

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА

На правах рукописи

НАУМОВ ЯРОСЛАВ АНАТОЛЬЕВИЧ

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
И ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ
В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

3.1.20 кардиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
ШЕВЧЕНКО ОЛЕГ ПЕТРОВИЧ

Научный консультант:

доктор медицинских наук
СОЗЫКИН АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ

Москва 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: КЛИНИКО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Клинико-инструментальная характеристика больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца	13
1.2 Факторы, влияющие на прогноз больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца	19
1.3 Характеристика атеросклеротических и неоатеросклеротических процессов, происходящих в коронарных артериях больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца	23
1.4 Изменения параметров гемокоагуляции у пациентов, страдающих кардиоренальным синдромом при ишемической болезни сердца.....	41
1.5 Заключение	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1 Характеристика пациентов, включённых в исследование	47
2.2 Критерии включения в исследование и исключения из исследования.....	47
2.3 Методы клинического обследования пациентов	48
2.4 Лабораторные методы исследования.....	49
2.5 Инструментальные методы исследования	50
2.6 Получение и анализ ОКТ-изображений	51
2.7 Статистическая обработка результатов исследования.....	58

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	60
3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.....	60
3.2 Оценка морфологических характеристик атеросклеротических бляшек, определяемых с помощью оптической когерентной томографии, у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца с различной скоростью клубочковой фильтрации.....	71
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ ПО ДАННЫМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ И ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	77
4.1 Оценка влияния клинико-инструментальных параметров на выраженность атеросклеротических изменений в коронарных артериях, проявляющихся в увеличении объёма липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии	78
4.2 Оценка выживаемости без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца	81
4.3 Оценка влияния различных клинико-инструментальных параметров на выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом при ишемической болезни сердца.....	84
ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	96

5.1 Изменения параметров гемокоагуляции у больных кардиоренальным синдромом в зависимости от степени выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации	96
ОБСУЖДЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности в мире и в Российской Федерации. Около половины из них приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС). Ожидать снижения показателя смертности в ближайшее время не следует, напротив, прогнозируется увеличение смертности до 25 млн в год [1].

В структуре смертности пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), наблюдается сходная ситуация. Более половины пациентов погибает от причин, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы. Наличие указанной коморбидности привело к формированию концепции кардиоренального синдрома (КРС), поскольку одновременное наличие нарушения функции почек и сердечно-сосудистой системы приводит к увеличению риска нежелательных событий в сравнении с общей популяцией [2; 3].

Высокий риск наступления нежелательных событий определяет необходимость применения наиболее современных методов диагностики поражения сердечно-сосудистой системы при кардиоренальном синдроме с целью раннего выявления атеросклероза коронарных артерий. Коронарная ангиография (КАГ) по-прежнему считается «золотым стандартом» диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий, однако возможности этого метода ограничены. КАГ позволяет оценивать стеноз сосуда лишь планиметрически. Кроме того, при КАГ затруднительно определить выраженность кальциноза, наличие которого осложняет выполнение вмешательства. К тому же, коронарография не позволяет оценить морфологические характеристики атеросклеротической бляшки, которые определяют выраженность воспалительной реакции в атеросклеротической бляшке и, как следствие, вероятность её разрыва и наступления нежелательных событий [4; 5].

До недавнего времени оценить морфологические характеристики атеросклеротической бляшки было возможно только с помощью патологоанатомического исследования, однако в настоящее время в клинической практике доступны методы внутрисосудистой визуализации, позволяющие определять указанные характеристики *in vivo*. Среди указанных методов наибольшей диагностической ценностью обладает оптическая когерентная томография (ОКТ) [6].

Существует потребность в оценке выраженности воспалительных процессов, протекающих у коморбидного больного, с помощью доступных и информативных лабораторных методов исследования.

Вопросы диагностики выраженности воспалительных реакций при атеросклеротическом поражении коронарных артерий и прогноза больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца, приобрели высокую актуальность и в последнее время стали предметом большого количества исследований, однако не могут считаться полностью решёнными.

Цель исследования

Определить структурные характеристики атеросклеротического поражения коронарных артерий, выявляемые с помощью оптической когерентной томографии, параметры гемокоагуляции и связь этих показателей с прогнозом у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Задачи исследования

1. У больных ишемической болезнью сердца с кардиоренальным синдромом и без такового выполнить сравнительный анализ морфологических

характеристик атеросклеротических бляшек, определяемых с помощью оптической когерентной томографии.

2. Определить связь среднего объёма липидного ядра, определяемого при помощи оптической когерентной томографии, с клинико-инструментальными характеристиками больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

3. Выявить предикторы величины среднего объёма липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

4. Определить факторы, выявляемые с помощью оптической когерентной томографии и влияющие на выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

5. Провести сравнительный анализ параметров гемокоагуляции у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца при различном уровне скорости клубочковой фильтрации.

6. Выявить взаимосвязь параметров гемокоагуляции со скоростью клубочковой фильтрации и уровнем креатинина у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Научная новизна

Впервые определены характеристики атеросклеротических изменений в коронарных артериях у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца, выявляемые с помощью оптической когерентной томографии: изменения толщины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, длины липидного ядра, среднего объёма липидного ядра, ОКТ-индекса липидов, наличия кальцинатов, толщины покрышки над кальцинатами, среднего объёма кальцинатов, длины кальцинатов, ОКТ-индекса кальцинатов, наличия

инфильтрации макрофагами, неоангиогенеза, кристаллов холестерина, тромбов и выраженности стеноза просвета сосуда как по площади, так и по диаметру.

Новыми являются данные о значимости изменений уровня фибриногена и количества тромбоцитов в крови в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации.

Получены новые данные о влиянии на выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца ряда параметров, определяемых с помощью оптической когерентной томографии: длины липидного ядра, ОКТ-индекса липидов, выраженности стеноза просвета сосуда по площади, выраженности стеноза просвета сосуда по диаметру, толщины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки (ФПАБ), площади поперечного сечения сосуда и среднего диаметра сосуда.

Установлены корреляции между параметрами атеросклеротических бляшек, определяемыми с помощью оптической когерентной томографии, и скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по методу CKD-EPI.

Новыми являются данные о выявлении предикторов средней величины объёма липидного ядра у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца. Большой объём липидного ядра повышает уязвимость атеросклеротической бляшки, а также, соответственно, вероятность возникновения острого коронарного синдрома. Данные предикторы включают в себя длину липидного ядра (прямая связь) и приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов (обратная связь) и могут быть определены с помощью оптической когерентной томографии.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическое и практическое значение имеют полученные в настоящем исследовании данные о влиянии величины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, площади поперечного сечения сосуда и среднего

диаметра сосуда на выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца, что может иметь диагностическую ценность и служить обоснованием назначения оптической когерентной томографии с целью улучшения прогноза больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Практическое значение имеют данные о предикторах средней величины объёма липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии.

Теоретическое и практическое значение имеют данные об изменениях уровня количества тромбоцитов и фибриногена у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца оптическая когерентная томография позволяет выявить факторы, недоступные для выявления с помощью коронароангиографического исследования и влияющие на выживаемость без нежелательных событий. К указанным факторам относятся толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и площадь поперечного сечения сосуда.

2. У больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца могут быть выявлены предикторы средней величины объёма липидного ядра, который влияет на уязвимость атеросклеротической бляшки и, как следствие, вероятность развития острого коронарного синдрома. К указанным предикторам, определяемым с помощью оптической когерентной томографии, относятся длина липидного ядра (прямая связь) и приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов (обратная связь).

3. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с кардиоренальным синдромом и без такового установлены различающиеся параметры, определяемые с помощью оптической когерентной томографии.

4. У больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца имеют место нарушения гемостаза, выражающиеся в снижении числа тромбоцитов и повышении уровня фибриногена в крови. Оба параметра коррелируют со скоростью клубочковой фильтрации (прямая и обратная связь соответственно).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов определяется объёмом клинических наблюдений (173 больных КРС), использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов и проведением анализа результатов с применением современных методов медицинской статистики.

Апробация работы проведена 26.02.2021 г. на заседании объединённой научной конференции кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) и Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской Академии наук» (ФГБУЗ ЦКБ РАН).

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на объединённых научно-клинических конференциях кафедры кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и ФГБУЗ ЦКБ РАН в 2018 г. и 2019 г., V съезде терапевтов Приволжского федерального округа,

X Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием, Российском национальном конгрессе кардиологов 2020 года, VIII международном образовательном форуме «Российские дни сердца» и IX Евразийском конгрессе кардиологов.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУЗ ЦКБ РАН, в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» и в учебном процессе на кафедре кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор участвовал в разработке общей концепции, дизайна и постановке задач исследования; принимал непосредственное участие в наблюдении, обследовании и консультации пациентов после выписки из стационара. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведены статистические расчеты, анализ и интерпретация полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, среди них 2 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации материалов диссертационных работ.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, трёх глав результатов собственных исследований, обсуждения, 7 выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 27 отечественных и 152 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 35 рисунками.

ГЛАВА 1. КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Клинико-инструментальная характеристика больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца

Кардиоренальный синдром – это одновременное нарушение функции сердца и почек, при котором острое или хроническое повреждение одного из указанных органов может вызвать острое или хроническое повреждение другого органа [3].

В настоящее время распространенность ХБП сопоставима с распространенностью ИБС [7]. Кроме того, нарушение функции как сердца, так и почек независимо связано с плохим прогнозом [8]. Показано, что возникновение хронической почечной недостаточности у пациента увеличивает риск наступления нежелательных сердечно-сосудистых событий в три раза [9]. В метаанализе Go et al. продемонстрирована обратная связь между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и риском смерти от сердечно-сосудистых причин, наступлением нежелательных сердечно-сосудистых событий, а также количеством госпитализаций [10].

Изучение проблемы кардиоренальных взаимоотношений началось с XVIII в., однако единой классификации КРС не существовало до 2008 г., когда Ronco et al. выделили пять типов КРС в зависимости от остроты процесса и первично пораженного органа (таблица 1) [3].

Эта классификация удобна для клинического применения, однако не лишена некоторых недостатков. Во-первых, в реальной клинической практике могут возникать затруднения при определении временных рамок начала КРС и, соответственно, не всегда возможно чётко дифференцировать острый и хронический процессы [11]. Во-вторых, диагностика и стратегия лечения пациентов

Таблица 1 – Классификация типов кардиоренального синдрома в зависимости от остроты процесса и первично пораженного органа (по [3])

Тип	Название	Краткая характеристика
1	Острый кардиоренальный синдром	Острая дисфункция сердца приводит к острому нарушению функции почек
2	Хронический кардиоренальный синдром	Хроническое сердечно-сосудистое заболевание приводит к нарушению функции почек
3	Острый ренокардиальный синдром	Острое нарушение функции почек приводит к острой дисфункции сердца
4	Хронический ренокардиальный синдром	Хроническое нарушение функции почек приводит к ухудшению функции сердца
5	Вторичный кардиоренальный синдром	Тяжелая системная патология приводит к одновременному нарушению функции как сердца, так и почек

с КРС зависят от различных патофизиологических особенностей течения КРС, которые необходимо учитывать. В связи с указанным выше, Natamizadeh et al. выделяют иные типы кардиоренального синдрома (таблица 2) [12].

Кроме того, следует учитывать, что в реальной клинической практике не всегда представляется возможным достоверно установить первично пораженный орган. В связи с этим отечественные учёные А.М. Шутов и В.А. Серов предложили собственную классификацию кардиоренальных взаимоотношений. Главной особенностью данной классификации следует признать тот факт, что авторы выделили два типа в хроническом кардиоренальном и ренокардиальном синдромах

Таблица 2 – Классификация кардиоренального синдрома в зависимости от ведущего патофизиологического процесса (по [12])

Тип	Ведущий патофизиологический процесс
1	Острые или хронические нарушения гемодинамики
2	Острая или хроническая уремия
3	Острые или хронические поражения сосудов (повреждения сосудов сердца или почек, включая атеросклероз, тромбоэмболию, дисфункцию эндотелия)
4	Острые или хронические нейрогуморальные нарушения (изменения электролитного баланса, кислотно-щелочного равновесия, а также изменения функционального состояния автономной нервной системы)
5	Острая или хроническая анемия либо нарушения метаболизма железа
6	Нарушения фосфорно-кальциевого обмена и/или метаболизма витамина D (в основном, протекают хронически)
7	Проявления недостаточности питательных веществ и/или воспаления и/или кахексии (в основном, протекают хронически)

в зависимости от того, известен ли первично поражённый орган достоверно. При 1 типе первично поражённый орган известен, при 2 типе – неизвестен. Кроме того, авторы отмечают, что в условиях тяжёлой системной патологии могут наблюдаться одновременные нарушения функции сердца и почек, однако считать их целостным синдромом не следует [13].

Т.к. проблема КРС многогранна, все вышеуказанные классификации не противоречат, а дополняют друг друга. В связи с тем, что в настоящее исследование не включались пациенты с клиническими признаками КРС 1, 3 и 5 типов по классификации Ronco et al. (т.е., с острым кардиоренальным синдромом, острым ренокардиальным синдромом и вторичным кардиоренальным синдромом), в настоящей главе будут освещены только хронический кардиоренальный и хронический ренокардиальный синдромы.

КРС 2 типа (хронический кардиоренальный синдром) встречается у 26-63% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различного функционального класса (1-4 функциональный класс по NYHA) [14; 15]. Согласно данным исследования А.М. Шутова и В.А. Серова, в которое включались пациенты, страдающие ХСН как со сниженной, так и с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (выявление различий между группами пациентов со сниженной и с сохранной ФВ ЛЖ не проводилось), у 37% больных имело место снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² [13]. По результатам исследования Forman et al., в которое включались пациенты независимо от наличия ХСН и её типа (с нарушенной и с сохранной ФВ ЛЖ), повышенный уровень креатинина в плазме крови при поступлении в стационар и ухудшение функции почек в период госпитализации находились в прямой связи с длительностью госпитализации и смертностью [16]. Высокий уровень распространённости снижения функции почек у пациентов с сердечно-сосудистой патологией свидетельствует о необходимости более тщательной диагностики состояния сердечно-сосудистой системы и почек у больных КРС.

Основой патогенеза КРС 2 типа является хроническое снижение перфузии почек, приводящее к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вследствие чего возникает комплекс патофизиологических реакций, к которым относятся: прогрессирующее снижение уровня СКФ, повышение уровня вазопрессина и аденозина в крови, задержка жидкости и натрия, а также системная вазоконстрикция. Комплексное действие указанных факторов приводит к повышению артериального давления (АД). Кроме того, повышение активности РААС приводит к нарастанию окислительного стресса и ремоделированию миокарда [2; 17]. Кроме того, все вышеуказанные факторы в совокупности увеличивают потребность миокарда в кислороде, а также способствуют ускорению развития атеросклеротических процессов в коронарных артериях, ухудшая клиническое течение ИБС.

Для диагностики КРС могут применяться следующие биомаркеры: N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (N-acetyl-β-D-glucosaminidase, NAG), липокалин,

ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) и молекула повреждения почек-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1). Последняя представляет собой трансмембранный гликопротеин, который в норме не определяется в моче [18; 19]. Показано, что при КРС 2 типа уровень KIM-1 связан с увеличением риска смерти от всех причин и количеством госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) [20].

Установлена корреляция между уровнем NGAL и риском развития нежелательных сердечно-сосудистых событий [21]. NGAL играет важную роль в ограничении окислительного повреждения при хроническом нарушении функции почек и является наиболее ранним маркером ишемического повреждения канальцевого аппарата [22; 23]. Кроме того, показана связь уровня NGAL с увеличением смертности при КРС 2 типа [20].

Изучено прогностическое значение NAG у пациентов с ХСН. Выявлена связь между повышением NAG и сердечно-сосудистыми конечными точками; связи между повышением NAG и почечными конечными точками не было выявлено [19].

Несмотря на наличие вышеуказанных новых биомаркеров, с помощью которых можно диагностировать нарушение функции почек, в реальной клинической практике актуальным, востребованным и признанным с точки зрения клинических рекомендаций остаётся определение нарушения функции почек по уровню сывороточного креатинина и расчёту СКФ, а также уровню микроальбуминурии. Наилучшей формулой для расчёта уровня СКФ является формула СКD-EPI, поскольку она дает результаты, сопоставимые с данными, полученными при оценке функции почек с помощью ^{99m}Tc -ДТПА¹ [7]. СКФ и микроальбуминурия — значимые прогностические факторы для почечных конечных точек у пациентов, страдающих ХБП [24].

КРС 4 типа (хронический ренокардиальный синдром). В исследовании, проведенном Go et al., было показано увеличение сердечно-сосудистого риска у

¹ Соединение технеция с массовым числом 99 и диэтилентриаминпентаацетата.

больных ХБП IIIb-IV стадий и у тех пациентов, которым проводилась заместительная почечная терапия (ЗПТ) [10]. В работе Bansal et al. были проанализированы результаты эхокардиограмм 190 пациентов, включенных в исследование CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) и страдавших ХБП III-V стадии или терминальной почечной недостаточностью. В течение двух лет среди находившихся под наблюдением пациентов, у которых ХБП V стадии трансформировалась в терминальную почечную недостаточность, ФВ ЛЖ снизилась с 53% до 50%; количество больных с ФВ ЛЖ менее 50% увеличилось почти вдвое (с 29% до 48%) [25; 26]. Показано, что риск смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов со сниженной функцией почек возрастает в зависимости от степени снижения уровня СКФ: отношение шансов риска наступления смерти от сердечно-сосудистых причин составляет 1,9; 2,6 и 4,4 при уровнях СКФ 80, 60 и 40 мл/мин соответственно [8]. В исследовании VAL-HeFT (Valsaran in Heart Failure Trial) в группе пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и протеинурией был выше уровень смертности [27]. Увеличение риска наступления нежелательных событий, в т.ч. связанных с сердечно-сосудистыми причинами, обуславливает высокую актуальность проблемы КРС и необходимость более тщательной диагностики патологии сердечно-сосудистой системы у таких пациентов.

ХБП является фактором патогенеза сердечной недостаточности в связи с наличием у пациентов перегрузки объемом и давлением, которая приводит к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Последняя часто встречается у пациентов с ХБП, особенно на момент начала диализа, и повышает потребность миокарда в кислороде, ухудшая клиническое течение ИБС [26].

Важным фактором патогенеза при развитии КРС является наличие дислипидемии, которая усугубляется при нарушении функции почек и является фактором риска поражения как почек, так и сердечно-сосудистой системы. Показано, что у пациентов с ХБП, которые не получали диализ, лечение статинами снижало смертность от всех причин на 34%, смертность от сердечно-сосудистых причин на 31%, частоту сердечно-сосудистых осложнений на 45% и частоту

инсульта на 34%. У пациентов, получавших диализ, лечение статинами не оказывало влияния на смертность от всех причин и частоту возникновения инсульта, но уменьшало смертность от сердечно-сосудистых причин на 21% и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений на 19%. Следует отметить, что при лечении больных КРС предпочтительнее использовать статины с минимальной почечной элиминацией [28; 29].

В исследованиях отмечается, что уровень тропонина Т связан с увеличением риска смерти как от сердечно-сосудистых, так и от всех причин [30]. Кроме того, Palazzuoli et al. показали, что по уровню тропонина Т можно диагностировать наличие КРС. Согласно данным авторов, при уровне тропонина Т $>0,27$ нг/мл точность диагностики высока и составляет 71%, чувствительность 60%, специфичность 83% [31].

Продemonстрировано, что повышение уровня NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида) позволяет идентифицировать подгруппу бессимптомных больных, страдающих терминальной почечной недостаточностью, с более высоким риском смерти от сердечно-сосудистых причин. У пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, NT-proBNP является маркером дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и предиктором смерти как от сердечно-сосудистых, так и от всех причин [32].

Повышение вышеуказанных биомаркеров может указывать на наличие персистирующего субклинического повреждения миокарда при КРС и, как следствие, на необходимость более тщательного обследования больных КРС в сочетании с ИБС.

1.2 Факторы, влияющие на прогноз больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца

На сегодняшний день существуют убедительные доказательства негативного влияния наличия хронической болезни почек на течение ишемической

болезни сердца. Именно по этой причине пациенты с $30 \leq \text{СКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м² относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а пациенты с $\text{СКФ} < 30$ мл/мин/1,73 м² – к группе очень высокого риска [33].

Распространённость сердечно-сосудистой патологии у больных ХБП на 64% выше в сравнении с общей популяцией. Следует отметить, что при нарастании выраженности снижения функции почек увеличивается и распространённость сердечно-сосудистых заболеваний, достигая максимума при терминальной почечной недостаточности. Показано, что при наличии последней, ишемическая болезнь сердца выявляется у 40% пациентов. Установлено, что у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, риск смерти от сердечно-сосудистых причин до 20 раз выше, чем в популяции соответствующего пола и возраста. Кроме того, по мере снижения СКФ увеличивается распространённость инфаркта миокарда. Отмечается и обратная связь: при наличии сердечно-сосудистой патологии вероятность развития нарушений функции почек повышается. В частности, признаки ХБП 3-5 стадий выявляются примерно у 35% пациентов, перенёсших инфаркт миокарда [34 – 38].

Наличие ХБП негативно влияет на течение ИБС. Согласно исследованию Chonchol et al., у больных ХБП чаще выявлялся стеноз по меньшей мере одной коронарной артерии $>70\%$ по сравнению с пациентами без ХБП (75,9% и 60,7%; $p=0,016$). Кроме того, у пациентов с ХБП чаще выявлялось многососудистое поражение коронарных артерий и/или поражение ствола левой коронарной артерии (34,9% и 16,9%; $p=0,0035$). В целом, приблизительно у 84% пациентов с $\text{СКФ} < 30$ мл/мин/1,73 м² определялся стеноз по меньшей мере одной коронарной артерии $>70\%$, а ХБП была независимо связана с наличием ИБС [39]. В работе Charytan et al. показано, что у пациентов с $\text{СКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м² чаще выявлялся проксимальный стеноз коронарных артерий, что, по мнению авторов, объясняет более высокий риск смерти и наступления осложнений после инфаркта миокарда в указанной группе пациентов [40]. Кроме того, следует отметить, что ХБП является фактором риска развития ГЛЖ, причём тяжесть ГЛЖ увеличивается по мере снижения скорости клубочковой фильтрации [26; 41]. Патофизиологические

сдвиги при ИБС обусловлены, в основном, двумя глобальными механизмами: снижением доставки кислорода к миокарду и увеличением потребности миокарда в кислороде. Вышеуказанные факты демонстрируют, что наличие ХБП значительно ухудшает клиническое течение ИБС, поскольку воздействует сразу на оба механизма: вследствие гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий снижается доставка кислорода к миокарду, а наличие ГЛЖ увеличивает потребность миокарда в кислороде.

В работе Shiraishi et al. продемонстрировано, что у больных, которые перенесли инфаркт миокарда и страдали ХБП, выше частота внутрибольничной смертности по сравнению с пациентами без ХБП [42]. В исследовании Rodríguez-Jiménez et al. показано, что наличие кардиоренального синдрома у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST являлось независимым предиктором внутригоспитальной летальности [43]. Российскими учёными показано, что внутрибольничная смертность увеличивается у больных с госпитальным острым повреждением почек (ОПП), ОПП de novo и персистирующим ОПП по сравнению с пациентами без ОПП (14,1 и 3,8%, $p < 0,05$; 14,3 и 3,85%, $p < 0,05$; 25 и 3,8%, $p < 0,001$ соответственно) [44].

С другой стороны, в исследовании Inaguma et al., продемонстрировано, что наличие анамнеза, отягощенного ишемической болезнью сердца, ухудшает прогноз пациентов, получающих диализ. В работе показано, что в группе больных с анамнезом, отягощенным ишемической болезнью сердца, чаще выявлялись нежелательные события (композитная конечная точка включала развитие острого коронарного синдрома, выполнение чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и внезапную сердечную смерть), а также была выше смертность от сердечно-сосудистых и от всех причин [45]. В исследовании Anzai et al. продемонстрировано, что раннее постреперфузионное ОПП независимо связано с повышением риска наступления нежелательных событий (в композитную конечную точку было включено возникновение сердечной недостаточности, желудочковых нарушений ритма и смерти от сердечно-сосудистых причин) [46].

Следует отметить, что ХБП и ИБС взаимно отягощают течение и ухудшают прогноз. Указанные данные позволяют утверждать, что изучение факторов, влияющих на прогноз больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца, представляет собой высокоактуальную проблему, которую нельзя признать полностью решённой.

Относительно недавно появились новые методики, позволяющие визуализировать изменения морфологических характеристик атеросклеротических бляшек *in vivo*, которые получили общее название «методы внутрисосудистой визуализации». Среди таковых наибольшим диагностическим значением, по мнению многих авторов, обладает оптическая когерентная томография. Применение данной методики позволило визуализировать ранее недоступные для исследования *in vivo* морфологические структуры атеросклеротической бляшки, например, толщину фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, наличие макрофагов, кристаллов холестерина, микроканалов (*vasa vasorum*), свидетельствующих о наличии неоангиогенеза и др. Последний факт привел к увеличению количества работ, посвященных изучению особенностей изменений морфологических характеристик атеросклеротических бляшек у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца [4 – 6].

Изменения указанных параметров у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца и их влияние на прогноз у данной группы пациентов были изучены в некоторых исследованиях. Однако следует признать, что количество указанных работ остаётся ограниченным, а полученные результаты гетерогенны.

С учётом комплекса вышеуказанных фактов следует признать наличие потребности в более углублённом исследовании факторов, влияющих на прогноз, у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

1.3 Характеристика атеросклеротических и неоатеросклеротических процессов, происходящих в коронарных артериях больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца

Оптическая когерентная томография – это метод внутрисосудистой визуализации, основанный на отражении лучей инфракрасного диапазона от структур стенки сосуда [47; 48]. ОКТ была разработана в конце 80-х – начале 90-х годов XX в. Была выдвинута гипотеза, что эта методика будет полезна для визуализации различных морфологических структур коронарных артерий, вследствие высокой разрешающей способности [49]. В 1997 г. Tearney et al. впервые применили катетер на основе оптоволокну [50]. К началу 2000-х годов появляются первые сведения, что ОКТ по эффективности и безопасности не уступает внутрисосудистому ультразвуковому исследованию (ВСУЗИ) [51], что привело к увеличению количества исследований, проводимых с помощью ОКТ, и необходимости унификации методик анализа изображений. В 2010 и 2012 гг. международная группа экспертов опубликовала обзорный документ по методологии, терминологии и клиническому использованию ОКТ в двух частях [52; 53]. В 2018 г. была опубликована первая часть согласительного документа Европейской ассоциации по чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) [54]. Вероятно, в будущем будет опубликована и вторая часть согласительного документа, поскольку сейчас считается, что из всех существующих в настоящее время методик внутрисосудистой визуализации (спектроскопия в ближней инфракрасной области, ВСУЗИ, ВСУЗИ с виртуальной гистологией, iMAP-ВСУЗИ), ОКТ обладает наибольшей диагностической ценностью [6].

В сканирующем устройстве аппаратов ОКТ используется лучи с длиной волны около 1300 нм. Осевое разрешение ОКТ составляет около 20 мкм в ткани, а в некоторых новейших моделях около 5 мкм [52], что в среднем в десять раз выше разрешения ВСУЗИ (около 100 мкм) [6; 55]. Разрешение по плоскости – от 25 до 60 мкм.

Благодаря столь высокой разрешающей способности появилась возможность анализировать структуры, визуализация которых была ранее невозможна или крайне затруднена при использовании ВСУЗИ, например, толщину фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, наличие макрофагов, наличие неоангиогенеза и др. Многочисленные сравнительные исследования ОКТ-изображений и соответствующих им патологоанатомических образцов позволили заключить, что ОКТ является чувствительным и специфичным методом внутрисосудистой визуализации изменений коронарных артерий [49; 51; 56; 57].

Ранее применялись системы ОКТ во временной области (time-domain), однако они имели ограничения по времени сканирования, поэтому в настоящее время преимущественно используются системы ОКТ в частотной области (frequency-domain/Fourier-domain). Одной из трудностей при выполнении ОКТ является создание оптически прозрачной среды. Эритроциты обладают высокой отражающей способностью, и при отсутствии оптически прозрачной среды не будет возможности получить изображение, пригодное для анализа и интерпретации изменений. Для решения этой проблемы ранее использовалась окклюзионная методика, однако при её применении неизбежна транзиторная ишемия миокарда, связанная с риском развития осложнений (острого инфаркта миокарда (ОИМ), аритмий и др.). К тому же, окклюзионную методику невозможно применить на некоторых участках сосудов, например, в устье левой коронарной артерии (ЛКА). В настоящее время предпочтение отдается неокклюзионной методике, при которой катетер проводится дистальнее атеросклеротической бляшки, вводится раствор Рингер-лактата или контрастного вещества со скоростью не менее 4 мл/с для создания оптически прозрачной среды, и регистрируется ОКТ-изображение [5; 52; 58 – 61].

Одной из основных проблем при кардиоренальном синдроме является высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в структуре которой первое место занимает ИБС (около 44%), первопричиной которой в большинстве случаев является атеросклеротическая бляшка [8; 10; 62 – 65]. Кроме того, согласно данным Kim et al., у пациентов с сахарным диабетом (СД) ХБП является

независимым предиктором увеличения риска наступления нежелательных событий (в композитную конечную точку была включена смерть от всех причин, ОИМ и реваскуляризация) [66]. Совокупность вышеуказанных фактов демонстрирует, что при кардиоренальном синдроме ОКТ может быть полезной для обнаружения уязвимых атеросклеротических бляшек [67]. Последние склонны к нарушению целостности покрышки, приводящему к развитию тромбоза и, как следствие, к острому коронарному синдрому (ОКС) [68]. Кроме того, установлено, что наличие уязвимых атеросклеротических бляшек является одной из причин внезапной сердечной смерти [4]. Желательно выявлять такие атеросклеротические бляшки до развития ОКС, в стабильном состоянии пациента. Т.к. ХБП является фактором риска развития ОКС, выявление уязвимых атеросклеротических бляшек имеет большую клиническую ценность [69]. Патологоанатомические исследования позволили выявить три основных механизма, приводящих к развитию ОКС [70]:

1. Разрыв атеросклеротической бляшки.
2. Эрозия атеросклеротической бляшки.
3. Наличие узелков кальция.

Разрыв атеросклеротической бляшки является самой частой причиной развития ОКС и внезапной сердечной смерти [71]. С помощью ОКТ продемонстрировано, что ХБП является независимым предиктором множественных разрывов атеросклеротических бляшек [72].

Обнаружение следующих морфологических характеристик уязвимых бляшек увеличивает вероятность их разрыва [73 – 78]:

1. Наличие большого липидного ядра с толщиной покрышки менее 65 мкм (т.н., атеросклеротические бляшки с тонкой покрышкой).
2. Наличие макрофагов.
3. Наличие неоангиогенза.
4. Наличие кристаллов холестерина.

