На правах рукописи

Авсарагова Анжела Заурбековна

УЧАСТИЕ АДИПОКИНОВ И ОСТРОФАЗНЫХ БЕЛКОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Владикавказ – 2020

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государствекнная медицинская академия» Минздрава России

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 4 ФГБОУ ВО СОГМА Астахова Замира Татарбековна

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации Ремизов Олег Валерьевич

Официальные оппоненты:

Мамедов Мехман Ниязи оглы - доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ.

Хаишева Лариса Анатольевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ.

Защита диссертации состоится «26» ноября 2020г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО http://www.rmapo.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Доктор медицинских наук,
профессор **Мазанкова Людмила Николаевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения во всем мире, представляя большую медико-социальную проблему согласно данным Всемирной организации здравоохранения (Инф. бюлл. №317 ВОЗ). Среди факторов риска, влияющих на смертность от ССЗ в целом и острого коронарного синдрома (ОКС) в частности, немалую роль играют такие метаболические нарушения, как ожирение, сахарный диабет (СД), системное воспаление (Бойцов С.А. и др., 2018; Гарганеева А.А. и др., 2018; Kalkman D.N. et al., 2018; Fanaroff A.C. et al., 2019).

Ожирение самостоятельно, а также в комплексе с СД повышает риск развития ОКС, а также более тяжелых форм ОКС и формирования осложнений в раннем и позднем периодах наблюдения (Rodríguez Ramos M.A., 2018; Jong C.B. et al., 2019). Причиной такой связи является развивающееся при ожирении и СД системное воспаление с поражением сосудистого русла. Факторами такого воздействия, помимо инсулинорезистентности и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), служат некоторые адипокины (типа резистина, хемерина, несфатина-1, апелина и др.), а также показатели системного и сосудистого воспаления. (Воробьев Р.И. и др., 2017; Rymer J.A. et al., 2017; Kapłon-Cieślicka A. et al., 2019; Sasso F.C. et al., 2019). Такого плана действия оказывает новый адипокин резистин, открытый в 2001 году. Его концентрация положительно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и возрастным аспектом (Oliver P. et al., 2003). Является гормоном под влиянием которого на фоне ожирения развивается СД (Steppan C.M. et al., 2001). Уровень инсулинорезистентности положительно коррелирует с уровнем экспрессии резистина (Walcher D. et al., 2010). В иследованиях А.Ф. Вербового и соавторов (2011) показана положительная корреляция между уровнем резистина и эндотелина в крови. Более того, следует отметить, что резистин ухудшает функцию эндотелия вследствие сниженной экспрессии эндотелиальной NO-синтазы – NOS-3 и, соответственно, содержание оксида азота (Trayhurn P. et al., 2004). T. Reilly и соавторы (2005) считают резистин маркером коронарного атеросклероза. В работах О.В. Груздевой и соавторов (2013), М.А. Урмаковой, Л.А. Шняжной (2014) содержание резистина у больных с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией можно рассматривать как ранний маркер инсулинорезистентности и поражения эндотелия сосудов (Вербовой А.Ф. и др., 2017). Хорошо изучена роль адипокина апелина в развитии сердечно-сосудистой патологии. Апелин является кардиопротекторным фактором и обладает эффектами, противоположными РААС. Выражается это в воздействиях на гипоталамус, сосудистый эндотелий, сердце, легкие, почки, жировую ткань и желудочно-кишечный тракт (B.Chandrasekaran et al., 2008). Показано, что после острого инфаркта миокарда (ОИМ) уровень апелина в плазме крови снижается в ранний период и уже через несколько дней его уровень снова начинает расти,

но остается сниженным до 24 недель после ОИМ (A.M.Tycinska et al., 2010). Снижение уровня апелина является независимым фактором риска дисфункции миокарда в постинфарктном периоде, отрицательно коррелирует с тяжестью коронарного стеноза (A.M.Kuklinska et al., 2010; N.P.Kadoglouetal., 2010). Позитивные эффекты показаны при введении апелина больным с сердечной недостаточностью, отмечено повышение коронарного кровотока, снижение артериального давления (АД) и повышение сердечного выброса (A.G Japp et al., 2010; I.Szokodi et al., 2002).

Среди маркеров системного воспаления СРБ является наиболее изученным (РКО, 2017). В недавно завершенном исследовании EXCEL было показано, что высокие значения СРБ строго ассоциируются с трехлетним риском развития повторного ОИМ, смерти и повторной реваскуляризации после проведенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по причине ОКС (I. Kosmidou et al., 2019). К числу белков системного воспаления, влияющих на сердечно-сосудистый риск, относится также фибриноген (L. Pletsch-Borba et al., 2019). Гиперфибриногенемия является фактором риска тяжелого течения ОИМ, а также смерти при ОКС (Ø.R.Mjelva et al., 2018). Наличие гиперфибриногенемии при ОКС повышает риск кардиальных осложнений, в том числе после ЧКВ (L. Ang et al., 2017).

Из вышеизложенного очевидно, что роль адипокинов и факторов системного воспаления в развитии ССЗ, в том числе тяжелых ее форм, хорошо изучена, однако, данных об участии этих факторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с ОКС, после ЧКВ со стентированием в литературе почти не представлено, что и послужило основанием для изучения данной проблемы.

Степень разработанности проблемы. Оценка в совокупности участия факторов воспаления и адипокинов для профилактики осложнений при сердечно-сосудистой патологии, включая ОКС, является малоизученным, и перспективным направлением научных исследований. Исходя из этого, изучение взаимосвязи уровней адипокинов и острофазных белков в плазме крови больных ОКС, после ЧКВ со стентированием с клиническими параметрами ОКС, с особенностями поражения коронарных артерий, а также влияние метаболических нарушений на эти взаимосвязи расширит возможности диагностики и раннего прогноза развития отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных. Новые знания о факторах, определяющих метаболическое здоровье человека, можно использовать для формирования новых подходов в лечении, применяя препараты, блокирующие факторы повреждения (Ma Y.et al., 2018; Ueland T.et al., 2018).

Таким образом, проблема прогнозирования сосудистых осложнений при сердечно-сосудистой патологии требует более четких и определяющих подходов, в связи с чем и была сформулирована цель.

Цель исследования: выявить и определить эффективный методический подход раннего прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений в

отдаленном периоде у больных, перенесших острый коронарный синдром и процедуру стентирования.

Задачи исследования:

1. Изучить взаимосвязи уровня резистина и апелина крови с клиническими параметрами и проявлениями ОКС у больных, перенесших ЧКВ со стентированием. Оценить роль уровней адипокинов крови в развитии сердечно-сосудистых осложнений: аритмия, повторный ОКС, госпитализация по причине обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН), аритмия и повторный ОКС, комбинация всех осложнений.
2. Изучить роль СРБ и фибриногена крови в развитии таких сердечно-сосудистых осложнений, как аритмия, повторный ОКС, госпитализация по причине обострения ХСН, аритмия и повторный ОКС, комбинация всех осложнений.
3. Показать взаимосвязанное влияние повышенного уровня резистина, белков острой фазы и особенностей поражения бассейна коронарных артерий, как факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
4. Выявить характер влияния нарушений метаболизма углеводов на степень развития осложнений в отдаленном периоде у больных ОКС, перенесших ЧКВ со стентированием.
5. Провести комплексную оценку факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, включая роль адипокинов (резистина, апелина), острофазных белков (СРБ, фибриногена) и клинической характеристики у больных с метаболическими нарушениями: СД-типа 2, метаболический синдром, ожирение и атеросклероз коронарных артерий.

