

Шлык Ирина Федоровна

**РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
СЕРДЦА И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Сизякина Людмила Петровна

Официальные оппоненты:

Тотолян Арег Артемович - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор, лаборатория молекулярной иммунологии, заведующий лабораторией

Маркелова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной и патологической физиологии, заведующий кафедрой

Юдина Светлана Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация: ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «16» марта 2021 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.08 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор



Калюзин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Болезни системы кровообращения (БСК) продолжают занимать лидирующее место в структуре общей смертности во всем мире, где ведущая позиция принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), как по заболеваемости, так и по смертности (WHO, 2013). 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 (Федеральная служба государственной статистики, 2018), что приводит к значительным экономическим потерям.

ИБС — это неадекватное поступление кислорода к миокарду вследствие атеросклероза коронарных артерий, коронароспазма неизменных артерий, нарушения микроциркуляции в миокарде, гиперкоагуляционного состояния крови (Чазов Е.И., 2014). Атеросклероз (АС) как ведущая причина развития ИБС в настоящее время рассматривается с позиции хронического воспалительного заболевания с преимущественным поражением средних и крупных артерий, характеризующегося иммунным ответом на повреждение эндотелиальной стенки при нарушении метаболизма липидов (Desormais I. et al., 2018). 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 (Mahmoudi M., 2018).

Длительное время в этиологии АС доминировала липидная теория. Позднее стало известно, что помимо повышенного уровня холестерина на разных этапах атерогенеза существенная роль отводится таким медиаторам иммунных процессов, как интерлейкинам (ИЛ), хемокинам, колониестимулирующим факторам (КСФ), факторам некроза опухолей (ФНО), интерферонам (ИФН) и трансформирующим факторам роста (ТФР) (Autieri, M. V., 2015).

Несмотря на активное изучение механизмов патогенеза АС, разработку и применение фармакологических препаратов, нацеленных на коррекцию различных патогенетических звеньев ИБС, многие вопросы, связанные с вовлечением иммунных процессов 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, нарушение ритма и мозгового кровообращения, возврат стенокардии напряжения и повышение ее функционального класса, внезапную сердечную смерть (Гребенник В.К. и др., 2018; Седых Д.Ю. и др., 2018; Вершинина Е.О., Репин А.Н., 2018). Доказано, что одной из ведущих причин развития ПС, является хроническое персистирующее воспаление вследствие реализации эффектов врожденного и адаптивного иммунного ответа (Abdel-Karim A.R., et al. 2013; Garg N., et al. 2014; Brennan J.M., et al. 2015; Козлов К.Л. и др., 2017), что 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) (Kim, F. Y. et al., 2013). Применение различных высокотехнологичных разработок, используемых в технике проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ), имплантация стентов с лекарственным покрытием и назначение двойной антиагрегантной терапии при проведении стентирования коронарных артерий, лишь уменьшают риск ПС в отдаленный период, но не исключают его полностью.

Часто применяемые шкалы стратификации риска неблагоприятного исхода реваскуляризации миокарда основаны на критериях, отражающих лишь анатомию повреждения коронарного русла, сердечную гемодинамику, наличие сопутствующей патологии, состояние почек и не учитывают вклад иммунной системы (Соколова Н.Ю., Голухова Е.З., 2016; Новикова Е.С. и др., 2017; Григорьев В.С. и др., 2019).

Существуют работы, показывающие роль единичных маркеров системного воспаления (СРБ, ФНО- α , ИЛ-6) в прогнозировании повторных событий после реваскуляризации миокарда, однако, эти показатели являются следствием активации иммунного ответа и не учитывают изменения в конкретном его звене (Шкорик Е.В. и др., 2016; Зафираки В.К., Космачева Е.Д., 2017.; Сваровская А.В. и др., 2019). Ввиду выборочного изучения отдельных маркеров иммунного реагирования в послеоперационном периоде, отсутствия сопоставления иммунного ответа с другими звеньями патогенеза ИБС (дисфункцией эндотелия, аутоиммунным воспалением на атерогенные эпитопы, нарушением системы гемостаза), результаты проведенных исследований носят противоречивый характер и не раскрывают прогностической

значимости отдельных звеньев иммунного ответа в развитии ПС после реваскуляризации миокарда.

Цель исследования

Оценить роль иммунной системы в патогенезе ишемической болезни сердца, обусловленной атеросклерозом, и выявить наиболее значимые клинико-иммунологические маркеры эффективности реваскуляризации миокарда.

Задачи исследования

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 исследования

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 снижение содержания $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ -лимфоцитов, усиление цитотоксичности $CD3^+CD8^+$, НК-клеток и активности В-лимфоцитов, дисбаланс в распознающей и презентирующей способности моноцитов, усиление микробицидного потенциала нейтрофилов, реализация цитокинового ответа по провоспалительному пути. Установлено, что данные изменения ассоциированы с дисфункцией эндотелия, нарушением коагуляции плазмы крови и снижением 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 TLR9 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 $CD289^+$, степень угнетения 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 уменьшения количества Treg., усиление межклеточной Т-В кооперации и цитотоксичности натуральных киллеров, доминирование Th17 ответа.

У пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий (СКА), в отдаленном периоде риск повторных событий сопряжен с активацией иммунокомпетентных клеток, выраженным 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 иммунного ответа по Th1 и Th17 типам.

Впервые установлено, что на бессобытийную выживаемость у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию 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 коагуляцию 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 -дефенина, уровень ИФН- γ и АТокЛПНП, скорость роста фибринового сгустка.

На основании полученных результатов с целью практического применения были разработаны способы прогноза повторного события 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 качества жизни. 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 клиничко-анамнестических 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». При обработке первичных данных использованы адекватные методы статистики с различными модулями программ Statistica 12 (Stat Soft, США) и MedCalc 19.3.0 (MedCalc Software bv, США).

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 клиничко-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

Основные результаты исследования представлены 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).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в определении научного направления и непосредственного участия на всех его этапах. Автором самостоятельно проведены - разработка дизайна исследования и регистрационной формы, сбор первичного материала, его анализ, статистическая обработка и обобщение. Автором лично проведено исследование тромбодинамики и внесен определяющий вклад в оформление научных статей и патентов на изобретения.

Связь с планом научного направления

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ соответствует направлению научных исследований НИИ клинической иммунологии РостГМУ, проводимых в рамках научной платформы МЗ РФ «Иммунология».

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры клинической иммунологии и аллергологии, кафедры хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ. Модели прогнозирования риска повторных событий после реваскуляризации миокарда применяются в Центре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО РостГМУ, МБУЗ ГБСМП г. Ростова-на-Дону, ГБУ РО «РОКБ», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований специальности.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 36 работ, в том числе 17 статей, из которых 10 опубликованы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, утвержденный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего

образования Российской Федерации, и 7 - в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или Web of Science и считающихся входящими в указанный перечень (в соответствии с письмом Министерства образования и науки Российской Федерации № 13-6518 от 01.12.2015), 5 патентов РФ на изобретение.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 355 человек, согласно критериев включения в исследование. Из них основную группу пациентов с коронарным атеросклерозом (ИБС) составили 320 человек. Группа контроля представлена 35 практически здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту.

Для достижения цели и реализации поставленных задач было проведено планирование исследования, в том числе - с расчетом объема выборки. Дизайн исследования представлен на рисунке 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 поражения коронарного русла и 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. Критерием включения в группу АКШ или СКА было наличие показаний для проведения данного вида вмешательства, установленных на основании проведения прямой ангиографии коронарных артерий.

На I 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, проводили специальные методы исследования клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, а так же оценку состояния эндотелия, прогрессирования атеросклероза, состояние системы гемостаза, оценку качества жизни.

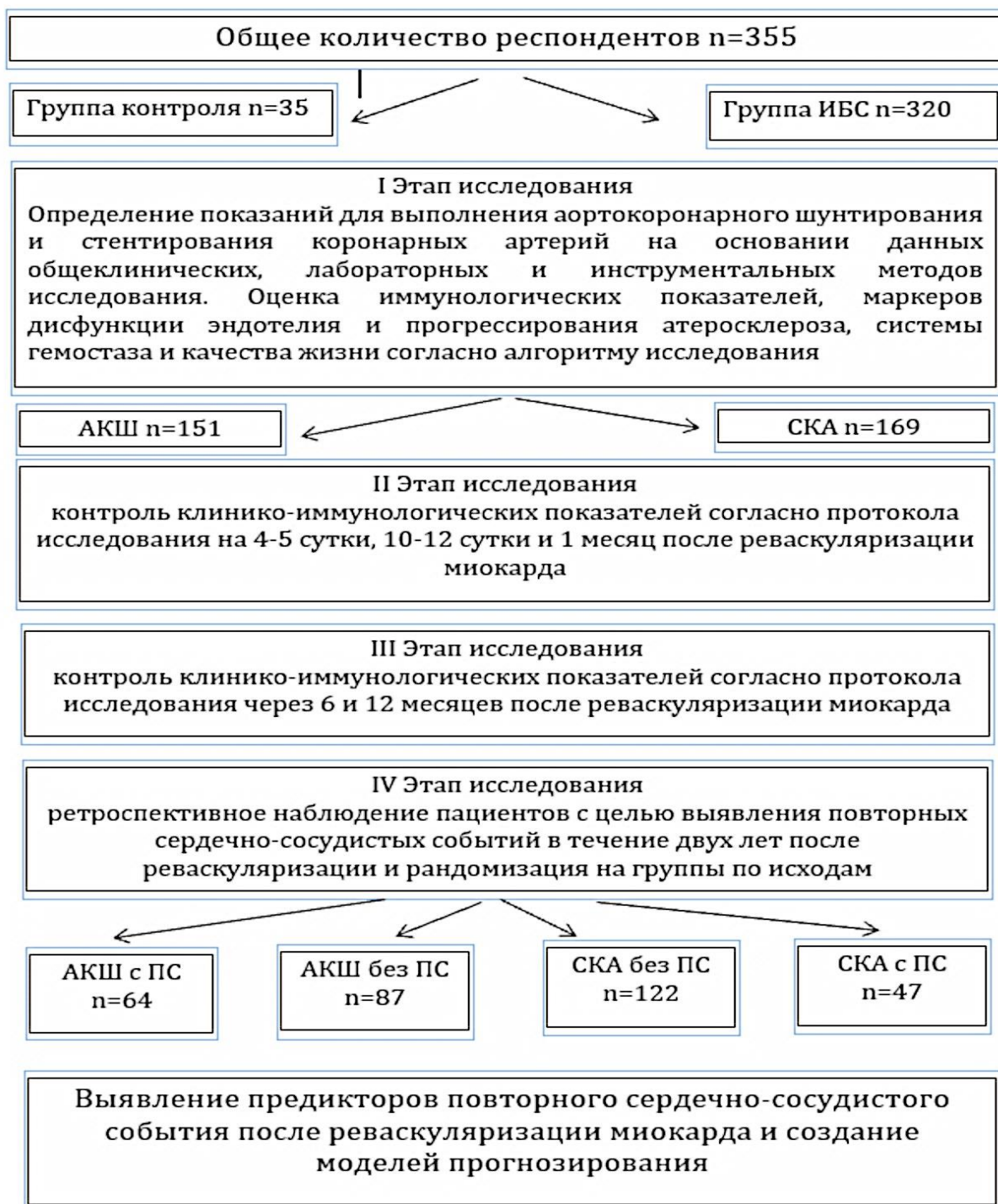


Рисунок 1 - Дизайн исследования. Примечание: АКШ - аортокоронарное шунтирование; СКА - стентирование коронарных артерий.