Истончение покрышки атеросклеротической бляшки – один из важнейших показателей её уязвимости. Патологоанатомические исследования показали, что в большинстве случаев причиной ОКС становятся атеросклеротические бляшки с

толщиной покрышки менее 65 мкм [73; 79]. ОКТ – единственный метод внутрисосудистой визуализации, осевое разрешение которого позволяет оценить толщину покрышки атеросклеротической бляшки [80]. Толщина покрышки менее 65 мкм по мнению большинства авторов, проводящих исследования с помощью ОКТ, является уровнем для выделения атеросклеротических бляшек с тонкой покрышкой [5; 42; 55 – 58], и именно такой уровень указан в обзорном документе по методологии, терминологии и клиническому использованию ОКТ [52]. Однако опубликованы работы, в которых уязвимыми признавались атеросклеротические бляшки с толщиной покрышки менее 70 мкм [81] и даже менее 80 мкм [82]. В работе Yonetsu et al. было показано, что данные о толщине покрышки, полученные с помощью аутопсий, могут отличаться от данных о толщине покрышки, полученных *in vivo* [82]. Кроме того, на толщину покрышки может влиять прием статинов вследствие их плеiotропного действия (снижение содержания матриксных металлопротеиназ, воспалительной реакции и перекисного окисления липидов) [83 – 86]. Minami et al. исследовали 140 «невиновных» атеросклеротических бляшек у 84 пациентов с ИБС, получавших статины, которым было проведено два ОКТ-исследования: при первом поступлении и через 6 мес. В качестве критерия ответа на терапию статинами была выбрана площадь истончения покрышки. По сравнению с исходной ОКТ, при проведении ОКТ-контроля изменились следующие показатели: уменьшилась площадь истончения покрышки ($p < 0,001$), средняя величина дуги липидного ядра ($p < 0,001$), максимальная величина дуги липидного ядра ($p = 0,002$), длина липидного ядра ($p = 0,002$), липидный индекс ($p = 0,002$), величина стеноза по площади ($p = 0,003$) и количество макрофагов ($p = 0,012$); толщина покрышки в самом тонком месте увеличилась ($p < 0,001$). У пациентов с большей площадью истончения покрышки по данным исходной ОКТ отмечалось более значительное снижение площади истончения покрышки при ОКТ-контроле. Более значительное снижение площади истончения покрышки при ОКТ-контроле отмечалось и среди пациентов, ранее не принимавших статины, по сравнению с теми, кто исходно принимал статины [87].

Показано, что у пациентов с более выраженным стенозом чаще выявляется меньший уровень толщины покрышки и чаще выявляются атеросклеротические бляшки с тонкой покрышкой [88].

Для повышения точности измерений некоторые авторы измеряют толщину покрышки несколько раз и затем вычисляют среднее значение. В наиболее современных ОКТ-системах появилась возможность оценивать толщину покрышки полуавтоматически и одновременно определять площадь истончения покрышки.

Однако оценки толщины покрышки недостаточно для отнесения атеросклеротической бляшки к бляшкам с тонкой покрышкой, поскольку необходимо оценить также и объём липидного ядра. В большинстве исследований с применением ОКТ авторы измеряют толщину покрышки только для атеросклеротических бляшек, богатых липидами (атеросклеротических бляшек с максимальной величиной дуги липидного ядра $>90^\circ$ или >1 квадранта на кадре ОКТ (т.н., фрейме), если применяется полуколичественный метод) [81; 82; 89]. Xing et al. показали, что наличие атеросклеротических бляшек, богатых липидами, вдвое увеличивает риск развития нежелательных событий (отношение шансов (ОШ): 2,061; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,050–4,044; $p=0,036$) [89].

Одной из составляющих патогенеза атеросклероза является развитие воспалительной реакции, которая способствует прогрессированию атеросклероза и развитию осложнений и поддерживается миграцией активированных макрофагов [90 – 92]. Высвобождение матриксных металлопротеиназ, расщепляющих коллаген, из макрофагов – одна из причин истончения покрышки [82; 93; 94], поэтому выявление макрофагов по данным ОКТ может говорить об уязвимости атеросклеротической бляшки. Визуализировать отдельные макрофаги на ОКТ невозможно, определяются только их скопления [80], которые выглядят как линейные области высокой интенсивности на поверхности атеросклеротической бляшки с высоким коэффициентом затухания сигнала [95]. Можно встретить и несколько иные характеристики: отграниченные или сливающиеся точечные области, по интенсивности сигнала превышающие фон [96].

Tearney et al. сравнили ОКТ-изображения и гистологические данные 26 насыщенных липидами сегментов артерий. Была выявлена корреляция между ОКТ-изображениями и данными гистологических образцов ($r=0,84$, $p<0,0001$), что позволило авторам сделать вывод о возможности с помощью ОКТ диагностировать наличие макрофагов в покрышке и выявлять уязвимые атеросклеротические бляшки [74]. MacNeill et al. сравнили плотность макрофагов у пациентов с ОКС и пациентов в стабильном состоянии, а также в атеросклеротических бляшках с разрывом и без разрыва. Было показано, что плотность макрофагов выше у пациентов с ОКС и в атеросклеротических бляшках с разрывом [97].

Tahara et al. предложили метод полуколичественной оценки числа макрофагов в атеросклеротической бляшке. В исследовании на мышах авторы сравнили выраженность макрофагального воспаления как по ОКТ-изображениям, так и по соответствующим гистологическим образцам. Степени выраженности макрофагального воспаления оценивалась количеством баллов: 0 баллов – полное отсутствие макрофагов; 1 балл – наличие одного локализованного скопления макрофагов; 2 балла – наличие нескольких скоплений макрофагов, занимающих менее 1 квадранта на фрейме; 3 балла – наличие нескольких скоплений макрофагов, занимающих более 1, но менее 3 квадрантов на фрейме; 4 балла – наличие нескольких скоплений макрофагов, находящихся в 3 и более квадрантах на фрейме. Балльная оценка проводилась через каждые 0,5 мм на протяжении 10 мм нисходящей части аорты, затем баллы суммировались. Возможное количество баллов варьировалось от 0 до 80. Авторы выявили корреляцию между средним количеством баллов, полученным при анализе ОКТ, и средним количеством баллов, полученным при анализе гистологических образцов ($r=0,93$) [98]. В исследовании EASY-FIT (Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography) Komukai et al. применили описанную методику анализа выраженности макрофагального воспаления у 60 пациентов, перенесших ЧКВ по поводу нестабильной стенокардии и случайно распределенных в группу пациентов, принимавших 20 мг аторвастатина, или в группу пациентов, принимавших 5 мг

аторвастатина. ОКТ была выполнена пациентам при первой госпитализации и через 12 мес. Анализ морфологических характеристик атеросклеротических бляшек на ОКТ проводился через каждые 10 фреймов (через каждые 0,66 мм) на всем протяжении атеросклеротической бляшки. Сумма баллов по результатам повторной ОКТ оказалась ниже по сравнению с исходной в обеих подгруппах: 12,0 (интерквартильный размах 10,0–14,0) и 7,0 (6,0–9,0) соответственно, $p < 0,001$ в подгруппе пациентов, принимавших 20 мг аторвастатина; 11,5 (6,0–15,0) и 8,0 (4,5–10,0) соответственно, $p < 0,001$ в подгруппе пациентов, принимавших 5 мг аторвастатина [99].

Наличие неоангиогенеза (*vasa vasorum*, которые выглядят на ОКТ, как микроканалы) может указывать на уязвимость атеросклеротической бляшки. Kume et al. провели исследование, в котором сравнивалась частота выявления неоваскуляризации по данным ОКТ и по гистологическим данным 55 образцов атеросклеротических бляшек коронарных артерий, полученных от 31 трупа. Чувствительность и специфичность ОКТ по сравнению с патологоанатомическими данными составила 52% и 68% соответственно [100]. В работе Kitabata et al. было продемонстрировано, что среди атеросклеротических бляшек с наличием неоангиогенеза было больше атеросклеротических бляшек, богатых липидами (88% и 62% соответственно; $p = 0,043$) и атеросклеротических бляшек с тонкой покрышкой (54% и 21% соответственно, $p = 0,012$). Кроме того, среди атеросклеротических бляшек с наличием неоангиогенеза толщина покрышки была меньше по сравнению с атеросклеротическими бляшками без неоангиогенеза: 60 мкм (60–80 мкм) и 100 мкм (80–150 мкм) [101].

Наличие кристаллов холестерина также может указывать на уязвимость атеросклеротической бляшки и быть причиной её разрыва. Abela et al. провели исследование гистологических образцов тканей коронарных артерий пациентов, умерших от ОКС ($n = 19$), а также пациентов, умерших от причин, не связанных с ОКС ($n = 12$). Все образцы были изучены с помощью сканирующей электронной микроскопии с целью поиска кристаллов холестерина, перфорирующих интиму. В образцах, полученных от пациентов, умерших от ОКС, кристаллы холестерина,

перфорирующие интиму, были обнаружены в 100% случаев, в то время как ни в одном образце, полученном от пациентов, умерших от причин, не связанных с ОКС, кристаллы холестерина, перфорирующие интиму, не были обнаружены. Толщина покрышки в перфорированных участках была ниже по сравнению с участками без перфораций ($109,0 \pm 49,8$ мкм и $326,0 \pm 141,7$ мкм; $p < 0,001$). Перфораций не было обнаружено при толщине покрышки более 200 мкм. Было показано, что наличие кристаллов холестерина ассоциировано с более высокой вероятностью нарушения целостности атеросклеротической бляшки и тромбоза [76]. В исследовании Frink были изучены 215 атеросклеротических бляшек с нарушенной целостностью покрышки, которые были получены от 83 трупов. В 126 случаях в атеросклеротических бляшках с нарушением целостности покрышки присутствовали кристаллы холестерина. Авторы сделали вывод, что большинство разрывов атеросклеротических бляшек связано с наличием кристаллов холестерина [78].

Nakamura et al. провели исследование по выявлению кристаллов холестерина *in vivo* с помощью ОКТ. Пациенты были разделены на две группы согласно наличию ($n=39$) или отсутствию ($n=62$) кристаллов холестерина в атеросклеротических бляшках. Группа пациентов с наличием кристаллов холестерина в бляшках отличалась от группы пациентов с отсутствием кристаллов холестерина в бляшках по частоте выявления «малых» (spotty calcification – участки кальцификации с величиной дуги кальцинатов $< 90^\circ$) кальцинатов (58,9% и 25,8% соответственно, $p < 0,001$), микроканалов (69,2% и 38,7% соответственно, $p = 0,003$) и бляшек, богатых липидами (53,8% и 29,0% соответственно, $p = 0,01$) [102]. Dai et al. провели исследование, в которое были включены пациенты с ОИМ с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST. Было показано, что кристаллы холестерина чаще встречались у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST по сравнению с пациентами, страдавшими ОКС без подъема сегмента ST (50,8% и 34,7% соответственно, $p = 0,032$) [103].

Эрозия атеросклеротической бляшки (рисунок 1) является причиной внезапной сердечной смерти приблизительно в 30-40% случаев [70; 73; 104].

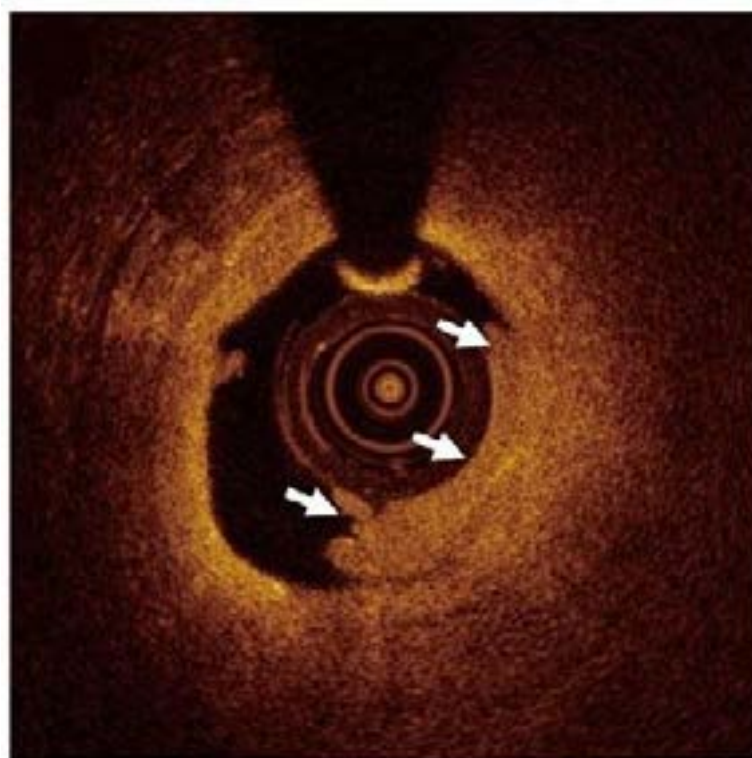


Рисунок 1 – Визуализация эрозии атеросклеротической бляшки с помощью оптической когерентной томографии (адаптировано из Jia et al. [105]): визуализируется тромб (отмечен белыми стрелками), покрывающий интактную поверхность атеросклеротической бляшки

Причинами развития эрозий могут являться воспаление и слущивание поверхностного эпителия, однако осевое разрешение ОКТ не позволяет напрямую визуализировать эндотелий, что объясняет различия в подходах к определению эрозии атеросклеротической бляшки на ОКТ [106]. Jia et al. выполнили ОКТ-исследование 126 пациентам с ОКС. Авторы разделили «виновные» бляшки на бляшки с разрывом, бляшки с ОКТ-эрозией, бляшки с кальцинатами и «другие». Термин «ОКТ-эрозия» использован авторами для того, чтобы подчеркнуть отличие от результатов патоморфологических исследований, в которых для диагностики эрозии было обязательно наличие тромба в просвете сосуда. ОКТ-эрозия атеросклеротической бляшки определялась авторами при выполнении одного из следующих условий [107]:

1. Наличие неровностей контура «виновной» атеросклеротической бляшки при отсутствии тромба.

2. Наличие тромба, затрудняющего оценку атеросклеротической бляшки, находящуюся непосредственно под тромбом, при условии отсутствия липидов или кальцинатов в непосредственной близости от дистального и проксимального края поражения.

Бляшки с разрывом, ОКТ-эрозией и кальцинатами были выявлены у 55 (43,7%), 39 (31,0%) и 10 (7,9%) пациентов соответственно, а 22 поражения были классифицированы, как «другие» (17,5%). Авторы сделали вывод, что ОКТ является перспективным методом диагностики эрозий атеросклеротических бляшек [107].

Dai et al. провели исследование на 822 пациентах, страдавших ОИМ с подъёмом сегмента ST, которым была выполнена ОКТ перед проведением ЧКВ. Группы пациентов с эрозиями и разрывами бляшек различались по количеству бляшек, богатых липидами ($p < 0,001$), минимальной толщине фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки ($p < 0,001$), средней величине дуги липидного ядра ($p < 0,001$), длине липидного ядра ($p < 0,001$), количеству бляшек с тонкой покрышкой ($p < 0,001$), количеству макрофагов ($p < 0,001$), количеству микроканалов ($p = 0,015$), количеству кальцинатов ($p < 0,001$), минимальной площади просвета сосуда ($p = 0,001$) и количеству близкорасположенных бифуркаций ($p < 0,001$). Эрозии чаще выявлялись у пациентов моложе 50 лет ($p = 0,009$ для женщин; $p = 0,011$ для мужчин). Разрывы атеросклеротических бляшек располагались как в ЛКА, так и в правой коронарной артерии, а эрозии атеросклеротических бляшек чаще выявлялись в ЛКА. Эрозии чаще располагались рядом с бифуркациями ($p < 0,001$). Была выявлена связь наличия эрозий с возрастом менее 50 лет ($p = 0,001$), курением ($p = 0,018$), отсутствием артериальной гипертензии (АГ) ($p < 0,001$), отсутствием дислипидемии ($p < 0,001$), отсутствием ХБП ($p = 0,041$), отсутствием многососудистого поражения ($p = 0,004$), меньшей степенью стеноза ($p = 0,001$), бóльшим размером сосуда ($p = 0,004$) и близостью бифуркации ($p < 0,001$). Близость бифуркации и статус курильщика имел большее влияние для мужчин, а возраст

менее 50 лет для женщин. Авторы предложили классификацию факторов риска развития эрозии [108]:

1. Со стороны пациента:
 - 1.1 Возраст менее 50 лет.
 - 1.2 Женский пол.
 - 1.3 Курение.
 - 1.4 Отсутствие дислипидемии.
 - 1.5 Отсутствие АГ.
 - 1.6 Отсутствие ХБП.
 - 1.7 Отсутствие СД.
2. Со стороны «виновного» сосуда:
 - 2.1 Расположение поражения в проксимальном сегменте ЛКА.
 - 2.2 Близость поражения к бифуркации.
3. Со стороны атеросклеротической бляшки:
 - 3.1 Наличие тромба в просвете сосуда.
 - 3.2 Фиброзный характер бляшки или наличие атеросклеротической бляшки с невысоким содержанием липидов.
 - 3.3 Отсутствие атеросклеротических бляшек с тонкой покрышкой.
 - 3.4 Отсутствие макрофагов.
 - 3.5 Большой диаметр сосуда.

Кальцификация играет важную роль в прогрессировании атеросклероза [109]. У пациентов даже с начальными признаками ХБП чаще выявляются кальцинаты по сравнению с популяцией в целом. Кальциноз становится все более выраженным по мере прогрессирования снижения функции почек, и наличие кальциноза независимо ассоциировано со смертностью от сердечно-сосудистых причин. Максимально выраженный кальциноз наблюдается у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [110; 111]. Jia et al. выделили следующие критерии для ОКТ-диагностики кальцинированного узелка [107]:

1. Наличие протрузии кальцинатов.
2. Поверхностное расположение кальцинатов.

3. Наличие кальция до и/или после тромбоза.

Mizukoshi et al. провели исследование влияния наличия кальцинатов на вероятность разрыва атеросклеротической бляшки. В исследование было включено 187 пациентов, которые были разделены на 3 группы: группу пациентов с ОИМ ($n=44$), группу пациентов с нестабильной стенокардией ($n=73$) и группу пациентов со стабильной стенокардией ($n=70$). Величина дуги, площадь и длина кальцинатов, а также минимальная толщина покрывки над кальцинатами была значительно более низкой в группе пациентов с ОИМ при сравнении с группой пациентов со стабильной стенокардией ($p<0,001$ во всех случаях), а также в группе пациентов с нестабильной стенокардией при сравнении с группой пациентов со стабильной стенокардией ($p<0,001$ во всех случаях). Количество «малых» кальцинатов (кальцинаты с величиной дуги $\leq 90^\circ$, присутствующих более чем на 1 фрейме) в пересчёте на 1 пациента было выше в группе пациентов с ОИМ при сравнении с группой пациентов со стабильной стенокардией ($p<0,001$), а также в группе пациентов с нестабильной стенокардией при сравнении с группой пациентов со стабильной стенокардией ($p<0,001$). Напротив, количество «больших» кальцинатов (кальцинаты с величиной дуги $>90^\circ$) в пересчёте на 1 пациента было ниже в группе пациентов с ОИМ при сравнении с группой пациентов со стабильной стенокардией ($p<0,001$), а также в группе пациентов с нестабильной стенокардией при сравнении с группой пациентов со стабильной стенокардией ($p<0,001$). Минимальная толщина покрывки над «малыми» кальцинатами была ниже в группе пациентов с ОИМ при сравнении с группой пациентов со стабильной стенокардией ($p<0,001$), а также в группе пациентов с нестабильной стенокардией при сравнении с группой пациентов со стабильной стенокардией ($p<0,001$). Была обнаружена прямая связь частоты встречаемости разрывов атеросклеротической бляшек с числом «малых» кальцинатов ($r=0,479$; $p<0,001$) и обратная с числом «больших» кальцинатов ($r=-0,219$; $p=0,003$) [112].

Работа Kataoka et al. также посвящена изучению «малых» кальцинатов. В исследование было включено 300 пациентов, которые были разделены на 2 группы согласно наличию или отсутствию «малых» кальцинатов. В тех бляшках, в которых

были обнаружены «малые» кальцинаты, был выше липидный индекс ($1511,8 \pm 1522,3$ мм° и $815,2 \pm 1040,3$ мм°; $p < 0,0001$), тоньше покрывка ($89,0 \pm 31,6$ мкм и $136,5 \pm 32,5$ мкм; $p = 0,002$) и чаще выявлялись микроканалы ($45,9\%$ и $17,7\%$; $p = 0,007$) по сравнению с бляшками, в которых «малые» кальцинаты обнаружены не были. Кроме того, была выявлена обратная связь между наличием «малых» кальцинатов и толщиной покрывки ($r = -0,40$; $p = 0,006$) [113].

Ong et al. провели исследование на 108 пациентах, посвященное определению кальцинатов в бляшках. Пациенты были разделены на две группы: в первую были включены 53 пациента с ОИМ с подъемом сегмента ST, во вторую – 55 пациентов со стабильной стенокардией. Группы различались по количеству кальцинатов, искажающих просвет сосуда ($p = 0,01$), минимальной площади просвета сосуда ($p < 0,01$), средней величине дуги липидного ядра ($p < 0,01$), минимальной толщине фиброзной покрывки атеросклеротической бляшки ($p < 0,01$), наличию бляшек с тонкой покрывкой ($p < 0,01$) и кристаллов холестерина ($p < 0,01$) [114].

Исследования по изучению атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ХБП немногочисленны и гетерогенны. Опубликованные к настоящему времени исследования значительно отличаются по методологии и критериям включения пациентов, поэтому результаты этих исследований также имеют отличия [54; 115; 116].

Kato et al. провели исследование морфологических характеристик атеросклеротических бляшек в коронарных артериях с помощью ОКТ среди пациентов с ХБП и без ХБП. В исследование были включены 287 пациентов, у которых были обнаружены 463 «невиновные» атеросклеротические бляшки. Наличие ХБП устанавливалось, если СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, была < 60 мл/мин/1,73 м². Продемонстрировано, что бляшки у пациентов с ХБП по сравнению с бляшками у пациентов без ХБП имели бóльшую величину дуги липидного ядра ($p = 0,006$), бóльшую длину липидного ядра ($p = 0,015$) и бóльший липидный индекс ($p = 0,003$). Кроме того, у пациентов с ХБП по сравнению с пациентами без ХБП чаще встречались кальцинаты ($p = 0,041$), кристаллы

холестерина ($p=0,048$) и разрывы бляшек ($p=0,049$). Показано, что снижение СКФ ($p=0,034$) и наличие СД ($p<0,001$) независимо связаны с повышением величины липидного индекса [117].

Dai et al. провели исследование, посвященное сравнительному анализу основных морфологических характеристик атеросклеротических бляшек, определявшихся с помощью ОКТ среди пациентов с нарушением функции почек, которое определялось по уровню СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI. Пациенты были разделены на три группы согласно уровню СКФ: первую группу составили пациенты с $СКФ \geq 90$ мл/мин/1,73 м², вторую группу составили пациенты с $СКФ$ 60–89 мл/мин/1,73 м², третью группу составили пациенты с $СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м². Толщина покрышки различалась во всех группах пациентов. Средняя величина дуги липидного ядра, длина липидного ядра и липидный индекс различались только при сравнении групп 1 и 2 ($p=0,005$; $p=0,018$; $p=0,005$ соответственно), а также групп 1 и 3 ($p=0,002$; $p=0,011$; $p=0,002$ соответственно). Количество бляшек с кристаллами холестерина достоверно различалось только при сравнении групп 1 и 2 ($p=0,001$). Количество бляшек с кальцификацией достоверно различалось только при сравнении групп 1 и 3 ($p=0,010$) [118].

Chin et al. провели исследование на 124 пациентах со стабильной стенокардией. Получавшим гемодиализ пациентам ($n=62$), которым проводилось ОКТ-исследование, были подобраны пары среди пациентов без ХБП. Отсутствие ХБП устанавливалось при уровне $СКФ \geq 60$ мл/мин/1,73 м², а также отсутствии каких-либо признаков повреждения почек. При анализе «виновных» бляшек, основная и контрольная группы пациентов различались только по уровню средней величины дуги кальцинатов ($p=0,004$) и по уровню максимальной величины дуги кальцинатов ($p=0,02$). При анализе «невиновных» атеросклеротических бляшек, основная и контрольная группы пациентов также различались только по уровню средней величины дуги кальцинатов ($p=0,02$) и по уровню максимальной величины дуги кальцинатов ($p=0,02$). Авторы провели дополнительный анализ основной группы пациентов, разделив их на тертили по длительности гемодиализа (медианы

длительности гемодиализа в первом, втором и третьем терцилях составили 5,3 мес., 18,6 мес., 60,0 мес. соответственно). При анализе «виновных» атеросклеротических бляшек, подгруппы пациентов различались по уровню средней величины дуги кальцинатов ($p=0,005$), уровню максимальной величины дуги кальцинатов ($p=0,003$) и по числу кальцинатов, покрытых тонкой покрывкой ($p<0,001$), которые определялись, как кальцинаты с величиной дуги более 30° , покрытые слоем интимы менее 0,5 мм. При анализе «невиновных» атеросклеротических бляшек, подгруппы пациентов различались только по уровню средней величины дуги кальцинатов ($p=0,01$) [115].

Sugiyama et al. изучили морфологические характеристики 296 нативных атеросклеротических бляшек у 296 пациентов со стабильной стенокардией, которым была выполнена ЧКВ. Все пациенты были разделены на 3 группы согласно СКФ, рассчитанной по формуле, адаптированной для населения Японии: группа без ХБП ($\text{СКФ} \geq 60$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, $n=142$), группа с ХБП ($15 \leq \text{СКФ} < 60$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, $n=126$) и группа с ТПН ($\text{СКФ} < 15$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и/или гемодиализ, $n=29$). Группы с ХБП и без ХБП для подсчета некоторых параметров были объединены в группу «без ТПН». У группы пациентов с ХБП по сравнению с группой пациентов без ХБП отмечалась бóльшая величина дуги липидного ядра ($p=0,037$), бóльшая длина липидного ядра ($p=0,017$) и более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек, богатых липидами ($p=0,010$). У пациентов с ТПН по сравнению с пациентами без ТПН отмечалась меньшая толщина покрывки атеросклеротической бляшки ($p=0,044$), более высокая частота встречаемости разрывов атеросклеротических бляшек ($p=0,038$), бóльшая величина дуги кальцинатов ($p=0,025$) и меньшая толщина покрывки над кальцинатами ($p=0,001$). Показано, что возраст, наличие СД и получение гемодиализа были независимо связано с наличием кальцинированных бляшек [119].

У пациентов с ХБП IV–V стадии чаще выявляются многососудистые поражения и атеросклеротические бляшки с повышенной толщиной меди, активированными макрофагами и выраженным кальцинозом [120]. Большинство из указанных факторов может быть выявлено с помощью ОКТ, однако у таких

пациентов особенно велик риск развития контраст-индуцированной нефропатии. Для решения указанной проблемы применяют кристаллоидные или коллоидные растворы (либо их смеси) вместо рентгеноконтрастного вещества, что позволяет избежать ухудшения функции почек. Karimi Galougahi et al. опубликовали клинический случай, когда пациенту с ХБП V стадии (СКФ=13 мл/мин/1,73 м²), не получавшему гемодиализ, была успешно произведена ОКТ ЛКА. Оптически прозрачную среду создавали с помощью смеси физиологического и коллоидного растворов. После проведения ОКТ функция почек осталась стабильной [121]. Azzalini et al. опубликовали описание клинического случая, когда пациенту с СД и ХБП IV стадии (СКФ=16 мл/мин/1,73 м²), была успешно произведена ОКТ ЛКА и диагональной артерии. Оптически прозрачную среду создавали с помощью коллоидного раствора Декстран 40 со скоростью инфузии 4,0 мл/мин, общее количество введённого раствора составило 14,0 мл. За время госпитализации пациента функция почек оставалась стабильной [122]. Koga et al. опубликовали клинический случай, когда у пациентки, получавшей гемодиализ, визуализировали кальцинированный тромб *in vivo* с помощью ОКТ, ВСУЗИ и ангиоскопии. К сожалению, авторы не указали, какой именно раствор применялся для создания оптически прозрачной среды [123]. Ozaki et al. провели исследование 25 стентированных сегментов у 22 пациентов. Каждому пациенту выполнялась ОКТ с применением контрастного вещества и ОКТ с применением смеси декстрана 40 и лактата Рингера. Было продемонстрировано, что число сегментов, доступных для анализа, не различалось между ОКТ с применением контрастного вещества и ОКТ с применением смеси декстрана 40 и лактата Рингера (97,9% и 96,5% соответственно, $p=0,90$) [124]. Тем не менее, количество работ по применению ОКТ у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек остается ограниченным.

ОКТ позволяет всесторонне изучить формирование неоатеросклероза в установленных стентах [125]. Последнее представляет собой значительную проблему вследствие увеличения вероятности возникновения рестеноза, который является независимым предиктором смерти и выявляется примерно в 5-35% случаев [126; 127]. Показано, что у пациентов с неоатеросклерозом по сравнению

с пациентами без неоатеросклероза выявляется меньший диаметр просвета сосуда [128]. Кроме того, неоатеросклероз – один из механизмов развития поздней несостоятельности стента [129]. Показано, что ХБП является независимым фактором риска развития неоатеросклероза [130; 131]. Yonetsu et al. провели исследование по изучению эпителизации 179 стентов у 151 пациента. Наличие неоатеросклероза устанавливалось по наличию липидов или кальцинатов в слое неоинтимы. СКФ рассчитывалась по формуле MDRD, наличие ХБП диагностировалось при уровне СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Средняя и максимальная толщина неоинтимы отличались между группами пациентов с наличием и отсутствием неоатеросклероза ($0,46 \pm 0,20$ и $0,34 \pm 0,20$ $p < 0,001$; $0,81 \pm 0,36$ и $0,56 \pm 0,28$ $p < 0,001$ соответственно). При проведении регрессионного анализа с повышенным риском формирования неоатеросклероза были связаны следующие показатели: наличие ХБП (ОШ 4,17; 95% ДИ 1,42-12,23; $p = 0,009$), время > 48 мес. с момента установки стента (ОШ 2,65 (95% ДИ 1,43-4,92), $p = 0,002$), имплантация стента с лекарственным покрытием (ОШ 3,03; 95% ДИ 1,53-6,01; $p = 0,002$), возраст > 65 лет (ОШ 1,91; 95% ДИ 1,05-3,44; $p = 0,032$) и курение (ОШ 2,30; 95% ДИ 1,10-4,82), $p = 0,024$); применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина II (ИАПФ/АРА-II) снижало риск формирования неоатеросклероза (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,22-0,80; $p = 0,008$) [130].

Lee et al. исследовали влияние типа установленных стентов на формирование неоатеросклероза. В исследование были включены 212 пациентов, которым до проведения исследования был установлен стент с лекарственным покрытием, а на момент проведения исследования выявлялся неоатеросклероз с формированием стеноза по площади более 50%. 111 пациентам были установлены стенты с лекарственным покрытием 2 поколения, 101 пациенту были установлены стенты с лекарственным покрытием 1 поколения. Наличие ХБП диагностировалось при уровне СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Неоатеросклероз, который устанавливался по наличию липидов или кальцинатов в слое неоинтимы, определялся в 58 случаях (27,4% от общего числа пациентов). Частота наличия неоатеросклероза увеличивалась прямо пропорционально давности установки стента. Давность

установки стента, равно как и частота неоатеросклероза, была ниже в группе пациентов, которым был установлен стент 2 поколения (12,4 мес. и 55,4 мес., $p<0,001$; 10,8% и 45,5%, $p<0,001$ соответственно). Однако после поправки на факторы сердечно-сосудистого риска, тип стента с лекарственным покрытием (1 или 2 поколения) утратил свою значимость, как предиктор неоатеросклероза. Независимыми предикторами неоатеросклероза являлись ХБП (ОШ 4,113; 95% ДИ 1,086–15,575; $p=0,037$), уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >70 мг/дл при проведении контрольной ОКТ (ОШ 2,532; 95% ДИ 1,054–6,084; $p=0,038$) и давность установки стента (ОШ 1,710; 95% ДИ 1,403–2,084; $p<0,001$). Авторы отмечают, что у пациентов с наличием неоатеросклероза была выше частота ОКС (19,0% и 3,9% соответственно, $p=0,001$) [131].

