

На правах рукописи

ВАСИЛЬЕВА

Елена Юрьевна

**ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ В ОЦЕНКЕ ПРОГНОЗА
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
ЧРЕСКОЖНЫЕ КОРОНАРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Вавилова Татьяна Владимировна - доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Ройтман Александр Польевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической лабораторной диагностики, профессор;

Обрезан Андрей Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии медицинского факультета, заведующий.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 14 декабря 2021 года в 14:30 часов на заседании диссертационного совета Д 205.001.01 при ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М.Никифорова» МЧС России по адресу: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54 и на сайте: <https://nrcerm.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Санников Максим Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Актуальным вопросом клинической лабораторной диагностики остается поиск ранних маркеров, направленных на выявление осложнений и определение прогноза течения ИБС после реваскуляризации миокарда, совершенствование методов и подходов, направленных на решение доминантной проблемы мирового и отечественного здравоохранения: диагностики, лечения и профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) [Chow S.L., 2017; Акчурин Р.С., 2020].

Обеспечение хорошего качества жизни, снижение риска развития осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда, и смертности - основная задача наблюдения за пациентами с хронической ИБС [ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes, 2020]. Частично эта задача решается своевременным выполнением операций реваскуляризации миокарда. В России ежегодно проводится более 700 тысяч чрескожных коронарных вмешательств со стентированием коронарных артерий [Росстат 2018]. Более 8 миллионов пациентов с установленным диагнозом ИБС находятся на амбулаторном наблюдении: были прооперированы с целью восстановления коронарного кровотока или получают медикаментозное лечение [Фисенко В.С., 2016]. Поскольку само вмешательство не решает проблем развития и прогрессирования атеросклероза, как ведущей причины сердечно-сосудистых заболеваний, важнейшей задачей послеоперационного периода можно считать выявление риска прогрессирования заболевания и осложнений, своевременное прогнозирование которых имеет медико-социальное значение [Карпов Ю.А., 2016].

Основой ишемической болезни сердца является атеросклероз – мультифакторное заболевание со сложным патогенезом, включающим развитие аутоиммунно-воспалительных процессов в сосудистой стенке [Карпов А.М., 2014; Бобрышев Ю.В., 2010]. Послеоперационные осложнения, зачастую, связаны с пролиферацией неоинтимы в зоне коронарного вмешательства и молекулярными процессами прогрессирования атеросклероза [Самко А.Н., 2014]. Остается актуальным поиск биохимических маркеров, определение концентрации которых могло бы стать объективным отражением состояния сердечной мышцы в процессе наблюдения за больными ИБС, и методология оценки этих показателей в динамике.

В разное время были предложены и изучались в качестве потенциальных критериев риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС после стентирования коронарных артерий большое количество биомаркеров [Breitling L.P., 2017; Omland T., 2017; Cassese S., 2015; Hazarika S., 2017; Сваровская А. В., 2020]. Однако твердых рекомендаций по этому вопросу до настоящего времени нет, группа информативных лабораторных маркеров не определена, не исследовано

клиническое значение и возможности оценки изменений результатов исследований, в том числе, в интервале референтных значений.

Степень разработанности темы исследования

Наиболее изученными биомаркерами, применяемыми при наблюдении за пациентами с ИБС являются показатели, ассоциированные с воспалением: высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), значимость его определения высока не только в оценке воспалительного ответа, но и в качестве маркера сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [Rencuzogullari I., 2019 S.; Cassese S, 2015], и фибриноген, концентрация которого также ассоциирована с неблагоприятными коронарными событиями, инсультом и смертностью, что отчетливо показано в исследовании ERFC [Kaptoge S., 2012]. Многие исследования показали информативность алгоритмов риска, в которые включены СРБ или другие биомаркеры [Bellasi A, 2018, Shimoda M., 2016].

Лейкоциты крови являются источником множества факторов, оказывающих как прямое, так и опосредованное влияние на возникновение и течение атеросклероза [Гавришева Н.А., 2017; Holme I., 2010; Ridker P., 2020]. Изучение уровня лейкоцитов и тромбоцитов демонстрируют многообещающие ассоциации с сердечно - сосудистый риском. Возрастает интерес к объединению нескольких биомаркеров в большие панели (подход «мультимаркер»), при условии, что группа биомаркеров может улучшить диагностику, что было продемонстрировано в ряде эпидемиологических и клинических когортных исследованиях [Zethelius B, 2008; Breitling L.P., 2017; Hagström E., 2017; Melander O., 2009; Kim H. C. 2010; O'Donoghue M., 2016].

Наиболее приемлемым маркером, отражающим состояние сердечной мышцы в условиях хронической ишемии, является сердечный белок, связывающий жирные кислоты [Бирюкова Л.А., 2009; Акчуринов Р.С., 2020; Khot U. N., 2003; Azzazy H., 2006; Undurti N.D., 2016]. В литературе отсутствуют сведения о применении этого маркера в наблюдении за пациентами с хронической ИБС, перенесшими стентирование коронарных артерий.

Сторонники «аутоиммунной теории» атеросклероза предполагают, что уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) в плазме может быть потенциально предиктивным маркером ССЗ [Меньщикова Е.Б., 2008; Фефелова, Е.В., 2013; Хомякова Т.А., 2017; Чжан Дж., 2015].

Существует большое количество работ, посвященных изучению состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ИБС [Шурыгина, И.А., 2012, Flavell S.J., 2008, Xin Xu, 2018]. Полагают, что патогенез эндотелиальной дисфункции, тесно связан с ростовыми факторами, а ангиогенез индуцируется факторами роста фибробластов путем стимуляции роста эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток [Presta M., 2005; Conway E.M., 2001; Franco W.P., 2009; de Couto G., 2019].

Таким образом, актуальная область исследования - поиск новых способов объективной лабораторной оценки состояния больного со стабильной ИБС после плановой операции реваскуляризации миокарда, обладающих малой инвазивностью и возможностью выполнения исследований с целью стратификации риска в отдаленном послеоперационном периоде в амбулаторных условиях, а также возможность объективной оценки изменений лабораторных показателей при динамическом наблюдении за пациентом с помощью математических моделей с учетом биологической вариации аналитов.

Цель исследования: оценить динамику лабораторных маркеров, отражающих различные звенья патогенеза ИБС, у пациентов, перенесших операцию ангиопластики со стентированием коронарных артерий, и определить их прогностическое значение для развития неблагоприятных коронарных событий в течение года после вмешательства.

Задачи исследования

1. Измерить концентрацию лабораторных маркеров воспаления, липидного обмена и дестабилизации атеросклеротической бляшки у пациентов с ишемической болезнью сердца с благоприятным и осложненным течением отдаленного периода после операции ангиопластики со стентированием коронарных артерий и проанализировать их динамику в течении года наблюдения.

2. Проанализировать динамику концентрации сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, и его диагностическую значимость у пациентов с ишемической болезнью сердца до операции и в течение года после стентирования коронарных артерий.

3. Определить уровень факторов роста (васкулоэндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов и трансформирующего фактора роста бегта 1) у пациентов с разными вариантами течения послеоперационного периода в течение года после операции ангиопластики со стентированием коронарных артерий.

4. Оценить возможность использования вновь предложенных, патогенетически обоснованных лабораторных маркеров: АТ к окисленным липопротеинам низкой плотности и секреторной фосфолипазы А2 в наблюдении за пациентами со стабильной ИБС, перенесшими чрескожное вмешательство на коронарных артериях.

