

Д.С. Герасименко

УО «Белорусский
государственный
медицинский
университет»,
кафедра кардиологии
и внутренних болезней,
Минск, Беларусь

Е.А. Григоренко

УО «Белорусский
государственный
медицинский
университет»,
кафедра кардиологии
и внутренних болезней,
Минск, Беларусь

Л.В. Картун

УО «Белорусский
государственный
медицинский
университет»,
лаборатория
биохимических
методов исследования,
Минск, Беларусь

Н.П. Митьковская

УО «Белорусский
государственный
медицинский
университет»,
кафедра кардиологии
и внутренних болезней,
Минск, Беларусь

УДК: 616.366-002-06:616.1

Кардиоваскулярный риск у пациентов с острым калькулёзным холециститом

Ключевые слова: ЭКГ, острый холецистит, сердечно-сосудистый риск, ишемия миокарда, холецистэктомия, ОКС.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Герасименко Д.С., Григоренко Е.А., Картун Л.В., Митьковская Н.П. Кардиоваскулярный риск у пациентов с острым калькулёзным холециститом. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2017, Т. 1, №1, С. 65–71.

Цель

Оценить частоту возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов после холецистэктомии в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Методы

Исследование проводилось у пациентов с острым калькулёзным холециститом ($n=142$). Холецистэктомия была выполнена 122 пациентам, остальным проводилась консервативная терапия. В основной группе пациентов ($n=63$) проводилась дополнительная кардиопротективная терапия с назначением аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты (АСК). Пациентам, включенным в исследование, выполнялась стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) покоя при поступлении, на 2 и 4 сутки после холецистэктомии. Для лиц, которым не выполнялась холецистэктомия, ЭКГ была выполнена на 3 и 6 сутки от момента госпитализации.

Результаты

Установлено, что на 2 сутки после операции ишемическая депрессия сегмента ST встречалась у 6 пациентов

основной группы исследования и 10 пациентов из группы сравнения. На 4 сутки после операции количество пациентов с ишемическими изменениями на ЭКГ составило 4 человека в основной группе и 15 человек в группе без кардиопротективной терапии ($p<0,05$). В отдаленном послеоперационном периоде 14% ($n=20$) пациентов обратились за медицинской помощью по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). В 10% ($n=2$) случаев был поставлен диагноз субэндокардиального инфаркта.

Заключение

У пациентов после холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде на ЭКГ покоя в 15% ($n=19$) случаев были зарегистрированы эпизоды депрессии сегмента ST. Частота бессимптомных эпизодов ишемии была больше в группе пациентов, перенесших холецистэктомию, где не назначалась дополнительная кардиопротективная терапия. В отдаленном послеоперационном периоде 14% ($n=20$) пациентов обратились за медицинской помощью по поводу ОКС без подъема ST.

D.S. Gerasimionak

Belarusian State
Medical University,
Department
of Cardiology and
Internal Diseases,
Minsk, Belarus

E.A. Grigorenko

Belarusian State
Medical University,
Department
of Cardiology and
Internal Diseases,
Minsk, Belarus

L.V. Kartun

Belarusian State
Medical University,
biochemistry laboratory,
Minsk, Belarus

N.P. Mitkovskaya

Belarusian State
Medical University,
Department
of Cardiology and
Internal Diseases,
Minsk, Belarus

Cardiovascular Risk in Patients with Acute Calculus Cholecystitis

Key words: ECG, acute cholecystitis, cardiovascular risk, myocardial ischemia, cholecystectomy, ACS.

FOR REFERENCES. Gerasimionak D.S., Grigorenko E.A., Kartun L.V., Mitkovskaya N.P. Cardiovascular Risk in Patients With Acute Calculus Cholecystitis. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2017, vol. 1, no. 1, pp. 66–72.

Abstract

The aim of the present study was to evaluate the incidence of cardiovascular events in patients after cholecystectomy in the early and late postoperative periods.

