

Latvijas Universitāte

Medicīnas fakultāte

Kārlis TRUŠINSKIS

ST elevāciju miokarda infarkta noteicošās artērijas
intravaskulārās ultraskaņas audu raksturojuma saistība
ar aterosklerozes asins biomarķieriem un slimības klīnisko gaitu

Promocijas darbs

Rīga

2013.gads

**Darbs veikts Latvijas Kardioloģijas centrā,
Paula Stradiņa Klīniskajā Universitātes Slimnīcā**

Darba vadītājs:
Prof. Andrejs ĒRGLIS

Recenzents:



Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektā
«Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē»

Satura rādītājs

1. Ievads	6
2. Literatūras apskats	8
2.1. Aterogēnēze	8
2.1.1. Ateroskleroze un nestabilas aterosklerotiskās pangas evolūcija	8
2.1.2. Aterosklerotisko pangu veidi	11
2.1.3. Stenta neoaterosklerozes patoģenēze	14
2.2. Intravaskulārās ultraskaņas un radiofrekvences spektrālās analīzes pielietojums aterosklerotiskās pangas pētniecībā	16
2.2.1. Intravaskulārā ultraskaņa (IVUS)	16
2.2.2. Virtuālā histoloģija (VH)	22
2.2.3. iMap audu raksturojums (iMap IVUS)	27
2.3. Aterosklerozes asins biomarķieru raksturojums	34
2.3.1. Vaskulārās adhēzijas molekulas	34
2.3.2. Matrices metaloproteināze 9	39
2.3.3. Mieloperoksidāze	41
2.3.4. Plazminogēna aktivatora inhibītors 1	42
2.4. Insulīna rezistence, iekaisums un endotēlija disfunkcija	43
3. Darba pamatojums	45
4. Darba aktualitāte un novitāte	46
5. Darba mērķis un uzdevumi	47
6. Darba struktūra un apjoms	48
7. Darba metodes	49
7.1. Pacienti un pētījuma dizains	49
7.2. Intravaskulārās ultraskaņas un iMap datu analīze	53
7.3. Biomarķieru laboratoriskā analīze	56
7.4. Statistiskā datu analīze	56
8. Rezultāti	
8.1. Pētījuma grupas demogrāfiskais, klīniskais un procedūras raksturojums	57
8.2. Mērķa asinsvada intravaskulārās ultraskaņas un virtuālais audu raksturojums infarkta laikā	63
8.3. Klīnisko un demogrāfisko datu apkopojums 10 mēnešu apsekojumā	70
8.4. Mērķa asinsvada intravaskulārās ultraskaņas un virtuālais audu raksturojums apsekojuma laikā	73
8.5. Stenta neointīmas raksturojums	75
8.6. Aterosklerozes asins biomarķieri	77
8.7. Glikozes metabolisms saistībā ar audu raksturojumu un biomarķieriem	89
8.8. Statīnu lietošana saistībā ar analizētajiem biomarķieriem	94
9. Diskusija	95
10. Secinājumi	105
11. Publikāciju un ziņojumu saraksts	106
12. Izmantotās literatūras saraksts	113

Izmantotie saīsinājumi

ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns
AHA – Amerikas Sirds Asociācija (*angl.*- American heart Association)
AKEI – angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori
AKS – akūts koronārs sindroms
ARB – angiotenzīna receptoru blokatori
GP IIb/IIIa – glikoproteīnu receptoru IIb/IIIa blokatori
hsCRP – augstas jutības C reaktīvais proteīns
ICAM-1 – intracelulārā adhēzijas molekula 1
ID TCFA – IVUS VH noteikta plānās kapsulas fibroateroma (*angl.*- IVUS VH derived thin cap fibroatheroma)
iMap IVUS TC – intravaskulārās ultraskaņas iMap™ audu raksturojums (*angl.*- tissue characterization)
IVUS – intravaskulārā ultraskaņa
IVUS VH - intravaskulārās ultraskaņas virtuālā histoloģija
KSS – koronārā sirds slimība
KMI – ķermeņa masas indekss kg/m²
LKC – Latvijas Kardioloģijas centrs
MI – miokarda infarkts
MMP 9 – matricas metaloproteināze 9
MPO – mieloperoksidāze
OCT – optiskā koherences tomogrāfija
PAI-1 – 1 tipa plazminogēna aktivācijas inhibitori
PAS – perifēro artēriju slimība
PCI – perkutāna koronāra intervence (*angl.*- percutaneous coronary intervention)
RF – radiofrekvence
RNA – ribonukleīnskābe
sE-selektīns – šķīstošais E-selektīns
sICAM-1 – šķīstošā intercelulārā adhēzijas molekula - 1
SMC – gludās muskulatūras šūnas (*angl.*- smooth muscle cells)
STEMI – ST segmenta elevāciju miokarda infarkts
sVCAM – šķīstošā vaskulārā adhēzijas molekula - 1
TCFA – plānās kapsulas fibroateroma (*angl.*- thin cap fibroatheroma)
TG– triglicerīdi
TF – audu faktors (*angl.*- tissue factor)
TIMI – *angl.* – Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR – mērķa bojājuma revaskularizācija
TNF – tumora nekrozes faktors
TVR – mērķa asinsvada revaskularizācija
VCAM-1 – vaskulārā šūnu adhēzijas molekula – 1 (*angl.*- vascular cell adhesion molecule 1)
VH – virtuālā histoloģija
ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns

Tabulu saturs rādītājs

2.1.2. tabula. Aterosklerotisko pangu veidi atbilstoši tradicionālajai, AHA un Virmani et al. klasifikācijai.....	11
2.2.1. tabula. Dažādu audu raksturojuma modeļu salīdzinājums	24
2.2.2. tabula. IVUS VH un in vitro audu histoloģijas korelācija	26
2.2.3. tabula. Aterosklerotiskās pangas histoloģija un IVUS VH precizitāte in vivo	27
2.2.4. tabula. iMap audu pamattipu raksturojums	34
8.1. tabula. Analizētās populācijas demogrāfiskie, klīniskie un procedūras rādītāji (n=75)	58
8.2.1. tabula. Analizētās populācijas IVUS rādītāji infarkta artērijas mērķa segmentam (n=63)	63
8.2.2. tabula. Analizētās populācijas IVUS rādītāji infarktu noteicošās artērijas proksimālajam un distālajam segmentam (n=63).....	65
8.2.3. tabula. Mērķa bojājuma un proksimālā segmenta iMap IVUS analīzes salīdzinājums iekļaušanas periodā (n=63).....	66
8.2.4. tabula. Kardiogēna šoka saistība ar mērķa bojājuma un proksimālā segmenta iMap intravaskulārās ultraskaņas audu raksturojumu iekļaušanas periodā.....	67
8.2.5. tabula. Kardiālas nāves (iekļaušanas un apsekojuma periodā) saistība ar mērķa bojājuma un proksimālā segmenta iMap intravaskulārās ultraskaņas audu raksturojumu iekļaušanas periodā.....	68
8.2.6. STEMI mērķa bojājuma un stabilas pangas IVUS un audu raksturojuma salīdzinājums.....	69
8.3.1. tabula. Demogrāfiskie un klīniskie rādītāji 10 mēnešu apsekojuma laikā (n=67)	71
8.3.2. tabula. Lipīdu izmaiņas iekļaušanas periodā un 10 mēnešu apsekojuma laikā.....	72
8.4.1. tabula. Intravaskulārās ultraskaņas parametri ārstētajam asinsvada segmentam 10 mēnešu apsekojuma laikā (n=57).....	73
8.4.2. tabula. Proksimālā segmenta IVUS un iMap IVUS salīdzinājums iekļaušanas un apsekojuma periodā (n=57).....	74
8.4.3. tabula. Proksimālā segmenta audu raksturojums 10 mēnešu apsekojumā saistībā ar ZBLH izmaiņu.....	75
8.5.1. tabula. Stenta neointīmas audu raksturojums ar iMap intravaskulāro ultraskaņu mērķa bojājumam.....	76
8.5.2. tabula. Neointīmas un proksimālā segmenta salīdzinājums 10 mēnešu apsekojumā.....	76
8.5.3. tabula. Neointīmas audu raksturojums atkarībā no NIV%.....	76
8.5.4. tabula. Neointīmas audu raksturojums saistībā ar implantētā stenta veidu.....	77
8.5.5. tabula. Neointīmas audu raksturojums saistībā ar cukura diabētu.....	77
8.6.1. tabula. Analizētie biomarķieri miokarda infarkta un 10 mēnešu apsekojuma laikā (arteriālajās asinīs (n=54), koronārajās asinīs (n=29), vēnā (n=4)).....	78
8.6.2. tabula. Biomarķieru saistība ar nekrotiskajiem audiem mērķa bojājumā miokarda infarkta laikā (n=63).....	81
8.6.3. tabula. Biomarķieru saistība ar nekrotiskajiem audiem proksimālajā segmentā 10 mēnešu apsekojuma laikā (n=58).....	82
8.6.4. tabula. Biomarķieru saistība ar nekrotiskajiem audiem neointīmā 10 mēnešu apsekojuma laikā.....	85