На следующем этапе (II) было проведено повторное исследование показателей, представляющих научный интерес, у пациентов 2-х групп, в разные сроки послеоперационного периода. 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;
- Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов;
- Гуморальное звено адаптивного иммунитета;
- Клеточное звено врожденного иммунитета;
- Цитокиновый профиль сыворотки крови.

Через 1 месяц после оперативного вмешательства оценивали динамику показателей: ЭТ -1; прогрессирования атеросклероза (АТокЛПНП); качество жизни.

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.

Специальные методы исследования

С целью характеристики количественных и функциональных показателей лимфоцитов и моноцитов периферической крови проводили фенотипирование с помощью метода проточной лазерной цитофлюориметрии с использованием соответствующего спектра моноклональных антител (CD3⁺; CD3⁺CD25⁺; CD3⁺HLA DR⁺; CD3⁺CD95⁺; CD3⁺An⁺; CD3⁺CD45RO⁺; CD3⁺CD45RA⁺; CD3⁺CD4⁺; CD3⁺CD8⁺; CD8⁺Gr⁺; ИРИ; CD4⁺CD25⁺; CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺; CD4⁺CD154⁺; CD19⁺; CD19⁺CD40⁺; Ig A, M, G; ЦИК; CD16⁺; CD16⁺Gr⁺; CD14⁺CD282⁺; CD14⁺CD284⁺; CD14⁺CD289⁺; CD14⁺HLA DR⁺) согласно инструкциям производителей, подобранных с учетом свечения различных

меток (производство Immunotech, eBioscience, Serotec, Beckman Coulter). Анализ образцов выполняли на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter). 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. Для оценки-НСТ использовали венозную гепаринизированную кровь, нейтрофилы выделяли методом осаждения на градиенте плотности фиколл-верографин (Пинегин Б.В. и соавт., 2007). С помощью твердофазного иммуноферментного анализа и учетом результатов на ИФА-ридере («Униплан» АИФР-01, ЗАО «Пикон», РФ) проводили исследование сыворотки крови для определения содержания ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α и ИФН- γ (с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин», Санкт-Петербург, Россия); антимикробных пептидов плазмы крови - α -дефензинов (HNP 1-3) (с помощью набора реагентов «HyCult biotechnology», Нидерланды); уровня антител к окисленным ЛПНП (Ig G) (использовали набор реагентов OLAB IgG, производства «Biomedica», Австрия); количества эндотелина-1 (Endothelin-1) (с использованием тест-систем производства «Biomedica», Австрия). Сыворотки для исследования получали путем центрифугирования венозной крови, взятой в утренние часы натощак и хранили не более 2х-3х месяцев при -70°C .

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. Диагностические параметры тромбодинамики, учитываемые в работе: **Tlag**, мин. – время задержки начала роста сгустка, от момента контакта плазмы с вставкой активатором; **V**, мкм/мин - скорость роста сгустка или средняя скорость роста сгустка, рассчитанная в интервале 15-25 минут после роста сгустка. **V_i**, мкм/мин. - начальная скорость роста сгустка, рассчитанная на интервале 2-6 минут начала роста сгустка. **Cs**, мкм. - размер фибринового сгустка после контактирования плазмы с активатором, рассчитанный на 30 минуте. **D**, усл. ед. - плотность сгустка.

Общеклинические методы исследования включали: оценку общего анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе CELL- DYN Rubi (ABBOT, США);

определение биохимических показателей крови (ООО «НПФ Абрис+», Россия), (ЗАО «Эколаб», Россия), (Thermo fisher Scientific, США) оценивали на анализаторе Konelab Prime 60i, США; анализ компонентов гемостазиограммы оценивали на автоматическом анализаторе (Benk Thrombolizer XRM, Германия) и на автоматическом оптическом коагулометре (ACL ELIT PRO, США). Липидный профиль оценивали с помощью анализатора Konelab Prime 60i, США и реагентов производителя «НПФ Абрис плюс», Россия. Из инструментальных методов диагностики проводились коронароангиография, электрокардиограмма, эхокардиоскопия, суточное мониторирование ЭКГ и нагрузочный тест. Оценку качества жизни проводили с помощью краткого опросника ВОЗ WHOQOL-Bref (The WHOQOL Group, 1995).

Стентирование коронарных артерий выполнялось коронарными стентами II поколения. Аортокоронарное шунтирование выполнялось на работающем сердце.

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 (Петри А., Сэбин К., 2003). Оценку распределения величин проводили с помощью модуля частотного анализа Statistica 12. Использован модуль описательной статистики Statistica 12 с расчетом средней величины (M), ее ошибки (m), медианы (Me) и межквартильного диапазона $[Q_{25}; Q_{75}]$. Критерием значимости различий было значение $p \leq 0,05$. Различие средних величин оценивали с помощью модуля - Непараметрические критерии в программе Statistica 12. Тесноту связи количественных показателей определяли с помощью корреляционного анализа с использованием коэффициента Пирсона и Спирмена. Для прогноза неблагоприятных событий после реваскуляризации использовали метод логистической регрессии и ROC анализа. Анализ бессобытийной выживаемости пациентов проводили с использованием метода множительной оценки Каплана-Майера. Влияние предикторов на риск наступления события изучено с использованием регрессионного анализа Кокса.

Клинико-анамнестическая характеристика групп

Пациенты всех исследуемых групп были сопоставимы по возрасту (годы) (ИБС- $62,9 \pm 0,5$, АКШ- $61,6 \pm 0,7$, СКА- $64,1 \pm 0,8$, контроль- $59,6 \pm 1,5$). По гендерному признаку контрольная и общая группа ИБС, а также группы АКШ и СКА не отличались.

Длительность ИБС в общей группе составила 7,2 года, АКШ - 7,9 лет, СКА - 6,3 года. По соотношению стенокардии напряжения разных функциональных классов отмечено превалирование II-III ФК 62,8% - ИБС, 67,6% - АКШ, 58,5% - СКА, меньшее число пациентов имели IV ФК. Сахарный диабет не превышал 26% случаев во всех исследуемых группах. По наличию коморбидной патологии при сравнении групп между собой различий не выявлено, за исключением наличия постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), который чаще ($p=0,0008$) встречался в группе АКШ (64,9%), по сравнению с группой СКА (45,5%).

При проведении коронароангиографического исследования, у пациентов с ИБС наиболее вовлеченными в атеросклероз оказались ПМЖА, ПКА и ОВ. В меньшей степени были вовлечены ДВ, ВТК, ЗМЖВ и ствол ЛКА. При сопоставлении процентного соотношения поражения коронарных артерий в обеих группах АКШ и СКА (Рисунок 2А) выявлено большее поражение ствола ЛКА, ПМЖА, ОВ, ДВ в первой группе. Количественное соотношение поражения коронарного русла в группе ИБС демонстрирует превалирование мультифокального (37%) и трехсосудистого (27%) поражения коронарного русла, следующее за ними двухсосудистое (25%) поражение и в меньшей степени вовлеченной в атеросклероз оказалась одна коронарная артерия (11%). 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 2Б).

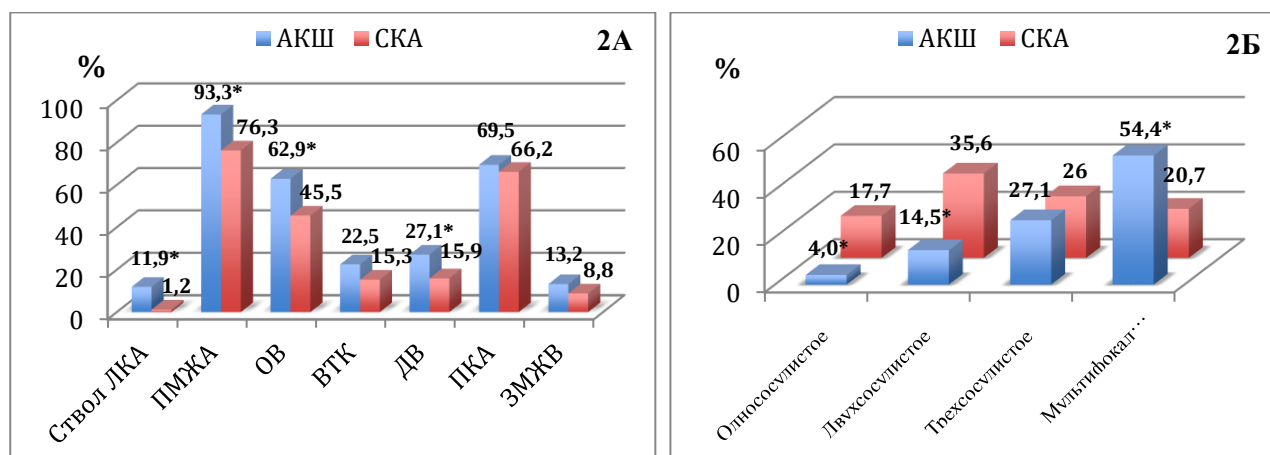


Рисунок 2 - Распределение долей в % по локализации поражения артерий коронарного русла (2А) и количество артерий с гемодинамически значимым стенозом (2Б) у пациентов в группах АКШ и СКА. Примечание: * - статистически значимые различия между группами при $p \leq 0,05$.

При проведении эхокардиоскопии у пациентов групп ИБС, АКШ и СКА значения размеров левого предсердия, конечно-систолического и конечно-диастолического, были в допустимом диапазоне. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, в группах ИБС ($12,5 \pm 0,4$; $11,8 \pm 0,1$) и АКШ ($13,3 \pm 0,4$; $11,3 \pm 0,1$), была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной ($10,29 \pm 0,9$; $10,57 \pm 0,1$). В группе СКА данные показатели ($11,7 \pm 0,4$; $11,1 \pm 0,1$) были сопоставимы с контрольными. Фракция выброса (ФВ), фракция укорочения (ФУ) во всех группах не отличались от контрольных значений. Наличие зон гипокинеза выявлено в 47,5% случаев в группе ИБС, и данный показатель был выше ($p < 0,05$) в группе АКШ (57,6%) по сравнению с группой СКА (38,4%).

В липидном профиле исследуемых групп выявлено достижение целевых значений (Диагностика и коррекция..., 2012), лишь в содержании ЛПВП и ТГ, не отличающиеся между группами (Таблица 1).