Methods

The study was performed in patients with acute calculous cholecystitis ($n = 142$). Cholecystectomy was performed in 122 patients; the rest were conservatively treated. Additional cardioprotective therapy was performed in the main group of patients ($n = 63$) with the administration of atorvastatin and acetylsalicylic acid. Patients included in the study were followed by a standard resting electrocardiogram (ECG) upon admission, on days 2 and 4 after cholecystectomy. For people who did not undergo cholecystectomy the ECG was performed on days 3 and 6 from the time of hospitalization.

Results

The ischemic depression of the ST segment was observed in six patients of the main study group on the 2nd day after the operation and in ten patients from the comparison group. The number of patients with ischemic changes on the ECG was four in the main group on the 4th day after surgery, and fifteen in the group without cardioprotective therapy ($p < 0.05$). In the remote postoperative period, 14% ($n = 20$) of patients were hospitalized for acute coronary syndrome (ACS). In 10% ($n = 2$) of cases, a subendocardial myocardial infarction was diagnosed.

Conclusions

In nineteen (15%) patients after cholecystectomy in the early postoperative period episodes of ST-segment depression on rest ECG were found. The incidence of asymptomatic episodes of ischemia was higher in the group of patients who underwent cholecystectomy, where no additional cardioprotective therapy was prescribed. In the long-term postoperative period, 14% ($n = 20$) were hospitalized for ACS without ST elevation.

Введение

Во всем мире в последние десятилетия отмечается тенденция к «омоложению» ишемической болезни сердца и патологии желчевыводящих путей, причем достаточно часто выявляется безболевая форма ишемии [1, 2, 3]. Поэтому нельзя судить об отсутствии атеросклероза венечных артерий без соответствующего обследования. В связи с этим экстренная госпитализация пациентов по поводу острого холецистита, требующего

хирургического вмешательства, у пациентов с безболевыми формами ишемической болезни сердца (ИБС) не позволяет своевременно заподозрить и предотвратить надвигающуюся катастрофу в коронарном русле. Несмотря на наличие современных рекомендаций по периперационной оценке кардиоваскулярных рисков [4,5], риск возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым калькулезным холециститом остается не до конца изученным. С этих позиций исследования, посвященные этой

наиболее частой коморбидной патологии, в аспекте разработки диагностических критериев кардиоваскулярного риска и схем превентивной защиты миокарда для предотвращения коронарных событий представляется чрезвычайно актуальной.

Цель исследования

Оценить частоту возникновения кардиоваскулярных событий у пациентов после холецистэктомии в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Материалы и методы

Для оценки риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с острым калькулезным холециститом в исследование было включено 142 пациента с острым калькулезным холециститом, требующего экстренного хирургического вмешательства, имеющих умеренный или высокий кардиоваскулярный риск (КВР) [6]. Основную группу (группа ОКТ – операция + кардиопротективная терапия) составляли пациенты с острым калькулезным холециститом, у которых применялась кардиопротективная терапия и выполнялась экстренная холецистэктомия (63 человека). Первая группа (группа ОП – операция без кардиопротективной терапии) сравнения была сформирована из пациентов с острым калькулезным холециститом, у которых выполнялась экстренная холецистэктомия, но не применялась кардиопротективная терапия (59 человек). Вторая группа сравнения (группа КТ – кардиопротективная терапия и отсутствие операции) была сформирована из пациентов с острым калькулезным холециститом, у которых применялась кардиопротективная терапия, но не выполнялась экстренная холецистэктомия (20 человек).

В качестве кардиопротективной терапии использовалась комбинация ацетилсалициловой кислоты (АСА) 75 мг (или

клопидогрел 75 мг) и аторвастатина 20–40 мг. Использование статинов было возможным ввиду очевидного повышения трансаминаз вследствие острой патологии гепатобилиарной системы. Клопидогрел применялся при эрозивно-язвенном поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов в основной группе составил ($M \pm m$) $61,72 \pm 0,78$ года, в первой группе сравнения – $59,28 \pm 0,99$ лет, во второй группе сравнения – $62,06 \pm 2,33$ года. Распределение по половому признаку было следующим: в основной группе мужчины составляли 30%, соответственно женщины 70%; в первой группе сравнения мужчин было 29%, женщин – 71%; во второй группе сравнения мужчины составляли 39%, соответственно женщины – 61%. Достоверных различий по полу и возрасту между группами выявлено не было.

