфоцитами (ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β). Можно предположить, что чем больше уровень провоспалительных цитокинов, тем выше концентрация ИЛ-4. Роль данного цитокина в иммунопатогенезе ИБС обусловлена прежде всего его плеiotропными эффектами. К таким эффектам относятся регуляция пролиферации и дифференцировки Т-, В-лимфоцитов, переключение наивных Т-клеток на Тх2 порядка, синтезирующих противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и др.), активация гуморального В-клеточного ответа [278]. Одним из описанных в литературе антиатерогенных эффектов ИЛ-4 является подавление продукции Тх1 провоспалительных цитокинов, главным образом ИФН- γ , а также ИЛ-1 β и ФНО- α . Кроме того, в зоне атерогенного повреждения ИЛ-4 блокирует продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами, поляризуя их дифференцировку в М2 противовоспалительный фенотип [218, 285, 371].

Следующим иммунорегуляторным и провоспалительным медиатором является ИФН- γ , цитокин Тх1 группы, индуцирует цитотоксические эффекты таких клеток, как CD4⁺CD8⁺- лимфоцитов, натуральных киллеров, а также активирует В-клетки [234]. Содержание данного цитокина у пациентов с ИБС в наших исследованиях превышало контрольные значения более чем в 3 раза, причем в группе АКШ этот показатель был значимо выше, чем в группе СКА, что, возможно, связано с более значительным поражением коронарных артерий в группе пациентов с рекомендованным АКШ. Наши результаты совпадают с данными других авторов, показавших повышение значения ИФН- γ у пациентов с коронарным атеросклерозом [317], и связавших данный факт с нестабильной формой ИБС, т.е. более тяжелым ее течением [371]. Повышение ИФН- γ у пациентов с ИБС, возможно, связано с активацией Тх1-лимфоцитов, а также низким содержанием Т регуляторных клеток [305] и его ключевой ролью как в инициации, так и в прогрессировании атеросклероза. На этапе альтерации эндотелия ИФН- γ совместно с ФНО- α вызывают повышение проницаемости

эндотелиальной выстилки сосудов путем реорганизации актиновых и тубулиновых волокон, приводя к нарушению физиологических функций эндотелия [363]. Кроме того, ИФН- γ способствует поляризации ЭК и ГМК сосудов в провоспалительные фенотипы [426]. Под действием данного цитокина макрофаги поляризуются в M1 фенотип, а также экспрессируют на своей мембране Toll-подобные рецепторы для связывания с окисленными ЛПНП, что, в свою очередь, способствует образованию и росту атеросклеротической бляшки [315, 329]. В реализации Т-клеточного ответа ИФН- γ способствует поляризации наивных Т-лимфоцитов в Th1 фенотип, синтезирующих значительное количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО- α , β , ГМ-КСФ). Кроме ИФН- γ , Th1-лимфоциты синтезируют ФНО- α и ИЛ-6. В нашей работе проанализировано содержание данных цитокинов [130]. Уровень ФНО- α сыворотки крови в 2 раза повышен относительно контроля в группе ИБС, при этом наибольшие значения наблюдались у пациентов, которым рекомендовано АКШ. Наше наблюдение согласуется с результатами других работ, показавших повышение содержания ФНО- α у пациентов с ИБС и превалированием в группах ОКС, инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, т.е. более тяжелыми формами ИБС, по сравнению со стенокардией напряжения [3, 25, 142, 160]. Повышение ФНО- α у пациентов с коронарным атеросклерозом, возможно, связано с мощными провоспалительным и проатерогенным эффектами, а также его синтезом всеми типами клеток, присутствующими в атеросклеротических бляшках [152]. ФНО- α способен индуцировать каскад иммунопатогенетических процессов, включая активацию и апоптоз ИКК, а также оказывать прокоагулянтное и антифибринолитическое действие [426]. Увеличение концентрации ФНО- α у пациентов с ИБС в нашем исследовании также можно обосновать повышением экспрессии на моноцитах TLR4, который, связываясь с аутоантигеном окЛПНП, активирует сигнальный путь NF- κ B, реализующий повышение экспрессии генов различных провоспалительных цитокинов [297], в том числе и ФНО- α [405].

Наряду с повышенным уровнем ИФН- γ и ФНО- α , у пациентов с ИБС в нашем исследовании зарегистрированы высокие значения ИЛ-6. Примечательно

также, что у пациентов с АКШ его средний уровень был в 2 раза выше, чем в группе СКА. Повышенное содержание данного интерлейкина регистрировали многие авторы, которые показали прямую связь уровня ИЛ-6 с мультифокальным поражением коронарного русла, а также пациентами с нестабильными формами ИБС [67, 225, 371], что согласуется с результатами нашей работы. Высокие значения ИЛ-6 у пациентов с ИБС прежде всего ассоциированы с окислительным стрессом, снижением уровня ЛПВП, которые обладают свойством блокировать выработку ИЛ-6 макрофагами проатерогенного фенотипа М1 [478]. Кроме того, на повышение уровня ИЛ-6 влияют ИФН- γ и ФНО- α . ИЛ-6 вырабатывается всеми клетками, присутствующими в атеросклеротической бляшке, поэтому и оказывает свои проатерогенные эффекты на всех этапах иммунопатогенеза ИБС, являясь ключевым участником хронического персистирующего воспаления посредством активации синтеза острофазовых белков (СРБ, фибриноген) [381]. Кроме того, ИЛ-6 влияет на пролиферацию, апоптоз и дифференцировку ИКК, направляя иммунный ответ по провоспалительному пути, контролируя, в том числе, уровень ФНО- α [186, 376]. Не менее важным эффектом ИЛ-6 является его участие в дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в Тх17 фенотип, продуцирующих ИЛ-17 [269, 376].

Исследование ИЛ-17 в нашей работе продемонстрировало повышение содержания медиатора в группе ИБС в сравнении с контролем более, чем в 14 раз, при этом в группе АКШ, его уровень был значимо выше, чем в группе СКА. Полученные данные находят подтверждение в литературных источниках, в которых указана связь значительного повышения уровня ИЛ-17 в сыворотке крови у пациентов с ИБС с его проатерогенными свойствами [295, 321].

Повышенные значения ИЛ-17, определяемые у пациентов с ИБС, можно объяснить участием в аутоиммунном ответе, который напрямую зависит от уровня окисленных ЛПНП. При влиянии ИЛ-17 повышается экспрессия различных адгезивных хемокинов на эндотелии, что приводит к миграции нейтрофилов и моноцитов в очаг поражения, запуску эффекторных реакций врожденного иммунного ответа. Кроме того, ИЛ-17 индуцирует синтез

макрофагами в атеросклеротических бляшках ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α [144, 208, 245, 344, 407].

Повышение проатерогенных IgG антител к окисленным ЛПНП является доказанным прогностическим фактором прогрессирующего атеросклероза, ассоциированного с окислительным стрессом и дисфункцией эндотелия [277]. При взаимодействии Ig G с окисленным ЛПНП формируется комплекс антиген-антитело, который через Fc γ рецепторы макрофагов индуцирует выработку последними ИЛ-1 β , ФНО- α , металлопротеиназ, активных форм кислорода, что, в свою очередь, способствует прогрессирующему увеличению липидного ядра [277, 298]. Наибольшие значения АТокЛПНП обнаруживаются у пациентов с мультифокальным и генерализованным атеросклерозом, а также у пациентов с ОКС [254, 355, 417]. Результаты, полученные в нашей работе, не противоречат данным ранее проведенных исследований. У пациентов с ИБС выявлено повышение АТокЛПНП, превосходящее показатель контрольной группы в 3 раза. При этом данный показатель в группе АКШ в 1,5 раза выше, чем в группе СКА, что может быть связано с различной степенью тяжести течения атеросклероза в исследуемых группах.

Вполне закономерным результатом нашей работы является обнаружение высоких значений ведущего маркера дисфункции эндотелия - ЭТ-1, у пациентов с ИБС. Этот вывод подтверждается данными, полученными другими авторами, и связан с прогрессирующим хроническим аутоиммунным воспалением, провоспалительной направленностью Т-клеточного ответа, присутствием проатерогенных АТокЛПНП, как маркера активации гуморального ответа на аутоантигены [1, 16, 31, 43].

В нашей работе также исследована функциональная активность системы гемостаза, которая подвержена влиянию врожденного и адаптивного иммунного ответа. Система коагуляции характеризуется последовательной активацией сериновых протеаз, кульминацией которой является генерация тромба с последующим превращением фибриногена в фибрин и образованием сгустка [198]. В нашей работе исследованы такие функциональные показатели системы

гемостаза, как МНО, ТВ, АЧТВ, ПВ, ФГ, АТ 3 и РФМК, из которых у пациентов с ИБС были повышены лишь фибриноген и D-димер, что подчеркивает их особую связь с активацией иммунных процессов [125]. Интересно, что D-димер в несколько раз выше в группе АКШ по сравнению с пациентами из группы СКА. Выявленное повышение фибриногена и D-димера свидетельствует об активации образования фибрина и его распаде, что, возможно, связано с усилением синтеза ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6, которые модулируют систему фибринолиза у пациентов с ИБС, ингибируя образование плазмина, приводя к хроническому ДВС синдрому. Хронический ДВС синдром возможен при многих процессах и маркеры, его характеризующие, не являются специфичными и чувствительными для оценки состояния системы гемостаза у пациентов с ИБС. В литературе также представлены многочисленные данные, свидетельствующие об изменении различных функциональных показателей в системе гемостаза у пациентов с ИБС, но эти сведения носят противоречивый характер. Аналогичные нашим результаты были получены в работе авторов [134], показавших отсутствие информативности в рутинных методах диагностики системы гемостаза у пациентов с ИБС. Известно, что мощным инициатором коагуляционного каскада является тканевой фактор, который в большом количестве экспрессируется на субэндотелиальных клетках и фибробластах адвентиции [268]. В системе гемостаза выделяют сосудисто-тромбоцитарный этап, который является иницирующим у пациентов с атеросклерозом, где пусковым моментом является повреждение эндотелия. Тромбоциты участвуют в активации врожденного иммунного ответа (экспрессируя на своей поверхности PPR) и влияют с помощью фермента сфингозинкиназы на дифференцировку наивных Т-лимфоцитов адаптивного звена в Тх2 и Тх17 лимфоциты, блокируя развитие Трег лимфоцитов [220, 268]. Кроме того, влияние на адаптивный иммунный ответ реализуется с помощью тромбоцитарного фактора 4 (PF4), который вызывает миграцию активированных ЦТЛ в очаг атеросклеротического поражения [203]. Взаимодействие с эндогенными патогенами через TLR4, экспрессируемых на тромбоцитах, способствует Т-В-клеточной кооперации с помощью CD154 (в том числе является

рецептором тромбоцитов), и CD40 на В-клетках, проводящей к активации T_H1 с выработкой провоспалительных цитокинов и повышению антителопродуцирующей способности В-лимфоцитов. Данное взаимодействие также повышает активность тканевого фактора в зоне атеросклеротического поражения [368]. При повреждении эндотелия тканевой фактор связывается с VII фактором коагуляционного звена гемостаза, активируя его, затем инициирует активацию факторов IX и X, что способствует превращению фибриногена в фибрин и под влиянием XIa и XIIIa факторов происходит стабилизация фибринового сгустка. Данный процесс при атеросклерозе, как хроническом персистирующем воспалении, происходит с участием таких цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 ИФН- γ [442]. При этом экспрессия ТФ на эндотелиоцитах подавляется ИЛ-4, ТФР- β , ИЛ-10 [343]. Известно также, что CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ лимфоциты усиливают экспрессию ТФ на моноцитах в основном за счет ИФН- γ . Учитывая взаимосвязь как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа с потенцированием гиперкоагуляции у пациентов с атеросклерозом, нами была проведена оценка гемостаза у пациентов с ИБС с помощью нового, глобального метода оценки системы гемостаза – теста тромбодинамики. Принцип метода заключается в имитации повреждения сосудистой стенки с помощью нанесенного тканевого фактора, ведущего инициатора каскада коагуляции, на вставку-активатор, которая взаимодействует с освобожденной от тромбоцитов плазмой. Данный метод является пространственным, в котором не происходит перемешивание образца плазмы, влияющего на результат рутинных методов диагностики, что с помощью видеорегистратора позволяет отследить фазы образования фибринового сгустка в течение 30 минут [4]. В нашем исследовании зарегистрировано повышение скорости роста сгустка у пациентов с ИБС, измеренного в интервале от 2-6 минут (V_i , начальная скорость), которая отражает инициацию свертывания крови и показывает активность внешнего пути коагуляции. Изменялась и средняя скорость роста сгустка, измеренная в интервале 15-25 минут (V , скорость роста сгустка), отражающая распространение свертывания крови и характеризующая

собственный прокоагулянтный потенциал плазмы. У пациентов группы АКШ этот показатель был значительно выше, чем в группе СКА. Кроме того, нами выявлен больший размер фибринового сгустка (Cs) у пациентов с ИБС в сравнении с контролем, который связан с количеством фибриногена, и свидетельствует об активации плазменного звена гемостаза. Продemonстрированные нами результаты согласуются с данными, полученными в работе других авторов [47, 134], и подтверждают связь с активацией врожденного и адаптивного иммунного ответа, цитокиновым дисбалансом с ориентацией его по провоспалительному пути, наличием повреждения эндотелия. Необходимо отметить, что ФНО- α и ИЛ-1 β , могут влиять на противосвертывающую систему протеина С, блокируя ее, таким образом демонстрируя влияние цитокиновой сети на все фазы гемостаза [442]. Разнонаправленное влияние цитокинов на систему гемостаза определяется прежде всего длительностью воздействия факторов атерогенеза, а именно –нарушенной целостности эндотелия.

Наличие любого хронического заболевания, в том числе ИБС, приводит к дезадаптации и снижению качества жизни в различных его сферах - физической, психологической, социальной и микроокружении [428]. Качество жизни, определяется как динамический показатель, который находится под влиянием многих факторов и изменяется в зависимости от состояния здоровья пациента [54]. Исследование качества жизни необходимо для более полной оценки проводимого лечения, будь то консервативные или хирургические методы воздействия, т.к. по результатам исследования возможно оптимизировать проводимую терапию и оценить достижение запланированного результата в ходе лечения [333]. В нашем исследовании проведена оценка общего качества жизни, которая включала 2 вопроса: «Как Вы оцениваете качество Вашей жизни?» и «Насколько Вы удовлетворены состоянием своего здоровья?». Предлагались варианты ответа от «очень плохо» до «очень хорошо», максимальное число баллов 10, что соответствует наилучшему результату. Кроме общего качества нами жизни оценивались - физическая, психологическая, социальная сфера и микроокружение. Инструментом для оценки являлся общий краткий опросник

ВОЗ - WHOQOL-BREF, показавший свою валидность во многих исследованиях. При этом в группе пациентов с ИБС, общее качество жизни, было значительно ниже, чем в контрольной группе. Возможно, это связано не только с наличием заболевания, но и с изменением собственной самооценки, тревогой за исход болезни, развивающихся в состоянии стресса. При оценке физической сферы также выявлено снижение оценочного балла, которое связано прежде всего с наличием стенокардии, проявляющейся болевым синдромом, снижением жизненной активности вызванной усталостью вследствие сердечной недостаточности, которая сопровождает ИБС [149, 172]. Психологическая сфера, оцениваемая у пациентов с ИБС, также была уязвима и показала низкие баллы, по сравнению с контрольными значениями. Изменение данной сферы возможно обусловлено тревожно-депрессивными расстройствами присутствующими в различной мере у пациентов с коронарным атеросклерозом, ввиду того что приходится изменять свой привычный образ жизни при наличии ИБС. Возможно, изменения в психологической сфере могут быть связаны со снижением когнитивных функций, которые возникают по причине гипоксии, отражающейся не только на функции миокарда, но и головного мозга [26]. Анализ состояния социальной сферы показал снижение балла в группе пациентов с ИБС, что возможно связано с временным пребыванием в стационаре, так как в основном отражает личностные взаимоотношения в семье, а также помощь, которую пациент может оказать своим близким и друзьям, поддержку, которую может получить от друзей и родственников [113]. Наименее изменившейся сферой качества жизни оказалась сфера микроокружения, которая отражает социальную и физическую безопасность и защищенность, стабильность семейных отношений и возможность получения медицинской и социальной помощи. Отсутствие изменений по сравнению с контрольной группой в данной сфере, возможно, связано с проживанием в одном социуме, в одной стране и обусловлено жизненным укладом и государственной политикой по защите гражданина и в меньшей мере зависит от наличия заболевания. Изменения выявленные в уровне качества жизни во всех его сферах у пациентов с ИБС, находят отражение в

результатах многочисленных работ и подчеркивают значимость проведения данного анализа [45, 64, 113, 116, 149, 172]. Достижение максимальных показателей по качеству жизни у пациентов с ИБС напрямую связано с приверженностью к терапии, что обеспечивает успех первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [246]. В нашей работе проведена оценка приверженности к терапии с помощью опросника Мориски-Грина, где выявлено значительное снижение высокоприверженных пациентов, что объясняет снижение оценочного балла во всех сферах качества жизни, с достоверным его влиянием на физическую и психологическую, что согласуется с данными литературы [98].

В настоящее время известно, что проведение оперативного вмешательства с помощью поддержки искусственного кровообращения влечет развитие острого системного воспалительного ответа, эндотоксемии, повышение риска инфекционных осложнений и развитие полиорганной недостаточности [92, 370], что является дополнительным фактором риска развития повторных СС событий в послеоперационном периоде. В связи с перечисленным, в настоящий момент отдают предпочтение выполнению операции коронарного шунтирования на работающем сердце [92]. Однако стоит помнить, что и в данном случае также присутствует фактор, провоцирующий системный воспалительный ответ (хирургическая травма) [90, 92].

Таким образом, представляется актуальной интерпретация результатов, полученных в нашей работе, с акцентом на динамику показателей в раннем и позднем послеоперационном периодах и возможном влиянии их на возникновение отдаленных повторных сердечно-сосудистых событий.

При оценке динамики экспрессии TLR 2,4,9 моноцитами периферической крови у пациентов, перенесших АКШ, выявлено повышение количества TLR2⁺ моноцитов в обеих группах наблюдения на 4-5 сутки, снижение к 10-12 суткам с достижением через месяц 1 исходного уровня и его стабилизацией до 1 года наблюдения. Очевидно, подобные изменения связаны с непосредственным влиянием оперативного вмешательства. Проведение операции сопряжено с

образованием значительного количества клеточного детрита, содержащего в своем составе детерминанты для TLR2. Высокий уровень экспрессии TLR2 моноцитами как до операции, так и после в обеих группах, возможно, обусловлен атеросклеротическим процессом. Нами установлено, что повышение этого показателя в раннем послеоперационном периоде в группе с ПС оказывает значимое воздействие на их формирование (коэффициент ассоциации 0,67, $p < 0,05$) (Рисунок 6.1 А). Противоположная динамика наблюдается в экспрессии рецептора CD 284 на моноцитах, где отчетливо видно снижение количества CD14⁺CD284⁺-клеток на 4-5 сутки в обеих группах с последующим различием в динамике в зависимости от исхода АКШ (Рисунок 6.1 Б). В группе без ПС отмечено постепенное снижение экспрессии TLR4, и через год после оперативного вмешательства этот показатель ниже исходного уровня. В то же время в группе АКШ с ПС регистрируется устойчивое повышение количества моноцитов, экспрессирующих CD284 через 6 и 12 месяцев, что возможно, отражает эффекторное влияние цитокинов и прогрессирование дисфункции эндотелия, и связано с развитием ПС (коэффициент ассоциации 0,82, $p < 0,05$) (Рисунок 6.1 Б). Весьма информативна динамика числа CD14⁺TLR9⁺ моноцитов. В обеих группах этот показатель выше контрольных цифр, однако в группе АКШ без ПС отмечено постепенное снижение экспрессии моноцитами TLR9 с минимумом относительно исходных значений через 6 и 12 месяцев. В то же время в группе АКШ с ПС отмечается его повышение на 4-5 сутки, снижение через месяц после операции, и стойкий возврат значений CD14⁺CD289⁺ выше исходных данных через 6 и 12 месяцев после операции. Можно предположить, что данная динамика сопряжена с повышением тромбогенного потенциала плазмы крови и прогрессированием атеросклероза (Рисунок 6.1 В). При проведении анализа сопряжения динамики данного показателя в раннем и позднем послеоперационном периодах выявлена его связь с ПС, коэффициенты ассоциации 0,63, $p < 0,05$ и 0,78, $p < 0,05$ соответственно.

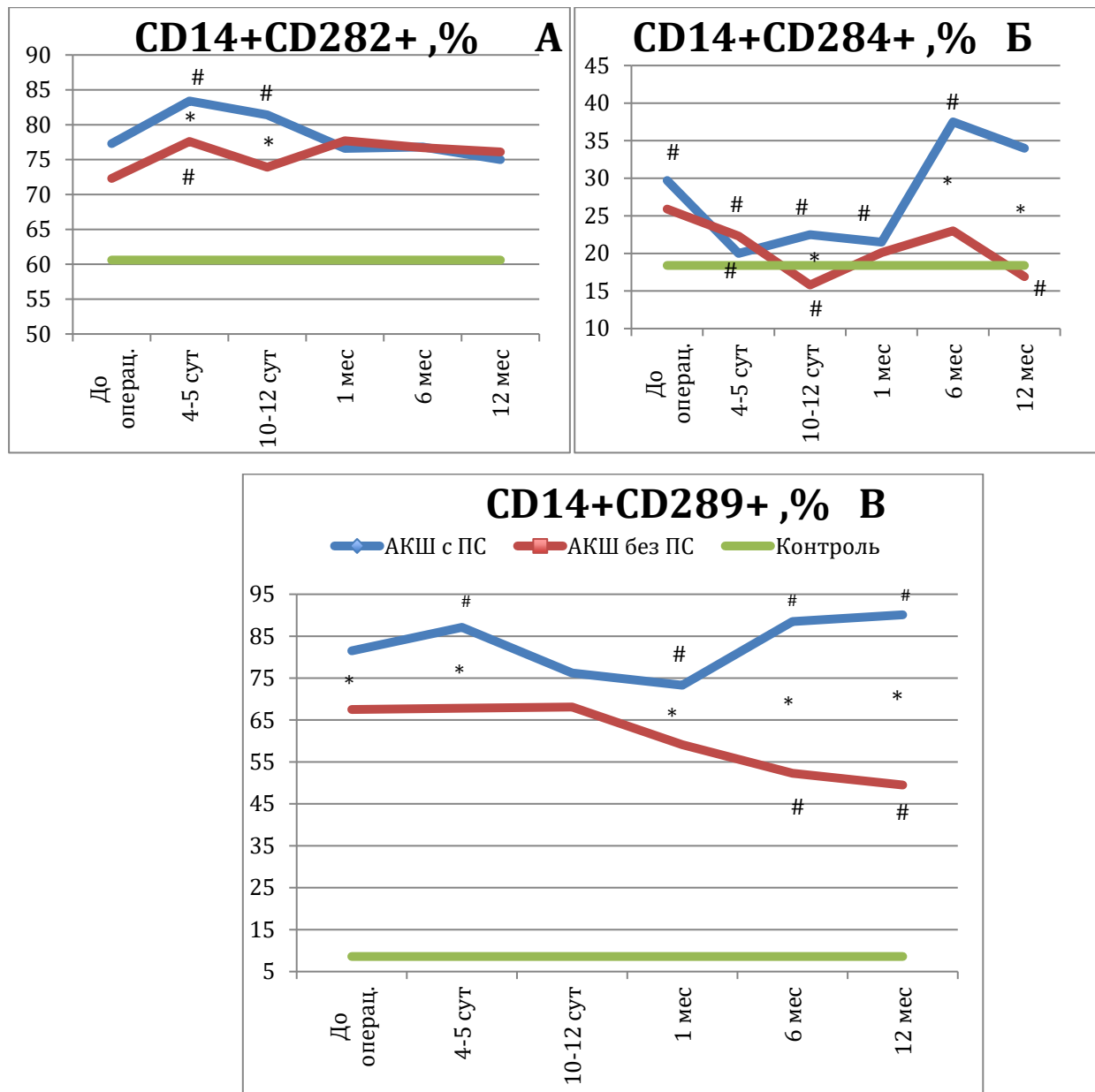


Рисунок 6.1 - Динамика содержания моноцитов, экспрессирующих Toll- подобные рецепторы, у пациентов перенесших АКШ.

Примечание: (рисунок 6.1-6.14): АКШ с ПС - АКШ с повторными событиями; АКШ без ПС - АКШ без повторных событий. До операц. - показатель до операции. Статистически значимое различие принималось при уровне доверительной вероятности $p < 0,05$. * различия статистически значимы при сравнении показателей между группами. # различия статистически значимы при сравнении показателей внутри групп.

Стоит также отметить, что количество $CD14^+HLADR^+$ моноцитов, связанных с выполнением функции специфического распознавания антигена, снижается в обеих группах через 10-12 дней после операции, что, возможно, отражает иммуносупрессивное воздействие анестетиков и кровопотери [94]. Обращает внимание нарастающая динамика увеличения количества моноцитов, экспрессирующих HLA DR в группе АКШ без ПС через 6 и 12 мес, что может

свидетельствовать об усилении антигенпрезентирующей активности моноцитов и некотором нивелировании иммуносупрессии. Стабильно низкий уровень экспрессии моноцитами HLA DR в группе пациентов АКШ с ПС, возможно, связан с присутствующей гипоксией и кардиopleгией, которые на фоне персистирующего аутовоспаления усугубляют специфическую антигенпрезентирующую способность моноцитов (Рисунок 6.2) [19, 300, 385].

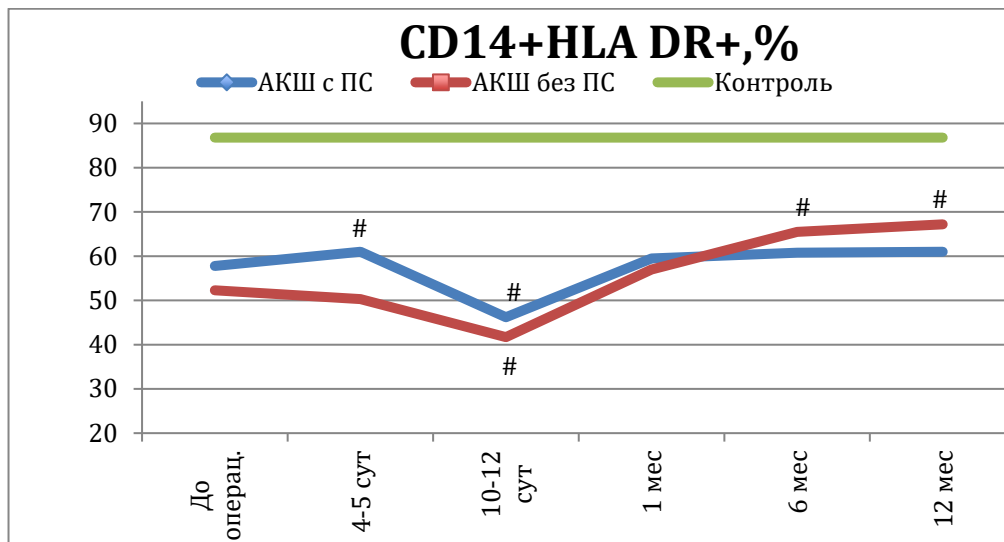


Рисунок 6.2 - Динамика содержания моноцитов экспрессирующих HLA DR у пациентов перенесших АКШ

Анализ свойств CD3⁺ лимфоцитов показал, что в обеих группах через год наблюдения регистрируется повышение, относительно дооперационных значений, количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих ранние (CD25⁺) и поздние (HLA DR) маркеры активации, с преобладанием в группе АКШ с ПС (Рисунок 6.3 А, Б). Эти изменения, возможно, обусловлены влиянием как атерогенеза, так и непосредственно проведением АКШ, после которого развивается системный воспалительный ответ [323].

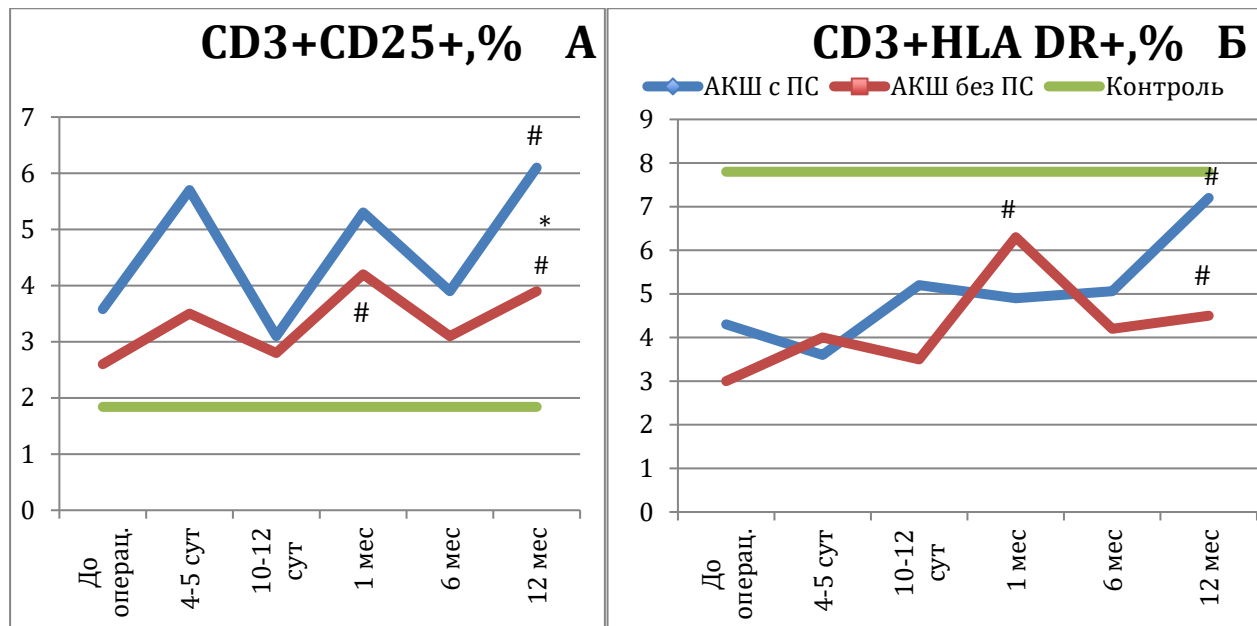


Рисунок 6.3 - Динамика содержания лимфоцитов экспрессирующих маркеры ранней и поздней активационной способности у пациентов перенесших АКШ

Изменения экспрессии активационных маркеров в разных группах может быть связано с дисфункцией Трег. лимфоцитов. Количество этих клеток, волнообразно меняясь в обеих группах в течение раннего послеоперационного периода, в группе АКШ с ПС приобретает стойкую динамику снижения, достигая минимума к 12 месяцам, ассоциировано с развитием ПС (коэффициент ассоциации 0,73, $p < 0,05$). В группе АКШ без ПС, наоборот, повышается, начиная с 6 – го месяца наблюдения (Рисунок 6.4). Повышение $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ -клеток в этом случае, возможно, служит отражением снижения провоспалительной направленности иммунного ответа.

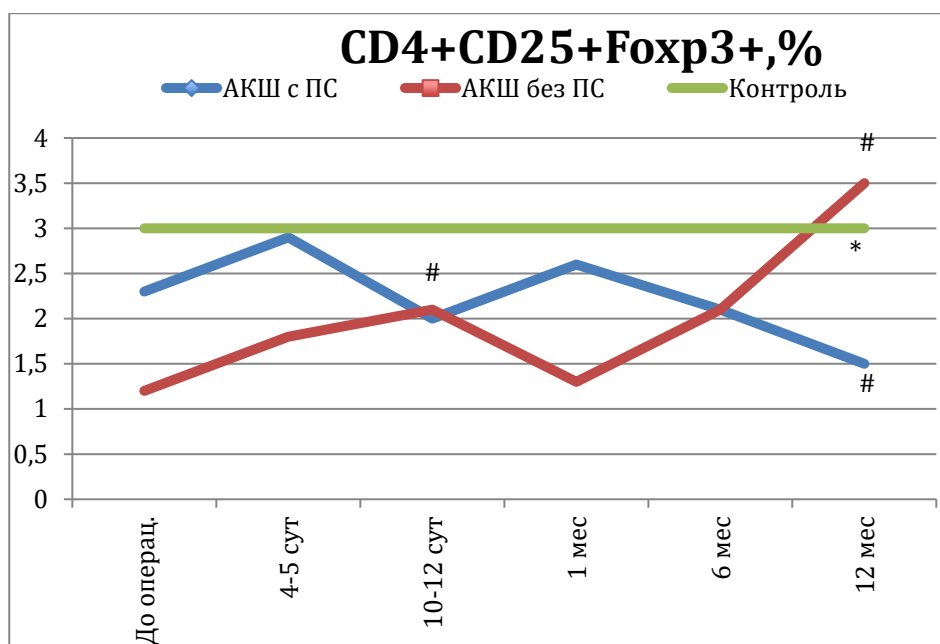


Рисунок 6.4 - Динамика содержания Т регуляторных лимфоцитов у пациентов перенесших АКШ

Известно, что $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ лимфоциты контролируют процессы пролиферации/апоптоза, а снижение количества Трег. сопряжено с дисрегуляцией данного соотношения. Подобное утверждение демонстрируется снижением относительно контрольных значений как числа $CD3^+CD95^+$ -клеток, так и Т-лимфоцитов, вошедших в процесс программированной гибели, что наблюдается в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения. При этом у пациентов в группе АКШ с ПС отмечено дальнейшее ослабление процессов апоптоза в сравнении с группой АКШ без ПС, что особенно ярко проявляется на 4-5 сутки и 12 месяцев (Рисунок 6.5 А, Б). Подобные различия, возможно, отражают более благоприятное восстановление пролиферативных свойств Т-клеток при отсутствии осложнений после АКШ. При этом наличие ПС сопряжено с отрицательной динамикой $CD3^+CD95^+$ и $CD3^+Ap^+$ лимфоцитов в ранние (коэффициент ассоциации 0,59, $p<0,05$ и 0,56, $p<0,05$) и поздние (коэффициент ассоциации 0,71, $p<0,05$ и 0,67, $p<0,05$) сроки после АКШ.

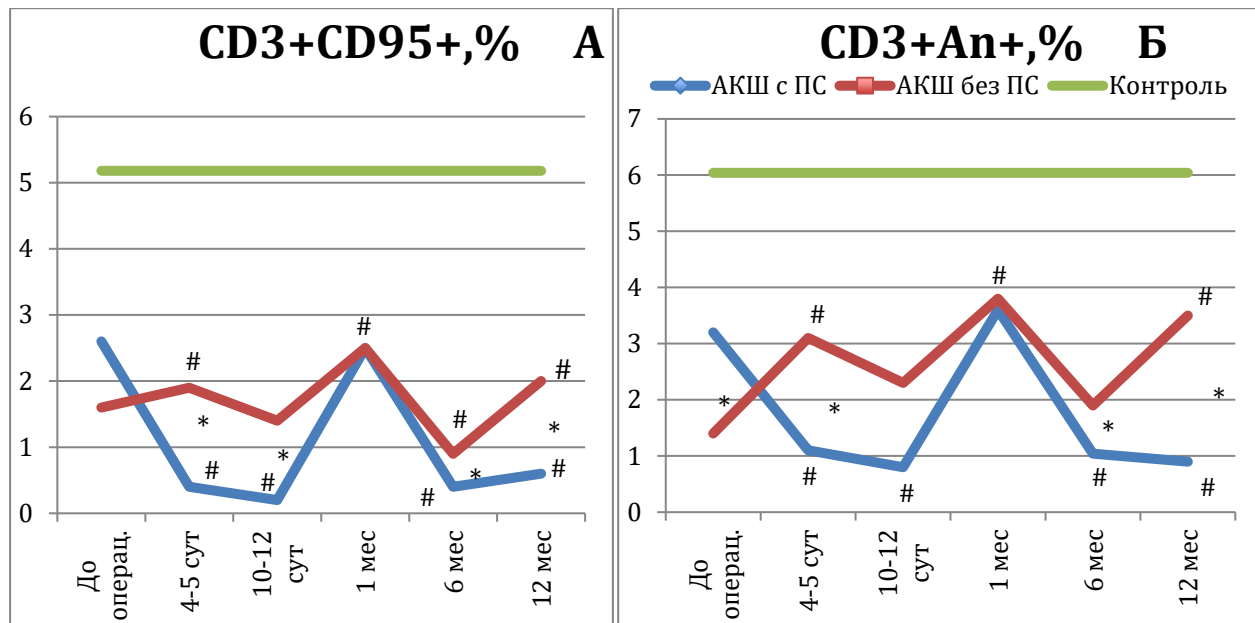


Рисунок 6.5 - Динамика содержания лимфоцитов экспрессирующих маркер готовности к апоптозу и клеток вошедших в апоптоз у пациентов перенесших АКШ

Изменения в соотношении количества циркулирующих в периферическом кровотоке наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти, с преобладанием последних, характеризуется как фенотип «зрелой иммунной системы» [382], что связано прежде всего с дисрегуляцией Т-клеточного ответа адаптивной иммунной системы и ассоциировано с избыточной антигенной стимуляцией. В группе АКШ с ПС отмечается усугубление этой диспропорции, возможно, связанное с послеоперационным стрессом [374] и носит декомпенсаторный характер в поздние сроки наблюдения. При этом в группе АКШ без ПС на 10-12 сутки наблюдается повышение наивных Т-лимфоцитов и незначительное снижение Т-клеток памяти, что можно обосновать воспалительным ответом на оперативное вмешательство, т.к. количество $CD3^+CD45RA^+$ возвращается к исходным значениям через месяц наблюдения. Однако, начиная с 6-ти месяцев с максимумом к 12 месяцам рост числа наивных Т-лимфоцитов и $CD3^+CD45RO^+$, предположительно, связан с плейотропным эффектом консервативной терапии и нивелированием ишемических проявлений ИБС в результате АКШ (Рисунок 6.6 А, Б) [314].

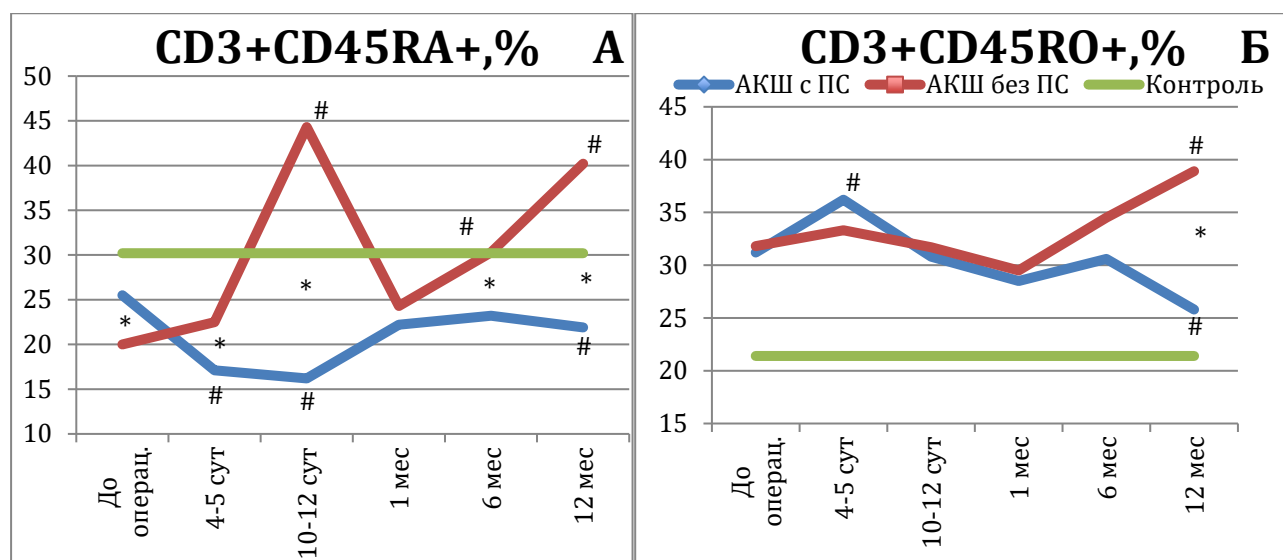


Рисунок 6.6 - Динамика содержания наивных Т-лимфоцитов и клеток памяти у пациентов перенесших АКШ.

Изменение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD154 в течение раннего послеоперационного периода носит однонаправленный характер в обеих группах, с пиком повышения на 4-5 сутки, что возможно обусловлено активацией ЦТЛ и непосредственно связано с проведением АКШ, имеет протективный характер и возвращается к исходным данным через месяц наблюдения. Однако, начиная с 6-го месяца с достижением максимальных отличий через год, профиль содержания CD4⁺CD154⁺ между группами существенно меняется с повышением экспрессии CD154 у пациентов с АКШ и ПС, что, возможно, вносит вклад в развитие повторных сердечно-сосудистых событий. Фактором в пользу правомочности предположения служит и то обстоятельство, что в группе АКШ с ПС наряду с повышением количества CD4⁺CD154⁺ (CD40L⁺)- лимфоцитов увеличивается не только содержание В-лимфоцитов, но и количество В-клеток, экспрессирующих CD40. Эти изменения, возможно, обусловлены сохраняющимся повышенным аутоиммунным ответом на окисленные ЛПНП и подтверждаются регистрацией высокого уровня Ig G к окисленным ЛПНП. Не исключено, что активация системы CD154⁺-CD40⁺ вносит существенный вклад в поддержание высокого тромбогенного потенциала плазмы крови и усугубление эндотелиальной дисфункции у пациентов группы АКШ с ПС (Рисунок 6.7 А, Б;

Рисунок 6.8) [285]. Данное предположение подтверждается наличием тесного сопряжения динамики экспрессии лимфоцитами CD154 и CD40 молекул в раннем (коэффициент ассоциации 0,54, $p < 0,05$ и 0,51, $p < 0,05$) и позднем (коэффициент ассоциации 0,63, $p < 0,05$ и 0,60, $p < 0,05$) периодах после АКШ с развитием ПС .