Таблица 1 - Показатели липидного обмена у пациентов с ИБС

Показатель	ИБС, (n=320)	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
ОХ, ммоль/л	$4,77 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,6$	0,28
ЛПВП, ммоль/л	$1,24 \pm 0,03$	$1,2 \pm 0,02$	$1,3 \pm 0,04$	0,06
ЛПНП, ммоль/л	$2,65 \pm 0,13$	$2,5 \pm 0,15$	$2,8 \pm 0,22$	0,3
Триглицериды, ммоль/л	$1,58 \pm 0,11$	$1,59 \pm 0,1$	$1,53 \pm 0,1$	0,94
Индекс атерогенности	$2,57 \pm 0,06$	$2,4 \pm 0,07$	$2,7 \pm 0,1$	0,09

Примечание: значение p полученное при сравнении АКШ и СКА. Данные представлены в виде $M \pm m$.

Все пациенты в исследовании принимали терапию в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами лечения стабильной ИБС (Диагностика и лечение..., 2009). Наиболее часто (70% и более) принимаемыми препаратами были бета-адреноблокаторы, антиагреганты и статины. В группе АКШ чаще назначались бета-адреноблокаторы, антагонисты медленных кальциевых каналов, антиагреганты и нитраты, тогда как в группе СКА большее число пациентов получали бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ, прием антиагрегантов составил 56,2%. Такой спектр медикаментозной терапии ИБС в группе АКШ связан с большей тяжестью течения ИБС, чем в группе СКА.

Характеристика показателей адаптивного и врожденного иммунного ответа у пациентов с ИБС

Характеристика показателей Т-лимфоцитов группы пациентов с ИБС в сравнении с контролем выявила статистически значимое повышение относительного числа CD3⁺-

лимфоцитов, увеличение количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней активации ($CD3^+CD25^+$) при существенно низких значениях $CD3^+HLA\ DR^+$ в сравнении с контрольной группой. Обращает внимание сниженное содержание $CD3^+CD95^+$ -клеток, определяющих готовность к апоптозу, что подтверждается уменьшением количества Т-лимфоцитов, содержащих аннексин. Отмечено повышенное содержание пула Т-лимфоцитов, экспрессирующих $CD45RO^+$, свидетельствующих о преобладании Т-лимфоцитов памяти, при этом количество наивных клеток, экспрессирующих $CD45RA^+$, было снижено (Таблица 2).

Таблица 2 - Количественные и функциональные показатели Т-лимфоцитов у пациентов с ИБС в сравнении с контролем

Фенотип	ИБС, (n=320)	Контроль, (n=35)	p
$CD3^+$, %	70,6±0,69	66,2±0,77	0,0003
$CD3^+CD25^+$, %	2,94±0,35	1,8±0,15	0,01
$CD3^+HLA\ DR^+$, %	3,5±0,5	7,8±0,14	0,00004
$CD3^+CD95^+$, %	1,54±0,4	5,1±0,08	0,00008
$CD3^+An^+$, %	2,4±0,5	6,0± 0,11	0,0003
$CD3^+CD45RO^+$, %	33,8±2,07	21,4± 0,46	0,00003
$CD3^+CD45RA^+$, %	21,2±2,9	30,2±0,43	0,02

Примечание (в этой таблице и далее в таблицах 3-11): Данные представлены в виде $M \pm m$. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группами.

Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов не выявил существенных отличий от контрольных значений. Закономерным является и отсутствие изменения ИРИ. В то же время зарегистрировано повышение цитотоксического потенциала $CD8^+$ -лимфоцитов, которое выразалось в повышении количества Гранзим-содержащих клеток ($CD8^+Gr^+$) практически в 2 раза. Необходимо отметить повышение пула циркулирующих $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов, экспрессирующих маркер ранней активации ($CD25^+$). Обращает внимание снижение относительного числа $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ -лимфоцитов, свидетельствующие о дисрегуляции иммунного ответа, увеличение количества $CD4^+CD154^+$ -лимфоцитов определяющего Т-В клеточную кооперацию (Таблица 3).

Таблица 3 - Характеристика субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов с ИБС в сопоставлении с контрольной группой

Фенотип	ИБС, (n=320)	Контроль, (n=35)	p
$CD3^+CD4^+$, %	43,4±0,8	40,8±0,33	0,09
$CD3^+CD8^+$, %	26,8±0,7	25,0±0,94	0,56
$CD8^+Gr^+$, %	17,5±0,7	8,2±0,68	0,00001
ИРИ	1,83±0,08	1,69±0,07	0,88
$CD4^+CD25^+$, %	2,44±0,22	1,84±0,1	0,03
$CD4^+CD25^+Foxp3^+$, %	1,83±0,21	3,0±0,4	0,009
$CD4^+CD154^+$, %	0,8±0,1	0,4±0,01	0,0001

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 Т-В взаимодействия-CD40⁺. Кроме того, выявлено повышение функциональной активности В-лимфоцитов, выражающееся в увеличении содержания А, М и G. При сравнении с контролем отмечалось повышение содержания ЦИК (Таблица 4).

Таблица 4 - Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у пациентов с ИБС и контрольной группы

Фенотип	ИБС, (n=320)	Контроль, (n=35)	p
CD19 ⁺ , %	11,95±0,52	8,3±0,47	0,001
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	8,51±0,8	6,59±0,11	0,02
IgA г/л	2,2±0,04	1,61±0,08	0,0001
IgM г/л	1,34±0,1	1,19±0,02	0,04
IgG г/л	11,61±0,13	10,7±0,26	0,0006
ЦИК, у.е.	73,26±2,43	59,1±2,22	0,04

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 5).

Таблица 5 - Показатели клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов с ИБС

Фенотип	ИБС, (n=320)	Контроль, (n=35)	p
CD16 ⁺ , %	16,3±0,4	13,1±0,8	0,007
CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	10,5±0,51	7,8±0,95	0,05
CD14 ⁺ CD282 ⁺ , %	74,95±0,77	60,6±1,66	0,00001
CD14 ⁺ CD284 ⁺ , %	27,01±1,06	18,4±0,6	0,002
CD14 ⁺ CD289 ⁺ , %	65,09±1,91	8,6±0,75	0,00001
CD14 ⁺ HLA DR ⁺ , %	59,16±2,82	86,8±0,32	0,00001

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 6).

Таблица 6 - Характеристика функциональной активности нейтрофилов у пациентов с ИБС

Показатель	ИБС, (n=320)	Контроль, (n=35)	p
НСТ сп., у.е.	98,5 $\pm$ 0,94	89,0 $\pm$ 2,06	0,0002
НСТ ст., у.е.	159,4 $\pm$ 1,62	187,0 $\pm$ 2,33	0,00001
Кст. НСТ	1,72 $\pm$ 0,1	2,09 $\pm$ 0,06	0,00001
α -дефензин, пг/мл	2010,69 $\pm$ 14,03	198,1 $\pm$ 11,1	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 7).

Таблица 7 - Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ИБС в сравнении с контролем

Показатели	ИБС, (n=320)	Контроль, (n=35)	p
ИЛ-4, пг/мл	4,29 $\pm$ 0,24	2,89 $\pm$ 0,31	0,01
ИЛ-6, пг/мл	3,59 $\pm$ 0,29	2,08 $\pm$ 0,21	0,02
ИЛ-17, пг/мл	23,41 $\pm$ 1,04	1,9 $\pm$ 0,27	0,00001
ФНО- α , пг/мл	3,7 $\pm$ 0,24	1,61 $\pm$ 0,19	0,00001
ИФН- γ , пг/мл	25,71 $\pm$ 1,52	7,2 $\pm$ 0,4	0,00001
КиФН- γ /ИЛ-4	7,55 $\pm$ 0,49	2,5 $\pm$ 0,22	0,00001
Кил-17/ИЛ-4	7,0 $\pm$ 0,42	0,65 $\pm$ 0,1	0,00001

Таким образом, у пациентов с ИБС в сравнении с контролем выявлены изменения в показателях адаптивного иммунитета, состоящие 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. Регистрируется активация цитотоксического потенциала Т-эффекторов при дисрегуляторных процессах, обусловленных снижением содержания CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-лимфоцитов. Гуморальное звено пациентов с ИБС отличается повышением относительного числа циркулирующих В-клеток, а также содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G, уровня ЦИК. Выявлены значительные изменения в показателях, отражающих работу системы врожденного иммунитета. 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.

Характеристика состояния эндотелия в условиях атеросклероза при ишемической болезни сердца

У пациентов с ИБС отмечено повышение сывороточного уровня ЭТ-1 по сравнению с группой контроля в 5 раз, содержание антител G класса к окисленным липопротеидам низкой плотности (АТокЛПНП) выше в 3 раза по сравнению с контролем (Таблица 8).

Таблица 8 - Показатели дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза у пациентов с ИБС

Показатели	ИБС, (n=320)	Контроль, (n=35)	p
Эндотелин-1, пмоль/л	1,09±0,1	0,20±0,04	0,00007
АТокЛПНП (IgG), мЕД/мл	429,45± 33,98	140,0±8,3	0,0004

Оценка состояния гемостаза и тромбодинамики у пациентов с ИБС

При оценке свертывающей системы крови нами проведено исследование показателей гемостазиограммы, по результатам которого выявлено повышение концентрации фибриногена ($4,83 \pm 0,1$; $p=0,001$) и уровня D-димера ($209,4 \pm 37,7$; $p=0,03$) в группе ИБС по сравнению с контролем ($3,78 \pm 0,12$; $97,2 \pm 7,04$), при этом МНО, ТВ, АЧТВ, ПВ, АТ III, РФМК значимо не отличались.

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 также 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 (Таблица 9).

Таблица 9 - Показатели гемостаза по результатам теста тромбодинамики в исследуемых группах

Показатель	ИБС, (n=320)	Контроль, (n=35)	p
V (скорость роста), мкм/мин	28,76±0,61	24,6±0,69	0,0001
Tlag (задержка роста), мин	1,84±0,05	1,17±0,05	0,3
Vi (начальная скорость), мкм/мин	46,86±0,84	43,1±1,14	0,0002
CS (размер сгустка через 30 мин), мкм	1048,9±18,91	993±32,3	0,02
D (плотность сгустка), усл.ед	25486,14±323,77	24559±361,0	0,1

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 и его размера через 30 минут.

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. Так, по результатам анкетирования, у пациентов с ИБС выявлено значительное снижение показателей физической сферы и психологической. В меньшей степени, но статистически значимо, было снижено количество баллов, оценивающих социальную сферу (Таблица 10).

Таблица 10 - Качество жизни у пациентов с ИБС

Показатель	ИБС, (n=320)	Контроль, (n=35)	p
Качество жизни	6,19±0,09	9,36±0,17	0,00001
Сфера 1 (физическая)	53,96±0,7	74,2±1,69	0,00001
Сфера 2 (психологическая)	54,39±0,73	74,2±2,36	0,00001
Сфера 3 (социальная)	63,2±1,04	76,4±3,67	0,0001
Сфера 4 (микроокружение)	60,32±0,87	64,9±3,32	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. При проведении анализа доли пациентов различной степени приверженности, установлено, что наибольший процент пациентов с ИБС имели низкую степень приверженности (45,3%), 28,7% относились к пациентам со средней степенью приверженности, а 26% к высоко приверженным. При оценке влияния на отдельные сферы КЖ было выявлено, что от степени приверженности статистически значимо зависели величины физической и психологической сфер.