1. Ievads

Artēriju ateroskleroze katru gadu pasaulei atnes vairāk kā 19 miljonus nāves gadījumu (Naghavi et al. 2003). Amerikas Savienotajās Valstīs katras 33 sekundes nomirst viens cilvēks kardiovaskulāras slimības dēļ (www.theheartfoundation.org). Tas nozīmē 11.septembra traģēdijai līdzīgu upuru skaitu katras 24 stundas 365 dienas gadā. Latvijā asinsrites slimības ir biežāks nāves cēlonis kā ļaundabīgi audzēji vai ārēju faktoru izraisītas nāves (*Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata*, 2010). Lielākā kardiovaskulārās mirstības daļa ir tieši koronārās sirds slimības (KSS) dēļ, kas, neraugoties uz daudzās pasaules valstīs panākto mirstības samazināšanos, joprojām ir galvenais priekšlaicīgas nāves iemesls.

Neskatoties uz progresu KSS diagnostikā un ārstēšanā, ievērojama daļa slimības upuru saslīgst ar miokarda infarktu vai pat mirst pēkšņā nāvē bez brīdinošiem simptomiem. Tā pamatā ir aterosklerotiskā procesa strauja progresēšana, kur patofizioloģiskais substrāts galvenokārt ir nestabilas pangas ruptūra vai erozija un asinsvada tromboze (Falk et al. 1995). Pēdējo gadu zinātnes un tehnoloģiju attīstība kardioloģijā lielā mērā virzīti uz nestabilas aterosklerotiskās pangas skrīningmetožu izpēti. Pētījumi ar asinīs nosakāmiem aterosklerozes biomarķieriem pagaidām nav vainagojušies panākumiem šajā jomā. Cits veids, kā varētu atklāt šādu augsta riska aterosklerotisku pangu, ir invazīvā attēldiagnostika. Šajā darbā kombinējam abas šīs metodes ST segmenta elevāciju miokarda infarkta (STEMI) bojātās artērijas un aterosklerozes asins biomarķieru izpētē. Šo slimnieku mērķa bojājums infarkta artērijā ir rupturējusi vai erodējusi panga, ko šajā darbā izmeklējam ar intravaskulārās ultraskaņas radiofrekvences spektrālo iMap analīzi (iMap IVUS). Mēs ieguvām datus par pangas audu sastāvu gan infarkta bojājuma vietā, gan visā izmeklētajā infarkta artērijas segmentā un salīdzinājām to ar stabilas KSS stenotiskā bojājuma audu raksturojumu kontroles grupā. Apsekojuma laikā 10 mēnešus vēlāk veicām minēto izmeklējumu tam pašam artērijas posmam. Salīdzinājām pangas audu sastāvu un tā pārmaiņas laika gaitā ar slimības klīnisko gaitu, meklējām sakarības starp pangas virtuālo morfoloģiju un asinīs cirkulējošiem aterosklerozes biomarķieriem un pētījām stenta neoaterosklerozes procesa attīstību. Pētījuma sākumā paredzējām, ka infarkta mērķa bojājums saturēs augstu nekrotisko un lipīdu audu daudzumu, kam ārstēšanas un dzīvesstila izmaiņu dēļ vajadzētu samazināties. Analizējām arī ne-mērķa bojājumus infarkta artērijā, piemēram, tās proksimālajā segmentā un to morfoloģiskās pārmaiņas, kas noteiktas ar iMap IVUS metodi. Viena no izvirzītajām hipotēzēm bija infarkta artērijas aterosklerotiskās pangas morfoloģiskā profila saistība ar aterosklerozes marķieru pavairošanos asinsritē un slimības gaitu.

Lai to izpētītu, pētījumā ir iekļauti 75 secīgi ST segmenta elevāciju miokarda infarkta slimnieki, kam tika veikta neatliekama primāra perkutāna koronāra intervence. Slimnieki drīkstēja tikt iekļauti tikai sekmīgas asins plūsmas atjaunošanas gadījumā pēc trombu aspirācijas no infarkta artērijas, lai nekādā ziņā nepalielinātu procedurālo risku. Vienlaicīgi tika paņemti arī asins paraugi no vēnas, punktētās un koronārās artērijas plazmā esošo aterosklerozes marķieru noteikšanai. 10 mēnešus vēlāk veicām pacientu klīnisko apsekojumu, kā arī atkārtoti izdarījām intravaskulārās ultraskaņas izmeklējumus iepriekš izmeklētajam artērijas segmentam un asins biomarķieru analīzes. No iegūtajiem datiem tika izveidota detalizēta datubāze statistiskai apstrādei.

2. Literatūras apskats

2.1. Aterogēze asinsvada sienīnā un stenta neointīmā

2.1.1. Ateroskleroze un nestabilas aterosklerotiskās pangas evolūcija

Aterosklerozi var definēt kā lēni progresējošu un ilgstoši noritošu, sistēmisku (multifokālu), iekaisīga rakstura slimību, kas raksturojas ar aterosklerotisku pangu veidošanos liela un vidēja izmēra artēriju sienīņu intīmas slānī (*Krysko et al.*, 2009; *Naghavi et al.*, 2010). Visbiežāk aterosklerotiskas izmaiņas attīstās koronārajās, miega, iliofemorālajās artērijās un aortā. Aterosklerotiskās izmaiņas parasti norit lēni, un paiet vairāki desmiti gadu līdz parādās pirmie slimības simptomi. Taču pirmās izmaiņas artēriju sienīnās ir konstatējamās jau tūlīt pēc dzimšanas vai pat intrauterīni (*D'Armiento et al.*, 1993; *Napoli et al.*, 1997; *Palinski et al.*, 1999). Aterosklerozes patoģenēzē galvenā loma ir endotēlija disfunkcijai un kompleksiem mehānismiem, kas saistīti ar paaugstinātu zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBLH) līmeni, brīvo radikāļu ietekmi, infekciozo mikroorganismu klātbūtni, hemodinamiska iestiepuma spēkiem, hipertensiju, tabakas smēķēšanas radītiem toksīniem, sekojošu iekaisuma reakciju u.c. (*D'Armiento et al.*, 1993; *Wasserman et al.*, 2006).