5. Предложить методологию лабораторного мониторинга пациентов с хронической ИБС в течение года после операции ангиопластики со стентированием коронарных артерий для прогнозирования риска неблагоприятных коронарных событий.

Научная новизна исследования

Впервые проведена комплексная оценка традиционных и новых лабораторных маркеров в наблюдении за пациентами с ИБС чрескожных коронарных вмешательств со стентированием коронарных артерий; изучена роль кардиальной формы белка, связывающего жирные кислоты, в качестве

лабораторного маркера хронической ишемии миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца; проанализирована динамика активности секреторной фосфолипазы А2, у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода и ее взаимосвязь с традиционными маркерами воспаления. Впервые продемонстрирована корреляционная связь концентрации белка, связывающего жирные кислоты, отражающего степень повреждения сердечной мышцы и концентрацией фактора роста фибробластов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца на протяжении года после операции реваскуляризации миокарда.

Впервые на примере выборки пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, с учетом данных биологической и аналитической вариации лабораторных тестов, применена модель для расчета значимости однонаправленных различий в двух и более последовательных результатах измерения биомаркеров на протяжении года после реваскуляризации миокарда.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Показано, что пациентов, страдающих хронической формой ИБС, характеризует более высокая концентрация белка, связывающего жирные кислоты, и низкий уровень фактора роста фибробластов (FGF) по сравнению со здоровыми донорами; уровень кардиальной формы белка, связывающего жирные кислоты, в периферической крови повышается прямо пропорционально накоплению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение его концентрации через 3 месяца после реваскуляризации миокарда, в совокупности с клиническими данными, может рассматриваться как лабораторный показатель устранения ишемии сердечной мышцы.

На дооперационном этапе установлена положительная корреляция активности секреторной фосфолипазы А2 с уровнем С-реактивного белка; активность секреторной фосфолипазы А2 (ПА) значимо повышается через 6 месяцев после реваскуляризации миокарда у пациентов с последующими осложнениями стентирования, что может рассматриваться в качестве перспективного лабораторного маркера для идентификации пациентов с повышенным риском неблагоприятных коронарных событий.

Доказано, что в повседневной практике лаборатории может быть применен, в том числе, с использованием возможностей лабораторной информационной системы, простой метод для расчета значимых, даже в пределах референтных интервалов теста, различий в двух или более последовательных результатах измерений биомаркеров, традиционно используемых для мониторинга состояния пациентов после реваскуляризации миокарда: уровень лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена, мочевины и С-реактивного белка.

Положения, выносимые на защиту:

1. Лабораторные маркеры, традиционно используемые при наблюдении за пациентами с хронической ИБС после реваскуляризации миокарда, не позволяют выявить значимых различий между пациентами с благоприятным и осложненным вариантами течения послеоперационного периода.

2. Определение концентрации белка, связывающего жирные кислоты, и активности секреторной фосфолипазы А2 у пациентов с ИБС после операции ангиопластики со стентированием коронарных артерий позволяет выявить пациентов группы риска по возникновению неблагоприятных коронарных событий в течение года после операции.

3. Применение компьютерной имитационной модели для анализа динамических изменений лабораторных показателей в наблюдении за пациентами после операции реваскуляризации миокарда со стентированием коронарных артерий позволяет выявить значимые изменения лабораторных показателей, в том числе, внутри референсного интервала.

Методология и методы исследования. Работа выполнена как проспективное наблюдательное аналитическое исследование по типу «случай-контроль». Для достижения поставленных целей были использованы высокотехнологичные методы лабораторной диагностики. Данные обрабатывались с учетом современных диагностических критериев и клинических подходов, принятых в кардиологии, с применением универсальной программы статистической обработки данных и новейшей методологии аналитической оценки изменений уровня лабораторных маркеров в динамике.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Степень достоверности результатов определяется достаточным и адекватным объемом выборки, использованием современных лабораторных методов и статистических методов обработки полученных данных. Детальный анализ теоретических данных стал основой полученных результатов научной работы.

Материалы и основные положения диссертации докладывались и обсуждались на XX Национальном форуме лабораторной медицины России; Москва, сентябрь 2016 года; II, III, IV Конгрессах лабораторной медицины (постерные доклады) в 2016, 2017 и 2018 годах; объединенном Международном Конгрессе «Проблемы тромбоза и гемостаза 2018», г. Санкт-Петербург и IX Всероссийской Конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии СОИТН'18; Санкт-Петербург, октябрь 2018.

Личный вклад автора. Диссертант лично разработал проект исследования, участвовал в организации и планировании научной работы. Автором был проведен анализ литературных данных о патогенезе развития неблагоприятных коронарных событий после ангиопластики со стентированием коронарных артерий, в частности, рестеноза и тромбоза стента, проанализированы современные подходы к ведению пациентов после чрескожных коронарных вмешательств и применяемых методах

лабораторной и инструментальной диагностики, определена цель, задачи и разработан план исследования. Автором были лично проведены все лабораторные исследования, статистический анализ полученных данных с последующей интерпретацией и описанием. Сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикация результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, включая 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность Центральной клинико-диагностической лаборатории клиники и учебный процесс кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центра им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, иллюстрирована 20 рисунками и состоит из разделов: введения, обзора литературы, характеристики обследованных больных и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 165 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В основную группу были включены 71 пациент со стабильной формой ишемической болезни сердца, 15 женщин и 56 мужчин, в возрасте $58,5 \pm 7,79$ года. (от 41 до 75 лет), которым по данным коронарографии было показано (стеноз более 70% по крайней мере в одной из основных коронарных артерий) и в последующем выполнено плановое чрескожное коронарное вмешательство. 31 пациенту был установлен один стент (в том числе 13 с лекарственным покрытием, 18 – без покрытия), 40 – два и более стентов (34 без лекарственного покрытия, 6 – разные типы стентов); 54 человека из исследуемой группы страдали артериальной гипертензией, 19 - сахарным диабетом, компенсированным терапией. У 21 пациента диагностирован I класс хронической сердечной недостаточности (ХСН), у 15 – II класс в соответствии с классификацией NYHA. Курильщики, в том числе курившие ранее, составили 31% (22 человека). Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование, измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) с расчетом индекса массы тела по Кетле (ИМТ). У 12 человек (16%) ИМТ составил 23-25, у 35 (49,2%) – 25-30, у 24 (34,8%) – 30 и более (табл.1). Все пациенты получали стандартную терапию ИБС: антиагреганты, антиангинозные и антигипертензивные препараты, статины.

Критериями исключения служили: инфаркт миокарда, перенесенный ранее чем 2 месяца до включения в исследование, тромбоэмболия легочной артерии ранее чем 6 месяцев до включения в исследование, аортокоронарное шунтирование в анамнезе, чрескожные коронарные вмешательства по поводу рестеноза или окклюзии коронарных артерий, фракция выброса левого желудочка менее 40%, застойная сердечная недостаточность: II, III стадии, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, уровень креатинина крови более 180 мкмоль/л, анемии средней и тяжелой степени: уровень гемоглобина менее 90 г/л, кардиомиопатии, тяжелые врожденные и приобретенные пороки сердца, сопровождающиеся сердечной недостаточностью II, III стадии, системные заболевания соединительной ткани, текущий миокардит, перикардит, хронические заболевания лёгких с дыхательной недостаточностью II-III степени, заболевания печени, сопровождающиеся значительным нарушением её функций, лихорадка неясного генеза, онкопатология, а так же состояния снижающие приверженность к терапии: психические заболевания, злоупотребление алкоголем.