Liu et al. опубликовали исследование, в котором пациенты были разделены на две группы: в одну группу вошли пациенты с неоатеросклерозом ($n=12$), в другую – без неоатеросклероза ($n=13$). В группе пациентов с неоатеросклерозом по сравнению с группой пациентов без неоатеросклероза отмечалось более выраженное сужение просвета сосуда ($p<0,01$), бóльшая площадь неоинтимы ($p<0,01$) и бóльшая толщина неоинтимы ($p<0,01$). В группе пациентов с неоатеросклерозом чаще встречались бляшки с тонкой покрышкой ($p<0,01$) и «красные» тромбы ($p<0,05$). Кроме того, в группе пациентов с неоатеросклерозом отмечалась бóльшая частота ХБП ($p<0,05$) [132].

Показано, что тип установленного стента может влиять на частоту и скорость возникновения неоатеросклероза вследствие антипролиферативных свойств лекарственного покрытия [133; 134]. Nakazawa et al. провели исследование 406 стентированных атеросклеротических поражений, полученных от 299 трупов. Продемонстрировано, что частота возникновения неоатеросклероза была выше при применении стентов с лекарственным покрытием по сравнению с голометаллическими стентами (31% и 16% соответственно, $p<0,001$). Скорость возникновения неоатеросклероза также была выше при применении стентов с лекарственным покрытием по сравнению с голометаллическими стентами: давность установки стента составила 420 дней (361–683 дня) и 2160 дней (1800–

2880 дней) соответственно, $p<0,001$. Были выявлены следующие независимые предикторы неоатеросклероза: молодой возраст пациентов ($p<0,001$), давность установки стента ($p<0,001$), применение стентов, покрытых сиролимусом ($p<0,001$), применение стентов, покрытых паклитакселом ($p=0,001$) и наличие нестабильной бляшки ($p=0,004$) [135].

В исследование Nakamura et al. были включены 98 пациентов с рестенозом стента. По сравнению с пациентами, которым был установлен голометаллический стент, у пациентов, которым был установлен стент с лекарственным покрытием, чаще выявлялся неоатеросклероз (23,5% и 48,4% соответственно; $p=0,018$), однако его протяженность была ниже ($71,8\pm 27,1\%$ и $20,2\pm 15,1\%$ соответственно; $p=0,001$), а толщина покрышки выше ($62,5\pm 17,1$ и $110,3\pm 41,1$ соответственно; $p<0,001$) [136]. Была выдвинута гипотеза, что дисфункция эндотелия может быть одним из механизмов формирования неоатеросклероза, что объясняет более высокую распространенность неоатеросклероза у пациентов с имплантированными стентами с лекарственным покрытием, которые локально ингибируют активность эндотелия [137].

В исследовании Kitabata et al. выдвинута гипотеза, что толщина балок стента также может играть роль в формировании неоатеросклероза. Авторы разделили 46 стентированных атеросклеротических поражений по толщине балок стента: в одну из групп были включены бляшки с толщиной стента <100 мкм, в другую – с толщиной >100 мкм. Показано, что в группе с большей толщиной балок стента чаще выявлялись атеросклеротические поражения (70% и 32%; $p=0,016$) и разрывы неоинтимы (48% и 16%; $p=0,031$), а толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки была ниже (59% и 16%; $p=0,0056$) [138].

1.4 Изменения параметров гемокоагуляции у пациентов, страдающих кардиоренальным синдромом при ишемической болезни сердца

Проблема изменений гемокоагуляции в условиях КРС многогранна. Показано, что наличие ХБП у пациента увеличивает риск развития как

кровотечений [139; 140], так и тромбозов. Некоторые авторы выдвигают гипотезу, что на более ранних стадиях ХБП пациенты более предрасположены к развитию тромботических осложнений, а при более выраженном снижении функции почек риск возникновения клинически значимых кровотечений становится более весомым [141]. Общими факторами риска для венозных тромбоэмболий и атеросклероза являются индекс массы тела $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, артериальная гипертензия и дислипидемия [142]. Указанные факторы риска являются таковыми и для ХБП [22; 143 – 146]. Кроме того, показано, что у пациентов, страдающих ХБП, наблюдается менее выраженный ответ на терапию ацетилсалициловой кислотой, что также свидетельствует о повышении риска развития тромботических осложнений [147], особенно у пациентов, страдающих ИБС и перенёсших ЧКВ с имплантацией стента. Следует отметить, что тромбоэмболические осложнения – значимый фактор, влияющий на прогноз у больных ХБП [148]. Нарушения гемокоагуляции могут являться возможной причиной указанных осложнений, однако их роль при КРС изучена недостаточно.

Тромбоциты играют важнейшую роль в патогенезе воспалительных реакций и атеросклероза [149]. Отношение числа тромбоцитов к числу лимфоцитов отражает выраженность воспалительных реакций у пациентов, получающих гемодиализ [150]. Показано, что отношение среднего объёма тромбоцита к количеству тромбоцитов может указывать на риск внутригоспитальной смертности у пациентов с ОПП. При уровне отношения среднего объёма тромбоцита к количеству тромбоцитов более 0,099 чувствительность, специфичность и точность оценки составляют 55,7%, 61,1% и 58,3% соответственно [151]. Показано, что количество тромбоцитов меньше у пациентов, получающих гемодиализ, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [152].

Следует отметить, что влияние тромбоцитов на процессы гемокоагуляции выражается и в повышении их агрегационной способности. Указанное повышение агрегационной способности тромбоцитов влияет на смертность от сердечно-сосудистых причин у больных ХБП, получающих гемодиализ [153].

Iijima et al. провели масштабное исследование, в которое было включено 5256 пациентов, страдающих ИБС, которым было выполнено ЧКВ. Пациенты были разделены на три группы согласно терцилям числа тромбоцитов ($<198 \cdot 10^9/\text{л}$, $n=1726$; $198-244 \cdot 10^9/\text{л}$, $n=1750$; $>244 \cdot 10^9/\text{л}$, $n=1780$). В качестве конечных точек была выбрана частота наступления основных нежелательных сердечно-сосудистых событий в течение 30 дней и смертность от всех причин. Показано, что величина количества тромбоцитов являлась независимым фактором риска наступления смерти в течение 30 дней (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,08–6,67; $p=0,033$ при сравнении верхнего и нижнего терцилей) [154].

Интенсивность воспалительных реакций, протекающих в организме, можно выразить также с помощью оценки уровня провоспалительных биомаркеров, в частности, фибриногена. Показано, что фибриноген, как один из факторов свёртывания крови, может запускать каскад коагуляции, увеличивая тромбогенность крови [155; 156]. С другой стороны, фибриноген является классическим острофазным белком. Вышеуказанные факты свидетельствуют о комплексной роли фибриногена при различных патологических ситуациях и, в частности, при наличии КРС и ИБС.

Показано, что уровень фибриногена является независимым предиктором таких показателей жёсткости стенки артерий, как скорость распространения пульсовой волны ($p=0,044$), центрального пульсового давления ($p=0,020$), радиального индекса аугментации ($p=0,001$) и усиления пульсового давления ($p=0,001$). Указанные данные были получены после проведения поправки на уровень среднего артериального давления, возраст, расу, пол, наличие диабета, статус курильщика, уровень гемоглобина, СКФ и применение ИАПФ/АРА-II. До проведения указанных поправок уровень фибриногена был связан со скоростью распространения пульсовой волны ($p<0,001$) и центральным пульсовым давлением ($p<0,001$), и это может свидетельствовать о том, что уровень фибриногена может являться независимым предиктором двух параметров оценки жёсткости стенки сосуда у пациентов с КРС [157].

Продemonстрировано, что уровень фибриногена связан со снижением систолической функции сердца [158]. Согласно исследованию Barac et al., повышенный уровень фибриногена – это показатель высокого риска возникновения СН. В указанной работе до проведения поправки на различия по индексу массы тела, наличию диабета, артериальной гипертензии, курения, содержания липопротеидов низкой плотности и уровню СКФ, показателями высокого риска возникновения СН были концентрации С-реактивного белка и фибриногена. После проведения указанной поправки, показателем высокого риска возникновения СН остался только уровень фибриногена [159].

В работе Dervisoglu et al. показана связь уровня фибриногена и развития ГЛЖ. У пациентов с ХБП и наличием ГЛЖ отмечались более высокие уровни фибриногена по сравнению с пациентами без ГЛЖ ($p=0,031$). Индекс массы миокарда левого желудочка коррелировал с уровнем фибриногена ($r=0,426$, $p=0,015$) [160].

Совокупность вышеизложенных фактов свидетельствует о том, что уровень фибриногена может отражать выраженность воспалительных реакций, протекающих при ХБП, и быть связанным с различными патофизиологическими сдвигами, которые могут приводить к ухудшению клинического течения ИБС.

В нескольких исследованиях продемонстрирована связь уровня фибриногена с уровнем СКФ, причём величина среднего уровня фибриногена нарастает по мере прогрессирования снижения функции почек, в том числе включая и пациентов, получающих гемодиализ [148; 161 – 164].

Поскольку при ХБП отмечается дисфункция тромбоцитов, некоторые авторы выдвигают гипотезу, что повышение уровня фибриногена можно расценивать, как компенсаторный механизм, направленный на нормализацию гемостаза [165].

С помощью данных исследования CRIC были получены новые сведения о влиянии уровня фибриногена на различные конечные точки у пациентов, страдающих ХБП. Amdur et al. выполнили анализ данных 899 пациентов, включённых в исследование CRIC, которые наблюдались в течение 6,3 лет. В

качестве композитной конечной точки было выбрано $\geq 50\%$ снижение уровня СКФ по сравнению с исходным уровнем или трансформация ХБП в ТПН. Уровень фибриногена был связан с более выраженным снижением СКФ. Показано, что у пациентов с уровнем фибриногена, попадавшим в верхний квартиль распределения, риск наступления композитной конечной точки был вдвое выше, чем у пациентов с уровнем фибриногена, попадавшим в нижний квартиль распределения (ОШ 2,05; 95% ДИ 1,64–2,55; $p < 0,001$) [166]. В другой работе были проанализированы данные 2399 пациентов, включённых в исследование CRIC, без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. В качестве композитной конечной точки было выбрано развитие ОИМ, инсульта, поражения периферических артерий или смерти от всех причин. Показано, что уровень фибриногена был связан с повышенным риском наступления композитной конечной точки как в унивариантной (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,13–1,20; $p < 0,001$), так и в мультивариантной модели (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,03–1,11; $p < 0,001$) [167].

1.5 Заключение

Наличие КРС посредством формирования различных патофизиологических сдвигов (задержка жидкости и натрия, усугубление дислипидемии, формирование ГЛЖ) увеличивает несоответствие между потребностью и доставкой кислорода к миокарду, что выражается в ухудшении клинического течения ИБС. Кроме того, повышение ряда биомаркеров (тропонина Т, NT-proBNP) может указывать на наличии персистирующего субклинического повреждения миокарда. Все указанные факты в совокупности свидетельствуют о необходимости проведения тщательной диагностики при наличии у пациента КРС и ИБС.

Одним из компонентов диагностики может выступить анализ некоторых параметров гемокоагуляции. Отмечено влияние тромбоцитов и фибриногена на выраженность воспалительных реакций, а также их взаимосвязь как с почечными, так и с сердечно-сосудистыми конечными точками. В связи с этим, изучение

изменений параметров гемокоагуляции у больных КРС в сочетании с ИБС представляет собой актуальную проблему, которая не может быть признана полностью решённой.

Другим компонентом диагностики может служить проведение ОКТ у больных КРС в сочетании с ИБС. Вследствие высокой разрешающей способности, ОКТ позволяет оценить такие морфологические характеристики атеросклеротических бляшек, как толщину фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и объём липидного ядра. С помощью ОКТ можно оценить выраженность воспалительной реакции, поддерживаемой в бляшке активированными макрофагами, а также «уязвимость» бляшек в целом. ОКТ позволяет четко визуализировать кальциноз и оценивать степень его выраженности с высокой точностью. Связь морфологических характеристик, определяемых с помощью ОКТ, и конечных точек у различных групп пациентов также свидетельствует об актуальности и востребованности проведения указанного исследования у больных КРС в сочетании с ИБС.

Однако исследования, посвящённые оценке морфологических характеристик атеросклеротических бляшек, выявляемых с помощью ОКТ, у пациентов с нарушенной функцией почек остаются немногочисленными и гетерогенными по полученным результатам. Исследования, проводимые с помощью ОКТ и включающие пациентов с клиническими признаками КРС, являются единичными. Совокупность вышеизложенных фактов свидетельствует о том, что проблема выявления предикторов объёма липидного ядра, выживаемости без нежелательных событий, а также выявления факторов, влияющих на выживаемость без нежелательных событий у больных КРС в сочетании с ИБС, остаётся актуальной и не может быть признана окончательно решённой.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика пациентов, включённых в исследование

Работа основана на анализе данных, полученных в ходе наблюдения за 173 больными ИБС. Среди пациентов было 106 (61,3%) мужчин и 67 (38,7%) женщин в возрасте от 40 до 94 (69 ± 11) лет. Исследование проводилось на кафедре кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Обследование и лечение пациентов осуществлялось на клинической базе ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации и ФГБУЗ «ЦКБ РАН» в период с 2016 по 2019 г.

Исследование проводилось в полном соответствии с Хельсинской декларацией всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве объекта исследования, 1993 г.) и было одобрено заключением Этического комитета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России №160 от 19 декабря 2016 г.

2.2 Критерии включения в исследование и исключения из исследования

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст более 18 лет.
2. Наличие клинических признаков КРС II или IV типа. Согласно определению, КРС II типа – это хроническое нарушение функции сердца, приводящее к повреждению и/или нарушению функции почек. КРС IV типа – это хроническое нарушение функции почек, приводящее к повреждению и/или нарушению функции сердца [3]. Нарушением функции сердца считалось наличие у пациента хотя бы одной из следующих патологий: коронарная болезнь сердца, ХСН или фибрилляция предсердий [168].

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Заболевания, способствующие возникновению и/или прогрессированию ХБП:
 - 1.1 Заболевания почек.
 - 1.2 Стеноз почечных артерий.
 - 1.3 Диффузные заболевания соединительной ткани.
 - 1.4 Системные васкулиты.
 - 1.5 Новообразования.
2. Некоторые коморбидные состояния:
 - 2.1 Наличие острых или обострения хронических инфекционных, воспалительных или аутоиммунных заболеваний в течение менее 4 недель после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии.
 - 2.2 Декомпенсированный сахарный диабет.
 - 2.3 Тяжелая печеночная недостаточность.
 - 2.4 Злокачественная артериальная гипертензия.
 - 2.5 Острая декомпенсация ХСН.
 - 2.6 Сепсис.
 - 2.7 Жизнеугрожающие кровотечения.
 - 2.8 Наличие ВИЧ-инфекции или СПИДа.
3. Высокий и очень высокий риск развития контраст-индуцированной нефропатии.
4. Беременность и период лактации.

2.3 Методы клинического обследования пациентов

Всем включенным в исследование пациентам при поступлении, а также в конце госпитального этапа были проведены клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования, среди которых была электрокардиография, эхокардиографическое исследование, рентгенография органов грудной клетки.

Клиническое обследование включало в себя сбор данных анамнеза заболевания и проведение физикальных методов исследования (визуальный осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация, измерение АД, подсчет частоты пульса и частоты сердечных сокращений). Диагноз ИБС и функциональный класс (ФК) стенокардии устанавливались на основании клинических рекомендаций по стабильной ишемической болезни сердца Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза и Национального общества по атеротромбозу [169]. Функциональный класс ХСН устанавливался на основании национальных рекомендаций Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр) [170]. Наличие, стадия и степень тяжести АГ определялись по клиническим рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [171]. Пульсовое артериальное давление рассчитывалось, как разность между систолическим артериальным давлением (САД) и диастолическим артериальным давлением (ДАД). Наличие сахарного диабета определялось по клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [172].

2.4 Лабораторные методы исследования

Перечень лабораторных исследований включал общий и биохимический анализ крови, а также коагулологическое исследование крови.

Общий анализ крови с определением количества тромбоцитов (platelets, PLT), среднего объема тромбоцитов (mean platelets volume, MPV), ширины распределения тромбоцитов (platelet distribution width, PDW) и тромбокрита (platelet crit, PCT) выполнялся путем исследования цельной крови, взятой в

пробирку с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) на гематологическом анализаторе «МЕК-6400J/K» фирмы «Nihon Kohden Corporation» (Япония).

Биохимический анализ крови с определением концентрации глюкозы, уровня общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП, триглицеридов (ТГ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), креатинфосфокиназы (КФК) и креатинина выполнялся путем исследования сыворотки крови с помощью системы клинической химии «ILab 650» фирмы «Instrumentation Laboratory» (Италия). Наличие ХБП определялось с помощью расчета СКФ по формуле СКD-EPI на основании данных о концентрации сывороточного креатинина, возрасте, расе и поле пациента [173]. Использовалась именно эта формула, поскольку она позволяет получить результаты, наиболее приближенные к результатам «золотого стандарта», оценки клиренса почек методом с введением меченого изотопа ^{99m}Tc -ДТПА [7]. Наличие ХБП у пациента устанавливалось в случае, если СКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м².

Коагулологическое исследование крови с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени (ПТВ), международного нормализованного отношения (МНО) и концентрации фибриногена выполнялось путем исследования плазмы крови, стабилизированной цитратом натрия, с помощью коагулометра «ACL TOP 300 CTS» фирмы «Instrumentation Laboratory» (Италия).

2.5 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография (ЭКГ) выполнялась на аппарате «АТ-2» фирмы «Schiller» (Швейцария). Запись ЭКГ производили в 12 отведениях: трех стандартных, трех однополюсных усиленных и шести однополюсных грудных отведениях. Анализировались ритм, атриовентрикулярная и внутрижелудочковая проводимость, наличие диффузных изменений миокарда и степень их

выраженности, а также оценивалось смещение сегмента ST и изменения зубца Т в стандартных и грудных отведениях. В случае аритмологической настороженности (синкопальные состояния, эпизоды брадикардии, пароксизмы тахиаритмий) дополнительно проводилось суточное мониторирование ЭКГ.

Трансторакальное ультразвуковое исследование сердца (Эхо–КГ) выполнялось на аппарате «Sonos S5000» фирмы «Agilent» (Германия). Всем пациентам была проведена рентгенография органов грудной клетки.

2.6 Получение и анализ ОКТ-изображений

ОКТ выполнялась с помощью системы ILUMIEN фирмы LightLab Imaging, Inc. (4 Robbins Road, Westford, MA 01886, USA) по неокклюзивной методике. Основные технические характеристики ОКТ-системы ILUMIEN представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Основные технические характеристики системы ILUMIEN

Основные технические характеристики	Значения
1	2
Оптическая мощность источника сканирующего лазера, нм	1305±55
Оптическая мощность лазера видимого диапазона, нм	670
Осевое разрешение в ткани, мкм	≤20
Разрешение по плоскости, мкм	25-60
Диапазон протяжки, мм	50
Скорость протяжки, мм/с	10/15/20/25 в зависимости от настроек, проведённых оператором

Продолжение таблицы 3

1	2
Глубина сканирования, мм	7
Точность измерения диаметра, мм	7%±0,1
Точность измерения площади, мм	10%±0,1

Применялся зонд-катетер Dragonfly, который проводился дистальнее атеросклеротической бляшки и затем автоматически протягивался в проксимальную позицию со скоростью от 10,0 мм/с до 25,0 мм/с. Точное положение ОКТ-катетера определялось при помощи регистрации ОКТ и коронарографии на основании внутрисосудистых маркеров (ветви коронарных артерий). Одновременно создавалась оптически прозрачная среда внутри сосуда с помощью введения рентгенконтрастного вещества со скоростью 4,0 мл/сек.

Анализ ОКТ. Атеросклеротические бляшки были разделены на фиброзные и липидные. Фиброзными бляшками признавались гомогенные структуры с высоким уровнем отражающей способности. Липидными бляшками считались гомогенные структуры с низкой отражающей способностью и нечеткими границами. Двумя разными бляшками считались те, которые были отделены друг от друга по меньшей мере 5-мм неизменным участком артерии [117].

Объем липидного ядра в атеросклеротической бляшке оценивался с помощью полуколичественного метода: выполнялся поиск фрейма с наибольшим количеством липидов и измерялось количество квадрантов (области, ограниченные двумя взаимно перпендикулярными линиями, проходящими через условный центр поперечного сечения сосуда), которое липиды занимали на фрейме. Атеросклеротические бляшки, липиды в которых занимали более 1 квадранта, считались бляшками, богатыми липидами. На рисунке 2 представлен фрейм, на котором визуализируется липидное ядро атеросклеротической бляшки. Ядро занимает пространство между 6 и 11 часами условного циферблата (что составляет

более 1 квадранта), что позволяет отнести данную атеросклеротическую бляшку к бляшкам, богатым липидами.

Толщина ФПАБ измерялась в самом тонком участке трёхкратно с последующим вычислением среднего значения. Бляшками с тонкой покрывкой считались бляшки, богатые липидами, с толщиной покрывки менее 65 мкм.

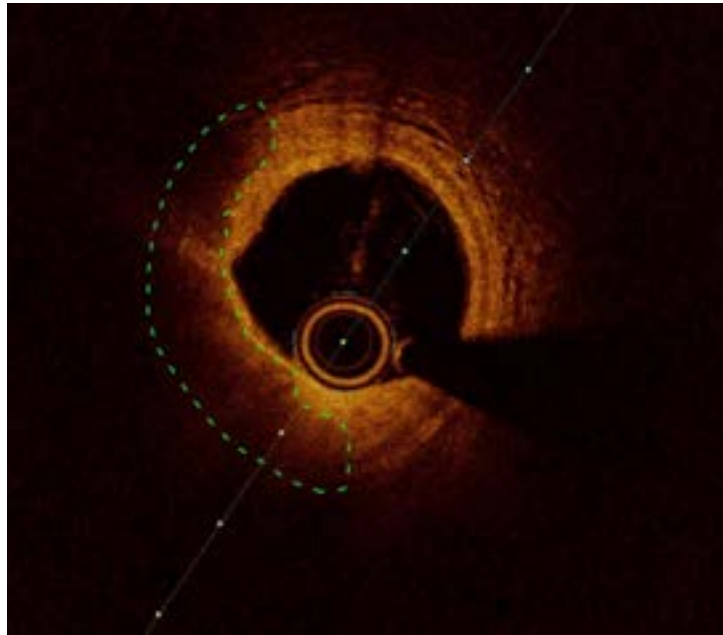


Рисунок 2 – Визуализация атеросклеротической бляшки, богатой липидами, с помощью оптической когерентной томографии (между 6 и 11 часами условного циферблата определяется липидное ядро (отмечено пунктиром), которое занимает более 1 квадранта, что позволяет отнести данную атеросклеротическую бляшку к бляшкам, богатым липидами)

На рисунке 3 представлена методика измерения толщины фиброзной покрывки атеросклеротической бляшки: толщина фиброзной покрывки атеросклеротической бляшки, изображённой на рисунке 2, измерена в самом тонком месте трёхкратно (1 измерение – 60 мкм; 2 измерение – 60 мкм; 3 измерение – 70 мкм; среднее значение – $(60+60+70)/3=63,3$ мкм). Значение 63,3 мкм меньше 65 мкм и объем липидного ядра превышает 1 квадрант, что позволяет отнести данную атеросклеротическую бляшку к бляшкам с тонкой покрывкой.

После оценки объёма липидного ядра и толщины фиброзной покрывки атеросклеротической бляшки, измерялась длина атеросклеротической бляшки на продольном срезе сосуда. Затем через каждый 1 мм оценивалось количество квадрантов, которое липиды занимали на фрейме, и подсчитывалось среднее значение. Был рассчитан ОКТ-индекс липидов: среднее значение количества квадрантов, которое липиды занимали на фрейме, умножалось на длину атеросклеротической бляшки. Длина атеросклеротической бляшки и ОКТ-индекс липидов рассчитывались только для бляшек, богатых липидами.

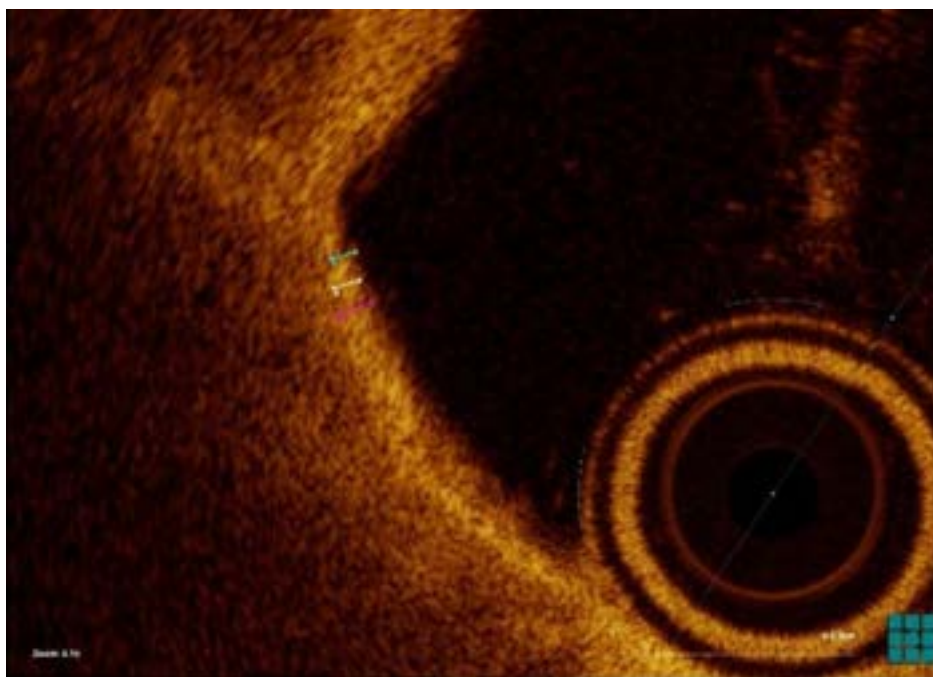


Рисунок 3 – Методика измерения толщины фиброзной покрывки атеросклеротической бляшки с помощью оптической когерентной томографии (толщина покрывки бляшки, изображённой на рисунке 2, измерена в самом тонком месте трёхкратно: 1 измерение – 60 мкм; 2 измерение – 60 мкм; 3 измерение – 70 мкм; среднее значение – $(60+60+70)/3=63,3$ мкм)

Кальциноз также оценивался с помощью полуколичественного метода: выполнялся поиск фрейма с наибольшим количеством кальцинатов (четко отграниченные участки с гетерогенной отражающей способностью) и измерялось

количество квадрантов, которое кальцинаты занимали на фрейме. Затем измерялась длина кальцинатов на продольном срезе сосуда, через каждый 1 мм оценивалось количество квадрантов, которое кальцинаты занимали на фрейме, и подсчитывалось среднее значение. На рисунке 4 представлена визуализация кальцинатов с помощью ОКТ (кальцинаты определяются вдоль всей окружности просвета сосуда). Был рассчитан ОКТ-индекс кальция: среднее значение количества квадрантов, которое кальцинаты занимали на фрейме, умножалось на длину кальцинатов. Бляшки, в которых определялись только кальцинаты, а липидное ядро отсутствовало, были проанализированы отдельно.

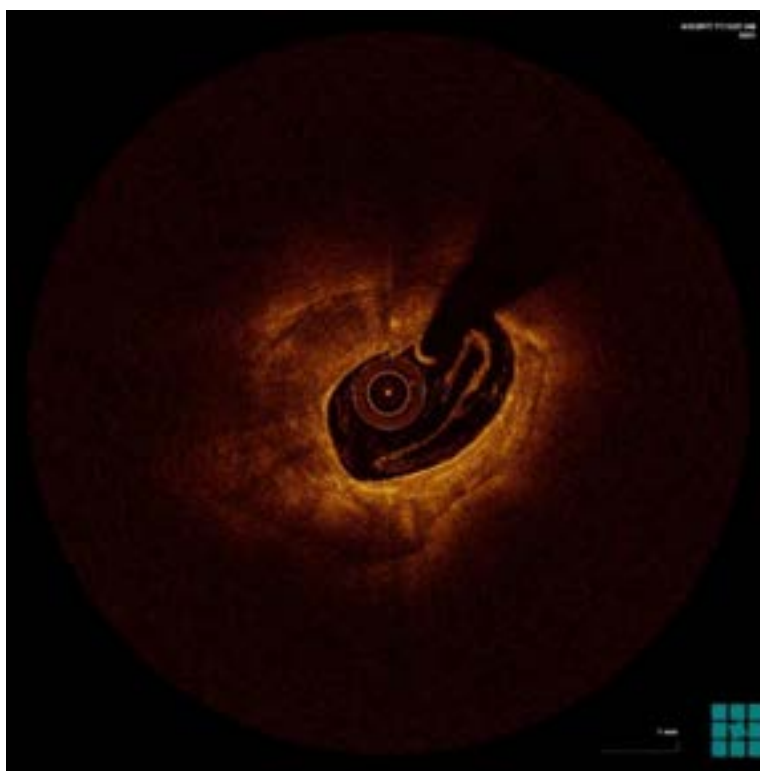


Рисунок 4 – Визуализация кальцинатов с помощью оптической когерентной томографии (кальцинаты определяются вдоль всей окружности просвета сосуда, т.е. в 4 квадрантах)

Макрофаги определялись, как линейные области высокой интенсивности, инфильтрирующие покрывку атеросклеротической бляшки, позади которых видна «тень» (рисунок 5).

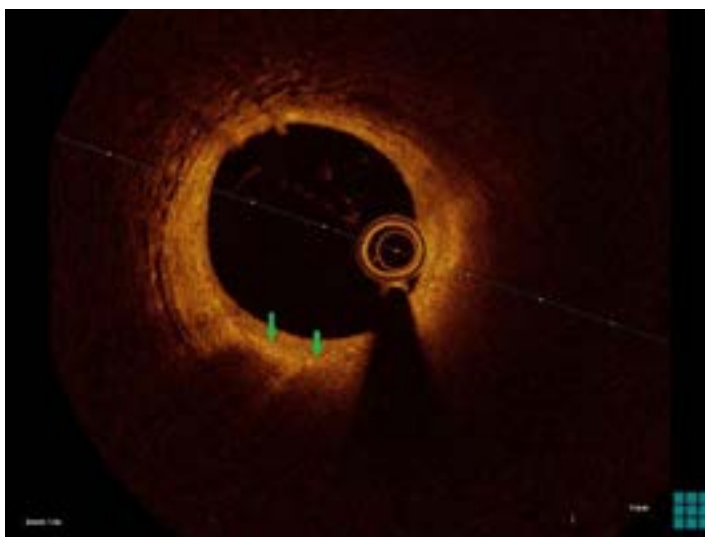


Рисунок 5 – Визуализация скопления макрофагов (линейные области высокой интенсивности, позади которых видна «тень»), инфильтрирующих покрывку бляшки, с помощью оптической когерентной томографии (отмечены зелёными стрелками)

Кристаллами холестерина признавались тонкие линейные структуры высокой интенсивности, расположенные внутри атеросклеротической бляшки (рисунок 6).