Aterosklerozes bīstamāko komplikāciju, miokarda infarkta un galvas smadzeņu išēmiska insulta, pamatā ir aterotromboze. Miokarda infarkta gadījumā patoģenētiskais substrāts ir nestabilas vai augsta riska aterosklerotiskas pangas ruptūra un tromboze, bet cerebrāla infarkta patoģenēzē lielāka loma ir distālai embolizācijai (*Chaturvedi et al.*, 2005). Kaut gan plīsušas aterosklerotiskas pangas morfoloģija ir aprakstīta un zināma jau vairākus desmitus gadu, joprojām nav pilnībā skaidrs mehānisms, kas nosaka kādēļ viena no daudzajām aterosklerotiskajām pangām organismā var kļūt nestabila un plīst. Savukārt ir kļuvis zināms, ka, piemēram, koronārajās artērijās nestabilas aterosklerotiskas pangas ir ierobežotā skaitā, nevis izplatītas difūzi (*Cheruvu et al.*, 2007). PROSPECT (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree*) pētījumā, veicot intravaskulārās ultraskaņas virtuālo histoloģiju (IVUS VH) akūta koronāra sindroma (AKS) slimniekiem visu trīs koronāro artēriju proksimālajos segmentos, plānās kapsulas fibroateromas tika atrastas tikai 313 no visiem 623 analizētajiem gadījumiem (*Stone et al.*, 2011). No pieredzes zināms un arī pētījumi apstiprina (*Kolodgie et al.*, 2001), ka šīs bīstamās pangas galvenokārt lokalizētas koronāro artēriju proksimālajos un vidussegmentos, kā arī labajā koronārajā artērijā distāli.

Nekrotiskā kodola veidošanās

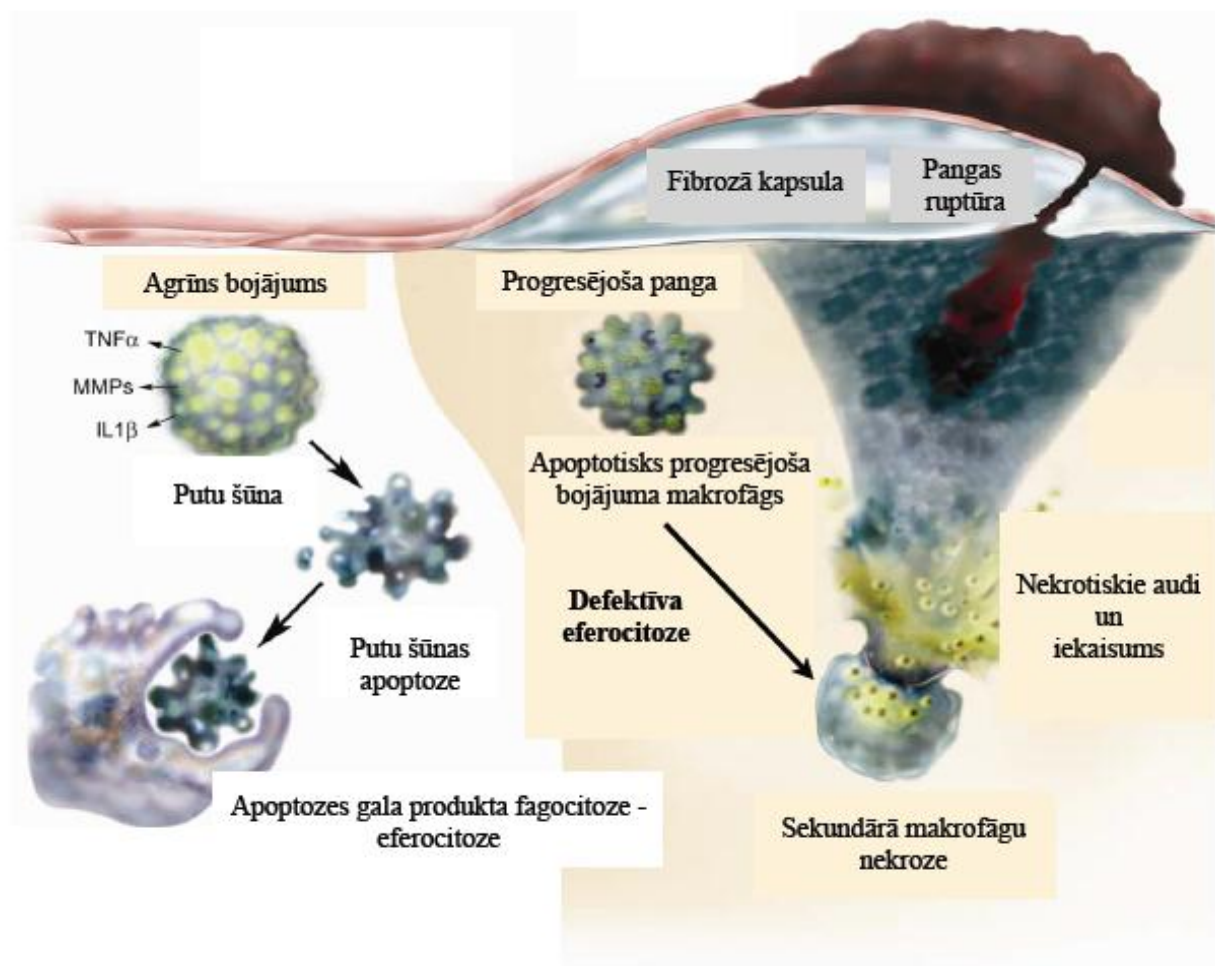
Agrīnie aterosklerotiskie bojājumi, kas parasti norit bez klīniskas manifestācijas, ir „putu šūnu” jeb holesterīnu fagocitējušo makrofāgu izgulsnējumi artēriju sieniņu subendoteliālajā telpā. Autopsiju materiālu izdarītās analīzēs šādas izmaiņas, kuras makroskopiski atgādina „tauku svītras”, var atrast aortā jau pirmajos dzīves gados. Koronārajās artērijās tās ir konstatējamas otrajā, bet brahiocefālajā baseinā - trešajā un ceturtajā gadu desmitā (*Waksman et al., 2007*). Kaut gan šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas un nerada asins plūsmas hemodinamikas izmaiņas, šīs intimas ksantomas ir uzskatāmas par aterosklerozes attīstības sākuma stadiju. Lipīdiem bagātais nekrotiskais kodols veidojas vēlākās pangas attīstības stadijās. Nekrotisko kodolu pangā mēdz dēvēt arī par makrofāgu “kapsētu”, kas veidojas neefektīvas efferocitozes rezultātā (*Tabas, 2005*). Efferocitoze ir mirušo vai mirstošo (nekrotisko vai apoptotisko) šūnu sagremošana un aizvākšana, ko veic fagocīti, resp. šajā gadījumā makrofāgi (2.1.1. att.). Fagocītu funkcijas traucējumu iemesli nav skaidri zināmi, tomēr kā galvenie faktori tiek atzīti makrofāgu citoplazmatiskā pārslodze, oksidatīvais stress un vienlaicīga apoptotisko šūnu, eritrocītu membrānu holesterīna (tā avots ir pangas hemorāģija) un oksidētā holesterīna konkurence uz vieniem un tiem pašiem makrofāgu receptoriem (*Schrijvers et al., 2005*). Rezultātā tiek traucēta apoptotisko putu šūnu fagocitoze, kas veicina proinflatōru nekrotisku šūnu atlieku uzkrāšanos jeb tā saucamo sekundāro makrofāgu nekrozi. Tas turpmāk var izraisīt pangas destabilizāciju un tromboģenēzi (*Libby et al., 2001*).

Aterosklerotiskās pangas hemorāģija

Līdzīgi kā audzējiem, arī progresējošām aterosklerotiskajām plāksnēm ir nepieciešama sava asins apgāde. Asinvada adventīcijas vasa vasōrum blīvums koronārajās artērijās ir divas vai pat vairāk reizes lielāks kā renālās, karotīdu un femorālās artērijās (*Galili et al., 2004*), kam, iespējams, ir nozīme biežākai slimības lokalizācijai tieši koronārajā kokā. Angioģenēzes loma pangas progresijā un tās ietekme uz aterotrombozi tiek rūpīgi pētīta (*Simonini et al., 2000; Waksman et al., 2007*). Jaunajiem asinsvadiem ir slikta strukturālā integritāte (*Ritman et al., 2007*), līdz ar to šī pangas neovaskularizācija sekmē eritrocītu ekstravazāciju, pangas hemorāģiju rašanos un iekaisuma uzturēšanu (*Langheinrich et al., 2007*). Eritrocītu membrānas satur visvairāk lipīdu, t.sk. brīvā holesterīna, no visām organisma šūnām, kas sastāda apmēram 40% no šīs šūnas masas (*Tziakas et al., 2007*). Pangas hemorāģijās notiek eritrocītu membrānu holesterīna kristalizācija, kas sekmē makrofāgu akumulāciju un tas savukārt veicina nekrotiskā

nodola palielināšanos, iekasuma citokīnu produkciju vai pat pangas ruptūru (Michel et al., 2011). Eritrocītu membrānu holesterīna saturs tiek pētīts kā aterotrombozes asins biomarķieris (Tziakas et al., 2010). Analizējot koronāros bojājumus 24 pēkšņā kardiāla nāvē mirušiem pacientiem, pangas hemorāģijas atrada 19% agrīnu fibroateromu gadījumā, bet 77% plānās fibrozās kapsulas jeb pangas vēlīnā stadijā (Kolodgie et al., 2003). Neovaskularizācija, kas attīstās no vasa vasorum kapilāriem, tiek uzskatīta par progresējošas aterosklerotiskas pangas pazīmi, un tās attēldiagnostika varētu turpmāk palīdzēt augsta riska aterosklerotisko pangu atklāšanā un varbūt pat ietekmēt ārstēšanas lēmumus (Kate et al., 2010).