Научная новизна

Полученные результаты сопоставимы с исследованиями, опубликованными по данной проблеме ранее (Adeva-Andany M.M., 2019; AltesP., 2018; Ang L., 2017.). Новизна полученных результатов заключается в следующих положениях:

Впервые изучены уровни резистина и апелина в сочетании с белками острой фазы у больных с ОКС. Установлено, что гиперрезистинемия ассоциируется с повышенными уровнями СРБ и фибриногена, гипоапелинемия – с повышенным уровнем фибриногена. СД-типа 2 является патогенетической основой для повышения уровня резистина, белков острой фазы при снижении содержания апелина.

Доказано, что гиперрезистинемия и гипоапелинемия способны повышать риск развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде у больных ОКС, перенесших ЧКВ со стентированием.

Установлено также, что высокий уровень СРБ способствует повышению уровня риска развития не только повторного ОКС, но и аритмий, а также необходимости в госпитализации по причине обострения ХСН в отдаленном

периоде у больных с ОКС, перенесших ЧКВ со стентированием. Продемонстрировано негативное воздействие сочетанного влияния гиперрезистинемии, повышения СРБ и гиперфибриногенемии на проявление сердечно-сосудистых осложнений.

Гиперрезистинемия усиливает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в случае ее сочетания с поражением тех или иных зон коронарного русла, в частности, выраженным стенозом левой коронарной артерии (ЛКА), а также стенозом передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) или гемодинамически значимым стенозом огибающей ветви (ОВ). Установлено, что длительное течение СД-типа 2 у больных с ОКС в дальнейшем повышает необходимость госпитализаций вследствие обострения ХСН и др.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработана научная идея по использованию данных об уровне адипокинов и острофазных белков в плазме крови больных ОКС с целью диагностики и прогнозирования отдаленных сердечно-сосудистых осложнений. Данная научная идея обогащает научную гипотезу исследования о необходимости комплексного подхода в оценке риска развития отдаленных сердечно-сосудистых осложнений с учетом признаков системного воспаления и секреции адипокинов. Высокие значения резистина, СРБ, фибриногена и снижение концентрации апелина в крови больных ОКС могут служить ранними маркерами таких сердечно-сосудистых осложнений, как: аритмии, повторный ОКС, госпитализации по причине ХСН и комбинации этих осложнений. Полученные автором данные с учетом их научной значимости открывают перспективу использования их в других областях медицинской науки.

Уровень гиперрезистинемии >8,5 нг/мл является фактором риска развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как аритмия, самостоятельно или в сочетании с повторным ОКС, а также комбинация всех осложнений в отдаленном периоде. Гипоапелинемия <11,2 нг/мл также является фактором риска развития аритмии, повторного ОКС, а также комбинации всех осложнений в отдаленном периоде.

Установлены критические уровни для СРБ (>3 мг/л) и фибриногена (>5 г/л). Превышение порога для СРБ является фактором риска развития всех конечных точек: аритмии, повторного ОКС, госпитализации по причине обострения ХСН, аритмии и повторного ОКС и их комбинации, тогда как повышение уровня фибриногена – только некоторых, таких как госпитализация по причине обострения ХСН, аритмии и повторный ОКС, комбинации всех осложнений.

Выявлены наиболее значимые комбинированные факторы высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Установлено, что гиперрезистинемия в сочетании с повышением СРБ или с гиперфибриногенемией, соответственно, является фактором риска развития таких конечных точек, как аритмия, госпитализация по причине обострения

ХСН, аритмии и повторный ОКС, и всех осложнений. Причем комбинация установленных нами факторов риска усиливает свое влияние на риск развития повторного ОКС без или в сочетании с аритмией, а также всех осложнений. Сочетание гиперрезистинемии с выраженным стенозом ЛКА, а также со стенозом ПМЖВ или гемодинамически значимым стенозом ОВ способствует риску развития аритмии и всех осложнений. Гипергликемия натощак наравне с повышением уровня HbA1c при метаболическом синдроме и СД-типа 2 обладают способностью повышать риск развития повторного ОКС с или без аритмии, а также всех осложнений.

Использование оригинальных подходов к прогнозированию в виде уравнений и номограмм помогут выявить высокий уровень риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных в отдаленном периоде после перенесенного ОКС с ЧКВ и стентированием в реальной клинической практике.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования «Участие адипокинов и острофазных белков в развитии сердечно-сосудистых осложнений» была основана на общих познавательных оценочных подходах, включающих в себя следование двум ключевым этапам – теоретическому и эмпирическому. Первый этап научного исследования включал в себя поиск и анализ литературных данных по проблеме и оценку риска развития отдаленных сердечно-сосудистых осложнений. Изучение роли белков острой фазы и других показателей системного воспаления, включая адипокины, в развитии конечных точек у больных с ОКС, поддерживают научную гипотезу исследования о необходимости комплексного подхода в оценке риска развития отдаленных сердечно-сосудистых осложнений с учетом признаков системного воспаления и секреции адипокинов. Целью второго этапа являлось подтверждение нашей научной гипотезы. Для этого была использована методология оценки совокупности анамнестических, клинико-лабораторных и метаболических данных. Для их получения проводили исследование медицинской документации за период амбулаторного и стационарного наблюдения, объективный осмотр пациентов, биохимический анализ крови больных с определением уровней резистина, апелина, СРБ, фибриногена, показателей липидного, белкового и углеводного обменов, а также общий анализ крови, мочи на альбуминурию, данные эхокардиоскопии, биоимпедансометрии, коронароангиографии (КАГ). Выводы сделаны на основании статистической обработки полученных данных с применением параметрических и непараметрических методов биологической статистики, дисперсионного, корреляционного, регрессионного анализов, анализа выживаемости.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Исходно высокий уровень резистина, низкие значения апелина в крови, повышенные показатели СРБ, гиперфибриногенемия у

больных с ОКС, перенесших ЧКВ со стентированием, положительно коррелирует с СД-типа 2, ожирением, коронарным атеросклерозом, явлениями системного воспаления и гипергидратацией; при этом наличие СД-типа 2 является фактором активации проявлений системного воспаления.

Взаимосвязанная совокупность выявленных метаболических нарушений определяет критерии с большой долей вероятности, как факторов риска развития сосудистых осложнений у больных ОКС, перенесших ЧКВ со стентированием.