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 аутоиммунитета и хронического прогрессирующего аутовоспаления, приводящего к дисфункции эндотелия и В-

клеточному ответу на окисленные ЛПНП с повышением тромбогенного потенциала крови, до изменения качества жизни.

Исучаемые показатели были проанализированы как в общей группе пациентов с ИБС, так и в группах, разделенных на основании тяжести поражения коронарного русла и соответственно рекомендованных методов реваскуляризации: пациенты, которым рекомендовано АКШ (более тяжелое поражение) или стентирование коронарных артерий (СКА).

Сопоставительный анализ маркеров адаптивного и врожденного иммунного ответа, дисфункции эндотелия и гемостаза, качества жизни у пациентов ИБС в различных группах

Сопоставление показателей иммунного ответа показало, что у пациентов группы АКШ, потенциально более тяжелой, в сравнении с пациентами группы СКА более выражены процессы ранней активации Т-лимфоцитов, $CD25^+$, меньше Т-клеток памяти, большее количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов, при увеличении $CD3^+$ клеток, обладающих хелперной активностью, выше цитотоксическая активность $CD8^+$ -лимфоцитов и содержание $CD19^+$ -лимфоцитов, более активны процессы межклеточной кооперации, опосредованные повышением экспрессии на Т-лимфоцитах $CD154^+$ (Рисунок 3).

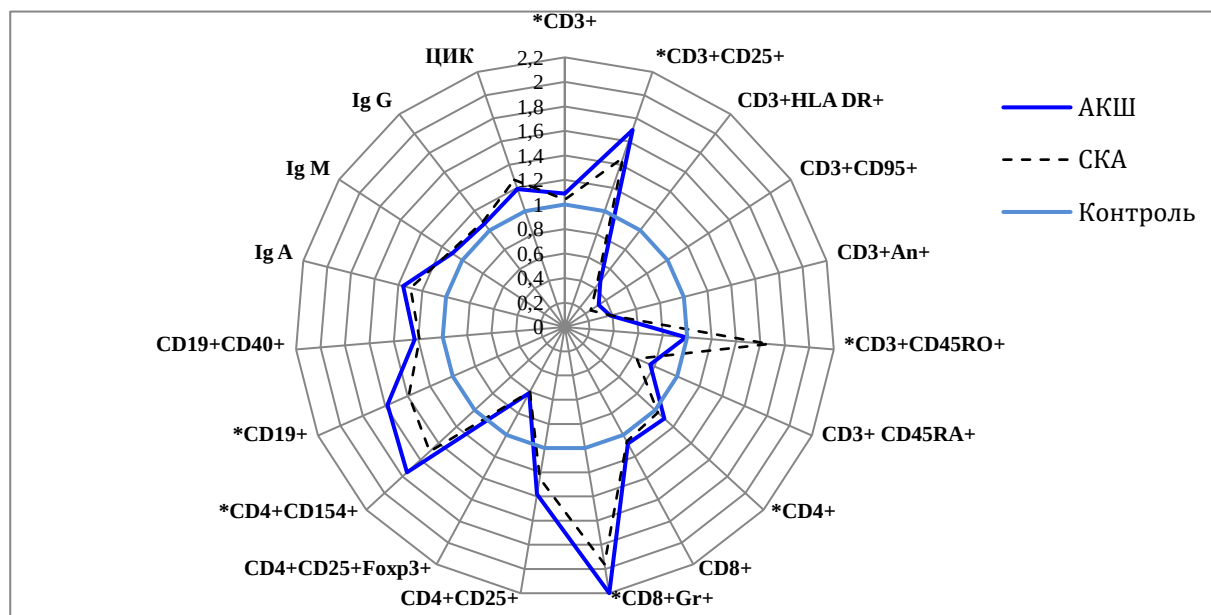


Рисунок 3 - Кратность изменения относительных величин показателей адаптивного иммунного ответа, у пациентов в группах АКШ и СКА. Примечание: * различия значимы при сравнении групп между собой. Значения контроля приняты за 1.

В звене врожденного иммунитета отмечено большее количество $TLR9^+$ -моноцитов в группе АКШ по сравнению с группой СКА ($p < 0,05$). Не выявлено

изменений в показателях НСТ теста. Плазменный уровень антимикробного пептида - α -дефензина в группе СКА превышал таковой по сравнению с группой АКШ ($p<0,05$).

Анализ цитокинового профиля в группах ИБС с различной тяжестью течения коронарного атеросклероза, показал отсутствие различий в содержании ИЛ-4. Обращает внимание содержание ИЛ-6 и ФНО- α , которое значительно повышено в группе АКШ по сравнению с группой СКА. Содержание ИЛ-17, при сравнении групп было сопоставимо. Аналогичным представляется результат анализа ИФН- γ , содержание которого у пациентов группы АКШ было выше относительно СКА. Необходимо отметить повышение соотношения ИФН- γ /ИЛ-4, которое было значительно выше в группе АКШ (Таблица 11).

Таблица 11 - Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов в группах ИБС

Показатели	АКШ, (n=151)	СКА, (n=169)	p
ИЛ-4, пг/мл	4,49 $\pm$ 0,33	4,53 $\pm$ 0,32	0,26
ИЛ-6, пг/мл	4,57 $\pm$ 0,43	2,34 $\pm$ 0,25	0,001
ИЛ-17, пг/мл	21,88 $\pm$ 1,45	25,25 $\pm$ 1,43	0,48
ФНО- α , пг/мл	4,25 $\pm$ 0,33	3,02 $\pm$ 0,29	0,001
ИФН- γ , пг/мл	28,41 $\pm$ 2,2	22,24 $\pm$ 1,9	0,001
КиФН- γ /ИЛ-4	8,59 $\pm$ 0,7	6,23 $\pm$ 0,6	0,01
КиЛ-17/ИЛ-4	7,02 $\pm$ 0,58	6,97 $\pm$ 0,61	0,95

Значение ЭТ-1 сопоставимо в обеих группах, в то время как уровень антител к окисленным ЛПНП был значительно выше ($p=0,003$) в группе АКШ (523,8 $\pm$ 54,2), по сравнению с группой СКА (357,7 $\pm$ 41,8), что свидетельствует об активации В-клеточного ответа на окисленные ЛПНП, усиливающие прогрессирование атеросклероза.

При интерпретации результатов сравнительного анализа различных методик оценки гемостаза в группе АКШ выявлено значимое повышение ($p=0,04$) D-димера (220,9 $\pm$ 32,3), превышающий таковой в группе СКА (87,5 $\pm$ 28,5) в несколько раз. Необходимо отметить, что такие показатели гемостазиограммы, как МНО, ТВ, АЧТВ, ПВ, ФГ, АТШ и РФМК при сравнении групп между собой значимо не отличались. При проведении теста тромбодинамики было отмечено значительное увеличение ($p=0,005$) скорости роста фибринового сгустка, рассчитанной в интервале 15-25 минут, в группе АКШ (30,15 $\pm$ 0,99) по сравнению с группой СКА (27,3 $\pm$ 0,61).

Показатели характеризующие разные сферы качества жизни и критерий оценивающий приверженность к терапии, были сопоставимы между группами.

Таким образом, у пациентов группы АКШ, 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, 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⁺. Во врожденном иммунном ответе в группе АКШ менее значимо активированы CD16⁺, в меньшей степени усилен внеклеточный синтез α-дефензина. В этой же группе в большей степени увеличено количество TLR9⁺-моноцитов и активирован синтез провоспалительных цитокинов. Кроме того, в группе АКШ отмечаются наибольшие значения скорости роста фибринового сгустка и усиление В-клеточного ответа на окисленные ЛПНП.

При ретроспективном анализе после формирования групп по наличию или отсутствию повторных событий в отдаленном периоде методом регрессионного анализа Кокса было установлено, динамика каких показателей в раннем (4-30 дней после операции) и позднем (6-12 мес.) периодах после операции сопряжена с развитием повторных неблагоприятных событий в группах АКШ и СКА.

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.

Динамика показателей иммунного ответа у пациентов в раннем периоде после аортокоронарного шунтирования

Анализ параметров адаптивного ответа в раннем периоде после АКШ в группе с ПС выявил снижение количества CD3⁺CD95⁺-клеток к 4-5-м и через 10-12 суток после операции, с возвратом к исходным значениям через месяц после вмешательства. Аналогичным образом изменялось количество клеток, окрашиваемых аннексином. К 4-5-м суткам отмечается увеличение клеток, экспрессирующих CD154 (CD40L),

ответственных за межклеточное взаимодействие Т-клеток с В-лимфоцитами. В гуморальном звене фиксируется повышение содержания В-клеток, начиная с 12-х суток и через месяц после вмешательства и увеличение В-лимфоцитов, несущих корецептор межклеточного взаимодействия CD40, начиная с 4-5-х суток и сохранялось значимо повышенным через 1 месяц наблюдения. Экспрессия toll-подобных рецепторов на моноцитах характеризовалась повышением TLR2 на 4-5-е и 12-е сутки после операции с достижением исходных значений через месяц после АКШ. Динамика TLR9 характеризовалась повышением на 4-5 сутки и снижением через месяц после вмешательства. Секреторная активность нейтрофилов, оцениваемая по содержанию антимикробного пептида α -дефензина в сыворотке крови, проявлялась повышением на 4-5-е сутки после вмешательства, сохраняясь таковой на 10-12-е сутки и через месяц наблюдения. При анализе цитокинового спектра сыворотки крови уровень провоспалительного ИЛ-6 повышался на 4-5-е сутки после вмешательства, снижаясь, оставался повышенным к 12-м суткам, достигнув исходных значений через месяц после АКШ. Значение ФНО- α в сыворотке крови также повышалось на 5-е сутки после АКШ, но сохранялся повышенным в течение месяца наблюдения. Содержание ИФН- γ характеризовалось его повышением на 4-5 сутки наблюдения, с достижением исходного уровня к 12 суткам (Рисунок 4).