2.1.1. Attēls. Nekrotiskā kodola veidošanās aterosklerotiskajā pangā (Tabas, 2005; Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology)



2.1.2. Aterosklerotisko pangu veidi

Aterosklerotiskās pangas attīstības dažādas stadijas, pēc Amerikas Sirds Asociācijas (AHA) nolēmumdokumenta (*Stary et al.*, 1995), tiek piedāvāts iedalīt sešās pakāpēs. Pēc šīs klasifikācijas tika piedāvāts aterosklerotiskos bojājumus iedalīt agrīnos (I – III) un vēlīnos (IV – VI). Pie agrīnajām pakāpēm tiek pieskaitīta adaptīvā intīmas sabiezēšanās, „tauku svītras” un patoloģiska intīmas sabiezēšanās, savukārt vēlīnās stadijas ir fibroateroma, daudzslāņu fibroateroma, kalcinēta fibroateroma un pangas virsmas (kapsulas) bojājums, hemorāģijas pangas iekšpusē un tromboze. Vēlāk, balstoties uz patoloģes Renu Virmani un kolēģu veiktajiem patologanatomiskajiem pētījumiem, tika izstrādāta jauna aterosklerotisko bojājumu klasifikācija (*Virmani et al.*, 2007). Abu klasifikāciju salīdzinājums dots 2.1.2. tabulā.

2.1.2. tabula. Aterosklerotisko pangu veidi atbilstoši tradicionālajai, AHA un Virmani et al. klasifikācijai

	Tradicionālā klasifikācija	AHA klasifikācija	Virmani et al iedalījums	
			Sākotnēji	Progresējot
Agrīna panga		I tips: mikroskopiski lipīdu izgulsnējumi intīmā, nedaudz makrofāgu un putu šūnu	Adaptīvs intīmas sabiezējums	-
	Tauku svītras	II tips: makroskopiski redzamas tauku strīpas, putu šūnu slāņi, daži limfocīti un tuklās šūnas	Intīmas ksantoma	-
		III tips: ekstracelulāri lipīdu izgulsnējumi starp gludo muskuļu šūnām	Patoloģisks intīmas sabiezējums	Trombi (erozijas)
Vidēji progresējusi panga	Ateroma	IV tips: labi norobežots lipīdu kodols, var veidoties pangas virsmas defekti (fisūras)	Ateroma ar fibrozo kapsulu	Trombi (erozijas)
Vēlīni bojājumi			Plānas kapsulas fibroateroma	Trombi (plīsums); hemorāģija / fibrīna izgulsnēšanās
		Va tips: jauni fibrozi audi pārklāj lipīdu kodolu (daudzslāņu fibroateroma)	Sadzijušas pangas plīsums; erozijas	Atkārtoti plīsumi vai erozijas ar vai bez totālas lūmena oklūzijas

		Vb tips: kalcifikācija	Fibrozi kalcinēta panga (ar vai bez nekrotiskā kodola)	-
	Fibroza panga	Vc tips: pārsvarā fibrotisks bojājums ar nelielu daudzumu lipīdu (iespējams veidojies pēc trombu organizācijas)	-	-
Jaukta tipa/ Komplicēta panga	Komplicēta / progresējusi panga	VIa tips: pangas virsmas (kapsulas) bojājums	-	-
		VIb tips: hemorāģijas pangas iekšpusē	-	-
		VIc tips: tromboze	Kalcinātu mezgliņi	Trombi (pārsvarā neokluzīvi)

Abu klasifikāciju agrīnās stadijas ir līdzīgas, taču termins „tauku svītras” tika aizvietots ar „intīmas ksantoma”, jo bojājums vizuāli ļoti atgādina ksantomas, kas ir pārsvarā uz ādas un gļotādas. Balstoties uz autopsiju datiem, koronārās pangas var iedalīt progresējošās un neprogresējošās. Par neprogresējošām uzskata adaptīvu intīmas sabiezējumu un intīmas ksantomu, bet progresējošām - patoloģisku intīmas sabiezējumu un fibroateromas (*Virmani et al.*, 2000).

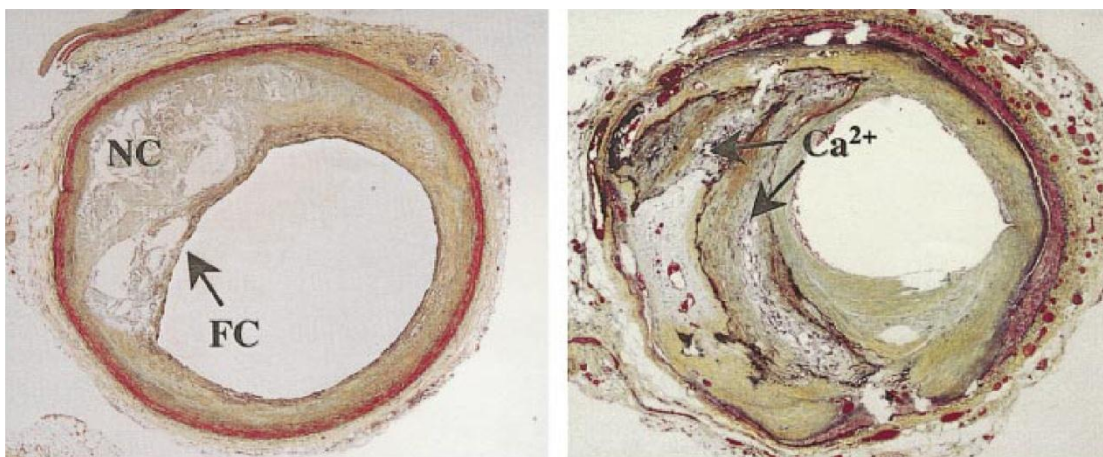
Nestabilas aterosklerotiskas pangas un plānās kapsulas fibroateromas

Vēlīnās aterosklerotiskās pangas stadijas ietver sevī ateromu ar fibrozo kapsulu, plānas kapsulas fibroateromu (nestabilas plātnes veids), rupturētu vai erodētu pangu, sadzijušu pangu pēc ruptūras vai erozijas, fibrozi kalcinētu pangu ar vai bez nekrotiskā kodola un pangu ar kalcinātu mezgliņu klātbūtni (sk. 2.1.2. att.). Eksistē bojājumi, kas ir gandrīz pilnībā fibrozi un tādēļ tiek saukti par fibrozām plātnēm, jo to sastāvā nav lipīdu vai kalcija, bet to veido proteoglikānu matrice jeb skelets. Iemesls, kādēļ daži aterosklerotiskie bojājumi progresē līdz lielām relatīvi acelulārām plātnēm, bet daži savukārt jau sākotnēji veido plašus kodolus, nav zināms, tomēr jādomā, ka lokāla un sistēmiska iekaisuma procesa esamība un dažādu riska faktoru kombinācija ir ļoti nozīmīga, lai attīstītos aterosklerotisks bojājums ar lielu ruptūras risku.