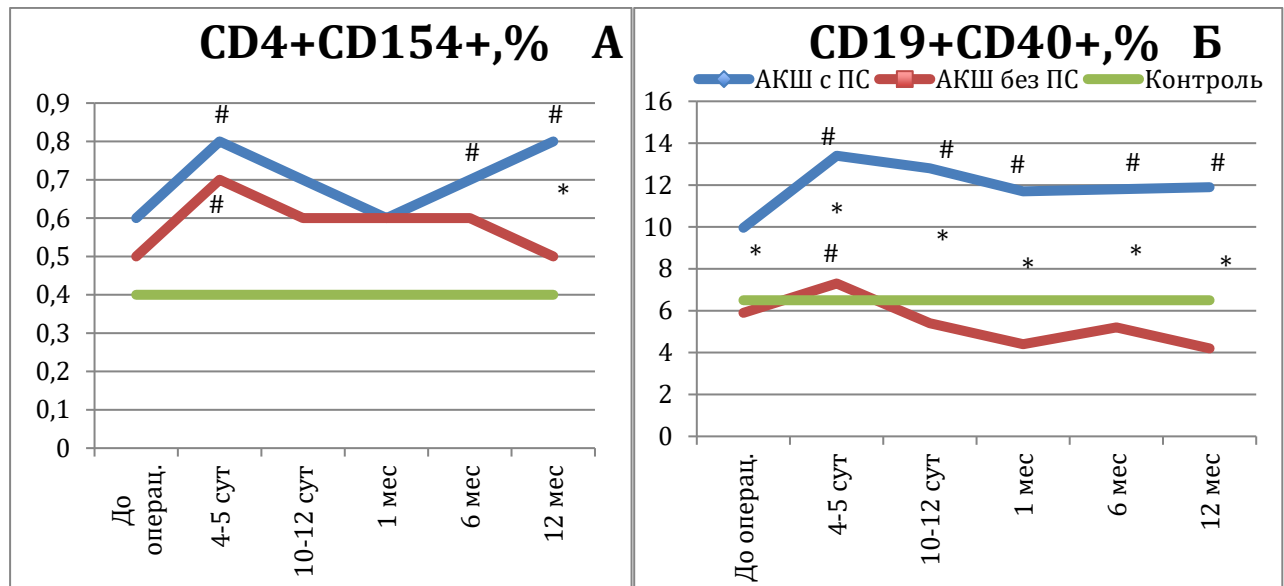


Рисунок 6.7 - Динамика содержания Т- и В-лимфоцитов экспрессирующих маркеры межклеточной кооперации у пациентов, перенесших АКШ.

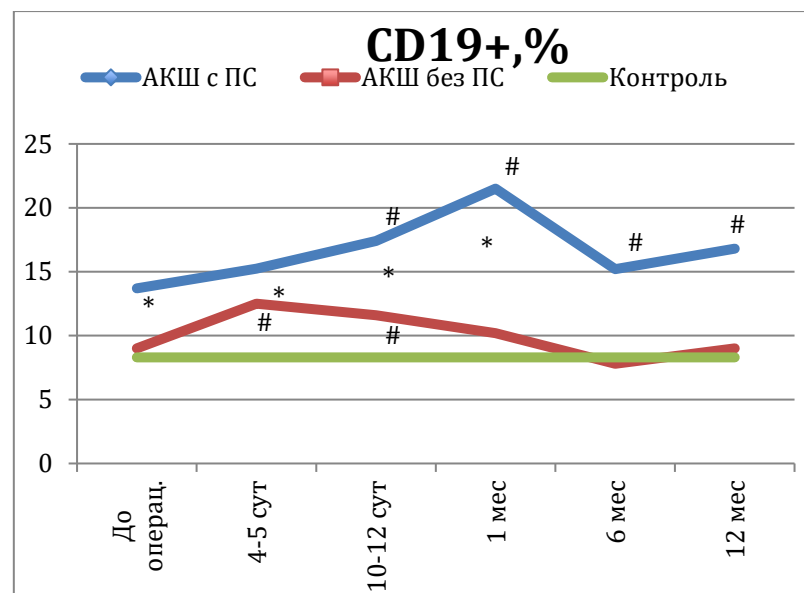


Рисунок 6.8 - Динамика содержания В-лимфоцитов у пациентов, перенесших АКШ

Различия в свойствах Т-лимфоцитов в группах в зависимости от исхода АКШ проявились и при анализе цитолитического потенциала CD3⁺CD8⁺ Т-

эффекторов. При отсутствующем изменении в пуле данных клеток через 6 и 12 месяцев, в группе АКШ с ПС отмечается существенный рост через 12 месяцев наблюдения, что, возможно, ассоциировано с развитием повторных СС событий, вовлечением в этот процесс цитолитически активных Т-лимфоцитов (Рисунок 6.9).

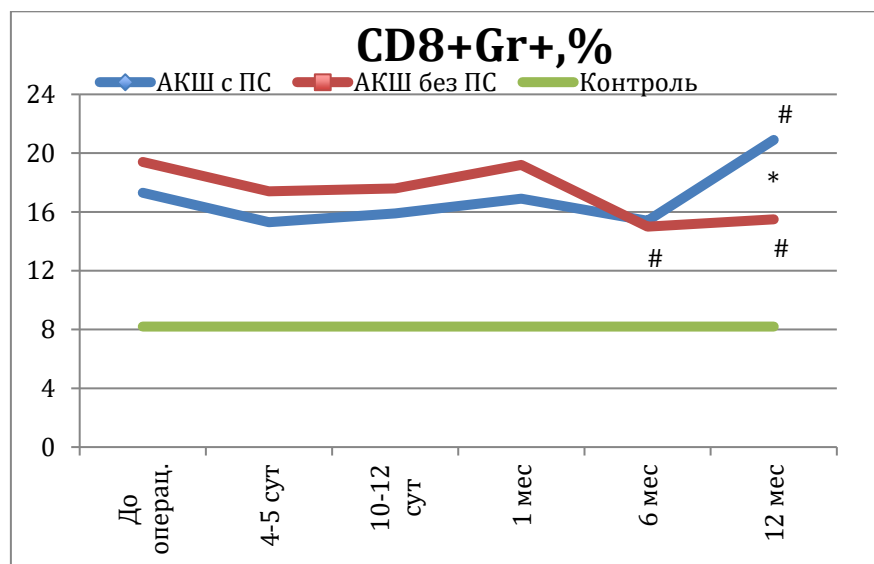


Рисунок 6.9 - Динамика содержания CD8⁺Gr⁺ у пациентов, перенесших АКШ

Изменение цитолитической активности натуральных киллеров носило синхронный характер с количественным содержанием CD16⁺-лимфоцитов. В группе АКШ без ПС, в отличие от пациентов с последующим формированием осложнений, на раннем этапе наблюдения отмечалось снижение лишь количества натуральных киллеров, без изменения их функциональной активности с возвратом к исходным значениям к 6 и 12 месяцам. Такая динамика связана с индуцированным стрессорным воздействием на иммунную систему [340]. В то же время в группе АКШ с ПС в позднем послеоперационном периоде наблюдается повышение функциональной активности CD16⁺ лимфоцитов, что, возможно, обусловлено повышением активности клеток врожденного иммунного ответа при прогрессировании атеросклероза (Рисунок 6.10 А, Б) [105, 129] и ассоциировано с развитием повторных событий. Для динамики CD16⁺-лимфоцитов в позднем периоде после АКШ коэффициент ассоциации составил 0,57, $p < 0,05$, а для CD16⁺Gr⁺ - 0,54, $p < 0,05$.

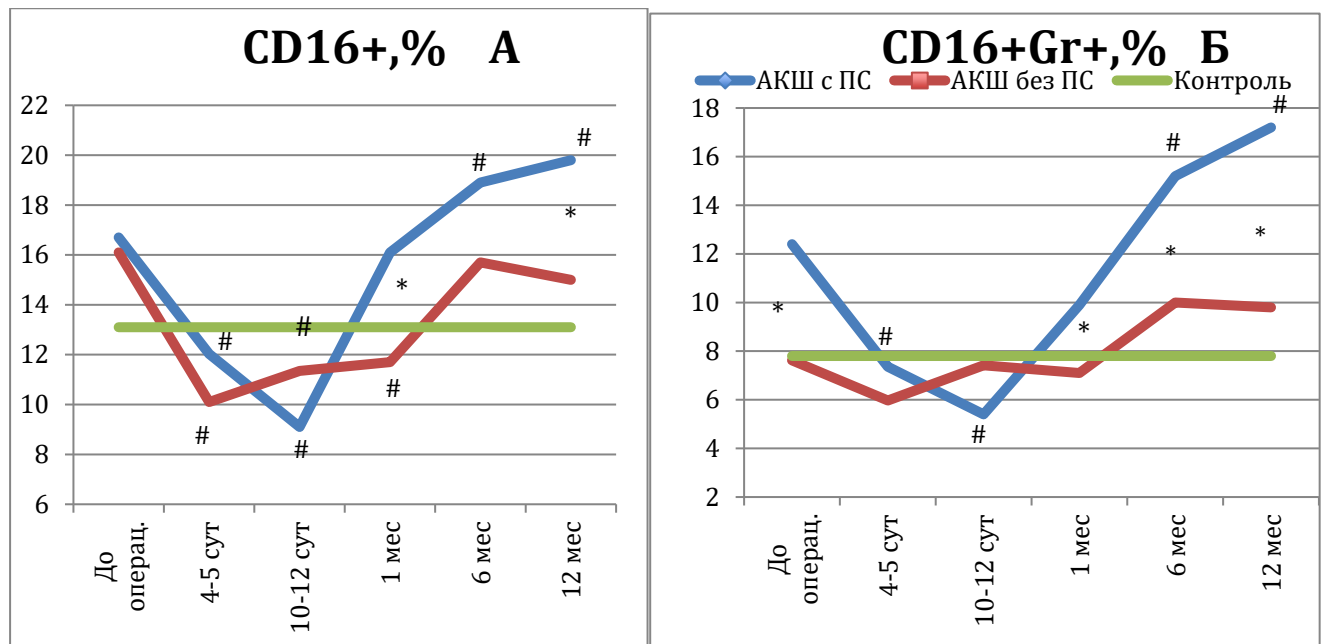


Рисунок 6.10 - Динамика содержания CD16⁺-лимфоцитов и их цитолитической активности у пациентов, перенесших АКШ

Обращает внимание различие в динамике микробицидной активности нейтрофилов. В группе пациентов АКШ с ПС регистрируется устойчивое повышение уровня α -дефензина на всех этапах послеоперационного периода, что бесспорно свидетельствует о ведущей роли данного маркера в развитии повторных СС, обусловленных эффектами усиления провоспалительного ответа, индукцией оксидативного стресса в макрофагах с высвобождением активных форм кислорода, усугублением эндотелиальной дисфункции и повышением экспрессии различных адгезивных молекул, а так же развитием тромботических событий ввиду повышения экспрессии и активации тканевого фактора на эндотелиоцитах, усиления адгезии и агрегации тромбоцитов [140, 270, 369], что подтверждается наличием тесного сопряжения динамики α -дефензина на раннем (коэффициент ассоциации 0,47, $p < 0,05$) и позднем (коэффициент ассоциации 0,51, $p < 0,05$) этапе после АКШ, с развитием ПС. Повышение на 4-5 и 10-12 сутки α -дефензина у пациентов с АКШ без ПС может свидетельствовать об активации нейтрофильного звена врожденного иммунного ответа, которое осуществляется под влиянием каллекреин-кининовой системы и комплемента [370] и является

компенсаторной реакций в ответ на повреждение тканей и образование эндотоксинов (Рисунок 6.11) [314, 353].

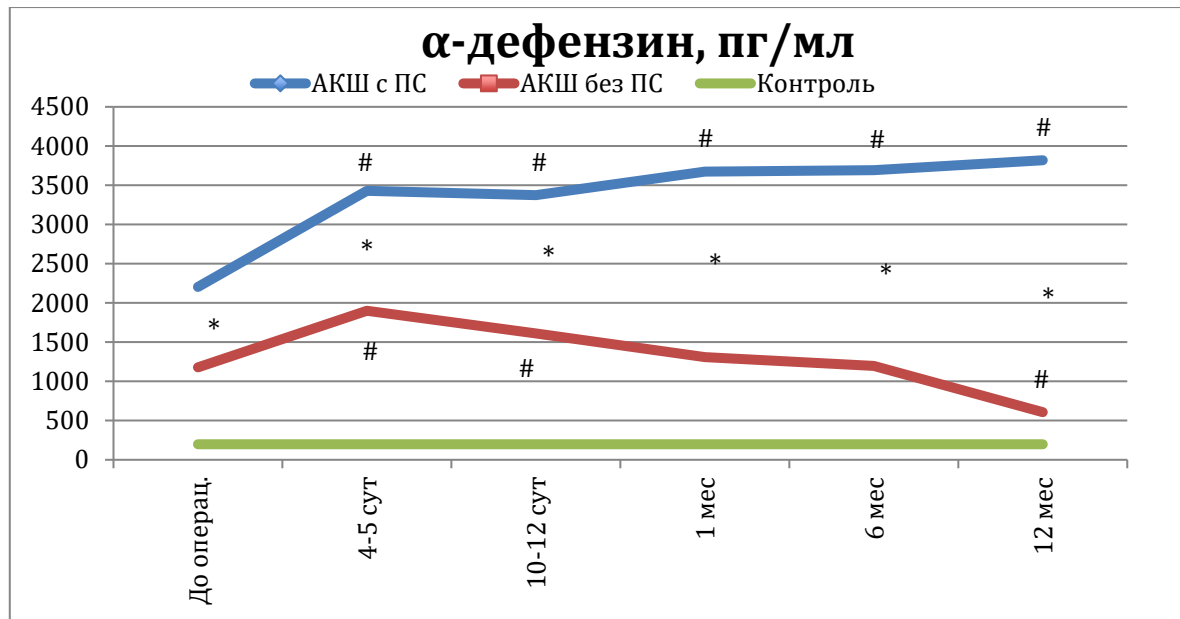


Рисунок 6.11 - Динамика содержания α-дефензина в плазме крови у пациентов перенесших АКШ

При проведении оперативного вмешательства, особенно у пациентов с атеросклерозом, когда уже имеется провоспалительная направленность иммунного ответа, особый интерес представляет динамика противо- и провоспалительных цитокинов и их различия в зависимости от развития либо отсутствия ПС. У пациентов в группе АКШ с ПС наблюдается реакция снижения ИЛ-4 через месяц наблюдения, что, вероятно, усугубляет провоспалительную направленность иммунных реакций, о чем также свидетельствует повышение коэффициентов соотношения ИФН-γ/ИЛ-4 и ИЛ-17/ИЛ-4, и выражает активацию Тх1 и Тх17 ответов. В группе же АКШ без ПС отмечается повышение содержания ИЛ-4 на 10-12 сутки, что связано с оперативным вмешательством, при котором в норме прежде всего активируются Тх2 лимфоциты, продуцирующие противовоспалительные цитокины [110] (Рисунок 6.12). О преобладании противовоспалительного ответа у данной группы пациентов свидетельствует снижение коэффициентов соотношения ИЛ-4 к ИФН-γ и ИЛ-17, что демонстрирует позитивную иммунорегуляторную роль ИЛ-4. Изменение концентрации данного цитокина через 6 мес. после вмешательства подтверждает

адекватность ответа Тх2 лимфоцитов, подавляющих избыточный синтез провоспалительных медиаторов.

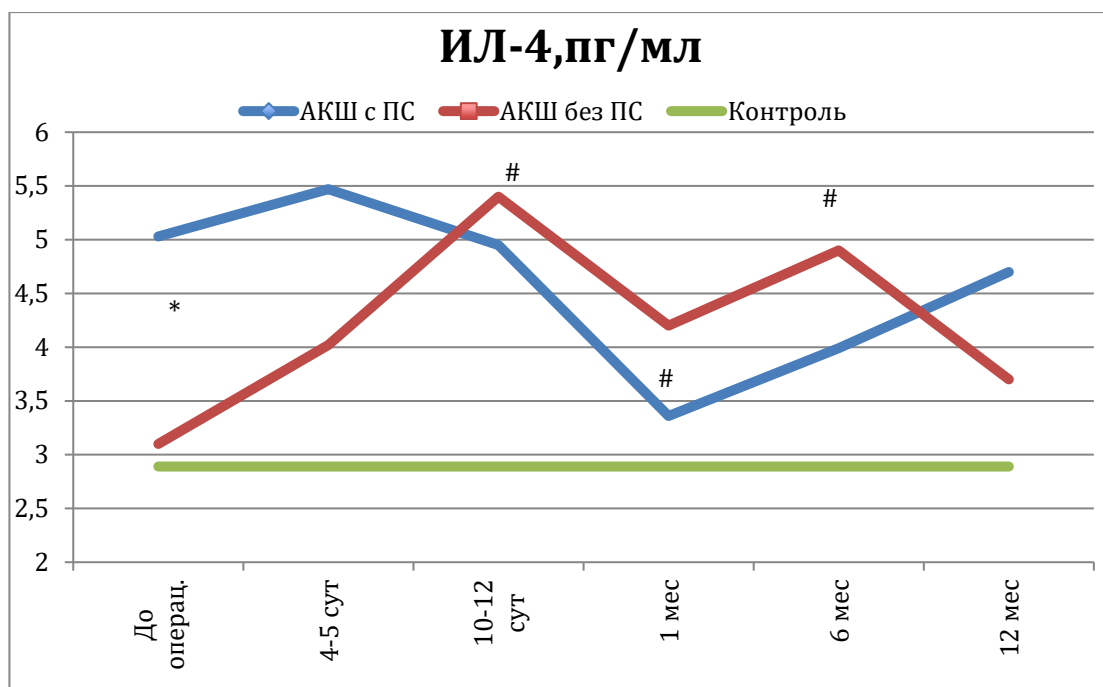


Рисунок 6.12 - Динамика содержания ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов, перенесших АКШ

Содержание провоспалительных цитокинов иммунорегуляторной и провоспалительной направленности отличалось от динамики уровней классических провоспалительных цитокинов [12]. В группе пациентов АКШ с ПС отмечается постепенный рост содержания ИЛ-17, и к 6-ти месяцам наблюдается его пиковая концентрация, со снижением к исходным значениям через год после вмешательства (Рисунок 6.13 А). Данные изменения в этой группе могут быть связаны с длительно персистирующим аутоиммунным ответом, что ассоциируется с повышенным значением антител к окисленным ЛПНП и низким содержанием $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ лимфоцитов и, возможно, обусловлено развитием повторных СС событий. Уровень ИФН- γ у пациентов с АКШ и ПС также характеризовался стабильно более высоким значением по сравнению с группой без ПС в течение года наблюдения, вне зависимости от сроков послеоперационного периода. На 4-5 сутки у пациентов с ПС, как и в группе АКШ без ПС, скачок содержания ИФН- γ обусловлен активацией Тх1 ответа, проявляющегося при повреждении тканей (Рисунок 6.13 Б) [130]. При этом

прогрессирующее снижение содержания ИЛ-17 и ИФН- γ в группе АКШ без ПС может свидетельствовать об адекватной компенсации аутоиммунного ответа на фоне атеросклероза. В то время как в группе АКШ с ПС продемонстрирована тесная связь с динамикой повышения ИФН- γ в раннем послеоперационном периоде (коэффициент ассоциации 0,44, $p < 0,05$) и ИЛ-17 в отдаленном периоде (коэффициент ассоциации 0,48, $p < 0,05$) после АКШ с развитием повторных СС событий.

Об активации системного воспалительного ответа, который характеризует ранний период любого оперативного вмешательства, в обеих группах АКШ свидетельствует повышенная продукция ФНО- α и ИЛ-6 [12,110]. Длительно существующие высокие уровни данных цитокинов способствуют развитию тромботических осложнений, декомпенсации сердечной недостаточности, снижению сократительной способности миокарда, нарушению ритма и ишемии миокарда, что четко прослеживается в группе пациентов АКШ с ПС в отличие от АКШ без ПС (Рисунок 6.13 В, Г). У кардиохирургических пациентов ФНО- α и ИЛ-6 могут продуцироваться кардиомиоцитами и выступать триггерами формированию патологической замкнутой реакции - изменения в миокарде - повышение ИЛ-6 и ФНО- α - изменения в миокарде, способствуя поддержанию хронического воспалительного ответа с последующими изменениями в системе гемостаза и соответственно развитием повторных СС событий уже в позднем послеоперационном периоде, несмотря на снижение их значений [326, 446]. Данное предположение находит доказательство и в нашем анализе сопряжения динамики ФНО- α (коэффициент ассоциации 0,42, $p < 0,05$) и ИЛ-6 (коэффициент ассоциации 0,40, $p < 0,05$) в раннем послеоперационном периоде с развитием повторных событий в течение года наблюдения, у пациентов после АКШ.

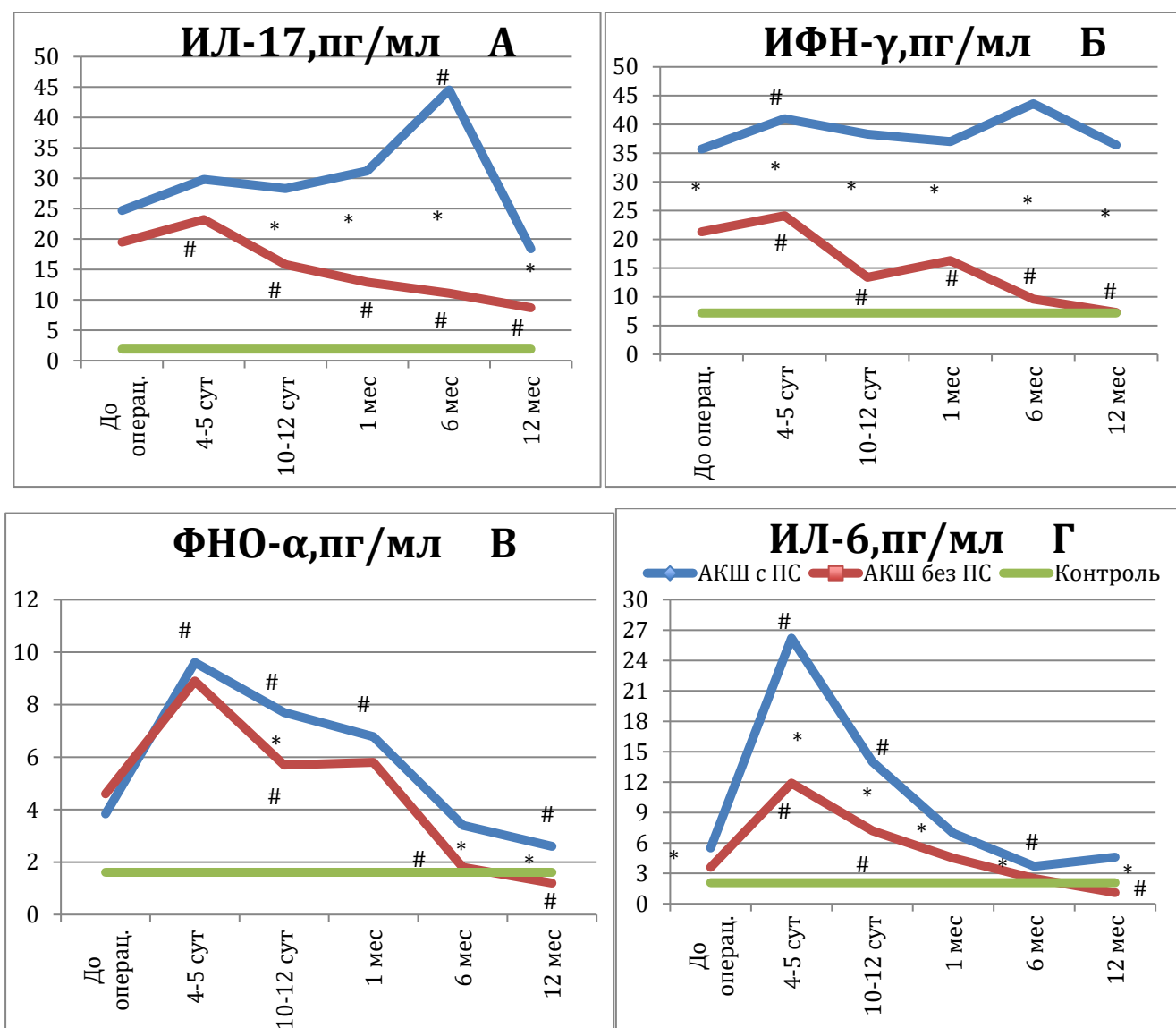


Рисунок 6.13 - Динамика содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов перенесших АКШ

Кроме оценки механизмов влияния иммунной системы в различные сроки после оперативного вмешательства, нами также проведена оценка изменения содержания ЭТ-1 через 1, 6 и 12 месяцев. В ранние сроки, 4-5 и 10-12 сутки содержание данного маркера не оценивалось, так как в работах других авторов было показано его увеличение в несколько десятков раз, что связано прежде всего с непосредственным вмешательством на коронарных артериях, и не является маркером поражения эндотелия, специфичным для атеросклероза [196, 312]. Через 1 месяц после вмешательства в группе АКШ с ПС отмечается снижение содержания ЭТ-1 ниже исходного показателя, однако его значение не достигает

контрольных цифр. Такое колебание может быть обусловлено многими факторами, в том числе и проведением операции без поддержки искусственного кровообращения, что является протективным фактором на иммунный ответ в целом и эндотелий в частности. Между тем, стоит обратить внимание на дальнейший рост концентрации ЭТ-1, регистрируемый через 6 и 12 мес. после АКШ у пациентов с ПС (Рисунок 6.14 А). Эти изменения могут быть связаны с влиянием эффектов врожденного и адаптивного иммунного ответа, усугубляющих течение атеросклероза и приводящих к нарушению реологических свойств крови. У пациентов после АКШ при изучении корреляционной зависимости выявлена прямая достоверная и выраженная связь между изменением ЭТ-1 и содержанием $CD16^+$ ($R=0,659$; $p=0,001$), ЭТ-1 и $CD16^+Gr^+$ ($R=0,614$; $p=0,001$). Следовательно, при повышении ЭТ-1 в крови уровни $CD16^+$ и $CD16^+Gr^+$ также повышались, данный факт свидетельствует о неоспоримом влиянии клеточного звена врожденного иммунного ответа на эндотелиальную дисфункцию.

Аналогичной является динамика продукции антител к окисленным ЛПНП при развитии ПС. Несмотря на достижение целевых значений липидного обмена, повышение аутоантител к ЛПНП в большей мере, возможно, обусловлено активностью межклеточного Т-В взаимодействия, влияющего на повышение продукции Ig G. Снижение ЭТ-1, а также отсутствие динамики в содержании АТокЛПНП, возможно, являются отражением компенсаторных возможностей иммунного ответа после проведения коронарного шунтирования, что предположительно вносит существенный вклад в отсутствие повторных СС событий у пациентов группы АКШ без ПС (Рисунок 6.14 Б) [101]. Однако, при проведении анализа корреляционных связей установлено, что изменение в крови концентрации АТокЛПНП находилось в прямой, тесной и статистически значимой взаимосвязи с изменением содержания $CD19^+$ ($R=0,757$; $p=0,008$), $CD19^+CD40^+$ ($R=0,704$; $p=0,003$) и ИЛ-17 ($R=0,689$; $p=0,001$). Увеличение содержания АТокЛПНП в крови у больных после АКШ сопровождалось

повышением пула $CD19^+$ и $CD19^+CD40^+$ лимфоцитов и концентрации ИЛ-17, что может быть доказанным фактом активации В-клеточного аутоиммунного ответа.

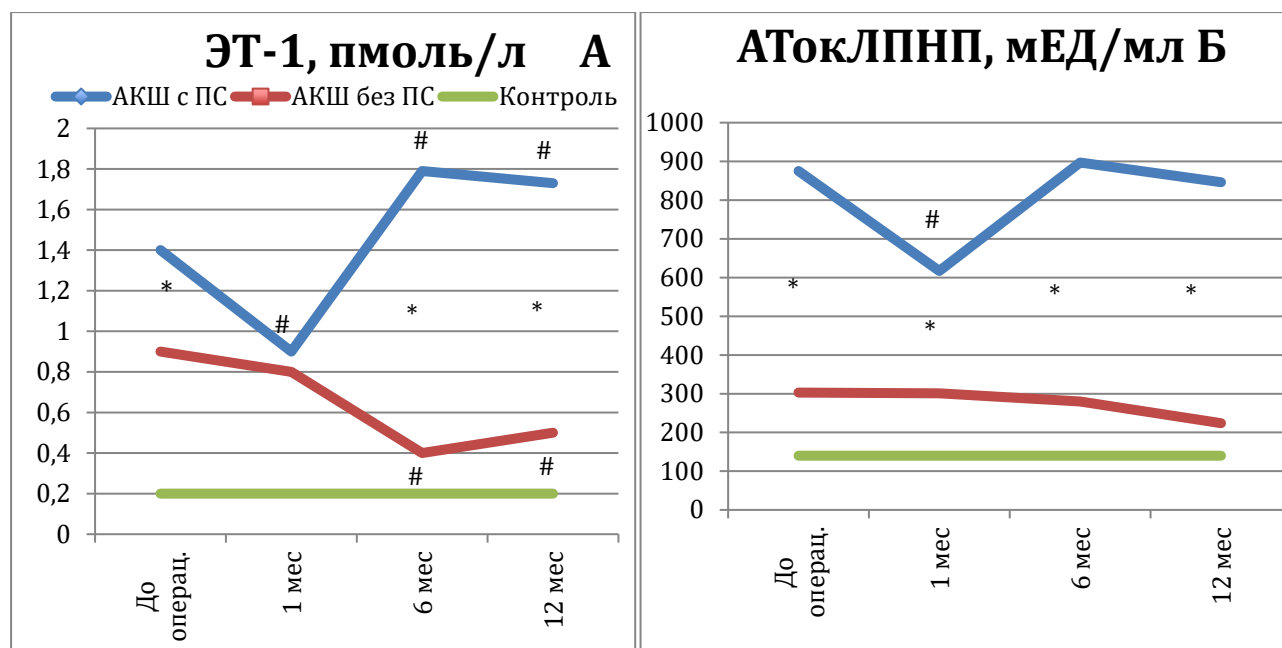


Рисунок 6.14 Динамика содержания маркеров дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза в сыворотке крови у пациентов перенесших АКШ.

Стоит также подчеркнуть, что в группе АКШ с ПС через 6 и 12 месяцев сохраняется повышение свертывающей способности крови за счет повышения средней (V) и начальной (V_i) скоростей образования сгустка, а также увеличение размера сгустка, оцениваемых глобальным методом тромбодинамики, что возможно обусловлено описанными выше изменениями иммунного реагирования, прогрессированием атеросклероза и дисфункцией эндотелия. В свою очередь, проведение корреляционного анализа позволило установить у пациентов с АКШ наличие прямой статистически значимой взаимосвязи между скоростью роста сгустка (V) и ЭТ-1 ($R=0,724$; $p=0,005$), скоростью роста сгустка и АТокЛПП (IgG) ($R=0,683$; $p=0,003$), скоростью роста сгустка и $CD14^+CD289^+$ ($R=0,629$; $p=0,002$) [131]. Следовательно, повышение скорости роста сгустка находилось в тесной взаимосвязи с усугублением дисфункции эндотелия, прогрессированием атеросклероза и повышением экспрессии моноцитами CD289, свидетельствующем о роли врожденного иммунного ответа.

Обе группы пациентов отличает динамика приверженности к терапии и уровень качества жизни, оцениваемые через 1, 6 и 12 месяцев после коронарного шунтирования. В группе пациентов АКШ с ПС отмечается повышение оценочного балла по общему КЖ, но при этом не меняются его отдельные сферы. Возможно, это обусловлено отсутствием изменений в приверженности к терапии, которая остается на неудовлетворительно низком уровне. Через 6 и 12 месяцев приверженность к терапии увеличивается, достигая средней степени, что отражается повышением оценочного балла КЖ. Однако нет закономерности увеличения оценочного балла во всех сферах, а регистрируется лишь через 12 мес в физической сфере и через 6 мес в психологической. Несогласующееся изменение качества жизни с повышением уровня приверженности к терапии объясняется наличием повторных событий, которые существенно снижают переносимость физических нагрузок, но при этом пациенты стараются дисциплинированно принимать рекомендуемые препараты, опасаясь за дальнейшее ухудшение состояния [89]. Кроме того, у пациентов после проведенного коронарного шунтирования, несмотря на достижение оптимальных показателей в приверженности к терапии, не всегда удается профилировать возникновение повторных событий, что может свидетельствовать об изменениях основных звеньев иммунопатогенеза ИБС [79]. При этом в группе пациентов АКШ без ПС отмечается повышение приверженности к терапии спустя месяц после вмешательства и характеризуется отчётливой динамикой повышения качества жизни, как общего ее показателя, так и оценочных баллов в психологической, социальной и сфере микроокружения. Стоит отметить, что у данной группы не изменилась физическая сфера, возможно, в связи с тем, что болевой синдром после стернотомии может сохраняться до 2 месяцев, и способствовать ограничению физической активности. Через 6 и 12 месяцев отмечается устойчивое повышение приверженности к терапии, а повышение качества жизни – через 12 месяцев после вмешательства. Через 6 месяцев несмотря на высокую приверженность к терапии отмечается повышение балла оценивающего общее качество жизни, что возможно связано с окончанием

периода ранней реабилитации, и осознание пациентом проведенного оперативного вмешательства. Кроме того, 6 месяцев является контрольным визитом при проведении оперативного вмешательства и связано с посещением пациентами лечебных учреждений и выполнения различных лабораторных и инструментальных исследований, что так же может влиять на отдельные сферы качества жизни.

Стентирование коронарных артерий, в отличие от оперативного вмешательства при проведении АКШ, является миниинвазивной процедурой. При этом виде вмешательства практически исключены хирургическая травма и выраженный острый системный воспалительный ответ, влияние анестетиков и послеоперационный стресс. Большее значение придается локальному воспалительному ответу, который развивается в ответ на компоненты стента (сплав металла, полимер, антипролиферативный препарат), с учетом технических особенностей проведения имплантации стента. При расширении баллона, в интимальной стенке артерии развиваются последствия баротравмы, которые приводят к неоинтимальной гиперплазии, в результате кровоизлияния в стенку артерии и атеросклеротическую бляшку, повреждения эндотелия и формирования острого воспалительного ответа в месте имплантации стента. Перечисленные факторы на ранних и поздних этапах после реваскуляризации приводят к тромбозу и рестенозу коронарного стента [261]. Известно, что в 62% случаев рестеноз коронарного стента протекает бессимптомно [464], приводя к развитию повторных сердечно-сосудистых событий в разной степени выраженности от стабильной стенокардии до инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти.

В связи с чем изучение вклада звеньев иммунного ответа на разных этапах послеоперационного периода требует детального рассмотрения и выявления наиболее значимых предикторов. В особенности интересно сопоставление результатов исследования между группами пациентов с развитием повторных событий и без таковых.

Известно, что при повреждающем действии на эндотелий полимера коронарного стента, на ранних стадиях после его имплантации при

морфологическом исследовании обнаруживается значительное количество нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, а также Т- и В-лимфоцитов, эозинофилов, тромбоцитов [253, 262]. По результатам нашего исследования, экспрессия моноцитами периферической крови TLR2 оставалась на значительно высоком уровне в течение 1-го месяца после реваскуляризации в обеих группах. Можно предположить, что такая же картина характерна и для моноцитов атеросклеротической бляшки. Одной из функций моноцитов является распознавание антигена, в роли которых выступают эндогенные (окисленные ЛПНП, поврежденные эндотелиальные клетки) и экзогенные (полимер коронарного стента) молекулы, что и приводит к активации экспрессии рецепторов первичного распознавания антигенов [253]. Далее, через 6 и 12 месяцев наблюдается снижение содержания CD14⁺CD282⁺ в группе СКА без ПС, в то время как в группе СКА с ПС содержание CD282⁺-моноцитов остается стабильно высоким в течение года наблюдения, что, возможно, вносит вклад в развитие повторных СС событий (Рисунок 6.15 А). В группе СКА с ПС распознающая активность моноцитов посредством TLR4 преобладает исходно, до оперативного вмешательства, значительно снижаясь к 4-5 и 10-12 суткам, возвращаясь к исходным значениям через 6 месяцев [95]. Временное снижение экспрессии TLR4 можно обосновать влиянием гиполипидемической терапии, которая подавляет, в том числе, и экспрессирующую способность моноцитов [156]. В поздние сроки наблюдения в группе СКА с ПС отмечалось снижение экспрессии моноцитами TLR4, что возможно обусловлено стойким влиянием антипролиферативного препарата, покрывающего стент. Хотя количество CD284⁺ моноцитов больше, чем у пациентов без ПС (Рисунок 6.15 Б). В обеих группах через 6 и 12 месяцев исследования наблюдается значимая динамика моноцитарной экспрессии TLR9 в виде ее снижения, что, возможно, связано с формированием неоинтимальной оболочки, которая способствует снижению антигенной нагрузки, обволакивая стент [181]. Учитывая факт экспрессии тромбоцитами TLR9, не исключено, что антиагрегантная терапия подавляет ее. Однако следует отметить, что у пациентов с ПС степень экспрессии выше в

сравнении с пациентами без осложнений, начиная с дооперационного периода и в течение всех сроков наблюдения (Рисунок 6.15 В).

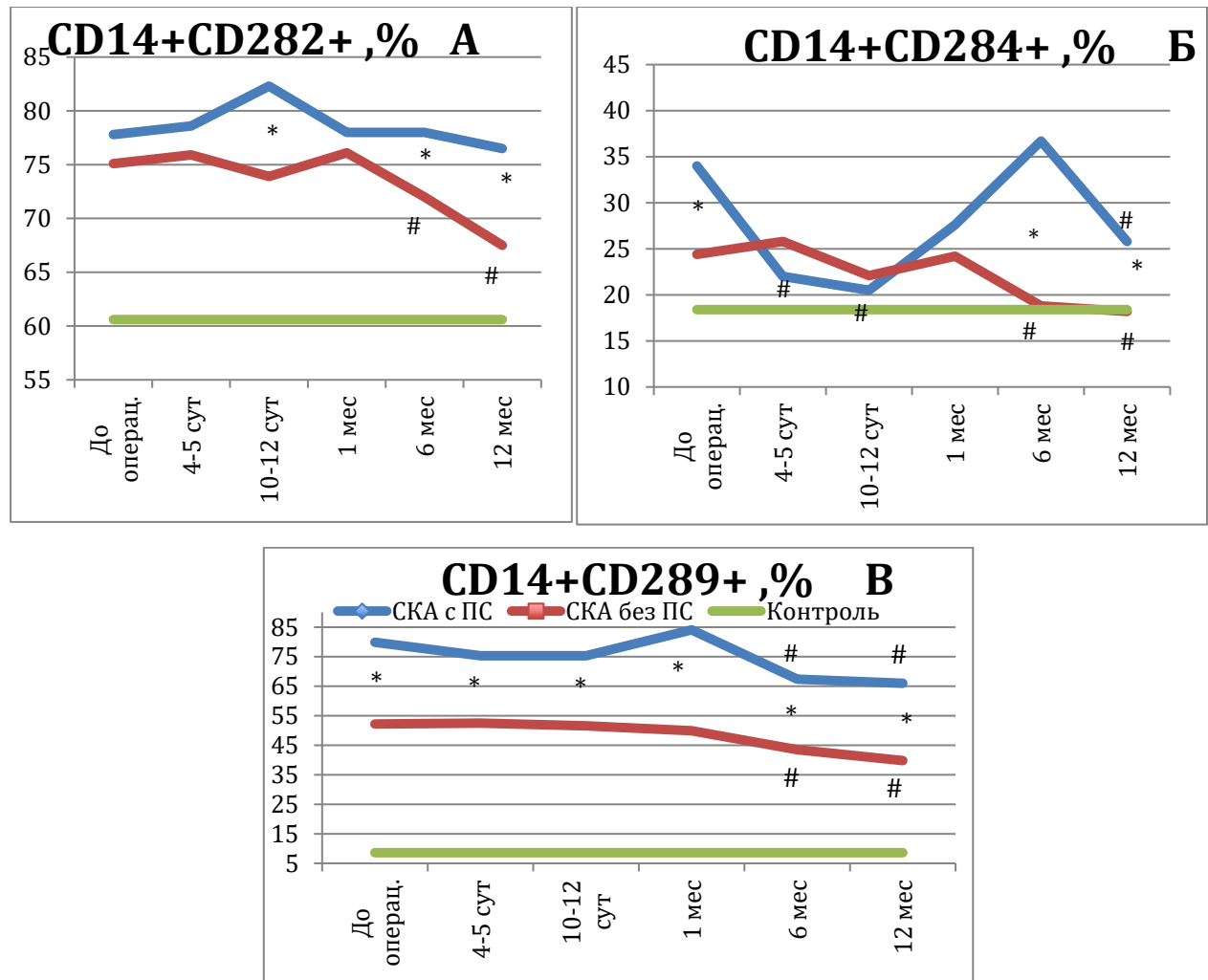


Рисунок 6.15 - Динамика содержания моноцитов экспрессирующих Toll-подобные рецепторы у пациентов после СКА.