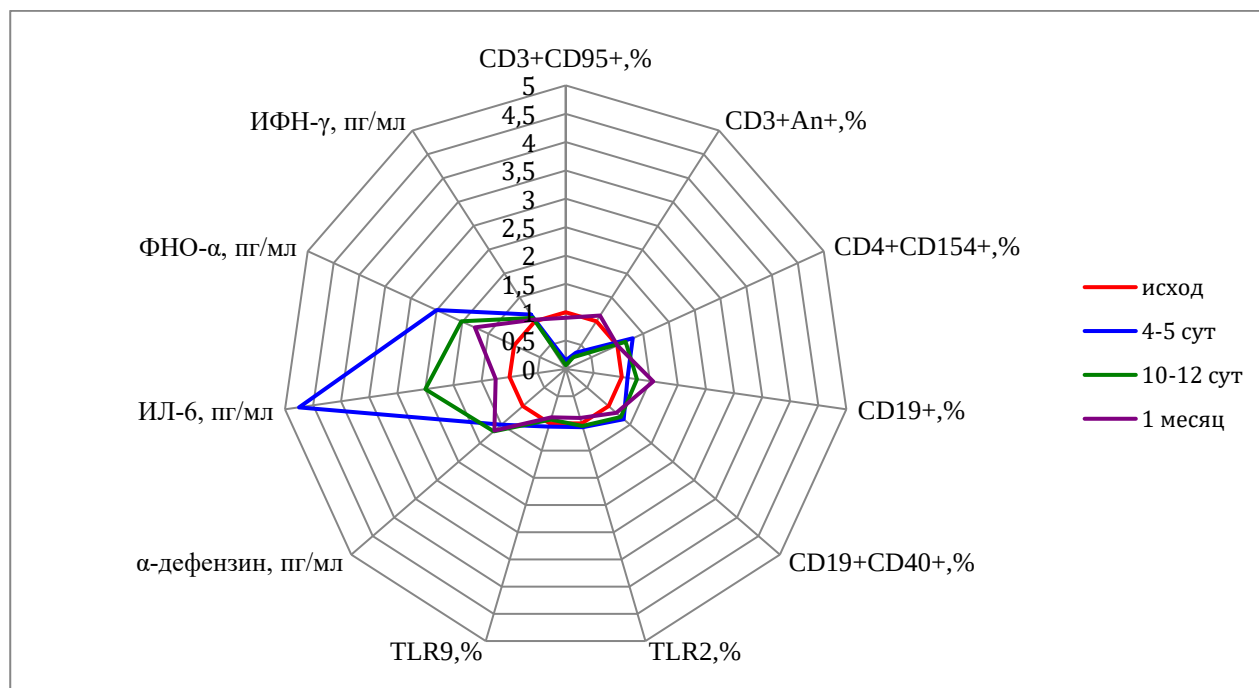


Рисунок 4 - Кратность изменения относительных величин показателей адаптивного и врожденного иммунного ответа в раннем послеоперационном периоде, значимо ($p < 0,05$) влияющих на риск повторных сердечно-сосудистых событий, у пациентов после АКШ. Примечание: исходные значения приняты за 1.

Динамика показателей иммунного ответа у пациентов в позднем периоде после аортокоронарного шунтирования

Через 6 месяцев и через год 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. Регистрируется также значимое снижение $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ -клеток через год после вмешательства. Относительно динамики содержания и экспрессии маркеров межклеточной кооперации (CD40L) на Т- и В-лимфоцитах (CD40) отмечено значимое нарастание, начиная с 6-ти месяцев наблюдения. Клеточное звено врожденного иммунитета характеризовалось повышением относительных значений содержания НК-клеток и количества гранзимсодержащих $CD16^+$ -лимфоцитов в течение всего срока наблюдения. Анализ экспрессии TLR на моноцитах относительно исходного уровня выявил повышение содержания $CD284^+$ -моноцитов через 6 мес. после АКШ и $CD289^+$ - мононуклеаров – в обеих контрольных точках. Секретция внеклеточного α -дефензина оказалась выше исходных значений как через 6 месяцев, так и через год после вмешательства. Сывороточный уровень провоспалительного медиатора ИЛ-17 значимо увеличился через 6 месяцев, достигнув исходных значений через год (Рисунок 5).

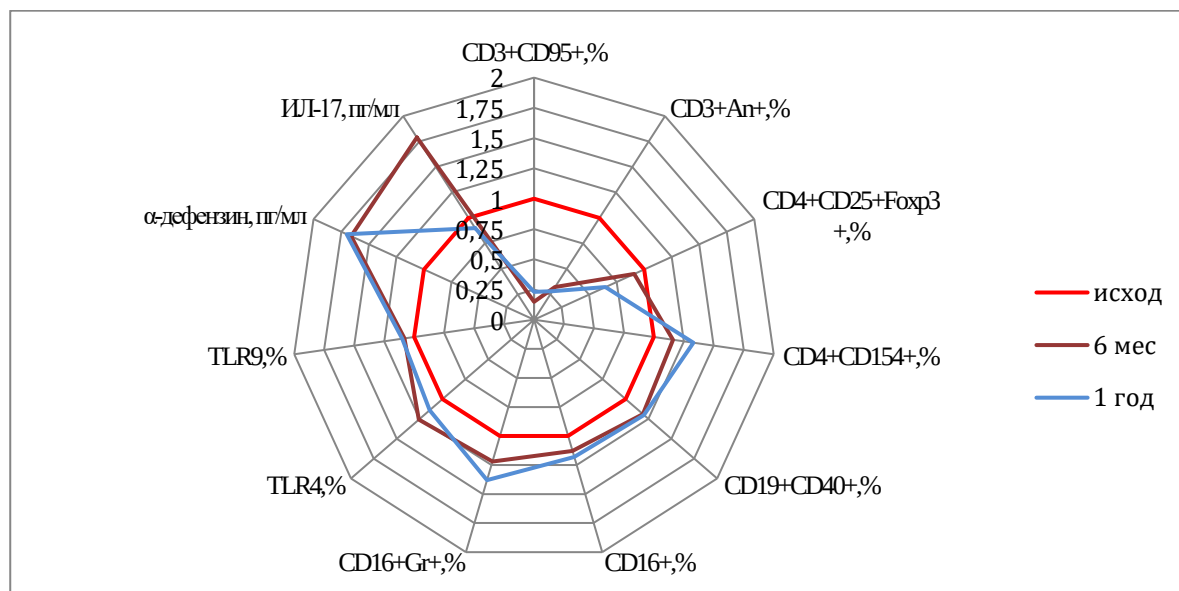


Рисунок 5 - Кратность изменения относительных величин показателей адаптивного и врожденного иммунного ответа в позднем послеоперационном периоде, значимо ($p < 0,05$) влияющих на риск повторных сердечно-сосудистых событий, у пациентов после АКШ. Примечание: исходные значения приняты за 1.

Динамика показателей иммунного ответа у пациентов в раннем периоде после стентирования коронарных артерий

В группе пациентов после СКА отмечалось снижение экспрессии Т-лимфоцитами маркера готовности к апоптозу CD95 через 10-12 суток и месяц после операции. В эти же сроки наблюдалось снижение лимфоцитов, воспринимающих окрашивание аннексином V. Через месяц после реваскуляризации отмечалось значимое повышение цитотоксической активности CD8⁺-лимфоцитов, содержащих внутриклеточный Гранзим В. 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. Гуморальное звено 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. Зарегистрировано повышение экспрессии корцептора межклеточного взаимодействия CD40 через месяц после СКА. Динамика медиаторов иммунного ответа на 4-5-е сутки характеризовалась пиковыми концентрациями ИЛ-6 и ФНО- α , которые оставались повышенными через 10-12 суток, возвращаясь к исходному уровню через месяц наблюдения. Уровень ИФН- γ повысился на 10-12 сутки и сохранился таковым через месяц наблюдения (Рисунок 6).

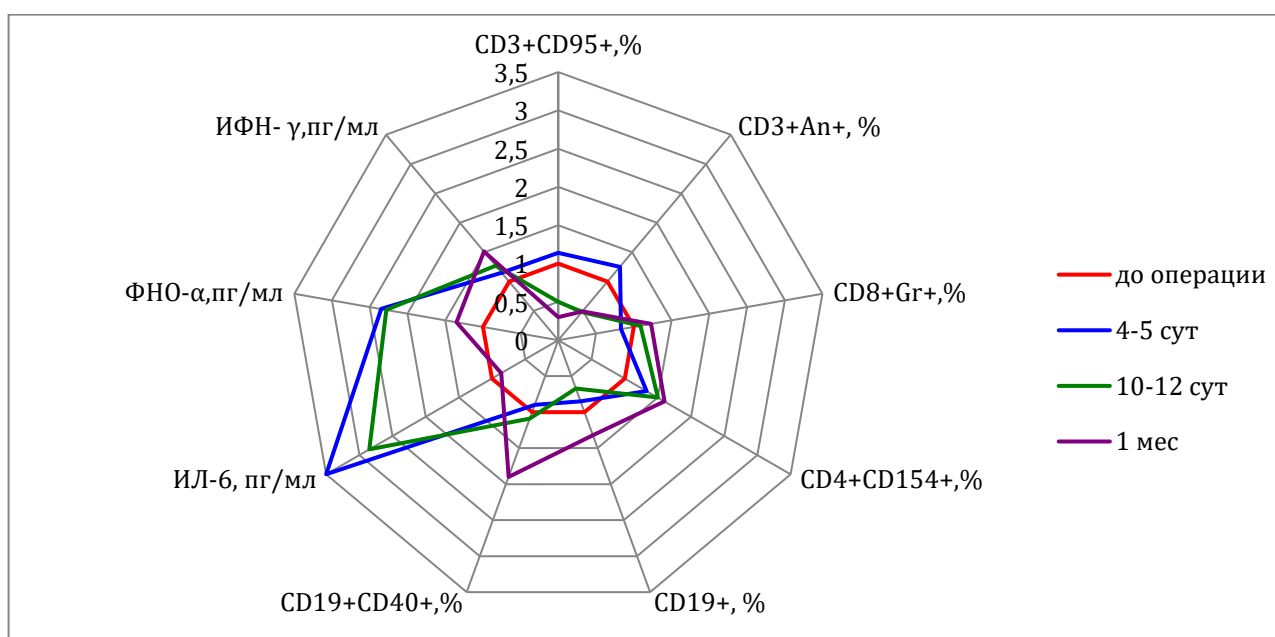


Рисунок 6 - Кратность изменения относительных величин показателей адаптивного и врожденного иммунного ответа в раннем послеоперационном периоде, значимо ($p < 0,05$) влияющих на риск повторных сердечно-сосудистых событий, у пациентов после СКА. Примечание: исходные значения приняты за 1.

Через месяц наблюдения после вмешательства отмечено повышение ($p < 0,05$) уровня ЭТ-1, пмоль/л в сыворотке крови ($1,4 \pm 0,1$), по сравнению с исходным показателем ($1,0 \pm 0,1$).

Динамика показателей иммунного ответа у пациентов в позднем периоде после стентирования коронарных артерий

Через 6 месяцев и год количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер готовности к апоптозу CD95 и вступивших в апоптоз ($CD3^+An^+$) значительно снижалось. Наблюдалось повышение цитотоксической активности $CD8^+Gr^+$ -лимфоцитов ($CD8^+Gr^+$) в обеих контрольных точках, как и повышение экспрессии на Т-лимфоцитах CD40L. Гуморальное звено характеризовалось нарастанием пула В-лимфоцитов в аналогичные сроки. В содержании α -дефензина отмечено значительное нарастание через 6 месяцев и год, превышающие исходные значения более чем в 1,5 раза. В показателях цитокинового статуса изменению относительно исходного уровня подверглись значения ИЛ-17 в виде повышения концентрации в оба срока наблюдения и концентрация ИФН- γ , с ее значимым увеличением только в период 6 месяцев (Рисунок 7).