Daži jaunākie pētījumi liek domāt, ka lokāla aterosklerotiskās plātnes nestabilitāte ar tendenci un risku šai plātnei plīst, lielā mērā ir saistīta ar sistēmiskajiem iekaisuma faktoriem, tādējādi ieviešot jaunu terminu kā „sistēmiskā nestabilitāte” (*vulnerable blood*) (Wasserman *et al.*, 2006).

Terminu „**nestabila panga**” (*vulnerable plaque*) pirmo reizi 1994.gadā ieviesa Muller un Little, kas definēja to kā aterosklerotisku bojājumu, kam ir tendence uz trombozi (Little *et al.*, 1990). Libby šo terminu paplašināja ar morfoloģiskajiem kritērijiem, par nestabilu pangu uzskatot bojājumu, ko veido lipīdiem bagāts kodols. Jau tajā laikā bija zināms, ka lipīdu kodols galvenokārt satur lipīdiem pildītus putu šūnu makrofāģus, kas cēlušies no asins monocītiem, un ka pangu pārklāj „plāna, irdena fibroza kapsula” (Libby *et al.*, 2000).

2.1.2. att. Plānas kapsulas fibroateroma un fibroateroama ar kalcija mezgliņiem (adaptēts no Virmani *et al.*, 2000)



FC – fibrozā kapsula; NC – nekrotiskais kodols, Ca²⁺ – kalcinēti mezgliņi

Pētnieki ir mērījuši fibrozās kapsulas biezumu un, balstoties uz koronāro artēriju autopsiju materiālu morfoloģisko izpēti, pierādījuši, ka par nestabilu pangu var uzskatīt bojājumu, kura fibrozās kapsulas biezums ir <65 μm. Šajos audu paraugos tika konstatēts arī pavairots makrofāģu daudzums (>25 šūnas uz 0,3 mm izmeklējamā redzes lauka). Vidējais plīsušas pangas kapsulas biezums bija 23 +/- 19 μm, bet 95 % gadījumu tās bija plānākas par 64 μm 2 standartdeviāciju robežās (Burke *et al.*, 1997; Waksman *et al.*, 2007). Fibrozās kapsulas

biezums bija tieši saistīts ar makrofāgu infiltrāciju: jo plānāka kapsula, jo lielāka makrofāgu infiltrācija.

Analizējot iepriekš minēto autoru pētījumu rezultātus, var secināt, ka eksistē daudz un dažādi faktori, kas nosaka aterosklerotiskās pangas nestabilitāti un tendenci pangai plīst. Taču galvenie nestabilas pangas kritēriji un morfoloģiskais raksturojums ir sekojoši:

1. Liels lipīdu kodols
2. Plašs, saplūstošs nekrotiskais kodols tuvu fibrozajai kapsulai
3. Plāna pangas fibrozā kapsula ($< 65\mu\text{m} - 100\mu\text{m}$)
4. Neliels gludās muskulatūras šūnu skaits un mazs kolagēna saturs
5. Liels proteoglikānu daudzums pangā – potenciāls erozijas un ruptūras substrāts
6. Plašs iekaisuma process fibrozajā pangā un tās malās, kas raksturojas ar lielu skaitu makrofāgu un T limfocītu esamību
7. Pangā atrodami kapilāri un hemorāģijas pangas iekšpusē
8. Panga ar kapsulāru vai subkapsulāru kalcinātu

Koronāro artēriju morfoloģiskie pētījumi, liek domāt, ka aterosklerotiskās pangas progresija, kas vairāk par 50% sašaurina lūmena diametru, rodas sekundāri atkārtotu fibrotiskās kapsulas ruptūru un to spontānas sadzišanas dēļ, kas klīniski var nemanifestēties (*Burke et al.*, 2001). Sadzijušās pangas iepriekšējo ruptūru vietas var atpazīt pēc nekrotiskā kodola un bojātās, pārtrauktās fibrozās kapsulas, kas ir bagāta ar I tipa kolagēnu, un virspusējo intimas slāni, ko veido gludās muskulatūras šūnas, proteoglikānu matrice un III tipa kolagēns. Pieaugot artērijas lūmena stenozei, aizvien biežāk notiek sadzijušo pangu atkārtotas ruptūras. *Farb et al.* savā pētījumā, analizējot koronāro artēriju izmaiņas pacientiem ar pēkšņu kardiālu nāvi, konstatēja, ka sadzijušās pangas atkārtota ruptūra bija sastopama 61% gadījumu un apmēram 40% – 50% no rupturētajām pangām stenozeja lūmenu par $> 50\%$ (*Farb et al.*, 1996).

2.1.3. Stenta neoaterosklerozes patoģenēze

Neskatoties uz jaunu tehnoloģiju attīstību, DES ieviešanu un arvien jaunāku un efektīvāku medikamentu lietošanu praksē, stenta restenoze vēl joprojām ir būtiska problēma invazīvajā kardioloģijā. Pēc BMS implantācijas 1-2 mēnešu laikā un 6 - 12 mēnešu laikā pēc DES implantācijas izveidojas neointimas slānis, kas pārklāj stenta metāliskās šūnas un novērš stenta tiešu kontaktu ar asinīm, samazinot stenta trombozes risku (*Park et al.*, 2012). Kamēr plāns neointimas slānis ir nepieciešams trombotisku komplikāciju novēršanai, pārlietu biezs

neointimas slānis ir nevēlams, jo tas atkārtoti sašaurina asinsvada lūmenu, rada išēmiju un, iespējams, noved pie atkārtotas revaskularizācijas. Agrāk tika uzskatīts, ka neointimas izveidošanās, īpaši pēc BMS stenta implantācijas, ir labdabīgs process, kas pārsvarā sastāv no gludajām muskuļu šūnām un ekstracelulārās matricēs. Tomēr gan histopatoloģijas, gan IVUS un OCT pētījumi rāda, ka neointimas izaugšana un tās progresija var būt saistīta ar jaunas aterosklerozes veidošanos, un tai ir iespējamās nestabilas aterosklerotiskas pangas īpašības (*Park et al.*, 2012). Neoateroskleroze gan pēc DES, gan BMS implantācijas ir aktuāla problēma, kas paver jautājumus par ilgtermiņa drošību saistībā ar šo stentu implantāciju. Šobrīd tiek diskutēts par vēlīno stenta trombožu un restenožu saistību tieši ar de novo aterosklerozes veidošanos.

Neointimas galvenā šūnu komponente ir gludās muskuļu šūnas, kuras lielākoties ir atbildīgas par neointimas hiperplāziju. Jādomā, ka šīs gludās muskuļu šūnas proliferē no asinsvada vidējā slāņa (*Ross*, 1993) barotraumas rezultātā, ko izraisa stenta implantācija. Izmaiņas asinsvada sienīņu struktūrā, kas rodas barotraumas rezultātā, veicina dažādu asinsvada slāņu kontaktu ar tādām bioloģiski aktīvajām vielām kā citokīniem, augšanas faktoriem un MMP, kuras izdala aktivēti makrofāgi. Tādā veidā tiek sekmēta intīmas hiperplāziju, un gludo muskuļu šūnu migrācija uz subendoteliālo telpu (*Hoffmann and Mintz*, 2000; *Schwartz et al.*, 1992, *Scott et al.*, 1996). Laika gaitā šūnu infiltrācija ievainotajā asinsvada sienīņā samazinās, bet proporcionāli pieaug ekstracelulārā matricē, kas sastāv no proteoglikāniem un kolagēna, un kļūst par restenozes galveno komponenti. Neoaterosklerozes attīstība ar tai raksturīgo pangas nekrotisko kodolu un fibrozo kapsulu parasti notiek ne ātrāk kā četrus gadus pēc BMS implantācijas (*Kimura et al.*, 2002). Tradicionāli intīmas hiperplāzija pēc BMS implantācijas ir tikusi uzskatīta par stabilu procesu ar labvēlīgu gaitu, kas klīniski izpaužas kā pakāpeniska slodzes stenokardijas simptomu pastiprināšanās, taču pētījumi liecina, ka vairāk kā trešdaļai pacientu BMS restenozes pirmā klīniskā izpausme ir akūts miokarda infarkts vai nestabila stenokardija (*Chen et al.*, 2006). Ar intravaskulārajām izmeklēšanas metodēm ir konstatētas neoaterosklerotiskas pangas ruptūras pacientiem ar akūtu koronāru sindromu vairākus gadus pēc BMS implantācijas (*Yoon et al.*, 2011, *Yang et al.*, 2012, *Hasegawa et al.*, 2010).