Таблица 1.

Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Все пациенты (n=71)	Пациенты с благоприятным течением послеоперационного периода (n=58)	Пациенты с осложненным течением послеоперационного периода (n=13)
Возраст, лет (M±SD)	58,5±7,8(40 -75)	58,36±7,8(40 -74)	60,2± 10,3 (41 -75)
Мужчины, n (%)	56 (78%)	45 (77%)	11 (84%)
Женщины, n (%)	15 (22%)	13 (23 %)	2 (16%)
ИМТ, кг/м ²	29,6±4,1 (23,2-40,6)	29,7±4,2 (23,2-40,6)	29,8±3,48 (24,2-34,9)
Статус курения, n (%)	48 (67,6%)	37 (63,7%)	11 (84%)
Сахарный диабет, n (%)	19 (26,7%)	16 (27%)	3 (23%)
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (76%)	43 (74%)	12 (92,3%)

В контрольную группу были включены 30 здоровых добровольцев без анамнеза и клинических проявлений ИБС, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой: 12 женщин и 18 мужчин, средний возраст которых составил 55,4±4,9 (от 43 до 67 лет).

По результатам динамического наблюдения в течение года пациенты были разделены на 2 группы, не отличающиеся друг от друга по демографическим показателям. Первую группу составили 58 пациентов с благоприятным течением отдаленного послеоперационного периода (45 мужчин и 13 женщины), средний возраст 58,36±7,79 лет (от 40 до 74 лет), 22-

м из которых был установлен 1 стент, 36-ти – 2 и более стента (20-ти – без лекарственного покрытия, двум с покрытием и 16-ти пациентам стенты разных типов). Преобладали стенты голометаллические (у 34 пациентов, в одной и более артерии).

Вторая группа состояла из 13 больных с осложненным течением в отдаленном периоде : инструментально подтвержденные коронарные события стенотического характера, потребовавшие повторной реваскуляризации миокарда, развились у 11 мужчин и 2 женщины, средний возраст $60,2 \pm 10,32$ (41 до 75 лет), у 7 из которых был зафиксирован рестеноз стента (у 3-х пациентов со стентированием одной артерии и у 4-х со стентированием 2 и более артерий; все стенты кроме одного – голометаллические), а у 6 больных были зафиксированы стенозы коронарных артерий другой локализации. В этой группе 84% (11 человек) были курильщиками, в том числе курившими ранее, 23% (3 человека) страдали сахарным диабетом. У 8 пациентов с осложнениями диагностирован I класс сердечной недостаточности, у 5 – II класс. Все пациенты этой группы имели ИМТ 24 и более. При возникновении неблагоприятных коронарных событий пациенты выбывали из группы наблюдения.

Лабораторные методы исследования. Забор крови для лабораторных исследований осуществлялся в утренние часы, натощак (после 8-10 часового голодания) из кубитальной вены. Исследования выполнялись в 4 точках: перед операцией, через 3, 6 и 12 месяцев после операции стентирования коронарных артерий.

Всем лицам, вошедшим в исследование выполнялся клинический анализ крови на гематологическом анализаторе «Cell-Dyn Ruby» Abbott , США, биохимический анализ крови на анализаторе Abbot «Architect 8000», концентрация фибриногена в плазме крови на автоматическом анализаторе «STA-Compact» Stago клоттинговым методом с использованием набора реагентов «Sta-Fibrinogen», концентрация факторов роста, кардиальной формы белка, связывающего жирные кислоты, секреторной фосфолипазы A2, уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности - методом твердофазного планшетного иммуноферментного анализа в строгом соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка данных. Полученные данные обрабатывали с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа STATISTICA for Windows (версия 10) и GraphPad Prism 5.0. Для описания количественных признаков использовались стандартные показатели описательной статистики (среднее арифметическое значение, стандартное отклонение ($M \pm SD$), или медиана, 25 и 75 перцентиль $Me [Q1-Q3]$).

При сравнении больше двух групп использовали дисперсионный анализ, методы параметрической и непараметрической статистики.

Уровень значимости всех статистических тестов принимался равным 0,05. Коэффициент корреляции r от 0,30 до 0,70 при $p < 0,05$ означал положительную умеренную, но достоверную корреляцию между признаками; $r > 0,70$ при $p < 0,05$ – сильную и достоверную связь; $r < 0,30$ при $p < 0,05$ – положительную, но слабую достоверную связь; отрицательное значение r соответствовало обратной корреляции с аналогичной градацией силы корреляционной связи.

Математические методы. Для расчета значимости изменений в серийных измерениях биомаркеров использовалась традиционная формула для расчета критерия RCV в модификации Флеминга Лунда: компьютерной имитационной модели с использованием программы Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика маркеров воспаления у пациентов с ИБС, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. Концентрация фибриногена на дооперационном этапе не отличалась в группе пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением послеоперационного периода и составил 4,1 [3,8-4,6] г/л и 4,1 [3,1-4,2] г/л, соответственно. В дальнейшем динамика уровня фибриногена имела однонаправленный характер, в пределах нормальных значений, в обеих группах пациентов (рис. 1).

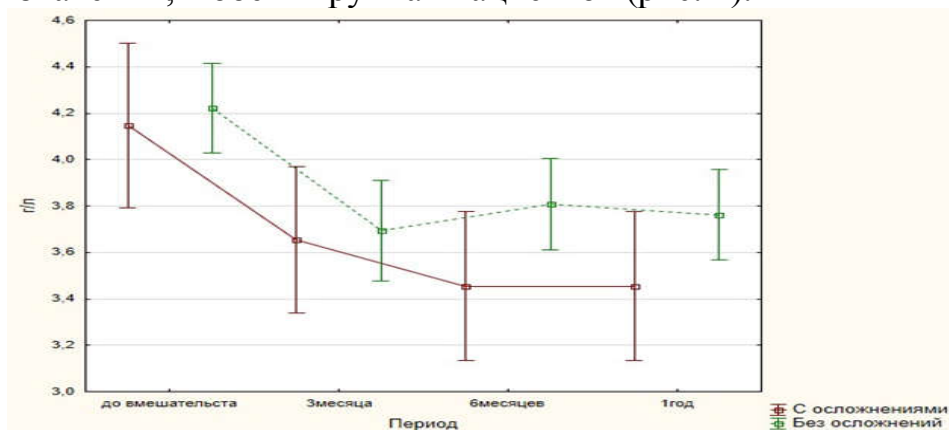


Рисунок 1. Динамика уровня фибриногена у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода.

Содержание лейкоцитов на дооперационном этапе у пациентов с ИБС в исследуемых группах пациентов не имело статистически значимых различий и составило 7,1 [5,7-7,8] $\times 10^9$ /л в группе с благоприятным течением послеоперационного периода и 8,3 [7,0-9,6] $\times 10^9$ /л в группе с неблагоприятным. Динамика уровня лейкоцитов (рис.2) в обеих группах пациентов была однонаправленной, в пределах референсного интервала.