Примечание: (рисунки 6.15-6.28): СКА с ПС - СКА с повторными событиями; СКА без ПС - СКА без повторных событий. До операц. - показатель до операции. Статистически значимое различие принималось при уровне доверительной вероятности $p < 0,05$. * различия статистически значимы при сравнении показателей между группами. # различия статистически значимы при сравнении показателей внутри групп.

Динамика количества моноцитов, несущих на своей поверхности HLA DR в обеих группах в течение 1 месяца после вмешательства снижалась, возвращаясь, тем не менее, к исходному уровню через месяц, что ассоциировано с реализацией их антигенпрезентирующей функции. Аналогичный результат, вне зависимости наличия ПС, по предположению некоторых авторов, связан с эффектом

постоперационной иммуносупрессии [199]. Повышение содержания моноцитов, экспрессирующих HLA DR, через 6 и 12 месяцев после СКА может быть связано с наличием чужеродного агента, в роли которого выступает полимер коронарного стента, что не противоречит результатам Kudat, Н. и соавт., показавшим повышение экспрессии данного маркера у пациентов после СКА через 6 месяцев и сопоставившим этот факт с воспалительным ответом в месте имплантации стента (Рисунок 6.16) [272].

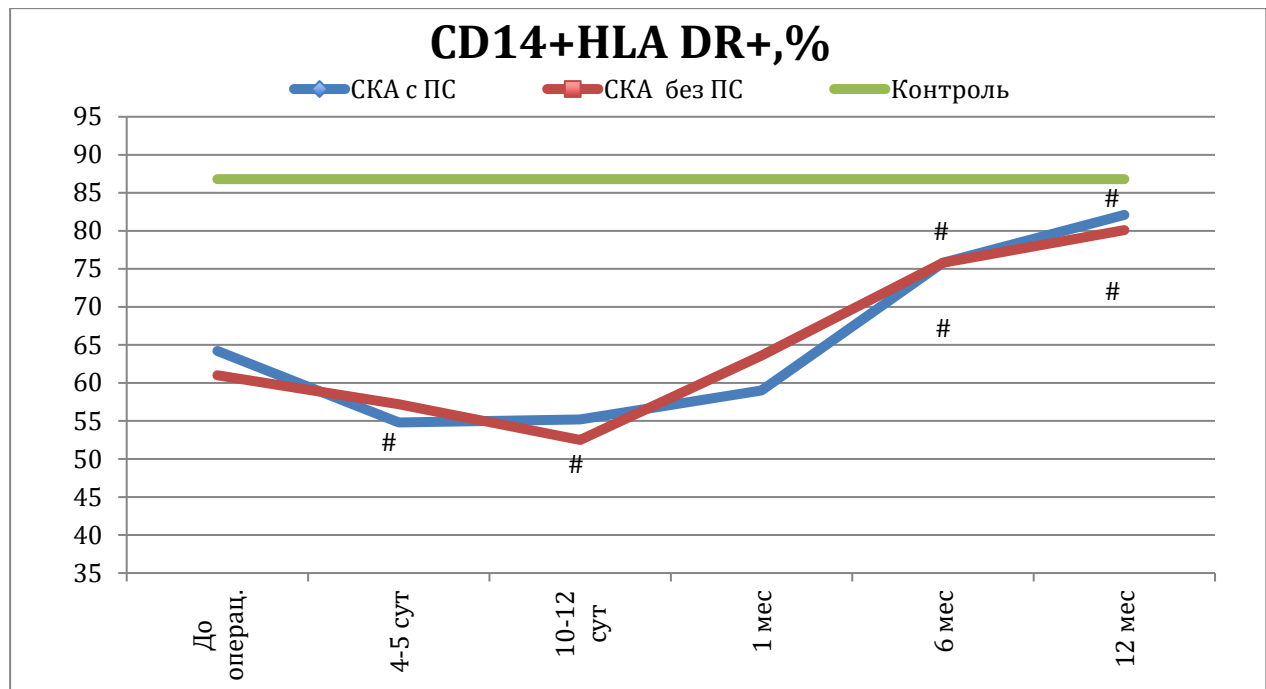


Рисунок 6.16 - Динамика содержания моноцитов экспрессирующих HLA DR у пациентов перенесших СКА.

Экспрессия маркеров ранней и поздней активации $CD3^+$ -лимфоцитами обеспечивает дальнейшие эффекты пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов. У пациентов обеих групп после СКА содержание $CD3^+$ -лимфоцитов, экспрессирующих CD25, в течении месяца наблюдения существенно не меняется. Примечательным является факт повышения числа активированных Т-лимфоцитов через 6 и 12 месяцев в группе СКА без ПС и лишь через 12 мес. у пациентов после СКА с ПС, хотя и в этом случае экспрессия CD25 меньше. Таким образом, способность к восприятию стимулирующих эффектов ИЛ-2 в группе с осложнениями в позднем послеоперационном периоде ниже (Рисунок 6.17 А).

Аналогичной динамикой характеризуется содержание CD3⁺ лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности HLA DR, а именно: наблюдается сохранение исходного уровня данного пула клеток в течение первого месяца после СКА, и существенное повышение их через 6 и 12 месяцев вне зависимости от группы (Рисунок 6.17 Б). Изменения, возможно, связаны с увеличением количества зрелых Т-лимфоцитов в условиях экзогенной агрессии [111] вследствие имплантации стента и снижения иммуносупрессивного эффекта антипролиферативного препарата, начиная с 6-ти месяцев. Вероятно, у пациентов, перенесших СКА, в экспрессии раннего и позднего активационных маркеров на CD3⁺ лимфоцитах большее значение имеет экзогенный патоген, чем окисленные ЛПНП.

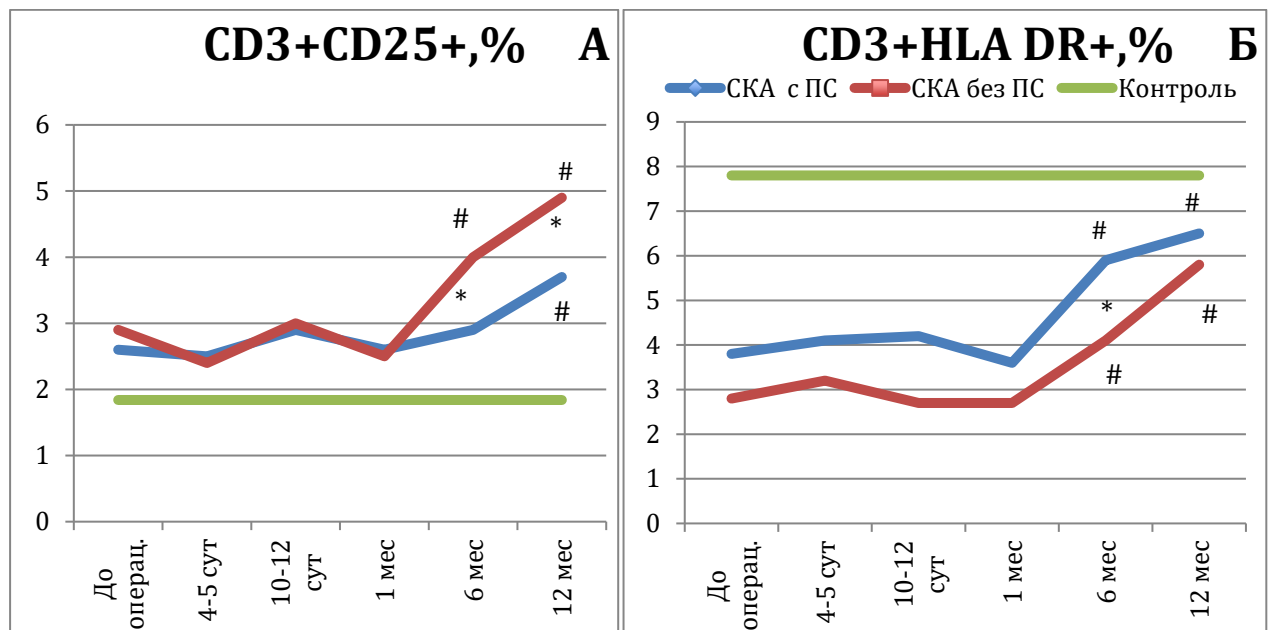


Рисунок 6.17 - Динамика содержания лимфоцитов экспрессирующих маркеры ранней и поздней активационной способности у пациентов перенесших СКА.

Логичной представляется и динамика Трег лимфоцитов у пациентов, перенесших СКА, следует отметить отсутствие различий данного маркера между группами. В обеих группах в течение месяца наблюдения регистрируются некоторые колебания содержания CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ лимфоцитов, не достигающие статистической значимости. Однако через 6 и 12 месяцев регистрируется повышение пула Трег лимфоцитов в обеих группах, что может

быть компенсаторной реакцией на повышение количества активированных Т-лимфоцитов (Рисунок 6.18). В работах некоторых авторов также было показано снижение Трег лимфоцитов в первые 7 дней после стентирования, причем вне зависимости от имплантированного стента [393]. В работе Wang S. et al. отмечено, что через 3 месяца после стентирования повышается содержание Трег лимфоцитов, предположительно связанное со снижением уровня ИЛ-17, трансдифференцировкой Тх17 в Трег клетки и снижением уровня провоспалительных цитокинов прежде всего ИФН- γ и ФНО- α [451].

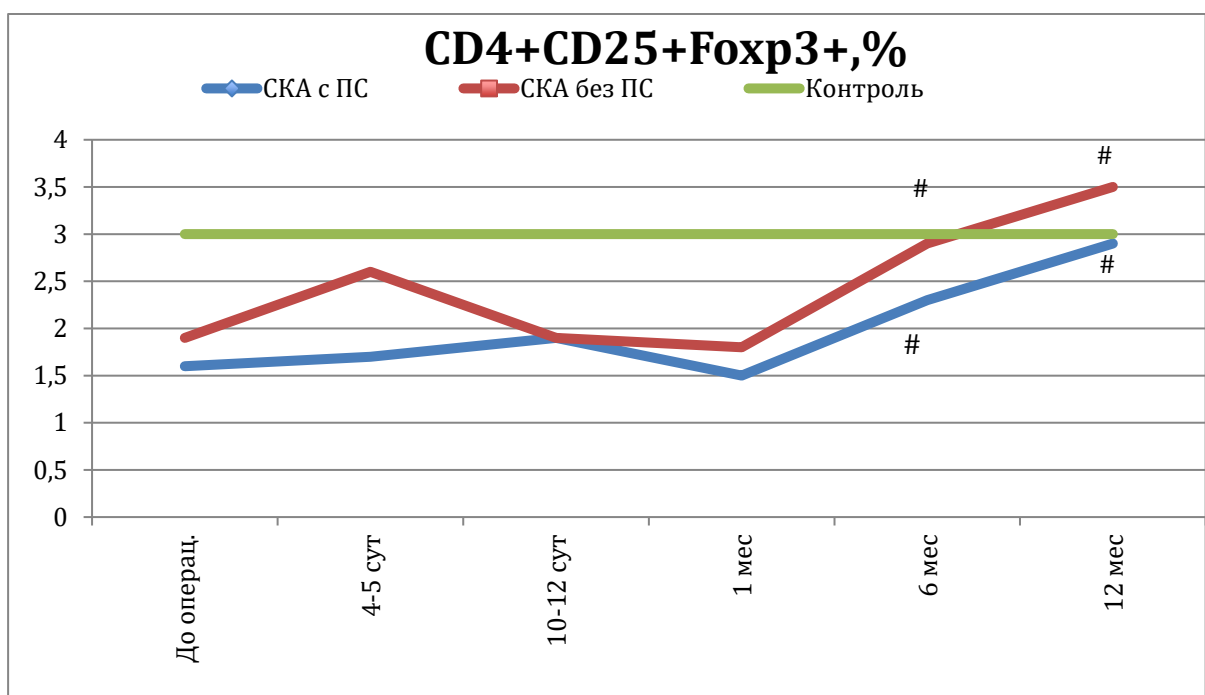


Рисунок 6.18. Динамика содержания Т регуляторных лимфоцитов у пациентов перенесших СКА

Известно, что при имплантации стентов происходит активация пролиферативной способности различных клеток, прежде всего ГМК сосудов, а мощным сдерживающим агентом этого явления выступает цитостатик, который нарушает модуляцию фенотипа гладких мочитов, останавливая его в фазе митоза G1 [13, 464]. Доказано также, что процесс пролиферации ИКК является не менее значимым фактором рестеноза коронарных стентов [310]. В иммуногенезе процесс пролиферации и апоптоза лимфоцитов в норме находится в равновесном

балансе и при подавлении одного процесса, превалирует другой. В нашей работе исследована экспрессия маркера CD95, координирующего апоптоз CD3⁺ лимфоцитов, а также оценено количество апоптотирующих Т-клеток. В группе пациентов СКА с ПС после незначительного повышения количества CD3⁺95⁺ лимфоцитов на 4-5 сутки без существенного изменения клеток, вошедших в апоптоз, что может быть связано с острым повреждением атеросклеротической бляшки при расширении баллона, происходит плавное снижение пула CD3⁺95⁺ и лимфоцитов, содержащих аннексин V, в течение последующих периодов наблюдения, что может свидетельствовать о преобладании пролиферативной активности ИКК не только в периферическом кровотоке, но и, возможно, в атеросклеротической бляшке, поврежденной при стентировании. Кроме того, при проведении анализа сопряжения отрицательной динамики CD3⁺95⁺ и CD3⁺Ap⁺ в раннем (коэффициент ассоциации 0,56, $p < 0,05$ и 0,55 $p < 0,05$ соответственно) и позднем (коэффициент ассоциации 0,74, $p < 0,05$ и 0,72, $p < 0,05$ соответственно) периодах после СКА, выявлена тесная взаимосвязь с развитием ПС. При этом в группе СКА без повторных событий при снижении Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD95⁺ на 4-5 сутки регистрируется повышение пула клеток, вошедших в апоптоз. Данные отличия могут быть ассоциированы с развитием повторных СС событий после СКА. Далее, у пациентов без ПС через месяц после СКА, наблюдается существенный рост обоих показателей, что может свидетельствовать о подавлении пролиферативной активности Т-лимфоцитов, и, предположительно, связано с повышением содержания Трег клеток, что, возможно, играет протективную роль в развитии повторных СС событий (Рисунок 6.19 А, Б).

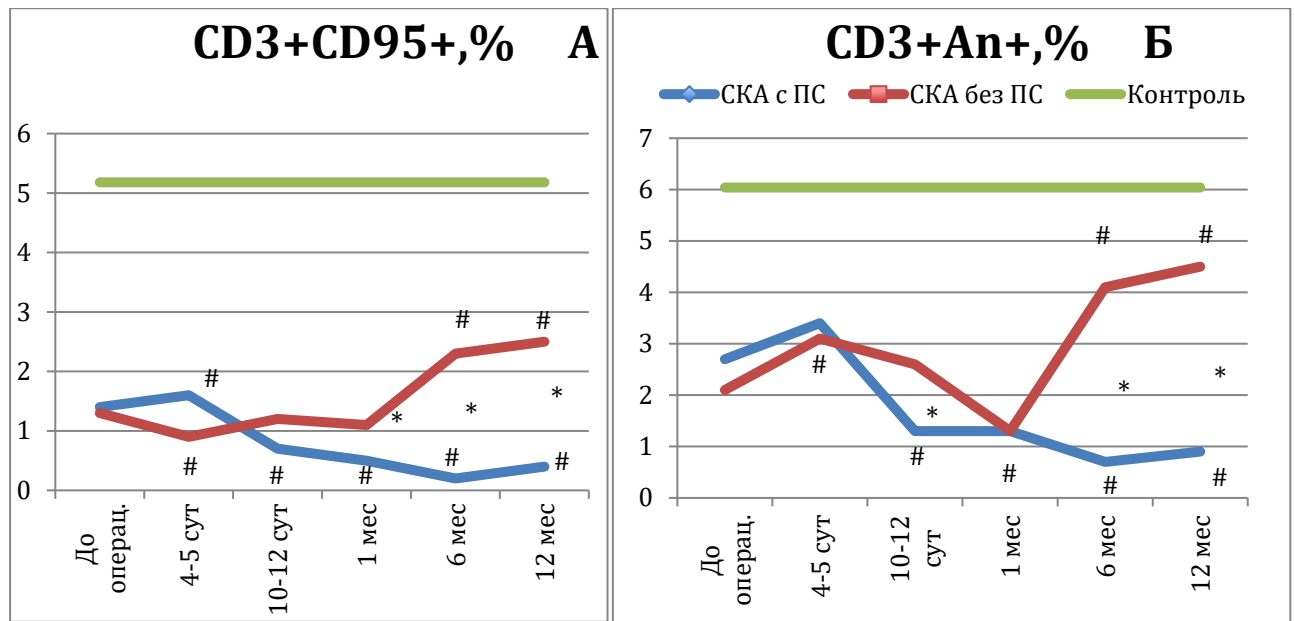


Рисунок 6.19 - Динамика содержания лимфоцитов экспрессирующих маркер готовности к апоптозу и клеток вошедших в апоптоз у пациентов перенесших СКА

Изученная в нашей работе динамика содержания наивных и зрелых Т-лимфоцитов имеет некоторые особенности. На 4-5 сутки после имплантации стента значительно повышается содержание наивных Т-лимфоцитов в обеих группах пациентов, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки сосудов, где $CD3^+CD45RA^+$ выполняют роль антигенвоспринимающих клеток, затем, через месяц после стентирования содержание $CD3^+CD45RA^+$ -лимфоцитов возвращается к исходно низким показателям. Однако через 6 и 12 месяцев в группе СКА без ПС регистрируется увеличение пула наивных Т-клеток, что может свидетельствовать о наличии компенсаторного резерва функциональной активности у данной группы пациентов. И не исключено, что это может вносить вклад в регуляцию антигенного ответа при стентировании коронарных артерий. В то время как в группе СКА с ПС отмечается снижение $CD3^+CD45RA^+$ до исходного уровня через 6 мес., и ниже исходного через 12 мес. (Рисунок 6.20 А). Обращает внимание динамика зрелых Т-лимфоцитов в группе СКА с ПС, где через месяц после стентирования отмечается рост содержания клеток, а через 6 и 12 месяцев - резкое снижение. В группе СКА без ПС значимая динамика повышения отмечается лишь через 12 месяцев после стентирования

(рис. 20 Б). В данной ситуации можно предположить, что в условиях исходно высоких значений Т-клеток памяти до операции, представленная динамика после СКА ассоциирована лишь с наличием атеросклероза и возрастной категорией пациентов, когда при старении иммунной системы, повышается уровень $CD3^+CD45R0^+$ лимфоцитов, которые не влияют на исход стентирования.

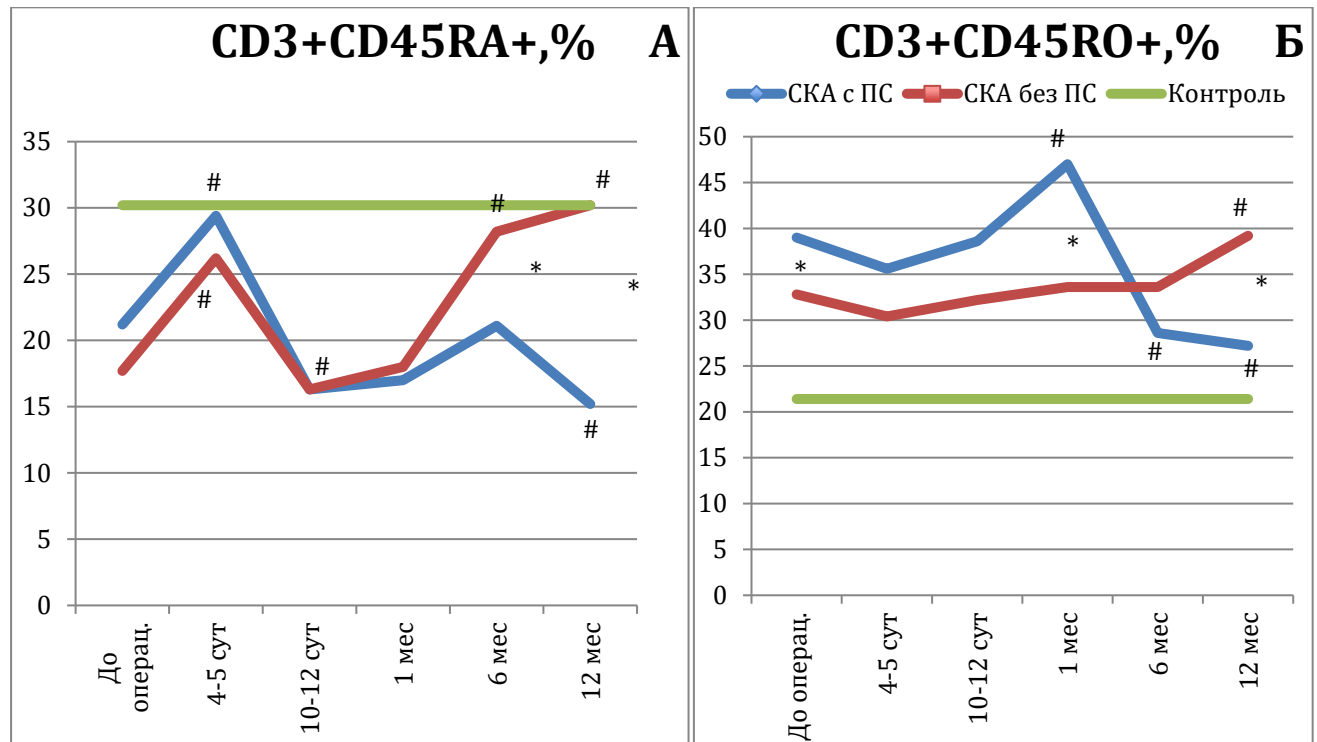


Рисунок 6.20 - Динамика содержания наивных Т-лимфоцитов и клеток памяти у пациентов перенесших СКА

Роль корцепторного взаимодействия системы $CD4^+CD154^+-CD19^+CD40^+$ у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию, активно изучается, т.к. молекулы CD154 и CD40, кроме активированных Т- и В-лимфоцитов, экспрессируются на многих клетках, участвующих в атерогенезе (тромбоцитах, макрофагах, эндотелиоцитах, фибробластах). Интерес к данной системе обусловлен тем, что CD40-CD40L взаимодействие активирует АПК, стимулирует выработку Т-клетками различных цитокинов, адгезивных молекул, матриксных металлопротеиназ, а также ключевого участника тромбоза – тканевого фактора [235].

В нашей работе у пациентов группы СКА с ПС отмечается устойчивая динамика повышения экспрессии CD154 на Т-хелперных лимфоцитах, как в ранний, так и поздний период после СКА. Возможно, это обусловлено влиянием антигенной структуры коронарного стента, повреждением атеросклеротической бляшки с высвобождением клеточного детрита. Кроме того, данный факт может быть напрямую связан с повторными СС событиями на различных этапах послеоперационного периода, так как молекула CD154 при повышенной экспрессии отшнуровывается от активированных Т-лимфоцитов и может активировать клетки, экспрессирующие CD40. Так, эндотелиоциты, активируясь молекулой CD154, вырабатывают значительное количество хемокинов, ИЛ-6, ФНО- α , а также Эндотелин-1, усугубляющих дисфункцию эндотелия и усиливающих пролиферацию ГМК сосудов, что играет важную роль в развитии рестеноза [221, 448]. Кроме того, при взаимодействии CD4⁺CD154⁺ с интегриновыми рецепторами тромбоцитов повышается их адгезия и агрегация [365], несмотря на прием двойной антиагрегантной терапии в течение 12 месяцев после стентирования. Более того, CD4⁺CD154⁺, взаимодействуя с CD40 эндотелиальных клеток, способствует высвобождению тканевого фактора, мощного индуктора коагуляционного каскада, что приводит не только к рестенозу, но и к тромбозу стента [438]. Предполагаемое влияние динамического повышения Т-В клеточного взаимодействия на развитие ПС подтверждается наличием тесной ассоциативной связи экспрессии Т-лимфоцитами CD154 в раннем (коэффициент ассоциации 0,52, $p < 0,05$) и отдаленном периодах (коэффициент ассоциации 0,70, $p < 0,05$) и экспрессии В-лимфоцитами CD40 в ранние сроки (коэффициент ассоциации 0,49, $p < 0,05$). У пациентов без ПС повышение содержания CD4⁺CD154⁺ лимфоцитов наблюдается на 10-12 сутки после СКА, возвращаясь к исходному уровню через месяц и снижаясь через 6 и 12 месяцев, что свидетельствует о более управляемой экспрессии данного маркера под влиянием комплексной терапии. Экспрессия корецепторной молекулы на В-лимфоцитах в группе СКА с ПС существенно повышалась через месяц после стентирования, затем значительно снижалась на поздних сроках наблюдения, что,

возможно, связано с иммуносупрессирующим эффектом цитостатика, подавляющего активацию гуморального звена адаптивного иммунного ответа (Рисунок 6.21 А). В группе пациентов СКА без ПС наблюдалось умеренное повышение $CD19^+CD40^+$ лимфоцитов на 10-12 сутки, с возвратом экспрессирующей способности В-лимфоцитов на исходный уровень в поздние сроки (Рисунок 6. 21 Б).

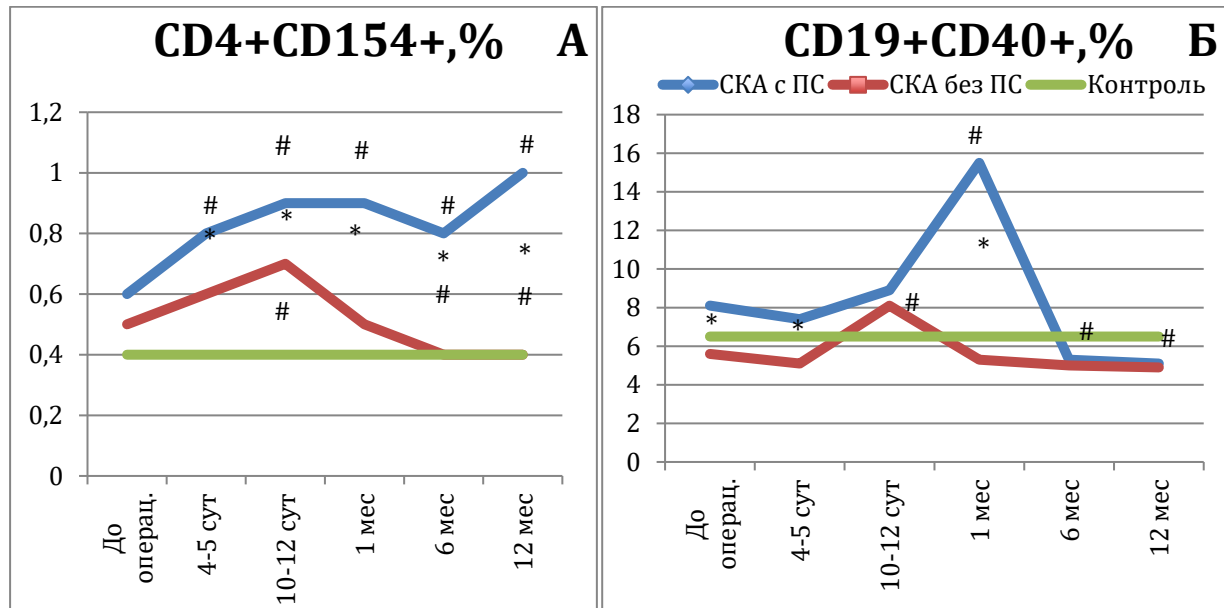


Рисунок 6.21 - Динамика содержания Т- и В-лимфоцитов экспрессирующих маркеры межклеточной кооперации у пациентов перенесших СКА.

В группе пациентов СКА с ПС, наряду с повышением экспрессии CD40, увеличивается и количество В-лимфоцитов через месяц наблюдения, с сохранением их повышенного содержания через 6 и 12 месяцев, что может свидетельствовать о гиперактивности В-лимфоцитов и сопряжено с развитием ПС (коэффициент ассоциации 0,45, $p < 0,05$) [240]. У пациентов СКА без ПС, наоборот, отмечается снижение $CD19^+$ -лимфоцитов через 6 и 12 месяцев, что свидетельствует об адекватном контроле данной клеточной популяции и сдерживании избыточной агрессии на имплантацию коронарного стента и аутоантигены (окЛПНП) (Рисунок 6.22).

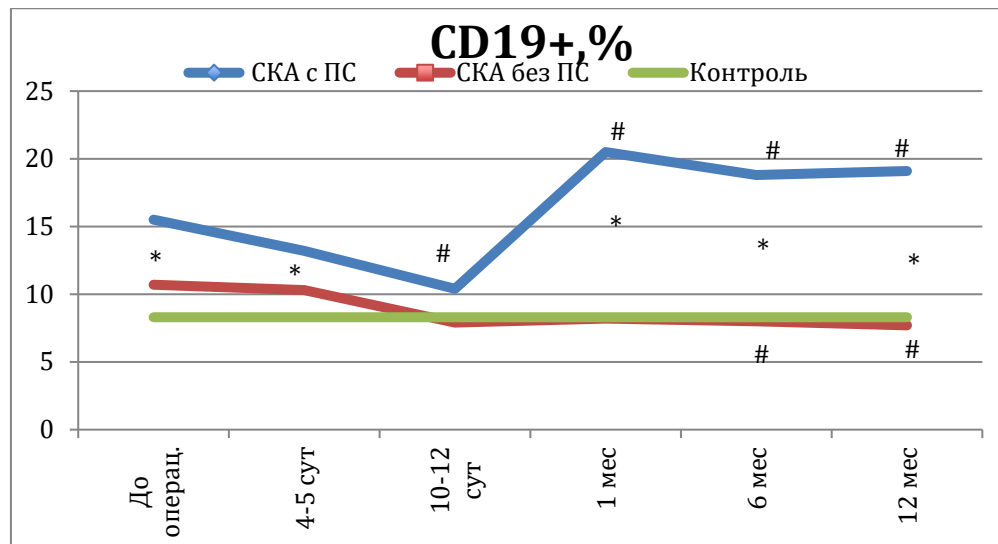


Рисунок 6.22 - Динамика содержания В-лимфоцитов у пациентов перенесших СКА

Цитотоксические лимфоциты играют значимую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза в нативных коронарных артериях, высказывается предположение о роли цитотоксических факторов в развитии неоатеросклероза в имплантированном стенте, что является причиной рестеноза в поздние сроки после реваскуляризации миокарда [267]. Нами отмечено повышение содержания $CD8^+Gr^+$ лимфоцитов у пациентов в группе СКА с ПС через месяц после вмешательства, эта тенденция сохраняется в позднем периоде наблюдения. Эти изменения, возможно, обусловлены стимуляцией ЦТЛ ввиду деструкции белков внеклеточного матрикса, сопряжены с ремоделированием сосудистого русла, способствуют компенсаторной гиперплазии неоинтимы и развитию повторных СС событий [182, 250]. С целью доказательства данного факта выявлено тесное сопряжение повышения показателя $CD8^+Gr^+$ через месяц (коэффициент ассоциации 0,42, $p < 0,05$) после вмешательства и в отдаленном периоде (коэффициент ассоциации 0,67, $p < 0,05$). У пациентов группы СКА без ПС, наоборот, отмечается снижение внутриклеточного содержания Гранзима В в $CD3^+CD8^+$ лимфоцитах, что, вероятнее всего, демонстрирует адекватную реакцию на присутствие цитостатического компонента в коронарном стенте, контролирующего местную активность ЦТЛ (Рисунок 6.23).

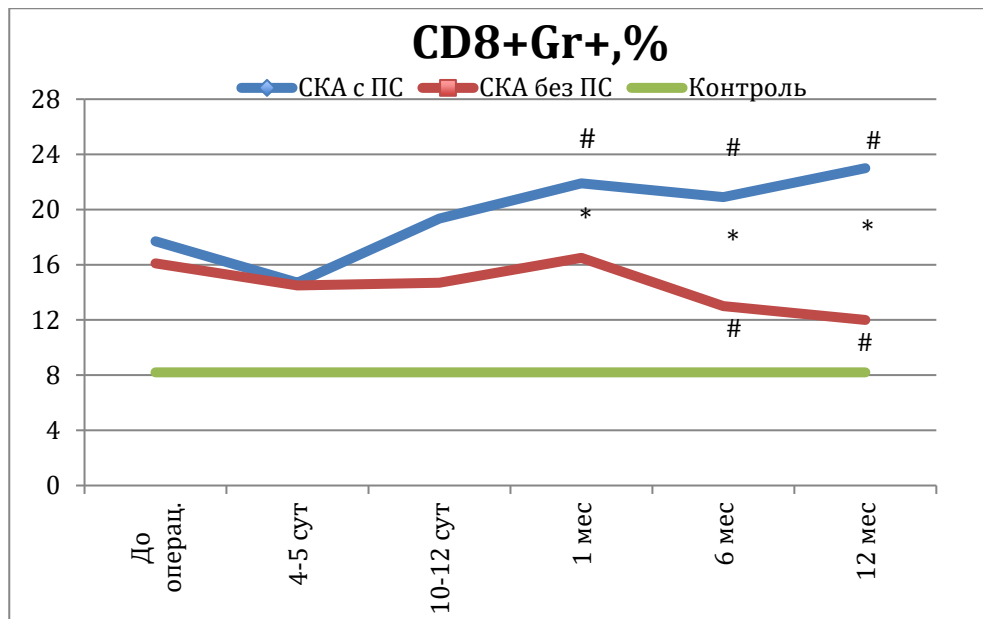


Рисунок 6.23 - Динамика содержания $CD8^{+}Gr^{+}$ у пациентов перенесших СКА

Не менее интересной представляется динамика содержания $CD16^{+}$ -лимфоцитов и их цитолитической активности, которая демонстрирует синхронное снижение пула натуральных киллеров и их функционального резерва на 4-5 сутки после СКА у пациентов с ПС. Эти изменения, предположительно, могут быть связаны с миграцией $CD16^{+}$ лимфоцитов в зону имплантации коронарного стента, что отражается соответствующим снижением их в периферическом кровотоке [398]. Однако, через 6 и 12 месяцев после СКА в условиях развития ПС наблюдается значимое повышение пула $CD16^{+}Gr^{+}$ лимфоцитов. Регистрируемая динамика может влиять на возникновение повторных СС событий (коэффициент ассоциации 0,65, $p < 0,05$), за счет апоптоза эндотелиальных и гладкомышечных клеток в зоне атеросклеротического повреждения не только в месте имплантации коронарного стента, но и других атеросклеротических бляшках, что приводит к их нестабильности и атеротромбозу (Рисунок 6.24 А, Б) [358, 398].

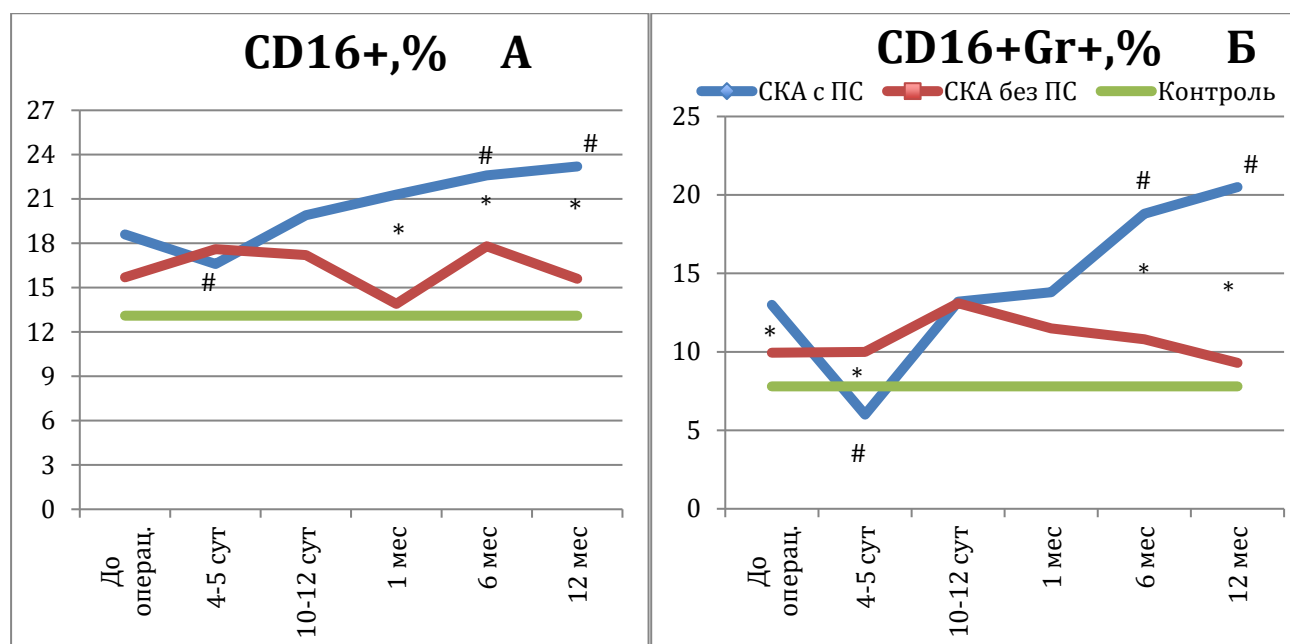


Рисунок 6.24 - Динамика содержания CD16⁺-лимфоцитов и их цитолитической активности у пациентов, перенесших СКА

Установлено, что при проведении стентирования коронарных артерий в месте имплантации стента выявляются нейтрофильно-тромбоцитарные комплексы, которые способствуют дегрануляции азурофильных гранул нейтрофилов, содержащих α -дефензин, действующего как агонист тромбоцитов, что приводит к связыванию фибриногена и тромбоспондина-1, дегрануляции их секреторных гранул, а также к апоптозу тромбоцитов [242]. В нашей работе продемонстрирован исходно высокий уровень α -дефензина в плазме крови в обеих группах СКА, но в группе с ПС, на 4-5 сутки наблюдается дальнейшее увеличение его концентрации, что, возможно отражает более активное нейтрофильное воспаление в ответ на имплантацию стента в данном случае. Через 6 и 12 месяцев наблюдается отчетливая разнонаправленная динамика в зависимости от исхода СКА. Так, в группе СКА с ПС выявлено значительное повышение уровня α -дефензина, а в группе СКА без ПС в аналогичный период отмечено снижение относительно исходного уровня. Аналогичный результата был получен в работе [228], показавшей возникновение повторных событий через год после СКА у пациентов с повышенным уровнем α -дефензина в плазме крови (Рисунок 6.25). В нашем исследовании данный факт документируется тесным

сопряжением повышения содержания α -дефензина в отдаленном периоде реваскуляризации с развитием ПС (коэффициент ассоциации 0,64, $p < 0,05$) Предположительно, это связано с повышением α -дефензином АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов, что регистрировалось в 25% случаев в работе Bonello L. и соавт. (2011) [167], вне зависимости от приема двойной антиагрегантной терапии, и свидетельствует о персистирующем нейтрофильном воспалении при имплантации стента [228].

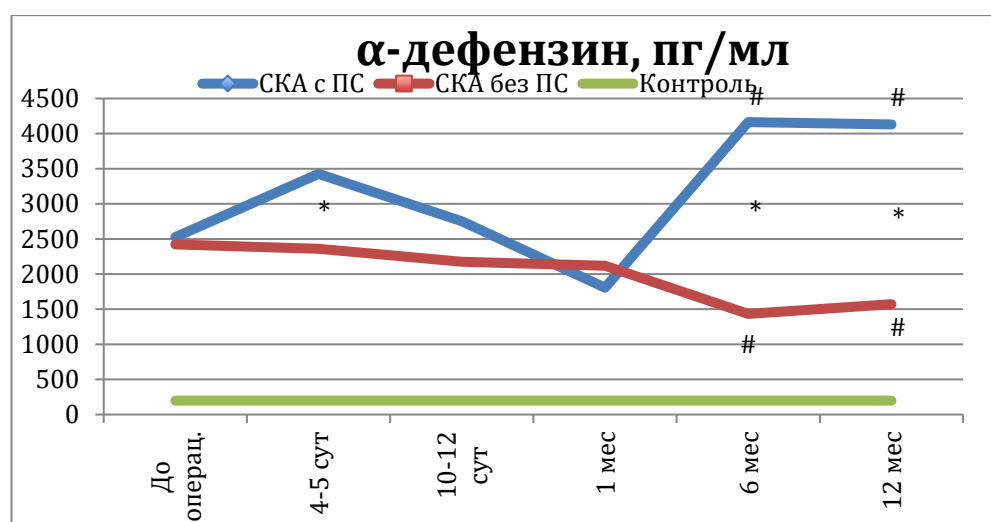


Рисунок 6.25 - Динамика содержания α -дефензина в плазме крови у пациентов перенесших СКА

Роль многих провоспалительных цитокинов острой фазы воспаления, таких как ИЛ-6, ФНО- α , в развитии повторных ишемических событий изучается длительное время. Существует немало исследований, показавших прогностическую роль ИЛ-6 и СРБ в развитии рестеноза в различные сроки после СКА [14, 135, 179, 183, 259, 390]. В связи с чем, интересным представляется анализ динамики противоспалительных, иммунорегуляторных и провоспалительных цитокинов у пациентов после СКА в различные сроки после реваскуляризации в сопоставлении групп, отличных по развитию ПС.