2. Установленые взаимосвязи между исходным уровнем адипокинов (резистина и апелина) и белков острой фазы (СРБ и фибриногена) с риском развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде у больных ОКС, перенесших ЧКВ со стентированием, позволят дифференцированно подходить к оценке степени рисковой нагрузки. Такая методология анализа факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений дает возможность проведения более ранней их диагностики и разработку способов профилактики.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование «Участие адипокинов и острофазных белков в развитии сердечно-сосудистых осложнений» соответствует формуле специальности 14.01.04 – Внутренние болезни и областям исследования: п. № 3 – «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» и п. № 5 – «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

Степень достоверности полученных результатов

Статистическая значимость и научная обоснованность полученных результатов и выводов диссертационного исследования обеспечена за счет обследования необходимого и достаточного количества больных (120 человек) с использованием современных методов диагностики и лечения. Были использованы адекватные параметрические и непараметрические методы биологической статистики, с применением компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Полученные результаты согласуются с современными представлениями по данной проблеме и данными других исследователей. Достоверность результатов работы подтверждена актом проверки первичного материала от 09.10.2017 г.

Апробация диссертации состоялась 22 июня 2019 года на совместном заседании кафедры внутренних болезней № 4 и научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний внутренних органов» ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, протокол № 25.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований 12 декабря 2013 г. (Протокол № 3.1).

Публикации и участие в научных конференциях

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работы, все – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании общества терапевтов и кардиологов Северной Осетии (г. Владикавказ, 2018), представлены на 1-ой и 2-ой Международной научно-практической конференции «Сердце Кавказа», (г. Владикавказ, 2018, 2019), IX научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа (г. Владикавказ, 2019).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (Акт внедрения в учебный процесс результатов диссертационной работы от 10.07.2019 г.). Нашли практическое применение в работе отделения кардиологии № 1 ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РСО – Алания г. Владикавказ (Акт внедрения в практику результатов диссертационной работы от 25.07.2019 г.).

Личный вклад автора

Личный вклад диссертанта определяется непосредственным участием на всех этапах научно-исследовательской работы от этапа теоретической проработки научной гипотезы до этапа практической реализации поставленных задач (общение, осмотр пациентов, сбор информации из анамнеза, объективное обследование, забор крови с целью определения сывороточных концентраций факторов резистина, апелина, СРБ, фибриногена, биоимпедансометрия, статистическая обработка данных), а также обсуждением полученных результатов диссертационного исследования в публикациях, докладах и их внедрением в реальную клиническую практику.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, содержит 43 таблицы, иллюстрирована 78 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературной справки. Список литературы включает в себя 165 работ, из них 22 отечественных и 143 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Общая характеристика больных и методы исследования

Исследование выполнено на базе кафедры внутренних болезней № 4 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, набор пациентов осуществлялся в

кардиологическом отделении №1 (неотложном) ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РСО – Алания.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в диссертационном исследовании, протокол исследования одобрен локальным независимым Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. Критерии включения: ОКС с последующим выполнением ЧКВ с восстановлением коронарного кровотока инфаркт-зависимой/клинико-зависимой артерии путем стентирования.

Критерии невключения: многососудистые поражения коронарного русла, когда не проводилось полной реваскуляризации миокарда, а также болезни печени с синдромом мальабсорбции, первичные заболевания почек и снижение фильтрационной функции, опухолевые заболевания, пациенты моложе 18 лет, а также больные, ранее проходившие процедуру стентирования или шунтирования.

Обследование всех больных выполнялось по единому протоколу и включало два этапа. На первом этапе выявляли факторы риска на основе клинических, лабораторных, инструментальных методов, биоимпедансоспектрометрии в период до реваскуляризации миокарда. Проводился учет уровней резистина, апелина, фибриногена и СРБ, а также всех случаев СД-типа 2, уровня глюкозы натощак и HbA1c. Оценивались данные локализации и степени поражения коронарного русла на основе КАГ.

Второй этап заключался в повторном опросе больных в позднем периоде после реваскуляризации миокарда (8,2±0,3 месяцев), а также регистрации конечных точек. В качестве конечных точек были выбраны такие сердечно-сосудистые осложнения, как аритмии (появление хронической наджелудочковой или желудочковой тахиаритмии, фибрилляции/трепетания предсердий, блокады атриовентрикулярного соединения 2-3 степени, би- и трифасцикулярной блокады ножек пучка Гиса, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, асистолии), повторный ОКС, случаи госпитализации по причине обострения ХСН, комбинированные точки: аритмия и повторный ОКС, комбинация всех осложнений (аритмии и/или повторный ОКС и/или госпитализация по причине ХСН).

В диссертационное исследование было включено 120 больных с ОКС. Возраст составил 57,7±8,9 лет и колебался от 33 до 77 лет. Среди обследованных больных был 101 мужчина и 19 женщин, что составило 84,2 и 15,8%, соответственно.

Диагноз нестабильной стенокардии (НС) был установлен 68 больным (56,7%), ОИМ установлен 52 больным (43,3%), при этом ОИМ с зубцом Q – 35,8%, ОИМ без зубца Q – 7,5%, ОИМ с подъемом сегмента ST – 31,7%, ОИМ без подъема сегмента ST – 11,7%.

СД-типа 2 встречался у 35 обследованных пациентов, ожирение – у 45 больных. Длительность СД составила в среднем 9,7±5,5 лет и колебалась от 2 до 23 лет.

При оценке полученных данных спустя 8,2 месяца развитие повторного ОКС было верифицировано у 14 больных. Аритмии развились у 5 больных, при этом у 2 пациентов обнаружена хроническая желудочковая экстрасистолия, ритмированная по типу би- и тригеминии, у 3 больных выявлена пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Повторные госпитализации по причине обострения ХСН произошли у 10 обследуемых. Фатальных случаев зарегистрировано не было. Комбинированная точка - аритмия и повторный ОКС, зарегистрирована у 17 больных, а комбинированнаѓ точка - все осложнения – у 28 больных.

При проведении КАГ чаще всего использовали омнипак (80,0%), реже – ультравист (20,0%). Стентирование при ЧКВ проводилось всем пациентам, при этом устанавливалось от 1 (73 пациента), 2 (33 пациента), 3 (12 пациентов), до 4 стентов (2 пациента). Показания и технические характеристики соответствовали российским рекомендациям (Бокерия Л.А., 2016).

В рамках общеклинического обследования больным проводилась регистрация систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД. Определяли также антропометрические показатели: вес, рост, учитывался ИМТ как отношение веса к квадрату роста.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови с учетом исследования уровней гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов (анализатор Sysmex XT 2000i, Japan; ALIFAX TEST-1, Italy), биохимический анализ крови (лабораторный анализатор Olympus AU640, Beckman Coulter Inc., US). Принимали во внимание анализы, выполненные до КАГ.

Определение сывороточных уровней резистина и апелина проводилось методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА) на основе системы для мультиплексного анализа Luminex MAGPIX (USA). Для количественного определения белка резистина в биообразцах использовали метод ИФА, использовался набор BioVendor Human Resistin ELISA, для количественного определения белка апелина в биообразцах методом ИФА использовался набор BCM Diagnostics (Жаворонок С.В., 2004).