DES ērā vēlīna neointimas hiperplāzija ir saistīta ar medikamenta zudumu, iekaisumu, šūnu proliferāciju un lokālu audu reakciju uz medikamentu (*Park et al.*, 2012). Jādomā, ka šie mehānismi ir atbildīgi par DES restenozes veidošanos pēc stenta implantācijas. Kādā patoloģijas pētījumā, kur tika salīdzināti 66 aterosklerotiski bojājumi, kas ārstēti ar sirolimus saturošu DES, pret 77 bojājumiem, kas ārstēti ar BMS, neoaterosklerotiskas izmaiņas biežāk konstatēja

pacientiem tieši pēc DES implantācijas (*Nakazawa et al., 2009*). Neoateroskleroze DES stentos veidojas ātrāk salīdzinot ar BMS. Agrīnas neoaterosklerotiskās izmaiņas ar putu šūnu infiltrāciju ir konstatētas jau 4 mēnešus pēc sirolimus DES implantācijas, kamēr BMS gadījumā līdzīgas izmaiņas parādās ne ātrāk kā pēc 2 gadiem un saglabājas kā reta atrade līdz pat 4 gadiem pēc stenta implantācijas. Savukārt nekrotiskā kodola veidošanās konstatēta 9 mēnešus pēc DES angioplastijas, kamēr BMS gadījumā nekrotiskais kodols netika atrasts ātrāk kā 5 gadus pēc stenta implantācijas. Līdzīga atrade parādīta arī citā autopsiju pētījumā (*Yokoyama et al., 2009*), kur konstatēta biežāka neoaterosklerozes sastopamība DES bojājumos (31%) salīdzinot ar BMS (16%). Attiecībā uz DES neoaterosklerozi, patreiz pieejamie dati pārsvarā ir par sirolimus vai paklitaksela (*angl.- paclitaxel*) pildītiem medikamentu stentiem, no kuriem zināms, ka neoateroskleroze biežāk sastopama pēc sirolimus DES salīdzinot ar paklitaksela DES un BMS (38% vs 24% vs 10%) 6 gadu laikā pēc stenta implantācijas.

2.2. Intravaskulārās ultraskaņas un radiofrekvences spektrālās analīzes pielietojums aterosklerotiskās pangas pētniecībā

2.2.1. Intravaskulārā ultraskaņa (IVUS)

Pēdējo gadu laikā klīniskajā praksē paralēli ar koronāro artēriju angiogrāfijas metodēm plaši tiek pielietota intravaskulārās ultraskaņas (IVUS) izmeklēšanas metode, kura paplašina kvantitatīvās un kvalitatīvās koronāro artēriju aterosklerozes procesa izpētes iespējas. Šīs metodes pielietošanai ir nepieciešama invazīva, endolumināla piekļuve izmeklējamajai koronārajai artērijai, tādēļ intravaskulārās ultraskaņas izmeklēšanas metodi pagaidām var izmantot tikai kā komplementāru metodi invazīvajai koronārajai angiogrāfijai (*Waksman et al., 2007*). Pretstatā konvencionālajai koronāro artēriju angiogrāfijai, kura būtībā ļauj izvērtēt tikai artērijas lūmenu planimetriski divdimensionālā projekcijā, nesniedzot nekādu priekšstatu par aterosklerotiskās pangas lielumu, izplatību un artērijas reālajiem izmēriem, IVUS metode ir ļoti nozīmīgs diagnostiskais instruments, kas ļauj pilnīgāk izvērtēt koronāro artēriju aterosklerotisko bojājumu pakāpi. Monohromā intravaskulārās ultraskaņas izmeklēšanas metode tiek uzskatīta par „zelta standartu” koronāro artēriju sienīgas *in vivo* atēldiagnostikā (*García-García et al., 2011*). Izmeklējums sniedz iespēju izvērtēt artēriju šķērsgriezuma un longitudinālos izmērus, anatomiskās īpatnības (artērijas dalīšanās segmentus, ostiju), sienīgas slāņu attiecības, kā arī ļauj vizualizēt un izmērīt aterosklerotisko pangu un dod ieskatu tās struktūrā (*Howard et al., 2002*).

Klīniskajā praksē IVUS tiek pielietota invazīvās ārstēšanas taktikas plānošanai, koronārās intervences un stenta implantācijas rezultātu novērtēšanai un optimizācijai. Intravaskulārās ultraskaņas izmeklējums ir pielietojams šādos gadījumos (*Klauss et al., 1997; Mintz et al., 2001*):

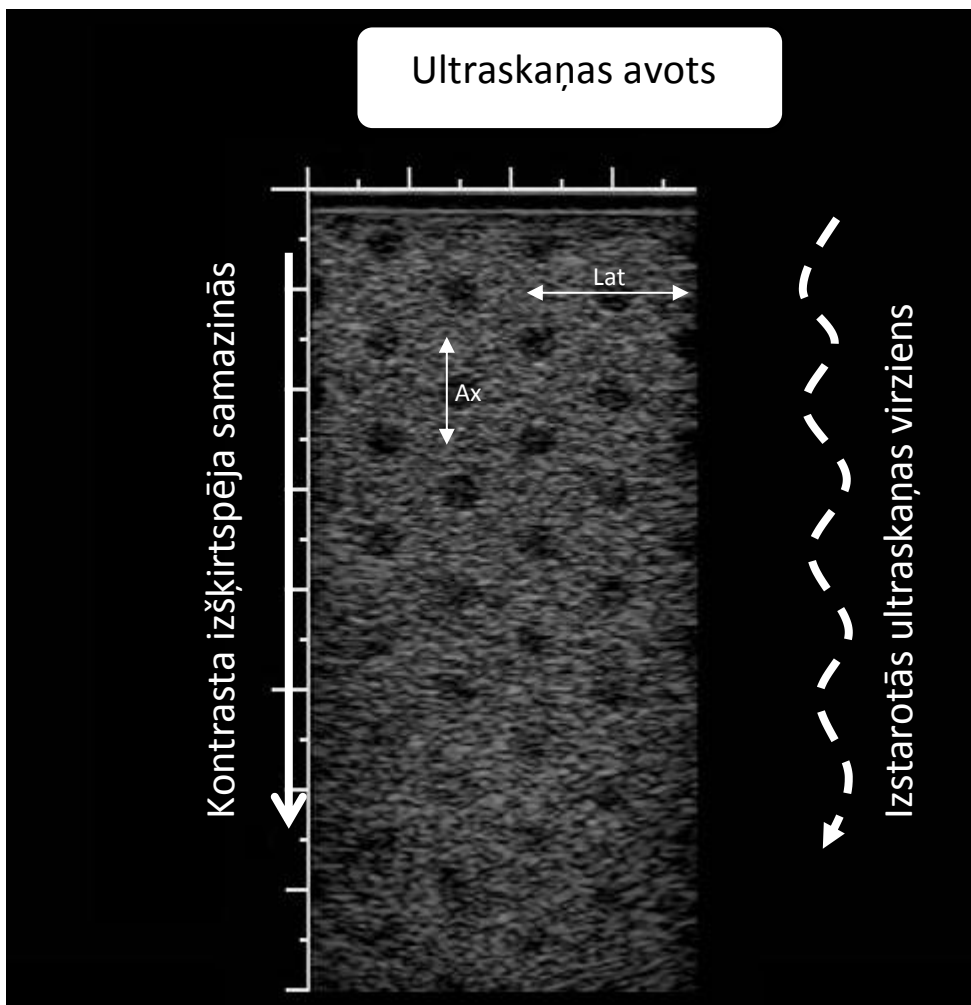
- kad ir nepieciešama koronārās artērijas stenozes kompleksa, kvalitatīva un kvantitatīva novērtēšana;
- kad ir nepieciešams noteikt aterosklerotiskās pangas lokalizāciju un precīzu tās perimetrisko novietojumu artērijas sienā;
- lai noteiktu aterosklerozes izteiktību un izplatības pakāpi pacientiem ar tipisku koronāru sāpju simptomātiku un pozitīvu slodzes testu, kuriem koronārās angiogrāfijas izmeklējumā neatklāj fokālas stenozes vai koronāro artēriju aterosklerozes pazīmes;
- gadījumos, kad diagnostiskās angiogrāfijas atrade nav skaidri interpretējama;
- lai noteiktu aterosklerotiskā bojājuma īpatnības pirms koronārās angioplastijas veikšanas, ar mērķi izvēlēties piemērotāko revaskularizācijas taktiku vai stenta veidu;
- lai novērtētu perkutānās koronārās intervences iznākumu suboptimāla angiogrāfiskā rezultāta gadījumā;
- lai izvērtētu stenta implantācijas rezultāta efektivitāti, tai skaitā, stenta apozīcijas pakāpi un minimālo lūmena diametru stenta implantācijas vietā;