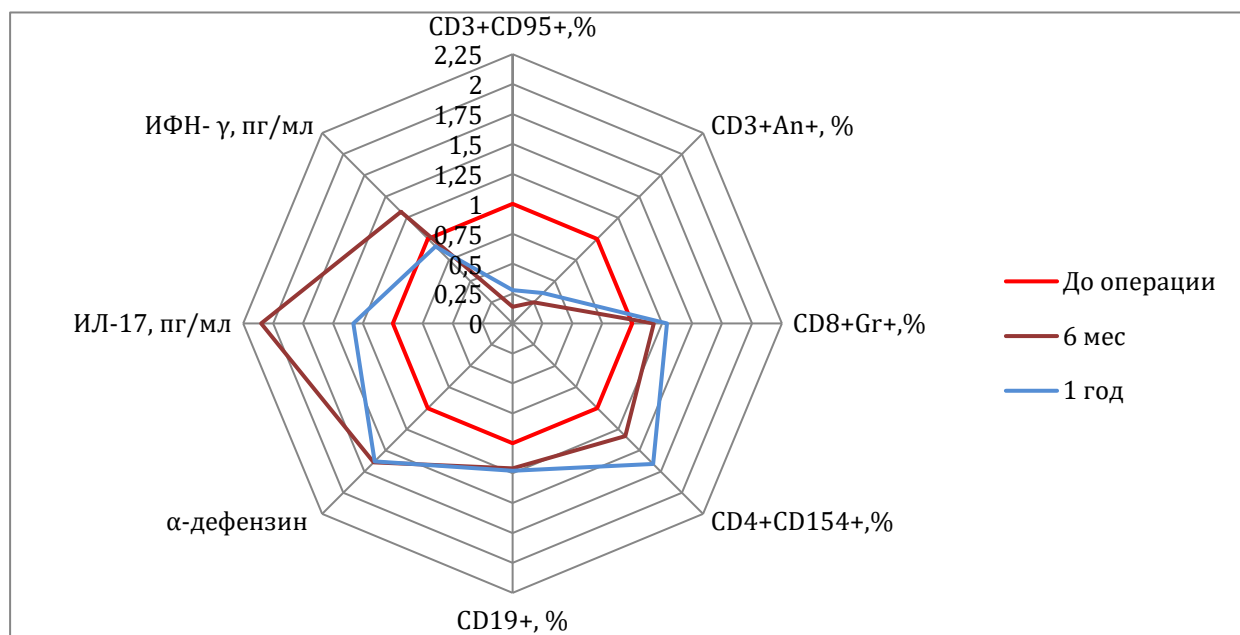


Рисунок 7 - Кратность изменения относительных величин показателей адаптивного и врожденного иммунного ответа в позднем послеоперационном периоде, значимо влияющих на риск повторных сердечно-сосудистых событий, у пациентов после СКА. Примечание: исходные значения приняты за 1.

Анализ маркера дисфункции эндотелия и прогрессирования атеросклероза после СКА выявил значимое повышение ЭТ-1 в сыворотке крови в 6 месяцев ($1,2 \pm 0,02$; $p < 0,05$) и через год ($1,4 \pm 0,1$; $p < 0,05$), при этом увеличение уровня АТокЛПНП зафиксировано только через год ($700,5 \pm 92,3$; $p < 0,05$).

Все вышеперечисленные 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.

Риск развития повторных событий в отдаленном периоде после АКШ усиливали изменения в раннем послеоперационном периоде следующих клинко-иммунологических показателей: повышение содержания моноцитов, экспрессирующих 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, микробицидного потенциала клеток врожденного иммунитета, повышение продукции ИЛ-17 (Таблица 12).

Таблица 12 – Разделительные точки cut-off относительной величины $\Delta\%$ изменения показателей в раннем и позднем послеоперационном периодах и отношение шансов риска повторного события в группе АКШ

Динамика в ранние сроки	cut-off $\Delta\%$	ДЭ	ОШ	Динамика 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
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 ⁺ An ⁺	-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 ⁺ An ⁺	-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: cut-off – разделительная точка, ДЭ– диагностическая эффективность, ОШ – отношение шансов.*- статистическая значимость при $p < 0,05$.

Учитывая влияние на риск возникновения ПС после проведения АКШ не только маркеров иммунного реагирования, но и дисфункции эндотелия, гиперкоагуляции плазмы крови, проведен корреляционный анализ, показывающий наличие прямой статистически значимой взаимосвязи повышения скорости роста сгустка со следующими показателями: повышенным содержанием ЭТ-1 ($R=0,724$; $p=0,005$), повышенным уровнем АТокЛПНП (IgG) ($R=0,683$; $p=0,003$) и большим количеством CD14⁺CD289⁺ ($R=0,629$; $p=0,002$). При этом повышенное содержание АТокЛПНП, отражающее прогрессирование атеросклероза, находилось в прямой, тесной и статистически значимой взаимосвязи с изменением содержания CD19⁺ ($R=0,757$; $p=0,008$), повышением количества CD19⁺CD40⁺ ($R=0,704$; $p=0,003$) и повышенным уровнем ИЛ-17 ($R=0,689$; $p=0,001$). Дисфункция эндотелия, оцениваемая по содержанию ЭТ-1 в сыворотке крови, находилась в прямой, достоверной и выраженной связи с повышением количества CD16⁺ ($R=0,659$; $p=0,001$) и CD16⁺Gr⁺ ($R=0,614$; $p=0,001$).

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 Th1 и Th17 ответов (Таблица 13).

Таблица 13 – Разделительные точки cut-off относительной величины $\Delta\%$ изменения показателей в раннем и позднем послеоперационном периодах для оценки риска повторного события в группе СКА

Динамика в ранние сроки	cut-off $\Delta\%$	ДЭ	ОШ	Динамика в поздние сроки	cut-off $\Delta\%$	ДЭ	ОШ
Снижение CD3 ⁺ CD95 ⁺	-28,4	85,4*	4,9	Снижение CD3 ⁺ CD95 ⁺	-27,9	93,5*	8,7
Снижение CD3 ⁺ Ап ⁺	-25,6	84,2*	4,3	Снижение CD3 ⁺ Ап ⁺	-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

Примечание: cut-off – разделительная точка, ДЭ- диагностическая эффективность, ОШ - отношение шансов. *- статистическая значимость при $p < 0,05$.

У пациентов после СКА также проведена оценка корреляционных взаимодействий. Статистически значимая взаимосвязь установлена между увеличением скорости роста сгустка и повышением содержания ЭТ-1 ($R=0,745$; $p=0,002$), нарастающим уровнем АТокЛПНП (IgG) ($R=0,703$; $p=0,003$), значительным повышением содержания α -дефензина в плазме крови ($R=0,805$; $p=0,0001$) и количеством CD4⁺CD154⁺ ($R=0,523$; $p=0,03$). Между тем, нарастающее содержание АТокЛПНП, напрямую было связано с повышением содержания CD19⁺ ($R=0,797$; $p=0,001$), уровнем моноцитов экспрессирующих TLR9 ($R=0,691$; $p=0,002$) и повышенным значением ИЛ-17 ($R=0,702$; $p=0,001$). Кроме того, установлена прямая достоверная и выраженная связь между повышенной концентрацией ЭТ-1 и повышением содержания α -дефензина в плазме крови ($R=0,815$; $p=0,0001$), увеличением количества CD8⁺Gr⁺ ($R=0,723$; $p=0,001$).

После проведения ретроспективного мониторингирования повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ПС), нами был проведен анализ бессобытийной выживаемости среди пациентов групп АКШ и СКА.

Частота неблагоприятных ПС в группе АКШ была выше ($\chi^2=6,12$; $p=0,0134$). Различие кумулятивной выживаемости по Каплану-Мейеру между группами являлось статистически значимым, Log-Rank Test = 13,306, $p = 0,0118$ (Рисунок 8).

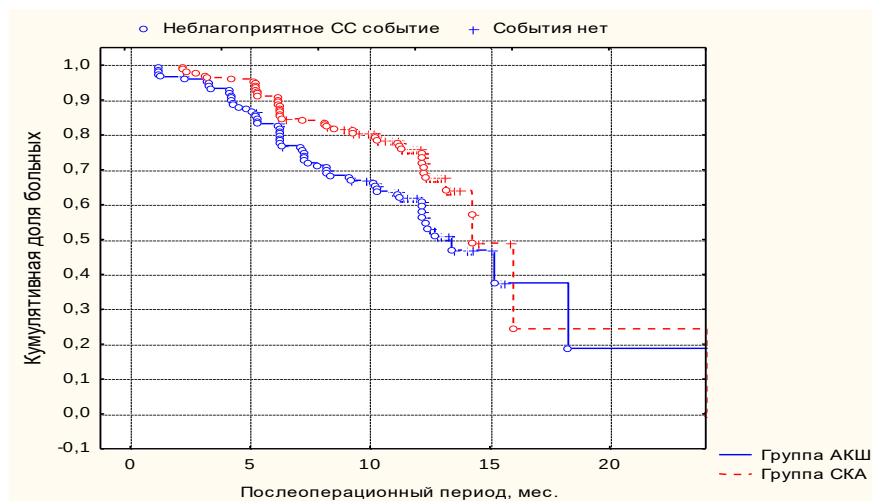


Рисунок 8 - Кривая выживаемости, свободная от неблагоприятных ПС, в группах АКШ и СКА.

На следующем этапе проведен регрессионный анализ Кокса, влияния предикторов повторного неблагоприятного события на бессобытийную выживаемость пациентов в общей клинической группе и в группах 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 ПС, у пациентов общей клинической группы ИБС (АКШ+СКА). По результатам данного анализа установлено, что факторами, имеющими независимое статистически значимое прямое влияние на риск ПС, явились следующие показатели: $CD14^+CD289^+$ повышал риска развития повторного события в 2,6 раза ($p=0,0001$), α -дефензин в 1,7 раза ($p=0,0152$), ИФН- γ в 7,5 раз ($p=0,006$), уровень АТ к оКЛПНП в 2 раза ($p=0,0001$) и тромбогенный потенциал крови повышал риск повторного события в 4 раза ($p=0,0152$).

Далее для пациентов с ИБС в общей клинической группе были построены кривые Каплана-Мейера по двухлетней выживаемости, свободной от неблагоприятных ПС, с

учетом рангов по разделительным точкам. В данной группе, после операции при превышении исходного относительного содержания моноцитов, экспрессирующих $CD289^+$, величины 59% включительно, выживаемость, свободная от ПС, была ниже, чем у пациентов, у которых содержание $CD289^+$ было ниже 59%. Log-rank тест=3,15; $p=0,001$ (Рисунок 9).