Пациентам, включенным в исследование, выполнялась стандартная электрокардиограмма (ЭКГ) покоя при поступлении, на 2 и 4 сутки после холецистэктомии. Для лиц, которым не выполнялась холецистэктомия, ЭКГ была выполнена на 3 и 6 сутки от момента госпитализации.

Ишемической депрессией сегмента ST считалась косонисходящая или горизонтальная депрессия глубиной 0,05 мВ и более в стандартных и 0,1 мВ и более в грудных отведениях, измеренной в точке, отстоящей на 60–80 мс от точки перехода зубца S в сегмент ST (точка «j»).

Частота встречаемости ишемической депрессии сегмента ST в стандартных и грудных отведениях на ЭКГ покоя у пациентов исследуемых групп представлена в таблице 1.

Установлено, что на 2 сутки после операции ишемическая депрессия сегмента ST встречалась у 6 пациентов основной группы исследования и 10 пациентов из группы сравнения, у которых выполнялась срочная холецистэктомия, и дополнительно не назначалась кардиопротективная терапия. На 4 сутки после операции количество пациентов с ишемическими изменениями на ЭКГ составило

Таблица 1.
Частота встречаемости ишемической депрессии сегмента ST

Примечание:
* – достоверность различия показателей между группами ОКТ и ОП при $p < 0,05$;
** – достоверность различия показателей между группами ОКТ и КТ при $p < 0,05$.

Частота встречаемости признака (%)	Группа ОКТ (n=63)	Группа ОП (n=59)	Группа КТ (n=20)
	Ишемическая депрессия сегмента ST		
Исходно	12,69 (n=8)	6,77 (n=4)	30,00 (n=6)
2 (3) сутки	9,52 (n=6)	16,94 (n=10)	30,00 (n=6)**
4 (6) сутки	6,34 (n=4)	25,42* (n=15)	5,00 (n=1)

Наименование показателя	Есть БИМ (n=18)	Нет БИМ (n=62)
ВЧСРБ, мг/л	10,2 (4,55;16,10)	10,0 (4,44;15,20)
Гомоцистеин, мкмоль/л	10,9 (8,30;13,30)	10,8 (7,20;15,80)
Аполипопротеин β, мг/дл	101,5 (52,00;119,00)	66,0 (30,00;124,00)*
sVCAM-1, нг/мл	927,5 (708,00;1386,00)	660,0 (518,00;840,00)*
MMP-9, нг/мл	845,0 (506,00;1110,00)	475,0 (116,80;1430,00)
NTproBNP, пг/мл	74,0 (26,00;149,00)	40,0 (24,00;60,00)*
ICAM-1, нг/мл	551,5 (430,00;800,00)	406,0 (270,00;518,00)*
ИЛ-6, пг/мл	30,0 (12,10;50,00)	19,0 (4,40;71,00)
LpPLA2, нг/мл	384,5 (268,00;509,00)	276,0 (210,00;434,00)

Таблица 2. Сравнение биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов с БИМ и без нее, Ме (25-й; 75-й процентиля)

Примечание:

ВЧСРБ – высокочувствительный СРБ, sVCAM-1 – сосудисто-клеточная молекула адгезии, ICAM-1 – межклеточная молекула адгезии-1, MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9, NTproBNP – натрийуретического гормона N-концевой полипептид, ИЛ-6 – интерлейкин-6, LpPLA2 – липопротеин-связанная фосфолипаза 2; * – достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

4 человека в основной группе и 15 человек в группе без кардиопротективной терапии ($p < 0,05$). Выявлено, что частота встречаемости ишемической депрессии сегмента ST на 4 сутки наблюдения была достоверно выше в группе пациентов, перенесших срочную холецистэктомию и не получающих кардиопротективную терапию по сравнению с оперированными пациентами, дополнительно принимающими аторвастатин и ацетилсалициловую кислоту. При сравнении результатов основной группы с данными пациентов, которым не выполнялась холецистэктомия, можно отметить статистически значимое увеличение случаев ишемии миокарда на 3 сутки в группе КТ. У всех обследуемых ишемическая депрессия была бессимптомной и характеризовалась как безболевая ишемия миокарда (БИМ). Появление ишемических