ИЛ-4 является многогранным цитокином, оказывающим противовоспалительный эффект, подавляя активность Тх1 лимфоцитов. У пациентов группе СКА с ПС отмечается повышение уровня ИЛ-4, начиная с 10-12

суток и нарастание через месяц после стентирования, что, возможно обусловлено повышенными значениями ИФН- γ в аналогичный период, и является компенсаторным механизмом. Кроме того, максимальных значений в этой группе ИЛ-4 достигает через 6 мес. после стентирования, и, вероятнее всего, обусловлено развитием гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в месте имплантации стента, что согласуется с результатами Габбасова З.А. и соавт. (2014), показавшего высокие значения эозинофильного катионного белка сыворотки крови, который достигал максимального содержания через 6 и 12 месяцев у пациентов с имплантированными стентами с лекарственным покрытием, что может влиять на развитие рестеноза после СКА [13]. Эозинофильный катионный белок продуцируется активированными эозинофилами, которые, под воздействием Тх2, в свою очередь, продуцируют ИЛ-4, что демонстрирует участие данного цитокина в контроле ГЗТ. При этом в группе СКА без ПС, значимой динамики содержания ИЛ-4 не отмечается, его уровень сохраняется на стабильно высоком исходном уровне (Рисунок 6.26).

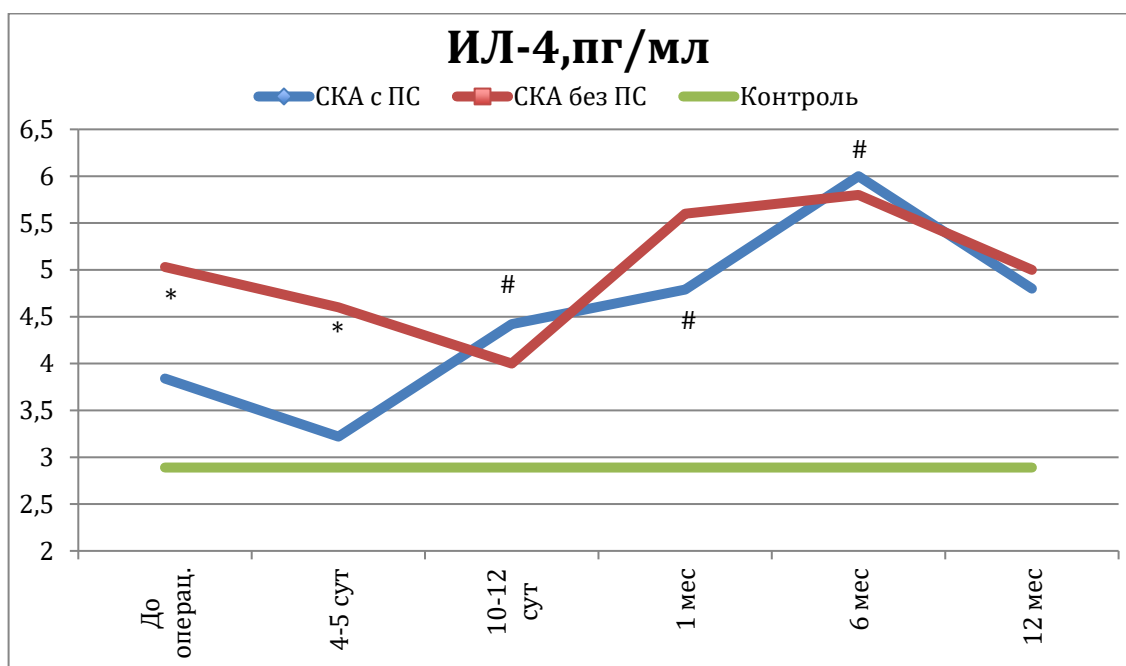


Рисунок 6.26 - Динамика содержания ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов перенесших СКА.

Роль ИЛ-17 в прогрессировании атеросклероза не вызывает сомнения, интересным представляется динамика этого цитокина и возможные различия в

зависимости от результатов после проведения коронарного стентирования. В литературе встречаются немногочисленные данные о том, что, чем выше предоперационный уровень ИЛ-17 и сохранение повышенных его значений в течение года после СКА, тем выше риск рестеноза [418]. Интересен тот факт, что в нашей работе в группе СКА без ПС отмечен более высокий уровень ИЛ-17 до операции, с постепенным его снижением к 12 месяцам наблюдения, что, возможно связано с исходно большим уровнем ИЛ-4 и перегруппировкой Тх17-лимфоцитов в Трег фенотип [451]. В группе СКА с ПС, наоборот, отмечается резкое повышение уровня ИЛ-17 через 6 месяцев, сохраняется повышенным через год. Возможно, это обусловлено аутоиммунной реакцией на вновь возникающий неоатеросклероз в стенте, о чем косвенно может свидетельствовать повышение уровня антител к окисленным ЛПНП через 6 и 12 месяцев наблюдения (Рисунок 6.27 А).

Известно, что ИФН- γ играет важную роль в процессе Т-клеточного повреждения и ремоделирования коронарных артерий при проведении стентирования [373]. Исходно высокие уровни ИФН- γ регистрируются в обеих группах СКА, с преобладанием в группе без ПС с постепенным его снижением к 4-5 суткам и в позднем периоде реваскуляризации. При этом в группе СКА с ПС через 10-12 суток, наоборот, отмечается повышение его содержания, сохраняющееся к 6 месяцу, при возврате к исходному уровню через год (Рисунок 6.27 Б). Повышение ИФН- γ в группе с ПС, возможно, связано с тем, что он синтезируется не только различными типами Т хелперов, но и ЦТЛ, CD16+лимфоцитами, а также ГМК и эндотелиоцитами [127, 316]. При этом, динамика содержания ИФН- γ как в раннем послеоперационном периоде (коэффициент ассоциации 0,39, $p < 0,05$), так и в отдаленном (коэффициент ассоциации 0,56, $p < 0,05$) была тесно связана с развитием ПС. Идентичная динамика через 6 и 12 месяцев наблюдения между ИЛ-17 и ИФН- γ , возможно, обусловлена их иммунорегуляторной направленностью, что нашло отражение и в результатах работы Zhang Y. и соавт., показавших влияние проведения СКА на снижение уровней ИЛ-17 и ИФН- γ через год после реваскуляризации [472].

Необходимо также отметить, что в группе СКА с ПС регистрируется устойчивое преобладание провоспалительной направленности Т хелперного ответа как в раннем, так и позднем периодах наблюдения, и выражается в отсутствии значимой динамики коэффициентов соотношения ИФН- γ /ИЛ-4 и ИЛ-17/ИЛ-4 [127].

У пациентов обеих групп в раннем периоде после реваскуляризации отмечена однотипная динамика повышения ФНО- α на 4-5 и 10-12 сутки после стентирования, что возможно связано с повреждением эндотелия и повышением продукции ФНО- α не только активированными Тх1, но и макрофагами, и трансформированными гладкими миоцитами в зоне поражения атеросклеротической бляшки [100]. ФНО- α является цитокином острой фазы воспаления и одним из первых повышается при повреждении тканей, но в проведенных ранее работах прогностическое влияние ФНО- α в развитии повторных СС событий после СКА не выявлено [204, 348]. Однако, в нашей работе динамика содержания ФНО- α в раннем периоде (коэффициент ассоциации 0,37, $p < 0,05$) была сопряжена с развитием ПС в отдаленные сроки, что может быть связано с неоднородностью статистической выборки, периодов и методов определения концентрации ФНО- α в сыворотке крови в ранее проведенных исследованиях. В то же время в нашей работе только в группе без ПС отмечалось снижение уровня ФНО- α ниже исходного уровня и, возможно, ассоциировано с устранением гипоксии и компенсаторным восстановлением эндотелия (Рисунок 6.27 В) [260]. Аналогичной динамикой характеризовался уровень ИЛ-6, однако в группе СКА с ПС на 4-5 и 10-12 сутки его содержание было значительно выше, чем в группе без ПС, что обуславливает его прогностическую роль и тесное сопряжение (коэффициент ассоциации 0,36, $p < 0,05$) с развитием повторных СС событий вследствие рестеноза коронарных артерий на более поздних сроках после реваскуляризации миокарда [179]. Снижение ИЛ-6 к исходному уровню через 6 и 12 месяцев подтверждает его роль как белка острой фазы воспаления, в том числе и в атеросклеротической бляшке вследствие имплантации стента, и не противоречит результатам других исследователей (Рисунок 6.27 Г) [5, 13].

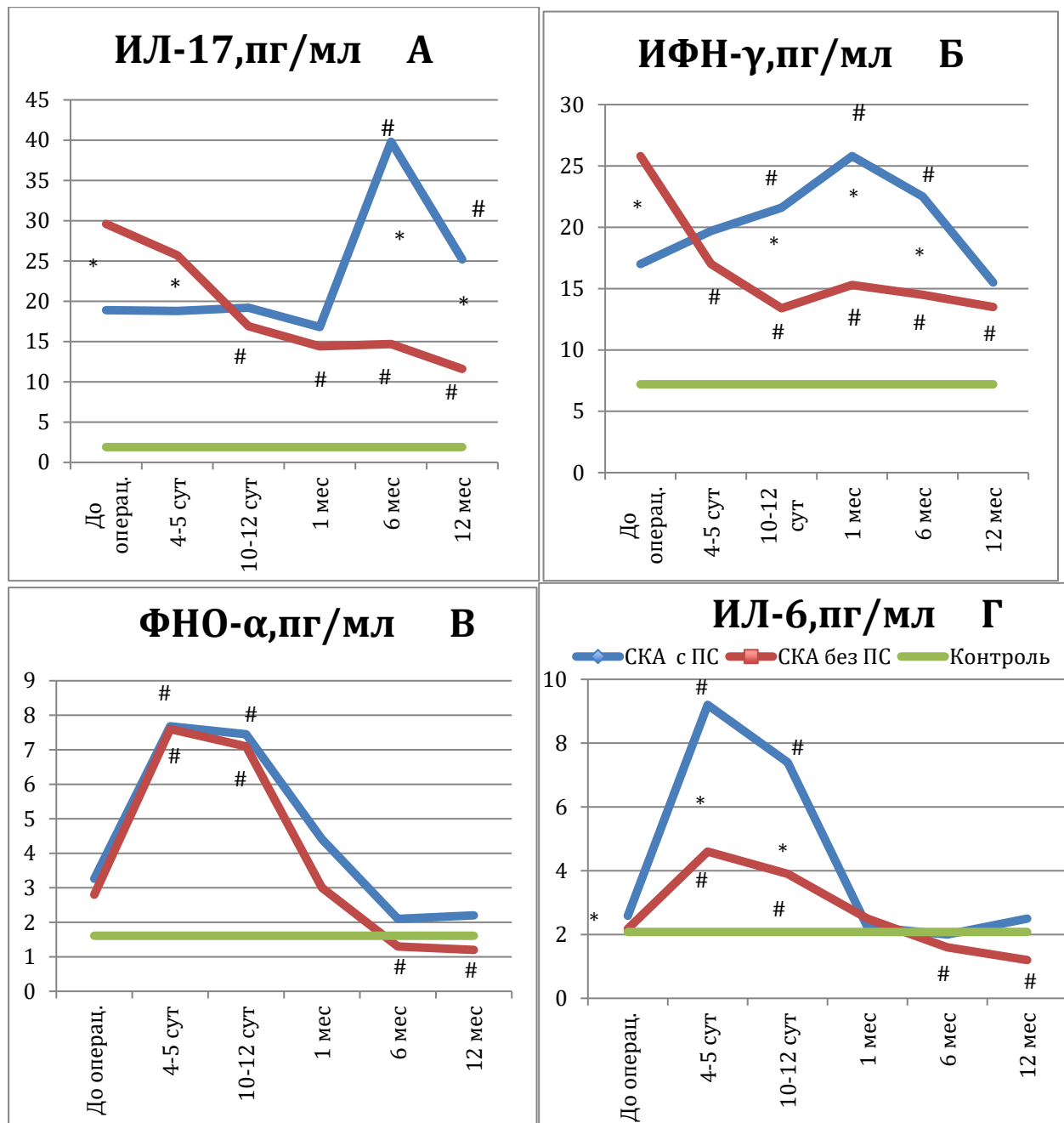


Рисунок 6.27 - Динамика содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов перенесших СКА

При имплантации коронарного стента в первую очередь повреждается значительная площадь эндотелия, так как дезэндотелизация происходит не только в области атеросклеротического поражения, но и в выше- и нижележащих отделах сосуда, что увеличивает степень его дисфункции с высвобождением различных вазоактивных молекул, таких как серотонин, тромбоксан, ЭТ-1, неизбежно приводящих к спазму сосуда и ухудшению коронарного кровотока [194]. Повреждение эндотелиоцитов способствует выработке хемоаттрактантов и

факторов роста, что приводит к привлечению тромбоцитов и лейкоцитов, а также пролиферации ГМК [345]. Все эти факторы неизбежно приводят к тромбозу и рестенозу коронарного стента в той или иной степени, и их клиническим проявлениям. Нами отмечена устойчивая динамика повышения уровня ЭТ-1 в сыворотке крови у пациентов в группе СКА с ПС как через месяц после стентирования (коэффициент ассоциации 0,36, $p < 0,05$), так и в поздние сроки (коэффициент ассоциации 0,55, $p < 0,05$) и связано с развитием ПС. Полученные результаты подтверждают данные о сохраняющейся дисфункции эндотелия после проведения СКА, что, возможно, обусловлено не только влиянием локального воспалительного ответа, но и действием препарата, нанесенного на каркас стента, который уменьшает рост ГМК и сдерживает гиперплазию, а также замедляет реэндотелизацию, усугубляет проницаемость эндотелия и его дальнейшее повреждение [268]. В группе СКА без повторных событий отмечается плавное снижение ЭТ-1, что может свидетельствовать о сохранении репаративных возможностей эндотелия (Рисунок 6.28 А.). О повреждении эндотелия свидетельствует также проведенный в нашей работе корреляционный анализ у пациентов после СКА свидетельствующий о прямой достоверной и выраженной связи между изменением ЭТ-1 и α -дефензина ($R=0,815$; $p=0,0001$), ЭТ-1 и $CD8^+Gr^+$ ($R=0,723$; $p=0,001$). Следовательно, на повышение ЭТ-1 в крови у пациентов после СКА оказывает влияние повышение концентрации α -дефензина и количества $CD8^+Gr^+$ -лимфоцитов, что демонстрирует эффект цитотоксического потенциала как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа на деструкцию эндотелия.

Интересной представляется динамика аутоиммунного ответа на окисленные ЛПНП. В группе СКА с ПС характеризуется резким увеличением специфических антител класса G через 6 и 12 месяцев после стентирования, несмотря на достижение целевых значений липидного обмена. Возможно, это связано с большей иммуногенностью окисленных ЛПНП, которые высвобождаются из атеросклеротических бляшек вовремя и после стентирования, а также вследствие нарушения барьерной функции эндотелия из-за возможного наличия неполной реэндотелизации и грубой дисфункции эндотелия. Кроме того, значительный рост АТ к окЛПНП, может быть ассоциирован с развитием неоатеросклероза в

коронарном стенте [264], что чаще всего наблюдается в период с 6 до 12 месяцев и через 3 года после стентирования и связано с наличием стойкого воспалительного ответа [41], который реализуется в клинические проявления или повторные события после реваскуляризации миокарда, о чем свидетельствует установленное сопряжение (коэффициент ассоциации 0,53, $p < 0,05$) динамики уровня АТокЛПНП и ПС. При проведении анализа взаимосвязи динамики АТокЛПНП с иммунологическими маркерами, выявлено, что после СКА имела место тесная прямая корреляционная связь между АТ к окЛПНП, с одной стороны, и изменением содержания $CD19^+$ ($R=0,797$; $p=0,001$), $CD14^+CD284^+$ ($R=0,691$; $p=0,002$) и ИЛ-17 ($R=0,702$; $p=0,001$), с другой. Такая связь обеспечивала совместное повышение значений АТокЛПНП, $CD19^+$, $CD14^+CD284^+$ и ИЛ-17 в крови у больных после СКА, что демонстрирует преобладание аутоиммунного компонента в прогрессировании атеросклероза. У пациентов группы СКА без ПС отмечено постепенное снижение IgG к окЛПНП, начиная с месяца наблюдения, что, вероятно, обусловлено не только восстановлением эндотелиальной выстилки, но и адекватным иммунорегуляторным Т-клеточным ответом (Рисунок 6.28 Б).

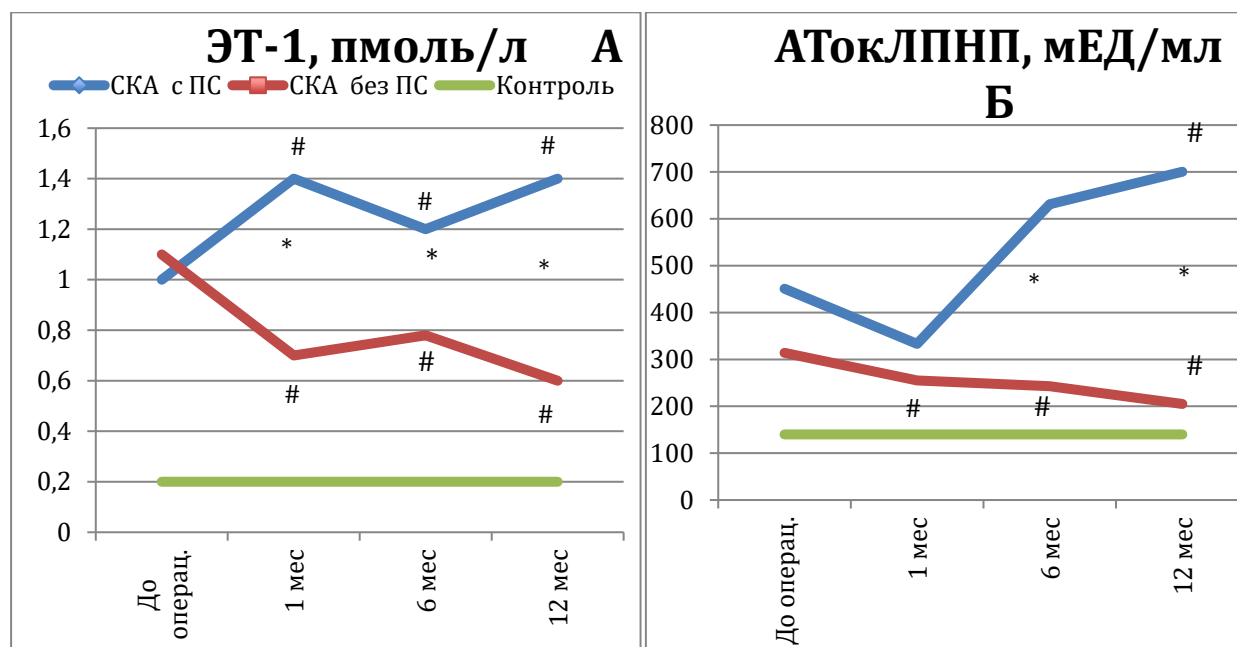


Рисунок 6.28 - Динамика содержания маркеров дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза в сыворотке крови у пациентов перенесших СКА.

Необходимо отметить, что у пациентов группы СКА с ПС через 6 месяцев отмечается повышение тромбогенного потенциала плазмы крови (несмотря на прием двойной антиагрегантной терапии), выражается в увеличении средней скорости роста сгустка (V) и его размеров (CS), при снижении его плотности (D). Согласно литературным данным, иммунносупрессивные препараты, наносимые на полимер стента, участвуют в снижении ингибирования тканевого фактора в эндотелиальных клетках и моноцитах [410], мощных триггеров коагуляционного каскада. Через 12 месяцев отмечается сохранение на исходно высоком уровне средней (V) и начальной скоростей роста сгустка (V_i), а также повышенного его размера (CS). Стоит обратить внимание, что перечисленные изменения выявлены на фоне приема двух антиагрегантов, которые подавляют функции тромбоцитов. Не исключено, что выявленные изменения связаны не только с дезадаптацией иммунного ответа на фоне стентирования, повреждением эндотелия и прогрессированием атеросклероза [421], но и чувствительностью метода тромбодинамики в исследовании коагуляционного гемостаза. Наши предположения подтверждены наличием статистически значимой взаимосвязи у пациентов после СКА между скоростью роста сгустка (V) и ЭТ-1 ($R=0,745$; $p=0,002$); скоростью роста сгустка и АТокЛПНП (IgG) ($R=0,703$; $p=0,003$); скоростью роста сгустка и α -дефензином ($R=0,805$; $p=0,0001$); скоростью роста сгустка и $CD4^+CD154^+$ ($R=0,523$; $p=0,03$). В группе пациентов без повторных событий отмечалось повышение средней (V) и начальной (V_i) скоростей роста сгустка относительно контрольных данных, однако эти значения не превышали референтных пределов.

Интересным представляется интерпретация результатов качества жизни и приверженности к терапии у пациентов перенесших СКА. Через месяц после реваскуляризации отмечается повышение лишь показателя общего качества жизни (КЖ), без существенной динамики в его отдельных субсферах. Приверженность к терапии имеет тенденцию к повышению, но статистически значимо не отличается от исходного уровня. Возможно, это обусловлено тем, что СКА является мало инвазивной процедурой, что не формирует у пациента

адекватности оценки состояния. Чем объемней оперативное вмешательство, тем большее влияние оно оказывает на повышение качества жизни и приверженности к терапии [59]. Через 6 месяцев после стентирования в группе СКА с ПС отмечается повышение общего качества жизни и приверженности к терапии, при этом в группе СКА без ПС это касается не только перечисленных показателей, также регистрируется рост оценочного балла в психологической сфере и в сфере микроокружение. Через 12 месяцев у пациентов группы СКА с ПС показатели качества жизни и приверженности к терапии снижаются до исходных значений, что, возможно, обусловлено наличием повторных событий, которые существенно снижают физическое и психологическое функционирование, приводящие к социальной дезадаптации и меняющее адекватное восприятие своего состояния [24], что в последующем снижает мотивацию к повышению приверженности к терапии. У пациентов без ПС общее качество жизни, его психологическая и социальная сфера, остаются на значительно высоком уровне, что демонстрирует положительное влияние приверженности к терапии на исход реваскуляризации. Полученные результаты согласуются с исследованием других авторов [6], показавших повышение оценочного балла в различных сферах качества жизни через 12 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства.

После проведенного анализа статистически значимо меняющихся клинико-иммунологических показателей, а также маркеров дисфункции эндотелия, прогрессирования атеросклероза и тромботических свойств крови в раннем и позднем периодах после реваскуляризации миокарда, проведено сопряжение каждого маркера с развитием повторных СС событий.

Факт повышения или снижения отдельных показателей регистрировали путем сравнения с исходными величинами до операции и установления статистически значимых различий ($p < 0,05$). Далее у каждого пациента рассчитывали относительный показатель изменения $\Delta\%$ по формуле $\Delta\% = \frac{P_2 - P_1}{P_1} * 100$. Методом ROC анализа определяли разделительную точку cut-off для формирования высокого риска развития повторного неблагоприятного

события. $\Delta\%$ могло иметь положительный и отрицательный знак, соответствующий повышению или снижению показателя в динамике.

Если $\Delta\%$ имела положительный знак, то соответствующая точка cut-off также имела положительный знак. Превышение $\Delta\%$ относительно этой точки cut-off ранжировалось 1 как повышение показателя и 0, если $\Delta\%$ было ниже критического значения (повышение показателя незначительное).

Если $\Delta\%$ имела отрицательный знак (показатель снижался), то соответствующая точка cut-off также имела отрицательный знак. Снижение $\Delta\%$ относительно точки cut-off ранжировалось 1 как снижение показателя и 0, если $\Delta\%$ не достигала критического значения (снижение показателя незначительное).

Все оцениваемые изменения показателей относительно исходного уровня были статистически значимыми ($p < 0,05$, по критерию Вилкоксона) и имели достоверное влияние на развитие неблагоприятного повторного события ($p < 0,05$ по результатам ROC анализа и оценки z-критерия). Регрессионный анализ Кокса кроме оценки влияния динамики показателей на развитие неблагоприятных повторных событий в группе пациентов с АКШ позволил определить отношение шансов (ОШ) развития неблагоприятных повторных событий при наличии предиктора. В таблице 6.1 и 6.2 отражены разделительные точки относительной величины $\Delta\%$ изменения показателей и отношение шансов в ранний и поздний послеоперационные периоды для оценки риска отдаленного неблагоприятного повторного события в группах АКШ и СКА.

Таблица 6.1 – Разделительные точки cut-off относительной величины $\Delta\%$ изменения показателей в раннем и позднем послеоперационном периодах и отношение шансов для оценки риска неблагоприятного повторного события в группе АКШ

Динамика показателя в ранние сроки	cut-off $\Delta\%$	ДЭ	ОШ	Динамика показателя в поздние сроки	cut-off $\Delta\%$	ДЭ	ОШ
Повышение CD14 ⁺ CD282 ⁺	15,7	81,2*	3,7	Повышение CD14 ⁺ CD284 ⁺	36,5	90,6*	5,8

Окончание таблицы 6.1

Повышение CD14 ⁺ CD289 ⁺	16,4	80,4*	2,5	Повышение CD14 ⁺ CD289 ⁺	40,3	89,3*	7,9
Снижение CD3 ⁺ CD95 ⁺	-20,5	78,3*	3,0	Снижение CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺	-38,8	85,6*	6,2
Снижение CD3 ⁺ Ap ⁺	-21,7	76,9*	2,6	Снижение CD3 ⁺ CD95 ⁺	-33,6	82,3*	5,4
Повышение CD4 ⁺ CD154 ⁺	19,5	75,2*	2,1	Снижение CD3 ⁺ Ap ⁺	-29,8	80,7*	8,4
Повышение CD19 ⁺ CD40 ⁺	23,5	74,3*	1,7	Повышение CD4 ⁺ CD154 ⁺	33,7	79,6*	6,4
Повышение CD19 ⁺ , %	20,1	73,2*	2,9	Повышение CD19 ⁺ CD40 ⁺	40,5	77,5*	5,8
Повышение α-дефензина	18,9	72,5*	2,3	Повышение CD16 ⁺	30,7	75,4*	7,3
Повышение ИФН-γ	17,5	72,1*	1,6	Повышение CD16 ⁺ Gr ⁺	29,5	74,2*	6,2
Повышение ФНО-α	14,9	71,9*	1,8	Повышение α-дефензина	25,4	73,7*	5,9
Повышение ИЛ-6	38,4	71,5*	2,2	Повышение ИЛ-17	38,9	73,2*	4,8

Примечание (таблицы 6.1-6.2): cut-off – разделительная точка, ДЭ- диагностическая эффективность, ОШ – отношение шансов (относительный риск).*- статистическая значимость при $p < 0,05$.

Таким образом, повышают риск развития повторных событий в отдаленном периоде после АКШ изменения в раннем послеоперационном периоде следующих клинико-иммунологических показателей: повышение экспрессии моноцитами CD282⁺ и CD289⁺, угнетение апоптоза Т-лимфоцитов, активация Т-В клеточной кооперации и гуморального иммунного ответа, повышение антимикробного потенциала нейтрофилов и цитокиновой продукции Th1 профиля (ИЛ-6, ФНО-α и ИФН-γ). В позднем послеоперационном периоде влияние на возникновение ПС оказывала динамика следующих показателей: активация рецепции моноцитов через TLR4 и TLR9, снижение апоптотической активности Т-лимфоцитов, угнетение иммунорегуляторной активности CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ лимфоцитов, повышение Т-В клеточного взаимодействия и цитотоксического потенциала клеток врожденного иммунитета (Таблица 6.1).

У пациентов с ИБС после СКА повышает риск ПС динамика следующих маркеров иммунного реагирования, регистрируемая в ранние сроки после реваскуляризации: повышение провоспалительного потенциала Th1 лимфоцитов,

активация Т-В клеточной кооперации, супрессия апоптотической активности CD3⁺-лимфоцитов, прогрессирование эндотелиальной дисфункции, реализация гуморального иммунного ответа и цитотоксической активности CD8⁺-лимфоцитов. Репертуар показателей, меняющихся в позднем послеоперационном периоде и повышающих риск ПС был следующим: подавление апоптоза Т-лимфоцитов, усиление Т-В клеточного корцепторного взаимодействия и гуморального аутоиммунного ответа, повышение функциональной активности CD8⁺-лимфоцитов и микробицидного потенциала нейтрофилов, усугубление дисфункции эндотелия и превалирование Тх1 и Тх17 ответов (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Разделительные точки cut-off относительной величины Δ% изменения показателей в раннем и позднем послеоперационном периодах для оценки риска неблагоприятного повторного события в группе СКА

Динамика показателя в ранние сроки	cut-off Δ%	ДЭ	ОШ	Динамика показателя в поздние сроки	cut-off Δ%	ДЭ	ОШ
Снижение CD3 ⁺ CD95 ⁺	-28,4	85,4*	4,9	Снижение CD3 ⁺ CD95 ⁺	-27,9	93,5*	8,7
Снижение CD3 ⁺ An ⁺	-25,6	84,2*	4,3	Снижение CD3 ⁺ An ⁺	-35,6	91,4*	7,4
Повышение CD4 ⁺ CD154 ⁺	27,3	82,5*	5,5	Повышение CD4 ⁺ CD154 ⁺	40,7	90,8*	8,1
Повышение CD19 ⁺ CD40 ⁺	25,9	80,7*	4,6	Повышение CD19 ⁺	38,2	89,7*	7,8
Повышение CD19 ⁺	20,3	79,3*	3,3	Повышение CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	35,4	88,5*	7,9
Повышение CD8 ⁺ Gr ⁺	19,6	79,1*	3,7	Повышение α-дефензина	45,8	84,9*	6,2
Повышение ИФН- γ	23,9	78,6*	5,7	Повышение ИЛ-17	33,4	82,5*	5,5
Повышение ФНО-α	30,5	77,4*	4,8	Повышение ИФН- γ	39,6	82,3*	7,0
Повышение ИЛ-6	39,5	75,2*	5,6	Повышение ЭТ-1	27,3	81,7*	7,2
Повышение ЭТ-1	30,5	74,3*	4,8	Повышение АТокЛПНП (IgG)	25,8	79,5*	6,4

ГЛАВА 7. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПОВТОРНЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА И ИХ ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

При проведении настоящего исследования, нами установлено сопряжение возникновения повторных событий в отдаленном периоде наблюдения после реваскуляризации миокарда с динамикой клинико-иммунологических маркеров в раннем и позднем периоде наблюдения. Результаты проведенного исследования, позволили выявить дисрегуляторные изменения во всех звеньях иммунного реагирования, приводящие к грубым нарушениям эндотелиальной функции и повышению тромботических событий, т.е. тех изменений которые лежат в основе прогрессирования атеросклероза и ИБС. В связи с этим, необходимо выявить наиболее значимые клинико-иммунологические маркеры влияющие на выживаемость больных с ИБС после проведенной реваскуляризации миокарда, с возможной их медикаментозной коррекцией.

Данные сравнительного анализа повторных сердечно-сосудистых событий в течение 1-28 месяцев после операции свидетельствуют, что их частота не отличалась между группами АКШ и СКА, не связана с характером оперативного вмешательства ($p > 0,05$) (таблица 7.1).

Таблица 7.1 - Характеристика повторных событий у пациентов с ИБС после реваскуляризации миокарда в различных подгруппах

Повторное событие	АКШ, n=64 (%)	СКА, n=47 (%)	p
Нарушение ритма	10 (15,6)	5 (10,6)	0,63
Прогрессирование ХСН	5 (7,8)	7 (14,9)	0,38
Стенокардия напряжения II-III ФК	10 (15,6)	10 (21,2)	0,61
Нестабильная стенокардия	10 (15,6)	5 (10,6)	0,63
Повторная реваскуляризация	10 (15,6)	5 (10,6)	0,63
Инфаркт миокарда	4 (6,3)	4 (8,5)	0,93
Ишемический инсульт	3 (4,7)	3 (6,5)	0,67
Несостоятельность стента/шунта	8 (12,5)	5 (10,6)	0,99
Смерть	4 (6,3)	3 (6,5)	0,71

Примечание: в таблице представлены абсолютные значения и % от всех повторных событий в подгруппе. Оценка доверительной вероятности p по критерию Пирсона χ^2 с поправкой Мантеля-Хэнзеля.

После проведения ретроспективного мониторингирования повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), нами был проведен анализ бессобытийной выживаемости среди пациентов обеих групп (АКШ и СКА).

Частота неблагоприятных СССР в группе АКШ была выше ($\chi^2=6,12$; $p=0,0134$). Кривые выживаемости, свободные от неблагоприятных СССР, в группах АКШ и СКА представлены на рисунке 7.1. Различие кумулятивной выживаемости по Каплану-Мейеру между группами являлось статистически значимым, Log-Rank Test = 13,306, $p = 0,0118$.

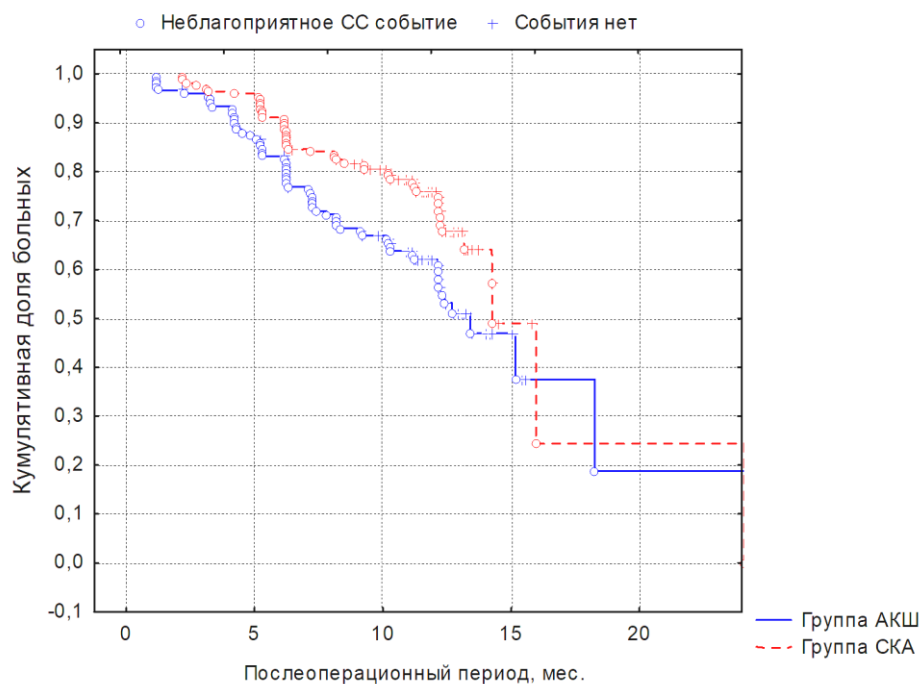


Рисунок 7.1 - Кривая выживаемости, свободная от неблагоприятных СССР, в группах АКШ и СКА

Из таблицы 7.2 следует, что бессобытийная выживаемость пациентов после реваскуляризации миокарда в группе АКШ по сравнению с группой СКА в течение 16 месяцев наблюдения была ниже.

Таблица 7.2 - Динамика выживаемости пациентов, свободной от повторных неблагоприятных СС событий (%)

Период наблюдения после операции, мес.	АКШ	СКА
1,18	100,0	100,0
4,07	93,3	96,5
6,96	76,8	84,7
9,85	66,7	80,4
12,74	53,1	68,8
15,63	46,1	57,0
18,52	23,0	23,2
21,41	19,0	23,2
24,30	19,0	23,2

На следующем этапе проводили регрессионный анализ Кокса, влияния предикторов повторного неблагоприятного ССС на бессобытийную выживаемость пациентов в общей клинической группе и в подгруппах в зависимости от метода реваскуляризации.

В качестве предикторов нами были рассмотрены значимо меняющиеся факторы, оказывающие влияние на иммунопатогенетические аспекты ИБС, обусловленной атеросклерозом.

На первом этапе определяли базальные функции риска для каждого предиктора при его изолированном влиянии на выживаемость, свободной от повторных неблагоприятных ССС, у пациентов общей клинической группы ИБС (АКШ+СКА). Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса представлены в таблице 7.3. По результатам данного анализа установлено, что факторами, имеющими независимое статистически значимое прямое влияние на риск повторного ССС, явились следующие показатели: CD14⁺CD289⁺ ($p=0,0001$); α -дефензин ($p=0,0152$); ИФН- γ ($p=0,006$); АТокЛПНП ($p=0,0001$) и скорость роста сгустка ($p=0,0152$). Так, для параметра CD14⁺CD289⁺ установлено, что данный фактор имел прямое влияние на выживаемость и вносил статистически значимый вклад в повышение риска развития повторного события в 2,6 раза ($p=0,0001$). Для такого показателя, как содержание в сыворотке крови α -дефензина также выявлен прямой статистически достоверный вклад в повышение риска развития неблагоприятного ССС события в 1,7 раза ($p=0,0152$). Еще одним маркером стал сывороточный уровень иммунорегуляторного цитокина ИФН- γ , данный

показатель оказывает прямое значимое влияние на повторное ССС с повышающим риском в 7,5 раз ($p=0,006$). Существенной значимостью в общей группе ИБС обладал и уровень АТокЛПНП, который повышал риск возникновения повторного ССС в 2 раза ($p=0,0001$). Свое прямое влияние и значимость продемонстрировал тромбогенный потенциал крови, который повышал риск повторного события в 4 раза ($p=0,0152$).

Таблица 7.3. Результаты регрессионного анализа Кокса по оценке влияния предикторов на выживаемость, свободной от повторных неблагоприятных ССС, в общей группе ИБС.

Показатели	Beta	Станд. ошибка β	exponent	Wald	p
CD14+CD289+, %	0,242	0,007	2,64	12,503	0,0001
α -дефензин, пг/мл	0,198	0,0001	1,740	2,049	0,0152
ИФН- γ , пг/мл	0,211	0,008	1,62	7,446	0,006
АТ к окЛПНП (IgG), МЕД/мл	0,172	0,0001	2,001	13,488	0,0001
Скорость роста сгустка, мкм	0,405	0,020	2,71	3,921	0,048

Примечание: Beta - стандартизированный коэффициент регрессии β , exponent – отношение шансов, Wald - статистика Вальда.

После определения наиболее значимых факторов, влияющих на развитие повторных ССС, для каждого из показателей в общей клинической группе больных был проведен ROC анализ и найдены точки отсечения с дальнейшим построением кривых выживаемости в зависимости от величины найденных значений.

При проведении ROC анализа течение послеоперационного двухлетнего периода у больных общей клинической группы было проранжировано следующим образом: 1 – неблагоприятное повторное ССС есть, 0 – нет. Исходно до операции в сыворотке крови был определен уровень относительного содержания моноцитов, экспрессирующих CD289⁺, концентрация α -дефензина, ИФН- γ , АТ к окисленным ЛПНП и скорость роста фибринового сгустка при оценке тромбодинамики. Далее методом ROC анализа определены уровни изучаемых показателей, ассоциированные с высоким риском развития

неблагоприятных повторных ССС в общей клинической группе ИБС после операции в течение двух лет.

Для показателя $CD14^+CD289^+$,% точкой отсечения являлось значение равное или более 59%. При превышении относительного содержания моноцитов, экспрессирующих $CD289^+$, уровня 59%, вероятность развития неблагоприятных повторных ССС у больных ИБС в общей клинической группе повышалась с диагностической чувствительностью 85,48%, специфичностью 50% ($p < 0,0001$) (Рисунок 7.2).

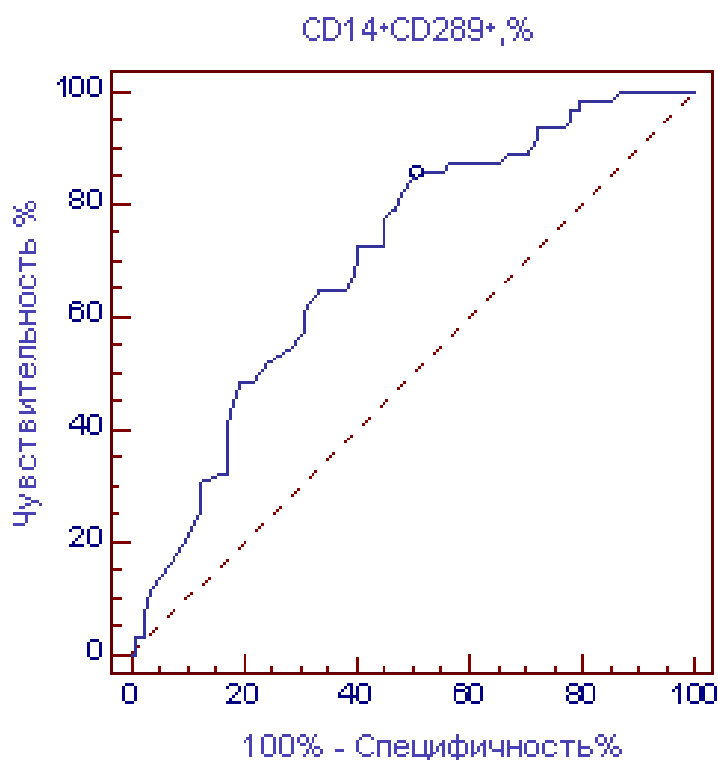


Рисунок 7.2 - ROC-кривая оценки риска развития повторного сердечно-сосудистого события в течение двух лет после реваскуляризации у больных ИБС в общей клинической группе по исходной экспрессии $CD289^+$ моноцитами.