Intravaskulārās ultraskaņas metodes fizikāli tehniskais raksturojums

Intravaskulārās ultraskaņas attēla veidošanas pamatā ir elektriskās strāvas plūsma caur pjezoelektrisku (spiedien-elektrisku) kristālisku materiālu (visbiežāk keramisku), kurš elektriskās strāvas ietekmē izplešas un attiecīgi saraujas, radot skaņas viļņus. Ģenerētie skaņas viļņi tālāk izplatās vidē (audos) un daļa šo viļņu enerģijas, nonākot saskarsmē dažāda blīvuma objektiem vai vidēm, tiek atstarota un nonāk atpakaļ viļņu devējā, kur savukārt uztvertā ultraskaņas enerģija tiek pārveidota atpakaļ elektriskā signālā. Ultraskaņas stars nelielā attālumā izplatās taisni, taču attālumam palielinoties notiek diverģence. Šī iemesla dēļ ultraskaņas attēla kvalitāte ir augstāka, ja izmeklējamais rajons atrodas tuvāk enerģijas devējam (*Amador, 2009*). Ultraskaņas attēla kvalitāti raksturo divi galvenie faktori: telpiskā izšķirtspēja un kontrasta izšķirtspēja. Spējai atšķirt divus nelielus objektus vienu no otra (diferencēt tos kā atsevišķus nevis vienu objektu) ultraskaņas attēlā ir divi raksturlielumi: aksiālā un laterālā telpiskā izšķirtspēja. Aksiālā (longitudinālā jeb azimuta) izšķirtspēja attiecas uz tiem objektiem, kas atrodas paralēli skaņas viļņa izplatīšanās virzienam, un tā ir atkarīga no viļņa garuma. Savukārt laterālā izšķirtspēja

nosaka spēju diferencēt objektus, kas atrodas uz taisnes, kas ir perpendikulāra skaņas viļņa izplatīšanās virzienam, un tā ir atkarīga gan no viļņa garuma, gan viļņu devēja izmēra. Intravaskulārās ultraskaņas katetriem, kuros izmantota frekvence no 20 līdz 40 MHz, aksiālā izšķirtspēja parasti ir 80 μm un laterālā 200 – 250 μm .

2.2.11. attēls. Ultraskaņas attēla telpiskā un kontrasta izšķirtspēja

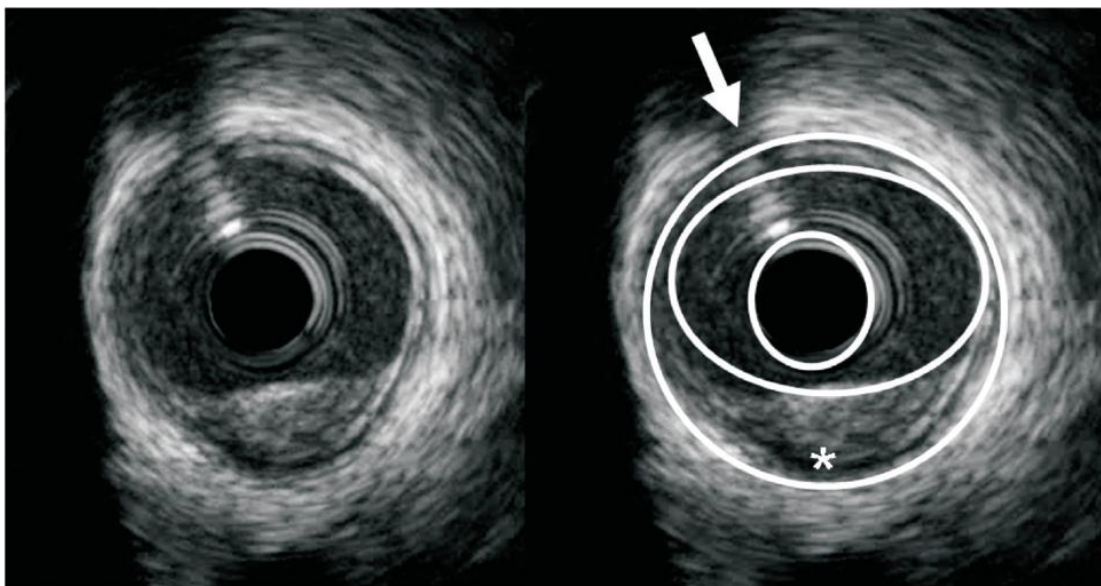


Piezīmes: Ax - aksiālā izšķirtspēja; Lat – laterālā izšķirtspēja

Kontrasta izšķirtspēju (sauktu arī par dinamisko diapazonu) raksturo atstarotā signāla stipruma diapazons, un būtībā tā ir spēja atšķirt signāla divas dažādas intensitātes vienu no otras (2.2.11. att.). Ultraskaņas attēlā signāls ar zemu dinamisko diapazonu tiek attēlots kā balts un melns ar pavisam nelielu krāsu starptonu daudzumu, bet attēlam ar plašu dinamisko diapazonu ir daudz starptonu. Kontrasta izšķirtspēju ietekmē gan aparatūras tehniskie parametri un attēla kvalitāte.

IVUS ierīce ir miniatūra ultraskaņas zonde, kas ir piestiprināta koronārā katetra galā. Zonde izstaro ultraskaņas frekvences viļņus, parasti 20 – 45 MHz spektra robežās, kas atstarojas no apkārtesošajiem audiem, un iegūtie signāli tiek reproducēti reālā laikā monohroma tomogrāfiskā attēla veidā (*Schoenhagen et al.*, 2002). Diagnostiskās koronarogrāfijas vai perkutānas koronāras intervences laikā IVUS zondi ievieto koronārajā artērijā, uzverot uz koronārās stīgas un novietojot distālāk no stenozes vietas. Manuāli vai automātiski ar retrakcijas aparātu tiek veikta nepārtraukta zondes atvilkšana, nodrošinot konstantu zondes atvilkšanas ātrumu (parasti 0,5 – 1,0 mm/s). Ultraskaņas viļņi tiek atstaroti no atšķirīgu audu saskares virsmām. Tādās muskulārajās artērijās kā koronārās artērijas ar ultraskaņas palīdzību iespējams labi diferencēt divas audu saskares robežas: lūmena-intīmas robežu un medijas-adventīcija robežu jeb ārējo elastīgo membrānu (2.2.12. att.). Asins plūsmas radītais signāla kontrasts artērijas lūmenā ir daudz vājāks par atstaroto signālu no intīmas, kas ļauj viegli diferencēt lūmena-intīmas robežu. Artērijas medija ir hipoehogēna (vājš ultraskaņas signāls), kas monohromā ultraskaņas attēlā atspoguļojas kā tumšāks rajons aiz intīmas slāņa. Piemēram, elastīga tipa artērijās kā miega artērijas, medijas slāni vizualizēt ir daudz vieglāk, jo tas sastāv no lielāka daudzuma elastīna, kas padara medijas slāni ehogēnāku. Otrā skaidri redzamā šķirtne ir medijas-adventīcija robeža, kas vizualizējama starp hipoehogēnu, tumšāko medijas slāni un hiperehogēno (spēcīgs ultraskaņas signāls) adventīcijas slāni. IVUS izmeklējumā praktiski nav iespējams noteikt adventīcijas ārējo robežu, kas to atdala no perivaskulārajiem audiem. Manuāla vai datorizēta planimetriskā šo robežu analīze ļauj izdarīt precīzus lūmena, intīmas-medijas un ārējās elastīgās membrānas laukuma robežu mērījumus (*Mintz et al.*, 2001). Jāņem vērā, ka IVUS izmeklējumam ir jāietver artērijas veselie segmenti (vai difūzu aterosklerotisko izmaiņu gadījumā relatīvi veselie segmenti) proksimāli un distāli no aterosklerotiskā bojājuma segmenta, kuri tiek definēti attiecīgi kā proksimālais un distālais references segments.