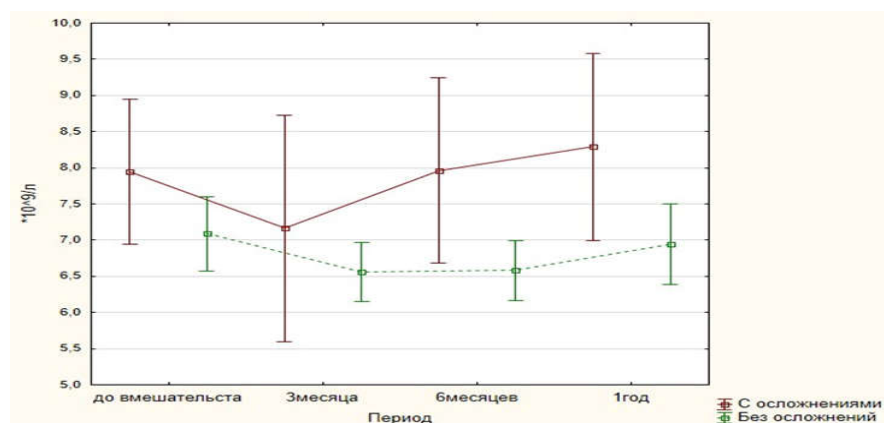


Рисунок 2. Динамика уровня лейкоцитов у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода.

«Базовый уровень» СРБ не имел статистически значимых отличий в группах пациентов с благоприятным и осложненным течением после ЧКВ и составил 2,64 [1,14-4,79] мг/л и 2,74 [1,81-6,05] мг/л, соответственно, находясь на верхней границе референсного интервала, рекомендуемого производителем.

Уровень секреторной фосфолипазы А2 на дооперационном этапе положительно коррелировал с уровнем С-реактивного белка ($p < 0,05$, $r = 0,7$). Отличий в группах с благоприятным и неблагоприятным течением послеоперационного периода не выявлено: до вмешательства 997,5 [693,8-1376,6] пг/мл и 971,5 [932,8-1797,5] пг/мл, а через 3 месяца после него: 871,6 [716,8-1153,9] пг/мл и 923,1 [493,8-1201,5] пг/мл, соответственно. Через 6 месяцев после вмешательства уровень секреторной фосфолипазы А2 значительно вырос в группе пациентов с последующими осложнениями течения послеоперационного периода, составив 1903,5 [1125,1-2307,5] пг/мл, по сравнению с 901,5 [556,2-1116,7] пг/мл в группе без осложнений ($p < 0,05$) (рис. 3).

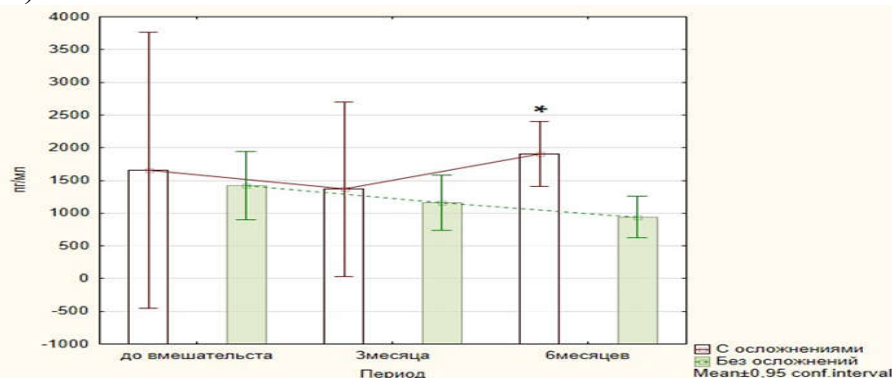


Рисунок 3. Концентрация секреторной фосфолипазы А2 у пациентов с ИБС с различными вариантами течения послеоперационного периода, пг/мл.

Примечание: * $p < 0,05$ достоверность отличий в группах пациентов с благоприятным и осложненным течением послеоперационного периода.

Роль ростовых факторов в мониторинге пациентов после реваскуляризации миокарда. Концентрации всех исследованных факторов роста у больных с ИБС были достоверно изменены по сравнению с контрольной группой (табл.2).

Таблица 2.

Концентрация ростовых факторов в исследуемой и контрольной группах.

Фактор роста	Пациенты с ИБС до операции ЧКВ	Контрольная группа	p
Фактор роста фибробластов (FGF), пг/мл	1,81[0,36-4,43]	8,87[6,45-13,19]	p<0,05
Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A), пг/мл	384,21 [139,55-522,41]	186,02[122,8-340,02]	p<0,05
Трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), нг/мл	9,17[5,17-22,56]	37,84[26.69-48.79]	p<0,05

Концентрация FGF и TGF- β 1 в группе пациентов с ИБС, имеющих показания к стентированию коронарных артерий, была значимо ниже, чем в группе здоровых добровольцев, уровень VEGF-A выше, чем в контрольной группе. Сравнительный анализ исходного уровня факторов роста в группах больных с последующим благоприятным или неблагоприятным течением послеоперационного периода не выявил существенных различий (табл.3).

Таблица 3.

Концентрация факторов роста до операции у больных с последующим благоприятным и осложненным течением после ЧКВ.

Фактор роста, измеренный до операции	Больные с благоприятным послеоперационным течением	Больные с осложнениями в течение года	p
Фактор роста фибробластов (FGF), пг/мл	2,62[0,36-4,43]	2,51[1,23-3,54]	p>0,05
Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A), пг/мл	323,60[168,80-157,9]	146,12[101,33-284,11]	p>0,05
Трансформирующий фактор роста β 1(TGF- β 1), нг/мл	9,45[5,38-21,59]	6,08[4,38-12,88]	p>0,05

Концентрации ростовых факторов в течение года после операции стентирования коронарных артерий у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода не показал статистически значимых отличий у пациентов из групп с благоприятным и неблагоприятным течением, однако выявил общие закономерности. Так, уровень фактора роста фибробластов изменялся однонаправленно в обеих группах (рис.4).

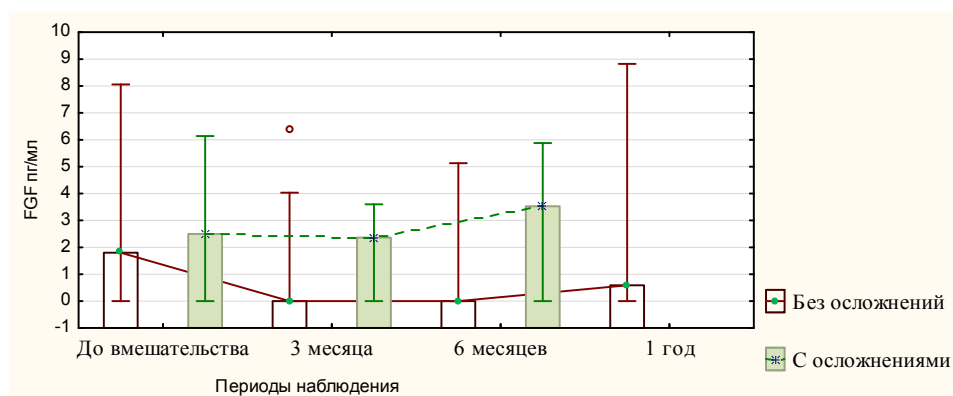


Рисунок 4. Динамика уровня фактора роста фибробластов течение года после операции стентирования коронарных артерий у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода.

Уровень VEGF у пациентов с неблагоприятными коронарными событиями в течение года после операции стентирования коронарных артерий до вмешательства был ниже, чем у лиц с благоприятным течением послеоперационного периода (рис.5), через 6 месяцев наблюдения его уровень повысился более чем в 2 раза от исходного уровня и на протяжении всего срока наблюдения имел более выраженную амплитуду, чем в группе с благоприятным течением.