Площадь под ROC кривой была $0,704 \pm 0,0425$ ($p < 0,0001$). Качество теста для прогноза удовлетворительное.

Для концентрации в сыворотке крови α -дефензина разделительный уровень составил 1196 пг/мл. При превышении α -дефензина выше 1196 пг/мл включительно с диагностической чувствительностью 97,1% и специфичностью 54,2% риск развития неблагоприятных повторных ССС у больных ИБС в общей

клинической группе статистически значимо повышался ($p < 0,0001$) (Рисунок 7.3). Площадь под ROC кривой была $0,738 \pm 0,0505$ ($p < 0,0001$). Качество теста для прогноза удовлетворительное.

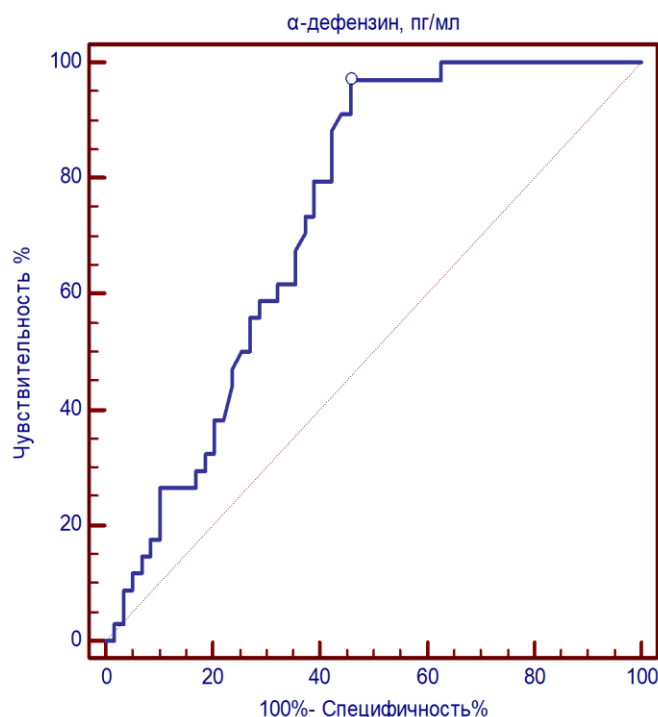


Рисунок 7.3 - ROC-кривая оценки риска развития повторного сердечно-сосудистого события в течение двух лет после операции у больных ИБС в общей клинической группе по исходной концентрации α -дефензина в сыворотке крови.

Для концентрации в сыворотке крови ИФН- γ разделительный уровень составил 27 пг/мл. При превышении ИФН- γ выше 27 пг/мл включительно с диагностической чувствительностью 52,5% и специфичностью 94% риск развития неблагоприятных повторных ССС у больных ИБС в общей клинической группе статистически значимо повышался ($p = 0,0004$) (Рисунок 7.4). Площадь под ROC кривой была $0,700 \pm 0,0520$ ($p = 0,0004$). Качество теста для прогноза удовлетворительное.

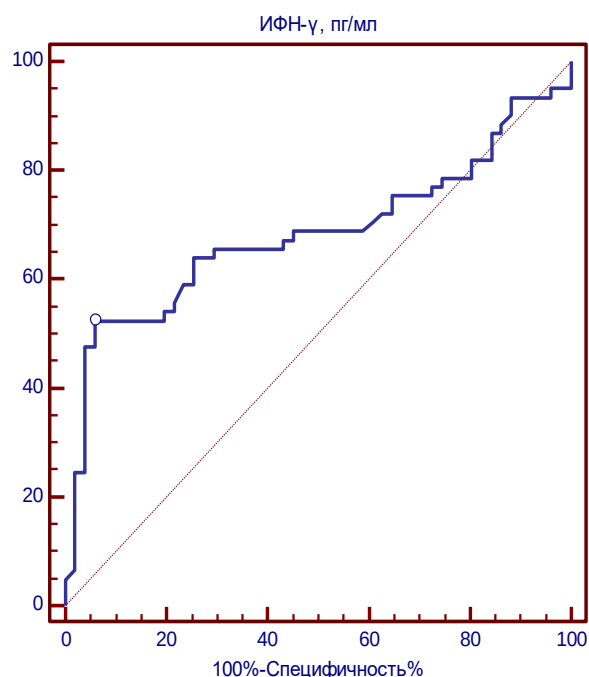


Рисунок 7.4 - ROC-кривая оценки риска развития повторного сердечно-сосудистого события в течение двух лет после операции у больных ИБС в общей клинической группе по исходной концентрации в сыворотке крови ИФН-γ

Для концентрации в сыворотке крови АТ к окисленным ЛПНП разделительный уровень составил 410,2 мЕД/мл. При превышении АТ к окисленным ЛПНП в крови выше 410,2 мЕД/мл включительно с диагностической чувствительностью 67,4% и специфичностью 80,2% риск развития неблагоприятных повторных ССС у больных ИБС в общей клинической группе статистически значимо повышался ($p < 0,0001$) (Рисунок 7.5). Площадь под ROC кривой была $0,757 \pm 0,0455$ ($p < 0,0001$). Качество теста для прогноза удовлетворительное.

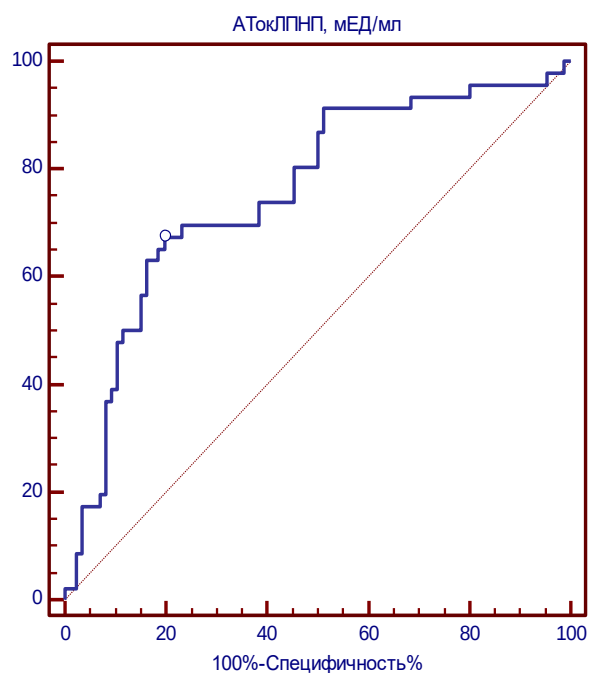


Рисунок 7.5 - ROC-кривая оценки риска развития повторного сердечно-сосудистого события в течение двух лет после операции у больных ИБС в общей клинической группе по исходной концентрации АТ к окисленным ЛПНП в сыворотке крови

Для скорости роста фибринового сгустка при оценке тромбодинамики разделительный уровень, установленный с помощью ROC анализа совпал с верхней границей нормы.

Далее для пациентов с ИБС в общей клинической группе были построены кривые Каплана-Мейера по двухлетней выживаемости, свободной от неблагоприятных ССС, с учетом рангов по разделительным точкам.

У пациентов общей клинической группы после операции при превышении исходного относительного содержания моноцитов, экспрессирующих CD289⁺, величины 59% включительно, выживаемость, свободная от ССС, была ниже по сравнению с пациентами, у которых содержание CD289⁺ было ниже 59%. Log-rank тест =3,15; p=0,001 (Рисунок 7.6)

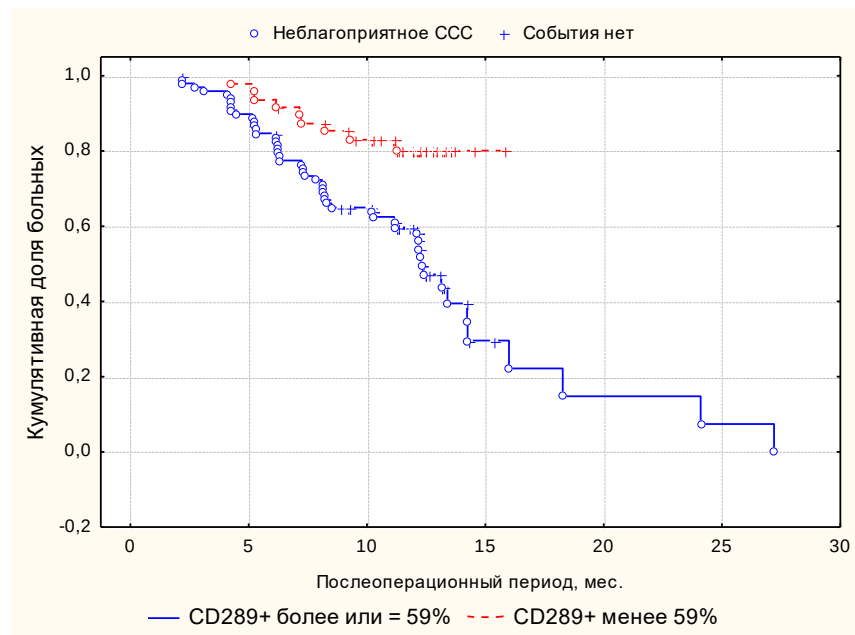


Рисунок 7.6 - Кривая выживаемости, свободная от неблагоприятных ССС, в общей группе в зависимости от уровня $CD14^+CD289^+$

Следующим предиктором выступал маркер врожденного иммунитета α -дефензин. У больных общей клинической группы после операции при превышении концентрации α -дефензина в сыворотке крови до операции уровня 1196 пг/мл включительно, выживаемость, свободная от ССС, была ниже по сравнению с пациентами, у которых исходное содержание α -дефензинов было ниже 1196 пг/мл (Log-rank тест = 3,43 $p=0,0006$) (Рисунок 7.7).

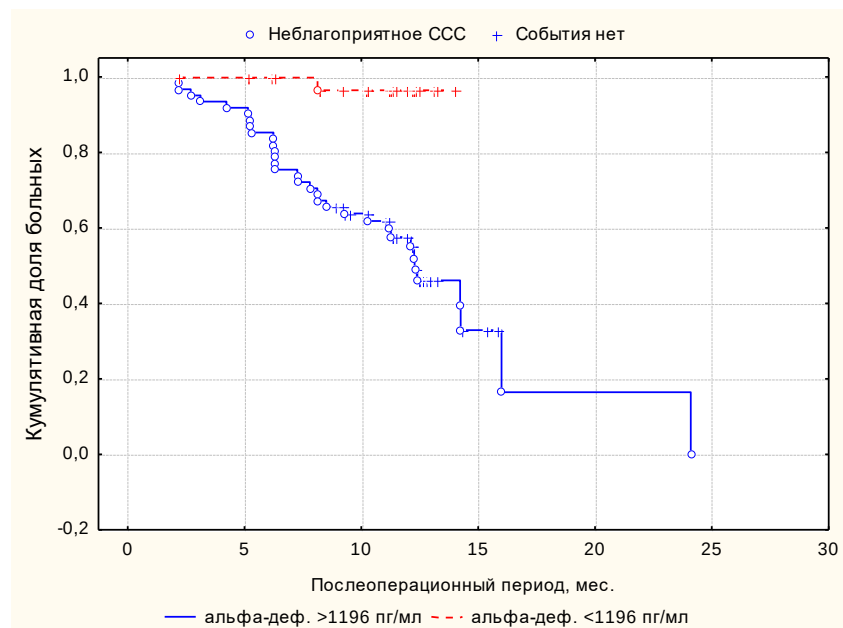


Рисунок 7.7 - Кривая выживаемости, свободная от неблагоприятных ССС, в общей группе в зависимости от уровня α -дефензина

При изучении ИФН- γ установлено, что превышение его исходной концентрации в сыворотке крови уровня 27 пг/мл включительно, выживаемость, свободная от ССС, после операции была ниже по сравнению с пациентами, у которых содержание ИФН- γ было ниже 27 пг/мл (Log-rank тест =3,89 $p=0,0001$) (Рисунок 7.8)

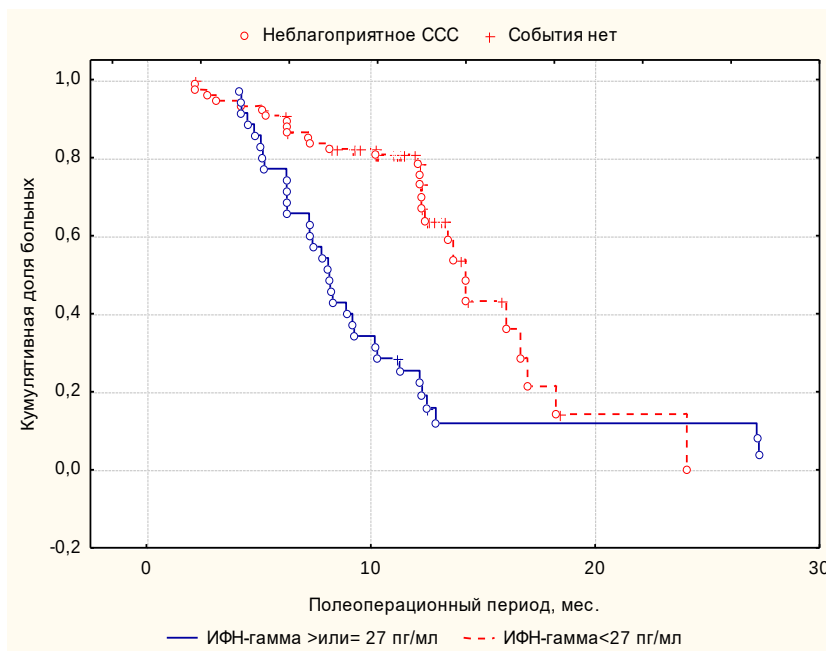


Рисунок 7.8 - Кривая выживаемости, свободная от неблагоприятных ССС, в общей группе в зависимости от уровня ИФН- γ

При превышении дооперационной концентрации АТ к окисленным ЛПНП в сыворотке крови у пациентов общей клинической группы выше уровня 410 мЕД/мл, послеоперационная выживаемость, свободная от ССС, была ниже по сравнению с пациентами, у которых содержание АТ к окисленным ЛПНП ниже 410 мЕД/мл (Log-rank тест =4,68; $p<0,001$) (Рисунок 7.9)

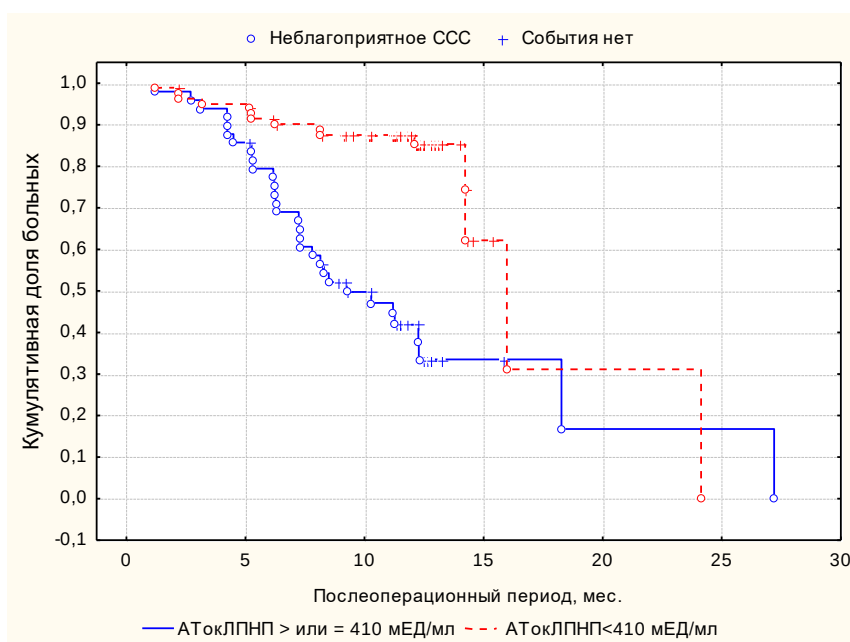


Рисунок 7.9 - Кривая выживаемости, свободная от неблагоприятных ССС, в общей группе в зависимости от содержания АТ к окисленным ЛПНП.

При превышении исходной скорости роста фибринового сгустка у больных общей клинической группы выше 29 мкм/мин, выживаемость, свободная от ССС, после операции была ниже по сравнению с пациентами, у которых скорость тромбодинамики была 29 мкм/мин и ниже (Log-rank тест = 2,73 $p=0,006$) (Рисунок 7.10).



Рисунок 7.10 - Кривая выживаемости, свободная от неблагоприятных ССС, в общей группе в зависимости от скорости роста фибринового сгустка.

Таким образом, в работе были установлены предикторы, исходные изменения которых относительно разделительных точек, влекли за собой статистически значимое снижение бессобытийной выживаемости пациентов с ИБС.

Результаты регрессионного анализа Кокса по оценке влияния предикторов на выживаемость, свободной от неблагоприятных ССС, с учетом типа операции (АКШ и СКА) представлены в таблицах 7.4 и 7.5.

Таблица 7.4 - Результаты регрессионного анализа Кокса по оценке влияния предикторов на выживаемость, свободной от неблагоприятных ССС, у пациентов при проведении АКШ

Показатели	Beta	Станд. ошибка β	exponent	Wald	p
CD14+CD289+, %	0,257	0,005	3,17	14,819	0,0001
α -дефензин, пг/мл	0,113	0,0002	1,15	5,483	0,017
ИФН- γ , пг/мл	0,235	0,006	1,920	8,243	0,005
АТ к окЛПНП (IgG), МЕД/мл	0,217	0,0003	1,86	11,025	0,0001
Скорость роста сгустка, мкм	0,986	0,00001	3,74	12,570	0,0001

Примечание: Beta - стандартизированный коэффициент регрессии β , exponent – отношение шансов, Wald - статистика Вальда.

Таблица 7.5 - Результаты регрессионного анализа Кокса по оценке влияния предикторов на выживаемость, свободной от неблагоприятных ССС, у пациентов при проведении СКА

Показатели	Beta	Станд. ошибка β	exponent	Wald	p
CD14+CD289+, %	0,221	0,0009	2,05	10,271	0,0001
α -дефензин, пг/мл	0,923	0,0001	3,11	9,332	0,002
ИФН- γ , пг/мл	0,202	0,0005	1,46	6,706	0,009
АТ к окЛПНП (IgG), МЕД/мл	0,258	0,0002	2,78	14,864	0,0001
Скорость роста сгустка, мкм	0,324	0,0007	2,26	3,095	0,004

Примечание: Beta - стандартизированный коэффициент регрессии β , exponent – отношение шансов, Wald - статистика Вальда.

Предикторы неблагоприятных событий у больных двух подгрупп по структуре остались теми же. Однако, в группе АКШ удельный вес влияния скорости роста сгустка и количество моноцитов экспрессирующих CD 289 было наибольшим, по сравнению с группой СКА. В то время как в группе СКА

определяющим в развитии повторных событий было содержание α -дефенина в плазме крови. Различия по выживаемости в двух группах можно объяснить разной силой влияния на риск ССС исходных значений скорости роста сгустка и содержания $CD14^+CD289^+$ у пациентов в группе АКШ и уровня α -дефенинов у пациентов в группе СКА.

Для повышения клинической и практической значимости наших разработок для таких маркеров, как $CD14^+CD289^+$, α -дефенин, скорость роста сгустка, доказавших свою роль в патогенезе ИБС у пациентов с различным исходом реваскуляризации миокарда, были разработаны патенты на изобретения. При разработке патентов прогностическое влияние экспрессии $CD289^+$ уточняли в группе АКШ в течение 1 года после операции, скорости роста фибринового сгустка также в группе АКШ, но в течение 6 мес. после операции и относительного градиента роста концентрации α -дефенина в сыворотке крови у пациентов в группе СКА в течение 6 мес. после операции.

Патент РФ на изобретение №2704956 «Способ прогнозирования риска неблагоприятного исхода у пациентов ишемической болезнью сердца в течение года после коронарного шунтирования» [74].

Сущность метода заключается в создании формулы для индивидуального расчета риска развития повторного ССС у пациентов в течение 1 года после перенесенного аортокоронарного шунтирования на основании определения до операции прогностически значимого уровня экспрессии $CD14^+CD289^+$.

Проведенный ROC анализ показал (Рисунок 7.11), что при значении экспрессии $CD289^+$ на моноцитах более 81%, с диагностической чувствительностью 76,9% и специфичностью 93,3% ($p < 0,0001$) складывался высокий риск развития повторного ССС.

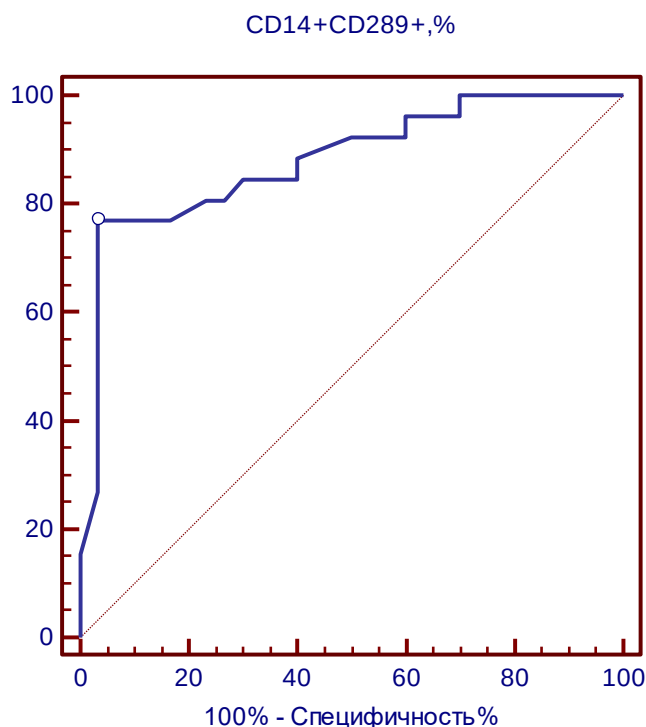


Рисунок 7.11 - ROC-кривая для определения риска развития повторного сердечно-сосудистого события в течении года после АКШ, по исходной экспрессии CD289⁺ моноцитами.

Площадь под ROC кривой была $0,913 \pm 0,0377$ ($p < 0,0001$). Качество теста для прогноза отличное. Для определения риска повторного события нами методом логистической регрессии была разработана и применялась формула для расчета прогностического коэффициента (K):

$$K = \exp(-11,7 + 0,15 \cdot x) / (1 + \exp(-11,7 + 0,15 \cdot x)), \text{ где}$$

K – прогностический коэффициент, отражающий вероятность развития повторного сердечно-сосудистого события;

x - величина исходной экспрессии TLR9 моноцитами в %.

При значении $K \geq 0,639$, риск развития повторного сердечно-сосудистого события в течение года после операции высокий, если менее 0,639, то низкий.

Расчет высокого и низкого риска представлен на клинических примерах.

Клинический пример 1. Пациент А. 59 лет, поступил в отделение кардиохирургии 05.12.16 с жалобами на сжимающие боли за грудиной при прохождении расстояния в 200 метров, усиливающиеся при подъеме в гору. Из анамнеза известно: Гипертоническая болезнь в течение 10 лет. ИБС, Стенокардия напряжения с 2010 года. Лечение по поводу ИБС и ГБ

принимает эпизодически. В 2012 году перенес ОНМК. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с 2014 года.

Данные объективного осмотра: Тоны сердца ритмичны, приглушены, АД справа 160/90 мм.рт.ст., АД слева 150/80 мм.рт.ст., ЧСС=Пульс-80 ударов в минуту, в легких хрипов нет, дыхание ослаблено в нижних отделах с 2х сторон, живот при пальпации безболезненный, печень у края реберной дуги, пастозность нижних конечностей до средней трети голени.

Данные ЭКГ: ритм синусовый ЧСС 68 в мин. Нарушение процессов реполяризации в нижней стенке ЛЖ. По данным ЭХОКС: Гипертрофия миокарда левого желудочка. Незначительное расширение ЛЖ и ЛП. Глобальная систолическая функция ЛЖ компенсирована 50%. Не исключены участки акинеза нижней стенки ЛЖ. Атеросклероз аорты. Результаты коронароангиографии: Стеноз проксимальной трети ПМЖВ 75%, стеноз проксимальной трети ОВ ЛКА 50%, окклюзия правой коронарной артерии от устья.

Диагноз заключительный клинический:

Основной: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. Постинфарктный кардиосклероз задней стенки ЛЖ (БДУ). Атеросклероз аорты и коронарных артерий, многососудистое поражение. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий)

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность II А, с сохраненной фракцией выброса (50%), ФК III.

Сопутствующий: Ишемическая болезнь мозга. Состояние после перенесенного ОНМК, в бассейне левой СМА. Атеросклероз артерий нижних конечностей.

С учетом данных жалоб пациента, анамнеза заболевания, данных инструментальных методов исследования, пациенту рекомендовано выполнение аорто-коронарного шунтирования. Перед проведением оперативного вмешательства пациенту выполнен перечень лабораторных методов исследования согласно протоколу данной работы, в том числе и определение CD14⁺CD289⁺ (Таблица 7.6).

Таблица 7.6 - Результаты иммунологического исследования

Показатель	06.12.16	07.07.17	Показатель	06.12.16	07.07.17
CD3 ⁺ , %	77	67	CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,002	0,004
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,6	1,6	CD19 ⁺ , %	11	12
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	2,1	3,6	CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,21	0,3
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04	0,08	CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	6,2	8,0
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	2,2	3,2	CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,13	0,19
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04	0,07	CD16 ⁺ , %	12	15
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	0,2	0,3	CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,25	0,3
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,004	0,007	CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	15	8
CD3 ⁺ An ⁺ , %	0,5	0,6	CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,31	0,19
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л	0,01	0,01	CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	79	77

CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	48	50	CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,37	0,4
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,0	1,2	CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	31,5	20,8
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	29	17	CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15	0,09
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,6	0,4	CD14⁺CD289⁺, %	95	90
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	10	16,2	CD14⁺CD289⁺, 10⁹/л	0,45	0,44
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,21	0,39	НСТ сп., у.е.	105	103
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	1,1	2,5	НСТ ст., у.е.	158	175
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,01	0,06	К ст. НСТ	1,5	1,7
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,2	0,2	α-дефензин, пг/мл	1689,7	1587,0

07.12.2016 г. выполнено аортокоронарное шунтирование с ПМЖВ, секвенциальное шунтирование ДВ и ВТК в условиях параллельного кровообращения на работающем сердце. После выписки из стационара пациенту рекомендована терапия, согласно стандарту лечения ИБС.

06.07.2017 г. пациент обратился на консультацию к кардиологу РостГМУ, с жалобами на умеренную одышку при прохождении расстояния в 150 метров, боли в области сердца в ночное время, перебои в работе сердца, повысилась потребность в нитратах, появились отеки нижних конечностей, уменьшилась толерантность к физической нагрузке. Пациенту рекомендована госпитализация в отделение кардиохирургии, с целью решения вопроса о проведении коронароангиографии.

07.07.2017 г. выполнена повторная коронароангиография. Секвенциальный шунт проходим на 70%. Стеноз проксимальной трети ПМЖВ 85%, стеноз проксимальной трети ОВ ЛКА 55%, окклюзия правой коронарной артерии от устья. Пациенту так же выполнен ХолтерЭКГ, в котором отмечено появление нарушения ритма, в виде парной желудочковой экстрасистолы. Пациенту выполнен контроль абсолютного содержания и экспрессии на моноцитах TLR9 (Таблица 7.6). Таким образом, необходимо отметить, что у пациента перенесшего АКШ, в течении года случилось неблагоприятное повторное СС событие (стенокардия напряжения ФК III, нарушение ритма сердца). Чтобы проверить гипотезу о том, что значение экспрессии TLR9 на моноцитах более 81%, прогнозирует повторное событие, значение данного маркера подставили в формулу изобретения для расчета прогностического коэффициента:

$$K = \exp(-11,7 + 0,15 \cdot x) / (1 + \exp(-11,7 + 0,15 \cdot x)), \text{ где}$$

K – прогностический коэффициент, отражающий вероятность развития повторного сердечно-сосудистого события;

x - величина исходной экспрессии TLR9 моноцитами в %.

$$K = \exp(-11,7 + 0,15 \cdot 95) / (1 + \exp(-11,7 + 0,15 \cdot 95)) = \mathbf{0,936}$$

В результате расчета коэффициент K=0,936, что соответствует высокому риску развития повторного события.

Поскольку у пациента Б. в течение года случилось неблагоприятное повторное СС событие (стенокардия напряжения ФК III, нарушение ритма сердца), то прогнозируемый по дооперационным показателям высокий риск реализовался и был подтвержден реальными событиями.

Клинический пример 2. Пациент Б., 63 года, поступил в отделение кардиохирургии 24.09.16 с жалобами на давящие боли за грудиной, сопровождающиеся одышкой, возникающие при физической активности (при прохождении расстояния в 200 метров), иррадиирующие в шею, купирующиеся в состоянии покоя в течении 3-5 минут. Из анамнеза известно: Гипертоническая болезнь в течение 5 лет. ИБС, Стенокардия напряжения с 2015 года. Лечение по поводу ИБС и ГБ принимает постоянно. Выявлен стеноз ВСА справа до 55%. Язвенная болезнь желудка, вне обострения.

Данные объективного осмотра: Тоны сердца ритмичны, приглушены, АД справа 150/90 мм.рт.ст., АД слева 150/80 мм.рт.ст., ЧСС=Пульс-70 ударов в минуту, в легких хрипов нет, дыхание везикулярное, живот при пальпации безболезненный, печень у края реберной дуги, пастозность стоп.

Данные ЭКГ: ритм синусовый ЧСС 60 в мин. Нарушение процессов реполяризации миокарда перегородочно-верхушечной области сердца и боковой стенки ЛЖ, возможно ишемического генеза. По данным ЭХОКС: Гипертрофии миокарда левого желудочка нет. Размеры камер сердца в норме. Глобальная систолическая функция ЛЖ не нарушена 62%. Признаков локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. Уплотнение стенки аорты. Результат коронароангиографии: Стеноз проксимальной трети ПМЖВ 80%, стеноз средней трети ПМЖВ 90%, стеноз проксимальной трети ОВ ЛКА 75%, стеноз проксимальной трети ПКА 80%, окклюзия дистальной трети ПКА.

Диагноз заключительный клинический:

Основной: ИБС. Стенокардия напряжения ФК II. Атеросклероз аорты и коронарных артерий, многососудистое поражение. Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий)

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность II А, с сохраненной фракцией выброса (62%), ФК III.

Сопутствующий: Атеросклероз брахиоцефальных артерий. Стеноз ВСА справа 55%.

С учетом данных жалоб пациента, анамнеза заболевания, данных инструментальных методов исследования, пациенту рекомендовано выполнение аорто-коронарного шунтирования.

Перед проведением оперативного вмешательства пациенту выполнен перечень лабораторных методов исследования согласно протокола данной работы, в том числе и определение CD14⁺CD289⁺ (Таблица 7.7).

Таблица 7.7 - Результаты иммунологического исследования

Показатель	25.09.16	10.04.17	Показатель	25.09.16	10.04.17
CD3 ⁺ , %	69	67	CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,001	0,001
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,1	1,2	CD19 ⁺ , %	6	5
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	3,1	2,7	CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,09	0,09
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04	0,04	CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	6,9	6,0
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	3,8	2,6	CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,11	0,1
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06	0,04	CD16 ⁺ , %	20	15
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	0,3	0,1	CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,32	0,27
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,004	0,001	CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	15	10
CD3 ⁺ An ⁺ , %	0,9	0,9	CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,24	0,18
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л	0,01	0,01	CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	77	79
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	47	43	CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3	0,45
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,7	0,77	CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	19,0	13,0
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	22	23	CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,07	0,07
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,35	0,11	CD14⁺CD289⁺, %	70	60
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	15	16	CD14⁺CD289⁺, 10⁹/л	0,27	0,34
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,24	0,28	НСТ сп., у.е.	117	110
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	0,6	2,2	НСТ ст., у.е.	187	176
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,009	0,03	К ст. НСТ	1,6	1,6
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,1	0,1	α-дефензин, пг/мл	974,7	937,0

27.09.2016 г. выполнено аортокоронарное шунтирование (маммаро-коронарное) с ПМЖВ, секвенциальное шунтирование ДВ и ОВ ЛКА без ИК на работающем сердце. После выписки из стационара пациенту рекомендована терапия, согласно стандарту лечения ИБС.

10.04.2017 г. пациента пригласили на повторный визит. Жалоб на наличие признаков стенокардии напряжения не предъявляет, толерантность к физической нагрузке высокая. Пациенту выполнен нагрузочный тест ЭКГ, где отмечена высокая толерантность к физической нагрузке при достижении целевых значений ЧСС. При выполнении повторного

ЭХОКС - сократительная способность сердца 65%, в остальном без отрицательной динамики. Пациент также был осмотрен и выполнен Холтер-ЭКГ через год после проведения операции АКШ, жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы не предъявлял. Пациенту выполнен контроль абсолютного содержания и экспрессии на моноцитах TLR9 (Таблица 7.7). Таким образом, необходимо отметить, что у данного пациента перенесшего АКШ, в течении года наблюдения повторное СС событие отсутствовало. В связи с чем интересным представляется расчет риска неблагоприятного повторного СС события. Подставляя значение

значение данного маркера в формулу изобретения для расчета прогностического коэффициента:

$$K = \exp(-11,7 + 0,15 \cdot 70) / (1 + \exp(-11,7 + 0,15 \cdot 70)) = 0,251$$

В результате расчета коэффициент $K=0,251$, что соответствует низкому риску развития повторного события. Наблюдение за пациентом Б. в течение года выявило отсутствие неблагоприятного повторного СС события. Таким образом, в выше изложенных примерах продемонстрировано прогностическое значение экспрессии TLR9, определяемое на исходном этапе до оперативного вмешательства. Данный метод был апробирован на выборке пациентов ИБС в количестве 78 человек.

Следующим маркером, показавшим свою роль в прогнозе у пациентов с АКШ была скорость роста фибринового сгустка по результатам тромбодинамики (Патент РФ на изобретение №2688241 «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование» [72]. Суть метода заключается в следующем. У пациентов с АКШ по исходной величине скорости формирования кровяного сгустка до кардиохирургического вмешательства по разработанной нами методом логистической регрессии формуле определяют индивидуальный риск развития повторного ССС через 6 месяцев после АКШ:

$$K = \exp(-14,8 + 0,49 \cdot x) / (1 + \exp(-14,8 + 0,49 \cdot x)),$$

где K – прогностический коэффициент, отражающий вероятность развития отрицательного сердечно-сосудистого события;

x - скорость формирования кровяного сгустка в мкм/мин.

При достижении значения $K \geq 0,29$, прогнозируют высокий риск развития повторного сердечно-сосудистого события, если $K < 0,29$, то риск развития негативного сердечно-сосудистого события низкий. Разделительный уровень K определяли методом ROC анализа.

Кроме того, при проведении ROC-анализа было установлено критическое значение скорости формирования кровяного сгустка в мкм/мин, равное 30 мкм/мин, при превышении которого с диагностической чувствительностью 77,3% и специфичностью 92,9%, риск развития повторного неблагоприятного события был высокий. Шансы наступления отрицательного события у больных ИБС после АКШ при достижении исходного значения скорости 30 мкм/мин возрастают в 10,8 раз ($p < 0,001$). Площадь под ROC кривой $0,862 \pm 0,068$ ($p < 0,0001$). Качество теста для прогноза хорошее (Рисунок 7.12).

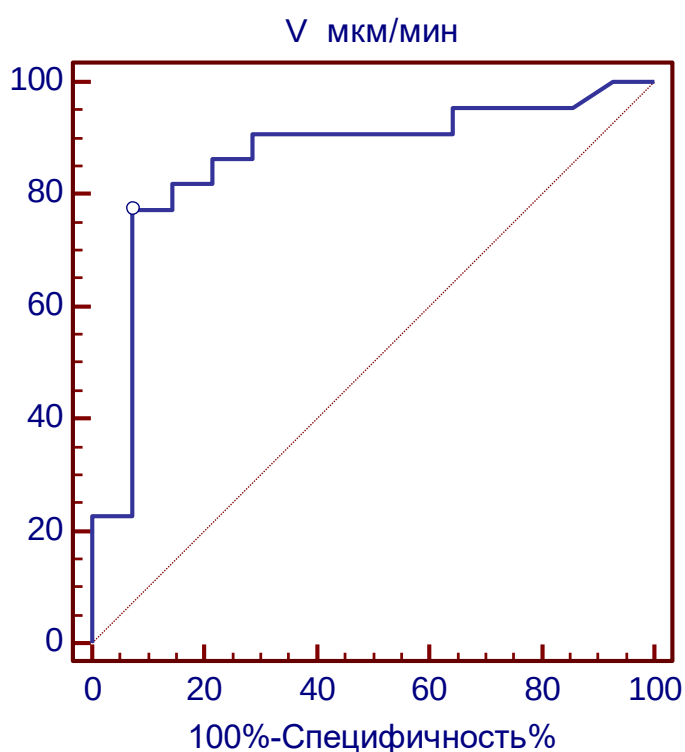


Рисунок 7.12 - ROC-кривая для определения риска повторного сердечно-сосудистого события в отдаленный период наблюдения у больных ИБС после АКШ по величине исходной скорости роста фибринового сгустка до кардиохирургического вмешательства.

Расчет различных рисков представлен на примерах.

Клинический пример 3. Пациент В., 63 лет, поступил в отделение кардиохирургии 24.10.16 с жалобами на давящие, ноющие боли за грудиной, возникающие при незначительной физической нагрузке, купирующиеся самостоятельно, повышение АД до 150/90 мм.рт.ст., общую слабость. Из анамнеза известно: 22.04.2016 г. перенес трансмуральный инфаркт

миокарда передне-перегородочной локализации, на фоне повышения АД до 190 мм.рт.ст. Гипертоническая болезнь длительное время. Не лечился. Данные объективного осмотра: Тоны сердца ритмичны, приглушены, АД справа 160/90 мм.рт.ст., АД слева 160/80 мм.рт.ст., ЧСС=Пульс-60 ударов в минуту, в легких хрипов нет, дыхание жесткое, живот при пальпации безболезненный, печень не пальпируется, пастозность нижних конечностей до нижней трети голени.

Данные ЭКГ: Синусовая брадикардия. ЧСС 53 удара в минуту. Одиночная наджелудочковая экстрасистолия. ЭКГ признаки очаговых рубцовых изменений миокарда передне-перегородочной области с переходом на верхушку и боковую стенку ЛЖ. По данным ЭХОКС: Рубцовые изменения миокарда ЛЖ. Полости сердца не расширены. Гипертрофия и увеличение массы миокарда Глобальная сократимость ЛЖ сохранена (ФВ 59%). Аневризматическое расширение восходящей аорты. Аорта уплотнена. Результат коронароангиографии: Окклюзия средней трети ПМЖВ. Стеноз проксимальной трети ДВ 80%. Стеноз устья ВТК 1 порядка 60%. Диффузное поражение ПКА с множественными стенозами 70-80%.

Диагноз заключительный клинический:

Основной: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. Постинфарктный кардиосклероз передне-перегородочной локализации с зубцом Q (22.04.2016г). Атеросклероз аорты, коронарных артерий, многососудистое поражение. Гипертоническая болезнь III стадии, I степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий)

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность II А, с сохраненной фракцией выброса (59%), ФК III. Нарушение ритма по типу наджелудочковой экстрасистолии.

С учетом данных жалоб пациента, анамнеза заболевания, данных инструментальных методов исследования, пациенту рекомендовано выполнение аорто-коронарного шунтирования.

Перед проведением оперативного вмешательства пациенту выполнен перечень лабораторных методов исследования согласно протокола данной работы, в том числе и оценка тромбодинамических свойств крови (Таблица 7.8).

Таблица 7.8 - Результат теста тромбодинамики

Показатель	24.10.16	12.05.17
<i>V (скорость роста), мкм/мин</i>	<i>31,2</i>	<i>30,5</i>
Plag (задержка роста), мин	1,5	1,1
Vi (начальная скорость), мкм/мин	58	52,4
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	900	1177
D (плотность сгустка), усл.ед	32000	24178

26.10.2016 г. Аортокоронарное шунтирование с ПМЖВ, секвенциальное шунтирование ДВ и ОВ ЛКА в условиях параллельного кровообращения на работающем сердце. После выписки из стационара пациенту рекомендована терапия, согласно стандарту лечения ИБС.

10.05.2017 г. пациент обратился на консультацию к кардиологу РостГМУ, с жалобами на снижение толерантности к физической нагрузке, одышку при прохождении расстояния в 100 метров, боли в области сердца, перебои в работе сердца, повысилась потребность в нитроглицерине, появились отеки нижних конечностей. Пациенту рекомендована госпитализация в отделение кардиохирургии, с целью решения вопроса о проведении коронароангиографии.