Признак	Группа ОКТ (n=63)	Группа ОП (n=59)	Группа КТ (n=20)
По поводу ОКС	9,52 (n=6)	20,34 (n=12)	10,00 (n=2)
По поводу АГ	11,12 (n=7)	16,94 (n=10)	20,00 (n=4)
По поводу ХСН	0	0	0
По другим причинам	6,35 (n=4)	8,47 (n=5)	0

Таблица 3 – Частота обращения за медицинской помощью амбулаторно, % (n)

Признак	Группа ОКТ (n=63)	Группа ОП (n=59)	Группа КТ (n=20)
Нестабильная стенокардия	7,93 (n=5)	18,64 (n=11)	10,00 (n=2)
Субэндокардиальный инфаркт миокарда	1,58 (n=1)	1,69 (n=1)	0

Таблица 4 – Варианты ОКС без подъема ST у пациентов, госпитализированных на амбулаторном этапе, % (n)

изменений на ЭКГ, по мнению некоторых авторов, может быть обусловлено как рефлекторным коронарораспазмом ввиду общности вегетативной иннервации, так и сопутствующей дисфункции эндотелия с реологическими нарушениями [7].

Всем пациентам в 1 сутки госпитализации проводился забор крови для определения концентрации биологических маркеров сердечно-сосудистых осложнений. Результаты сравнительной оценки концентраций биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов с развившейся безболевой ишемией миокарда представлены в таблице 2.

Результаты сравнительной оценки концентрации молекул маркеров сердечно-сосудистого риска показали достоверную разницу в случае сосудисто-клеточной молекулы адгезии, а также межклеточной молекулы адгезии-1, которые оказались достоверно выше в группе пациентов с БИМ. У пациентов с БИМ изначально был более высокий уровень NTproBNP и аполипопротеина β.

Более высокие концентрации сосудистых (VCAM-1) и межклеточных (ICAM-1) молекул адгезии свидетельствуют о более активном повреждении интимы сосудов с активацией эндотелиальных клеток, усиленной миграцией лейкоцитов и усугублением эндотелиальной дисфункции, что в условиях статистически значимого повышения уровня аполипопротеина β будет способствовать модификации течения атеросклеротического процесса, снижать вазодилатирующий потенциал коронарных артерий, усиливать агрегацию тромбоцитов, повышая тем самым риск возникновения ишемии миокарда [8, 9, 10].

Анализ обращаемости пациентов за медицинской помощью в течение 45 суток после холецистэктомии, либо в течение 25–35 суток после выписки из стационара в случае консервативного ведения продемонстрировал следующие результаты (табл. 3).

Как видно из полученных данных, частота госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) стремилась к более высокому показателю среди пациентов, перенесших холецистэктомию, но не получавших кардиопротективной терапии, но так и не достигла статистически значимой разницы.

Структура диагнозов у пациентов, перенесших госпитализацию по поводу ОКС, представлена в таблице 4.

Как видно из полученных результатов, большинство пациентов, госпитализированных по поводу ОКС без подъема ST, имели диагноз нестабильной стенокардии, и лишь 2 пациента были госпитализированы по поводу субэндокардиального инфаркта миокарда. Статистически значимых различий по распространенности разных форм ОКС без подъема ST в группах пациентов выявлено не было.

Мы изучили концентрации биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Исследование проводилось на 30–40 сутки после холецистэктомии, либо во время госпитализации пациентов по поводу ОКС без подъема сегмента ST. Результаты сравнительной оценки концентраций биологических маркеров у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС без подъема ST, представлены в таблице 5.