Высокочувствительный СРБ определялся в крови иммунотурбидиметрическим методом. Фибриноген крови определялся клоттинговым методом по Клауссу с применением автоматического коагулометра (БерковскийА.Л., 2016). Также анализировался уровень глюкозы натощак на следующий день после стентирования калориметрическим методом, уровень гликированного гемоглобина методом жидкостной хроматографии.

Инструментальные методы, результаты которых были учтены в диссертационном исследовании, включали в себя регистрацию ЭКГ с помощью аппарата ЭК 12Т-01. Эхокардиографию проводили на аппарате EsaoteMyLab 70 (Italy), с оценкой функции левого желудочка (ЛЖ), с определением параметров, отражающих анатомию сердца и допплерометрию, а также оценивали зоны гипо- и акинезии, диастолическую

дисфункцию миокарда ЛЖ. С целью характеристики пораженной коронарной артерии (КА), локализации атеросклеротической бляшки в КА, а также количества пораженных КА и гемодинамически значимых и незначимых стенозов КА всем пациентам выполнялась КАГ. КАГ проводилась одним из способов: лучевым или бедренным. Гемодинамически значимым было принято считать стеноз КА более 70%, а для ЛКА – более 50%.

Для оценки гидратационного статуса и композитного состава тела пациентов использовали метод биоимпедансной спектрометрии с помощью анализатора водных секторов «Диамант АИСТ-мини», («Диамант», Санкт-Петербург). Анализ распределения водных объемов организма по секторам производился при первичном контакте с больным в условиях приемного отделения до КАГ (Павлович А.А., 2008).

Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ данных, полученных в диссертационном исследовании, проводился с помощью компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft C., USA) и STATISTICA 10.0 (StatSoft I., USA). С целью оценки нормальности распределения данных использовали анализ Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллифорта (1967г.). Описательную статистику проводили с определением следующих данных: при нормальном распределении - M±SD (M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение) и при ненормальном распределении - Me [Q1-Q3] (Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили). При нормальном распределении выборки в случае наличия двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального использовали критерии Манна-Уитни и $\chi 2$ или тест Левена с определением F. При проведении сравнения двух независимых групп использовали дисперсионный анализ ANOVA. Для ранговых признаков при анализе связей между ними использовали критерий Фишера с расчетом χ^2. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента Спирмена в случае ненормального распределения признаков или рангового распределения. В случае нормального распределения использовали линейный корреляционный анализ Пирсона, также применяли и множественный регрессионный анализ. Использовали логит-регрессионный анализ с расчетом относительных рисков (OR) и определением χ^2. Применяли также анализ выживаемости по Каплану-Майеру с определением коэффициента z. ROC-анализ с конструированием операционных характеристических кривых и расчетом коэффициента площади кривой (AUC) использовался нами для оценки диагностической (прогностической) информативности используемых методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязи адипокинов и клинических параметров при остром коронарном синдроме

Анализ данных уровня резистина в крови больных составил в среднем 6,0 [3,0-9,0] нг/мл и колебался от 1,0 до 28,0 нг/мл. В ходе анализа было установлено, что уровень резистина положительно коррелирует с повышением ИМТ, величиной окружности талии (ОТ), с долей активной клеточной массы (ΔАКМ), с гипергликемией и наличием СД-типа 2, с признаками системного воспаления и явлениями общей гипергидратации (ΔООВ), а также с выраженностью стеноза ПМЖВ в ее дистальной трети. Таким образом, повышение резистина наблюдалось при наличии СД-типа 2 и ожирения, а также ассоциировалось с явлениями системного воспаления и общей гипергидратации (Табл. 1). Представляется неслучайной также обнаруженная корреляционная связь гиперрезистинемии с возникновением зон гипокинезии в области верхушки сердца.

Таблица 1. Корреляционный анализ между уровнем резистина и клиническими параметрами ОКС

Показатель	r	Показатель	R
Возраст, лет	-0,09	АСТ, ед/д	0,06
Пол (муж-1,жен-0)	-0,08	АЛТ, ед/л	0,04
Курение	0,02	Натрий, ммоль/л	0,08
Стаж курения, лет	-0,004	Калий, ммоль/л	0,07
ОИМ в анамнезе	0,03	Осм-ть плазмы, мосм/л	0,13
Гемоглобин, г/л	-0,02	ОХС, ммоль/л	-0,13
Эритроциты, $*10^{12}$/л	-0,05	ТАГ, ммоль/л	-0,05
Лейкоциты, $*10^{9}$/л	-0,12	ОПП	0,07
Тромбоциты, $*10^{9}$/л	-0,11	Мочевина, ммоль/л	0,003
СОЭ, мм/час	0,04	Креатинин, мкмоль/л	0,006
ИМТ, кг/м^2	0,29*	Длит-ть СД, лет	0,03
ОТ	0,36*	ИМТ, ранги	0,29*
Глюкоза натощак, ммоль/л	0,19*	HbA1c, %	0,08
СД-типа2	0,25*	СРБ, мг/л	0,34*
Апелин, нг/мл	-0,03	Фибриноген, г/л	0,33*
Гематокрит, %	-0,09	ΔООВ, л	0,27*
Введено в/в до КАГ, мл	0,07	ΔООЖ, л	0,11
Введ. в/в во вр. КАГ, мл	-0,06	ΔОвунж, л	0,06
Введ. в/в после КАГ, мл	0,17	ΔОвенж, л	0,07
Введ. внутрь после КАГ, мл	-0,09	ΔЖМ, кг	0,12
Введено всего, мл	0,13	ΔБЖМ, кг	0,27*
Водный баланс, л	0,07	ΔАКМ, кг	0,20*

Примечание: * - статистическая значимость при $p<0,05$

Далее нами был проведен анализ уровня апелина в крови. Апелин в группе исследованных имел медиану 12,0[9,5;18,0] нг/мл и колебался от 8,0

до 33,0 нг/мл. Было показано, что уровень апелина нарастал по мере увеличения массы тела, однако не был связан с ОТ. Уровень апелина имел отрицательную корреляционную зависимость с такими показателями, как СД-типа 2, показателем нарастания степени декомпенсации СД (HbA1c), с признаками системного воспаления (возрастание уровня СРБ), явлениями гипергидратации, ОССН на фоне ОКС, гипокинезией миокарда задней стенки левого желудочка и поражениями дистальной части ПМЖВ (Рис. 1).

Поскольку и резистин и апелин продемонстрировали статистически значимые корреляционные связи с белками острой фазы у больных с ОКС, а данные молекулы относятся к категории адипокинов, оказывающих влияние на углеводный обмен, интересным представляется анализ взаимосвязей данных показателей в условиях учета наличия или отсутствия СД-типа 2, а также ожирения у больных с ОКС. СД-типа 2 не оказывал влияния на взаимосвязь резистина с СРБ и фибриногеном, а также ИМТ. В случае белков острой фазы, данная связь имела статистическую значимость как в группе больных с СД, так и в группе без него. Что же касается апелина, то статистически значимая связь его с СРБ появлялась только в случае наличия СД, в случае его отсутствия снижение апелина не приводило к активации явлений системного воспаления. Иными словами, наличие СД-типа 2 является условием для того, чтобы дефицит апелина мог сопровождаться активацией явлений системного воспаления.