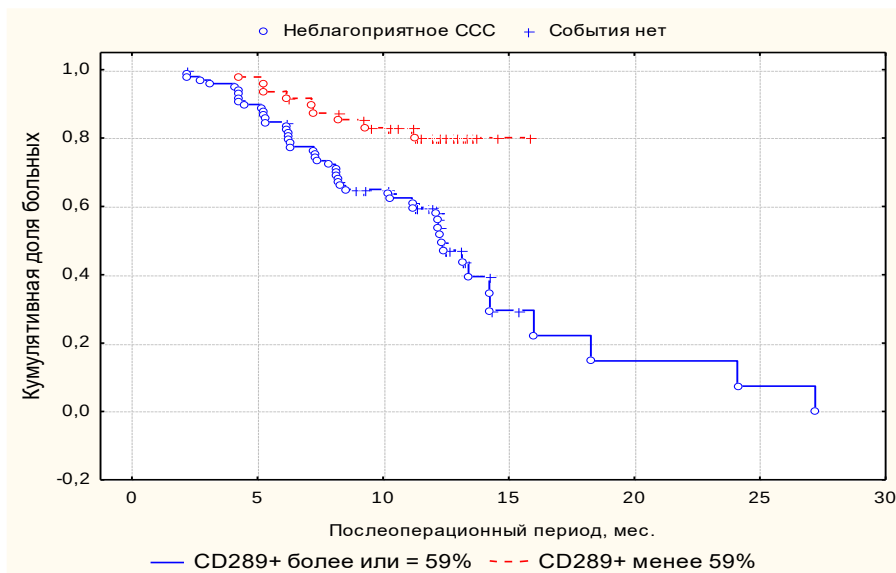


Рисунок 9 - Кривая выживаемости, свободной от ПС, в общей группе в зависимости от уровня $CD14^+CD289^+$

Для концентрации α -дефензина критическим уровнем было 1196 пг/мл включительно, снижающий выживаемость по сравнению с пациентами, у которых исходное содержание α -дефензина было ниже 1196 пг/мл Log-rank тест=3,43; $p=0,0006$ (Рисунок 10).

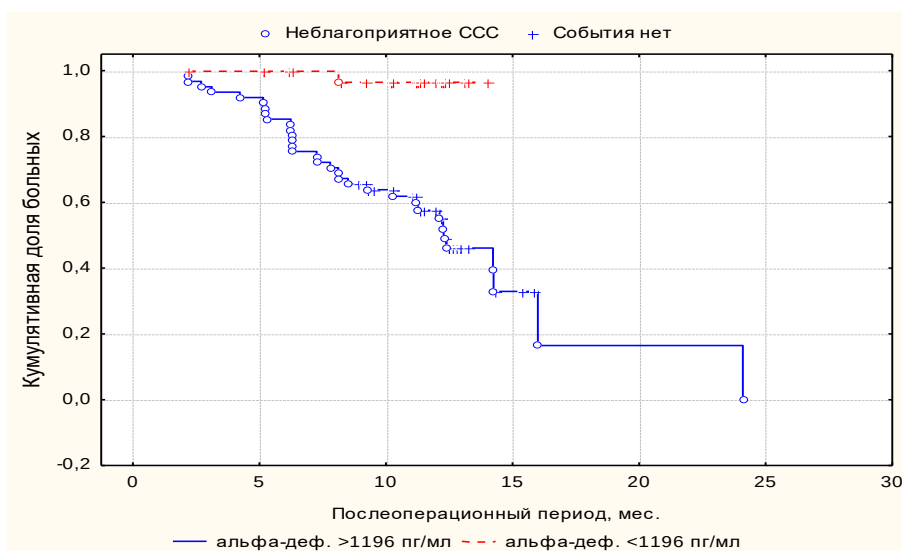


Рисунок 10 – Кривая выживаемости, свободной от ПС, в зависимости от уровня α -дефензина

При изучении ИФН- γ установлено, что превышение его исходной концентрации в сыворотке крови уровня 27 пг/мл включительно, выживаемость, после операции снижалась Log-rank тест =3,89; $p=0,0001$ (Рисунок 11).

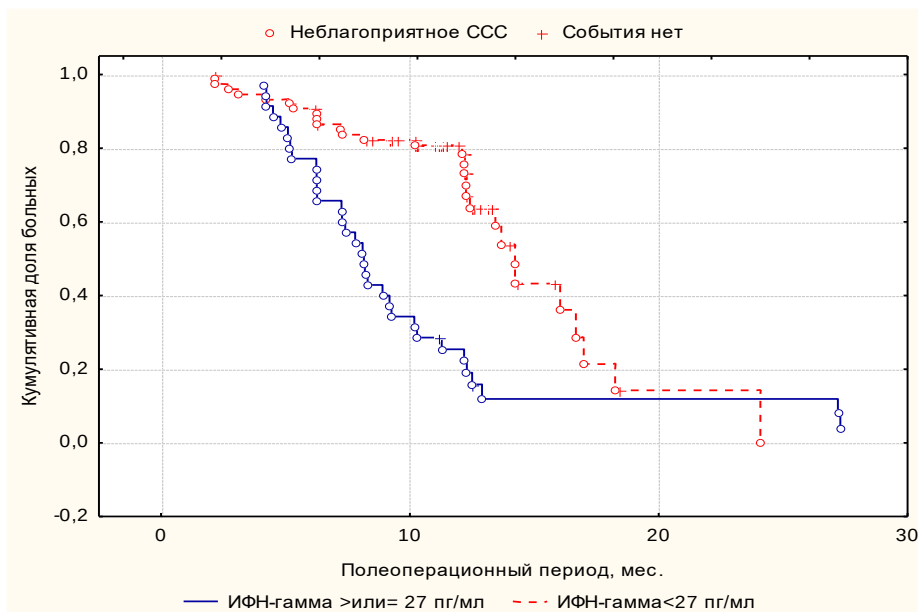


Рисунок 11 - Кривая выживаемости, свободной от ПС, в общей группе в зависимости от уровня содержания ИФН- γ .

Для концентрации АТокЛПНП в сыворотке крови у пациентов общей группы установлено снижение послеоперационной выживаемости при уровне 410 МЕД/мл и выше Log-rank тест=4,68; $p<0,001$ (Рисунок 12).

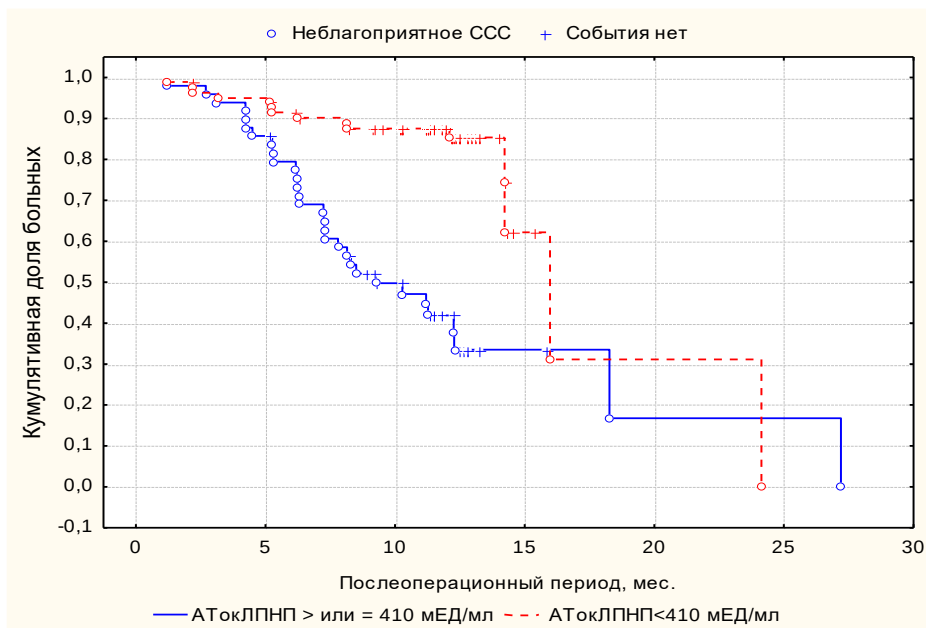


Рисунок 12 - Кривая выживаемости, свободной от ПС, в общей группе в зависимости от уровня содержания АТокЛПНП.

При превышении исходной скорости роста фибринового сгустка у больных общей клинической группы выше 29 мкм/мин, выживаемость, свободная от ПС, 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 13).

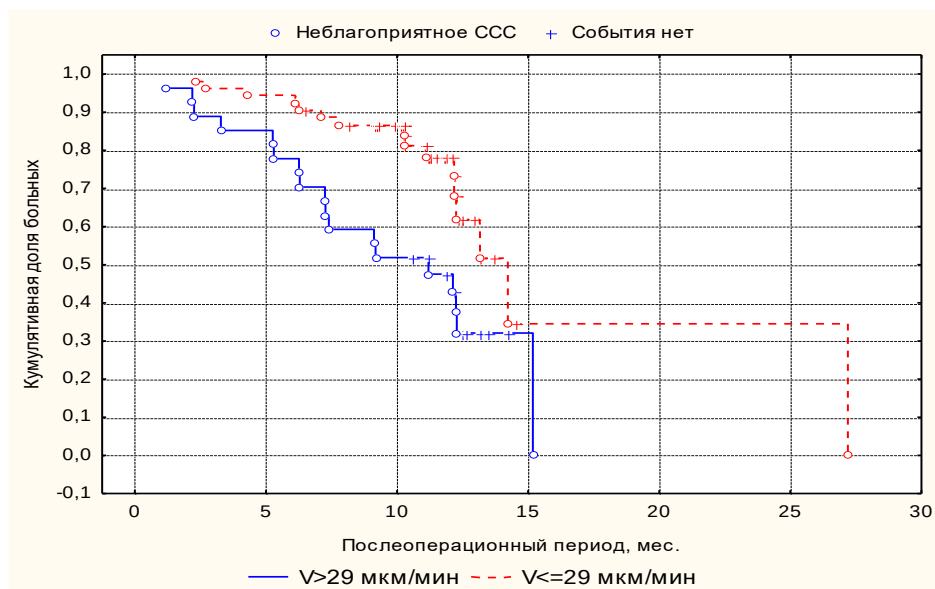


Рисунок 13 - Кривая выживаемости, свободная от неблагоприятных ССС, в общей группе в зависимости от скорости роста фибринового сгустка.

Таким образом, в работе были установлены предикторы, исходные изменения которых относительно разделительных точек, влекли за собой статистически значимое снижение бессобытийной выживаемости пациентов с ИБС. При проведении регрессионного анализа Кокса по оценке влияния предикторов на выживаемость, свободной от неблагоприятных ПС, с учетом типа операции АКШ или СКА по структуре остались теми же. Однако, в группе АКШ удельный вес влияния скорости роста сгустка и количество моноцитов экспрессирующих CD289 было наибольшим, по сравнению с группой СКА. В то время как в группе СКА определяющим в развитии повторных событий было содержание α -дефензина в плазме крови. Различия по выживаемости в двух группах можно объяснить разной силой влияния на риск ПС исходных значений скорости роста сгустка и содержания CD14⁺CD289⁺ у пациентов в группе АКШ и уровня α -дефензинов у пациентов в группе СКА.