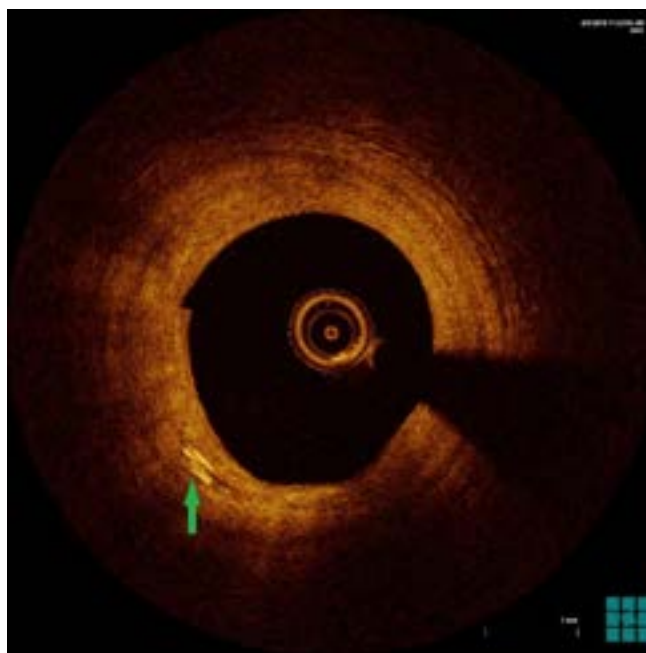


Рисунок 6 – Визуализация кристаллов холестерина (отмечены зеленой стрелкой) в атеросклеротической бляшке с помощью оптической когерентной томографии

Микроканалы, свидетельствующие о неоангиогенезе (*vasa vasorum*), определялись, как округлые или неправильной формы структуры с низкой отражающей способностью, четкими границами и диаметром 50-300 мкм, повторяющиеся как минимум в трех последовательных фреймах (рисунок 7).

Тромбами признавались массы диаметром более 250 мкм с высокой поглощающей способностью (красные тромбы) или низкой поглощающей способностью (белые тромбы) внутри просвета сосуда, прикрепленные к его стенке или флотирующие. Макрофаги, кристаллы холестерина, микроканалы и тромбы не оценивались количественно, определялось только их наличие или отсутствие [52; 117].

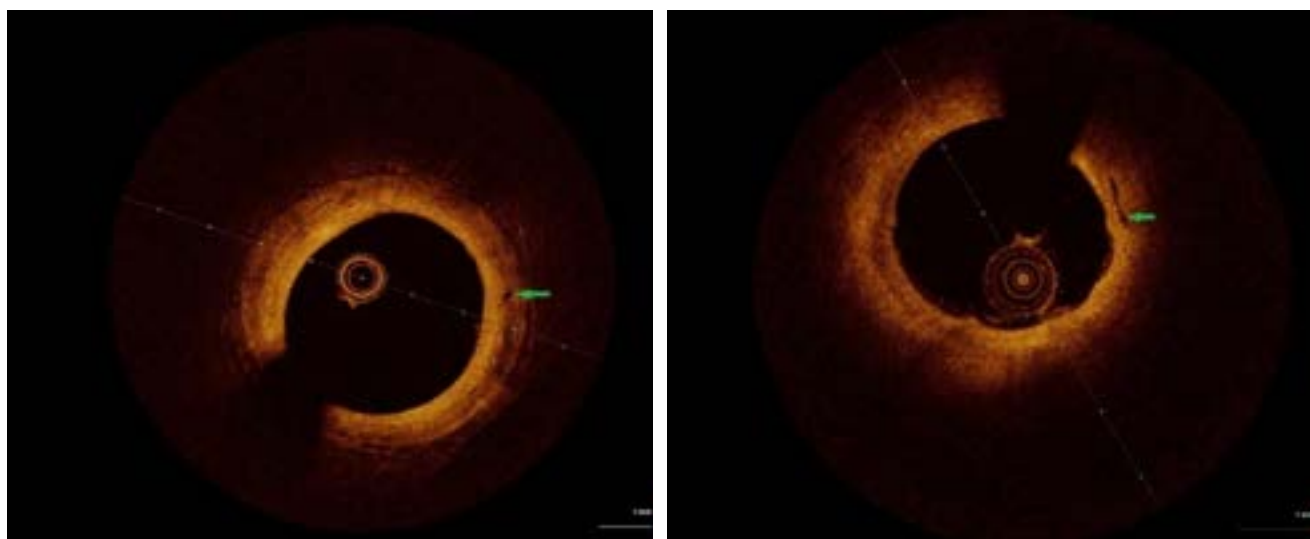


Рисунок 7 – Визуализация микроканалов, свидетельствующих о наличии *vasa vasorum*, в атеросклеротической бляшке с помощью оптической когерентной томографии (отмечены зеленой стрелкой)

Стеноз просвета сосуда оценивался в месте максимального сужения с помощью встроенных возможностей системы ILUMIEN (автоматическое измерение площади). В первую очередь оценивалась площадь поперечного сечения сосуда в месте максимального сужения с одновременным автоматическим определением максимального и минимального диаметров. Затем проводился поиск

фрейма с максимальной площадью просвета сосуда в пределах 10 мм по обе стороны от места максимального сужения без учета крупных ветвей. Затем с помощью описанной методики вычислялись площадь поперечного сечения, а также максимальный и минимальный диаметры, и фрейм устанавливался, как эталонная (референсная) область. После этого измерялось выраженность стеноза по площади (%AS) и выраженность стеноза по диаметру (%DS).

2.7 Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ полученных данных был произведен с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2013 и пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM, USA). Проверка данных на соответствие нормальному распределению проводилось с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова.

Нормально распределенные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, а σ – среднеквадратичное (стандартное) отклонение. Данные, распределение которых отличалось от нормального, представлены с помощью медианы, квартилей и интерквартильного размаха (ИКР). Номинальные переменные представлены в виде: общее число случаев, n (процентное соотношение, %).

Степень корреляции параметров определялась с помощью коэффициента корреляции Пирсона в случае соответствия нормальному распределению. При распределении, отличном от нормального, рассчитывался ранговый коэффициент корреляции Спирмана.

При анализе различий параметров в подгруппах пациентов использовался дисперсионный анализ (ANOVA) в случаях нормального распределения, U-критерий Манна-Уитни в случаях распределения, отличающегося от нормального, а также критерий χ^2 (хи-квадрат) или точное решение Фишера при анализе номинальных переменных.

Для определения независимых предикторов применялся множественный регрессионный анализ.

Для анализа выживаемости без нежелательных событий использовался метод Каплан-Майер. Кривые выживаемости без нежелательных событий анализировались при помощи логрангового теста. Для определения факторов, влияющих на выживаемость без нежелательных событий, применялась регрессия Кокса. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [174 – 176].

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

При КРС в сочетании с ИБС особенно необходима точная диагностика атеросклеротического поражения коронарных артерий, поскольку течение указанных патологий взаимно отягощаются. ОКТ позволяет визуализировать различные структуры атеросклеротической бляшки, визуализация которых ранее была невозможна или крайне затруднена (в частности, толщину ФПАБ, наличие инфильтрации макрофагами покрышки атеросклеротической бляшки и наличие кристаллов холестерина в атеросклеротической бляшке). Указанные морфологические характеристики играют ключевую роль в развитии уязвимости атеросклеротической бляшки, что клинически проявляется в повышении риска разрыва ФПАБ. Последнее приводит к развитию тромбоза и возникновению клинической картины ОКС.

В настоящей главе выполнены следующие этапы исследования:

1. Приведена клиническая характеристика больных КРС в сочетании с ИБС.
2. Выполнена оценка морфологических характеристик атеросклеротических бляшек, определяемых с помощью ОКТ, у больных КРС в сочетании с ИБС с различной скоростью клубочковой фильтрации.

3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Работа основана на анализе данных, полученных в ходе наблюдения за 173 больными ИБС. Среди пациентов было 106 (61,3%) мужчин и 67 (38,7%) женщин в возрасте от 40 до 94 (69 ± 11) лет.

117 больным ИБС было проведено ЧКВ и выполнена ОКТ коронарных артерий. Среди пациентов было 78 (66,7%) мужчин и 39 (33,3%) женщин (рисунок 8).



Рисунок 8 – Соотношение пациентов, которым была выполнена оптическая когерентная томография, по полу

Возраст больных варьировался в диапазоне от 40 до 83 лет (в среднем 64 (60; 71) года) (рисунок 9).

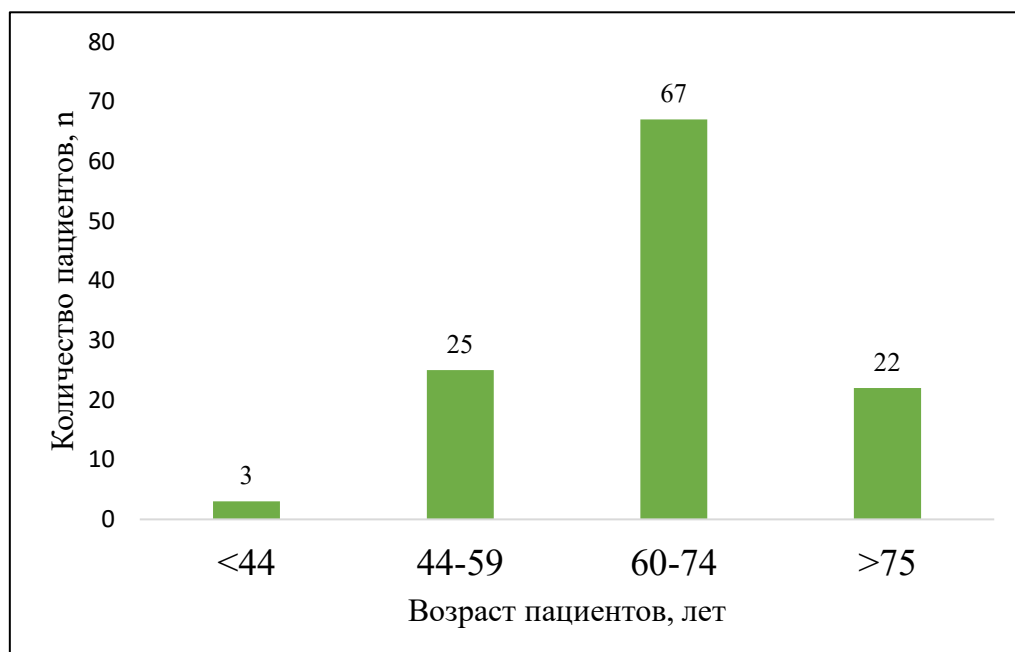


Рисунок 9 – Распределение пациентов, которым была выполнена оптическая когерентная томография, по возрасту

По результатам проведения ОКТ у пациентов было обнаружено 170 атеросклеротических бляшек. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов, которым была выполнена оптическая когерентная томография

Критерии		Значения
Общее количество пациентов, n		117
Общее количество атеросклеротических бляшек, визуализированных с помощью оптической когерентной томографии, n		170
Пол, n (%): мужчины		78 (66,7)
Возраст, лет: медиана, (интерквартильный размах) диапазон вариаций		64 (60; 71) от 40 до 83
Коморбидные патологии	Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	104 (88,9)
	Артериальная гипертензия, n (%)	102 (87,2)
	Сахарный диабет, n (%)	23 (19,7)
	Метаболический синдром, n (%)	8 (6,8)

Наиболее распространёнными коморбидными патологиями, выявленными у пациентов, которым было проведено ЧКВ с последующим выполнением ОКТ, являлись хроническая сердечная недостаточность различной степени выраженности (88,9%), артериальная гипертензия (87,2%) и сахарный диабет (19,7%).

Пациенты, которым было проведено ЧКВ с последующим выполнением ОКТ, были разделены на две группы согласно степени выраженности снижения СКФ. В первую группу были включены пациенты с $СКФ \geq 60$ мл/мин/1,73 м² (n=86), во вторую группу – пациенты с $СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² (n=31). Сравнительная клиническая характеристика групп пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная клиническая характеристика пациентов, которым была выполнена оптическая когерентная томография, разделённых на группы согласно степени выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации

Критерии	Группа №1 (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) n=86	Группа №2 (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) n=31	p
Возраст, лет	63 (57; 67)	76 (69; 78)	<0,001
Мужчины, n (% от n в группе)	68 (79,1)	10 (32,3)	<0,001
САД, мм рт.ст.	125 (120; 130)	126 $\pm$ 9	0,546
ДАД, мм рт.ст.	75 (70; 80)	80 (74; 80)	0,145
ЧСС, уд/мин	65 (62; 68)	64 (60; 67)	0,354
СД, n (% от n в группе)	11 (12,8)	12 (38,7)	0,007
МС, n (% от n в группе)	5 (5,8)	3 (9,7)	0,421
АГ, n (% от n в группе)	72 (83,7)	30 (96,8)	0,104
Глюкоза, ммоль/л	5,55 (4,90; 6,13)	6,19 (5,11; 8,78)	0,007
ОХС, ммоль/л	3,89 (0,00; 4,60)	3,89 $\pm$ 1,83	0,266
ЛПВП, ммоль/л	0,84 (0,00; 1,15)	1,13 (0,92; 1,22)	0,013
ЛПНП, ммоль/л	1,59 (0,00; 2,42)	1,99 $\pm$ 1,27	0,182
ТГ, ммоль/л	1,11 (0,00; 1,50)	1,35 $\pm$ 0,98	0,159
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,66 $\pm$ 10,76	49,33 $\pm$ 8,01	<0,001

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; МС – метаболический синдром; ОХС – общий холестерин; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТГ – триглицериды; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Пациенты в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² были старше по сравнению с группой пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² (p < 0,001) и среди них преобладали женщины (p < 0,001). В указанной группе было больше больных, страдающих сахарным диабетом (p = 0,007), а также был выше уровень липопротеидов высокой плотности (p = 0,013) и глюкозы в крови (p = 0,007). Уровень последней у пациентов в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² выходил за пределы референсных значений для данного параметра.

Сравнительная характеристика лекарственной терапии, проводившейся пациентам, которым была выполнена оптическая когерентная томография, в период их госпитализации в группах с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика лекарственной терапии, проводившейся пациентам, которым была выполнена оптическая когерентная томография, в период их госпитализации в группах с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации

Критерии	Группа №1 (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ²) n=86	Группа №2 (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²) n=31	p
1	2	3	4
Статины, n (%)	77 (89,5)	29 (93,5)	0,725
Антикоагулянты, n (%)	8 (9,3)	5 (16,1)	0,325
ИАПФ, n (%)	52 (60,5)	20 (64,5)	0,83
АРА-II, n (%)	17 (19,8)	10 (32,3)	0,213
β-АБ, n (%)	72 (83,7)	29 (93,5)	0,231
Антиаритмические препараты, n (%)	2 (2,3)	4 (12,9)	0,045

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4
БМКК, n (%)	15 (17,4)	11 (35,5)	0,047
АМКР, n (%)	18 (20,9)	12 (38,7)	0,059
Диуретики, n (%)	4 (4,7)	9 (29,0)	0,001

Примечание: β -АБ – бета-адреноблокаторы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРА-II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Пациентам из группы СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² реже назначались антиаритмические ($p=0,045$) и диуретические ($p=0,001$) препараты, однако количество пациентов, которым они назначались, было малым. Пациентам из группы СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² реже назначались блокаторы медленных кальциевых каналов ($p=0,047$). Гиполипидемическая терапия проводилась практически всем пациентам (89,5% в группе СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и 93,5% в группе СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), вследствие чего было выявлено отсутствие различий по частоте назначения статинов между пациентами с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и пациентами с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ($p=0,725$). Отсутствие различий было выявлено и при анализе частоты назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (20,9% в группе СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и 38,7% в группе СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²; $p=0,725$).

У 56 больных ИБС были исследованы параметры гемокоагуляции. Соотношение пациентов по полу было эквивалентным: 28 мужчин и 28 женщин (по 50% от всех пациентов, включенных в настоящее исследование). Соотношение пациентов по полу представлено на рисунке 10.

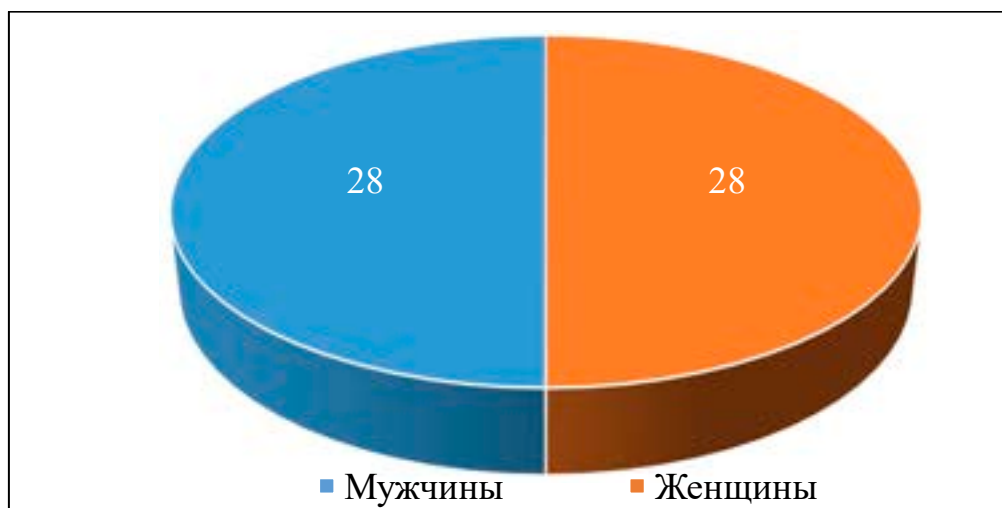


Рисунок 10 – Соотношение пациентов, у которых были изучены параметры гемокоагуляции, по полу

Возраст пациентов варьировался в пределах от 52 до 96 лет. Средний возраст пациентов на момент начала наблюдения составил 78 ± 10 лет. Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 11.

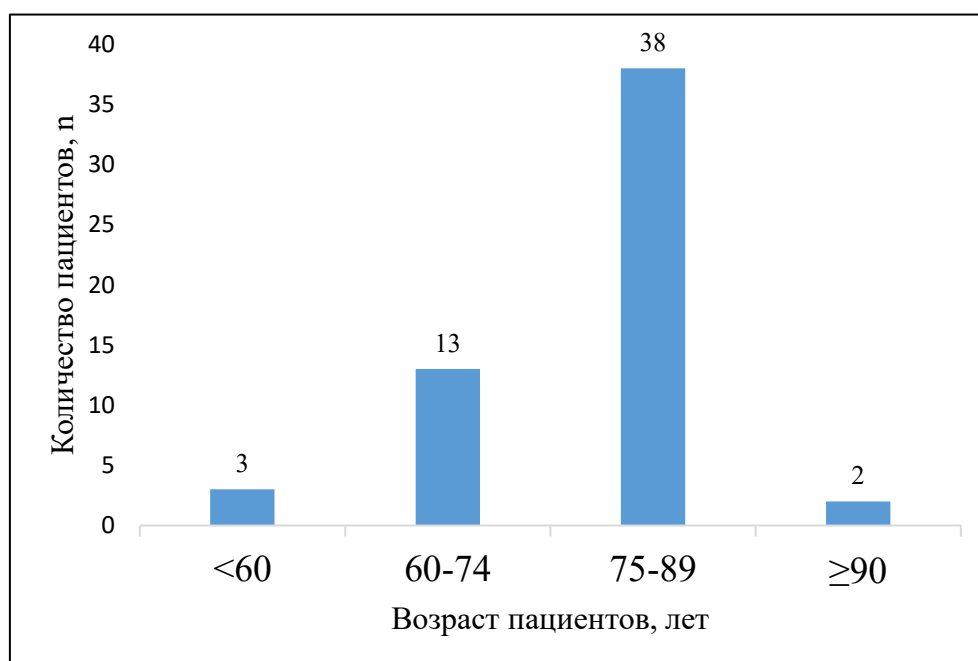


Рисунок 11 – Распределение пациентов, у которых были изучены параметры гемокоагуляции, по возрасту

Большинство пациентов (67,9%) находились в возрастной группе от 75 до 89 лет.

Для изучения зависимости изменений от степени выраженности снижения СКФ были выбраны следующие параметры: число тромбоцитов (PLT), уровень тромбокрита (PCT), средний объём тромбоцита (MPV), ширина распределения тромбоцитов по объёму (PDW), определяемые при выполнении клинического анализа крови, а также уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПТВ) и международное нормализованное отношение (МНО), определяемые при проведении коагулологического исследования крови.

Пациенты были разделены на три группы согласно степени выраженности снижения СКФ. В первую группу были включены пациенты с $СКФ \geq 60$ мл/мин/1,73 м² (n=9), во вторую группу были включены пациенты с $30 \leq СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² (n=39), в третью группу были включены пациенты с $СКФ < 30$ мл/мин/1,73 м² (n=8). Клиническая характеристика указанных пациентов представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика групп пациентов, у которых были изучены параметры гемокоагуляции, с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации

Критерии	Группа 1 (СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м ²) n=9	Группа 2 (30 $\leq$ СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²) n=39	Группа 3 (СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²) n=8
1	2	3	4
Общее количество пациентов	n=56		
Возраст, лет	76 $\pm$ 5 p ₁₋₂ =0,250	78 (69; 85) p ₂₋₃ =0,269	83 $\pm$ 9 p ₁₋₃ =0,084

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4
Пол, n (%)			
мужчины	6 (66,7%)	17 (43,6%)	5 (62,5%)
женщины	3 (33,3%)	22 (56,4%)	3 (37,5%)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	72,38±9,42 p ₁₋₂ <0,001	52,22±4,14 p ₂₋₃ <0,001	20,04±8,08 p ₁₋₃ <0,001
ПИКС, n (%)	3 (33,3%)	24 (61,5%)	5 (62,5%)
АГ, n (%)	8 (88,9%)	37 (94,9%)	8 (100,0%)
ХСН, n (%)	6 (66,7%)	29 (74,4%)	7 (87,5%)
Стенокардия напряжения, n (%)	6 (66,7%)	31 (79,5%)	7 (87,5%)
ФК стенокардии, n (%)*			
1	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
2	3 (50,0%)	15 (48,4%)	3 (42,9%)
3	3 (50,0%)	13 (41,9%)	4 (57,1%)
4	0 (0,0%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)
ФК ХСН, n (%)			
1	1 (16,7%)	2 (6,9%)	0 (0,0%)
2	5 (83,3%)	12 (41,4%)	3 (42,9%)
3	0 (0,0%)	14 (48,3%)	4 (57,1%)
4	0 (0,0%)	1 (3,4%)	0 (0,0%)

*Примечание: *доля больных с определенным функциональным классом стенокардии напряжения рассчитывалась от количества пациентов, страдавших стенокардией напряжения. АГ – артериальная гипертензия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*

Группы больных различались по уровню СКФ с высокой степенью статистической достоверности ($p < 0,001$). Средний возраст больных во всех трех группах превышал 75 лет. Группы пациентов не различались по возрасту, хотя имела место тенденция к его более высокому среднему уровню в группе больных с уровнем СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (рисунок 12).

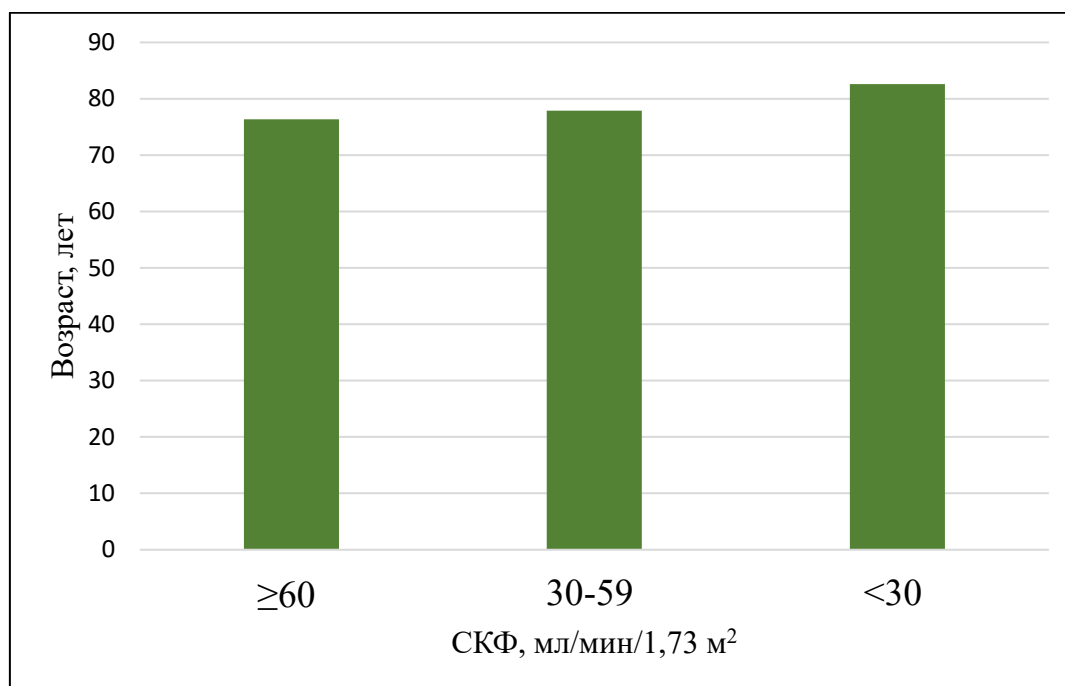


Рисунок 12 – Распределение пациентов, у которых были изучены параметры гемокоагуляции, с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по возрасту

В группе больных с $30 \leq \text{СКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м² преобладали пациенты женского пола, в двух других группах – мужского. Большинство больных страдало стенокардией напряжения 2 и 3 функционального класса, причем доля пациентов, страдающих стенокардией, возрастала с увеличением тяжести нарушения функции почек с 66,7% в первой группе до 87,5% в третьей группе. Постинфарктный кардиосклероз отмечался у 57,1% больных. Во всех группах большинство пациентов страдало АГ, причем их количество возрастало с 88,9% в 1-й группе до 100% в 3-ей группе. Кроме того, высоким было и число больных, страдавших ХСН,

причем их количество и тяжесть функционального класса ХСН были выше у пациентов 2 и 3 групп (66,7%, 79,5% и 87,5% в 1-й, 2-й и 3-ей группах соответственно).

Лекарственная терапия, которая проводилась пациентам в период их госпитализации, представлена на рисунке 13.

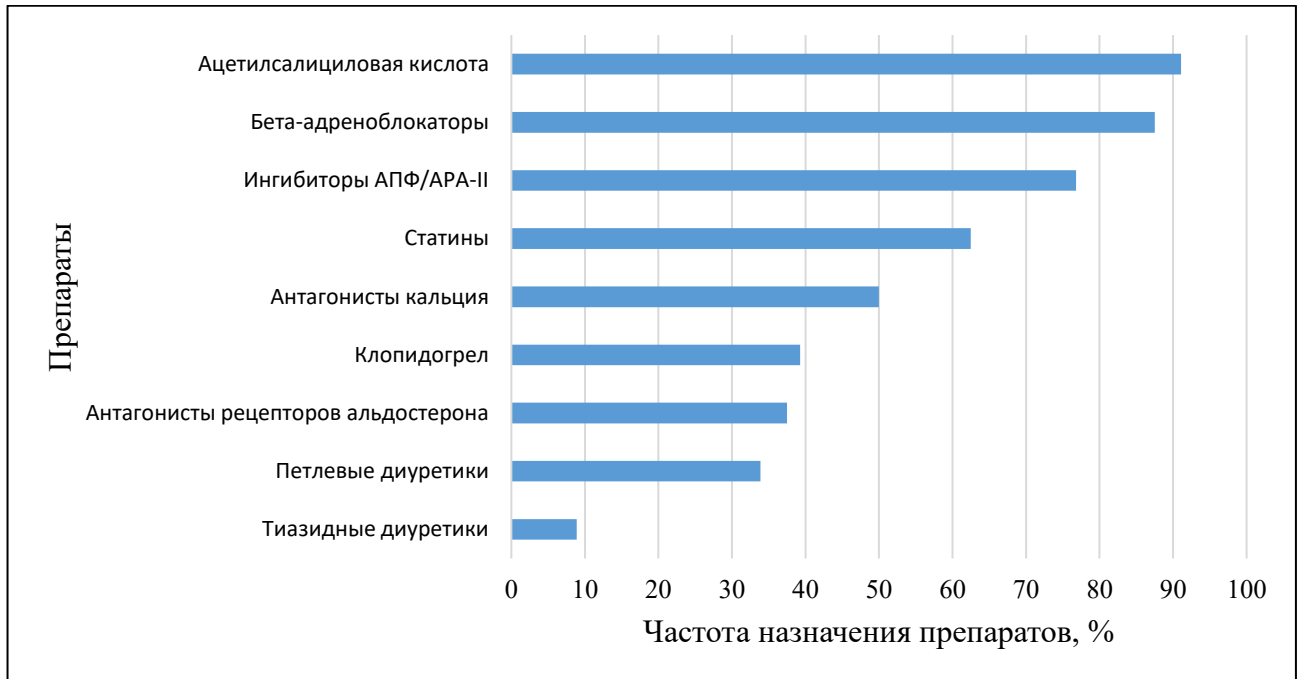


Рисунок 13 – Препараты, назначавшиеся пациентам, у которых были изучены параметры гемокоагуляции

91,1% больных принимали ацетилсалициловую кислоту, 39,3% клопидогрел, 35,7% пациентов находились на двойной антиагрегантной терапии. ИАПФ или АРА-II были назначены 76,8% больных. Значительную долю в терапии занимали β -адреноблокаторы (β -АБ) (87,5%) и статины (62,5%). 50,0% пациентов принимали антагонисты кальция (блокаторы медленных кальциевых каналов, БМКК), 37,5% – антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), 33,9% – петлевые диуретики, 8,9% – тиазидные диуретики.

3.2 Оценка морфологических характеристик атеросклеротических бляшек, определяемых с помощью оптической когерентной томографии, у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца с различной скоростью клубочковой фильтрации

В связи с тем, что в реальной клинической практике у одного пациента, страдающего клиническими признаками ишемической болезни сердца, выявляется более одной атеросклеротической бляшки, нами были проанализированы все атеросклеротические бляшки, которые были выявлены у пациентов с помощью ОКТ (n=170). У пациентов с СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м² с помощью ОКТ была выявлена 121 бляшка, а у пациентов с СКФ<60 мл/мин/1,73 м² – 49 бляшек.