При сравнительной оценке концентрации MMP-9 было выявлено статистически значимое превышение концентрации данного биомаркера в группе пациентов, госпитализированных по поводу ОКС. Учитывая негативное влияние матриксной металлопротеиназы-9 на стабильность атеросклеротической бляшки, агрегационную функцию тромбоцитов и сердечно-сосудистый риск в целом [8, 9], данные изменения в биологическом профиле могли приводить к обострению и усугублению течения сердечно-сосудистой патологии у пациентов после холецистэктомии.

В последующем, используя данные пациентов, у которых была выявлена безболевого ишемия миокарда в раннем послеоперационном периоде, а также манифестация ОКС без подъема ST в отдаленном послеоперационном периоде, был проведен многофакторный анализ для выявления наиболее значимых предикторов в развитии данных кардиоваскулярных событий у пациентов с острым калькулезным холециститом.

Вначале исследовалась задача нахождения предикторов для моделирования искомого признака. В силу того, что возможных значений исследуемого признака только два, то была использована логистическая регрессия (логит-модель).

Для нахождения наиболее существенных предикторов использовался метод последовательного исключения переменных. Основная идея этого метода состоит в том, что из двух

Наименование показателя	Пациенты с ОКС (n=18)	Пациенты без ОКС (n=62)
ВЧСРБ, мг/л	3,31 (1,57;5,05)	1,84 (1,04;4,12)
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,00 (13,80;18,40)	16,30 (13,40;19,70)
Аполипопротеин β, мг/дл	98,00 (59,50;138,50)	52,00 (26,80;113,00)
sVCAM-1, нг/мл	944,50 (731,50; 1140,00)	860,00 (660,00;1080,00)
MMP-9, нг/мл	701,50 (115,70;900,00)	117,20 (93,60;660,00)*
NTproBNP, пг/мл	82,50 (34,00;98,	40,00 (25,00;60,00)
ICAM-1, нг/мл	425,50 (276,50;587,00)	426,00 (320,00;574,00)
ИЛ-6, пг/мл	2,80 (2,30;4,55)	2,60 (2,00;4,00)
LpPLA2, нг/мл	304,00 (224,00;404,00)	262,00 (210,00;392,00)

моделей, адекватность которых отличается незначимо, следует предпочесть ту, у которой меньшее число переменных. Поэтому, отправляясь от модели с большим числом параметров, последовательно убирают наименее значимые предикторы, причем таким образом, чтобы различие в значениях исследуемого признака было незначимым. В качестве критерия сравнения моделей использовался информационный критерий Акаике (AIC). Отметим, что при этом следует предпочесть модели с меньшим значением AIC. Кроме того, для проверки гипотезы о различии двух моделей применялся хи-квадрат критерий. Таким образом, на каждом шаге из модели исключалась одна переменная, в результате чего новая модель имела меньшее значение AIC критерия, и критерий χ-квадрат отвергал гипотезу различия моделей.

Таблица 5. Сравнение биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС без подъема ST, Me (25-й; 75-й процентиля)

Примечание:
* – достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

Оценка вероятности возникновения эпизодов безболевого ишемии миокарда после срочной холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде

Окончательные результаты последовательного исключения переменных представлены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты оценки модели

	Оценка	Стандартная ошибка	Z	p-уровень
(Intercept)	-8,73164	2,097639	-4,163	0,0000
Высокий КВР	1,889241	0,821416	2,3	0,0214
Лейкоцитоз	0,134494	0,06876	1,956	0,0505
Холестерол ЛПНП	0,84622	0,442051	1,914	0,0556
Уровень Д-димеров в крови 1 сутки	0,000689	0,000376	1,831	0,0671
Толщина стенки желчного пузыря	0,183295	0,132232	1,386	0,1657
Резистентные к АСК пациенты, n=22 (17,3%)	61,6±6,8	54,3±18,1	59,3±17,4	57,8±9,1

В результате можно рекомендовать в качестве предикторов следующие переменные: «Высокий КВР» – наличие высокого кардиоваскулярного риска, «Лейкоцитоз» – уровень лейкоцитов в крови в 1 сутки госпитализации, «Холестерол ЛПНП» – уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, «Уровень Д-димеров в крови 1 сутки» – уровень Д-димеров в крови в 1 сутки госпитализации и «Толщина стенки желчного пузыря» – толщина стенки желчного пузыря по данным ультразвукового исследования (УЗИ) в 1 сутки госпитализации.