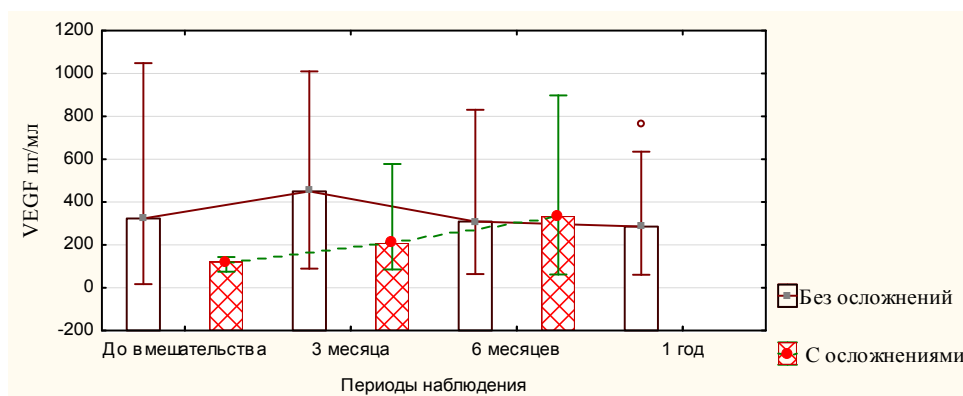


Рисунок 5. Динамика уровня васкулоэндотелиального фактора роста течение года после операции стентирования коронарных артерий у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода.

В предоперационном периоде не выявлено значимых отличий концентраций TGF- β 1 в сравниваемых группах пациентов, изменения его концентрации в обеих группах пациентов в на протяжении года наблюдения имели однонаправленный характер (рис.6).

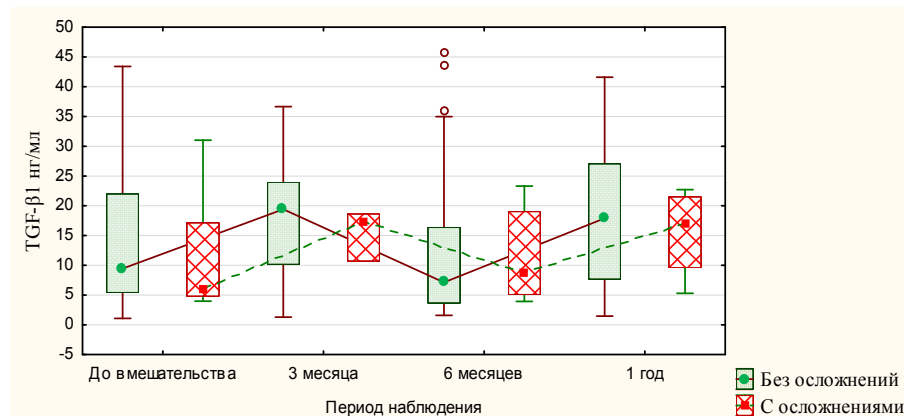


Рисунок 6. Динамика уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ течение года после операции стентирования коронарных артерий у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода.

Диагностическая значимость сердечной формы белка, связывающий жирные кислоты, в наблюдении за пациентами после реваскуляризации миокарда. Концентрации белка, связывающего жирные кислоты, измеренного до операции, у пациентов с ИБС была достоверно выше 1049 [811,3-1947,8] пг/мл, по сравнению с контрольной группой 610 [446,2-811,3] пг/мл, ($p < 0,05$). Пациенты с благоприятным течением послеоперационного периода имели более высокий исходный уровень сБСЖК 1061,27 [852,2-1970,6] пг/мл, чем те, у которых в течение года развился тромбоз стента или тромбозы коронарных артерий другой локализации – 681,1 [638,3-1006,7] пг/мл ($p < 0,05$), в дальнейшем динамика концентрации сБСЖК имела разнонаправленный характер и через 3, 6 и 12 месяцев статистически значимых различий уровня сБСЖК в двух группах выявлено не было (рис.7).

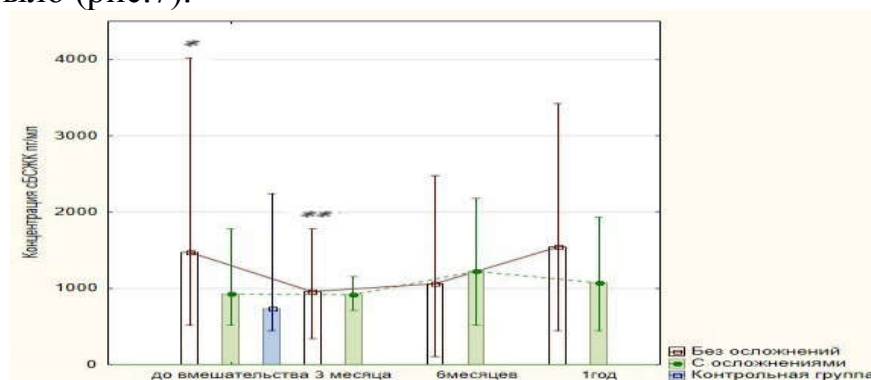


Рисунок 7. Динамика концентрации уровня белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода в течение года после стентирования коронарных артерий.

Примечание: * статистически значимо высокий уровень сБСЖК в группе пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода; **статистически значимое снижение уровня сБСЖК в группе пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода через 3 месяца после реваскуляризации миокарда.

В группе пациентов с неблагоприятным течением послеоперационного периода уровень сБСЖК не изменился после операции реваскуляризации миокарда, его динамика в течении года носила монотонный характер, что может свидетельствовать о нарушении обменных процессов в миокарде

Для определения диагностической информативности показателя сБСЖК в оценке риска развития неблагоприятных коронарных событий у пациентов после стентирования коронарных артерий был использован ROC-анализ (рис.8).

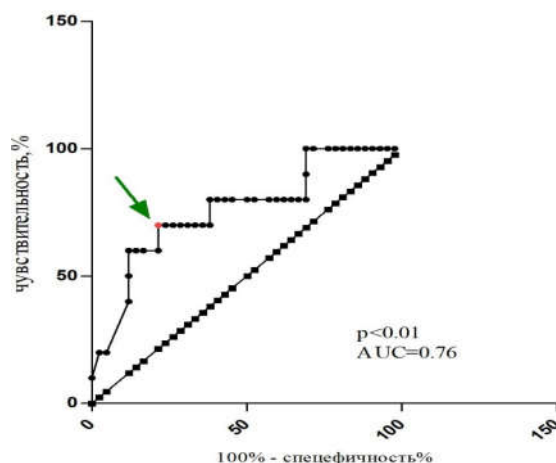


Рисунок 8: ROC-кривая, построенная для определения порогового значения сБСЖК в оценке риска развития осложнений, измеренного у пациентов с хронической ИБС до операции реваскуляризации миокарда со стентированием коронарных артерий. Стрелкой обозначено пороговое значение 845,5 пг/мл.

Пороговое значение составило 845,5 пг/мл с чувствительностью 71% и высокой специфичностью 78% ($p < 0,01$). Площадь под ROC-кривой (ППК) и отношение правдоподобия равнялись 0,76 [95% ДИ: 0,5-0,8] и 3,27 соответственно при $p < 0,01$.

Анализ концентрации БСЖК у пациентов с ИБС и наличием ХСН различных функциональных классов не выявил статистически значимых отличий, однако достоверно высокий уровень отмечен у пациентов с ИБС без проявлений ХСН: 1430 [957,1-2149] пг/мл ($p < 0,05$) и пациентов с ХСН 1 функционального класса 1136 [846,3-1550] пг/мл ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля 593,9 [446,3-761,1] пг/мл (рис. 9).