Сравнительная характеристика типов бляшек, определённых с помощью ОКТ, в группах пациентов с различным уровнем СКФ представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика типов бляшек, определённых с помощью ОКТ, в группах пациентов с различным уровнем СКФ

Критерии	Группа №1 (СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м ²) n=121	Группа №2 (СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²) n=49	p
1	2	3	4
Фиброзные бляшки, n (% от n в группе)	16 (13,2)	4 (8,2)	0,439
Бляшки только с наличием кальцинатов без липидного ядра, n (% от n в группе)	20 (16,5)	5 (10,2)	0,347
Среднее количество бляшек в расчёте на 1 пациента	1,41	1,58	н/о

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
Максимальное к-во квадрантов липидного ядра в бляшке, n (% от n в группе):			
1 квадрант	5 (4,1);	12 (24,5);	н/о
2 квадранта	38 (31,4);	18 (36,7);	
3 квадранта	34 (28,1);	10 (20,4);	
4 квадранта	8 (6,6)	0 (0,0)	
Максимальное к-во квадрантов кальция, n (% от n в группе):			
0 квадрантов	29 (24,0);	19 (38,8);	н/о
1 квадрант	35 (28,9);	17 (34,7);	
2 квадранта	31 (25,6);	8 (16,3);	
3 квадранта	17 (14,0);	5 (10,2);	
4 квадранта	9 (7,4)	0 (0,0)	

Примечание: н/о – не определялось; ОКТ – оптическая когерентная томография; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Различий по частоте встречаемости фиброзных бляшек и бляшек с наличием кальцинатов без липидного ядра между группами не отмечалось ($p=0,439$ и $p=0,347$ соответственно). Следует отметить, что имела место тенденция к большему среднему количеству атеросклеротических бляшек в расчёте на 1 пациента в группе 2 по сравнению с группой 1, которая, тем не менее, не достигла уровня статистической значимости (1,41 против 1,58; $p>0,05$).

Для изучения зависимости изменений от степени выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации были выбраны определенные морфологические характеристики атеросклеротических бляшек, определяемые с помощью ОКТ: толщина ФПАБ, средний объём липидного ядра, длина липидного ядра, ОКТ-индекс липидов, наличие кальцинатов в бляшке, толщина покрышки над

кальцинатами, длина кальцинатов, средний объём кальцинатов, ОКТ-индекс кальция, наличие инфильтрации макрофагами покрышки атеросклеротической бляшки, наличие неоангиогенеза, наличие кристаллов холестерина в атеросклеротической бляшке, наличие тромбов в просвете сосуда, а также выраженность стеноза сосуда по площади и по диаметру.

Сравнительная характеристика морфологии атеросклеротических бляшек, определенной с помощью ОКТ, в группах пациентов с различным уровнем СКФ представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика морфологии атеросклеротических бляшек, определенной с помощью оптической когерентной томографии, в группах пациентов с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации

Критерии	Группа №1 (СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ²) n=121	Группа №2 (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²) n=49	p
1	2	3	4
Толщина ФПАБ, мкм	70,0 (50,0; 110,0)	60,0 (53,3; 120,0)	0,989
Средний объём липидного ядра, к-во квадрантов	1,79 (1,53; 2,05)	1,67 (1,43; 1,86)	0,098
Длина липидного ядра, мм	15,0 (10,0; 19,95)	9,8 (5,8; 19,8)	0,016
ОКТ-индекс липидов, мм*квадрант	25,89 (17,65; 34,47)	15,20 (9,96; 37,52)	0,008
Наличие кальцинатов, n (% от количества пациентов в группе)	92 (76,0)	30 (61,2)	0,061
Толщина покрышки над кальцинатами, мкм	60,0 (40,0; 95,0)	63,3 (48,4; 146,7)	0,354
Длина кальцинатов, мм	7,6 (2,8; 14,7)	6,8 (3,1; 11,6)	0,550

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4
Средний объём кальцинатов, квадранты	1,07 (1,00; 1,51)	1,00 (0,82; 1,26)	0,090
ОКТ-индекс кальция, мм*квадрант	8,0 (3,0; 18,5)	7,3 (2,6; 14,2)	0,358
Наличие инфильтрации макрофагами, n (% от количества пациентов в группе)	82 (67,8)	29 (59,2)	0,292
Наличие неоангиогенеза, n (% от количества пациентов в группе)	26 (21,5)	8 (16,3)	0,529
Наличие кристаллов холестерина, n (% от количества пациентов в группе)	40 (33,1)	12 (24,5)	0,358
Наличие тромбов, n (% от количества пациентов в группе)	29 (24,0)	10 (20,4)	0,691
Выраженность стеноза сосуда по площади, %	56,0 (46,7; 68,9)	48,8 (24,8; 60,7)	0,039
Выраженность стеноза сосуда по диаметру, %	35,2±14,9	29,2±17,0	0,036

Примечание: ОКТ – оптическая когерентная томография; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФПАБ – фиброзная покрышка атеросклеротической бляшки.

Показано, что в группе пациентов с СКФ<60 мл/мин/1,73 м² ниже длина липидного ядра (p=0,016) и ОКТ-индекс липидов (p=0,008) (рисунки 14 и 15).

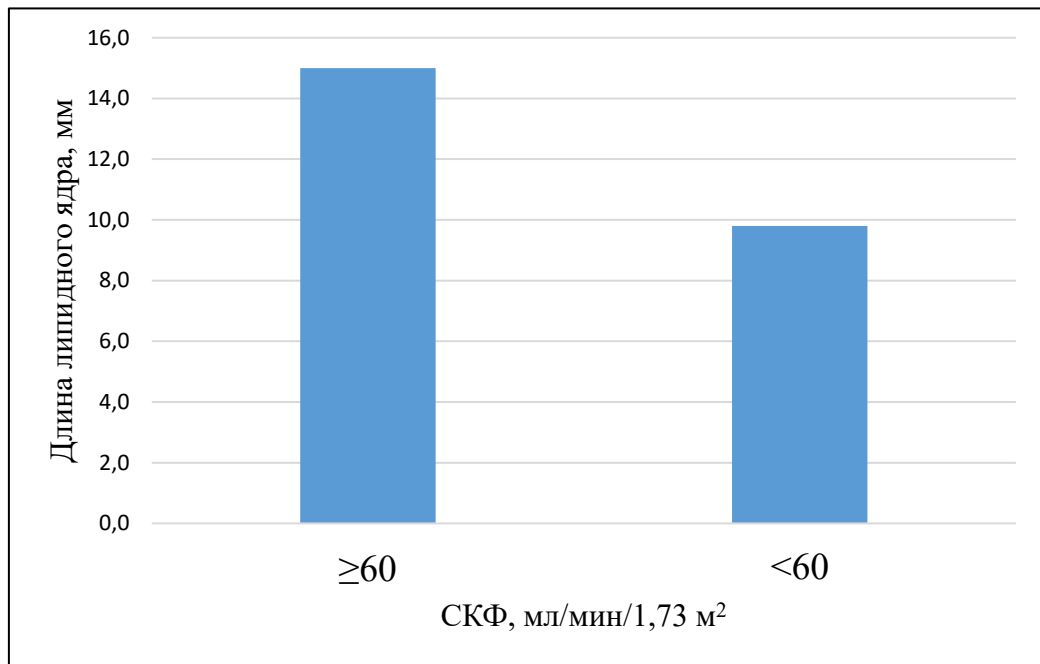


Рисунок 14 – Сравнительный анализ длины липидного ядра в группах пациентов, которым была выполнена оптическая когерентная томография, с различной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)

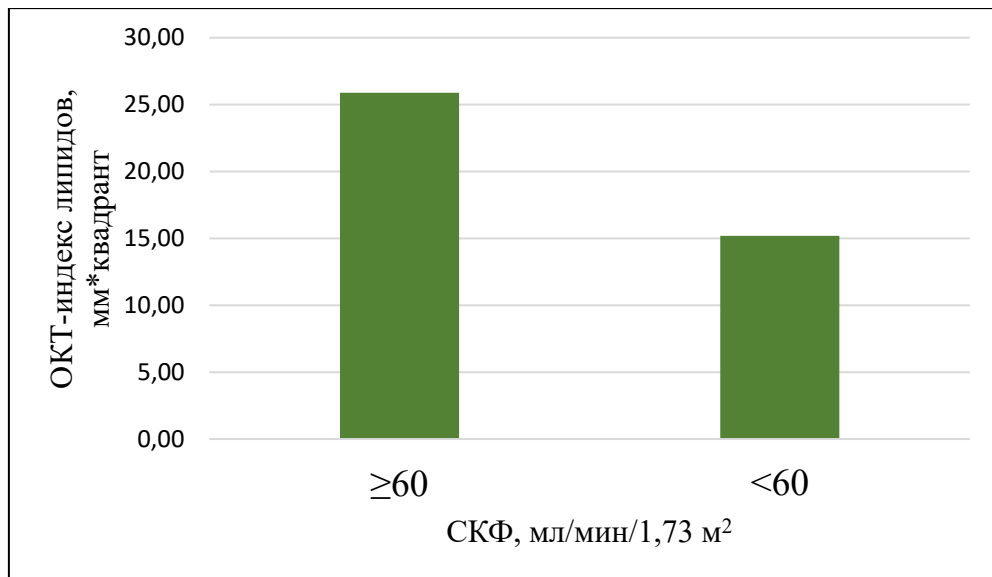


Рисунок 15 – Сравнительный анализ ОКТ-индекса липидов в группах пациентов, которым была выполнена оптическая когерентная томография, с различной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)

В группе пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² отмечается более выраженный стеноз сосуда как по площади ($p=0,039$), так и по диаметру ($p=0,036$) (рисунки 16 и 17).

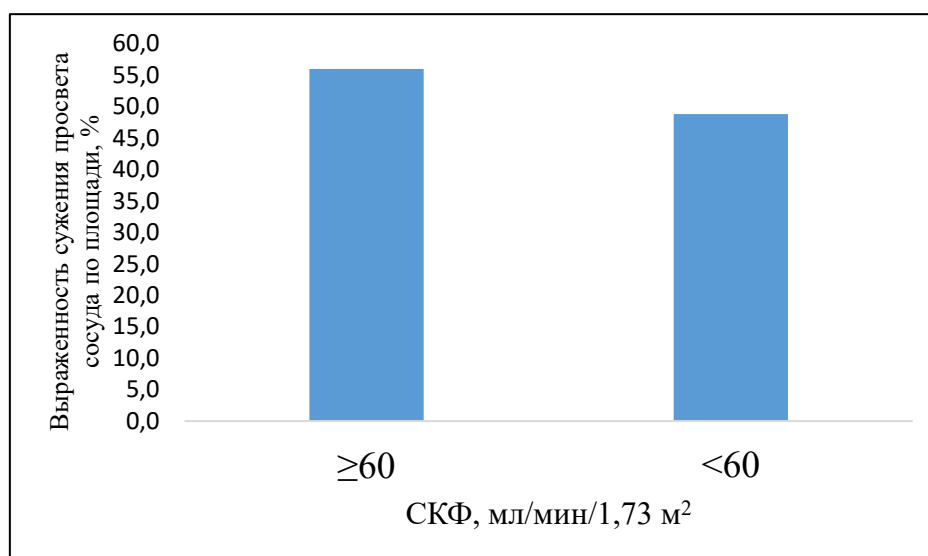


Рисунок 16 – Сравнительный анализ выраженности сужения просвета сосуда по площади в группах пациентов, которым была выполнена оптическая когерентная томография, с различной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)

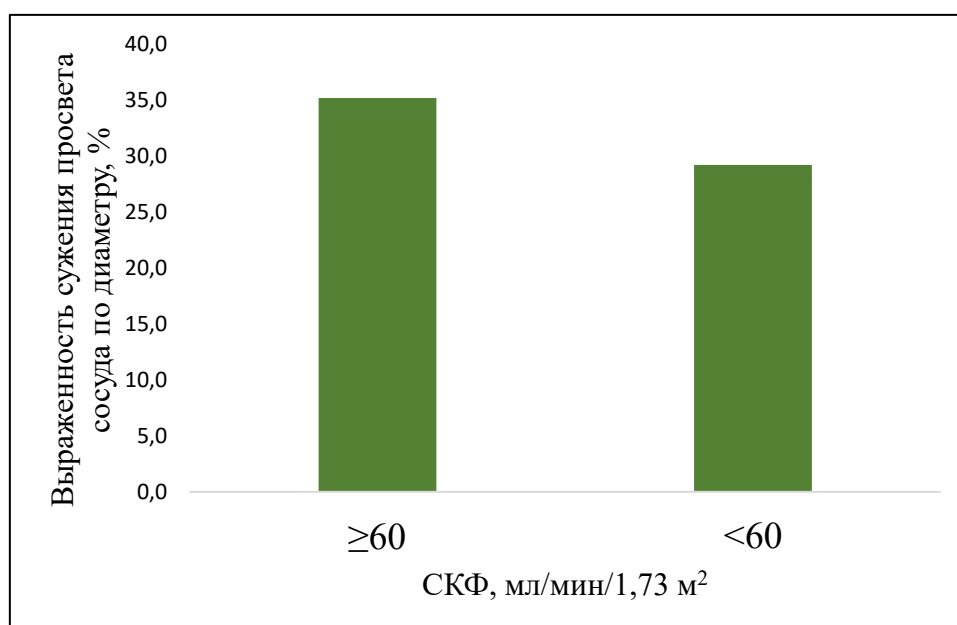


Рисунок 17 – Сравнительный анализ выраженности сужения просвета сосуда по диаметру в группах пациентов, которым была выполнена оптическая когерентная томография, с различной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ ПО ДАННЫМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ И ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В предыдущей главе настоящей работы были представлены данные, указывающие на наличие изменений клинико-инструментальных характеристик морфологического строения атеросклеротических бляшек у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца. Одной из наиболее важных среди указанных характеристик является объем липидного ядра, поскольку именно этот показатель в наибольшей степени влияет на уязвимость атеросклеротической бляшки. Кроме того, данные, полученные при анализе доступных источников, говорят о недостаточности сведений о влиянии упомянутых параметров на прогноз больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца. Данные мировой литературы по зависимости параметров, определяемых с помощью оптической когерентной томографии, от уровня скорости клубочковой фильтрации, наличию факторов, влияющих на объём липидного ядра, и прогнозе больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца гетерогенны и не могут быть признаны всеобъемлющими.

В главе представлены следующие этапы исследования:

1. Проведён анализ влияния клинико-инструментальных параметров на выраженность атеросклеротических изменений в коронарных артериях, проявляющихся в увеличении объёма липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии.
2. Выполнена оценка выживаемости без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца.

3. Выполнен анализ влияния различных клинико-инструментальных параметров на выживаемость без нежелательных событий у больных с кардиоренальным синдромом при ишемической болезни сердца.

4.1 Оценка влияния клинико-инструментальных параметров на выраженность атеросклеротических изменений в коронарных артериях, проявляющихся в увеличении объёма липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии

Поскольку объём липидного ядра ≥ 2 квадрантов увеличивает риск нарушения целостности ФПАБ, что приводит к возникновению острого тромбообразования в коронарных артериях и, как следствие, к развитию ОКС, оценка объёма липидного ядра важна для выявления уязвимых бляшек.

С целью выявления предикторов среднего объёма липидного ядра, определяемого с помощью ОКТ, был проведен корреляционный анализ (таблица 10), который продемонстрировал наличие статистически достоверной связи среднего объёма липидного ядра с возрастом, скоростью клубочковой фильтрации, наличием инфильтрации бляшки макрофагами, минимальным диаметром просвета сосуда, выраженностью стеноза сосуда по диаметру, длиной липидного ядра, средним объёмом кальцинатов, наличием хронической сердечной недостаточности в анамнезе, уровнем липопротеидов высокой плотности и приёмом антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

Таблица 10 – Характеристика показателей, коррелирующих со средним объёмом липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии

Показатель	р
Возраст	0,027
СКФ	0,024

Продолжение таблицы 10

Показатель	р
Минимальный диаметр просвета сосуда	0,046
Наличие инфильтрации атеросклеротической бляшки макрофагами	<0,001
Процент сужения по диаметру	0,049
Длина липидного ядра	<0,001
Средний объём кальцинатов	0,022
Наличие ХСН в анамнезе	0,020
Уровень ЛПВП	0,028
Приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов	0,033

Примечание: ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Наиболее сильно коррелировали со средним объёмом липидного ядра выраженность инфильтрации покрышки атеросклеротической бляшки макрофагами и длина липидного ядра, определяемая при помощи ОКТ.

Параметры, с которыми коррелировал средний объём липидного ядра, определяемый с помощью ОКТ, были изучены с помощью множественного регрессионного анализа, результаты которого представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика предикторов среднего объёма липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии

Критерии	т	р
Возраст	-0,107	0,915
СКФ	0,110	0,912
Минимальный диаметр просвета сосуда	-0,315	0,754

Продолжение таблицы 11

Критерии	т	р
Наличие инфильтрации атеросклеротической бляшки макрофагами	0,967	0,337
Процент сужения по диаметру	-0,115	0,909
Длина липидного ядра	4,853	<0,001
Средний объём кальцинатов	1,568	0,122
Наличие ХСН в анамнезе	1,252	0,215
Уровень ЛПВП	-0,140	0,889
Приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов	-2,298	0,025

Примечание: ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Согласно проведённому множественному регрессионному анализу, длина липидного ядра, определяемая при помощи ОКТ, сохранила свою значимость в качестве предиктора среднего объёма липидного ядра, определяемого с помощью ОКТ ($p < 0,001$). Напротив, выраженность инфильтрации покрышки атеросклеротической бляшки макрофагами утратила свою значимость ($p = 0,337$). Кроме длины липидного ядра, параметром, влияющим на определяемый с помощью ОКТ средний объём липидного ядра, являлся приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов ($p = 0,025$).

Таким образом, результаты проведённого исследования показали, что предикторами среднего объёма липидного ядра, определяемого с помощью ОКТ, являются длина липидного ядра, определяемая при помощи ОКТ, и приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

4.2 Оценка выживаемости без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца

Продemonстрировано, что у больных КРС в сочетании с ИБС указанные патологии взаимно отягощаются. Однако данные о прогнозе таких пациентов по-прежнему немногочисленны.

С целью анализа выживаемости пациентов без нежелательных событий был применён метод Каплан-Майер. К нежелательным событиям относились следующие состояния: смерть от всех причин, развитие инфаркта миокарда и рестеноз в стентированном сегменте коронарной артерии.

Были зарегистрированы следующие частоты встречаемости нежелательных событий: 5 инфарктов миокарда и 13 рестенозов в стентированном сегменте коронарной артерии, общее количество нежелательных событий – 18. Была проанализирована частота наступления нежелательных событий и длительность наблюдения в подгруппах пациентов с различной скоростью клубочковой фильтрации (таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительный анализ частоты наступления нежелательных событий и длительности наблюдения в подгруппах пациентов с различной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)

Критерии	Группа №1 (СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м ²) n=86	Группа №2 (СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²) n=31	p
Частота наступления нежелательных событий, n (% от n в подгруппе)	14 (16,3)	4 (12,9)	0,777
Длительность наблюдения, дни	65 (10; 235)	48 (21; 217)	0,838

Выявлено отсутствие различий как по частоте наступления нежелательных событий, так и по длительности наблюдения.

Анализ общей выживаемости без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца представлен на рисунке 18. Согласно кривой выживаемости без нежелательных событий, увеличение количества нежелательных событий происходило примерно после 100 дней от начала наблюдения.

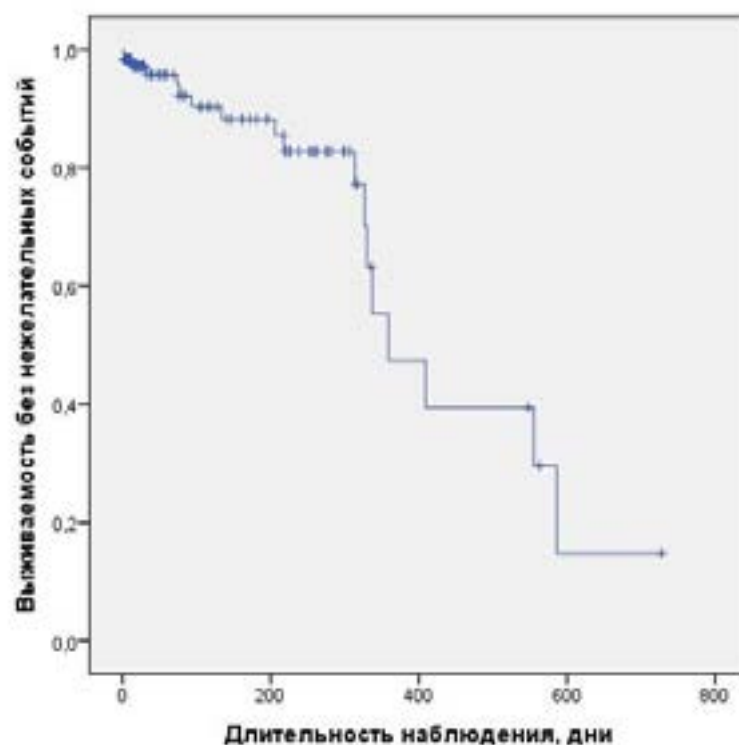


Рисунок 18 – Общая выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца

Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий был проведен в группах с различной СКФ с помощью логрангового теста (рисунок 19). Анализ показал отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий в группах с различной СКФ ($p=0,260$).

Таким образом, частота наступления нежелательных событий и длительность наблюдения за пациентами не различалась при анализе групп пациентов с различной СКФ. Анализ выживаемости без нежелательных событий независимо от выраженности снижения СКФ и выживаемости без нежелательных событий в группах пациентов с различной СКФ показал, что наиболее резкое снижение выживаемости без нежелательных событий происходит приблизительно через 100 дней после начала наблюдения. Кроме того, выявлено отсутствие различий по выживаемости пациентов без нежелательных событий в группах с различной СКФ.

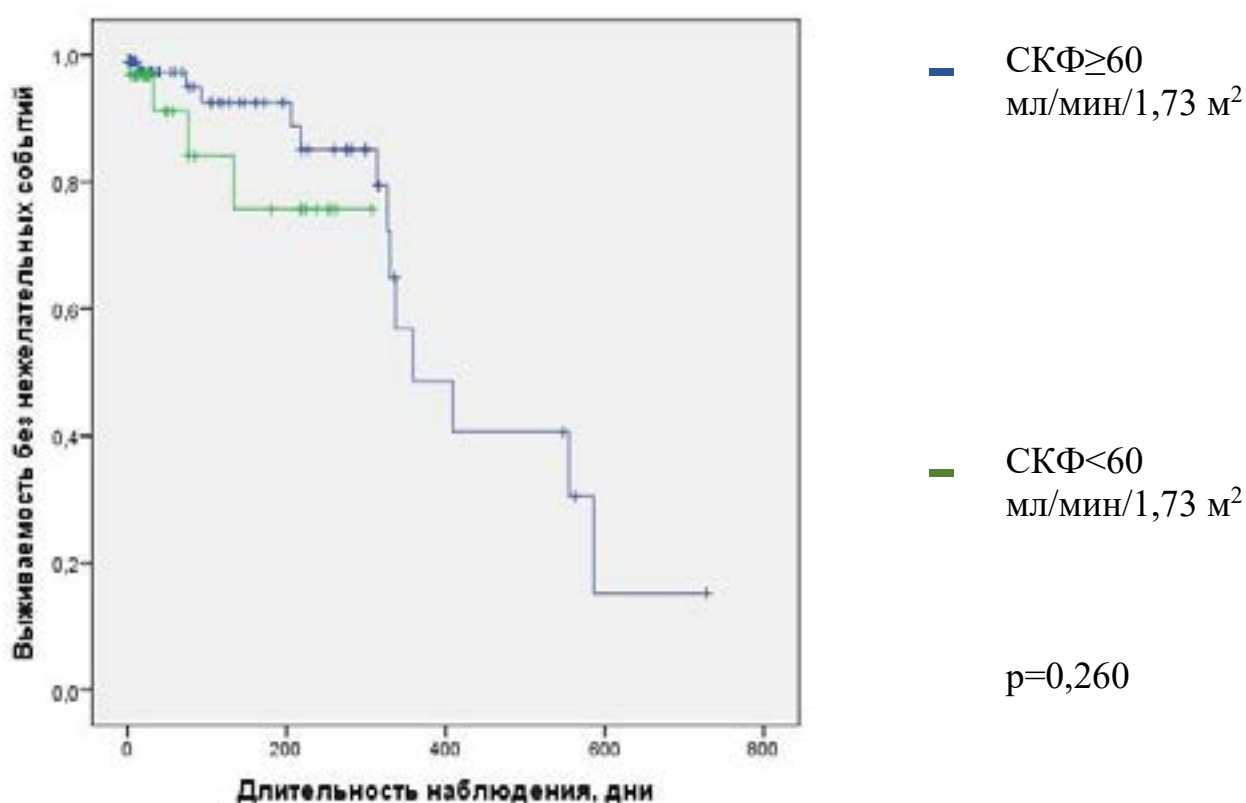


Рисунок 19 – Выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца с различной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)

4.3 Оценка влияния различных клинико-инструментальных параметров на выживаемость без нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом при ишемической болезни сердца

В предыдущей главе было показано, что между группами пациентов наиболее сильно различались длина липидного ядра, ОКТ-индекс липидов и выраженность стеноза сосуда как по площади, так и по диаметру. Учитывая, что в мировой литературе представлено ограниченное количество сведений о влиянии различных параметров, определяемых с помощью оптической когерентной томографии, на выживаемость без нежелательных событий, вышеуказанные показатели были выбраны для проведения сравнительного анализа выживаемости без нежелательных событий между указанными группами.

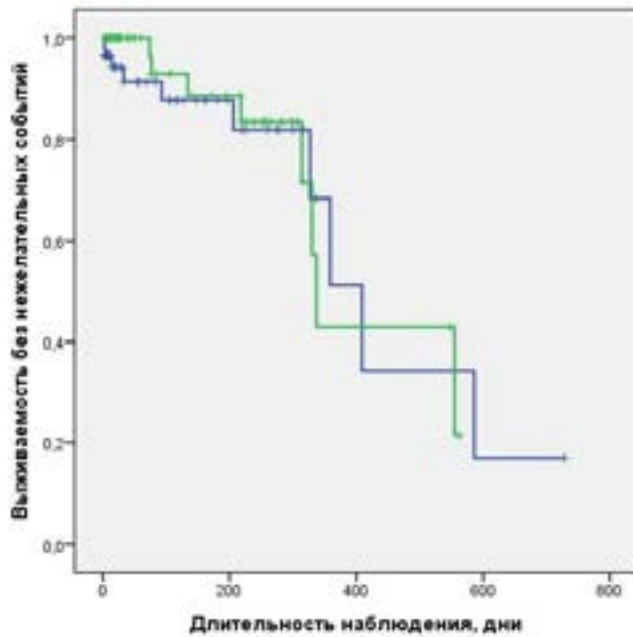
С целью оценки влияния длины липидного ядра, определяемого при помощи ОКТ, на выживаемость без нежелательных событий у пациентов с различной СКФ, пациенты были разделены на две подгруппы по медиане величины длины липидного ядра, которая составила 10,0 мм.

На рисунке 20 представлены графики выживаемости без нежелательных событий у пациентов с длиной липидного ядра ≥ 10 мм и < 10 мм в группе с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий при помощи логрангового теста у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и длиной липидного ядра ≥ 10 мм и < 10 мм показал отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,930$).

На рисунке 21 представлены графики выживаемости без нежелательных событий у пациентов с длиной липидного ядра ≥ 10 мм и < 10 мм в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий при помощи логрангового теста у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и длиной липидного ядра ≥ 10 мм и < 10 мм показал отсутствие различий выживаемости без

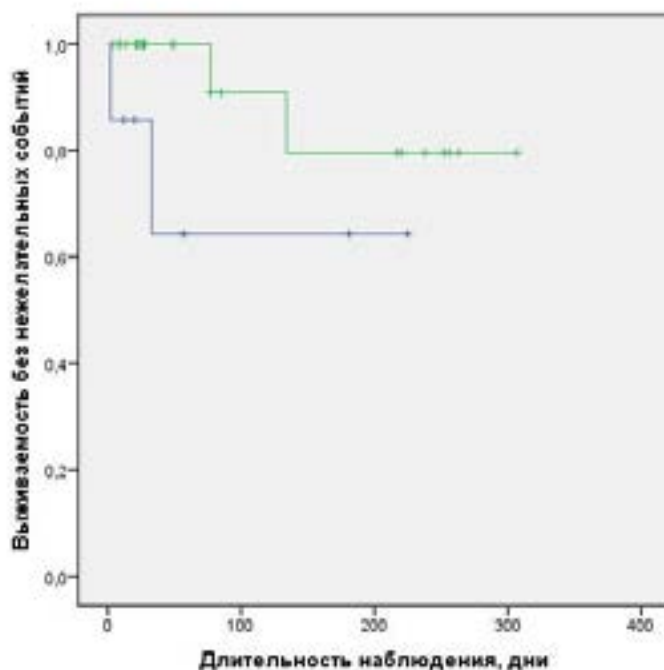


— Длина липидного ядра ≥ 10 мм

— Длина липидного ядра < 10 мм

$p=0,930$

Рисунок 20 – Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у пациентов с длиной липидного ядра более 10 мм и менее 10 мм со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м²



— Длина липидного ядра ≥ 10 мм

— Длина липидного ядра < 10 мм

$p=0,140$

Рисунок 21 – Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у пациентов с длиной липидного ядра более 10 мм и менее 10 мм со скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²

нежелательных событий ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,140$). При совместном анализе выживаемости без нежелательных событий у пациентов с длиной липидного ядра ≥ 10 мм и < 10 мм в группах с различной СКФ при помощи логрангового теста было выявлено отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,600$).

С целью оценки влияния величины ОКТ-индекса липидов, определяемого при помощи ОКТ, на выживаемость без нежелательных событий у пациентов с различной СКФ, пациенты были разделены на две подгруппы по медиане величины ОКТ-индекса липидов, которая составила 18 мм*квадрант.