Вероятность Y того, что депрессия ST примет значение 1, вычисляется по формуле [11]:

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-b_0 - b_1X_1 - b_2X_2 - b_3X_3 - b_4X_4 - b_5X_5)}, \quad (1)$$

где $b_0 = -8.73164$, $b_1 = 1.889241$, $b_2 = 0.134494$, $b_3 = 0.84622$, $b_4 = 0.000689$, $b_5 = 0.183295$, переменные X_1 – задает наличие или отсутствие высокого риска, X_2 – содержание лейкоцитов, X_3 – содержание липопротеинов низкой плотности, X_4 – концентрация Д-димеров, X_5 – толщина стенки желчного пузыря.

Оценка вероятности развития ОКС без подъема сегмента ST в течение 45 суток после срочной холецистэктомии

Окончательные результаты последовательного исключения переменных представлены в таблице 7.

Дальнейшее исключение переменных приведет к увеличению AIC. В результате можно рекомендовать в качестве предикторов следующие переменные: «САД» – систолическое АД на 4 сутки после холецистэктомии, «Лейкоцитоз» – уровень лейкоцитов в крови на 4 сутки после холецистэктомии, «Фибриноген 1 сутки» – уровень фибриногена в крови на 1 сутки госпитализации и «Сроки выполнения холецистэктомии» – сутки от момента

поступления в стационар, когда была проведена холецистэктомия. Вероятность Y того, что повторное обращение примет значение 1, вычисляется по формуле [11]:

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-b_0 - b_1X_1 - b_2X_2 - b_3X_3 - b_4X_4)}, \quad (2)$$

где $b_0 = -0.99063$, $b_1 = -0.02238$, $b_2 = 0.14974$, $b_3 = 0.41552$, $b_4 = -0.28099$, переменные X_1 – систолическое артериальное давление, X_2 – содержание лейкоцитов, X_3 – содержание фибриногена в 1 сутки, X_4 – время выполнения холецистэктомии.

Заключение

У пациентов после холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде на ЭКГ покоя в 15% ($n=19$) случаев были зарегистрированы эпизоды депрессии сегмента ST. Частота бессимптомных эпизодов ишемии была больше в группе пациентов, перенесших холецистэктомию, где не назначалась дополнительная кардиопротективная терапия. Эпизоды безболевой ишемии после холецистэктомии возникали на фоне более высоких концентраций сосудистых (VCAM-1) и межклеточных (ICAM-1) молекул адгезии. В отдаленном послеоперационном периоде 14% ($n=20$) пациентов обратились за медицинской помощью по поводу ОКС. В 10% ($n=2$) случаев был поставлен диагноз субэндокардиального инфаркта. Были обнаружены более высокие концентрации матриксной металлопротеиназы-9 у данных пациентов. При использовании многофакторного анализа были созданы две модели по оценке вероятности возникновения эпизодов безболевой ишемии миокарда после срочной холецистэктомии в раннем послеоперационном периоде и оценке вероятности развития ОКС без подъема сегмента ST в течение 45 суток после срочной холецистэктомии. ■

Таблица 7.
Результаты оценки модели

	Оценка	Стандартная ошибка	Z	p-уровень
(Intercept)	-0,99063	1,9882	-0,498	0,6183
САД	-0,02238	0,01415	-1,581	0,1138
Лейкоцитоз 4 сутки	0,14974	0,06976	2,147	0,0318
Фибриноген 1 сутки	0,41552	0,17835	2,33	0,0198
Сроки выполнения холецистэктомии	-0,28099	0,16223	-1,732	0,0833

Конфликт интересов:

работа выполнялась по заказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь в рамках инновационных проектов по созданию новых технологий, приборов, материалов и социальным проблемам «Разработать и внедрить метод профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов с острой патологией гепатобилиарной системы». № гос. регистрации 20151649 от 22.10.2015.