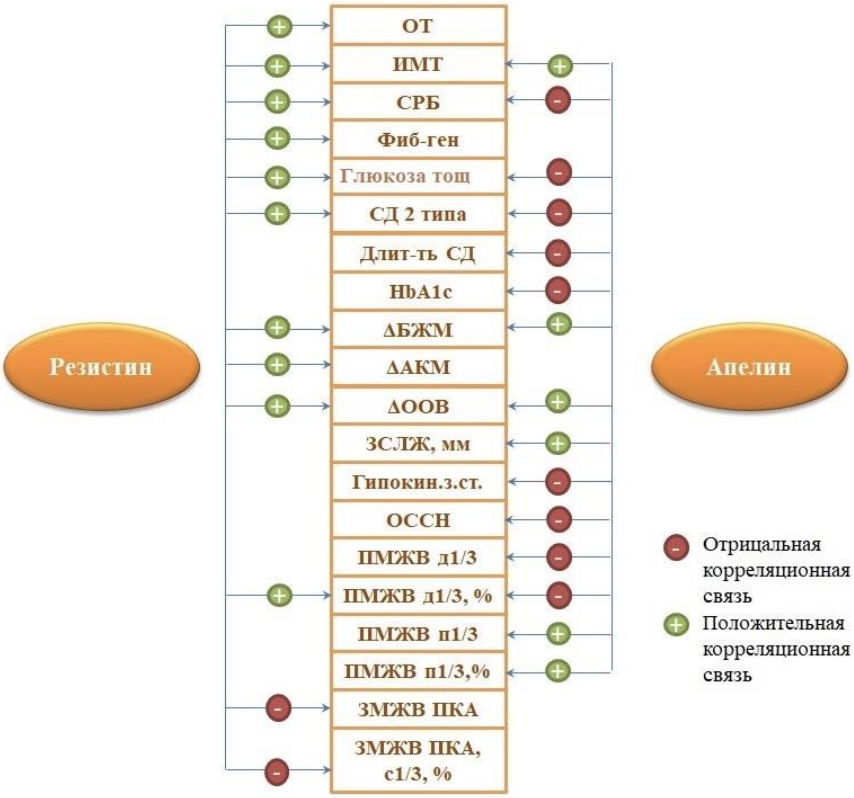


Рисунок 1 – Схема статистически значимых корреляционных связей резистина и апелина

Иным образом выглядит ситуация с ИМТ. Статистически значимая корреляционная связь ИМТ и апелина присутствует только у больных без

СД-типа 2. Дефицит апелина наблюдается у больных с ожирением, однако наличие СД-типа 2 нивелирует данную зависимость, приводя к снижению уровня апелина даже у больных с нормальным весом, тем самым повышая его воздействие в качестве фактора риска на течение и прогноз ОКС.

Взаимосвязи белков острой фазы и клинических параметров при остром коронарном синдроме

Уровень СРБ в плазме крови у исследованной группы больных составил 6,0[4,0-9,0] мг/л, а уровень фибриногена в крови составил 5,0[3,0-8,0] г/л.

Проведен корреляционный анализ с целью поиска взаимосвязей уровня СРБ с клиническими показателями у больных с ОКС. Было показано, что уровень СРБ нарастал по мере повышения уровня СОЭ (системное воспаление), АЛТ (активизация процессов цитолиза гепатоцитов), уровня триацилглицерола (ТАГ) и фибриногена. Помимо этого, СРБ был выше у больных с ОКС, которые страдали СД-типа 2, он также повышался по мере усугубления гипергликемии, но не менялся в зависимости от степени компенсации углеводного обмена (HbA1c) (Табл. 2).

Таблица 2. Корреляционный анализ между уровнем СРБ и клиническими параметрами

Показатель	r	Показатель	R
Возраст, лет	-0,03	АСТ, ед/д	0,17
Пол (муж-1,жен-0)	-0,05	АЛТ, ед/л	0,20*
Курение	0,04	Натрий, ммоль/л	0,12
Стаж курения, лет	-0,01	Калий, ммоль/л	-0,09
ОИМ в анамнезе	-0,04	Осм-ть плазмы, мосм/л	0,15
Гемоглобин, г/л	-0,15	ОХС, ммоль/л	-0,02
Эритроциты, $*10^{12}$/л	-0,09	ТАГ, ммоль/л	0,24*
Лейкоциты, $*10^{9}$/л	-0,001	ОПП	0,06
Тромбоциты, $*10^{9}$/л	-0,07	Мочевина, ммоль/л	0,09
СОЭ, мм/час	0,23*	Креатинин, мкмоль/л	0,01
ИМТ, кг/м^2	0,02	Длит-ть СД, лет	0,04
ОТ	0,16	ИМТ, ранги	-0,007
Глюкоза натощак, ммоль/л	0,25*	HbA1c, %	0,09
СД-типа2	0,31*	Апелин, нг/мл	-0,20*
Резистин, нг/мл	0,34*	Фибриноген, г/л	0,55*
Гематокрит, %	0,12	ΔООВ, л	-0,01
Введено в/в до КАГ, мл	0,09	ΔООЖ, л	0,03
Введ. в/в во вр. КАГ, мл	-0,07	ΔОвунж, л	0,18*
Введ. в/в после КАГ, мл	0,07	ΔОвенж, л	-0,10
Введено всего, мл	0,14	ΔБЖМ, кг	-0,01
Основной обмен	-0,20*	ΔАКМ, кг	0,06

Примечание: * - статистическая значимость при $p<0,05$

СРБ не зависел от ИМТ и ОТ, однако, его повышение ассоциировалось с признаками внутриклеточной гипергидратации, с повышением уровня

резистина и снижением уровня апелина (Табл. 2). Уровень СРБ снижался у больных с ХСН. Из всех показателей состояния коронарного русла статистически значимая связь небольшой силы СРБ была показана в отношении выраженности стеноза средней части ОВ.

Далее производился корреляционный анализ уровня фибриногена с параметрами, отражающими клинический статус больных с ОКС. Было показано, что уровень фибриногена положительно коррелирует с СД-типа 2, с повышением уровня глюкозы в крови натощак, с уровнем резистина и СРБ, а также с признаками стеноза ПМЖВ в средней части.

Влияние адипокинов и белков острой фазы на риск развития сердечно-сосудистых осложнений после острого коронарного синдрома

Исходно высокий уровень резистина в крови сопровождается в дальнейшем повышением риска развития аритмий. Помимо этого, возрастал риск развития комбинированных конечных точек (аритмии и повторного ОКС; комбинации всех осложнений). Изолированный прирост риска повторного ОКС и риска госпитализации по причине обострения ХСН был на грани статистической значимости.