На дооперационном этапе выявлена положительная корреляционная связь ($r = 0,31$, $p < 0,05$) между уровнями фактора роста фибробластов (FGF) и сБСЖК; у пациентов с ИБС с благоприятным течением послеоперационного периода эта взаимосвязь прослеживалась в течение всего периода наблюдения (табл.4), в группе пациентов с осложнениями стентирования подобной связи выявлено не было.

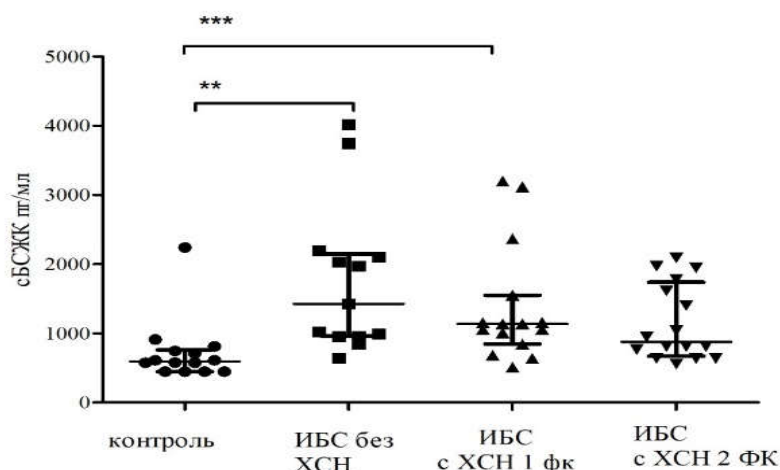


Рисунок 9. Концентрация БСЖК у пациентов в зависимости от функционального класса ХСН.

Примечание: ** статистически значимое $p < 0,05$ отличие концентрации сБСЖК у пациентов с ИБС без ХСН от группы контроля; *** статистически значимое $p < 0,05$ отличие концентрации сБСЖК у пациентов с ИБС с ХСН 1ФК от группы контроля.

Таблица 4.

Корреляционная связь между кардиальной формой белка, связывающего жирные кислоты, и фактором роста фибробластов у пациентов с ИБС с благоприятным течением послеоперационного периода на протяжении года после стентирования коронарных артерий.

Период наблюдения	Уровень сБСЖК	Уровень FGF	Коэффициент корреляции r	Коэффициент статистической значимости p
До вмешательства	1047,91 [811,3-1947,8]	2,9 [0,3-4,4]	0,313	0,034
3 месяца	903,37 [788,05-1095,5]	0,20 [0-2,4]	0,597	0,031
6 месяцев	978,71 [844,8-1246,5]	0,69 [0-3,2]	0,383	0,003
1 год	1281,9 [1001,5-895,15]	0,89 [0-3,5]	0,354	0,028

Референтный интервал для кардиальной формы БСЖК, рассчитанный с применением прямого метода установления РИ согласно рекомендациям Международной федерации клинической химии (IFCC), составил 1002,03-1275,77 пг/мл (n=120).

При оценке связи сБСЖК со стандартными биохимическими показателями, у пациентов ИБС выявлена положительная корреляция с уровнем креатинина сыворотки крови ($r=0,36$, $p<0,05$).

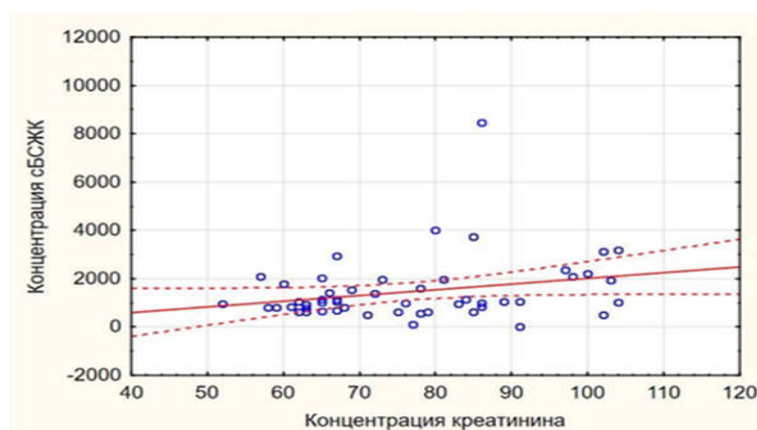


Рисунок 10. Взаимосвязь концентраций сБСЖК и креатинина у пациентов с ИБС.

Однако, мы не выявили корреляционной связи между уровнем сБСЖК и скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD: $eGFR = IDMS \times SCr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times GenK \times RaceK$, где SCr - значение креатинина в мг/дл; IDMS - для лабораторий с методом измерения креатинина стандартизированного по IDMS значение 175; Age - возраст; GenK - гендерный коэффициент: для мужчин - 1, для женщин - 0.742; RaceK - расовый коэффициент - 1.

Была выявлена отрицательная корреляция между уровнем ЛПВП и сБСЖК ($r = -0,31$, $p < 0,05$) на дооперационном этапе (табл. 5).

Таблица 5.

Показатели корреляции между кардиальной формой белка, связывающего жирные кислоты, и показателями липидного обмена у пациентов с ИБС с благоприятным течением послеоперационного периода на протяжении года после стентирования коронарных артерий.

Показатель	До вмешательства	3 месяца	6 месяцев	1 год
Холестерин	$r = -0,13$ $p = 0,36$	$r = 0,05$ $p = 0,82$	$r = 0,19$ $p = 0,16$	$r = -0,09$ $p = 0,57$
Триглицериды	$r = 0,05$ $p = 0,69$	$r = 0,22$ $p = 0,41$	$r = 0,20$ $p = 0,13$	$r = -0,22$ $p = 0,18$
ЛПВП	$r = -0,31$ $p = 0,03^*$	$r = -0,16$ $p = 0,54$	$r = -0,12$ $p = 0,37$	$r = 0,13$ $p = 0,41$
ЛПНП	$r = -0,19$ $p = 0,18$	$r = 0,11$ $p = 0,67$	$r = 0,12$ $p = 0,38$	$r = -0,26$ $p = 0,10$

Примечание: *статистически значимая $p < 0,05$, отрицательная умеренная корреляционная связь между уровнем ЛПВП и сБСЖК.

Показано наличие корреляционной взаимосвязи между концентрацией сБСЖК и накоплением факторов риска ($R^2 = 0,8$ $p < 0,05$) (Рис.11).

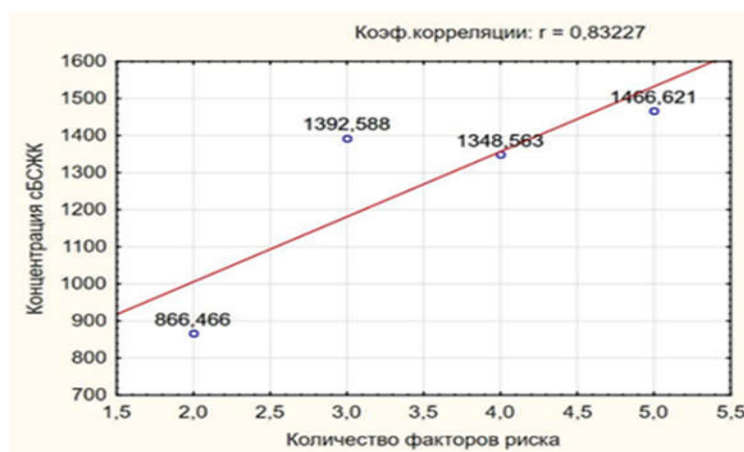


Рисунок 11. Концентрация сБСЖК при кумуляции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

К числу таких факторов относят, традиционно, курение (в анамнезе или на момент госпитализации), избыточный вес (ИМТ>25), АГ, СД, почечная недостаточность (СКФ<60), повышение коэффициента атерогенности (более 3,5), объем талии (мужчины- более 90 см, женщины более - 83 см).