12.05.2017 г. пациенту выполнена повторная коронароангиография. Шунт к ПМЖВ, однако наблюдается замедление кровотока. Окклюзия средней трети ПМЖВ. Стеноз проксимальной трети ДВ 80%. Стеноз устья ВТК 1 порядка 60%. Диффузное поражение ПКА с множественными стенозами 70-80%. Пациенту также выполнен ХолтерЭКГ, в котором отмечено появление нарушения ритма и депрессии сегмента ST в ночное время более 2 мм. Пациенту выполнен контроль тромбодинамических свойств крови 12.05.17 (таблица 6.7).

Таким образом, необходимо отметить, что у пациента перенесшего АКШ, в течении первого года наблюдения случилось неблагоприятное повторное СС событие (стенокардия напряжения ФК III, нарушение ритма сердца, ишемические изменения). С целью проверки гипотезы о том, что значение скорости роста фибринового сгустка при превышении 30 мкм/мин влияет на прогноз, применили формулу изобретения для расчета прогностического коэффициента:

$$K = \exp(-14,8 + 0,49 * 31,2) / (1 + \exp(-14,8 + 0,49 * 31,2)) = 0,675$$

В результате расчета коэффициент $K=0,675$, что соответствует высокому риску развития повторного события. Таким образом, высокий риск ССС, определенный по исходным показателям, реализовался в течение первого года наблюдения за пациентом.

Клинический пример 4. Пациент Г., 57 лет, поступил в отделение кардиохирургии 12.12.16 с жалобами на давящие, ноющие боли за грудиной, при физической нагрузке, купирующиеся самостоятельно в состоянии покоя, повышение АД до 160/90 мм.рт.ст., общую слабость. Из анамнеза известно: ИБС с 2015 года, когда впервые стало повышаться АД до 180 мм.рт.ст., и отметил появление давящих болей за грудиной. Регулярно принимает терапию, но без адекватного ответа на нее.

Данные объективного осмотра: Тоны сердца ритмичны, приглушены, АД справа 140/80 мм.рт.ст., АД слева 150/80 мм.рт.ст., ЧСС=Пульс-80 ударов в минуту, в легких хрипов нет, дыхание ослаблено в нижних, живот при пальпации безболезненный, печень у края реберной дуги, пастозность нижних конечностей до средней трети голени.

Данные ЭКГ: ЭОС не отклонена. Ритм синусовый, ЧСС 55 ударов в минуту. Признаки умеренных диффузных изменений в миокарда ЛЖ. По данным ЭХОКС: Гипертрофии миокарда ЛЖ нет. Глобальная систолическая функция миокарда ЛЖ не нарушена. (ФВ 62%). Гипокинезия передне-перегородочной стенки ЛЖ. Аорта уплотнена. Результат коронароангиографии: Ствол без гемодинамически значимых стенозов. ПМЖВ стеноз в проксимальной трети 80-90%. Стеноз проксимальной трети ВТК 80-90%. ПКА гипоплазирована, стеноз в проксимальной трети 60%.

Диагноз заключительный клинический:

Основной: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. Постинфарктный кардиосклероз передне-перегородочной локализации (БДУ). Атеросклероз аорты, коронарных артерий, многососудистое поражение. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий)

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность II А, с сохраненной фракцией выброса (62%), ФК III.

С учетом данных жалоб пациента, анамнеза заболевания, данных инструментальных методов исследования, пациенту рекомендовано выполнение аорто-коронарного шунтирования.

Перед проведением оперативного вмешательства пациенту выполнен перечень лабораторных методов исследования согласно протокола данной работы, в том числе и оценка тромбодинамических свойств крови (Таблица 7.9).

Таблица 7.9 – Результат теста тромбодинамики

Показатель	13.12.16	03.06.17
<i>V (скорость роста), мкм/мин</i>	28,5	27,1
Tlag (задержка роста), мин	0,9	1,0
Vi (начальная скорость), мкм/мин	46,7	47
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1075	988
D (плотность сгустка), усл.ед	22534	25678

14.12.2016 г. выполнено аортокоронарное (маммаро-коронарное) шунтирование с ПМЖВ, секвенциальное шунтирование ДВ на работающем сердце.

После выписки из стационара пациенту рекомендована терапия, согласно стандарта лечения ИБС. В течение первого года наблюдения, после АКШ пациент посещал кардиолога РостГМУ, жалоб указывающих на прогрессирование ИБС не выявлено. Пациенту выполнен Тредмил-тест, с целью оценки толерантности к физической нагрузке. Тест пройден с достижением целевых значений ЧСС. Результат - толерантность к физической нагрузке высокая. Также выполнен ХолтерЭКГ, нарушение ритма и изменение сегмента ST не выявлено. Пациенту повторно выполнено исследование тромбодинамики 03.06.17 (таблица 7.9), результаты которой были в пределах допустимых значений.

Таким образом, необходимо отметить, что у пациента перенесшего АКШ, в течении первого года наблюдения не отмечено возникновение повторного ССС. При расчете прогностического коэффициента получено значение:

$$K = \exp(-14,8 + 0,49 \cdot 28,5) / (1 + \exp(-14,8 + 0,49 \cdot 28,5)) = 0,352$$

В результате расчета коэффициент $K=0,352$, что соответствует низкому риску развития повторного события. Факта развития неблагоприятного ССС не отмечено.

Данный метод прогнозирования был проверен у пациентов с ИБС, перенесших АКШ, на выборке из 80 человек, и показал свою диагностическую и прогностическую ценность.

В группе пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, наибольшую значимость показал уровень α -дефенина, точнее, соотношение значений, определяемых до операции и через 6 месяцев после вмешательства (Патент РФ на изобретение №2695782 «Способ прогнозирования рестеноза стента у пациентов с ишемической болезнью сердца через 6 месяцев после коронарного стентирования» [73]). В результате ROC-анализа выявлено следующее. У пациентов исходно (X_1) и через 6 мес. (X_2) после стентирования определяли уровень α -дефенинов в крови, далее рассчитывали кратность изменения концентрации пептида путем $X = X_2/X_1$. Если $X > 1$, то с диагностической чувствительностью 83,3% и специфичностью 89,5% ($p < 0,0001$) выявляли высокий риск развития рестеноза коронарных артерий после стентирования через 1 год и более после вмешательства, если $X \leq 1$, то риск низкий. Площадь под ROC кривой составила $0,934 \pm 0,0455$ ($p < 0,0001$) (Рисунок 7.13). Качество теста для прогноза отличное. Для точного расчета индивидуального коэффициента прогнозирования, предложено уравнение:

$$K = \exp(-5,9 + (5,3) \cdot x) / (1 + \exp(-5,9 + (5,3) \cdot x)), \text{ где}$$

K – прогностический коэффициент, отражающий вероятность развития рестеноза коронарного стента; x – кратность изменения концентрации α -дефенина в плазме крови, рассчитанная путем деления X_2/X_1 : X_2 – концентрация α -дефенина в плазме крови через 6 месяцев после стентирования

в пг/мл, X_1 - концентрация α -дефензинов в плазме крови до стентирования в пг/мл. Если $K \geq 0,357$, то риск развития рестеноза коронарного стента через 6 месяцев высокий, если менее 0,357, то низкий.

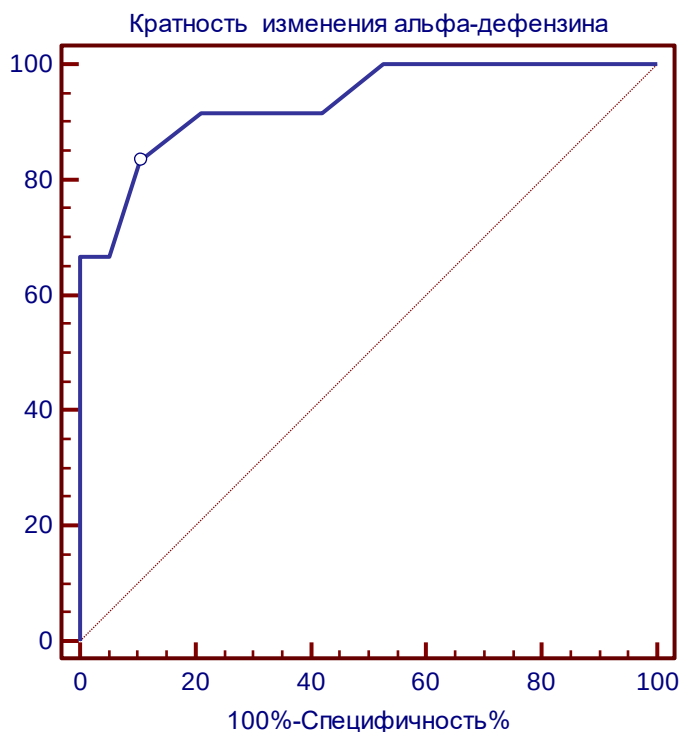


Рисунок 7.13 - ROC-кривая для определения риска развития рестеноза стента после стентирования по величине кратности изменения α -дефензина в плазме крови через 6 мес. после реваскуляризации.

Примеры оценки риска рестеноза приведены ниже.

Клинический пример 5. Пациент Г., 55 лет. Поступил в отделение кардиохирургии 04.07.2016, с жалобами на давящие пекущие боли за грудиной, иррадиирующие в левую лопатку, купирующиеся приемом нитратов. Из анамнеза известно: 13.01.2016 г. перенес Q-позитивный инфаркт миокарда нижне-боковой стенки ЛЖ, на фоне повышения АД до 170 мм.рт.ст. Гипертоническая болезнь в течение 5 лет. Не лечился.

Данные объективного осмотра: Тоны сердца ритмичны, приглушены, АД справа 170/90 мм.рт.ст., АД слева 160/80 мм.рт.ст., ЧСС=Пульс-70 ударов в минуту, в легких хрипов нет, дыхание везикулярное, живот при пальпации безболезненный, печень у края реберной дуги, пастозность стоп.

Данные ЭКГ: ЭОС не отклонена. Ритм синусовый с ЧСС 67 ударов в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. ЭКГ признаки рубцовых изменений миокарда нижней

стенки ЛЖ. По данным ЭХОКС: Рубцовые изменения миокарда ЛЖ. Расширение полости ЛП. Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ. Глобальная сократимость ЛЖ сохранена (ФВ 59%). Аорта уплотнена. Результат коронароангиографии: Стеноз ПМЖВ 60% в средней трети, тромботическая окклюзия дистальной трети ОВ ЛКА, стеноз ПКА в средней трети 40%.

Диагноз заключительный клинический:

Основной: ИБС. Стенокардия напряжения ФК II-III. Постинфарктный кардиосклероз ниже-боковой локализации (13.01.2016г). Атеросклероз аорты, коронарных артерий, многососудистое поражение. Гипертоническая болезнь III стадии, 1 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность II А, с сохраненной фракцией выброса (59%), ФК III. С учетом данных жалоб пациента, анамнеза заболевания, данных инструментальных методов исследования, пациенту рекомендовано выполнение стентирования коронарных артерий.

Перед проведением оперативного вмешательства пациенту выполнен перечень иммунологических лабораторных методов исследования согласно протоколу данной работы, в том числе и содержание α -дефенина (Таблица 7.10).

Таблица 7.10 – Результаты иммунологического контроля

Показатель	04.07.16	16.01.17	Показатель	04.07.16	16.01.17
CD3 ⁺ , %	59	58	CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,001	0,002
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,1	0,75	CD19 ⁺ , %	10	8
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	3,1	3,1	CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,19	0,1
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05	0,04	CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	3,9	5,5
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	3,8	5,3	CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,07	0,07
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,07	0,06	CD16 ⁺ , %	25	34
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	0,7	0,3	CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,47	0,44
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,01	0,003	CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	23	22
CD3 ⁺ An ⁺ , %	1,1	0,9	CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,43	0,28
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л	0,02	0,01	CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	71	60
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	32	25	CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15	0,18
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,6	0,32	CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	17,0	9,0
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27	35	CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,03	0,02
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,5	0,45	CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	72	50
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	11	20	CD14 ⁺ CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,15	0,15
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,29	0,26	НСТ сп., у.е.	113	111
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	2,2	1,5	НСТ ст., у.е.	160	177
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04	0,01	К ст. НСТ	1,5	1,6
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,1	0,2	<i>α-дефенин, нг/мл</i>	1986,6	2352,4

05.07.2016 г. пациенту выполнено стентирование ПМЖВ, стентом с лекарственным покрытием. После выписки из стационара пациенту рекомендована терапия, согласно стандарту лечения ИБС.

16.01.2017 г. пациент приглашен для контрольного обследования к кардиологу РстГМУ, жалоб не предъявлял. Пациенту 16.01.17 было повторно определено содержание α -дефенина через 6 мес после СКА, результат $X_2=2352,4$ пг/мл (Таблица 7.10). Пациенту выполнено суточное мониторирование ЭКГ - депрессии сегмента ST и нарушений ритма не выявлено.

13.06.2017 г. пациент обратился на консультацию к кардиологу РстГМУ, с жалобами на эпизоды перебоев в работе сердца, одышку при умеренной физической нагрузке. Пациенту рекомендована госпитализация в отделение кардиохирургии, с целью решения вопроса о проведении коронароангиографии.

21.06.2017 г. пациенту выполнена повторная коронароангиография, в результате которой выявлен рестеноз в стенке около 55%. Пациенту рекомендовано стентирование in stent.

Таким образом, данный пример свидетельствует о наличии повторного СС события у пациента через 11 месяцев после СКА. Интересным представляется расчет риска рестеноза коронарных артерий у данного пациента по результатам определения соотношения α -дефенина до операции и через 6 месяцев после. Итак, значение X (α -дефенин через 6 мес./ α -дефенин до операции) $=2352,4/1986,6=1,18$ применяя формулу изобретения для расчета прогностического коэффициента:

$K=\exp(-5,9+(5,3)*1,18)/(1+\exp(-5,9+(5,3)*1,18))=0,593$. В результате расчета коэффициент $K=0,593$, что соответствует высокому риску развития повторного события.

Клинический пример 6. Пациентка Е., 67 лет. Поступила в отделение кардиохирургии 28.03.2017, с жалобами на давящие, пекущие боли в области сердца, появляющиеся при незначительной физической нагрузке, купирующиеся приемом нитроглицерина, одышку при незначительной физической нагрузке. Из анамнеза известно: ИБС более 7 лет. Гипертоническая болезнь в течение 10 лет. Сахарный диабет 2 типа с 2015 года. Регулярно принимает терапию по лечению ИБС.

Данные объективного осмотра: Тоны сердца ритмичны, приглушены, АД справа 170/90 мм.рт.ст., АД слева 150/80 мм.рт.ст., ЧСС=Пульс-60 ударов в минуту, в легких хрипов нет, дыхание ослаблено в нижних отделах с 2х сторон, живот при пальпации безболезненный, печень у края реберной дуги, пастозность нижних конечностей до средней трети голени.

Данные ЭКГ: ЭОС не отклонена. Ритм синусовый, с ЧСС 70 ударов в минуту. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. По данным ЭХОКС: Полости сердца не расширены.

Гипертрофии миокарда нет. Глобальная сократимость и систолическая функция левого желудочка не изменены. Диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа. Склероз, кальциноз аорты, створок АК, МК. Результат коронароангиографии: Атеросклероз коронарных артерий. Стеноз проксимальной трети ПМЖВ 75%, стеноз устья ДВ 90%, стеноз проксимальной трети ВТК 70%.

Диагноз заключительный клинический: Основной: ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. Атеросклероз аорты, коронарных артерий, трехсосудистое поражение. Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий)

Осложнения: Хроническая сердечная недостаточность II А, с сохраненной фракцией выброса (68%), ФК III. Сопутствующий: Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%.

С учетом данных жалоб пациентки, анамнеза заболевания, данных инструментальных методов исследования, пациентке рекомендовано выполнение стентирования коронарных артерий.

Перед проведением оперативного вмешательства пациентке проведено иммунологическое обследование согласно протокола данной работы, в том числе и содержание α -дефензина (Таблица 7.11).

Таблица 7.11 – Результат иммунологического контроля

Показатель	28.03.17	19.09.17	Показатель	28.03.17	19.09.17
CD3 ⁺ , %	60	71	CD4 ⁺ CD154 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,001	0,002
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,96	1,0	CD19 ⁺ , %	6	5
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , %	3,1	2,1	CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,09	0,07
CD3 ⁺ CD25 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,04	0,03	CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	6,9	1,7
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , %	3,8	2,2	CD19 ⁺ CD40 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,11	0,02
CD3 ⁺ HLA DR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,06	0,03	CD16 ⁺ , %	12	15
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	0,3	0,2	CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,19	0,2
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,004	0,002	CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	10	10
CD3 ⁺ An ⁺ , %	0,9	0,5	CD16 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,16	0,14
CD3 ⁺ An ⁺ , 10 ⁹ /л	0,01	0,007	CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	84	78
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	36	43	CD14 ⁺ CD282 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,2	0,23
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,57	0,64	CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	49,0	7,0
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	24	28	CD14 ⁺ CD284 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,12	0,02
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,28	0,42	CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	23	19
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	5	19	CD14 ⁺ CD289 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,05	0,05
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,08	0,27	НСТ сп., у.е.	112	90
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , %	0,6	1,1	НСТ ст., у.е.	179	153
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,009	0,01	К ст. НСТ	1,6	1,7
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,1	0,2	α-дефензин, пг/мл	1388,6	835,2

29.03.2017 г. пациентке выполнено стентирование ПМЖВ, стентом с лекарственным покрытием. После выписки из стационара пациентке рекомендована терапия, согласно стандарту лечения ИБС.

19.09.2017 повторно проведен иммунологический контроль с определением α -дефензина через 6 мес. после СКА (Таблица 7.11). Из дополнительных методов исследования, выполнен нагрузочный стресс-тест, результат отрицательный. Толерантность к физической нагрузке высокая. При повторных визитах к кардиологу РостГМУ в течении первого года после СКА, жалоб на прогрессирование ИБС не отмечала.

Таким образом, в данном примере показано отсутствие повторного СС события. Интересным представляется расчет риска рестеноза коронарных артерий у данного пациента по результатам определения соотношения α -дефензина до операции и через 6 месяцев после.

Значение X (α -дефензин через 6 мес./ α -дефензина до операции)= $835,2/1388,6=0,6$

Применяя формулу изобретения для расчета прогностического коэффициента: $K=\exp(-5,9+(5,3)*0,6)/(1+\exp(-5,9+(5,3)*0,6))=0,06$.

В результате расчета коэффициент $K=0,06$, что соответствует низкому риску развития повторного события. Данным методом была проведена оценка риска рестеноза коронарного стента на выборке из 70 пациентов с ИБС перенесших стентирование коронарных артерий.

Таким образом, в нашей работе выявлены наиболее значимые предикторы повторных ССС у пациентов перенесших АКШ и СКА, которые служат надежными критериями прогноза, отражающие наиболее вовлеченные звенья иммунопатогенеза ИБС.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца, обусловленной атеросклерозом, выявлены активация иммунокомпетентных клеток, угнетение апоптоза Т-лимфоцитов и иммуносупрессии. Во врожденном иммунитете отмечено усиление экспрессии TLR2,4,9, повышение цитотоксичности CD16⁺-лимфоцитов, микробицидной активности нейтрофилов, что способствует провоспалительной направленности иммунного ответа, усугублению дисфункции эндотелия и прокоагулянтного потенциала плазмы крови, снижению качества жизни.
2. Пациентов с более тяжелым клинико-ангиографическим проявлением ишемической болезни сердца отличает преобладающая хелперная и цитотоксическая активность Т-лимфоцитов, усиление процессов межклеточной кооперации и выработки аутоантител, а также более значимая экспрессия моноцитами CD289 и сниженный микробицидный потенциал нейтрофилов, усиление дисфункции эндотелия и коагуляции плазмы крови.
3. В ранние сроки после аортокоронарного шунтирования повышение экспрессии CD282 и CD289, угнетение апоптоза Т-лимфоцитов, активация Т-В клеточной кооперации, усиление микробицидной активности нейтрофилов и цитокиновой продукции Th1 профиля существенно увеличивают риск повторных событий в отдаленном периоде.
4. Возникновение повторных событий в отдаленном периоде после аортокоронарного шунтирования ассоциировано с активацией рецепции моноцитов через TLR4 и TLR9, снижением апоптоза Т-лимфоцитов и иммунорегуляторной активности CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-T-reg, повышением Т-В клеточного взаимодействия, цитотоксического потенциала клеток врожденного иммунитета и уровня ИЛ-17. Выявленные изменения способствуют прогрессированию эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, повышению прокоагулянтной активности плазмы крови.
5. На повышение риска повторных событий в отдаленном периоде влияют показатели, меняющиеся в раннем периоде после стентирования коронарных артерий: усиление провоспалительного потенциала Th1 лимфоцитов,

гуморального иммунного ответа и цитотоксичности CD8⁺-лимфоцитов, активация Т-В клеточной кооперации, супрессия апоптотической активности CD3⁺-лимфоцитов, прогрессирование эндотелиальной дисфункции.

6. У пациентов с ишемической болезнью сердца после стентирования коронарных артерий, в отдаленном периоде риск возникновения повторных событий ассоциирован с подавлением апоптоза Т-лимфоцитов, усилением Т-В клеточного корцепторного взаимодействия и гуморального аутоиммунного ответа, повышением функциональной активности CD8⁺-лимфоцитов и микробицидного потенциала нейтрофилов, усугублением дисфункции эндотелия и превалирование Th1 и Th17 ответов, наблюдаемые в позднем послеоперационном периоде. Данные изменения инициируют сохранение гиперкоагуляции плазмы крови.
7. Основными клинико-иммунологическими предикторами, снижающими бессобытийную выживаемость в течение двух лет, вне зависимости от вида реваскуляризации миокарда, являются повышение количества CD14⁺CD289⁺-моноцитов, уровня α -дефензина в плазме крови, содержания ИФН- γ и АТокЛПНП (IgG), увеличение скорости роста фибринового сгустка.
8. При оценке риска возникновения повторных событий у пациентов в группе аортокоронарного шунтирования высокую диагностическую ценность имеют повышение содержания CD14⁺CD289⁺ и увеличенная скорость роста фибринового сгустка, определяемые на догоспитальном этапе. Повышение показателя соотношения α -дефензина до и через 6 месяцев после реваскуляризации у пациентов в группе стентирования коронарных артерий является предиктором повторных событий.

Практические рекомендации

1. С целью оценки вероятного риска развития неблагоприятного повторного события в течение года после АКШ целесообразно определение количества моноцитов, экспрессирующих TLR9 до проведения оперативного вмешательства для расчета коэффициента риска повторного события (Патент РФ на изобретение №2704956).
2. Для определения состояния системы гемостаза рекомендовано проведение глобального теста тромбодинамики, оценивающего как внешний, так и внутренний путь свертывания крови, что позволит своевременно определить тактику ведения пациента с ИБС, не только в дооперационном периоде, но и скорректировать антикоагулянтную терапию в послеоперационном.
3. Для оценки риска возникновения возможного тромбоза коронарных шунтов через 6 месяцев после АКШ, рекомендовано определение скорости роста фибринового сгустка до проведения оперативного вмешательства и расчет прогностического коэффициента (Патент РФ на изобретение №2688241).
4. У пациентов, перенесших СКА, с целью определения риска рестеноза коронарного стента в отдаленном периоде рекомендовано определение коэффициента соотношения содержания в плазме крови α -дефенина до и через 6 месяцев после реваскуляризации (Патент РФ на изобретение №2695782).

Список сокращений

АДФ - аденозиндифосфат

АКШ - аортокоронарное шунтирование

АС - атеросклероз

АСБ - атеросклеротическая бляшка

АТ III - антитромбин III

АТ-II - ангиотензин II

АТокЛПНП - антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности

АТФ - аденозинтрифосфат

АФК - активные формы кислорода

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БСК - болезни системы кровообращения

ВТК - ветвь тупого края

ГМК - гладкомышечные клетки

ДВ - диагональная ветвь

ЗМЖВ - задняя межжелудочковая ветвь

ИБМ - ишемическая болезнь мозга

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЛ - интерлейкин

ИФН - интерферон

КЖ - качество жизни

КСФ - колониестимулирующий фактор

КШ - коронарное шунтирование

ЛКА - левая коронарная артерия

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

МНО - международное нормализованное отношение

НАДФН - никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НВЛ - нейтрофильная внеклеточная ловушка

НК - натуральные киллеры

ОАНК - облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

ОВ - огибающая ветвь

окЛПНП - окисленные липопротеины низкой плотности
ПВ - протромбиновое время
ПКА - правая коронарная артерия
ПМЖА - передняя межжелудочковая ветвь
ПОЛ - перекисное окисление липидов
ПС - повторное событие
РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы
СКА - стентирование коронарных артерий
СРБ - С-реактивный белок
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
ССО - сердечно-сосудистые осложнения
ССС - сердечно-сосудистые события
ТВ - тромбиновое время
ТФ - тканевой фактор
ТФР - трансформирующий фактор роста
ФВ - фракция выброса
ФГ - фибриноген
ФНО - фактор некроза опухоли
ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство
ЭТ-1 - эндотелин- 1
DAMPs - молекулярные паттерны, связанные с повреждением
HSPs - белки теплового шока
ICAM-1 - молекула межклеточной адгезии - 1 типа
KLF2 - Крюпель-подобный фактор
MCP-1 - моноцитарный хемоаттрактантный протеин - 1
MMP - матриксная металлопротеиназа
MPO - миелопероксидаза
PAMPs - патоген ассоциированные молекулярные “образы”
PRR - паттерн распознающие рецепторы
TLR - toll подобные рецепторы
VCAM-1 - молекула сосудистой адгезии -1 типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Р.Ф. Оценка зависимости концентрации эндотелина-1 и магния в крови от степени тяжести ишемической болезни сердца / Р.Ф. Абдуллаев, А.Б. Бахшалиев, А.Д. Кулиева, Р.Р. Гусейнзаде // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 4. – С. 7492–7496.
2. Аксельрод, А.С. Нагрузочные ЭКГ-тесты: 10 шагов к практике / А.С. Аксельрод, П.Ш. Чомахидзе, А.Л. Сыркин; под ред. А.Л. Сыркина. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 208 с.
3. Арабидзе, Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике / Г.Г. Арабидзе // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – Т. 1, № 10. – С. 4–19.
4. Баландина, А.Н. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза / А.Н. Баландина, Е.М. Кольцова, А.М. Шибeko [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т. 17, №4. – С. 114–126.
5. Белоносов, Д.А. Особенности воспалительного процесса при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца: патофизиологические механизмы и терапевтические подходы / Д.А. Белоносов, А.Ю. Лебедева, И.Г. Гордеев // Вестник РГМУ. – 2013. – №4. – С 5-9.
6. Бенхамед, М. Оценка качества жизни у пациентов с ИБС, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству / М. Бенхамед, А.М. Пристром, П.Ф. Черноглаз [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 3 (41). – С. 100–103.
7. Бокерия, Л.А. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце: современный взгляд на проблему / Л.А. Бокерия, М.Л. Гордеев, В.М. Авалиани // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – №3. – С. 4-15.
8. Бородулин, В.И. К научным итогам XX века: роль отечественных исследователей в разработке проблемы атеросклероза / В.И. Бородулин,

- А.В. Тополянский // Клиническая медицина. – 2013. – № 11. – С. 70-73.
9. Вербовой, А.Ф. Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза / А.Ф. Вербовой, Е.В. Митрошина, А.В. Пашенцева // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 8-14.
 - 10.Верхоломова А.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с нарушением кровообращения в сетчатке и зрительном нерве / А.В. Верхоломова, В.И. Баранов, С.М. Юдина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. - Т.11, №1. - С. 30-33.
 - 11.Вершинина, Е.О. Предикторы отдаленных неблагоприятных событий после плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях / Е.О. Вершинина, А.Н. Репин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 46–52.
 - 12.Внуков В.В. Содержание провоспалительных цитокинов, пероксиредоксина – 1 и активность глутатион – пероксидазы в плазме крови у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование / В.В. Внуков, Р.В. Сидоров, Н.П. Милютина [и др.] // Успехи геронтологии. – 2017. –Т.30, № 2. – С. 269-274.
 - 13.Габбасов, З.А. Особенности воспалительной реакции у пациентов с ибс после имплантации стентов с лекарственным покрытием / З.А. Габбасов, С.Г. Козлов, А.Э. Имаева [и др.] // Клиническая геронтология. – 2014. – №5-6. – С. 3-8.
 - 14.Голухова, Е.З. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства / Е.З. Голухова, М.В. Григорян, М.Н. Рябинина, Н.И. Булаева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12 № 5. – С. 528-535.
 - 15.Гольдерова, А.С. Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови при коронарном и мультифокальном атеросклерозе / А.С. Гольдерова, И.Н. Николаева, А.Н. Романова,

- В.А. Козлов // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 3. – С. 27-31.
16. Гомазков, О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – Т. 41, № 2. – С. 50–58.
 17. Гребенник, В.К. Прогнозирование рецидива стенокардии у больных после аортокоронарного шунтирования / В.К. Гребенник, В.С. Кучеренко, Х. Фань, М.Л. Гордеев // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С.11-15.
 18. Григорьев, В.С. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств / В.С. Григорьев, К.В. Петросян, А.В. Абросимов // Креативная кардиология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 159–172.
 19. Григорьев, Е.В. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике / Е.В. Григорьев, В.Г. Матвеева, Д.Л. Шукевич [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 18–29.
 20. Демина, Е.П. Роль ABC-транспортёров А1 и G1 - ключевых белков обратного транспорта холестерина - в развитии атеросклероза / Е.П. Демина Е.П., В.В. Мирошникова, А.Л. Шварцман // Молекулярная биология. – 2016. – Т. 50, № 2. – С. 223-230.
 21. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 4s1. – С. 4-32.
 22. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т.7, № 6, Приложение 4.
 23. Дидигова, Р.Т. Оценка качества жизни пациентов с ИБС в условиях отдельно взятой республики Северного Кавказа / Р.Т. Дидигова,

- З.З. Булгучева, З.О. Угурчиева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 5 (91). – С. 71-76.
- 24.Дорофеева, Н.П. Особенности динамики качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах со стентированием / Н.П. Дорофеева, Ю.Н. Орехова, А.О. Тер-Акопян [и др.] // Клиническая практика. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 10-15.
- 25.Дутова, С.В. Цитокины и атеросклероз – новые направления исследований / С.В. Дутова, Ю.В. Саранчина, М.Р. Карпова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 199–207.
- 26.Ерёмина, О.В. Когнитивные нарушения у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Ерёмина, М.М. Петрова, С.В. Прокопенко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 48–56.
- 27.Жидкова, И.И. Генетические факторы (гены рецепторов врожденного иммунитета – TLRs) в патогенезе атеросклероза и его осложнений / И.И. Жидкова, А.В. Понасенко, М.В. Хуторная [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 241-254.
- 28.Закирова, Н.Э. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца / Н.Э. Закирова, Н.Х. Хафизов, И.М. Карамова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 2. – С. 16-19.
- 29.Запорожец, Т.С. Роль Т-клеточной дисфункции в развитии атеросклероза сосудов нижних конечностей и возможности ее коррекции / Т.С. Запорожец, К.В. Майстровский, В.Г. Раповка [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С.110-115.
- 30.Зафираки, В.К. Повторная реваскуляризация миокарда в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных хронической обструктивной болезнью легких и стабильной стенокардией напряжения / В.К. Зафираки, Е.Д. Космачева // Клиническая практика. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 42-47.
- 31.Казачкина, С.С. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и

- атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов / С.С. Казачкина, В.П. Лупанов, Т.В. Балахонова // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 315-316.
32. Калашникова, М.Ф. Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения / М.Ф. Калашникова, И.Б. Бондарева, Н.В. Лиходей // Лечащий Врач. – 2015. – № 3. – С. 27-33.
33. Калинская, А.И. Особенности тромбообзавования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом / А.И. Калинская, П.П. Саввинова, Е.Ю. Васильева, А.В. Шпектор // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 9. – С. 12–16.
34. Карпов, А.М. Роль дендритных клеток в патогенезе атеросклероза / А.М. Карпов, А.В. Рвачева, М.Х. Шогенова [и др.] // Доктор.Ру. Терапия Кардиология Ревматология. – 2015. – № 8 (109) – № 9 (110). – С. 4–8.
35. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова Р.Я. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.
36. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 640 с.
37. Козлов, В.А. Иммунная парадигма и иммуносупрессорная доминанта в патогенезе основных заболеваний современного человека / В.А. Козлов // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 7–17.
38. Козлов, В.А. Клетки-супрессоры – основа иммунопатогенеза атеросклероза В.А. Козлов // Атеросклероз. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 37–42.
39. Козлов, К.Л. Артериальный рестеноз. Молекулярно-биомедицинские аспекты / К.Л. Козлов, Е.М. Пальцева, В.О. Полякова, В.В. Тишко. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 271 с.
40. Кокшенева, И.В. Прогностическая значимость факторов

- коагуляционного гемостаза и полиморфизма генов в развитии подострого тромбоза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования / И.В. Кокшенева, Л.Г. Климович, Я.Э. Арутюнова и др. // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2014. – №2(58). – С. 27-32.
41. Комков, А.А. Неоатеросклероз в стенте / А.А. Комков, В.П. Мазаев, С.В. Рязанова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 6. – С. 626-633.
42. Корнева, В.А. Анализ влияния традиционных факторов риска на развитие ишемической болезни сердца при семейной гиперхолестеринемии / В.А. Корнева, Т.Ю. Кузнецова, Г.П. Тихова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 5. – С. 104-110.
43. Корякина, Л.Б. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (Обзор литературы) / Л.Б. Корякина, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – Т. 12(90), Ч. 1. – С.165-170.
44. Кравцов, А.Л. Секреторная дегрануляция нейтрофилов как триггер воспаления и регулятор иммунного ответа: роль сериновых лейкоцитарных протеаз и протеолитически-активных рецепторов / А.Л. Кравцов, Т.П. Шмелькова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 1. – С. 79–87.
45. Кувшинова, Н.Ю. Оценка качества жизни больных ишемической болезнью сердца во взаимосвязи с эмоционально-личностными характеристиками / Н.Ю. Кувшинова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2010. – Т. 12, № 3(2). – С. 397-401.
46. Кудрявцев И.В. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы / И.В. Кудрявцев, А.Г. Борисова, Е.В. Васильева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018.- Т.20, № 2. - С.227-240.
47. Кузник, Б.И. Тромбодинамические свойства артериальной и венозной

- крови у больных ИБС в дооперационном и раннем послеоперационном периодах при выполнении коронарного шунтирования / Б.И. Кузник, И.Г. Богданов, Н.В. Исакова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2015. – Т.59, № 1. – С.43-49.
- 48.Лазаренко, В.А. Окисленные липопротеины низкой плотности до и после реконструктивных вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей / В.А. Лазаренко, Е.А. Бобровская, Е.В. Путинцева, Г.А. Бондарев // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 1. – С. 14-17.
- 49.Лукина, Ю.В. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом / Ю.В. Лукина, М.Л. Гинзбург, В.П. Смирнов [и др.] // Клиницист. – 2012. – № 2. – С. 45-53.
- 50.Лукина, Ю.В. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками / Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 63-65.
- 51.Лякишев, А.А. Перспективы применения эзетимиба в кардиологической практике / А.А. Лякишев, А.Е. Семенова, С.В. Миклишанская // Атеросклероз и дислипидемии. – 2010. – № 1. – С. 15-19.
- 52.Лянг, О.В. Значимость окисленных липопротеинов низкой плотности в прогнозе течения ишемического инсульта / О.В. Лянг, О.В. Черничук, И.А. Жирова, А.Г. Кочетов // Лабораторная служба. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 25-29.
- 53.Марцевич, С.Ю. Новости доказательной медицины: результаты исследования IMPROVE-IT и их значение для клинической практики / С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 165-166.
- 54.Мубораков, К.Х. Качество жизни пациентов после перенесенного инфаркта миокарда / К.Х. Мубораков, Э.А. Шамансурова // Проблемы

биологии и медицины. – 2013. – № 2. – С. 51-54.

55. Набиуллина, Р.М. Опосредованное тромбином влияние микровезикул крови на кинетику образования, структуру и стабильность фибринового сгустка / Р.М. Набиуллина, И. Г., Мустафин, Ф. И. Атауллаханов [и др.] // Российский физиологический журнал. – 2015. – № 7. – С. 812-821.
56. Нестерова, И.В. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 219-230.
57. Нестерова, И.В. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2 / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 7-18.
58. Никифоров, Ю.В. Оценка гемостаза больных ишемической болезнью сердца при хирургической реваскуляризации миокарда / Ю.В. Никифоров, Г.Г. Чернышева, Л.В. Молчанова // Общая реаниматология. – 2009. – № 4. – С. 5-8.
59. Никишин, А.Г. Влияние чрескожного коронарного вмешательства на приверженность к лечению у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла / А.Г. Никишин, С.Я. Абдуллаева, М.М. Пирназаров [и др.] // Медицинские новости. – 2016. – № 5. – С. 80–84.
60. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – 3-е изд. – М.: РАЕН, 2012. – 528 с.
61. Новикова, Е.С. Достаточно ли шкалы SYNTAX для оценки риска больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам? / Е.С. Новикова, А.Л. Комаров, Е.В. Гуськова [и др.] // Атеротромбоз. – 2017. – № 1. – С. 80-93.
62. Новицкий, В.В. Роль нейтрофилов в деструкции сосудистого эндотелия при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения / В.В. Новицкий, С.П. Чумакова, О.И. Уразова [и др.] //

- Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – № 4. – С. 49-53.
63. Номоконова, Е.А. Параметры системы гемостаза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования / Е.А. Номоконова, В.А. Елыкомов, А.А. Ефремушкина, Д.А. Ананьев // Медицинский альманах. – 2016. – №2(42). – С. 31-34.
64. Нонка, Т.Г. Влияние депрессивных расстройств на показатели вариабельности ритма сердца у больных с перенесенным инфарктом миокарда / Т.Г. Нонка, А.Н. Репин, Т.Н. Сергиенко, Е.В. Лебедева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 1, Вып. 1. – С. 69-71.
65. Останко, В.Л. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее / В.Л. Останко, Т.П. Калачева, Е.В. Калюжина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 264–280.
66. Пак, Н.Л. Состояние системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца после операции реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце / Н.Л. Пак, Е.З. Голухова, Н.Н. Самсонова [и др.] // Креативная кардиология. – 2011. – № 2. – С. 60-70.
67. Палеев, Ф.Н. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец, И.С. Белокопытова // Кардиология. – 2010. – № 2. – С. 69-72.
68. Палеев, Ф.Н. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Белокопытова, Б.И. Минченко, О.В. Москалец // Креативная кардиология. – 2011. – № 1. – С. 75-80.
69. Пантелеев, М.А. Практическая коагулология / М.А. Пантелеев, С.А. Васильев, Е.И. Синауридзе [и др.] – М.: Практ. мед., 2010. – 234 с.
70. Пат. 2573499 Российская Федерация, МКИ⁵ G01N 33/53 Способ прогнозирования риска неблагоприятного исхода у больных острым коронарным синдромом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа /

- Шлык (Сушкина) И.Ф., Сизякина Л.П., Дорофеева Н.П., Демидова А.А., Шлык С.В. – № 2014143367/15; заявл. 27.10.2014; опубл. 20.01.2016, Бюл. № 2. – С. 1-10.
71. Пат. 2630592 Российская Федерация, МКИ⁵ G01N 33/48, G01N 33/52 Способ прогноза развития постперикардотомного синдрома у больных ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование / Сидоров Р.В., Ананян А.А., Милютин Н.П., Гвалдин Д.Ю., Шлык И.Ф., Лихачев-Мищенко О.В., Дзерян В.А., Талалаев Е.П., Внуков В.В. – № 2016129678; заявл. 19.07.2016; опубл. 11.09.2017, Бюл. № 26. – С. 1.
72. Пат. 2688241 Российская Федерация, МКИ⁵ A61B 5/145 Способ прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование / Шлык И.Ф., Сидоров Р.В., Демидова А.А., Дробот Н.В., Шлык С.В. – № 2018146340; заявл. 24.12.2018; опубл. 21.05.2019, Бюл. № 15. – С. 1-2.
73. Пат. 2695782 Российская Федерация, МКИ⁵ G01N 33/50 Способ прогнозирования рестеноза стента у пациентов с ишемической болезнью сердца через 6 месяцев после коронарного стентирования / Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Сидоров Р.В., Демидова А.А., Шлык С.В. – № 2019104776; заявл. 19.02.2019; опубл. 26.07.2019, Бюл. № 21. – С. 1-2.
74. Пат. 2704956 Российская Федерация, МКИ⁵ G01N 33/577 Способ прогнозирования риска неблагоприятного исхода у пациентов ишемической болезнью сердца в течение года после коронарного шунтирования / Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Сидоров Р.В., Демидова А.А., Шлык С.В. – № 2019102035; заявл. 24.01.2019; опубл. 31.10.2019, Бюл. № 31. – С. 1-2.
75. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.
76. Пигаревский, П.В. Морфометрическое исследование клеток иммунорегуляторного и эффекторного звеньев иммунитета в аорте и парааортальных лимфатических узлах при атерогенезе у человека /

- П.В. Пигаревский // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 21-26.
- 77.Пинегин, Б.В. Нейтрофилы: структура и функции / Б.В. Пинегин, А.Н. Маянский // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 6. – С. 374-382.
- 78.Полторак А.Н. Toll-подобные рецепторы как парадигма клетки / А.Н. Полторак // Journal of Biomedical Technologies. – 2014. – № 1. – С. 52–57.
- 79.Помешкина, С.А. Приверженность к терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию / С.А. Помешкина, О.Л. Барбараш // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 1(85). – С. 75-79.
- 80.Прасолов А.В. Изменение показателей цитокинового статуса у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса в зависимости от терапии / А.В. Прасолов, Л.А. Князева, Л.И. Князева, Л.А. Жукова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 26, № 2. – С. 146-147.
- 81.Прудников, А.Р. Роль цитокинов в диагностике нестабильности атеросклеротической бляшки / А.Р. Прудников, А.Н. Щупакова // Вестник ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 28-42.
- 82.Рекомендации 2019 ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 121-193 (3826).
- 83.Репникова Р.В. Предоперационный стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца / Р.В. Репникова, О.Л. Барбараш // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 59-62.
- 84.Российский статистический ежегодник. 2018 / под ред. А.Е. Суринова [и др.]; Росстат. – М.: Федеральная служба государственной статистики, 2018 – 694 с. – URL: https://www.gks.ru/free_doc/doc_2018/year/year18.pdf (22.04.2020).
- 85.Руководство по кардиологии в 4-х тт. Т. 1: Физиология и патофизиология

- сердечно-сосудистой системы / под ред. Е.И. Чазова. – М.: Практика, 2014. – 395 с.
- 86.Саранчина, Ю.В. Роль нейтрофилов в патогенезе атеросклероза / Ю.В. Саранчина, С.В. Дутова, О.Ю. Килина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 110–116.
- 87.Сваровская, А.В. Роль маркеров воспалительного ответа, дисфункции эндотелия и гипергомоцистеинемии в прогнозировании течения ишемической болезни сердца у пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию. РМЖ / А.В. Сваровская, А.Т. Тепляков, А.А. Гарганеева // Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 3-7.
- 88.Седых, Д.Ю. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами после инфаркта миокарда / Д.Ю. Седых, Ю.Г. Неверова, К.С. Ваккосов, О.Л. Барбараш // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 3. – С. 51-58.
- 89.Семенова, О.Н. Приверженность длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний и невыполнение врачебных рекомендаций: мнение пациентов и врачей по результатам фокусированного интервью / О.Н. Семенова, Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 55-61.
- 90.Семилян, Л.С. Динамика лабораторных маркеров повреждения миокарда и системного воспалительного ответа при коронарном шунтировании на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска / Л.С. Семилян, Д.Ш. Самуилова, В.Ю. Мерзляков [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2017. – № 1. – С. 21-30.
- 91.Сепиашвили, Р.И. Апоптоз в иммунологических процессах / Р.И. Сепиашвили, М.Г. Шубич, Н.В. Колесникова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т.16, №1. – С. 101-107.