Поскольку особенно интенсивно риск нарастал при уровне резистина более 8,5 нг/мл, в связи с этим было принято решение считать уровень резистина более 8,5 нг/мл фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после перенесенного ОКС со стентированием. Поскольку оценка данного фактора риска может использоваться в клинической практике, то для упрощения его применения была предложена номограмма оценки риска.

Проведен логит-регрессионный анализ влияния апелина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что по мере снижения уровня апелина происходит повышение риска развития повторного ОКС. На риск развития аритмии, а также госпитализации по причине обострения ХСН снижение уровня апелина статистически значимого влияния не оказывало. Однако на развитие комбинированной конечной точки - аритмии и повторного ОКС, понижение уровня апелина влияло статистически значимо. Поскольку при значениях апелина ниже 11,2 нг/мл риск нарастал наиболее существенно, было принято решение считать уровень апелина ниже 11,2 нг/мл фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде у больных с ОКС, перенесших стентирование. Так же, как и в случае с резистином, предложен упрощенный вариант оценки уровня рисковой нагрузки апелина в виде номограммы (Табл. 3).

Таблица 3. Номограмма риска сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня апелина

Риск события в %	**Уровень апелина, нг/мл**				
	2,5	5	10	15	20
Повторный ОКС	77	55	12	4	2

Аритмия и повторный ОКС	56	43	18	6	3
Комбинация всех осложнений	72	60	33	15	5

Далее анализировалось влияние белков острой фазы на риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Высокий уровень СРБ оказывал статистически значимое влияние на все конечные точки (аритмия, повторный ОКС, госпитализации из-за ХСН, аритмия и повторный ОКС, комбинация всех осложнений). Принято решение считать точкой отсечения 3 мг/л и значения СРБ более 3 мг/л – фактором риска отдаленных сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного ОКС. Для адаптации полученных данных в реальную клиническую практику нами была предложена номограмма оценки риска.

При повышении уровня фибриногена крови повышался риск конечной точки - аритмии и повторного ОКС. Также повышался риск госпитализации по причине обострения ХСН и комбинации всех осложнений. Определен уровень фибриногена более 5 г/л фактором риска развития перечисленных осложнений. Для адаптации в клиническую практику полученных результатов нами была разработана номограмма оценки уровня риска, которая позволяет оценивать риск развития осложнений в отдаленном периоде в зависимости от исходного уровня фибриногена у больных с ОКС, подвергшихся стентированию.

При изучении взаимосвязанного влияния адипокинов и белков острой фазы на риск сердечно-сосудистых осложнений анализировался неблагоприятный с точки зрения сердечно-сосудистого риска фенотипический профиль сочетания факторов резистин-СРБ, резистин-фибриноген. Высокие значения резистина и СРБ способствуют повышению риска развития аритмии, госпитализации по причине ХСН и комбинации всех осложнений (в двух последних преобладало влияние СРБ), комбинированной конечной точки - аритмии и повторный ОКС. В случае изучения риска развития сердечно-сосудистых осложнений в паре факторов резистин-фибриноген было показано несколько статистически значимых влияний. В частности, реализация негативных эффектов резистина на риск развития аритмии происходила у больных с низкими значениями фибриногена. При анализе влияния на другие конечные точки данные факторы риска также демонстрировали разное влияние. Риск госпитализации по причине обострения ХСН нарастал по мере повышения уровня фибриногена, но при условии снижения уровня резистина, т.е. как и в случае с риском аритмий механизмы формирования рисковой нагрузки в паре этих факторов были разными, что формировало разнонаправленность их влияния, при том, что в отдельности каждый из них негативно влиял на степень риска сердечно-сосудистых осложнений. В случае оценки риска развития повторного ОКС и риска развития комбинации всех осложнений, то здесь эти факторы демонстрировали содружественное влияние. (Рис. 2).

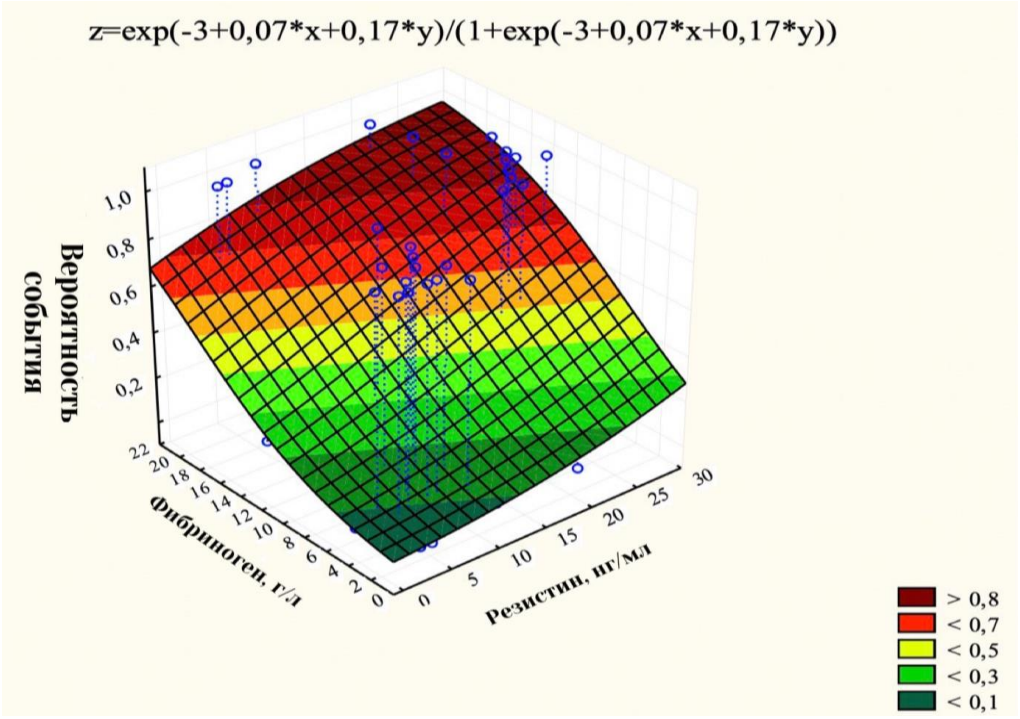


Рисунок 2 – График влияния резистина и фибриногена на риск развития всех осложнений

Далее произведена попытка объединения всех четырех факторов риска и оценка их взаимосвязанного влияния на степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений. С этой целью формировались ранги в рамках оценки факторов риска, где за один балл принимался каждый из факторов: резистин>8,5 нг/мл, апелин<11,2 нг/мл, СРБ>3 мг/л, фибриноген>5 г/л. Анализ показал статистически значимое влияние на три из пяти конечных точек, возрастал риск развития повторного ОКС, аритмии и повторного ОКС и комбинации всех осложнений по мере возрастания ранга факторов риска.

Идею взаимосвязанного влияния факторов на степень риска сердечно-сосудистых осложнений мы дополнили анализом, в рамках которого было изучено влияние резистина в сочетании с поражением ветвей коронарных артерий. Для проверки данной гипотезы нами был взят уровень резистина, а в качестве сосудистого параметра были выбраны три показателя. Один отражал наличие стеноза как такового – стеноз ПМЖВ, второй отражал степень стеноза – степень стеноза ЛКА (%), третий показатель также отражал степень стеноза, но в виде рангов – гемодинамически значимый стеноз ОВ.