Диагностическое значение уровня антител к окисленным липопротеинам низкой плотности. Различия в уровне антител к окисленным липопротеинам низкой плотности в группе пациентов с ИБС составил 124 [88-229] мЕ/мл, в группе сравнения – 181 [46-335] мЕ/мл, различия оказались недостоверными ($p=0,59$). Среднее значение уровня антител к окисленным ЛПНП на дооперационном этапе у пациентов с ИБС с неблагоприятным течением отдаленного послеоперационного периода составил – 110 [88-182] мЕ/мл, коэффициент вариации 76,8%, а у пациентов с благоприятным течением – 147 [93-254] мЕ/мл, коэффициент вариации 100,9%, ($p=0,6$). Медиана и межквартильный интервал у пациентов с ИБС значительно меньше, чем в группе доноров (рис 12). Уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности не имел статистически значимых различий на протяжении всего периода наблюдения в обеих группах пациентов.

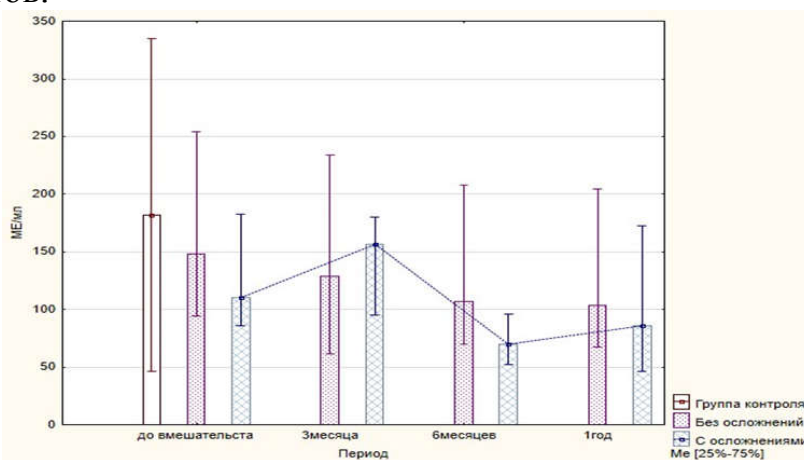


Рисунок 12. Уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности у пациентов с ИБС с различными вариантами течения послеоперационного периода.

Расчет пределов значимых однонаправленных различий в двух или более последовательных результатах измерения биомаркеров. В связи с тем, что изучение лабораторных маркеров, традиционно используемых при наблюдении за пациентами с ИБС, не выявило каких бы то ни было значимых различий у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода, было применен математический метод, как инструмент выявления этих отличий.

Для интерпретации значительных различий во времени для множественных последующих измерений одного маркера у одного пациента мы использовали математическую модель, предложенную Лундом Флемингом в 2006 году : разница двух последовательных результатов, X_1 и X_2 , считалась значимой, когда превышала расчетный традиционный предел RCV ($[X_2 - X_1] / X_1 * 100 > RCV \Rightarrow X_2 > (1+RCV/100) * X_1$, где $(1+RCV/100)$ этот фактор определяется как референсный фактор изменения значений (RCF_{up}), $X_2 > RCF_{up} * X_1$. Аналогичным способом рассчитывался референсный фактор изменения значений в случае снижения уровня показателя ($[X_2 - X_1]/X_1 * 100 < -RCV \Rightarrow X_2 < (1+RCV/100) * X_1$; RCF_{down}= $1 - RCV/100$; $X_2 < RCF_{down} * X_1$. Преобразуя эти два уравнения, получаем RCF_{down} = $2 - RCF_{up}$.

Нами были рассчитаны коэффициенты RCF_{up} для расчета пределов значительного увеличения (таб. 6) или уменьшения RCF_{down} (табл. 7) значений, в динамическом наблюдении за пациентами. Расчет предназначен для измерения показателя до 20 раз у одного пациента.

Таблица 6.

Расчетные значения референсных факторов изменения значений при повышении уровня анализов: RCF_{up}

Количество повторных измерений (n)	СРБ	Фибриноген	Лейкоциты	Тромбоциты	Мочевая кислота
2	3,290017803	1,323261239	1,3223965	1,343637429	1,326279704
3	4,031813065	1,385710824	1,3846562	1,410592942	1,389392828
4	4,463252509	1,424099953	1,4229254	1,451834233	1,428201402
5	4,764686035	1,451107636	1,4498472	1,480884949	1,455509291
6	5,049675509	1,463552597	1,4622522	1,494281291	1,468093978
7	5,312990095	1,476104287	1,4747634	1,507798817	1,480787477
8	5,430001504	1,488763623	1,4873816	1,521438625	1,493590728
9	5,590035183	1,501531528	1,5001077	1,535201821	1,506504678
10	5,796726106	1,514408933	1,5129428	1,549089522	1,519530285
15	6,463793871	1,553707578	1,5521105	1,591510964	1,559286746
20	6,850411833	1,580471606	1,5787841	1,620435368	1,586367263

Таблица 7.

Расчетные значения референсных факторов изменения значений при повышении уровня аналитов: RCFdown

Количество повторных измерений n	СРБ	Фибриноген	Лейкоциты	Тромбоциты	Мочевая кислота
2	0,30394972	0,75570868	0,75620286	0,744248395	0,753988768
3	0,24802737	0,72165129	0,72220092	0,708921738	0,719738853
4	0,22405185	0,70219790	0,70277754	0,688783869	0,700181360
5	0,20987742	0,68912876	0,68972785	0,675271904	0,687044739
6	0,19803253	0,68326892	0,68387655	0,669218043	0,681155304
7	0,18821793	0,67745891	0,67807488	0,663218454	0,675316354
8	0,18416201	0,67169830	0,67232244	0,657272652	0,669527456
9	0,17888975	0,66598668	0,66661882	0,651380155	0,663788181
10	0,17251117	0,66032363	0,66096354	0,645540484	0,658098104
15	0,15470790	0,64362176	0,64428401	0,628333717	0,641318861
20	0,14597663	0,63272253	0,63339882	0,617118103	0,630371052

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что динамика традиционных биомаркеров воспаления и липидного обмена в течение года после чрескожных коронарных вмешательств со стентированием коронарных артерий не имеет значимых различий у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода, исследования этих лабораторных показателей не позволяют выявить пациентов с риском осложнений.

2. Выявлено значимое снижение уровня сБСЖК через 3 месяца после операции реваскуляризации миокарда со стентированием коронарных артерий, по сравнению с дооперационным ($p < 0,05$), что свидетельствует об улучшении коронарного кровотока и устранении ишемии миокарда. В связи с неустранимой патогенетической основой ИБС в течение последующего года концентрация сБСЖК возвращается к исходному уровню. Концентрации сБСЖК ассоциирована с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и увеличивается с их накоплением;

3. Показано, что после операции реваскуляризации миокарда, выполненной по поводу хронической ИБС, концентрация ростовых факторов: фактора роста фибробластов, васкулоэндотелиального фактора роста и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ имеет закономерную динамику с тенденцией к усугублению имеющихся до операции нарушений, особенно в группе с неблагоприятным течением, и восстанавливается до исходного уровня к 12 месяцам после вмешательства, что свидетельствует о продолжающемся активном атеросклеротическом процессе, основой которого является хроническое воспаление.