92. Сидоров Р.В. Анализ флоуметрических показателей кровотока коронарных шунтов у пациентов высокого хирургического риска / Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев, В.Н. Щетко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 53-59.
93. Сидоров Р.В. Тактика хирургического лечения ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом / Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев, В.Н. Щетко [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 8 (4). – С. 23-27.
94. Сизякина Л.П. Характеристика врожденного иммунитета в послеоперационном периоде у больных с аорто-коронарным шунтированием / Л.П. Сизякина, И.Ф. Шлык, Р.В. Сидоров [и др.] // Иммунология. – 2017. – Т. 38, № 6. – С. 292-295.
95. Сизякина Л.П. Характеристика клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов, перенесших коронарное стентирование / Л.П. Сизякина, И.Ф. Шлык, Р.В. Сидоров [и др.] // Иммунология. – 2018. – Т. 39, № 1. – С. 16-19.
96. Симбирцев, А.С. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство в 2-х т. Т. 2 / А.С. Симбирцев, А.А. Тотолян; под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 193–217.
97. Соколова, Н.Ю. Анализ отдаленных результатов реваскуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высокой степенью приверженности лечению / Н.Ю. Соколова, Е.З. Голухова, К.В. Шумков, Е.В. Кузнецова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 25–30.
98. Соколова, Н.Ю. Приверженность к терапии у пациентов со стабильной ИБС после различных реваскуляризирующих операций / Н.Ю. Соколова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 25-30.
99. Соколова, Н.Ю. Реваскуляризация миокарда у больных стабильной

ишемической болезнью сердца: стратификация периоперационных и отдаленных рисков / Н.Ю. Соколова, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 25-36.

100. Тодоров С.С. Роль гладких миоцитов и протеогликанов в неоангиогенезе атеросклеротической бляшки / С.С. Тодоров, Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 39-42.
101. Тодоров С.С. Роль гликозаминогликанов в развитии интимальной гиперплазии при шунтировании коронарных артерий / С.С. Тодоров, Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 9, №3. – С. 94-98.
102. Тодоров С.С. Роль клеточно-межклеточных взаимоотношений в развитии интимальной гиперплазии внутренней грудной артерии / С.С. Тодоров, Р.В. Сидоров, В.Н. Щетко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 70-73.
103. Тугуз, А.Р. Спонтанная и стимулированная НК-активность мононуклеарных клеток и нейтрофилов периферической крови при ишемической болезни сердца / А.Р. Тугуз, Д.С. Шумилов, И.В. Смольков [и др.] // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. – 2017. – №3 (206). – С. 75-81.
104. Турмова, Е.П. К вопросу об иммунных механизмах патогенеза атеросклероза / Е.П. Турмова, А.А. Силаев, И.Г. Доможаков, Р.М. Громовой // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4. – С. 361–366.
105. Турмова, Е.П. Особенности иммунного статуса у кардиохирургических больных с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода / Е.П. Турмова, А.А. Силаев,

- В.В. Волков [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 71-73.
106. Турмова, Е.П. Особенности цитокинового статуса у больных атеросклерозом / Е.П. Турмова, Е.В. Маркелова, А.А. Силаев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 323–332.
 107. Уткина, Е.А. Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / Е.А. Уткина, О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский // Русский кардиологический журнал. – 2019. – № 5. – С. 82-89.
 108. Фадеева, О.А. Тромбопластин, иммобилизованный на полистероловой поверхности, обладает кинетическими характеристиками, близкими к таковым для нативного белка, и активирует свертывание крови *in vitro* аналогично тромбопластину на фибробластах / О.А. Фадеева, М.А. Пантелеев, С.С. Карамзин [и др.] // Биохимия. – 2010. – Т. 75, Вып. 6. – С. 827-838.
 109. Фатхуллина, А.Р. Роль цитокинов в развитии атеросклероза / А.Р. Фатхуллина, Ю.О. Пешкова, Е.К. Кольцова // Биохимия. – 2016. – Т. 81, № 11. – С. 1614-1627.
 110. Хаитов, Р.М. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3, № 2. – С. 100-110.
 111. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 311 с.
 112. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – 3-е изд. – М.: Медицина, 2010. – 752 с.
 113. Чернявский, А.М. Изменение качества жизни больных ишемической болезнью сердца с выраженной дисфункцией левого желудочка после хирургической реваскуляризации миокарда / А.М. Чернявский, В.У. Эфендиев, Д.А. Сирота [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – № 2. – С. 22-26.

114. Чумакова, С.П. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии / С.П. Чумакова, О.И. Уразова, В.М. Шипулин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 260–268.
115. Шабров, А.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733-742.
116. Шайдюк О.Ю. Влияние синдрома апноэ во сне на клиническое течение и качество жизни больных ишемической болезнью сердца / О.Ю. Шайдюк // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 70-74.
117. Шаленкова, М.А. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ишемической болезни сердца / М.А. Шаленкова, Э.Т. Мухаметова, З.Д. Михайлова // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 11. – С. 14-20.
118. Шевченко, О.П. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца / О.П. Шевченко, О.Ф. Природова, А.О. Шевченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 7. – С. 101-111.
119. Шкорик, Е.А. Баланс про-и противовоспалительного цитокинов у пациентов до и после аортокоронарного шунтирования и их роль в риске возникновения тромбозмембранных и геморрагических осложнений / Е.А. Шкорик, Е.В. Маркелова, А.А. Силаев, П.В. Шелленберг // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 66-73.
120. Шкорик, Е.В. Лечение ишемической болезни сердца, современные представления. роль иммунной системы в патогенезе осложнений после реваскуляризации миокарда / Е.В. Шкорик, Е.В. Маркелова, А.А. Силаев // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – URL:

<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25308> (25.05.2020).

121. Шлык (Сушкина) И.Ф. Влияние маркеров воспаления на тяжесть течения острого коронарного синдрома / И.Ф. Шлык (Сушкина), С.В. Шлык, Л.П. Сизякина [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т.13, № 3. – С. 131-133.
122. Шлык (Сушкина) И.Ф. Оценка качества жизни у больных с острым коронарным синдромом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / И.Ф. Шлык (Сушкина), Н.П. Дорофеева, С.В. Шлык // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 1. – С. 90-93.
123. Шлык (Сушкина) И.Ф. Оценка маркеров воспаления у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне нарушения углеводного обмена / И.Ф. Шлык (Сушкина), С.В. Шлык, Л.П. Сизякина [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т.13, № 3. – С. 133–135.
124. Шлык (Сушкина) И.Ф. Сравнительная оценка состояния микрогемодинамики и вазомоторной функции эндотелия у пациентов с ИБС и практически здоровых лиц разного возраста / И.Ф. Шлык (Сушкина), И.О. Халявкина, Я.А. Хананашвили [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2. – С. 63-65.
125. Шлык И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / И.Ф. Шлык // Медицинский вестник Юга России. - 2019. - Т10, №2. - С. 48-54.
126. Шлык И.Ф. Маркеры патогенеза острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в прогнозировании отдаленного неблагоприятного исхода / И.Ф. Шлык, Р.В. Сидоров, Д.Н. Елисеев [и др.] // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т.11, № 4. – С. 69-72.
127. Шлык И.Ф. Оценка динамики про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий

- / И.Ф. Шлык, Л.П. Сизякина, Р.В. Сидоров [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2018. – Т. 17, № 1-4. – С. 91-95.
128. Шлык И.Ф. Современный взгляд на оценку состояния вазореактивности у пациентов, перенесших острый коронарный синдром / И.Ф. Шлык, Л.П. Сизякина, А.А. Кастанаян [и др.] // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т.11, № 3. – С. 88-92.
129. Шлык И.Ф. Функциональные особенности врожденного иммунитета в развитии постперикардотомного синдрома у пациентов после аортокоронарного шунтирования / И.Ф. Шлык, Л.П. Сизякина, Р.В. Сидоров [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 71-79.
130. Шлык И.Ф. Цитокиновый профиль и состояние эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца и различным исходом коронарного шунтирования / И.Ф. Шлык // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 5. – С. 96-104.
131. Шлык И.Ф., Сидоров Р.В., Шлык С.В. Влияние дисфункции эндотелия на гемостаз у пациентов, перенесших коронарное шунтирование / И.Ф. Шлык, Р.В. Сидоров, С.В. Шлык // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 28-31.
132. Шляхто, Е.В. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы / Е.В. Шляхто, Н.Э. Звартау, С.В. Виллевальде [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 11. – С. 69-82.
133. Шогенова, М.Х. Роль окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммунно-воспалительном процессе при атеросклерозе / М.Х. Шогенова, Р.А. Жетишева, А.М. Карпов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 2. – С. 17-21.
134. Щербина, И.А. Исследование тромбодинамики как новый метод диагностики нарушений свертывающей системы крови при

- атеросклерозе / И.А. Щербина, Д.М. Полохов, А.А. Соловьева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Т. 57, № 3. – С. 150.
135. Щинова, А.М. Снижение концентрации С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом, на фоне высокоинтенсивной терапии статинами перед коронарным стентированием: возможная связь с последующим прогрессированием атеросклероза / А.М. Щинова, Г.В. Шлевкова, А.Ю. Филатова [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 9. – С. 10-15.
136. Abdel-Karim, A.R. Prevalence and outcomes of intermediate saphenous vein graft lesions: findings from the stenting of saphenous vein grafts randomized-controlled trial / A.R. Abdel-Karim, M. Da Silva, C. Lichtenwalter [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168, N 3. – P. 2468-2473.
137. Abdolmaleki, F. Atherosclerosis and immunity: A perspective / F. Abdolmaleki, S.M. Gheibi Hayat, V. Bianconi [et al.] // Trends Cardiovasc. Med. – 2019. – Vol. 29, N 6. – P. 363-371.
138. Aboyans V. Polyvascular disease: definition, epidemiology, relevance / V. Aboyans // Lanzer P. (Ed.), Panvascular Medicine. Vol. 2. – Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2015. – P. 4779–4810.
139. Aboyans, V. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease / V. Aboyans, P. Lacroix // Presse Med. – 2009. – Vol. 38, N 6. – P. 977-986.
140. Abu-Fanne, R. α -Defensins Induce a Post-translational Modification of Low Density Lipoprotein (LDL) That Promotes Atherosclerosis at Normal Levels of Plasma Cholesterol / R. Abu-Fanne, E. Maraga, I. Abd-Elrahman [et al.] // J. Biol. Chem. – 2016. – Vol. 291, N 6. – P. 2777-2786.
141. Adler R. Janeway's immunobiology / R. Adler // Choice: Current Reviews for Academic Libraries. – 2008. – Vol. 45. – P. 1793-1794.
142. Ait-Oufella H. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis /

- H. Ait-Oufella, S. Taleb, Z. Mallat, A. Tedgui // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31, N 5. – P. 969-979.
143. Alique, M. LDL biochemical modifications: a link between atherosclerosis and aging / M. Alique, C. Luna, J. Carracedo, R. Ramírez // *Food Nutr. Res.* – 2015. – Vol. 59, N 1. – P. 29240.
 144. Allam, G. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis / G. Allam, A. Abdel-Moneim, A.M. Gaber // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 106. – P. 1412–1418.
 145. Amirfakhryan, H. Vaccination against atherosclerosis: An overview / H. Amirfakhryan // *Hellenic J. Cardiology.* – 2019. – S1109-9666, N 19. – P. 30125-30123.
 146. Ammirati, E. Circulating CD4+CD25hiCD127lo regulatory T-Cell levels do not reflect the extent or severity of carotid and coronary atherosclerosis / E. Ammirati, D. Cianflone, M. Banfi [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30, N 9. – P. 1832-1841.
 147. Ammirati, E. Effector Memory T cells Are Associated With Atherosclerosis in Humans and Animal Models / E. Ammirati, D. Cianflone, V. Vecchio [et al.] // *J. Am. Heart Association.* – 2012. – Vol. 1, N 1. – P. 27–41.
 148. Andonegui, G. Platelets express functional Toll-like receptor-4 / G. Andonegui, S.M. Kerfoot, K. McNagny [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, N 7. – P. 2417–2423.
 149. Antoniou, K. Quality of life after coronary intervention / K. Antoniou, H. Dokoutsidou // *Health Sci. J.* – 2009. – Vol. 3. – P. 66-71.
 150. Aslam, R. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo / R. Aslam, E.R. Speck, M. Kim [et al.] // *Blood.* – 2006. – Vol. 107, N 2. – P. 637-641.
 151. Autieri, M.V. Pro and Anti-Inflammatory Cytokine Networks in Atherosclerosis / M.V. Autieri // *Atherosclerosis.* – 2015. – P. 329–341.

152. Autieri, M.V. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Networks in Atherosclerosis / M.V. Autieri // *ISRN Vascular Medicine*. – 2012. – P. 1–17.
153. Awasthi, D. Oxidized LDL induced extracellular trap formation in human neutrophils via TLR-PKC-IRAK-MAPK and NADPH-oxidase activation / D. Awasthi, S. Nagarkoti, A. Kumar [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 93. – P. 190-203.
154. Backteman, K. Lymphocyte subpopulations in lymph nodes and peripheral blood: a comparison between patients with stable angina and acute coronary syndrome / K. Backteman, C. Andersson, L.G. Dahlin [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 3. – P. e32691.
155. Backteman, K. Natural killer (NK) cell deficit in coronary artery disease: no aberrations in phenotype but sustained reduction of NK cells is associated with low-grade inflammation / K. Backteman, J. Ernerudh, L. Jonasson // *Clin. Exp. Immunol.* – 2014. – Vol. 175, N 1. – P. 104–112.
156. Bahrami, A. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects / A. Bahrami, N. Parsamanesh, S.L. Atkin [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2018. – Vol. 135. – P. 230-238.
157. Baigent, C. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267-178.
158. Barnathan, E.S. Immunohistochemical localization of defensin in human coronary vessels / E.S. Barnathan, P.N. Raghunath, J.E. Tomaszewski [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol. 150. – P. 1009–1020.
159. Barska, K. The role of the tissue factor and its inhibitor in the development of subclinical atherosclerosis in people living with HIV / K. Barska, W. Kwiatkowska, B. Knysz [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 7. – P. e0181533.
160. Battes, L.C. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: Results from the ATHEROREMO-IVUS study. /

- L.C. Battes, J.M. Cheng, R.M. Oemrawsingh [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 236, N 1. – P. 18–24.
161. Bedi, U. Effects of statins on progression of coronary artery disease as measured by intravascular ultrasound / U. Bedi, M. Singh, P. Singh [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2011. – Vol. 13, N 7. – P. 492-496.
162. Beringer, A. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting / A. Beringer, M. Noack, P. Miossec // *Trends Mol. Med.* – 2016. – Vol. 22, N 3. – P. 230-241.
163. Biswas, S. TLR2 Plays a Key Role in Platelet Hyperreactivity and Accelerated Thrombosis Associated With Hyperlipidemia / S. Biswas, A. Zimman, D. Gao [et al.] // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 121, N 8. – P. 951-962.
164. Björkbacka, H. Low levels of apolipoprotein B-100 autoantibodies are associated with increased risk of coronary events / H. Björkbacka, R. Alm, M. Persson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2016. – Vol. 36. – P. 765–771.
165. Blair, P. Stimulation of Toll-like receptor 2 in human platelets induces a thromboinflammatory response through activation of phosphoinositide 3-kinase / P. Blair, S. Rex, O. Vitseva [et al.] // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 104, N 3. – P. 346-354.
166. Bonaccorsi, I. Natural killer cells in the innate immunity network of atherosclerosis / I. Bonaccorsi, C. De Pasquale, S. Campana [et al.] // *Immunol. Lett.* – 2015. – Vol. 168, N 1. – P. 51–57.
167. Bonello, L. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes / L. Bonello, M. Pansieri, J. Mancini [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 467–473.
168. Borissoff, J.I. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state / J.I. Borissoff, I.A. Joosen, M.O. Versteijlen [et al.] //

- Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33, N 8. – P. 2032–2040.
169. Boyd, J.H. Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreases contractility and initiates an NF-kappaB dependent inflammatory response / J.H. Boyd, S. Mathur, Y. Wang [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 72, N 3. – P. 384–393.
 170. Brea, D. Toll-like receptors 2 and 4 in ischemic stroke: outcome and therapeutic values / D. Brea, M. Blanco, P. Ramos-Cabrera [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Meta. – 2011. – Vol. 31, N 6. – P. 1424–1431.
 171. Brennan, J.M. Three-year outcomes associated with embolic protection in saphenous vein graft intervention: results in 49 325 senior patients in the Medicare-linked National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry / J.M. Brennan, W. Al-Hejily, D. Dai [et al.] // Circ. Cardiovasc. Interv. – 2015. – Vol. 8, N 3. – P. e001403.
 172. Brink, E. Health experiences of first-time myocardial infarction: Factors influencing women's and men's health-related quality of life after five months. / E. Brink, B.W. Karlson, L.R.M. Hallberg // Psychol., Health Med. – 2002. – Vol. 7, N 1. – P. 5–16.
 173. Brink, E. Health-related quality of life in women and men one year after acute myocardial infarction / E. Brink, G. Grankvist, B.W. Karlson [et al.] // Qual. Life Res. – 2005. – Vol. 14, N 3. – P. 749–757.
 174. Brown, M.A. Functions of IL-4 and Control of Its Expression / M.A. Brown, J. Hural // Crit. Rev. Immunol. – 2017. – Vol. 37, N 2–6. – P. 181–212.
 175. Bruunsgaard, H. Decreased natural killer cell activity is associated with atherosclerosis in elderly humans / H. Bruunsgaard, A.N. Pedersen, M. Schroll [et al.] // Exp. Gerontol. – 2001. – Vol. 37, N 1. – P. 127–136.
 176. Buja, L.M. Nikolai N. Anitschkow and the lipid hypothesis of atherosclerosis / L.M. Buja // Cardiovasc. Pathol. – 2014. – Vol. 23, N 3. – P. 183–184.
 177. Burkett, P.R. Pouring fuel on the fire: Th17 cells, the environment, and

- autoimmunity / P.R. Burkett, G. Meyer zu Horste, V.K. Kuchroo // J. Clin. Invest. 2015. – Vol. 125. – P. 2211–2219.
178. Buzza, M. Extracellular matrix remodeling by human granzyme B via cleavage of vitronectin, fibronectin, and laminin / M. Buzza, L. Zamurs, J. Sun [et al.] // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280. – P. 23549-23558.
 179. Caixeta, A.M. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis / A.M. Caixeta, F.S. Brito, M.A. Costa [et al.] // Catheter Cardiovasc. Interv. – 2007. – Vol. 69, N 4. – P. 500–507.
 180. Catalfamo, M. Perforin and the granule exocytosis cytotoxicity pathway / M. Catalfamo, P.A. Henkart // Curr. Opin. Immunol. – 2003. – Vol. 15. – P. 522–527.
 181. Chandrasekhar, J. Role of coronary drug-eluting stents in current clinical practice / J. Chandrasekhar, K. Martin, R. Mehran // Clin. Pharmacist. – 2016. – Vol. 8, N 1. – URL: <https://www.pharmaceutical-journal.com/research/review-article/role-of-coronary-drug-eluting-stents-in-current-clinical-practice/20201885.article> (23.06.2020).
 182. Chen, G.Y. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage / G.Y. Chen, G. Nunez // Nat. Rev. Immunol. – 2010. – Vol. 10, N 12. – P. 826–837.
 183. Chen, S.L. Interleukin-6, but not C-reactive protein, predicts the occurrence of cardiovascular events after drugeluting stent for unstable angina / S.L. Chen, Y. Liu, L. Lin [et al.] // J. Interv. Cardiol. – 2014. – Vol. 27. – P. 142-54.
 184. Cheng, X. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome / X. Cheng, X. Yu, Y. Ding [et al.] // Clinical Immunology. – 2008. – Vol. 127, N 1. – P. 89–97.
 185. Cherneva, Z.V. Inflammatory cytokines at admission independent prognostic markers in patients with acute coronary syndrome and hyperglycaemia / Z.V. Cherneva, S.V. Denchev, M.V. Gospodinova [et al.] //

- Acute Card. Care. – 2012. – Vol. 14, N 1. – P. 13e9.
186. Chistiakov, D.A. Neutrophil's weapons in atherosclerosis / D.A. Chistiakov, Y.V. Bobryshev, A.N. Orekhov // *Exp. Mol. Pathol.* – 2015. – Vol. 99, N 3. – P. 663–671.
 187. Cho, I. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry) / I. Cho, H.J. Chang, J.M. Sung [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126, N 3. – P. 304-313.
 188. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, C. Baigent, L. Blackwell [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, N 9753. – P. 1670-1681.
 189. Choy, J. Granzyme B induces smooth muscle cell apoptosis in the absence of perforin: involvement of extracellular matrix degradation / J. Choy, V. Hung, A. Hunter [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 2245-2250.
 190. Cimmino, G. Immune-Inflammatory Activation in Acute Coronary Syndromes: A Look into the Heart of Unstable Coronary Plaque / G. Cimmino, F.S. Loffredo, A. Morello [et al.] // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2017. – Vol. 13, N 2. – P. 110-117.
 191. Cipollone, F. Preprocedural Level of Soluble CD40L Is Predictive of Enhanced Inflammatory Response and Restenosis After Coronary Angioplasty / F. Cipollone // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, N 22. – P. 2776–2782.
 192. Clerc, G. Lymphocyte subsets in severe atherosclerosis before revascularization / G. Clerc, P.M. Rouz // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 126, N 12. – P. 1004-1005.
 193. Cognasse, F. Platelets as Potential Immunomodulators: Is There a Role for

- Platelet Toll-Like Receptors? / F. Cognasse, J. Semple, O. Garraud // *Curr. Immunol. Rev.* – 2007. – Vol. 3, N 2. – P. 109-115.
194. Cornelissen, A. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? / A. Cornelissen, F.J. Vogt // *J. Cell Mol. Med.* – 2019. – Vol. 23, N 1. – P. 39-46.
 195. Czyz, A. Expression of activation antigens on lymphocyte surface and circulating platelet-leukocyte aggregates in ischaemic heart disease / A. Czyz, E. Kołacz, D. Angerer, K. Zawilska // *Kardiol. Pol.* – 2005. – Vol. 62, N 3. – P. 189–201.
 196. Dashwood, M.R. Endothelin-1 and vein graft occlusion in patients undergoing bypass surgery / M.R. Dashwood // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 39. – P. 78–87.
 197. De Backer, G. Do novel biomarkers add to existing scores of total cardiovascular risk? / G. De Backer, I. Graham, M.T. Cooney // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2012. – Vol. 19, N 2, Suppl. – P. 14-17.
 198. Delvaeye, M. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? / M. Delvaeye, E.M. Conway // *Blood.* – 2009. – Vol. 114, N 12. – P. 2367–2374.
 199. DeSart, K. Systemic inflammation as a predictor of clinical outcomes after lower extremity angioplasty/stenting / K. DeSart, K. O'Malley, B. Schmit [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 64, N 3. – P. 766-778.
 200. Desormais, I. Panvascular disease – Epidemiology and prevention / I. Desormais, C. Vlachopoulos, V. Aboyans // *Corro et Vasa.* – 2018. – Vol. 60, N 1. – P. e3–e8.
 201. Döring, Y. Auto-antigenic protein-DNA complexes stimulate plasmacytoid dendritic cells to promote atherosclerosis / Y. Döring, H.D. Manthey, M. Drechsler [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125, N 13. – P. 1673-1683.
 202. Douglas, G. The pathogenesis of atherosclerosis / G. Douglas, K.M. Channon // *Medicine.* – 2010. – Vol. 38, N 8. – P. 397–402.
 203. Duerschmied, D. Immune functions of platelets / D. Duerschmied,

- C. Bode, I. Ahrens // *Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 112. – P. 678-691.
204. El Mokhtari, N. Cardiac release and kinetics of cytokines after elective bare metal coronary stenting / N. El Mokhtari, S. Zschernitz, S. Sebens [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2010. – Vol. 30, N 4. – P. 391-397.
205. Elgueta, R. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system / R. Elgueta, M.J. Benson, V.C. de Vries [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2009. – Vol. 229. – P. 152-172.
206. Engelbertsen, D. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke / D. Engelbertsen, L. Andersson, I. Ljungcrantz [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33, N 3. – P. 637-644.
207. Erbel, C. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability / C. Erbel, T.J. Dengler, S. Wangler [et al.] // *Basic. Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 106, N 1. – P. 125-134.
208. Erbel, C. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in apoE-deficient mice / C. Erbel, L. Chen, F. Bea [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183, N 12. – P. 8167-8175.
209. Erkkilä, A.T. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein and cardiolipin in patients with coronary heart disease / A.T. Erkkilä, O. Närvänen, Lehto S, [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20, N 1. – P. 204–209.
210. Falck-Hansen, M. Toll-like receptors in atherosclerosis / M. Falck-Hansen, C. Kassiteridi, C. Monaco // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, N 7. – P. 14008–14023.
211. Fan, J. Role of Endothelin-1 in Atherosclerosis / J. Fan, H. Unoki, S. Iwasa, T. Watanabe // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 902, N 1. – P. 84-94.
212. Fatkhullina, A.R. The role of cytokines in the development of atherosclerosis / A.R. Fatkhullina, I.O. Peshkova, E.K. Koltsova // *Biochem.*

- Biokhimiia. – 2016. – Vol. 81. – P. 1358e70.
213. Favre, J. Toll-like receptors 2-deficient mice are protected against postischemic coronary endothelial dysfunction / J. Favre, P. Musette, V. Douin-Echinard [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, N 5. – P. 1064-1071.
 214. Feng, J. Regulatory T cells ameliorate hyperhomocysteinaemia-accelerated atherosclerosis in apoE^{-/-} mice / J. Feng, Z. Zhang, W. Kong [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 84. – P. 155–163.
 215. Fischer, K. Atherosclerosis in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases / K. Fischer, I. Brzosko, M. Brzosko // *Mosaic of Autoimmunity: The Novel Factors of Autoimmune Diseases* / Ed. By Carlo Perricone, Yehuda Shoenfeld. – Academic Press, 2019. – P. 589-592.
 216. Fisman, E.Z. Biomarkers in Cardiovascular Diabetology: Interleukins and Matrixins. *Advances in Cardiology* / E.Z. Fisman, Y. Adler, A. Tenenbaum. – Karger, 2008. – P. 44–64.
 217. Fruchart, J.-C. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients / J.-C. Fruchart, F.M. Sacks, M.P. Hermans [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2008. – Vol. 5, N 4. – P. 319–335.
 218. Garg, N. Outcomes of percutaneous coronary intervention of chronic total saphenous vein graft occlusions in the contemporary era / N. Garg, A. Hakeem, F. Gobal, B.F. Uretsky // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2014. – Vol. 83, N 7. – P. 1025-1032.
 219. Garlicks, C.D. Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia / C.D. Garlicks, S. John, A. Schmeisser [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – P. 2395–2400.
 220. Garraud, O. Are Platelets Cells? And if Yes, are They Immune Cells? / O. Garraud, F. Cognasse // *Front. Immunol.* – 2015. – N 6. – P. 70.
 221. Geraldès, P. Estradiol blocks the induction of CD40 and CD40L expression on endothelial cells and prevents neutrophil adhesion: an ER α -mediated

- pathway / P. Geraldes, S. Gagnon, S. Hadjadj [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 71. – P. 566-573.
222. Ghattas, A. Monocytes in Coronary Artery Disease and Atherosclerosis / A. Ghattas, H.R. Griffiths, A. Devitt [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, N 17. – P. 1541–1551.
223. Gillotte-Taylor, K. Scavenger receptor class B type I as a receptor for oxidized low density lipoprotein / K. Gillotte-Taylor, A. Boullier, J.L. Witztum [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1474-1482.
224. Gisterå, A. Transforming growth factor- β signaling in T cells promotes stabilization of atherosclerotic plaques through an interleukin-17-dependent pathway / A. Gisterå, A.K. Robertson, J. Andersson [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2013. – Vol. 5, N 196. – P. 196ra100.
225. Gotsman, I. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? / I. Gotsman, A. Stabholz, D. Planer [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 10, N 7. – P. 494-498.
226. Gourdy, P.G. Role of inflammatory cytokines in the effect of estradiol on atheroma / P.G. Gourdy, B. Calippe, H. Laurell [[et al.]] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2008. – Vol. 35, N 4. – P. 396-401.
227. Gragnano, F. Role of dual lipid-lowering therapy in coronary atherosclerosis regression: Evidence from recent studies / F. Gragnano, P. Calabrò // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 269. – P. 219-228.
228. Gremmel, T. Human neutrophil α -defensins are associated with adenosine diphosphate-inducible neutrophil-platelet aggregate formation and response to clopidogrel in patients with atherosclerosis / T. Gremmel, M. Durstberger, B. Eichelberger [et al.] // *Translational Res.* – 2014. – Vol. 164, N 3. – P. 202–208.
229. Han, J. Cellular cholesterol regulates expression of the macrophage type B scavenger receptor, CD36 / J. Han, D.P. Hajjar, J.M. Tauras, A.C. Nicholson // *J. Lipid Res.* – 1999. – Vol. 40, N 5. – P. 830-838.

230. Hansson, G.K. Inflammation and plaque vulnerability / G.K. Hansson, P. Libby, I. Tabas // *J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 278, N 5. – P. 483-493.
231. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685-1695.
232. Hansson, G.K. The immune system in atherosclerosis / G.K. Hansson, A. Hermansson // *Nat. Immunol.* – 2011. – Vol. 12, N 3. – P. 204-212.
233. Hartman, J. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy / J. Hartman, W.H. Frishman // *Cardiol. Rev.* – 2014. – Vol. 22, N 3. – P. 147-151.
234. Harvey, E.J. Interferon-gamma and atherosclerosis: pro- or anti-atherogenic? / E.J. Harvey, D.P. Ramji // *Cardiovasc. Res.* – 2005. – Vol. 67, N 1. – P. 11-20.
235. Hassan, G.S. CD154 and its receptors in inflammatory vascular pathologies / G.S. Hassan, Y. Merhi, W.M. Mourad // *Trends Immunol.* – 2009. – Vol. 30, N 4. – P. 165-172.
236. Hattori, K. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS / K. Hattori, Y. Ozaki, T.F. Ismail [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 5, N 2. – P. 169-177.
237. Heeschen, C. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes / C. Heeschen, S. Dimmeler, C.W. Hamm [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, N 12. – P. 1104–1111.
238. Herlitz, J. Symptoms of chest pain and dyspnea and factors associated with chest pain and dyspnea 10 years after coronary artery bypass grafting / J. Herlitz, G. Brandrup-Wognsen, K. Caidahl [et al.] // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156, N 3. – P. 580-587.
239. Higashimori, M. Role of toll-like receptor 4 in intimal foam cell accumulation in apolipoprotein E-deficient mice / M. Higashimori, J.B. Tatro, K.J. Moore [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31, N 1.

– P. 50-57.

240. Hilgendorf I. Innate response activator B cells aggravate atherosclerosis by stimulating T helper-1 adaptive immunity / I. Hilgendorf, I. Theurl, L.M. Gerhardt [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129. – P. 1677-1687.
241. Hofmann, R. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease / R. Hofmann, A. Kypta, C. Steinwender [et al.] // *Heart*. – 2005. – Vol. 91, N 11. – P. 1438-1441.
242. Horn, M. Human neutrophil alpha-defensins induce formation of fibrinogen and thrombospondin-1 amyloid-like structures and activate platelets via glycoprotein IIb/IIIa / M. Horn, A. Bertling, M.F. Brodde [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10. – P. 647–661.
243. Horne, R. Understanding Patients' Adherence-Related Beliefs about Medicines Prescribed for Long-Term Conditions: A Meta-Analytic Review of the Necessity-Concerns Framework / R. Horne, S.C.E. Chapman, R. Parham [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, N 12. – P. e80633.
244. Hosseini, H. Phosphatidylserine liposomes mimic apoptotic cells to attenuate atherosclerosis by expanding polyreactive IgM producing B1a lymphocytes / H. Hosseini, Y. Li, P. Kanellakis [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2015. – Vol. 106, N 3. – P. 443-452.
245. Hot, A. Combination of IL-17 and TNF α induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells / A. Hot, V. Lenief, P. Miossec // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, N 5. – P. 768-776.
246. Hsu, C. Factors affecting medication adherence: Patient perspective from five veterans affairs facilities / C. Hsu, J.M. Lemon, E.S. Wong [et al.] // *BMC Health Serv. Res.* – 2014. – Vol. 14. – P. 533-541.
247. Huan, T. A systems biology framework identifies molecular underpinnings of coronary heart disease / T. Huan, B. Zhang, Z. Wang [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2013. – Vol. 33, N 6. – P. 1427-1434.

248. Humphries, S.E. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk / S.E. Humphries, R.A. Whittall, C.S. Hubbart [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2006. – Vol. 43. – P. 943-949.
249. Hurtubise, J. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis / J. Hurtubise, K. McLellan, K. Durr [et al.] // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2016. – Vol. 18, N 12. – P. 82.
250. Hwang, Y. Expansion of CD8(+) T cells lacking the IL-6 receptor alpha chain in patients with coronary artery diseases (CAD) / Y. Hwang, H.T. Yu, D.H. Kim [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2016. – Vol. 249. – P. 44-51.
251. Ilhan, F. Atherosclerosis and the role of immune cells / F. Ilhan, S.T. Kalkanli // *World. J. Clin. Cases.* – 2015. – Vol. 3, N 4. – P. 345-352.
252. Imanishi, T. Association of monocyte subset counts with coronary fibrous cap thickness in patients with unstable angina pectoris / T. Imanishi, H. Ikejima, H. Tsujioka [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 212, N 2. – P. 628-635.
253. Inoue, T. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis / T. Inoue, K. Croce, T. Morooka [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2011. – Vol. 4, N 10. – P. 1057-1066.
254. Iseme, R.A. A role for autoantibodies in atherogenesis / R.A. Iseme, M. McEvoy, B. Kelly [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2017. – Vol. 113, N 10. – P. 1102-1112.
255. Jabir, N.R. Reduction in CD16/CD56 and CD16/CD3/CD56 Natural Killer Cells in Coronary Artery Disease / N.R. Jabir, C.K. Firoz, F. Ahmed [et al.] // *Immunol. Invest.* – 2017. – Vol. 46, N 5. – P. 526-535.
256. Jain, M.K. Anti-Inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms / M.K. Jain, P.M. Ridker // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2005. – Vol. 4. – P. 977-987.

257. Ji, Q.W. Downregulation of T helper cell type 3 in patients with acute coronary syndrome / Q.W. Ji, M. Guo, J.S. Zheng [et al.] // Arch. Med. Res. – 2009. – Vol. 40, N 4. – P. 285-293.
258. Jonasson, L. Loss of natural killer cell activity in patients with coronary artery disease / L. Jonasson, K. Backteman, J. Ernerudh // Atherosclerosis. – 2005. – Vol. 183, N 2. – P. 316-321.
259. Kang, W.C. Comparison of inflammatory markers for the prediction of neointimal hyperplasia after drugeluting stent implantation. / W.C. Kang, C. Moon, K. Lee [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2011. – Vol. 22. – P. 526-532.
260. Kaptoge, S. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis / S. Kaptoge, S.R. Seshasai, P. Gao [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, N 9. – P. 578-589.
261. Kawamoto, R. Different inflammatory response and oxidative stress in neointimal hyperplasia after balloon angioplasty and stent implantation in cholesterol-fed rabbits / R. Kawamoto, A. Yamashita, K. Nishihira [et al.] // Pathol. Res. Pract. – 2006. – Vol. 202, N 6. – P. 447–456.
262. Kawano, H. Granulation tissue with eosinophil infiltration in the restenotic lesion after coronary stent implantation / H. Kawano, Y. Koide, T. Baba [et al.] // Circ. J. – 2004. – Vol. 68. – P. 722-723.
263. Kim, F.Y. Saphenous Vein Graft Disease / F.Y. Kim, G. Marhefka, N.J. Ruggiero [et al.] // Cardiol Rev. – 2013. – Vol. 21, N 2. – P. 101–109.
264. Klingenberg, R. Depletion of FOXP3⁺ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis / R. Klingenberg, N. Gerdes, R.M. Badeau [et al.] // J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 123, N 3. – P. 1323-1334.
265. Knuefermann, P. Bacterial DNA induces myocardial inflammation and reduces cardiomyocyte contractility: role of toll-like receptor 9 / P. Knuefermann, M. Schwederski, M. Velten [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 78, N 1. – P. 26–35.