Повышение уровня резистина в сочетании с повышением степени стеноза ЛКА, как и повышенный уровень резистина в сочетании с гемодинамически значимым стенозом ОВ сопровождались повышением риска развития аритмий, а также комбинации всех осложнений.

Поскольку в нашем исследовании изучалось влияние адипокинов на фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, тесно связанных с такими метаболическими нарушениями, как ожирение и СД-типа 2, нами был также

произведен анализ этих данных на сердечно-сосудистый риск. Проведенный логит-регрессионный анализ влияния уровня тощаковой глюкозы и HbA1c на проявления риска развития осложнений выявил высокие значения тощаковой гликемии и повышенные значения HbA1c, которые способствовали росту риска развития повторного ОКС, аритмии и повторного ОКС, и комбинации всех осложнений в отдаленном периоде. Составлены номограммы риска.

Далее анализировалось влияние наличия СД-типа 2 у больных на степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У больных с СД-типа 2, перенесших ОКС, возрастает фактор риска развития повторного ОКС, аритмии и повторного ОКС, комбинации всех осложнений. Длительное течение СД-типа 2 приводила к повышению уровня риска, проявляющееся в необходимости госпитализации по причине ХСН и предрасположенности к развитию всех осложнений.

С целью анализа прогностической значимости изученных нами факторов риска из числа адипокинов и белков острой фазы нами применен анализ выживаемости по Каплану-Майеру. В качестве временно́го критерия был взят возраст развития сердечно-сосудистых осложнений после ОКС, в качестве свершившегося события – конечная точка - все осложнения или повторный ОКС. Когда в качестве критерия свершившегося события был выбран повторный ОКС, то уровень резистина >8,5 нг/мл, апелина <11,2 нг/мл и фибриногена >5г/л, а также наличие СД-типа 2 являлись факторами риска снижения выживаемости после ОКС.

По результатам исследования нами была оценена информативность оригинальных прогностических подходов в виде оценки таких факторов риска, как повышенный уровень резистина, сниженный уровень апелина, повышенные уровни СРБ и фибриногена, а также наличие СД-типа 2 и некоторые его характеристики. С этой целью применялся ROC-анализ (Табл.4). Определено, что оригинальные прогностические инструменты имеют в большинстве своем высокую информативность и могут использоваться в качестве факторов при оценке прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ОКС и ЧКВ со стентированием. Так, резистин и СРБ оказались наиболее специфичными и чувствительными показателями для прогнозирования риска возникновения осложнений (аритмия, повторный ОКС, аритмия в сочетании с повторным ОКС, госпитализация по причине ХСН, комбинация всех осложнений) у больных с ОКС, после ЧКВ со стентированием.

Таблица 4. Результаты ROC-анализа оригинальных инструментов прогнозирования при ОКС

Все осложнения			
Признак	AUC	Чувствительность	Специфичность
Резистин	0,83	80	70
Резистин >8,5 нг/мл	0,80	75	70
Апелин	0,78	70	70
Фибриноген	0,71	55	70
СРБ	0,81	82	70
Глюкоза натощак	0,76	75	70
HbA1c	0,76	70	70
Длительность СД	0,71	53	70
Наличие СД-типа2	0,74	80	70
Резистин + СРБ	0,82	79	70
Резистин+ фибриноген	0,72	62	70

Показателем специфичности является значение 70%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было выделено четыре фактора риска: повышение уровня резистина более 8,5 нг/мл, снижение уровня апелина менее 11,2 нг/мл, повышение уровня СРБ более 3 мг/л, повышение уровня фибриногена более 5 г/л. В исследовании были показаны взаимосвязи этих факторов с другими показателями сердечно-сосудистого риска, такими как СД-типа 2, ожирение, острые и хронические формы сердечной недостаточности, гипертриглицеридемия и др. (Рис. 3).

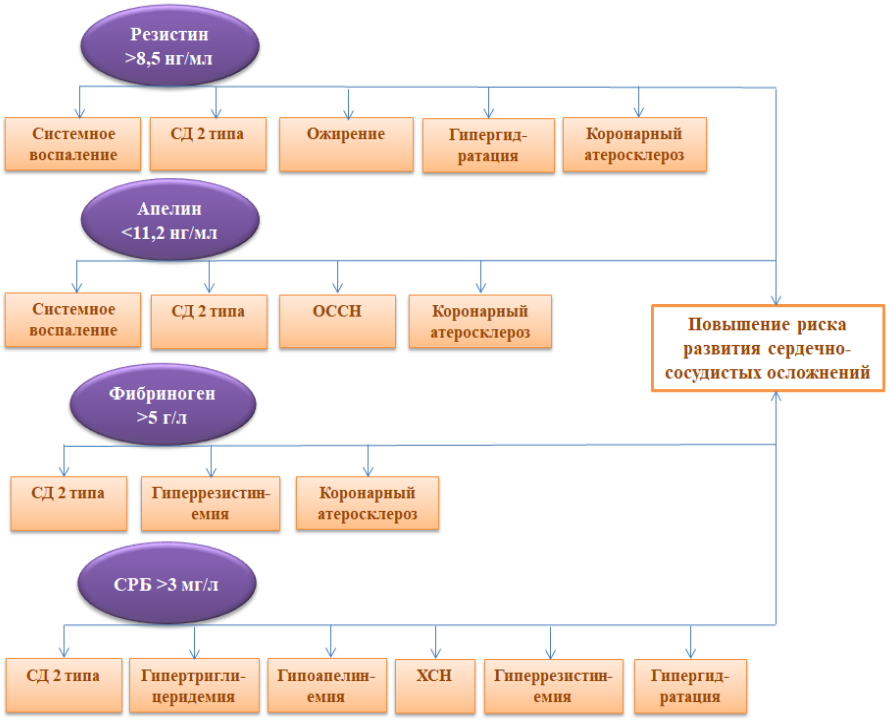


Рисунок 3 – Схема выявленных взаимосвязей оригинальных и традиционных факторов риска у больных с ОКС

Выявленные факторы и их взаимодействие позволило предположить, каким образом реализуется потенциал патологического воздействия этих факторов риска. В частности, поскольку все четыре фактора риска появляются чаще у больных с СД-типа 2 в исследованной плеяде больных, то следует предположить, что СД-типа 2 является не только индуктором этих факторов, но и проводником их патологического воздействия. Ассоциации гиперрезистинемии и гипоапелинемии с повышением уровней СРБ, а также гиперрезистинемии и гиперфибриногенемии, вероятно, объясняется функциями ряда адипокинов оказывать влияние на углеводный обмен и провоспалительное действие.