На рисунке 22 представлены графики выживаемости без нежелательных событий у пациентов с ОКТ-индексом липидов ≥ 18 мм*квадрант и < 18 мм*квадрант в группе пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

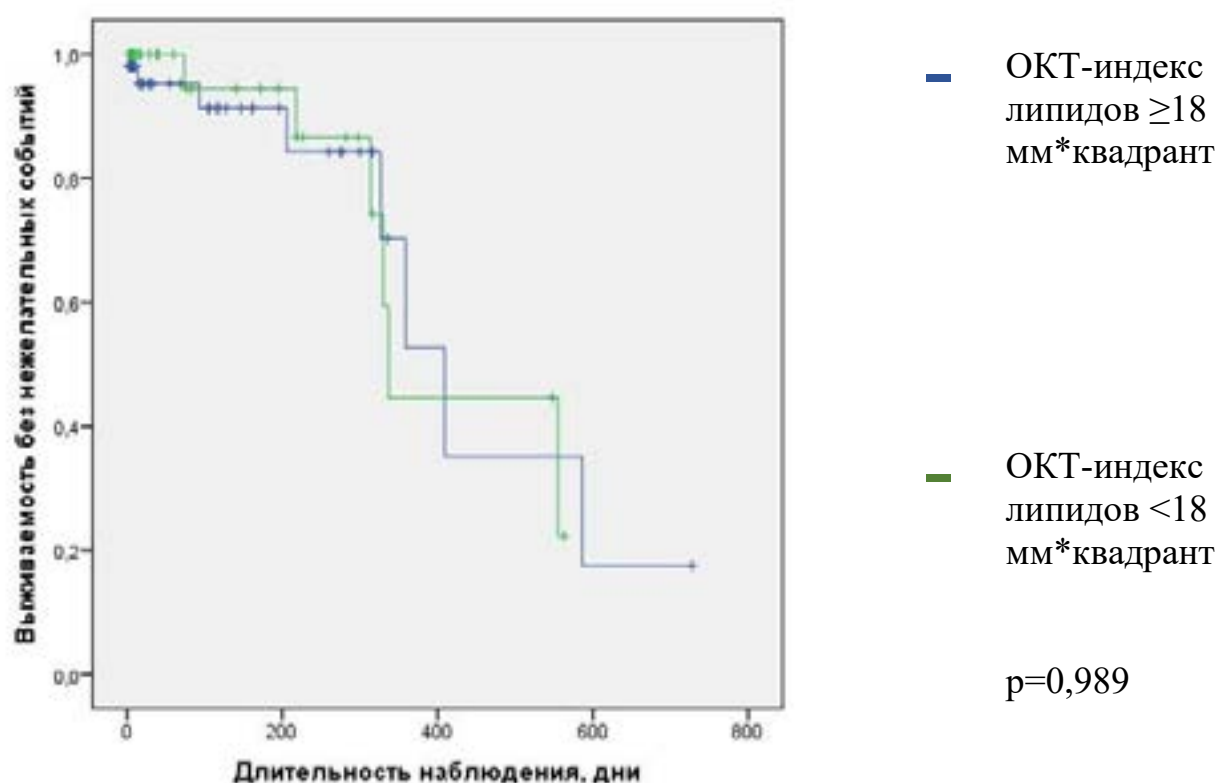


Рисунок 22 – Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у пациентов с ОКТ-индексом липидов более 18 мм*квадрант и менее 18 мм*квадрант в группе со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м²

Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий при помощи логрангового теста у пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и ОКТ-индексом липидов ≥ 18 мм*квадрант и < 18 мм*квадрант показал отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,989$).

На рисунке 23 представлены графики выживаемости без нежелательных событий у пациентов с ОКТ-индексом липидов ≥ 18 мм*квадрант и < 18 мм*квадрант в группе с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

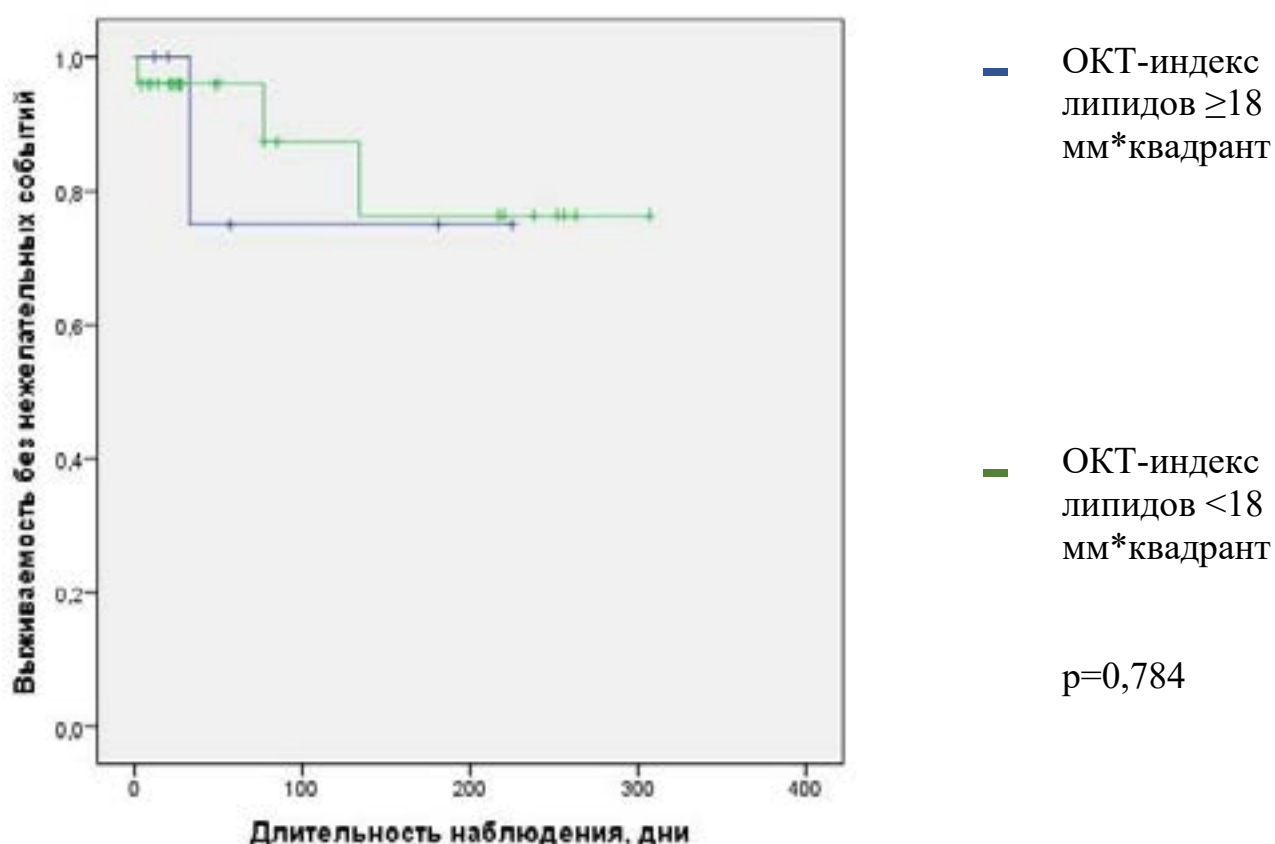


Рисунок 23 – Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у пациентов с ОКТ-индексом липидов более 18 мм*квадрант и менее 18 мм*квадрант в группе со скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²

Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий при помощи логрангового теста у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и ОКТ-индексом липидов ≥ 18 мм*квадрант и < 18 мм*квадрант показал отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,784$).

При совместном анализе выживаемости без нежелательных событий у пациентов с ОКТ-индексом липидов ≥ 18 мм*квадрант и < 18 мм*квадрант в группах с различной СКФ при помощи логрангового теста было выявлено отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,921$).

Таким образом, при анализе различий выживаемости без нежелательных событий при помощи логрангового теста у пациентов с длиной липидного ядра ≥ 10 мм и < 10 мм и у пациентов с ОКТ-индексом липидов ≥ 18 мм*квадрант и < 18 мм*квадрант было выявлено отсутствие различий как внутри групп пациентов с различной СКФ, так и при сравнении указанных групп.

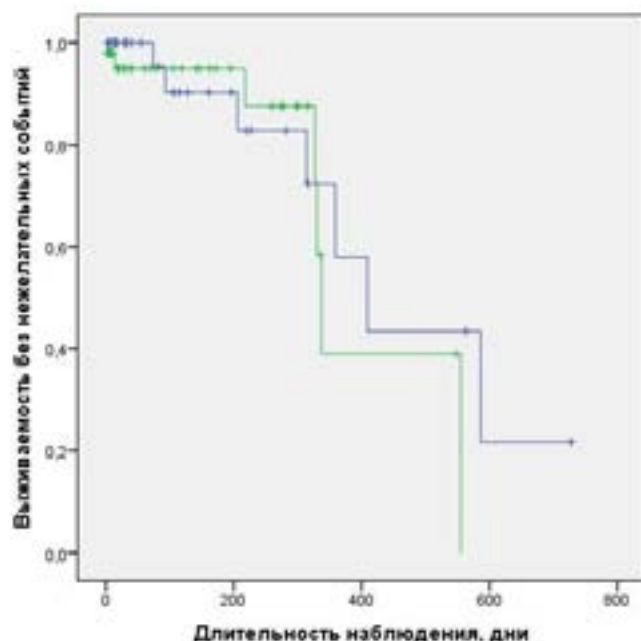
С целью оценки влияния выраженности сужения просвета сосуда по площади на выживаемость без нежелательных событий у пациентов с различной СКФ, пациенты были разделены на две подгруппы по медиане величины выраженности сужения просвета сосуда по площади, которая составила 53,2%.

График выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по площади $\geq 53,2\%$ и $< 53,2\%$ в группе с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² представлен на рисунке 24.

При проведении логрангового теста было выявлено отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по площади $\geq 53,2\%$ и $< 53,2\%$ в группе с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,543$).

График выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по площади $\geq 53,2\%$ и $< 53,2\%$ в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² представлен на рисунке 25.

При проведении логрангового теста было выявлено отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по площади $\geq 53,2\%$ и $< 53,2\%$ в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,984$).

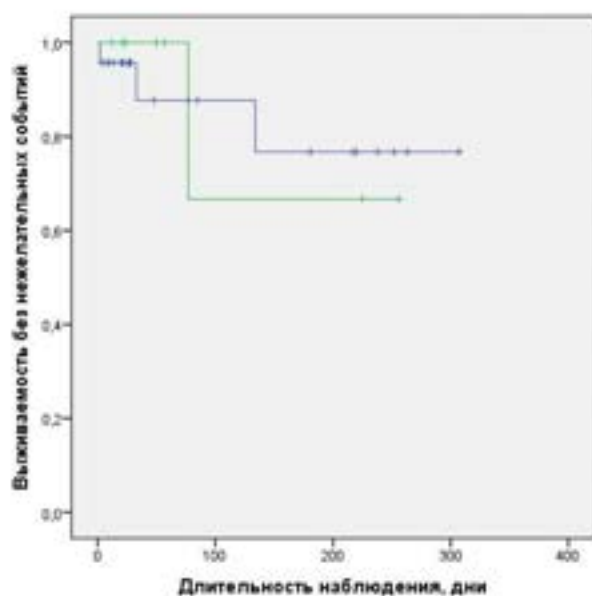


— Сужение просвета сосуда по площади <53,2%

— Сужение просвета сосуда по площади $\geq 53,2\%$

$p=0,543$

Рисунок 24 – Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у пациентов с различной выраженностью сужения просвета сосуда по площади со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м²



— Сужение просвета сосуда по площади <53,2%

— Сужение просвета сосуда по площади $\geq 53,2\%$

$p=0,984$

Рисунок 25 – Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у пациентов с различной выраженностью сужения просвета сосуда по площади со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²

При совместном анализе выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по площади $\geq 53,2\%$ и $< 53,2\%$ в группах с различной СКФ при помощи логрангового теста было выявлено отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,579$).

При анализе выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по площади $\geq 53,2\%$ и $< 53,2\%$ было выявлено отсутствие различий как внутри групп пациентов с различной СКФ, так и при сравнении указанных групп.

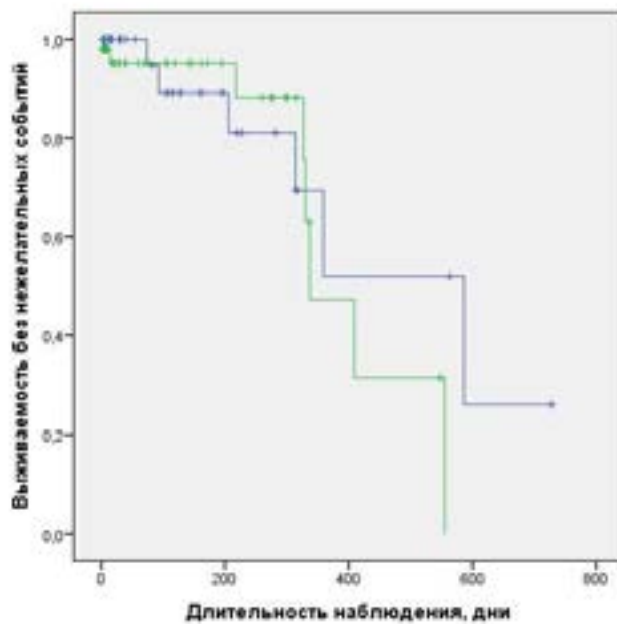
С целью оценки влияния выраженности сужения просвета сосуда по диаметру на выживаемость без нежелательных событий у пациентов с различной СКФ, пациенты были разделены на две подгруппы по медиане величины выраженности сужения просвета сосуда по диаметру, которая составила 32,7%.

График выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по диаметру $\geq 32,7\%$ и $< 32,7\%$ в группе СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² представлен на рисунке 26. При проведении логрангового теста было выявлено отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по диаметру $\geq 32,7\%$ и $< 32,7\%$ в группе СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,543$).

График выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по диаметру $\geq 32,7\%$ и $< 32,7\%$ в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² представлен на рисунке 27.

При проведении логрангового теста было выявлено отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по диаметру $\geq 32,7\%$ и $< 32,7\%$ в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,984$).

При совместном анализе выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по диаметру $\geq 32,7\%$ и $< 32,7\%$ в группах с различной СКФ при помощи логрангового теста было выявлено отсутствие различий выживаемости без нежелательных событий ($p_{\text{Log Rank (Mantel-Cox)}}=0,548$).

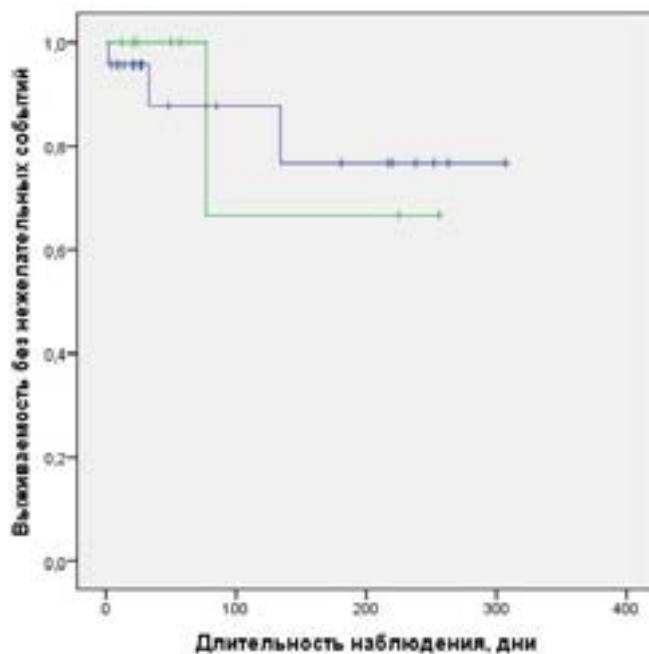


— Сужение просвета сосуда по диаметру <32,7%

— Сужение просвета сосуда по диаметру ≥32,7%

$p=0,543$

Рисунок 26 – Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у пациентов с различной выраженностью сужения просвета сосуда по диаметру со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 60 мл/мин/1,73 м²



— Сужение просвета сосуда по диаметру <32,7%

— Сужение просвета сосуда по диаметру ≥32,7%

$p=0,984$

Рисунок 27 – Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у пациентов с различной выраженностью сужения просвета сосуда по диаметру со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²

При анализе выживаемости без нежелательных событий у пациентов с сужением просвета сосуда по диаметру $\geq 32,7\%$ и $< 32,7\%$ было выявлено отсутствие различий как внутри групп пациентов с различной СКФ, так и при сравнении указанных групп.

С целью выявления параметров, влияющих на выживаемость без нежелательных событий у больных ИБС, была применена регрессия Кокса. В анализ включались все параметры, определяемые при помощи ОКТ. На выживаемость без нежелательных событий у указанных пациентов влияли толщина ФПАБ, площадь поперечного сечения сосуда и средний диаметр сосуда (таблица 13).

Таблица 13 – Параметры, определяемые с помощью оптической когерентной томографии и влияющие на общую выживаемость без нежелательных событий

Критерии	p
Толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки	0,020
Площадь поперечного сечения сосуда	0,023
Средний диаметр сосуда	0,043
Длина кальцинатов	0,119

График общей выживаемости без нежелательных событий под воздействием параметров, указанных в таблице 13 и определяемых с помощью ОКТ, представлен на рисунке 28.

Для выявления параметров, влияющих на выживаемость без нежелательных событий в группах больных ишемической болезнью сердца с различной СКФ, вышеуказанные параметры были проанализированы в указанных группах с помощью выделения страт.

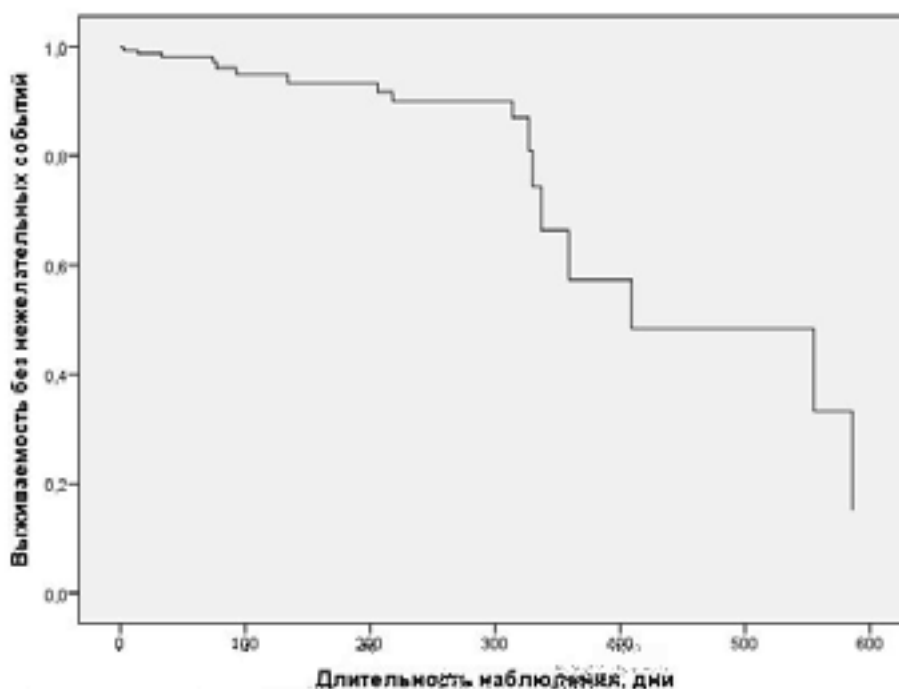


Рисунок 28 – Анализ выживаемости без нежелательных событий у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, которым была выполнена оптическая когерентная томография (ОКТ), под воздействием различных параметров, определяемых с помощью ОКТ

На выживаемость без нежелательных событий у больных ИБС, страдающих КРС, влияли только толщина ФПАБ и площадь поперечного сечения сосуда (таблица 14).

Таблица 14 – Параметры, определяемые с помощью оптической когерентной томографии и влияющие на выживаемость без нежелательных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца и кардиоренальным синдромом

Критерии	р
Толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки	0,027
Площадь поперечного сечения сосуда	0,033
Средний диаметр сосуда	0,058
Длина кальцинатов	0,150

График выживаемости без нежелательных событий у пациентов различной СКФ под воздействием параметров, указанных в таблице 14 и определяемых с помощью ОКТ, представлен на рисунке 29.

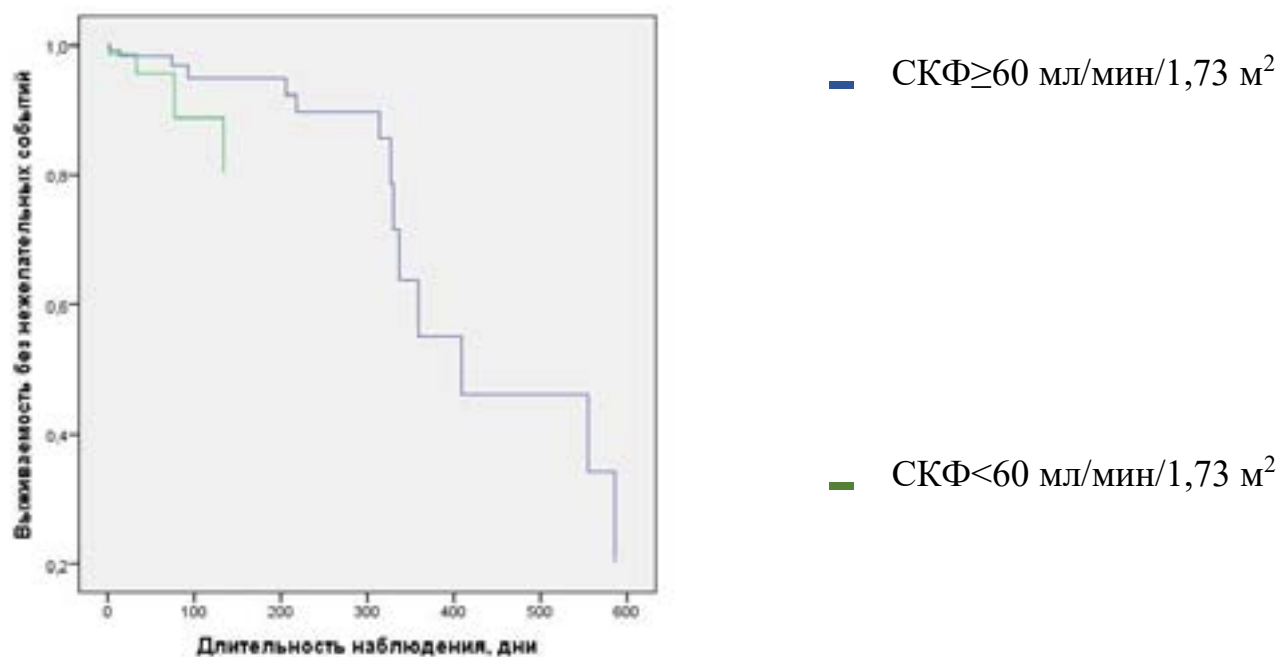


Рисунок 29 – Сравнительный анализ выживаемости без нежелательных событий у пациентов с различной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) при включении в анализ параметров, определяемых с помощью оптической когерентной томографии

Установлено, что у пациентов с различной скоростью клубочковой фильтрации длина липидного ядра, ОКТ-индекс липидов и выраженность стеноза просвета сосуда как по площади, так и по диаметру, определяемые с помощью оптической когерентной томографии, не влияют на выживаемость без нежелательных событий, к которым относились смерть от всех причин, развитие инфаркта миокарда и рестеноза стентированного ранее сегмента коронарной артерии, на данный период времени (до 600 дней).

В исследовании продемонстрировано, что факторами, влияющими на выживаемость без нежелательных событий у больных ишемической болезнью сердца, являлись толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, площадь поперечного сечения сосуда и средний диаметр сосуда. Факторами, влияющими на выживаемость без нежелательных событий у больных ишемической болезнью сердца с различной скоростью клубочковой фильтрации, являлись толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и площадь поперечного сечения сосуда.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В настоящее время существует потребность в оценке выраженности воспалительных процессов, протекающих у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ИБС, с помощью доступных и информативных лабораторных методов исследования. В работах отечественных и зарубежных учёных выдвигается предположение, что некоторые параметры гемокоагуляции могут изменяться в зависимости от степени выраженности снижения СКФ.

С целью проверки указанной гипотезы было выполнено настоящее исследование, в котором проведён анализ данных, полученных в ходе обследования, лечения и последующего наблюдения пациентов с различной степенью выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации. В данной главе проведён анализ зависимости изменений параметров системы гемокоагуляции у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ИБС от степени выраженности снижения СКФ.

5.1 Изменения параметров гемокоагуляции у больных кардиоренальным синдромом в зависимости от степени выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации

Для исследования различных параметров гемокоагуляции у пациентов был взят клинический и биохимических анализы крови.

В таблице 15 представлен сравнительный анализ параметров, определяемых при проведении клинического анализа крови, у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, с различной степенью выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации.

Таблица 15 – Сравнительный анализ параметров, определяемых при проведении клинического анализа крови, у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, с различной степенью выраженности снижения СКФ

Показатели	Группа 1 (СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м ²) n=9	Группа 2 (30 $\leq$ СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²) n=39	Группа 3 (СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²) n=8
PLT, x10 ⁹ кл/л	241,38 $\pm$ 69,56 p ₁₋₂ =0,756	233,89 $\pm$ 59,76 p₂₋₃=0,007	168,00 $\pm$ 59,39 p₁₋₃=0,040
PCT, % кл/л	0,189 $\pm$ 0,050 p ₁₋₂ =0,489	0,173 $\pm$ 0,048 p₂₋₃=0,029	0,123 $\pm$ 0,051 p ₁₋₃ =0,058
MPV, фл	8,00 (7,40; 8,10) p ₁₋₂ =0,531	7,52 $\pm$ 1,61 p ₂₋₃ =0,664	7,25 (6,33; 7,53) p ₁₋₃ =0,095
PDW, %	19,5 (14,3; 20,0) p ₁₋₂ =0,955	19,6 (18,6; 20,8) p ₂₋₃ =0,644	20,2 (15,3; 20,8) p ₁₋₃ =0,905

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; PLT – количество тромбоцитов; PCT – тромбокрит; MPV – средний объем тромбоцита; PDW – ширина распределения тромбоцитов.

При анализе изменения параметров гемокоагуляции в зависимости от степени выраженности снижения СКФ показано, что количество тромбоцитов было ниже в группе с СКФ<30 мл/мин/1,73 м² по сравнению с группой с СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м² (168,00 $\pm$ 59,39 и 241,38 $\pm$ 69,56; p=0,040) и группой с 30 $\leq$ СКФ<60 мл/мин/1,73 м² (168,00 $\pm$ 59,39 и 233,89 $\pm$ 59,76; p=0,007) (рисунок 30).

Значения тромбокрита различались при сравнении групп с 30 $\leq$ СКФ<60 мл/мин/1,73 м² и с СКФ<30 мл/мин/1,73 м² (0,173 $\pm$ 0,048 и 0,123 $\pm$ 0,051 соответственно; p=0,029). Однако значение p, близкое к статистически значимому (p=0,058), наблюдалось и при сравнении групп с СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м² и с СКФ<30 мл/мин/1,73 м² по тому же показателю (рисунок 31).

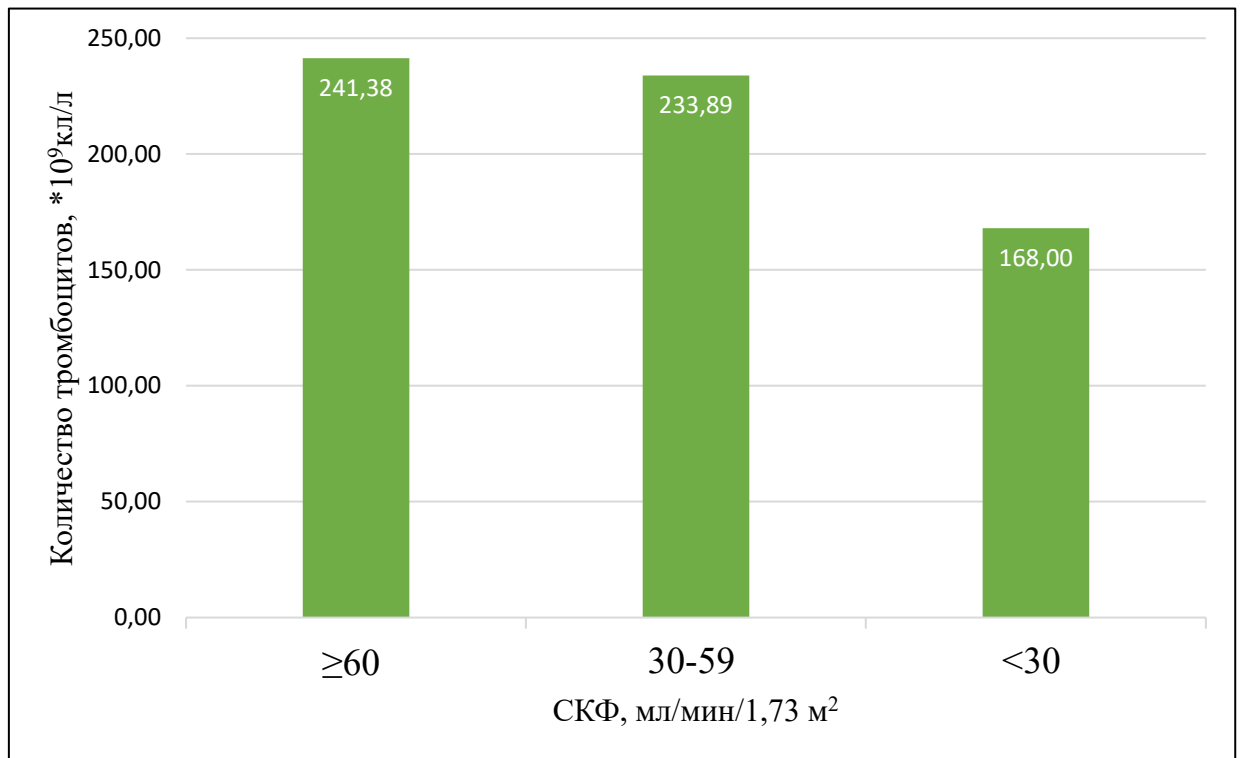


Рисунок 30 – Сравнительный анализ количества тромбоцитов в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

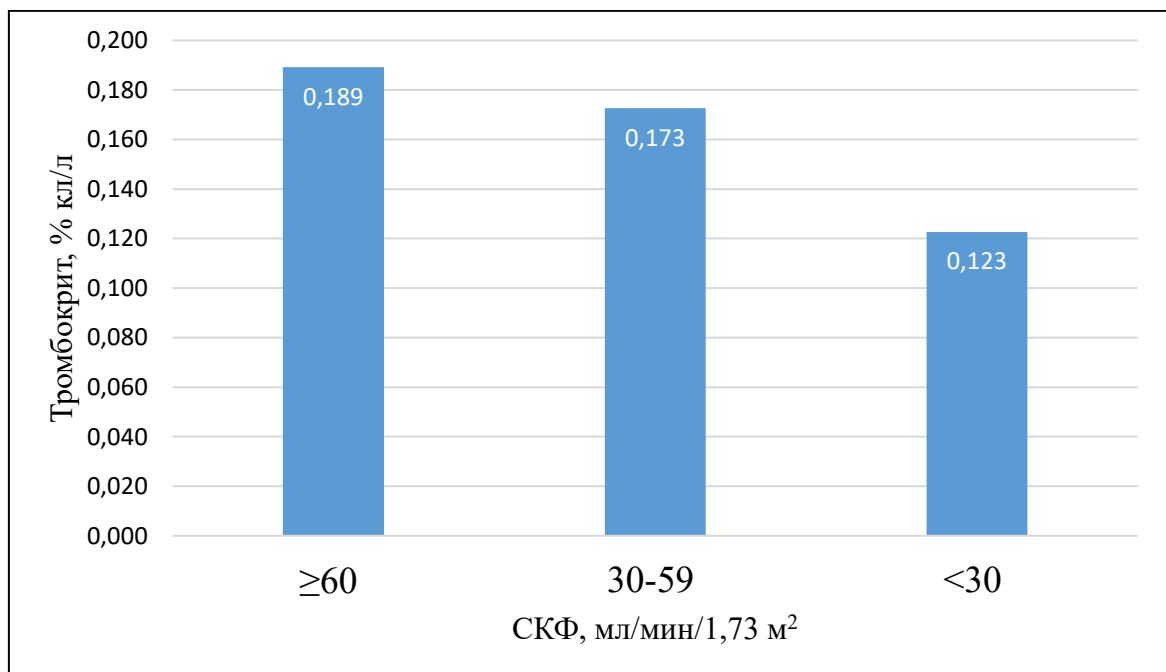


Рисунок 31 – Сравнительный анализ величины тромбокрита в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

Статистически значимых различий между другими параметрами в зависимости от степени выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации зафиксировано не было.