266. Knuuti, J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41, N 3. – P. 407-477.
267. Kolbus, D. Association between CD8⁺ T-cell subsets and cardiovascular disease / D. Kolbus, I. Ljungcrantz, L. Andersson [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 274. – P. 41-51.
268. Koppa, T. Thrombogenicity and early vascular healing response in metallic biodegradable polymer-based and fully bioabsorbable drug-eluting stents. / T. Koppa, Q. Cheng, K. Yahagi [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 8. – P. e002427.
269. Korn, T. IL-17 and Th17 cells / T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka [et al.] // *Ann. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 485-517.
270. Kougias, P. Neutrophil antimicrobial peptide α -defensin causes endothelial dysfunction in porcine coronary arteries / P. Kougias, H. Chai, P. Lin [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol. 43. – P. 357–363
271. Kruithof, E.K. Regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gene expression by inflammatory mediators and statins / E.K. Kruithof // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 100. – P. 969-975.
272. Kudat, H. Relationship between HLA molecules and late restenosis after coronary stent placement / H. Kudat, M. Ozcan, T. Tükek [et al.] // *J. Saudi Heart Association.* – 2012. – Vol. 24, N 2. – P. 85–88.
273. Kuwahata, S. High expression level of Toll-like receptor 2 on monocytes is an important risk factor for arteriosclerotic disease / S. Kuwahata, S. Fujita, K. Orihara [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 209, N 1. – P. 248-254.
274. Kwak, B. Statins as a newly recognized type of immunomodulator / B. Kwak, F. Mulhaupt, S. Myit, F. Mach // *Nat. Med.* 2000. – Vol. 6. – P. 1399-1402.
275. Kyaw, T. Cytotoxic and Proinflammatory CD8⁺ T Lymphocytes Promote Development of Vulnerable Atherosclerotic Plaques in ApoE-Deficient Mice / T. Kyaw, A. Winship, C. Tay [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127, N 9. –

- P. 1028–1039.
276. Kyaw, T. Depletion of B2 but not B1a B cells in BAFF receptor-deficient ApoE mice attenuates atherosclerosis by potently ameliorating arterial inflammation / T. Kyaw, C. Tay, H. Hosseini [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P. e29371.
 277. Laczik, R. Assessment of IgG antibodies to oxidized LDL in patients with acute coronary syndrome / R. Laczik, P. Szodoray, K. Veres [et al.] // Lupus. – 2011. – Vol. 20, N 7. – P. 730–735.
 278. Lahoute, C. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets / C. Lahoute, O. Herbin, Z. Mallat, A. Tedgui // Nature Rev. Cardiol. – 2011. – Vol. 8, N 6. – P. 348–358.
 279. Lee, C.C. Accessory molecules for Toll-like receptors and their function / C.C. Lee, A.M. Avalos, H.L. Ploegh // Nat. Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 12, N 3. – P. 168–179.
 280. Lee, J.G. A combination of Lox-1 and Nox1 regulates TLR9-mediated foam cell formation / J.G. Lee, E.J. Lim, D.W. Park [et al.] // Cell Signal. – 2008. – Vol. 20, N 12. – P. 2266–2275.
 281. Lee, M.S. Molecular and cellular basis of restenosis after percutaneous coronary intervention: the intertwining roles of platelets, leukocytes, and the coagulation-fibrinolysis system / M.S. Lee, E.M. David, R.R. Makkar, J.R. Wilentz // J. Pathol. – 2004. – Vol. 203, N 4. – P. 861–870.
 282. Lee, Y.W. IL-4 induces apoptosis of endothelial cells through the caspase-3-dependent pathway / Y.W. Lee, H. Kühn, B. Hennig, M. Toborek // FEBS Lett. – 2000. – Vol. 485, N 2–3. – P. 122–126.
 283. Lefkou, E. The inflammatory process during childhood and the risk of developing atheromatous disease in adult life: the role of C-reactive protein / E. Lefkou, N. Fragakis, G. Varlamis // Hell. J. Cardiol. – 2006. – Vol 47, N 3. – P. 164e9.
 284. Lehrer-Graiwer, J. FDG-PET imaging for oxidized LDL in stable

- atherosclerotic disease: a phase II study of safety, tolerability, and anti-inflammatory activity / J. Lehrer-Graiwer, P. Singh, A. Abdelbaky [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. Img. – 2015. – N 8. – P. 493-494.
285. Leitinger, N. Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis / N. Leitinger, I.G. Schulman // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – Vol. 33, N 6. – P. 1120-1126.
286. Leroyer, A.S. CD40 Ligand+ Microparticles From Human Atherosclerotic Plaques Stimulate Endothelial Proliferation and Angiogenesis / A.S.Leroyer, P.-E. Rautou, J.-S. Silvestre [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, N 16. – P. 1302–1311.
287. Leslie, R.S. A Multichannel Medication Adherence Intervention Influences Patient and Prescriber Behavior / R.S. Leslie, T. Gilmer, L. Natarajan, M. Hovell // J. Manag. Care Spec. Pharm. – 2016. – Vol. 22, N 5. – P. 526-538.
288. Leslie, R.S. Evaluation of an integrated adherence program aimed to increase Medicare Part D star rating measures / R.S. Leslie, B. Tirado, B.V. Patel, P.J. Rein // J. Manag. Care Spec Pharm. – 2014. – Vol. 20, N 12. – P. 1193-1203.
289. Levy, J.H. Blood and Coagulation / J.H. Levy, R.M. Sniecinski, I. Welsby // Pharmacol. Physiol. Anesthesia. – 2019. – Vol. 837–848.
290. Li, Q. The role of oxidized low-density lipoprotein in breaking peripheral Th17/Treg balance in patients with acute coronary syndrome / Q. Li, Y. Wang, K. Chen [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2010. – Vol. 394, N 3. – P. 836-842.
291. Li, Y.-X. Upregulated expression of human alpha-defensins 1, 2 and 3 in hypercholesteremia and its relationship with serum lipid levels / Y.-X. Li, C.-Q. Lin, D.-Y. Shi [et al.] // Hum. Immunol. – 2014. – Vol. 75, N 11. – P. 1104–1109.
292. Libby, P. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans / P. Libby, A.H. Lichtman, G.K. Hansson // Immunity. –

2013. – Vol. 38. – P. 1092-1104.
293. Libby, P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy / P. Libby // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, N 21. – P. 2004-2013.
294. Lisko, J. The Eternal Debate: CABG Vs PCI. Current Status of the Literature / Lisko, J., Kamioka, N., & Grubb, K. J. // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2019. – Vol. 31, N 4. – P. 734-739.
295. Liu, Z.D. Increased Th17 cell frequency concomitant with decreased Foxp3⁺ Treg cell frequency in the peripheral circulation of patients with carotid artery plaques / Z.D. Liu, L. Wang, F.H. Lu [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2012. – Vol. 61, N 10. – P. 1155-1165.
296. Liuzzo, G. Identification of unique adaptive immune system signature in acute coronary syndromes / G. Liuzzo, R.A. Montone, M. Gabriele [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168. – P. 564–567.
297. Liuzzo, G. Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa-B activation / G. Liuzzo, M. Santamaria, L.M. Biasucci [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol.49, N 2. – P. 185-194.
298. Lopes-Virella, M.F. Clinical significance of the humoral immune response to modified LDL / M.F. Lopes-Virella, G. Virella // *Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 134, N 1. – P. 55-65.
299. Loponen, P. HRQoL after coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for stable angina / P. Loponen, M. Luther, K. Korpilahti [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2008. – Vol. 9. – P. 1-6.
300. Lukaszewicz, A.C. Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction / A.C. Lukaszewicz, M. Grienay, M. Resche-Rigon // *Crit. Care Med.* – 2009. –

Vol. 37, N 10. – P. 2746–2752.

301. Lundberg, A.M. Innate immune signals in atherosclerosis / A.M. Lundberg, G.K. Hansson // Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 134, N 1. – P. 5-24.
302. Lutgens, E. Deficient CD40-TRAF6 signaling in leukocytes prevents atherosclerosis by skewing the immune response toward an antiinflammatory profile / E. Lutgens, D. Lievens, L. Beckers [et al.] // J. Exp. Med. – 2010. – Vol. 207. – P. 391-404.
303. Mach, F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41, N 1. – P. 111-188.
304. Mach, F. Dynamic Changes in Regulatory T Cells Are Linked to Levels of Diet-Induced Hypercholesterolemia / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124, N 2. – P. 185-195.
305. Mahmoudi, M. The pathogenesis of atherosclerosis / M. Mahmoudi // Medicine. – 2018. – Vol. 46, Is. 9. – P. 505-508.
306. Mallat, Z. Induction of a regulatory T cell type 1 response reduces the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice / Z. Mallat, A. Gojova, V. Brun [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1232.
307. Maneerat, Y. Increased alpha-defensin expression is associated with risk of coronary heart disease: a feasible predictive inflammatory biomarker of coronary heart disease in hyperlipidemia patients / Y. Maneerat, K. Prasongsukarn, S. Benjathummarak [et al.] // Lipids Health Dis. – 2016. – Vol. 15, N 1. – P. 117.
308. Mantani, P.T. Circulating CD40⁺ and CD86⁺ B cell subsets demonstrate opposing associations with risk of stroke. Arterioscler / P.T. Mantani, I. Ljungcrantz, L. Andersson [et al.] // Thromb. Vasc. Biol. – 2014. – Vol. 34. – P. 211–218.
309. Mao, H. Endothelial LRP1 regulates metabolic responses by acting as a coactivator of PPAR γ / H. Mao, P. Lockyer, L. Li [et al.] // Nat. Commun. –

2017. – Vol. 8. – P. 14960.
310. Marx, S.O. Vascular smooth muscle cell proliferation in restenosis / S.O. Marx, H. Totary-Jain, A.R. Marks // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2011. – Vol. 4, N 1. – P. 104-111.
 311. Mayr, M. Oxidized Low-Density Lipoprotein Autoantibodies, Chronic Infections, and Carotid Atherosclerosis in a Population-Based Study / M. Mayr, S. Kiechl, S. Tsimikas [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, N 12. – P. 2436–2443.
 312. Mayyas, F. The significance of circulating endothelin-1 as a predictor of coronary artery disease status and clinical outcomes following coronary artery catheterization / F. Mayyas, M. Al-Jarrah, K. Ibrahim [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* – 2015. – Vol. 24, N 1. – P. 19-25.
 313. McGettrick, A.F. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation / A.F. McGettrick, L. O'Neill // *Curr. Opin. Immunol.* – 2010. – Vol. 22, N 1. – P. 20-27.
 314. McGuinness, J. Understanding the inflammatory response to cardiac surgery / J. McGuinness, D. Bouchier-Hayes, J.M. Redmond // *Surgeon.* – 2008. – Vol. 6, N 3. – P. 162-171.
 315. McLaren, J.E. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: Implications for cardiovascular disease therapy / J.E. McLaren, D.R. Michael, T.G. Ashlin, D.P. Ramji // *Prog. Lipid. Res.* – 2011. – Vol. 50. – P. 331-347.
 316. McLaren, J.E. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis / J.E. McLaren, D.P. Ramji // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2009. – Vol. 20. – P. 125-135.
 317. Mehta, N.N. IFN- γ and TNF- α synergism may provide a link between psoriasis and inflammatory atherogenesis / N.N. Mehta, H.L. Teague, W.R. Swindell [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 13831.
 318. Michelsen, K.S. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E / K.S. Michelsen, M.H. Wong, P.K. Shah [et al.] // *Proc.*

- Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101. – P. 10679–10684.
319. Middell, B. Decline in health-related quality of life 6 months after coronary artery bypass graft surgery: the influence of anxiety, depression, and personality traits / B. Middell, N. El Baz, S.S. Pedersen [et al.] // J. Cardiovasc. Nurs. – 2014. – Vol. 29, N 6. – P. 544-554.
 320. Mills, J.D. Tissue plasminogen activator, fibrin, D-dimer and insulin resistance in the relatives of patients with premature coronary artery disease / J.D. Mills, M.W. Mansfield, P.J. Grant // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002, Vol. 4, N 22. – P. 704-709.
 321. Min, X. Serum Cytokine Profile in Relation to the Severity of Coronary Artery Disease / X. Min, M. Lu, S. Tu [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2017. – Vol. 2017. – P. 4013685.
 322. Miteva, K. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis / K. Miteva, R. Madonna, R. De Caterina, S. Van Linthout // Vascular Pharmacol. – 2018. – Vol. 107. – P. 67–77.
 323. Mizutani, Y. Effect of surgical stress on immune function in patients with urologic cancer / Y. Mizutani, T. Terachi, Y. Okada, O. Yoshida // Int. J. Urol. 1996; 3: 426-434.
 324. Mohler, E.R. The effect of darapladib on plasma lipoprotein- associated phospholipase A2 activity and cardio- vascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study / E.R. Mohler, C.M. Ballantyne, M.H. Davidson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol 51. – P. 1632-1641.
 325. Mohr, F.W. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial / F.W. Mohr, M.C. Morice, A.P. Kappetein [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 381, N 9867. –P. 629-638.
 326. Mojcik, C.F. Aprotinin and the systemic inflammatory response after

- cardiopulmonary bypass / C.F. Mojcik, J.H. Levy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71, N 2. – P. 745-754.
327. Molino, Y. Use of LDL receptor–targeting peptide vectors for in vitro and in vivo cargo transport across the blood-brain barrier / Y. Molino, M. David, K. Varini [et al.] // *The FASEB Journal.* – 2017. – Vol. 31, N 5. – P. 1807-1827.
328. Moohebbati, M. Investigation of serum oxidized low-density lipoprotein IgG levels in patients with angiographically defined coronary artery disease / M. Moohebbati, V. Kabirirad, M. Ghayour-Mobarhan [et al.] // *Int. J. Vasc. Med.* – 2014. – 2014. – P. 845960.
329. Moore, K.J. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance / K.J. Moore, F.J. Sheedy, E.A. Fisher // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 709-721.
330. Mor, A. The role of Ras signaling in lupus T lymphocytes: biology and pathogenesis / A. Mor, M.R. Philips, M.H. Pillinger // *Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 125, N 3. – P. 215-223.
331. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Med Care.* – 1986. – Vol. 24, N 1. – P. 67-74.
332. Moriya, J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis / J. Moriya // *J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, N 1. – P. 22-27.
333. Moryś, J.M. Quality of life in patients with coronary heart disease after myocardial infarction and with ischemic heart failure / J.M. Moryś, J. Bellwon, S. Höfer [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 12, N 2. – P. 326-333.
334. Moschonas, I.C. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis. / I.C. Moschonas, A.D. Tselepis // *Atherosclerosis.* – 2019. – Vol. 288. – P. 9-16.
335. Moss, J.W. Cytokines: roles in atherosclerosis disease progression and potential therapeutic targets / J.W. Moss, D.P. Ramji // *Future. Med. Chem.* –

2016. – Vol. 8, N 11. – P. 1317-1330.

336. Moss, J.W. Interferon- γ : Promising therapeutic target in atherosclerosis / J.W. Moss, D.P. Ramji // *World J. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 5, N 3. – P. 154-159.
337. Moss, J.W.E. Cytokines in Atherosclerosis. Cytokine Effector Functions in Tissues / Moss, J. W. E., Ramji, D. P. – Elsevier Inc., 2017. – P. 109–118.
338. Mullick, A.E. Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2 / A.E. Mullick, P.S. Tobias, L.K. Curtiss // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 3149–3156.
339. Murphy, A.J. Disordered haematopoiesis and atherothrombosis / A.J. Murphy, A.R. Tall // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 14. – P. 1113-1121.
340. Nakamura, M. Depression of cellular immunity after aortic arch replacement / M. Nakamura, T. Kazui, M. Morikawa [et al.] // *Nippon Kyoby Ceka Gakkai Zasshi.* – 1996. – Vol. 44. – P. 31-37.
341. Nassar, H. α -Defensin: Link between inflammation and atherosclerosis / N. Nassar, E. Lavi, S. Akkawi [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol. 194, N 2. – P. 452-457.
342. Neumann, F.J. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization [published correction appears in *Eur Heart J.* 2019 Oct 1;40(37):3096] / F.J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, N 2. – P. 87-165.
343. Neumann, F.J. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity / F.J. Neumann, I. Ott, N. Marx [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17, N 12. – P. 3399-3405.
344. Ng, H.P. Reduced Atherosclerosis in apoE-inhibitory Fc γ RIIb-Deficient Mice Is Associated With Increased Anti-Inflammatory Responses by T Cells and Macrophages / H.P. Ng, X. Zhu, E.Y. Harmon [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2015. – Vol. 35, N 5. – P. 1101-1112.

345. Nickenig, G. Response to Drug-Eluting Stents / G. Nickenig, J.-M. Sinning // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, N 24. – P. 2330-2332.
346. Nus, M. Marginal zone B cells control the response of follicular helper T cells to a high-cholesterol diet / M. Nus, A.P. Sage, Y. Lu [et al.] // Nat. Med. – 2017. – Vol. 23, N 5. – P. 601-610.
347. Ouweneel, A.B. Lipoproteins as modulators of atherothrombosis: From endothelial function to primary and secondary coagulation / A.B. Ouweneel, M. Van Eck // Vasc Pharmacol. – 2016. – Vol. 82. – P. 1-10.
348. Ozer, N. Effects of drug-eluting stents on systemic inflammatory response in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention / N. Ozer, B. Tangurek, F. Firat [et al.] // Heart Vessels. – 2008. – Vol. 23, N 2. – P. 75-82.
349. Panigrahi, S. Engagement of platelet toll-like receptor 9 by novel endogenous ligands promotes platelet hyperreactivity and thrombosis / S. Panigrahi, Y. Ma, L. Hong [et al.] // Circ. Res. – 2013. – Vol. 112, N 1. – P. 103-112.
350. Parasca, C.A. Incidence, Characteristics, Predictors, and Outcomes of Repeat Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Grafting / C.A. Parasca, S.J. Head, M. Milojevic [et al.] // JACC: Cardiovasc. Intervent. – 2016. – Vol. 9, N 24. – P. 2493-2507.
351. Parolari, A. D-dimer is associated with arterial and venous coronary artery bypass graft occlusion / A. Parolari, L. Cavallotti, D. Andreini [et al.] // J. Thoracic Cardiovasc Surg. – 2018. – Vol. 155, N 1. – P. 200–207.e3.
352. Parsons, C. Reversal of coronary atherosclerosis: Role of life style and medical management / C. Parsons, P. Agasthi, F. Mookadam [et al.] // Trends Cardiovasc. Med. – 2018. – Vol. 28, N8. – P. 524-531.
353. Partrick, D.A. Cardiopulmonary bypass renders patients at risk for multiple organ failure via early neutrophil priming and late neutrophil disability / D.A. Partrick, E.E. Moore, D.A. Fullerton [et al.] // J. Surg. Res. – 1999. – Vol. 86, N 1. – P. 42-49.

354. Pasqui, A.L. T cell activation and enhanced apoptosis in non-ST elevation myocardial infarction / A.L. Pasqui, M. Di Renzo, G. Bova [et al.] // Clin. Exp. Med. – 2003. – Vol. 3, N 1. – P. 37–44.
355. Pawlak, K. Oxidized LDL to autoantibodies against oxLDL ratio - the new biomarker associated with carotid atherosclerosis and cardiovascular complications in dialyzed patients / K. Pawlak, M. Mysliwiec, D. Pawlak // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 224, N 1. – P. 252-257.
356. Pedicino, D. Infections, immunity and atherosclerosis: Pathogenic mechanisms and unsolved questions / D. Pedicino, A.F. Giglio, V.A. Galiffa [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 166, N 3. – P. 572–583.
357. Pende, A. Role of neutrophils in atherogenesis: an update / Pende, A., Artom, N., Bertolotto, M., [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2016. – Vol. 46, N 3. – P. 252–263.
358. Peng, H. NK cell trafficking in health and autoimmunity: a comprehensive review / H. Peng, Z. Tian // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2014. – Vol. 47. – P. 119-127.
359. Penn, M.S. Multimarker approach for identifying and documenting mitigation of cardiovascular risk / M.S. Penn, A.B. Klemes // Future Cardiol. – 2013. – Vol. 9, N 4. – P. 497-506.
360. Pertiwi, K.R. Neutrophil Extracellular Traps Participate in All Different Types of Thrombotic and Haemorrhagic Complications of Coronary Atherosclerosis / K.R. Pertiwi, A.C. Van Der Wal, D.R. Pabittei et al // Thrombosis Haemostasis. – 2018. – Vol. 118, N 6. – P. 1078-1087.
361. Piepoli, M.F. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.] // G. Ital. Cardiol (Rome). –

2017. – Vol. 18, N 7. – P. 547-612.
362. Pinheiro de Melo, E.M. Calidad de vida 2 años después de la revascularización coronaria [Quality of life 2 years after coronary revascularization] / E.M. Pinheiro de Melo, P. Lopes Ferreira // *Enferm. Clin.* – 2007. – Vol. 17, N 6. – P. 309-317.
363. Pober, J.S. Evolving functions of endothelial cells in inflammation / J.S. Pober, W.C. Sessa // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 803–815.
364. Pownall, H.J. High-Density Lipoprotein Therapies-Then and Now / H.J. Pownall, C. Rosales, B.K. Gillard, A.M. Gotto // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 101, N 4. – P. 545–555.
365. Prasad, K.S. Soluble CD40 ligand induces beta3 integrin tyrosine phosphorylation and triggers platelet activation by outside-in signaling / K.S. Prasad, P. Andre, M. He [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2003. – Vol. 100, N 3. – P. 12367–12371.
366. Puz, P. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis / P. Puz, A. Lasek-Bal, D. Ziaja [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 9, N 2. – P. 254-260.
367. Qian, C. Regulation of Toll-like receptor signaling pathways in innate immune responses / C. Qian, X. Cao // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 1283. – P. 67-74.
368. Qu, Z. Interface between hemostasis and adaptive immunity / Z. Qu, E.L. Chaikof // *Curr. Opin. Immunol.* – 2010. – Vol. 22, N 5. – P. 634-642.
369. Quinn, K.L. Human neutrophil peptides mediate endothelial– monocyte interaction, foam cell formation, and platelet activation / K.L. Quinn, M. Henriques, A. Tabuchi [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31, N 9. – P. 2070-2079.
370. Raja, S.G. Impact of Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery on Systemic Inflammation: Current Best Available Evidence / S.G. Raja, G.A. Berg // *J. Cardiac Surg.* – 2007. – Vol. 22, N 5. – P. 445-455.

371. Ramji, D.P. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets / D.P. Ramji, T.S. Davies // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2015. – Vol. 26, N 6. – P. 673-685.
372. Ramzy, D. Endothelin-1 accentuates the proatherosclerotic effects associated with C-reactive protein / D. Ramzy, V. Rao, L.C. Tumati [et al.] // J. Thoracic Cardiovasc Surg. – 2007. – Vol. 133, N 5. – P. 1137-1146.
373. Ranjbaran, H. An inflammatory pathway of IFN-gamma production in coronary atherosclerosis / H. Ranjbaran, S.I. Sokol, A. Gallo [et al.] // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – P. 592-604.
374. Rattik, S. Elevated circulating effector memory T cells but similar levels of regulatory T cells in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease / S. Rattik, D. Engelbertsen, M. Wigren [et al.] // Diab. Vasc. Dis. Res. – 2019. – Vol. 16, N 3. – P. 270-280.
375. Razzouk, L. Co-existence of vascular disease in different arterial beds: Peripheral artery disease and carotid artery stenosis--Data from Life Line Screening(®) / L. Razzouk, C.B. Rockman, M.R. Patel [et al.] // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241, N 2. – P. 687-691.
376. Reiss, A.B. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? / Allison B. Reiss, Nicolle M. Siegart, Joshua De Leon // Clin. Lipidol. – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. 14-23.
377. Rho, Y.H. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors / Y.H. Rho, A. Oeser, C.P. Chung [et al.] // Arch. Drug Inf. – 2009. – Vol. 2. – P. 34-40.
378. Ridker, P.M. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377. – P. 1119-1131.
379. Ridker, P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection / P.M. Ridker // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118, N 1. – P. 145-156.
380. Ridker, P.M. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic

- Events / P.M. Ridker, B.M. Everett, A. Pradhan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2019. – Vol. 380, N 8. – P. 752-762.
381. Rizzo, M. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. / M. Rizzo, E. Corrado, G. Coppola [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2009. – Vol. 20. – P. 15-20.
382. Robertson, A.K. T cells in atherogenesis: for better or ^[1]_{SEP}for worse? / A.K. Robertson, G.K. Hansson // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 2421-2432.
383. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis / R. Ross, J.A. Glomset // N. Engl. J. Med. Vol. – 1976. – Vol. 295. – P. 369-377, 420-425.
384. Rouwet, E. 2016 Jeffrey M. Hoeg Award Lecture / E. Rouwet, E. Lutgens // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2018. – Vol. 38, N 8. – P. 1678-1688.
385. Rudensky, B. The cellular immunological responses of patients undergoing coronary artery bypass grafting compared with those of patients undergoing valve replacement / B. Rudensky, A.M. Yinnon, O. Shutin [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2010. – Vol. 37, N 5. – P. 1056-1062.
386. Ryan, T. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with polymorphisms in tumor necrosis factor and interleukin 10 genes / T. Ryan, J. Balding, E.M. McGovern [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 73, N 6. – P. 1905-1909; discussion 1910-1911.
387. Sabatine, M.S. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease / M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, A.C. Keech [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 376, N 18. – P. 1713-1722.
388. Sage, A.P. Regulatory B cell-specific interleukin-10 is dispensable for atherosclerosis development in mice / A.P. Sage, M. Nus, L.L. Baker [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2015. – Vol. 35. – P. 1770-1773.
389. Saito, Y. Granzyme B as a novel factor involved in cardiovascular diseases. / Y. Saito, H. Kondo, Y. Hojo // J. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, N 2. – P. 141-147.
390. Saleh, N. Serum C-reactive protein response to percutaneous coronary

- intervention in patients with unstable or stable angina pectoris is associated with the risk of clinical restenosis / N. Saleh, P. Tornvall // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 195. – P. 374-378.
391. Sallusto, F. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance / F. Sallusto, J. Geginat, A. Lanzavecchia // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 745-763.
392. Salvayre, R. Oxidative theory of atherosclerosis and antioxidants. / R. Salvayre, A. Negre-Salvayre, C. Camaré // *Biochimie*. – 2016. – Vol. 125. – P. 281-296.
393. Sardella, G. Frequency of naturally-occurring regulatory T cells is reduced in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / G. Sardella, L. De Luca, V. Francavilla [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2007. – Vol. 120, N 4. – P. 631-634.
394. Sarwar, N. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies / N. Sarwar, A.S. Butterworth, D.F. Freitag [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 1205-1213.
395. Savji N. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects / N. Savji, C.B. Rockman, A.H. Skolnick [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, N 2013. – P. 1736-1743.
396. Schoenberger, S.P. T-cell help for cytotoxic T lymphocytes is mediated by CD40-CD40L interactions / S.P. Schoenberger, R.E. Toes, E.I. van der Voort EI [et al.] // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 480–483.
397. Schuett, H. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis / H. Schuett, M. Luchtefeld, C. Grothusen [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 102, N 2. – P. 215-222.
398. Selathurai, A. Natural killer (NK) cells augment atherosclerosis by cytotoxic-dependent mechanisms / A. Selathurai, V. Deswaerte, P. Kanellakis [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2014. – Vol. 102, N 1. – P. 128-137.
399. Seneviratne, A.N. Toll-like receptors and macrophage activation in

- atherosclerosis / A.N. Seneviratne, B. Sivagurunathan, C. Monaco // Clin. Chim. Acta. – 2012. – Vol. 413, N 1-2. – P. 3-14.
400. Serruys, P.W. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque / P.W. Serruys, H.M. García-García, P. Buszman [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1172-1182.
401. Serruys, P.W. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease [published correction appears in N Engl J Med. 2013 Feb 7;368(6):584] / P.W. Serruys, M.C. Morice, A.P. Kappetein [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, N 10. – P. 961-972.
402. Shah, P.K. Vaccine for atherosclerosis / P.K. Shah, K.-Y. Chyu, P.C. Dimayuga, J. Nilsson // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64. – P. 2779-2791.
403. Shapiro, M.D. From Lipids to Inflammation / M.D. Shapiro, S. Fazio // Circulation Research. – 2016. – Vol. 118, N 4. – P. 732-749.
404. Sheu, J.J. Prognostic value of activated toll-like receptor-4 in monocytes following acute myocardial infarction / J.J. Sheu, L.T. Chang, C.H. Chiang [et al.] // Int. Heart J. – 2008. – Vol. 49, N 1. – P. 1-11.
405. Shim, Y.-J. Toll-like receptor 4 signaling is required for clusterin-induced tumor necrosis factor- α secretion in macrophage / Y.-J. Shim, Y.-K. Tae, B.-H. Kang [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2017. – Vol. 482, N 4. – P. 1407-1412.
406. Smith, C.K. Neutrophil extracellular trap-derived enzymes oxidize high-density lipoprotein: an additional proatherogenic mechanism in systemic lupus erythematosus / C.K. Smith, A. Vivekanandan-Giri, C. Tang [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2014. – Vol. 66, N 9. – P. 2532-2544.
407. Smith, E. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / E. Smith, K.M. Prasad, M. Butcher [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121, N 15. – P. 1746-1755.

408. Spertus, J.A. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease / J.A. Spertus, P. Jones, M. McDonell [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, N1. – P. 43- 49.
409. Srikakulapu, P. Artery tertiary lymphoid organs control multilayered territorialized atherosclerosis B-cell responses in aged ApoE^{-/-} mice / P. Srikakulapu, D. Hu, C. Yin [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2016. – Vol. 36. – P. 1174-1185.
410. Steffel, J. Tissue factor in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications / J. Steffel, T.F. Lüscher, F.C. Tanner // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, N 5. – P. 722-731.
411. Steinberg, D. In celebration of the 100th anniversary of the lipid hypothesis of atherosclerosis / D. Steinberg // *J Lipid Res.* – 2013. – Vol. 54, N 11. – P. 2946-2949.
412. Stocker, R. Role of oxidative modifications in atherosclerosis / R. Stocker, J.F. Keaney Jr. // *Physiol Rev.* – 2004. – Vol. 84, N 4. – P. 1381-1478.
413. Stone, N.J. Reducing residual risk in secondary prevention of cardiovascular disease / N.J. Stone // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, N 16. – P. 1958-1960.
414. Stratmann, B. Atherogenesis and atherothrombosis – focus on diabetes mellitus / B. Stratmann, D. Tschoepe // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 23, N 3. – P. 291.
415. Strom, A.C. B regulatory cells are increased in hypercholesterolaemic mice and protect from lesion development via IL-10 / A.C. Strom, A.J. Cross, J.E. Cole [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 114. – P. 835-847.
416. Subherwal, S. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction / S. Subherwal, D.L. Bhatt, S. Li [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2012. – Vol. 5, N 4. – P. 541-549.
417. Suci, C.F. Oxidized low density lipoproteins: The bridge between

- atherosclerosis and autoimmunity. Possible implications in accelerated atherosclerosis and for immune intervention in autoimmune rheumatic disorders / C.F. Suci, M. Prete, P. Ruscitti [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2018. – Vol. 17, N 4. – P. 366-375.
418. Sun, J. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents / Sun, J., Yu, H., Liu, H., [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2019. – Vol. 34, N 3. – P. e23108.
419. Swerdlow, D.I. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis / D.I. Swerdlow, M.V. Holmes, K.B. Kuchenbaecker [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 1214-1224.
420. Tabas, I. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis / I. Tabas, A.H. Lichtman // *Immunity.* – 2017. – Vol. 47, N 4. – P. 621-634.
421. Takayama, T. Stent thrombosis and drug-eluting stents / T. Takayama, T. Hiro, A. Hirayama // *J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, N 2. – P. 92-98.
422. Taleb, S. Interleukin-17: friend or foe in atherosclerosis? / S. Taleb, A. Tedgui, Z. Mallat // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 404-408.
423. Tang, X. The effect of statin therapy on plaque regression following acute coronary syndrome: a meta-analysis of prospective trials / X. Tang, Y. Yang, S. Luo [et al.] // *Coron Artery Dis.* – 2016. – Vol. 27, N 8. – P. 636-649.
424. Tavori, H. Human PCSK9 promotes hepatic lipogenesis and atherosclerosis development via apoE- and LDLR-mediated mechanisms / H. Tavori, I. Giunzioni, I.M. Predazzi [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2016. – Vol. 110, N 2. – P. 268-278.
425. Tawakol, A. Intensification of statin therapy results in a rapid reduction in atherosclerotic inflammation: results of a multicenter fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography feasibility study /

- A. Tawakol, Z.A. Fayad, R. Mogg [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 909-917.
426. Tedgui, A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86, N 2. – P. 515e81.
427. The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization // *Soc Sci Med.* – 1995. – Vol. 41. – P. 1403-1409.
428. Thompson, D.R. Quality of life in patients with coronary heart disease-I: Assessment tools / D.R. Thompson, C. Yu // *Health Qual. Life Outcomes.* – 2003. – Vol. 1. – P. 42.
429. Thon, J.N. T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. / Thon, J. N., Peters, C. G., Machlus [et al.] // *J. Cell Biology.* – 2012. – Vol. 198, N 4. – P. 561-574.
430. Tibaut M, [et al.] Markers of Atherosclerosis: Part 1 – Serological Markers / Miha Tibaut, Martin Caprnda, Peter Kubatka [et al.] // *Heart, Lung and Circulation.* – 2018. – Vol. 28, Is. 5. – P. 667-677.
431. Tousoulis, D. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches / D. Tousoulis, E. Oikonomou, E.K. Economou [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, N 22. – P. 1723-1732.
432. Toutouzas, K. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions / K. Toutouzas, A. Colombo, C. Stefanadis // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. 25, N 19. – P. 1679-1687.
433. Tsalamandris, S. The Role of Inflammation / S. Tsalamandris, E. Oikonomou, N. Papageorgiou, D. Tousoulis // *Coronary Artery Disease: From Biology to Clinical Practice.* – Elsevier Inc., 2018. – P. 67-94.
434. Tsiantoulas, D. B cells and humoral immunity in atherosclerosis / D. Tsiantoulas, C.J. Diehl, J.L. Witztum, C.J. Binder // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, N 11. – P. 1743-1756.
435. Tsimikas, S. Relationship of IgG and IgM autoantibodies to oxidized low

- density lipoprotein with coronary artery disease and cardiovascular events / S. Tsimikas, E.S. Brilakis, R.J. Lennon [et al.] // J. Lipid. Res. – 2007. – Vol. 48. – P. 425-433.
436. Tsioufis, C. Risk Factors of Atherosclerosis / C. Tsioufis, E. Mantzouranis, T. Kalos [et al.] // Coronary Artery Disease: From Biology to Clinical Practice. – Elsevier Inc., 2018. – P. 43–66.
437. Tsuru, R. Increased granzyme B production from peripheral blood mononuclear cells in patients with acute coronary syndrome / R. Tsuru, H. Kondo, Y. Hojo [et al.] // Heart. – 2008. – Vol. 94. – P. 305-310.
438. Türker, S. Usefulness of preprocedural soluble CD40 ligand for predicting restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease / S. Türker, S. Güneri, B. Akdeniz [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97, N 2. – P. 198-202.
439. Umehara, H. Fractalkine in vascular biology: from basic research to clinical disease, Arterioscler / H. Umehara, E.T. Bloom, T. Okazaki [et al.] // Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 34-40.
440. Valgimigli, M. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS / M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne // Eur. Heart J. – 2017. – Vol. 39, N 3. – P. 213-260.
441. Valgimigli, M. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the cytokine-activation and long-term prognosis in myocardial infarction (CALPHA) study / M. Valgimigli, C. Ceconi, P. Malagutti [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111, N 7. – P. 863e70.
442. van der Poll T, de Jonge E, ten Cate an H. Cytokines as Regulators of Coagulation // Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6207/> (02.03.2020).
443. van Es T. Vaccination against Foxp3(+) regulatory T cells aggravates

- atherosclerosis / T. van Es, G.H. van Puijvelde, A.C. Foks [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 209, N 1. – P. 74-80.
444. Vijay, K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future [published correction appears in *Int Immunopharmacol*. 2018 Sep;62:338] / K. Vijay // *Int. Immunopharmacol.* – 2018. – Vol. 59. – P. 391-412.
445. Virtue, A. Lymphocytes and Atherosclerosis / A. Virtue, J. Mai, H. Wang, X. Yang // *Atherosclerosis: Cellular, Molecular & Biochemical Mechanism and Novel Therapy*. – John Wiley & Sons, Inc., 2015. – P. 155-172.
446. Vnukov V.V. Content of Proinflammatory Cytokines, Peroxiredoxin-1, and Activity of Glutathione Peroxidase in Blood Plasma of Coronary Artery Disease Patients after Coronary Artery Bypass Grafting / V.V. Vnukov, R.V. Sidorov, N.P. Milutina, A.A. Ananyan, D.Yu. Gvaldin, A.B. Sagakyants, I.F. Shlyk, E.P. Talalaev // *Advances in Gerontology*. – 2017. – Vol. 7, N 3. – P. 221 -226.
447. Vnukov V.V. Role of Myeloperoxidase, Paraoxonase, and Nitric Oxide System in the Blood and Pericardial Fluid of Patients with Ischemic Heart Disease after Direct Myocardial Revascularization / V.V. Vnukov, R.V. Sidorov, D.Yu. Gvaldin, N.P. Milyutina, A.A. Ananyan, D.Yu. Pospelov, A.A. Plotnikov, I.F. Shlyk, N.S. Doltmurzieva // *Advances in Gerontology*. – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. 426-433.
448. Wagner, A.H. Cytokine-inducible CD40 expression in human endothelial cells is mediated by interferon regulatory factor-1 / A.H. Wagner, M. Gebauer, B. Pollok-Kopp, M. Hecker // *Blood*. – 2002. – Vol. 99, N 2. – P. 520-525.
449. Wang, H. Atherosclerosis: risks, mechanisms, therapies / H. Wang, C. Patterson. - John Wiley & Sons, Inc., 2015. – 590 p.
450. Wang, J. Suppressor activity among CD4, CD25 T cells is discriminated by membrane-bound tumor necrosis factor / J. Wang, H. van Dongen, H.U. Scherer [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2008. – Vol. 58, N 6. –

- P. 1609-1618.
451. Wang, S. Influences of cerebral stent implantation on CD4+CD25+FOXP3+Treg, Th1 and Th17 cells / S. Wang, B. Ni, K. Chen, S. Shi // Intern. Immunopharmacology. – 2013. – Vol. 17, N 3. – P. 519-525.
 452. Wang, T. Pathogenesis of atherosclerosis / T. Wang, J. Butany // Diagnostic Histopathology. – 2017. – Vol. 23, N 11. – P. 473-478.
 453. Wang, T.J. Multiple biomarkers for predicting cardiovascular events: lessons learned / T.J. Wang // J. Am. Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55, N 19. – P. 2092-2095.
 454. Wang, T.J. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death / T.J. Wang, P. Gona, M.G. Larson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, N 25. – P. 2631-2639.
 455. Wang, T.J. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study / T.J. Wang, K.C. Wollert, M.G. Larson [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126, N 13. – P. 1596-1604.
 456. Warnatsch, A. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis / A. Warnatsch, M. Ioannou, Q. Wang, V. Papayannopoulos // Science. – 2015. – Vol. 349, N 6245. – P. 316-320.
 457. Westin, L. Patients with ischemic heart disease: quality of life predicts long-term mortality / L. Westin, T. Nilstun, R. Carlsson [et al.] // Scand. Cardiovasc. J. – 2005. – Vol. 39, N 1-2. – P. 50-54.
 458. WHO. Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases 2013-2020 (resolution WHA66.10, 27 May 2013). – WHO, 2013. – 55 p. – URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_R10-en.pdf?ua=1 (12.03.2020).
 459. Wolf, D. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis / D. Wolf, K. Ley // Circulation Research – 2019. – Vol. 124, N 2. – P. 315-327.

460. World Health Organization. WHOQOL-BREF introduction, administration, scoring and generic version of the assessment. – Geneva, 1996. – Vol. 14. – P. 4-10.
461. Wulff, S. Cytokine release of human NK cells solely triggered with poly I:C / S. Wulff, R. Pries, B. Wollenberg // *Cell. Immunol.* – 2010. – Vol. 263. – P. 135-137.
462. Xia, M. Immune activation resulting from NKG2D/ligand interaction promotes atherosclerosis / M. Xia, N. Guerra, G.K. Sukhova [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, N 25. – P. 2933-2943.
463. Xie, X. The Roles of TLR Gene Polymorphisms in Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 35,317 Subjects / X. Xie, X. Shi, M. Liu // *Scand. J. Immunol.* – 2017. – Vol. 86, N 1. – P. 50-58.
464. Xu, N. Incidence and classification of neointimal proliferation and in-stent restenosis in post-stenting patients at 1-year interval: Findings from non-invasive coronary computed tomography angiography / N. Xu, J. Zhang, M. Li [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2014. – Vol. 83, N 10. – P. 1816-1821.
465. Xu, X.H. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL / X.H. Xu, P.K. Shah, E. Faure [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, N 25. – P. 3103–3108.
466. Yahagi, K. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis / K. Yahagi, F.D. Kolodgie, F. Otsuka [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 13, N 2. – P. 79-98.
467. Yilmaz, A. Decrease in circulating myeloid dendritic cell precursors in coronary artery disease / A. Yilmaz, J. Weber, I. Cicha, C. Stumpf [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48, N 1. – P. 70-80.
468. Yin, C. Artery tertiary lymphoid organs: powerhouses of atherosclerosis immunity / C. Yin, S.K. Mohanta, P. Srikanthulu [et al.] // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 387.
469. York, A.G. Limiting cholesterol biosynthetic flux spontaneously engages

- type I IFN signaling / A.G. York, K.J. Williams, J.P. Argus [et al.] // *Cell*. – 2015. – Vol. 163. – P. 1716-1729.
470. Yuan, H.Q. Tissue factor pathway inhibitor in atherosclerosis / H.Q. Yuan, Y.M. Hao, Z. Ren [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2019. – Vol. 491. – P. 97-102.
471. Zawada, A.M. SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset / A.M. Zawada, K.S. Rogacev, B. Rotter [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, N 12. – P. e50-e61.
472. Zhang, Y. Associations among interleukin-17, interferon-gamma, and acute coronary syndrome / Y. Zhang, Y. Ren, L. Mu [et al.] // *Biomedical Research*. – 2017. – Vol. 28, N 10. – P. 4390-4395
473. Zheng, G. Effect of Statin Therapy on Fibrous Cap Thickness in Coronary Plaques Using Optical Coherence Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Zheng, J. Chen, C. Lin [et al.] // *J. Interv. Cardiol*. – 2015. – Vol. 28, N 6. – P. 514-522.
474. Zhong, S. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases / S. Zhong, L. Li, X. Shen [et al.] // *Free Radic. Biol. Med*. – 2019. – Vol. 144. – P. 266-278.
475. Zhou, H. Interaction between tissue factor pathway inhibitor-2 gene polymorphisms and environmental factors associated with coronary atherosclerosis in a Chinese Han / H. Zhou, Y. Che, X. Fu [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2019. – Vol. 47, N 1. – P. 67-72.
476. Ziegler-Heitbrock, L. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood / L. Ziegler-Heitbrock, P. Ancuta, S. Crowe [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, N 16. – P. e74-e80.
477. Zipursky, R.T. Relation of Stress Hormones (Urinary Catecholamines/Cortisol) to Coronary Artery Calcium in Men Versus Women (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]) / R.T. Zipursky, M.C. Press, P. Srikanthan [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2017. – Vol. 119, N 12. – P. 1963-1971.
478. Zuliani, G. High Interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-

C levels in community-dwelling older adults: the inchianti study / G. Zuliani, S. Volpato, A. Blè [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 192. – P. 384-390.