REFERENCES

1. Amim T., Maseri A. Silent Ischemia: *Current concepts and Management*. Springer Science & Bussines Media, 2013, 213 p.
2. Conti C. R., Bavry A. A., John J. W. Petersen Silent ischemia: clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2012, vol. 31, no. 59(5), pp. 435–441. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.050.
3. Peter F. C., Kim M. F. Silent Myocardial Ischemia. *Circulation*, 2003, vol. 108, no. 10, pp. 1263–1277.
4. Schukin Yu. V., Chochlunov S. M., Surkova E. A., Duplyakov D. V., Vachev A. N., Germanov A. V., Zemlyanova M. E., Kruglov V. N., Kuz'min V. P., Lyas M. N., Pavlova G. A., Pavlova T. V., Polyakov V. P., Ryabov A. E., Skuratova M. A., Chochamidze P. Sh., Shvarz Yu. G. *Prognostirovaniye i profilaktika kardial'nykh oslozhneniy vneserdechnykh khirurgicheskikh vmeshatel'stv: naz. rekomedazii, razrab. Komitetom ekspertov Vseros. nauch. o-va kardiologov* [Prediction and prophylaxis of cardiac complications of non-cardiac surgical interventions: nat. rekomedatsii, developed. Committee of experts Vseros. sci. of cardiologists], Moscow, 2011. 28 p. (in Russian).
5. Fleisher L. A., Fleischmann K. E., Auerbach A. D., Barnason S. A., Beckman J. A., Bozkurt B., Davila-Roman V. G., Gerhard-Herman M. D., Holly T. A., Kane G. C., Marine J. E., Nelson M. T., Spencer C. C., Thompson A., Ting H. H., Uretsky B. F., Wijeyesundera D. N. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary. *Circulation*, 2014, vol. 130, pp. 2215–2245.
6. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren W. M., Albus C., Benlian P., Boysen G., Cifkova R., Deaton C., Ebrahim S., Fisher M., Germano G., Hobbs R., Hoes A., Karadeniz S., Mezzani A., Prescott E., Ryden L., Scherer M., Syv  nne M., Op Reimer W. J., Vrints C., Wood D., Zamorano J. L., Zannad F. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med*. 2012, vol. 19, no. 4, pp. 403–488. doi: 10.1007/s12529-012-9242-5.
7. Vetshev, P. S., Sulimov, V. A., Nogtev, P. N. Cholecystocardial syndrome: modern look. *Vrach*, 2005, no. 7, pp. 35–38. (in Russian).
8. Akimzeva E. A., Kotovschikova E. F. Markery endotelial'noy disfunkzii kak prediktory razvitiya retrombozov koronarnykh stentov [Markers of endothelial dysfunction as predictors of the development of rethromboses of coronary stents]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research]. 2012, no. 8, pp. 271–273. (in Russian).
9. Mit'kovskaya N. P., Tret'yak S. I., Gerasimenok D. S., Kartun L. V., Mansurov V. A., Grigorenko E. A. Markery miokardial'nogo i oksidativnogo stressa, endotelial'noy disfunkzii, aterotromboza i reologicheskie pokazateli krovi u pazientov posle srochnoy cholicystektomii [Markers of myocardial and oxidative stress, endothelial dysfunction, atherothrombosis and rheological parameters of blood in patients after urgent holicystectomy]. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series], 2017, no. 3, pp. 7–14. (in Russian).
10. Bencze, J., Kiss R. G., Toth-Zsamboki E., Vargova K., Kerecsen G., Korda A., Molnar F., Preda I. Inverse correlation between coronary blood flow velocity and sICAM-1 level observed in ischemic heart disease patients, *Atherosclerosis*, 2006, vol. 188, no. 1, pp. 142–149.
11. Aivazyan S. A., Mhitaryan V. S., Applied statistics. Fundamentals of Econometrics: A Textbook for Universities, *Moscow: YUniti-Dana*, 2001, vol. 1, 656

Посмупила 11.09.2017