В таблице 16 представлен сравнительный анализ параметров, определяемых при проведении коагулологического исследования крови, у пациентов с различной степенью выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации.

Таблица 16 – Сравнительный анализ параметров, определяемых при проведении коагулологического исследования крови, у пациентов с различной степенью выраженности снижения скорости клубочковой фильтрации

Показатели	Группа 1 (СКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м ²) n=9	Группа 2 (30 $\leq$ СКФ<60 мл/мин/1,73 м ²) n=39	Группа 3 (СКФ<30 мл/мин/1,73 м ²) n=8
1	2	3	4
Фибриноген, г/л	3,13 $\pm$ 0,86 p ₁₋₂ =0,465	3,47 $\pm$ 1,04 p₂₋₃=0,042	4,43 $\pm$ 1,01 p₁₋₃=0,037
АЧТВ, сек	30,8 $\pm$ 3,6 p ₁₋₂ =0,448	33,0 (29,3; 41,8) p ₂₋₃ =0,091	28,9 $\pm$ 5,3 p ₁₋₃ =0,507
ТВ, сек	18,5 (17,5; 19,4) p ₁₋₂ =0,907	19,5 (16,6; 20,1) p ₂₋₃ =0,497	18,1 $\pm$ 1,1 p ₁₋₃ =0,527
ПТВ, сек	17,4 $\pm$ 10,9 p ₁₋₂ =0,933	16,0 (11,3; 20,5) p ₂₋₃ =0,158	12,3 $\pm$ 2,4 p ₁₋₃ =0,243
МНО, ед	1,03 (0,97; 1,14) p ₁₋₂ =0,961	1,04 (0,96; 1,19) p ₂₋₃ =0,626	1,01 (0,93; 1,1) p ₁₋₃ =0,701

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ПТВ – протромбиновое время; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТВ – тромбиновое время.

При проведении коагулологического исследования крови у больных КРС в сочетании с ИБС с различной степенью выраженности снижения СКФ показано, что уровень фибриногена был выше в группе с $СКФ < 30$ мл/мин/1,73 м² по сравнению с группой с $СКФ \geq 60$ мл/мин/1,73 м² ($4,43 \pm 1,01$ и $3,13 \pm 0,86$ соответственно; $p=0,037$) и группой с $30 \leq СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² ($4,43 \pm 1,01$ и $3,47 \pm 1,04$ соответственно; $p=0,042$).

В группах с $СКФ \geq 60$ мл/мин/1,73 м² и с $30 \leq СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² уровень фибриногена не выходил за пределы референтных значений, в то время как в группе с $СКФ < 30$ мл/мин/1,73 м² он был выше верхней границы таковых. Иных различий зафиксировано не было. На рисунке 32 представлено распределение среднего уровня фибриногена в зависимости от СКФ.

При корреляционном анализе были выявлены следующие закономерности. С уровнем СКФ коррелировали: уровень фибриногена ($r=-0,425$; $p=0,004$), количество тромбоцитов ($r=0,271$; $p=0,049$) и возраст пациентов ($r=-0,318$; $p=0,017$).

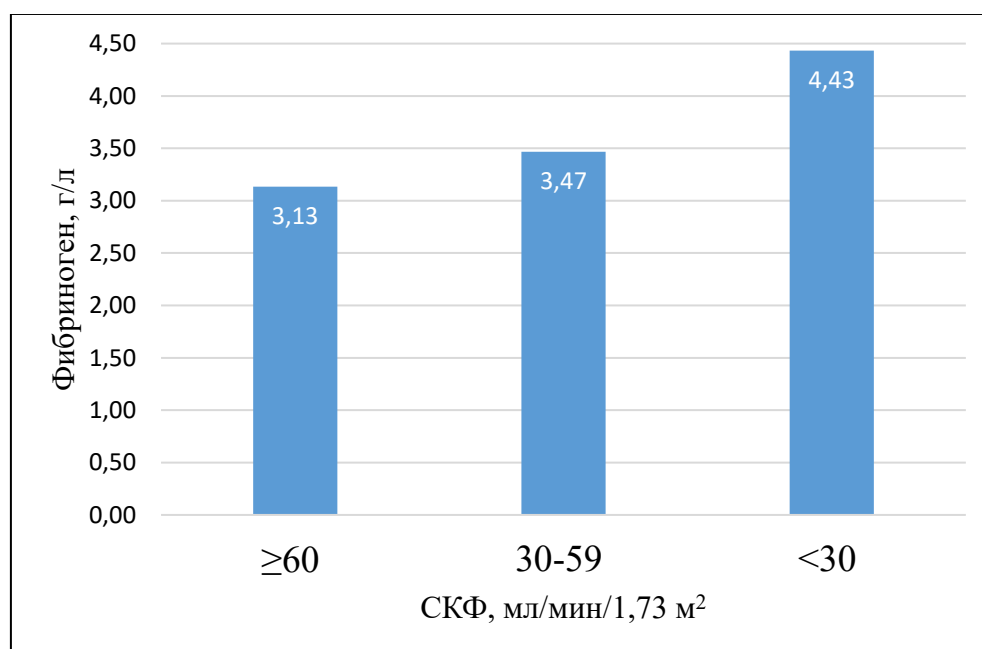


Рисунок 32 – Сравнительный анализ среднего уровня фибриногена в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

Связь концентрации фибриногена и количества тромбоцитов с величиной уровня СКФ отражают рисунки 33 и 34 соответственно.

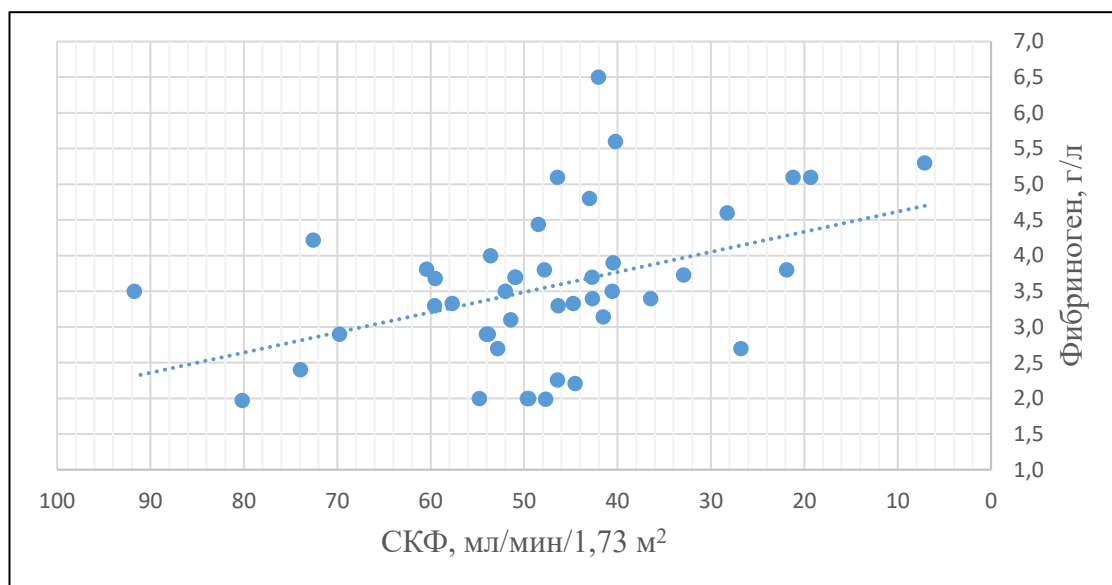


Рисунок 33 – Зависимость уровня концентрации фибриногена от скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

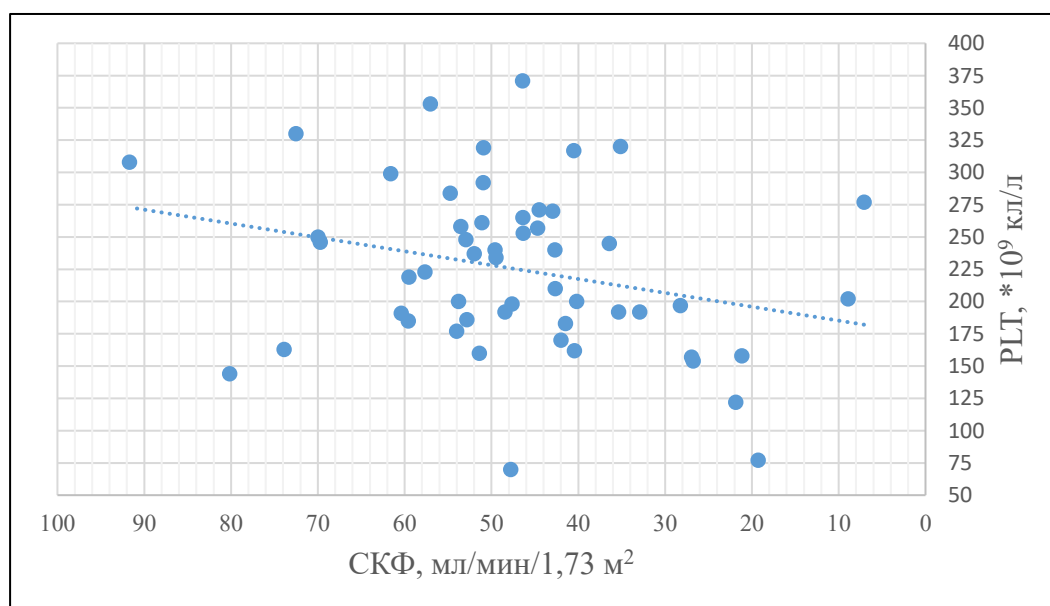


Рисунок 34 – Зависимость количества тромбоцитов (PLT) от скорости клубочковой фильтрации (СКФ)

С уровнем креатинина коррелировали следующие показатели: количество тромбоцитов ($\rho=-0,392$; $p=0,004$), тромбокрит ($\rho=-0,388$; $p=0,015$) и концентрация фибриногена ($\rho=0,375$; $p=0,012$). На рисунке 35 представлена зависимость величины тромбокрита от уровня креатинина.

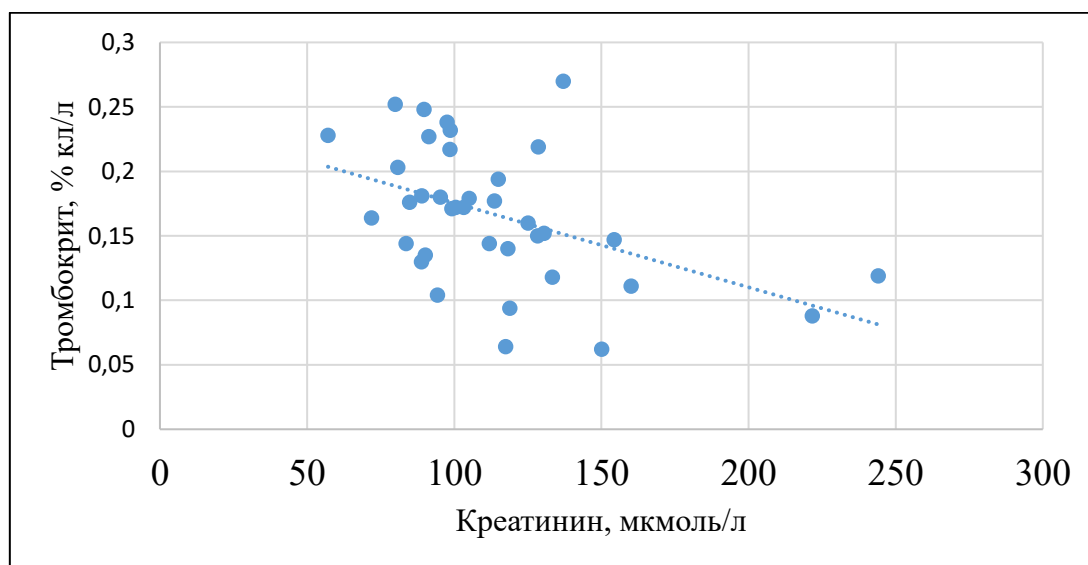


Рисунок 35 – Зависимость величины тромбокрита от уровня креатинина

При проведении корреляционного анализа не отмечалось статистически достоверной связи возраста ни с уровнем фибриногена ($p=0,685$) ни с количеством тромбоцитов ($p=0,123$).

В целях анализа потенциального влияния проводимой антиагрегантной терапии на результаты исследования, все параметры, отличавшиеся в группах пациентов с различной скоростью клубочковой фильтрации (количество тромбоцитов, тромбокрит и уровень фибриногена) также были оценены в группах, получавших и не получавших ту или иную антиагрегантную терапию. Статистически значимых различий не было выявлено ни в одной из групп (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительный анализ определенных лабораторных показателей системы гемостаза в зависимости от проводимой антиагрегантной терапии

Показатели	Фибриноген, г/л	PLT, *10 ⁹ кл/л	PCT, % кл/л
АСК +	p=0,738	p=0,709	p=0,941
АСК -			
Клопидогрел +	p=0,191	p=0,156	p=0,093
Клопидогрел -			
Любой антиагрегант +	p=0,759	p=0,814	p=0,941
Любой антиагрегант -			

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; PLT – количество тромбоцитов, PCT – тромбокрит.

Таким образом, в проведенном исследовании выявлено, что у пациентов с более выраженными нарушениями функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) ниже количество тромбоцитов и уровень тромбокрита по сравнению с пациентами с СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², причём средние значения указанных показателей у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² ниже референтных значений. Кроме того, выявлено, что уровень фибриногена у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² выше по сравнению с пациентами с СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², причём среднее значение уровня фибриногена у пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² выше референтных значений. Уровень фибриногена и количество тромбоцитов коррелировали как с СКФ, так и с креатинином.

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость ХБП с течением времени возрастает. За период с 1988 г. по 2004 г. встречаемость ХБП увеличилась на 3% (с 10% до 13,1%). Недавние исследования показывают, что заболеваемость ХБП достигает 15%. Несмотря на это, сердечно-сосудистые заболевания (и в частности, ИБС) по-прежнему занимают первое место в структуре смертности пациентов с ХБП. Снижение функции почек на фоне имеющихся нарушений функции сердца (равно как и обратная ситуация) признаётся многими авторами отдельным синдромом (кардиоренальным или ренокардиальным соответственно), поскольку создает условия для формирования новых «порочных патофизиологических кругов», и эти две патологии взаимно отягощаются, усугубляя течение атеросклероза.

За указанный период произошли изменения в концепции атеросклеротического поражения коронарных артерий. Если ранее считалось, что липиды «пропитывают» стенку сосуда, то сейчас доминирует концепция атеросклероза, как воспалительного процесса с участием различных составляющих (как клеточных, так и серологических). В частности, отмечено, что воспаление поддерживается активированными макрофагами. Количество тромбоцитов также зависит от выраженности воспалительных реакций, равно как и фибриноген, который является острофазовым протеином.

Следует отметить, что за период с 1988 г. существенно улучшились методы диагностики ИБС. В частности, была разработана и внедрена в клиническую практику методика оптической когерентной томографии, которая позволяет не только оценивать выраженность стеноза, но и визуализировать отдельные морфологические элементы атеросклеротической бляшки, которые характеризуют выраженность воспалительной реакции. Чем более выражена воспалительная реакция, тем уязвимее атеросклеротическая бляшка, т.е. более высок риск её разрыва и развития ОКС.

Тем не менее, вопрос о прогностическом влиянии параметров, оценивающих выраженность воспалительных реакций, в том числе и параметров, определяемых с помощью ОКТ, остаётся дискуссионным и не может быть признан полностью решённым.

В связи с вышеуказанным, основными задачами настоящего исследования явились оценка выраженности воспалительных процессов (оцениваемых как с помощью лабораторных, так и с помощью инструментальных методов обследования), протекающих у пациентов с кардиоренальным синдромом при ишемической болезни сердца, а также анализ выживаемости без нежелательных событий. Кроме того, были изучены факторы, влияющие на выживаемость без нежелательных событий у пациентов с кардиоренальным синдромом при ишемической болезни сердца. В качестве композитной конечной точки были выбраны смерть от всех причин, развитие инфаркта миокарда и рестеноза в стентированном ранее сегменте коронарной артерии.

Согласно результатам настоящего исследования показано, что у больных с клиническими признаками кардиоренального синдрома и ишемической болезнью сердца уровень лабораторных показателей, отражающих состояние различных компонентов системы гемостаза, связан с уровнем СКФ. При этом следует отметить, что степень указанных изменений увеличивается с увеличением тяжести нарушения функции почек.

Выявлено, что при прогрессировании ХБП снижаются уровни количества тромбоцитов и тромбокрит, причем при уровне СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² средние значения указанных показателей становятся ниже референтных значений. Этот факт может объяснять повышенный риск развития кровотечений у пациентов, страдающих ХБП. При анализе мировой литературы по этому поводу существуют различные исследования, результаты которых гетерогенны. Согласно данным некоторых авторов, количество тромбоцитов при дисфункции почек достоверно снижено [177], однако в некоторых исследованиях такой взаимосвязи не наблюдалось [148].

Результаты настоящего исследования продемонстрировали отсутствие различий в уровнях PDW, АЧТВ и ПТВ среди пациентов с различными стадиями ХБП, что согласуется с данными анализа мировой литературы [148; 178].

В настоящем исследовании выявлено, что группы больных достоверно различались только по уровню фибриногена, который повышался по мере прогрессирования ХБП. Факт выявления различной направленности изменений количества тромбоцитов и тромбокрит и уровня фибриногена можно объяснить компенсаторной реакцией организма на снижение количества тромбоцитов. Следует отметить, что изменяются также и качественные характеристики тромбоцитов: вследствие уменьшения содержания вазоактивных веществ в гранулах тромбоцитов, снижается их адгезионная и агрегационная способность. Этот факт также обуславливает повышенную вероятность кровотечений у пациентов, страдающих ХБП. С целью восстановления баланса нарушенного гемостаза, повышается уровень фибриногена. Однако нельзя не отметить тот факт, что фибриноген является острофазным белком, поэтому его повышение может быть связано в первую очередь с протеканием в организме воспалительного процесса. Не исключено, что повышение уровня фибриногена может обусловлено обеими указанными причинами. Анализ данных литературы демонстрирует существование различий в значениях указанного параметра среди пациентов с ХБП различной степени тяжести [163], однако точную причину указанного повышения предстоит выявить. Тем не менее, отсутствие изменений других параметров гемостаза свидетельствует в пользу второй гипотезы.

Следует подчеркнуть важность того факта, что ни один из изученных параметров, статистически значимо различавшихся в группах пациентов с различной степенью снижения функции почек, не отличался в группах пациентов, принимавших антиагрегантные препараты (ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел) и не принимавших таковые. Это согласуется с данными литературы, в частности, с работой Fujita et al. [179].

В настоящем исследовании были обнаружены различия по уровню длины липидного ядра, ОКТ-индексу липидов, выраженности сужения просвета сосуда по

площади и выраженности сужения просвета сосуда по диаметру у пациентов с $СКФ \geq 60$ мл/мин/1,73 м² и пациентов с $СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м². Однако указанные параметры не влияли на выживаемость без нежелательных событий у этих пациентов.

При проведении анализа факторов, влияющих на общую выживаемость без нежелательных событий, выявлено, что такими факторами являлись толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, площадь поперечного сечения сосуда и средний диаметр сосуда. Влияние площади поперечного сечения сосуда на общую выживаемость без нежелательных событий может быть объяснено тем фактом, что даже небольшое локальное утолщение интимы в сосуде мелкого калибра сильно отражается на величине стеноза сосуда. Вследствие этого увеличивается вероятность наступления нежелательных событий. Толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки является одним из факторов, влияющих на её уязвимость. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что при толщине покрышки атеросклеротической бляшки менее 65 мкм увеличивается риск наступления конечных точек. ОКТ позволяет наиболее точно оценить толщину покрышки атеросклеротической бляшки, вследствие чего может рассматриваться, как перспективный метод диагностики уязвимых бляшек.

При дополнительном анализе факторов, влияющих на выживаемость без нежелательных событий в группах с различной СКФ показано, что такими факторами являлись толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и площадь поперечного сечения сосуда. Тот факт, что величина среднего диаметра сосуда утратил свою значимость при анализе можно объяснить тем, что величина площади и диаметра сосуда тесно взаимосвязаны. Поэтому при анализе выживаемости в подгруппах пациентов с различной скоростью клубочковой фильтрации влияние сохранил более сильный предиктор, т.е. площадь поперечного сечения сосуда. Совокупность вышеуказанных фактов говорит о важности оптической когерентной томографии в диагностике поражений коронарного русла у пациентов с кардиоренальным синдромом, поскольку среди всех методов внутрисосудистой визуализации она обладает наибольшей диагностической

ценностью и позволяет оценивать толщину покрышки атеросклеротической бляшки и площадь поперечного сечения сосуда с высокой точностью.

Основным недостатком данной работы следует признать отсутствие рандомизации, которое не предполагалось дизайном исследования. Выявленные изменения параметров гемокоагуляции, а также влияние параметров, определяемых с помощью ОКТ, на выживаемость без нежелательных событий пациентов с клиническими проявлениями кардиоренального синдрома обуславливают необходимость проведения многоцентровых контролируемых исследований.

ВЫВОДЫ

1. Длина липидного ядра, ОКТ-индекс липидов, выраженность стеноза сосуда по площади и выраженность стеноза сосуда по диаметру достоверно различаются у больных ишемической болезнью сердца с кардиоренальным синдромом и без такового ($p=0,016$; $p=0,008$; $p=0,039$; $p=0,036$ соответственно).

2. Толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, средний объем липидного ядра, количество, длина и объем кальцинатов, толщина фиброзной покрышки над кальцинатами, ОКТ-индекс кальцинатов, выраженность инфильтрированности атеросклеротической бляшки макрофагами, неоангиогенеза, количество кристаллов холестерина и тромбов в просвете сосуда достоверно не различаются у больных ишемической болезнью сердца с кардиоренальным синдромом и без такового.

3. С величиной среднего объема липидного ядра, определяемой по данным оптической когерентной томографии, у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца коррелируют возраст, скорость клубочковой фильтрации, наличие инфильтрации бляшки макрофагами, минимальный диаметр просвета сосуда, выраженность стеноза сосуда по диаметру, длина липидного ядра, средний объем кальцинатов, наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности, уровень липопротеидов высокой плотности и приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

4. Предикторами величины среднего объема липидного ядра, определяемой по данным оптической когерентной томографии, у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца являются длина липидного ядра, измеренная с помощью оптической когерентной томографии, а также приём антагонистов минералокортикоидных рецепторов ($p<0,001$; $p=0,025$ соответственно).

5. Факторами, определяемыми с помощью оптической когерентной томографии и влияющими на выживаемость без нежелательных событий у

больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца, являются толщина покрышки над липидным ядром и площадь поперечного сечения сосуда ($p=0,027$; $p=0,033$ соответственно).

6. Количество тромбоцитов и уровень фибриногена достоверно различаются у больных с ишемической болезнью сердца с уровнем СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и уровнем СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² ($p=0,040$; $p=0,037$ соответственно). Количество тромбоцитов, уровень тромбокрит и уровень фибриногена достоверно различаются у пациентов с уровнем СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и уровнем $30 \leq \text{СКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м² ($p=0,007$; $p=0,029$; $p=0,042$ соответственно).

7. У больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца со скоростью клубочковой фильтрации коррелируют следующие параметры: количество тромбоцитов (прямая связь: $r=0,271$; $p=0,049$) и уровень фибриногена (обратная связь: $r=-0,425$; $p=0,004$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Больным кардиоренальным синдромом в сочетании с ишемической болезнью сердца целесообразно определение количества тромбоцитов, тромбокрита и уровня фибриногена, поскольку указанной категории пациентов зачастую необходимы антиагрегантные препараты, которые могут оказывать влияние на систему гемокоагуляции.

С целью снижения риска нежелательных событий у больных кардиоренальным синдромом при ишемической болезни сердца рекомендована своевременная диагностика атеросклеротических процессов в коронарных артериях с определением толщины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки и площади поперечного сечения сосуда с помощью оптической когерентной томографии.

Оценка длины липидного ядра, определяемого с помощью оптической когерентной томографии, может быть рекомендована с целью уточнения среднего объёма липидного ядра.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АлАТ – аланинаминотрансфераза
- АсАТ – аспартатаминотрансфераза
- АМКР – антагонист(ы) минералокортикоидных рецепторов
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- АРА-II – антагонист(ы) рецепторов ангиотензина II
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БМКК – блокатор(ы) медленных кальциевых каналов
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДИ – доверительный интервал
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИАПФ – ингибитор(ы) ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИКР – интерквартильный размах
- КАГ – коронарная ангиография
- КРС – кардиоренальный синдром
- КФК – креатинфосфокиназа
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛКА – левая коронарная артерия
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- МНО – международное нормализованное отношение

МС – метаболический синдром

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОКТ – оптическая когерентная томография

ОПП – острое повреждение почек

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПТВ – протромбиновое время

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ТВ – тромбиновое время

ТГ – триглицериды

ТПН – терминальная почечная недостаточность

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБУЗ ЦКБ РАН – Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница Российской Академии наук»

ФДПО – факультет дополнительного профессионального образования

ФК – функциональный класс

ФПАБ – фиброзная покрышка атеросклеротической бляшки

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭДТА – этилендиаминтетраацетат

ЭКГ – электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

^{99}mTc -ДТПА – соединение технеция с массовым числом 99 и диэтилентриаминпентаацетата

β -АБ – бета-адреноблокаторы

%AS – (англ. Area stenosis) – выраженность стеноза по площади

%DS – (англ. Diameter stenosis) – выраженность стеноза по диаметру

ANOVA – дисперсионный анализ

CKD-EPI – (англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) – формула для расчета СКФ, представленная рабочей группой по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек

CRIC – (англ. Chronic renal insufficiency cohort) – исследование по изучению патологических процессов при хронической почечной недостаточности

EASY-FIT – (англ. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography) – влияние лечения аторвастатином на толщину фиброзной покрышки атеросклеротических бляшек коронарных артерий при оценке с помощью оптической когерентной томографии

KIM-1 – (англ. Kidney injury molecule-1) – молекула повреждения почек 1 типа

MDRD – (англ. Modification of diet in renal disease) – формула для расчета СКФ, представленная в исследовании «Модификация диеты при болезни почек»

MPV – (англ. Mean platelets volume) – средний объем тромбоцитов

NAG – (англ. N-acetyl- β -D-glucosaminidase) – N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза

NGAL – (англ. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой

NT-proBNP – (англ. N-terminal pro-brain natriuretic peptide) – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NYHA – (англ. New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

PCT – (англ. Platelet crit) – тромбокрит

PDW – (англ. Platelet distribution width) – ширина распределения тромбоцитов

PLT – (англ. Platelets) – тромбоциты

VAL-HeFT – (англ. Valsaran in Heart Failure Trial) – исследование по изучению эффективности валсартана при сердечной недостаточности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 1290 с.
2. Naranjo, M. Cardio-renal syndrome: a double edged sword / M. Naranjo, E.V. Lerma, J. Rangaswami // Disease-a-month. – 2017. – Vol. 63. – №4. – P. 92–100.
3. Ronco, C. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco, A.A. House, M. Haapio // Intensive care medicine. – 2008. – Vol. 34. – №5. – P. 957–962.
4. Intracoronary imaging modalities for vulnerable plaques / K. Kato, M. Yasutake, T. Yonetsu et al. // Journal of Nippon Medical School. – 2011. – Vol. 78. – №6. – P. 340-351.
5. Hibi, K. Clinical utility and significance of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in guiding percutaneous coronary interventions / K. Hibi, K. Kimura, S. Umemura // Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society. – 2015. – Vol. 79. – №1. – P. 24-33.
6. Поражение ствола левой коронарной артерии при стабильной ишемической болезни сердца: возможности оптической когерентной томографии в выборе врачебной тактики и оптимизации интервенционного лечения / А.В. Созыкин, А.Э. Никитин, А.В. Шлыков и соавт. // Эндоваскулярная хирургия. – 2018. – Т. 5. – №4. – С. 402–409.
7. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов и соавт. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 8. – №112. – С. 7–37.
8. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culleton et al. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2006. – Vol. 17. – №7. – P. 2034–2047.
9. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study / P. Jungers, Z.A. Massy, T.

Nguyen Khoa et al. // Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association. – 1997. – Vol. 12. – №12. – P. 2597–2602.

10. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan et al. // The New England journal of medicine. – 2004. – Vol. 351. – №13. – P. 1296–1305.

11. Current and potential therapeutic strategies for hemodynamic cardiorenal syndrome / Y. Obi, T. Kim, C.P. Kovesdy et al. // Cardiorenal medicine. – 2016. – Vol. 6. – №2. – P. 83–98.

12. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management / P. Hatamizadeh, G.C. Fonarow, M.J. Budoff et al. // Nature reviews: Nephrology. – 2013. – Vol. 9. – №2. – P. 99–111.

13. Шутов, А.М. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? / А.М. Шутов, В.А. Серов // Клиническая нефрология. – 2010. – №1. – С. 44–48.

14. Cardio-renal syndromes: reports from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S.D. Anker et al. // European heart journal. – 2010. – Vol. 31. – №6. – P. 703–711.

15. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population / K. Hebert, A. Dias, M.C. Delgado et al. // European journal of heart failure. – 2010. – Vol. 12. – №8. – P. 861–865.

16. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure / D.E. Forman, J. Butler, Y. Wang et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43. – №1. – P. 61–67.

17. Bock, J.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives / J.S. Bock, S.S. Gottlieb // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – №23. – P. 2592–2600.

18. Lekawanvijit, S. Cardiorenal syndrome: acute kidney injury secondary to cardiovascular disease and role of protein-bound uraemic toxins / S. Lekawanvijit, H. Krum // The journal of physiology. – 2014. – Vol. 592. – №18. – P. 3969–3983.

19. Role of biomarkers in the diagnosis and management of cardio-renal syndromes / D.N. Cruz, A. Fard, A. Clementi et al. // *Seminars in nephrology*. – 2012. – Vol. 32. – №1. – P. 79–92.
20. Brisco, M.A. Novel renal biomarkers to assess cardiorenal syndrome / M.A. Brisco, J.M. Testani // *Current heart failure reports*. – 2014. – Vol. 11. – №4. – P. 485–499.
21. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review / D.N. Cruz, S. Gaiao, A. Maisel et al. // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2012. – Vol. 50. – №9. – P. 1533–1545.
22. Ronco, C. Cardiorenal syndrome in western countries: epidemiology, diagnosis and management approaches / C. Ronco, L. Di Lullo // *Kidney diseases (Basel, Switzerland)*. – 2016. – Vol. 2. – №4. – P. 151–163.
23. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure / K. Damman, D.J. van Veldhuisen, G. Navis et al. // *European journal of heart failure*. – 2008. – Vol. 10. – №10. – P. 997-1000.
24. Development and validation of a general population renal risk score / N. Halbesma, D.F. Jansen, M.W. Heymans et al. // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2011. – Vol. 6. – №7. – P. 1731–1738.
25. A longitudinal study of left ventricular function and structure from CKD to ESRD: the CRIC study / N. Bansal, M. Keane, P. Delafontaine et al. // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2013. – Vol. 8. – №3. – P. 355–362.
26. Chronic kidney disease and cardiovascular complications / L. Di Lullo, A. House, A. Gorini et al. // *Heart failure reviews*. – 2015. – Vol. 20. – №3. – P. 259–272.
27. Interaction between baseline and early worsening of renal function and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with heart failure: insights from the Val-HeFT study / A. Lesogor, J.N. Cohn, R. Latini et al. // *European journal of heart failure*. – 2013. – Vol. 15. – №11. – P. 1236–1244.
28. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised

placebo-controlled trial / C. Baigent, M.J. Landray, C. Reith et al. // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – №9784. – P. 2181-2192.

29. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias / A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer et al. // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – №39. – P. 2999–3058.

30. Biomarkers in cardiorenal syndromes / S. Fu, S. Zhao, P. Ye et al. // *BioMed research international*. – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 9617363.

31. Patients with cardiorenal syndrome revealed increased neurohormonal activity, tubular and myocardial damage compared to heart failure patients with preserved renal function / A. Palazzuoli, G. Ruocco, M. Pellegrini et al. // *Cardiorenal medicine*. – 2014. – Vol. 4. – №3-4. – P. 257–268.

32. Cardiorenal syndrome type 4: a review / A. Clementi, G.M. Virzi, C.Y. Goh et al. // *Cardiorenal medicine*. – 2013. – Vol. 3. – №1. – P. 63–70.

33. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М. Г. Бубнова и соавт. // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – Т. 23. – №6. – С. 7-122.

34. Fujii, H. Characteristics of coronary artery disease in chronic kidney disease / H. Fujii, K. Kono, S. Nishi // *Clinical and experimental nephrology*. – 2019. – Vol. 23. – №6. – P. 725-732.

35. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study / J. Redón, L. Cea-Calvo, J.V. Lozano et al. // *Journal of hypertension*. – 2006. – Vol. 24. – №4. – P. 663-669.

36. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention / C.S. Rihal, S.C. Textor, D.E. Grill et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – №19. – P. 2259-2264.

37. Кобалава, Ж.Д. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева // *Российский кардиологический журнал*. – 2013. – Т. 4. – №102. – С. 95-103.

38. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Н.Х. Багманова и соавт. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 2. – №154. – С. 91-101.

39. Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease / M. Chonchol, J. Whittle, A. Desbien et al. // American journal of nephrology. – 2008. – Vol. 28. – №2. – P. 354-360.

40. Location of acute coronary artery thromboses in patients with and without chronic kidney disease / D.M. Charytan, R.E. Kuntz, M. Garshick et al. // Kidney international. – 2009. – Vol. 75. – №1. – P. 80-87.

41. Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / J.A. Tumlin, M.R. Costanzo, L.S. Chawla et al. // Contributions to nephrology. – 2013. – Vol. 182. – P. 158-173.

42. Prognostic impact of chronic kidney disease and anemia at admission on in-hospital outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction / J. Shiraishi, Y. Kohno, T. Nakamura et al. // International heart journal. – 2014. – Vol. 55. – №4. – P. 301-306.

43. Cardiorenal syndrome as predictor of in-hospital mortality in ST-segment elevation myocardial infarction / A.E. Rodríguez-Jiménez, T. Negrín-Valdés, H. Cruz-Inerarity et al. // Clínica e investigación en arteriosclerosis: publicación oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. – 2018. – Vol. 30. – №4. – P. 163-169.

44. Кобалава, Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, М.А. Ефремовцева // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2016. – Т. 12. – №2. – С. 138-146.

45. Relationship between history of coronary heart disease at dialysis initiation and onset of events associated with heart disease: a propensity-matched analysis of a

prospective cohort study / D. Inaguma, S. Koide, K. Takahashi et al. // *BioMed Central nephrology*. – 2017. – Vol. 18. – №1. – 79.

46. Prognostic significance of acute kidney injury after reperfused ST-elevation myocardial infarction: synergistic acceleration of renal dysfunction and left ventricular remodeling / A. Anzai, T. Anzai, K. Naito et al. // *Journal of cardiac failure*. – 2010. – Vol. 16. – №5. – P. 381-389.

47. Kume, T. Current clinical applications of coronary optical coherence tomography / T. Kume, S. Uemura // *Cardiovascular intervention and therapeutics*. – 2018. – Vol. 33. – №1. – P. 1-10.

48. Intravascular detection of the vulnerable plaque / W.M. Suh, A.H. Seto, R.J. Margey et al. // *Circulation: Cardiovascular imaging*. – 2011. – Vol. 4. – №2. – P. 169-178.

49. Optical coherence tomography / D. Huang, E.A. Swanson, C.P. Lin et al. // *Science*. – 1991. – Vol. 254. – №5035. – P. 1178-1181.

50. In vivo endoscopic optical biopsy with optical coherence tomography / G.J. Tearney, M.E. Brezinski, B.E. Bouma et al. // *Science*. – 1997. – Vol. 276. – №5321. – P. 2037-2039.

51. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound / I.K. Jang, B.E. Bouma, D.H. Kang et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39. – №4. – P. 604-609.

52. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis / F. Prati, E. Regar, G.S. Mintz et al. // *European heart journal*. – 2010. – Vol. 31. – №4. – P. 401-415.

53. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures / F. Prati, G. Guagliumi, G.S. Mintz et al. // *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33. – №20. – P. 2513-2520.

54. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions / L. Räber, G.S. Mintz, K.C. Koskinas et al. // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 39. – №35. – P. 3281-3300.

55. Feldman, M.D. IVOCT Has a Bright Future in the Identification of Vulnerable Plaques / M.D. Feldman, A.G. Cabe, T.E. Milner // *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular imaging*. – 2018. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X18309173?via%3Dihub>

56. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography / H. Yabushita, B.E. Bouma, S.L. Houser et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – №13. – P. 1640-1645

57. Fujii, K. Histopathological validation of optical coherence tomography findings of the coronary arteries / K. Fujii, R. Kawakami, S. Hirota // *Journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 72. – №3. – P. 179-185.

58. Intracoronary optical diagnostics current status, limitations, and potential / H.C. Lowe, J. Narula, J.G. Fujimoto et al. // *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular interventions*. – 2011. – Vol. 4. – №12. – P. 1257-1270.

59. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation / G.J. Tearney, E. Regar, T. Akasaka et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59. – №12. – P. 1058-1072.

60. Invasive assessment modalities of unprotected left main stenosis / M. Boukhris, S.D. Tomasello, F. Marzà et al. // *Journal of the Saudi Heart Association*. – 2015. – Vol. 27. – №2. – P. 109-117.

61. The basics of intravascular optical coherence tomography / T. Roleder, J. Jąkała, G.L. Kałuża et al. // *Postępy w kardiologii interwencyjnej*. – 2015. – Vol. 11. – №2. – P. 74-83.

62. Choi, H.Y. How do we manage coronary artery disease in patients with CKD and ESRD? / H.Y. Choi, H.C. Park, S.K. Ha. // *Electrolyte and blood pressure*. – 2014. – Vol. 12. – №2. – P. 41-54.
63. Chronic kidney disease and coronary artery vulnerable plaques / M. Wada, Y. Ueda, T. Higo et al. // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2011. – Vol. 6. – №12. – P. 2792-2798.
64. OCT for the identification of vulnerable plaque in acute coronary syndrome / H. Sinclair, C. Bourantas, A. Bagnall et al. // *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular imaging*. – 2015. – Vol. 8. – №2. – P. 198-209.
65. A survey on coronary atherosclerotic plaque tissue characterization in intravascular optical coherence tomography / A. Boi, A.D. Jamthikar, L. Saba et al. // *Current atherosclerosis reports*. – 2018. – Vol. 20. – №7. – 33.
66. Impact of chronic kidney disease on clinical outcomes in diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of newer-generation drug-eluting stents / S.M. Kim, D.R. Tripathy, S.W. Park et al. // *Journal of the Korean Society of Circulation*. – 2017. – Vol. 47. – №2. – P. 222-230.
67. Detection of high-risk atherosclerotic plaque: report of the NHLBI Working Group on current status and future directions / J.L. Fleg, G.W. Stone, Z.A. Fayad et al. // *Journal of the American College of Cardiology cardiovascular imaging*. – 2012. – Vol. 5. – №9. – P. 941-955.
68. Association of Platelet to lymphocyte ratio with non-culprit atherosclerotic plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study / X. Wang, Z. Xie, X. Liu et al. // *BioMed Central cardiovascular disorders*. – 2017. – Vol. 17. – №1. – 175.
69. Assessment of coronary plaque vulnerability with optical coherence tomography / S. Uemura, T. Soeda, Y. Sugawara et al. // *Acta Cardiologica Sinica*. – 2014. – Vol. 30. – №1. – P. 1-9.
70. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction / E. Arbustini, B. Dal Bello, P. Morbini et al. // *Heart*. – 1999. – Vol. 82. – №3. – P. 269-272.

71. Crea, F. Pathogenesis of acute coronary syndromes / F. Crea, G. Liuzzo // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61. – №1. – P. 1-11.
72. Prevalence and predictors of multiple coronary plaque ruptures: in vivo 3-vessel optical coherence tomography imaging study / R. Vergallo, S. Uemura, T. Soeda et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2016. – Vol. 36. – №11. – P. 2229-2238
73. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / R. Virmani, F.D. Kolodgie, A.P. Burke et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2000. – Vol. 20. – №5. – P. 1262-1275.
74. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography / G.J. Tearney, H. Yabushita, S.L. Houser et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – №1. – P. 113-119.
75. Vorpahl, M. Small black holes in optical frequency domain imaging matches intravascular neoangiogenesis formation in histology / M. Vorpahl, M. Nakano, R. Virmani // *European heart journal*. – 2010. – Vol. 31. – №15. – 1889.
76. Effect of cholesterol crystals on plaques and intima in arteries of patients with acute coronary and cerebrovascular syndromes / G.S. Abela, K. Aziz, A. Vedre et al. // *The American journal of cardiology*. – 2009. – Vol. 103. – №7. – P. 959-968.
77. Патологическая анатомия легкоранимой атеросклеротической бляшки / Н.Л. Лысова, О.Д. Мишнев, О.П. Шевченко и др. // *Российский медицинский журнал*. – 2007. – № 2. – С. 39-42.
78. Frink, R.J. Parallel cholesterol crystals: a sign of impending plaque rupture? / R.J. Frink // *The Journal of invasive cardiology*. – 2010. – Vol. 22. – №9. – P. 406-411.
79. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly / A.P. Burke, A. Farb, G.T. Malcom et al. // *The New England journal of medicine*. – 1997. – Vol. 336. – №18. – P. 1276-1282.
80. Yonetsu, T. Advances in intravascular imaging: new insights into the vulnerable plaque from imaging studies / T. Yonetsu, I.K. Jang. // *Korean circulation journal*. 2018. – Vol. 48. – №1. – P. 1-15.

81. Lipid-rich plaque and myocardial perfusion after successful stenting in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study / A. Tanaka, T. Imanishi, H. Kitabata et al. // *European heart journal*. – 2009. – Vol. 30. – №11. – P. 1348-1355.

82. In vivo critical fibrous cap thickness for rupture-prone coronary plaques assessed by optical coherence tomography / T. Yonetsu, T. Kakuta, T. Lee et al. // *European heart journal*. – 2011. – Vol. 32. – №10. – P. 1251-1259.

83. Самойленко, В.В. Применение статинов в периоперационном периоде с позиций доказательной медицины / В.В. Самойленко, О.П. Шевченко, В.И. Бурцев // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2014. – Т. 10. – №5. – С. 548-553.

84. Шевченко, О.П. Статины. Ингибиторы ГМГ–КоА редуктазы / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. – М.: Реафарм, 2003. – 112 с.

85. What we have learned from the recent meta-analyses on diagnostic methods for atherosclerotic plaque regression / G. Biondi-Zoccai, S. Mastrangeli, E. Romagnoli et al. // *Current atherosclerosis reports*. – 2018. – Vol. 20. – №1. – 2.

86. Effect of statin therapy on fibrous cap thickness in coronary plaques using optical coherence tomography: a systematic review and meta-analysis / G. Zheng, J. Chen, C. Lin et al. // *Journal of interventional cardiology*. – 2015. – Vol. 28. – №6. – P. 514-522.

87. Clinical predictors for lack of favorable vascular response to statin therapy in patients with coronary artery disease: a serial optical coherence tomography study / Y. Minami, Z. Wang, A.D. Aguirre et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – Vol. 6. – №11. – pii: e006241.

88. Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis: an OCT, IVUS, and angiographic study / J. Tian, H. Dauerman, C. Toma et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64. – №7. – P. 672-680.

89. Clinical significance of lipid-rich plaque detected by optical coherence tomography: a 4-year follow-up study / L. Xing, T. Higuma, Z. Wang et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69. – №20. – P. 2502-2513.

90. Шевченко, О.П. Ангиотензин II и инфаркт миокарда / Шевченко О.П., Шевченко А.О. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Т. 4. – № 3. – С. 105-110.

91. Уровень в крови лиганда CD40 – активность сосудистого воспаления и отдаленный прогноз у больных ишемической болезнью сердца / О.П. Шевченко, О.Ф. Природова, А.О. Шевченко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. – № 1. – С. 39-45.

92. Neoatherosclerosis: coronary stents seal atherosclerotic lesions but result in making a new problem of atherosclerosis / H. Komiyama, M. Takano, N. Hata et al. // World journal of cardiology. – 2015. – Vol. 7. – №11. – P. 776-783.

93. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы PAPP-A и уровни маркеров воспаления у больных с ишемической болезнью сердца / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко, Н.В. Кунцевич и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1. – С. 34-40.

94. Шевченко, О.П. Роль PAPP-A в развитии повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца / О.П. Шевченко, Ю.С. Слесарева, А.О. Шевченко // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 16. – № 2. – С. 65-71.

95. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques / S. Uemura, K.I. Ishigami, T. Soeda et al. // European heart journal. – 2011. – Vol. 33. – №1. – P. 78–85.

96. Optical coherence tomography imaging in acute coronary syndromes / T. Kubo, Y. Ino, T. Tanimoto et al. // Cardiology research and practice. – 2011. – Article ID: 312978.

97. Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease / B.D. MacNeill, I.K. Jang, B.E. Bouma et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 44. – №5. – P. 972-979.

98. Intravascular optical coherence tomography detection of atherosclerosis and inflammation in murine aorta / S. Tahara, T. Morooka, Z. Wang et al. // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2012. – Vol. 32. – №5. – P. 1150-1157.

99. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: the EASY-FIT study / K. Komukai, T. Kubo, H. Kitabata et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64. – №21. – P. 2207-2217.

100. Detection of plaque neovascularization by optical coherence tomography: ex vivo feasibility study and in vivo observation in patients with angina pectoris / T. Kume, H. Okura, R. Yamada et al. // *The Journal of invasive cardiology*. – 2016. – Vol. 28. – №1. – P. 17-22.

101. Relation of microchannel structure identified by optical coherence tomography to plaque vulnerability in patients with coronary artery disease / H. Kitabata, A. Tanaka, T. Kubo et al. // *The American journal of cardiology*. – 2010. – Vol. 105. – №12. – P. 1673-1678.

102. Relationship between cholesterol crystals and culprit lesion characteristics in patients with stable coronary artery disease: an optical coherence tomography study / S. Nakamura, S. Inami, K. Murai et al. // *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. – 2014. – Vol. 103. – №12. – P. 1015-1021.

103. Association between cholesterol crystals and culprit lesion vulnerability in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study / J. Dai, J. Tian, J. Hou et al. // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 247. – P. 111-117.

104. Ишемическая болезнь сердца / О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев, А.О. Шевченко, О.А. Трусов, И.Д. Сластникова. – М.: Реафарм, 2005. – 416 с.

105. Optical coherence tomography guidance in management of acute coronary syndrome caused by plaque erosion / H. Jia, T. Kubo, T. Akasaka et al. // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. – 2018. – Vol. 82. – №2. – P. 302-308.

106. Coronary plaque characteristics in patients with diabetes mellitus who presented with acute coronary syndromes / T. Sugiyama, E. Yamamoto, K. Bryniarski et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. – №14. – pii: e009245.

107. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography / H. Jia, F. Abtahian, A.D. Aguirre et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62. – №19. – P. 1748-1758.

108. In vivo predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study / J. Dai, L. Xing, H. Jia et al. // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 39. – №22. – P. 2077-2085.

109. Imaging cardiovascular calcification / Y. Wang, M.T. Osborne, B. Tung et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. – №13. – pii: e008564.

110. Diagnosis and management of cardiovascular disease in advanced and end-stage renal disease / N.K. Bhatti, K. Karimi Galougahi, Y. Paz et al. // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – №8. – pii: e003648.

111. Arteriosclerosis and vascular calcification: causes, clinical assessment and therapy / M. Tölle, A. Reshetnik, M. Schuchardt et al. // *European journal of clinical investigation*. – 2015. – Vol. 45. – №9. – P. 976-985.

112. Coronary superficial and spotty calcium deposits in culprit coronary lesions of acute coronary syndrome as determined by optical coherence tomography / M. Mizukoshi, T. Kubo, S. Takarada et al. // *The American journal of cardiology*. – 2013. – Vol. 112. – №1. – P. 34-40.

113. Spotty calcification and plaque vulnerability in vivo: frequency-domain optical coherence tomography analysis / Y. Kataoka, R. Puri, M. Hammadah et al. // *Cardiovascular diagnosis and therapy*. – 2014. – Vol. 4. – №6. – P. 460-469.

114. Coronary calcification and plaque vulnerability: an optical coherence tomographic study / D.S. Ong, J.S. Lee, T. Soeda et al. // *Circulation: Cardiovascular imaging*. – 2016. – Vol. 9. – №1. – pii: e003929.

115. Coronary Plaque Characteristics in Hemodialysis-Dependent Patients as Assessed by Optical Coherence Tomography / C.Y. Chin, M. Matsumura, A. Maehara et al. // *The American journal of cardiology*. – 2017. – Vol. 119. №9. – P. 1313-1319.

116. Munnur, R.K. Imaging of coronary atherosclerosis in various susceptible groups / R.K. Munnur, N. Nerlekar, D.T. Wong // *Cardiovascular diagnosis and therapy*. – 2016. – Vol. 6. – №4. – P. 382-395.

117. Nonculprit coronary plaque characteristics of chronic kidney disease / K. Kato, T. Yonetsu, H. Jia et al. // *Circulation: Cardiovascular imaging*. – 2013. – Vol. 6. – №3. – P. 448-456.

118. Chronic kidney disease predicts coronary plaque vulnerability: an optical coherence tomography study / J. Dai, L. Xing, J. Hou et al. // *Coronary artery disease*. – 2017. – Vol. 28. – №2. – P. 135-144.

119. Impact of chronic kidney disease stages on atherosclerotic plaque components on optical coherence tomography in patients with coronary artery disease / T. Sugiyama, S. Kimura, H. Ohtani et al. // *Cardiovascular intervention and therapeutics*. – 2017. – Vol. 32. – №3. – P. 216-224.

120. Aoki, J. Cardiovascular Disease in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis / J. Aoki, Y. Ikari // *Annals of vascular diseases*. – 2017. – Vol. 10. – №4. – P. 327-337.

121. Optical coherence tomography-guided percutaneous coronary intervention in pre-terminal chronic kidney disease with no radio-contrast administration / K. Karimi Galougahi, A. Zalewski, M.B. Leon et al. // *European heart journal*. – 2016. – Vol. 37. – №13. – P. 1059.

122. Zero-contrast percutaneous coronary intervention guided by dextran-based optical coherence tomography / L. Azzalini, S. Mitomo, D. Hachinohe et al. // *The Canadian journal of cardiology*. – 2018. – Vol. 34. – №3. – P. 342.e1-342.e3.

123. Diverse findings in calcified thrombus between histopathology and in vivo imaging including intravascular ultrasound, optical coherence tomography, and angioscopy / S. Koga, S. Ikeda, T. Nakata et al. // *International heart journal*. – 2015. – Vol. 56. – №6. – P. 661-663.

124. Comparison of contrast media and low-molecular-weight dextran for frequency-domain optical coherence tomography / Y. Ozaki, H. Kitabata, H. Tsujioka et al. // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. – 2012. – Vol. 76. – №4. – P. 922-927.

125. Zhang, B.C. OCT demonstrating neoatherosclerosis as part of the continuous process of coronary artery disease / B.C. Zhang, A. Karanasos, E. Regar // *Herz*. – 2015. – Vol. 40. – №6. – P. 845-854.

126. Prognostic role of restenosis in 10 004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting / S. Cassese, R.A. Byrne, S. Schulz et al. // *European heart journal*. – 2015. – Vol. 36. – №2. – P. 94-99.

127. Pleva, L. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review / L. Pleva, P. Kukla, O. Hlinomaz // *Journal of geriatric cardiology*. – 2018. – Vol. 15. – №2. – P. 173-184.

128. The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study / M. Taniwaki, S. Windecker, S. Zaugg et al. // *European heart journal*. – 2015. – Vol. 36. – №32. – P. 2167-2176.

129. Lee, S.Y. Mechanisms of stent thrombosis: insights from optical coherence tomography / S.Y. Lee, M.K. Hong // *Journal of thoracic disease*. – 2016. – Vol. 8. – №6. – P. E460- E462.

130. Predictors for neoatherosclerosis: a retrospective observational study from the optical coherence tomography registry / T. Yonetsu, K. Kato, S.J. Kim et al. // *Circulation: Cardiovascular imaging*. – 2012. – Vol. 5. – №5. – P. 660-666.

131. Optical coherence tomographic observation of in-stent neoatherosclerosis in lesions with more than 50% neointimal area stenosis after second-generation drug-eluting stent implantation / S.Y. Lee, S.H. Hur, S.G. Lee et al. // *Circulation. Cardiovascular interventions*. – 2015. – Vol. 8. – №2. – e001878.

132. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis in lesions with restenosis after drug-eluting stent implantation / Z.J. Liu, B. Shi, C.C. Deng et al. // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2018. – Vol. 46. – №1. – P. 44-49.

133. Lee, S.Y. Formation and transformation of neointima after drug-eluting stent implantation: insights from optical coherence tomographic studies / S.Y. Lee, M.K. Hong, Y. Jang // Korean circulation journal. – 2017. – Vol. 47. – №6. – P. 823-832.

134. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment / D. Buccheri, D. Piraino, G. Andolina et al. // Journal of thoracic disease. – 2016. – Vol. 8. – №10. – P. E1150-E1162.

135. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents / G. Nakazawa, F. Otsuka, M. Nakano et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 57. – №11. – P. 1314-1322.

136. Different neoatherosclerosis patterns in drug-eluting- and bare-metal stent restenosis - optical coherence tomography study / D. Nakamura, K. Yasumura, H. Nakamura et al. // Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society. – 2019. – Vol. 83. – №2. – P. 313-319.

137. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents / M. Joner, G. Nakazawa, A.V. Finn et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 52. – №5. – P. 333-342.

138. Effect of strut thickness on neointimal atherosclerotic change over an extended follow-up period (≥ 4 years) after bare-metal stent implantation: intracoronary optical coherence tomography examination / H. Kitabata, T. Kubo, K. Komukai et al. // American heart journal. – 2012. – Vol. 163. – №4. – P. 608-616.

139. Incidence, patterns, and impact of dual antiplatelet therapy cessation among patients with and without chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention results from the PARIS registry (Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens in Stented Patients) / U. Baber, S.X. Li, R. Pinnelas et al. // Circulation: Cardiovascular Intervention. – 2018. – Vol. 11 – №3. – Article ID: e006144

140. Prevalence and impact of high platelet reactivity in chronic kidney disease results from the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents registry / U. Baber, R. Mehran, A.J. Kirtane et al. // Circulation: Cardiovascular Intervention. – 2015. – Vol. 8 – №6. – Article ID: e001683

141. Saheb Sharif-Askari, F. Anticoagulation therapy in patients with chronic kidney disease / F. Saheb Sharif-Askari, S.A. Syed Sulaiman, N. Saheb Sharif-Askari // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2017. – Vol. 906. – P. 101–114.

142. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis. A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis / Y. Mi, S. Yan, Y. Lu et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95. – №32. – Article ID e4495

143. Распространенность и предикторы артериальной гипертензии у реципиентов трансплантированного сердца / А.О. Шевченко, Е.А. Никитина, Н.П. Можейко и соавт. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2017. – Т. XIX. – №3. – С. 35-39.

144. McCullough, P.A. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention / P.A. McCullough // *International journal of nephrology*. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 762590

145. Кулаков, В.В. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом в реальной практике / В.В. Кулаков, С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава // *Трудный пациент*. – 2017. – Т. 15. – №3. – С. 49-53.

146. Gnanaraj, J. Cardio-renal syndrome / J. Gnanaraj, J. Radhakrishnan // *F 1000 Research*. – 2016. – Vol. 31. – №5. – Article ID 2123

147. Effect of chronic kidney disease on platelet reactivity to dual-antiplatelet therapy in patients treated with drug-eluting stents / T. Arai, A. Kawamura, Y. Matsubara et al. // *Heart and vessels*. – 2012. – Vol. 27. – №5. – P. 480-485.

148. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study / M.J. Huang, R.B. Wei, Y. Wang et al. // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7. – №5. – Article ID e014294.

149. The association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with clinical outcomes in geriatric patients with stage 3–5 chronic kidney disease / E. Tatar, C. Mirili, T. Isikyakar et al. // *Acta clinica Belgica*. – 2016. – Vol. 71. – №4. – P. 221-226.

150. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients / K. Turkmen, F.M. Erdur, F. Ozcicek et al. // *Hemodialysis International*. – 2013. – Vol. 17. – №3. – P. 391-396.

151. Combination of mean platelet volume/platelet count ratio and the APACHE II score better predicts the short-term outcome in patients with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy / J. Li, Y. Li, X. Sheng et al. // *Kidney and blood pressure research*. – 2018. – Vol. 43. – №2. – P. 479-489.

152. Platelet depletion, platelet activation and coagulation during treatment with hemodialysis / M. Schoorl, M. Schoorl, M.J. Nubé et al. // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2011. – Vol. 71. – №3. – P. 240-247.

153. Does decreased mean platelet volume predict inflammation in chronic renal failure, dialysis, and transplanted patients? / Y. Bilen, E. Cankaya, M. Keles et al. // *Renal failure*. – 2014. – Vol. 36. – №1. – P. 69-72.

154. Relationship between platelet count and 30-day clinical outcomes after percutaneous coronary interventions. Pooled analysis of four ISAR trials / R. Iijima, G. Ndrepepa, J. Mehilli et al. // *Thrombosis and haemostasis*. – 2007. – Vol. 98. – №4. – P. 852-857.

155. Uremic serum and solutes increase post-vascular interventional thrombotic risk through altered stability of smooth muscle cell tissue factor / V.C. Chitalia, S. Shivanna, J. Martorell et al. // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – №3. – P. 365-376.

156. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency / M.G. Shlipak, L.F. Fried, C. Crump // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – №1. – P. 87-92.

157. Inflammation and arterial stiffness in chronic kidney disease: findings from the CRIC study / E. Peyster, J. Chen, H. Feldman // *American journal of hypertension*. – 2017. – Vol. 30. – №4. – P. 400-408.

158. Fibrinogen and left ventricular myocardial systolic function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / R.T. Yan, V. Fernandes, A.T. Yan et al. // *American heart journal*. – 2010. – Vol. 160. – №3. – P. 479-86.

159. Markers of inflammation, metabolic risk factors, and incident heart failure in American Indians: The Strong Heart Study / A. Barac, H. Wang, N.M. Shara et al. // Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.). – 2012. – Vol. 14. – №1. – P. 13–19.
160. Association of glomerular filtration rate and inflammation with left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients / E. Dervisoglu, G. Kozdag, N. Etiler et al. // Hippokratia. – 2012. – Vol. 16. – №2. – P. 137-142.
161. Inflammatory markers and procoagulants in chronic renal disease stages 1-4 / A. Muslimovic, S. Rasic, D. Tulumovic et al. // Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina). – 2015. – Vol. 69. – №5. – P. 307-310.
162. Mononuclear leukocyte apoptosis and inflammatory markers in patients with chronic kidney disease / E. Dounousi, E. Koliouisi, A. Papagianni et al. // American journal of nephrology. – 2012. – Vol. 36. – №6. – P. 531-536.
163. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC / J. Gupta, N. Mitra, P.A. Kanetsky et al. // Clinical journal of the American Society of Nephrology. – 2012. – Vol. 7. – №12. – P. 1938-1946.
164. Increased fibrin formation and impaired fibrinolytic capacity in severe chronic kidney disease / J. Mörtberg, M. Blombäck, Å. Wallén et al. // Blood coagulation and fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis. – 2016. – Vol. 27. – №4. – P. 401-407.
165. The hypercoagulability paradox of chronic kidney disease: The role of fibrinogen / G.R. Nunns, E.E. Moore, M.P. Chapman et al. // American journal of surgery. – 2017. – Vol. 214. – №6. – P. 1215-1218.
166. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study / R.L. Amdur, H.I. Feldman, J. Gupta et al. // Clinical journal of the American Society of Nephrology. – 2016. – Vol. 11. – №9. – P. 1546-1556.
167. Use of measures of inflammation and kidney function for prediction of atherosclerotic vascular disease events and death in patients with CKD: findings from the CRIC study / R.L. Amdur, H.I. Feldman, E.A. Dominic et al. // 2019. – Vol. 73. – №3. – P. 344-353.

168. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference / S.M. Bagshaw, D.N. Cruz, N. Aspromonte et al. // Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. – 2010. – Vol. 25. – №5. – P. 1406-1416.

169. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации / М.В. Ежов, Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук и соавт. // 2016 (пересмотр каждые 3 года). – Доступно на сайте: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/133>

170. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г. П. Арутюнов // Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 14. – № 7 (81). – С. 379-472.

171. Чазова, И.Е. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // 2016 (пересмотр каждые 3 года). – Доступно на сайте: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687>

172. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ. – 2017. – 112 с.

173. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / G. Eknoyan, N. Lameire, K.U. Eckardt et al. // 2013. – Доступно на сайте: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

174. Герасимов, А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие // А.Н. Герасимов. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2007. – 480 с.

175. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком // А. Банержи; перевод с англ. под ред. канд. техн. наук В.П. Леонова. – М.: ООО Издательский дом «Практическая медицина». – 2014. – 287 с.

176. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов // Т.А. Ланг, М. Сесик; перевод с англ. под ред. В.П. Леонова. М.: Издательский дом «Практическая медицина». – 2016. – 477 с.

177. Мирончук, Н.Н. Особенности системы гемостаза на фоне кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.Н. Мирончук, Г.Х. Мирсаева // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14. – №6(80). – С. 334-340.

178. Муравлёва, Л.Е. Характеристика тромбоцитов крови больных хронической болезнью почек / Л.Е. Муравлёва, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Ключев // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т.9. – № 3 (46). – С. 25-26.

179. Platelet volume indices are associated with systolic and diastolic cardiac dysfunction, and left ventricular hypertrophy / S.I. Fujita, Y. Takeda, S. Kizawa et al. // BioMed Central cardiovascular disorders. – 2015. – 15:52. – Доступно по ссылке: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-015-0047-8>