Таким образом, для оценки рисковой нагрузки предлагается при госпитализации пациента с ОКС проведение комплексной оценки факторов риска, включающая такие факторы, как гиперрезистинемия, гипоапелинемия, повышение уровня СРБ и гиперфибриногенемия (Рис. 4). Следует подчеркнуть, что в совокупности данные, характеризующие состояние адипокинов (резистина, апелина) и показатели системного воспаления (СРБ, фибриногена), а также особенности метаболических данных у больных с СД-типа 2, метаболическим синдромом с ожирением могут служить эффективными маркерами для оценки факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.



Рисунок 4 – Оригинальный алгоритм оценки сердечно-сосудистых осложнений у больных с ОКС

ВЫВОДЫ

1. Гиперрезистинемия ассоциируется с СД-типа 2, ожирением, коронарным атеросклерозом и явлениями системного воспаления и гипергидратацией; гипоапелинемия характерна для больных СД-типа 2, коронарным атеросклерозом, системным воспалением, а также ОССН у больных с ОКС, перенесших ЧКВ со стентированием, что доказывает взаимосвязь адипокинов и клинических проявлений ОКС.

2. Повышение уровня СРБ и фибриногена характерно для СД-типа 2, явлениям гипертриглицеридемии, гипергидратации и ХСН, а также гиперрезистинемии и гипоапелинемии; гиперфибриногенемия связана с коронарным атеросклерозом и гиперрезистинемией у той же категории больных.
3. Гиперрезистинемия и гипоапелинемия повышают риск развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как аритмия самостоятельно или в сочетании с повторным ОКС и всех осложнений в отдаленном периоде у больных с ОКС, перенесших ЧКВ со стентированием. Определение критических точек для данных маркеров позволит с высокой степенью вероятности определить рисковые нагрузки развития осложнений.
4. Сочетание гиперрезистинемии с СРБ повышает степень риска развития конечных точек: аритмия, госпитализация по причине обострения ХСН, аритмия и повторный ОКС, и комбинация всех осложнений. Наличие гиперрезистинемии на фоне выраженного стеноза ЛКА, а также стеноза ПМЖВ или гемодинамически значимом стенозе ОВ способствует повышению риска развития аритмии и комбинации всех осложнений. Контроль уровня этих факторов, способствующий снижению осложнений в отдаленном периоде у больных с ОКС, после ЧКВ и стентирования, является способом профилактики.
5. Гипергликемия натощак, наравне с повышением уровня HbA1y больных с наличием СД-типа 2, способствует повышению риска развития повторного ОКС с или без аритмии, а также комбинации всех осложнений. По мере повышения длительности СД и его декомпенсации растет и степень риска в отдаленном периоде у больных с ОКС, перенесших ЧКВ со стентированием, ухудшается прогноз отдаленных осложнений.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется использовать для выявления степени риска сердечно-сосудистых осложнений определение содержания резистина и апелина в крови больных с ОКС, перенесших ЧКВ со стентированием.
2. Для оценки риска отдаленных результатов при сердечно-сосудистых осложнениях адекватно исследование в крови активности СРБ и содержания фибриногена, так как они свидетельствуют о наличии системного воспалительного процесса. Рекомендуется применять оригинальные номограммы для оценки риска, а также, как показатели прогноза и профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ОКС и ЧКВ со стентированием в отдаленном периоде.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Состояние центральной гемодинамики при инфаркте миокарда с недостаточностью кровообращения на фоне применения цитопротектора [Электронный ресурс]/А.З. Авсарагова, З.Т. Астахова, В.М. Женило//Современные проблемы науки и образования.-2015.-Режим доступа: http://econf.rae.ru/article/8988; 2/0,7 с. ИФ-0,324.**
2. **Влияние ремаксола на гомоцистеиновый обмен у больных с острым инфарктом миокарда [Электронный ресурс]/В.М. Женило, З.Т. Астахова, А.З.Авсарагова, М.В. Женило, А.Ю. Разин//Медицинский вестник Юга России.-2015.-№2.-Режим доступа: www.medicalherald.ru.; 3/0,6 с. ИФ-0,324.**
3. **Женило В.М., Авсарагова А.З., Астахова З.Т., Повышение эффективности терапии больных инфарктом миокарда, осложненным недостаточностью кровообращения. Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2016. -Т.79, № 3.-С.13-17; 5/1,7 с. ИФ-0,561.**
4. **Возможности медикаментозной коррекции перекисного окисления липидов у больных острым инфарктом миокарда [Электронный ресурс]/А.З. Авсарагова, З.Т. Астахова, И.Г. Джиоев, О.В. Ремизов //Современные проблемы науки и образования.-2018.-№ 5.-Режим доступа:http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28036; 9/2,25 с. ИФ-0,324.**
5. **Авсарагова А.З., Астахова З.Т., Ремизов О.В., Влияние адипокина резистина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым коронарным синдромом, Вестник новых медицинских технологий. - 2019.-Т.26, №. 4-С.49-52; 4/1,3 с. ИФ-0,721.**
6. **Синергическое влияние адипокинов и белков острой фазы на риск сердечно-сосудистых осложнений на примере диады резистин-фибриноген [Электронный ресурс]/А.З.Авсарагова, З.Т.Астахова, О.В. Ремизов, А.А. Беленчеков//Современные проблемы науки и образования.-2019.-№6.-Режимдоступа: http://www.scienceeducation.ru/article/view?id=29289; 9/2,25 ИФ-0,324.**
7. **Влияние уровня апелина крови на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с острым коронарным синдромом в отдаленном периоде [Электронный ресурс]/А.З. Авсарагова, З.Т. Астахова, О.В. Ремизов, А.А. Беленчеков//Современные проблемы науки и образования. – 2020. - № 2. – Режим доступа: http http://www.science-education.ru/article/view?id=29640; 10/2,5 с. ИФ-0,324.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

HbA1c **гликированный гемоглобин**

ΔОвнеж **отклонение объема внеклеточн. жидкости от должного**

ΔОвнуж	**отклонение объема внутриклет. жидкости от должного**
ΔООВ	**отклонение общего объема воды от должного**
ΔООЖ	**отклонение общего объема жидкости от должного**
АКМ	**активная клеточная маса**
АЛТ	**Аланинаминотрансфераза**
ДАД	**диастолическое артериальное давление**
ИБС	**ишемическая болезнь сердца**
ИМТ	**индекс массы тела**
ИФА	**иммунофлюоресцентный анализ**
КА	**коронарная артерия**
КАГ	**Коронароангиография**
ЛЖ	**левый желудочек**
ЛКА	**левая коронарная артерия**
ОВ	**огибающая ветвь**
ОИМ	**острый инфаркт миокарда**
ОКС	**острый коронарный синдром**
ОССН	**острая сердечно-сосудистая недостаточность**
ОТ	**окружность талии**
ПМЖВ	**передняя межжелудочковая ветвь**
РААС	**ренин ангиотензин альдостероновая система**
САД	**систолическое артериальное давление**
СД	**сахарный диабет**
СРБ	**С-реактивный белок**
ССЗ	**сердечно-сосудистые заболевания**
ТАГ	**Триацилглицерол**
ХСН	**хроническая сердечная недостаточность**
ЧКВ	**чрескожное коронарное вмешательство**