4. Продемонстрирована значимая роль активности секреторной фосфолипазы А2 (ПА) сыворотки крови в лабораторной оценке течения послеоперационного периода: повышение уровня этого маркера через

полгода после операции стентирования можно расценивать, как показатель неблагоприятного течения отдаленного послеоперационного периода.

5. Доказано, что пациенты с ишемической болезнью сердца, имеющие осложнения через год после проведенного стентирования в виде рестеноза стента либо стеноза других коронарных артерий, пациенты с ИБС со стабильным течением и здоровые люди без симптомов ИБС не имеют значимых различий в уровне АТ к окисленным ЛПНП, что не позволяет использовать АТ к окисленным ЛПНП в качестве прогностического маркера течения ишемической болезни сердца у лиц, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам.

6. Продемонстрировано, что анализ повторных измерений лабораторных маркеров с целью оценки и выявления диагностически - значимых изменений их уровня в динамике, целесообразно проводить с учетом расчетных значений референсных факторов изменения значений аналитов: RCFup и RCFdown. Такого рода подход позволяет выявить пациентов со значимыми изменениями лабораторных маркеров внутри референтных интервалов и определить индивидуальный план наблюдения за ними.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Проведенное исследование и его результаты позволяют сформулировать ряд практических рекомендаций врачам клинической лабораторной диагностики и врачам-кардиологам:

1. Для наблюдения за пациентами с хронической ИБС, оценки степени ишемического повреждения миокарда, мониторинга терапии и оценки ее эффективности рекомендуется использовать тесты для определения сБСЖК перед операцией реваскуляризации миокарда и в течение года после нее.

2. Уровень секреторной фосфолипазы А2 (ПА) в периферической крови через 6 месяцев после чрескожных коронарных вмешательств со стентированием коронарных артерий должен быть использован в качестве прогностического маркера для идентификации пациентов с высоким риском неблагоприятных коронарных событий.

3. Оценку изменений концентрации биомаркеров в процессе наблюдения за пациентами с ИБС, в том числе после реваскуляризации миокарда, целесообразно выполнять с применением расчетных референтных факторов изменения значений, рассчитанных на основе данных о биологической вариации каждого аналита.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В работе представлены результаты годичного наблюдения за пациентами, которым было показано и в последующем выполнено чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий, способы диагностики и прогнозирования неблагоприятных коронарных событий у пациентов с ИБС с помощью лабораторных тестов.

Дальнейшее изучение роли белка, связывающего жирные кислоты, и секреторной фосфолипазы А2 в качестве прогностических маркеров

неблагоприятных коронарных событий является перспективным научным направлением. В связи с этим очевидна необходимость дальнейшего изучения с выработкой тактики ведения и алгоритма лечения пациентов после чрескожных коронарных вмешательств и стентирования коронарных артерий. Дальнейшие научные изыскания могут быть направлены на анализ уровня этих маркеров у пациентов с различными проявлениями ИБС. Перспективным представляется увеличение объема выборки для определения точных границ изменения выявленных маркеров. Такой подход позволит приблизиться к прогнозированию неблагоприятных коронарных событий после реваскуляризации миокарда с помощью результатов лабораторных исследований.

Компьютерные имитационные модели могут использоваться в мониторинговых исследованиях для интерпретации изменений концентраций серийных биомаркеров, для этапа разработки новой оценки биомаркеров и оптимизации уже существующих критериев.

В связи с чем очевидна необходимость дальнейшего изучения с выработкой алгоритма лечения и тактики ведения пациентов после чрескожных коронарных вмешательств со стентированием коронарных артерий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

1. Васильева, Е. Ю. Факторы роста в прогнозе неблагоприятных исходов в первый год после чрескожных вмешательств на коронарных артериях / Е. Ю. Васильева, М. А. Карпенко, Е. Е. Казакова, Е. А. Стаброва, Т. В. Вавилова, В. В. Дорофейков // Медицинский алфавит - 2017 - №1 - С.20-24

2. Васильева, Е. Ю. Белок, связывающий жирные кислоты, как прогностический маркер у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Е. Ю. Васильева, Е. Е. Казакова, Т. В. Вавилова // Новости хирургии. - 2018. - Т. 26, № 4. - С. 431-439.

3. Васильева, Е. Ю. Лабораторные маркеры в прогнозе неблагоприятных коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Е. Ю. Васильева, М. А. Карпенко, О. С. Мельничникова, Е. А. Стаброва, Е. Е. Казакова, Т. В. Вавилова // Современная лаборатория. Медицинский алфавит – 2018 - №3 – С.10-17.

Статьи, тезисы докладов в материалах конференций

4. Васильева, Е.Ю. Ростовые факторы в прогнозе рестенозов коронарных артерий у пациентов ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Е.Ю.Васильева, М.А.Карпенко, Г.А.Березовская, В.А.Юдина, Е.Е.Казакова, Т.В.Вавилова//Клиническая лабораторная диагностика. 2015. - Т.60,№9. - С.114-115.

5. Васильева, Е.Ю. Васкулоэндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста бетта-1 в прогнозе рестенозов коронарных артерий у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам/ Е. Ю. Васильева// Современная лаборатория. Медицинский алфавит - 2016.- №19(282).-С.58-59.

6. Васильева, Е. Ю. Показатели липидного обмена и сосудистый возраст у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам /Е.Ю.Васильева, М.А.Карпенко, Г.А.Березовская, Е.Е.Казакова, И.М.Ким, Т.В.Вавилова//Клиническая лабораторная диагностика. 2016.- Т.61, №9,- С521-522.

7. Васильева, Е. Ю. Белок, связывающий жирные кислоты, у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Е.Ю.Васильева, М.А.Карпенко, В.В.Дорофейков, Е.Е.Казакова, Т.В.Вавилова // Лабораторная служба. 2017. - Т.6, № 3. - С. 35-36.

8. Васильева, Е. Ю. Секреторная фосфолипаза А2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Е. Ю. Васильева, М. А. Карпенко, Е. Е. Казакова, Т. В. Вавилова // Лабораторная служба. 2018.- Т. , № 3. - С.71-72.

9. Васильева, Е.Ю. Молекулярные маркеры в прогнозе послеоперационного периода у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Е. Ю. Васильева, Е. Е. Казакова, Т. В. Вавилова // Сборник тезисов Объединенного Международного Конгресса «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018» и IX Всероссийской Конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии СОИГН'18.

Список сокращений

АТ – антитело

АГ – артериальная гипертензия

АКШ – аортокоронарное шунтирование

БСЖК - белок, связывающий жирные кислоты

ИМ – инфаркт миокарда

ИБС–ишемическая болезнь сердца

ИФА– иммуноферментный анализ

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

МНС - молекулы главного комплекса совместимости

ОКС - острый коронарный синдром

ОХС – общий холестерин

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С- реактивный белок

ФК – функциональный класс

ЦИК – циркулирующие иммунокомплексы

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ — электрокардиограмма

ЭПК-эндотелиальные клетки-предшественники

TnI – тропонин I

TnT – тропонин T

NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида

FGF- фактора роста фибробластов

TGFβ1 – трансформирующий фактор роста β1

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

RCF_{down} -референсный фактор снижения значений

RCF_{up} – референсный фактор повышения значений

RCV- референсная величина изменений