Для повышения клинической и практической значимости наших разработок для таких маркеров, как CD14⁺CD289⁺ (Патент РФ на изобретение №2704956 «Способ прогнозирования риска неблагоприятного исхода у пациентов ишемической болезнью сердца в течение года после коронарного шунтирования»), α -дефензин (Патент РФ на

изобретение №2695782 «Способ прогнозирования рестеноза стента у пациентов с ишемической болезнью сердца через 6 месяцев после коронарного стентирования»), скорость роста сгустка (Патент РФ на изобретение №2688241 «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование»), 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.

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 выработке аутоантител в адаптивном звене иммунного ответа, 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 -дефензина до и через 6 месяцев после реваскуляризации (Патент РФ на изобретение №2695782).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Шлык И.Ф.** Современный взгляд на оценку состояния вазореактивности у пациентов, перенесших острый коронарный синдром / И.Ф. Шлык, Л.П. Сизякина, А.А. Кастанаян, Р.В. Сидоров, В.Ю. Мартиросов, С.В. Шлык // **Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.** – 2016. – Т.11, № 3. – С. 88-92.
2. **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, С.В. Шлык // **Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.** – 2016. – Т.11, № 4. – С. 69-72.
3. **Шлык И.Ф.** Состояние вазомоторной функции эндотелия у мужчин различного возраста в зависимости от факторов риска: (Научные труды V Съезд физиологов СНГ. V Съезд биохимиков России, Сочи – Дагомыс, Россия) / И.Ф. Шлык, Л.П. Сизякина, Р.В. Сидоров, З.С. Тагиров, В.Ю. Мартиросов, С.В. Шлык // **ActaNaturae. Спецвыпуск.** – 2016. – С.148-149.
4. Щетко В.Н. Роль N-терминального мозгового натрийуретического пропептида в диагностике повреждений миокарда коронарного шунтирования: (Тезисы докладов и сообщений «Двадцать первая Ежегодная сессия Национального научно-практического центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых») / В.Н. Щетко, Р.В. Сидоров, **И.Ф. Шлык**, Е.П. Талалаев, Н.С. Долтмурзиева, И.В. Богомолова // **Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Приложение.** – 2017. – Т.18, №3 (май-июнь). – С. 159.
5. Сидоров Р.В. Ближайшие результаты коронарного шунтирования на «работающем сердце» у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа: (Тезисы докладов и сообщений «Двадцать первая Ежегодная сессия Национального научно-практического центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с Всероссийской конференцией молодых ученых» / Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев, В.Н. Щетко, **И.Ф. Шлык**, И.В. Богомолова, С.В. Гребенюк // **Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Приложение.** – 2017. – Т.18, № 3 (май-июнь). – С 160.

6. **Шлык И.Ф.** Оценка антиген распознающего рецептора у пациентов с различной длительностью течения ишемической болезнью сердца / И.Ф. Шлык // Материалы конгресса. Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации. – Санкт-Петербург, 2017. - С.510.
7. 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, А.А. Ананян, Д.Ю. Гвалдин, А.Б. Сагакянц, **И.Ф. Шлык**, Е.П. Талалаев // **Успехи геронтологии.** – 2017. –Т.30, № 2. – С. 269-274.
8. Тодоров С.С. Роль клеточно-межклеточных взаимоотношений в развитии интимальной гиперплазии внутренней грудной артерии / С.С. Тодоров, Р.В. Сидоров, В.Н. Щетко, **И.Ф. Шлык**, Д.Ю. Пospelов // **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.** – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 70-73.
9. 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.
10. Сизякина Л.П. Характеристика врожденного иммунитета в послеоперационном периоде у больных с аорто-коронарным шунтированием / Л.П. Сизякина, **И.Ф. Шлык**, Р.В. Сидоров, С.В. Шлык // **Иммунология.** – 2017. – Т. 38, № 6. – С. 292-295.
11. Сидоров Р.В. Тактика хирургического лечения ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом / Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев, В.Н. Щетко, **И.Ф. Шлык**, О.Л. Ерошенко // **Медицинский вестник Юга России.** – 2017. – № 8 (4). – С. 23-27.
12. Шатохин Ю.В. Новый метод исследования гемостаза - тромбодинамика / Ю.В. Шатохин, **И.Ф. Шлык**, И.В. Снежко, О.Н. Шатохина, И.И. Простов, Е.В. Бурнашева, Н.В. Пиденко, Л.А. Старченко, Л.С. Матвейчук // Оптимизация диагностики и лечения заболеваний системы крови. Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции гематологов с

- международным участием / ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов-на-Дону, 2017. – С. 34-39.
13. Тагиров З.С. Опыт полной аутоартериальной реваскуляризации миокарда с использованием 2-х ВГА / З.С. Тагиров, Р.В. Сидоров, **И.Ф. Шлык**, В.Н. Щетко, Е.П. Талалаев, С.В. Гребенюк // Медицинский вестник Юга России. Приложение. – 2017. – № 2. – С. 559.
 14. Щетко В.Н. Коронарное шунтирование в условиях параллельного ИК у пациентов с инвалидизированным миокардом / В.Н. Щетко, Р.В. Сидоров, **И.Ф. Шлык**, Е.П. Талалаев, Н.С. Долтмурзиева, И.В. Богомолова // Медицинский вестник Юга России. Приложение. – 2017. – № 2. – С. 558.
 15. Гвалдин Д.Ю. Роль оксида азота, параоксоназы и медиаторов эндотелиальной дисфункции при ИБС после аортокоронарного шунтирования / Д.Ю. Гвалдин, Р.В. Сидоров, Н.П. Милютина, С.В. Гребенюк, А.А. Ананян, В.А. Дзряян, **И.Ф. Шлык**, В.Н. Щетко, В.В. Внуков // Генетика-фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции: материалы научно-практической конференции с международным участием. – Ростов-на-Дону, 2017. – С. 59-60.
 16. **Шлык И.Ф.** Влияние провоспалительных цитокинов на дисфункцию эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное стентирование: (XXV Всемирный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации) / И.Ф. Шлык, Л.П. Сизякина, С.В. Шлык // Аллергология и иммунология. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 49.
 17. **Шлык И.Ф.** Роль клеточного звена врожденного иммунитета в развитии постперикардотомного синдрома у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: (XXV Всемирный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации) / И.Ф. Шлык, Л.П. Сизякина, Р.В. Сидоров, С.В. Шлык // Аллергология и иммунология. – 2018. – Т. 19, № 1. – С. 49-50.
 18. Тодоров С.С. Роль гликозаминогликанов и гладкомышечных клеток в развитии интимальной гиперплазии внутренней грудной артерии: (Тезисы докладов и сообщений Двадцать четвертый всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов) / С.С. Тодоров, Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев, **И.Ф. Шлык** // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Приложение. – 2018. – Т.19, № 6 ноябрь-декабрь. – С. 248.

19. Сизякина Л.П. Характеристика клеточного звена врожденного иммунитета у пациентов, перенесших коронарное стентирование / Л.П. Сизякина, **И.Ф. Шлык**, Р.В. Сидоров, С.В. Шлык // **Иммунология**. – 2018. – Т. 39, № 1. – С.16-19.
20. Тодоров С.С. Роль гладких миоцитов и протеогликанов в неоангиогенезе атеросклеротической бляшки / С.С. Тодоров, Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев, **И.Ф. Шлык** // **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова**. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 39-42.
21. Тодоров С.С. Роль гликозаминогликанов в развитии интимальной гиперплазии при шунтировании коронарных артерий / С.С. Тодоров, Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев, **И.Ф. Шлык** // **Медицинский вестник Юга России**. – 2018. – Т. 9, №3. – С. 94-98.
22. **Шлык И.Ф.** Оценка динамики про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий / И.Ф. Шлык, Л.П. Сизякина, Р.В. Сидоров, С.В. Шлык, Н.В. Дроботя // **Цитокины и воспаление**. – 2018. – Т. 17, № 1-4. – С. 91-95.
23. Тодоров С.С. Патоморфологические особенности поражения проводящей системы сердца при внезапной смерти лиц в молодом возрасте / С.С. Тодоров, Р.В. Сидоров, **И.Ф. Шлык** / Сборник тезисов Первой научно-практической конференции. – Москва, 2019. – С. 57-59.
24. Сидоров Р.В. Анализ флоуметрических показателей кровотока коронарных шунтов у пациентов высокого хирургического риска / Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев, В.Н. Щетко, Д.Ю. Поспелов, **И.Ф. Шлык** // **Ангиология и сосудистая хирургия**. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 53-59.
25. **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.
26. **Шлык И.Ф.** Постперикардотомный синдром у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование – роль врожденного иммунитета / И.Ф. Шлык, Л.П. Сизякина, С.В. Шлык // **Российский аллергологический журнал**. – 2019. – Т. 16, № S1. – С. 175-177.
27. **Шлык И.Ф.** Цитокиновый статус и особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца / И.Ф. Шлык, Л.П. Сизякина, С.В. Шлык // **Российский аллергологический журнал**. – 2019. – Т. 16, № S1. – С. 177-179.

28. **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, С.В. Шлык // **Медицинский вестник Юга России.** – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 71-79.
29. **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.
30. 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.
31. **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.
32. **Пат. 2573499 Российская Федерация, МКИ⁵ G01N 33/53** Способ прогнозирования риска неблагоприятного исхода у больных острым коронарным синдромом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / **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.
33. **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. 1-10.
34. **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., Дроботя Н.В., Шлык С.В. – № 2018146340; заявл. 24.12.2018; опубл. 21.05.2019, Бюл. № 15. – С. 1-11.

35. 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. 1-11.
36. 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. 1-12.

Список сокращений

АКШ - аортокоронарное шунтирование
АС - атеросклероз
АСБ - атеросклеротическая бляшка
АТ III - антитромбин III
АТокЛПНП - антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
БСК - болезни системы кровообращения
ВТК - ветвь тупого края
ДВ - диагональная ветвь
ЗМЖВ - задняя межжелудочковая ветвь
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИЛ - интерлейкин
ИФН - интерферон
КЖ - качество жизни
КСФ - колониестимулирующий фактор
ЛКА - левая коронарная артерия
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
МНО - международное нормализованное отношение
НК - натуральные киллеры
ОВ - огибающая ветвь
ПВ - протромбиновое время
ПКА - правая коронарная артерия
ПМЖА - передняя межжелудочковая ветвь
ПС - повторное событие
РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы
СКА - стентирование коронарных артерий
СРБ - С-реактивный белок
ТВ - тромбиновое время
ТФР - трансформирующий фактор роста
ФВ - фракция выброса
ФГ - фибриноген
ФНО - фактор некроза опухоли
ЭТ-1 - эндотелин- 1
TLR - toll подобные рецепторы