2.2.12. attēls. Koronārās artērijas intravaskulārās ultraskaņas (IVUS) izmeklējuma attēls
(Lin et al., 2011)



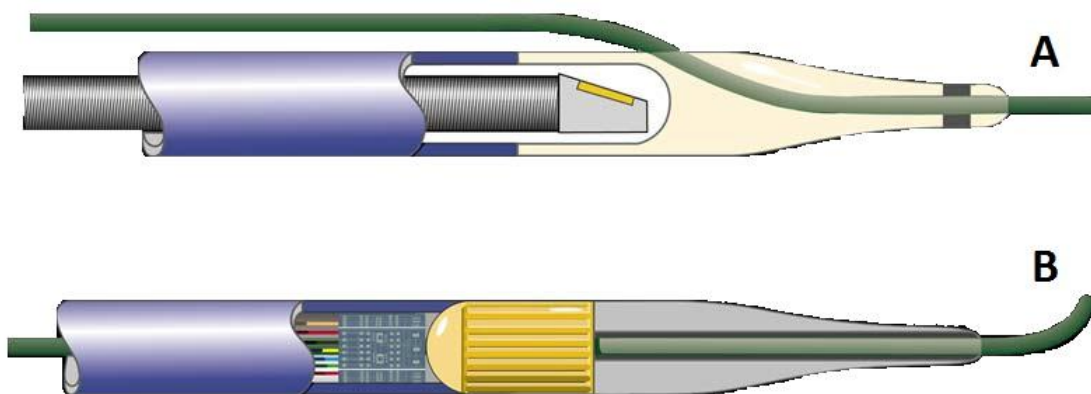
Piezīmes. Pa kreisi: fibroza aterosklerotiska panga koronārajā artērijā. Pa labi: tas pats attēls, kura centrā redzams IVUS katetrs (iekšējais aplis), lūmena-intimas robeža (vidējais aplis), medijas-adventīcija robeža (ārējais aplis), koronārās stīgas artefakts (bultiņa). Hiperehogēnie rajoni ir fibroza panga (zvaigznīte) un adventīcija (aiz ārējā apļa).

IVUS tomogrāfisko attēlu iegūšanai nepieciešamas trīs galvenās iekārtas: katetrs ar miniatūru ultraskaņas zondi distālajā galā, retrakcijas ierīce un datorizēta iegūto datu reālā laika apstrādes konsole. Motorizētas katetra retrakcijas ierīces izmantošana, kas nodrošina katetra atvilkšanu ar konstantu ātrumu ļauj veikt artērijas un aterosklerotiskās pangas lielumu volumetrisko mērījumu veikšanu un longitudinālu vai trīsdimensionālu rekonstrukciju (Lin et al., 2011). IVUS katetri parasti ir pieejami izmēros no 2,6 līdz 3,5 French vienībām (Fr; 1Fr=1/3mm) ar ārējo diametru 0,87 – 1,17 mm, kas ļauj izmeklēt distālos koronāro artēriju segmentus un izmeklēt pat izteikti stenozētus artēriju segmentus (Nissen et al., 2001). Lielākā daļa IVUS katetru ir „viensliedes” (*monorail*) sistēmas, kas nodrošina ātru katetra ievietošanu, nomaiņu un ir savietojamas ar 6 Frenču ievadsistēmām. Dažu ražotāju katetri ir savietojami pat ar 5 Frenču vadītājkatetriem.

Eksistē divu veidu ultraskaņas zondes dizaini (2.2.13. att.): mehāniskās rotējošās zondes (piem. Boston Scientific, Santa Clara, CA, USA) un elektroniski pārslēdzošas multielementu

kopuma jeb fāzēto bloku sistēmas (piem. Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, CA, USA). Mehāniskās rotējošās zondes rotāciju nodrošina pievades kabelis, kas rotē ar ātrumu 1800 apgr/min (30 attēli sekundē). Zonde emitē ultraskaņas signālu, kas ir vērsts perpendikulāri katetram un artērijai. Šajā sistēmā ultraskaņu emitējošais elements atrodas viļņu caurlaidīgā ietvarā, kas ļauj veikt stabilu un vienmērīgu zondes retrakciju. IVUS izmeklējuma laikā zonde tiek ievietota koronārajā artērijā distāli aiz analizējamā segmenta un tiek atvilka manuāli vai izmantojot motorizētu retrakcijas iekārtu (parasti ar ātrumu 0,5 mm/s). Jāņem vērā, ka pat mikroskopiski gaisa burbulīši starp zondi un analizējamo segmentu var nozīmīgi samazināt izmeklējuma kvalitāti. Nepieciešams veikt zondes skalošanu ar fizioloģisko šķīdumu pirms ievietošanas koronārajās artērijā, lai nodrošinātu bezgaisa vidi ultraskaņas signāla ceļā. Mehāniskās rotējošās zondes sistēmas trūkums ir koronārās stīgas artefakts, kas aizsedz daļu no izmeklējamā šķērsriezuma laukuma. Sistēma šo artefaktu atpazīst un vēlāk var automātiski izslēgt no analīzes. Izlocīta artērija, vadītājzondes pārliekumi vai citi faktori, kas rada zondes rotācijas mehānisku apgrūtinājumu, var dot nevienmērīgas rotācijas traucējumu artefaktu (*nonuniform rotational distortion – NURD*). Šis artefakts rodas no rotācijas ātruma svārstībām iepriekš minēto iemeslu dēļ.

2.2.13. attēls. Intravaskulārās ultraskaņas (IVUS) zondes



Piezīmes. A - mehāniskā rotējošā zonde. B - elektroniski pārslēdzoša multielementu zonde jeb fāzēto bloku sistēma .

Elektroniski pārslēdzošas multielementu kopuma jeb fāzēto bloku sistēmas sastāv no multipliem ultraskaņas elementiem, kas ir izvietoti gredzenveidīgā blokā un vērsti uz artērijas

sieniņu. Šīs sistēmas darbības pamatā ir elektroniski kontrolēta katra ultraskaņas elementa (ultraskaņas devēja/uztvērēja) saskaņota aktivācija (fāzēta darbība), kuru signālu kopums veido ultraskaņas attēlu, un nav nepieciešama ultraskaņas elementa rotācija. Fāzēto bloku sistēmā ir iespējams nodrošināt, ka daļa ultraskaņas elementu izstaro signālu, kamēr citi elementi šajā laikā darbojas kā ultraskaņas uztvērēji. Par cik zondei nav nepieciešams ietvars kā rotējošajām sistēmām, nav arī nepieciešama skalošana un zondes distālā daļa ir izmērā mazāka. Tomēr starp abu sistēmu jaunāko modeļu zondēm nav būtiskas atšķirības izmēru ziņā. Pateicoties fāzēto bloku sistēmai nevis rotējošam elementam un katetra vienslides dizainam, šim IVUS katetram nav stīgas un nevienmērīgas rotācijas traucējumu artefaktu. Taču jāpiemin, ka elektroniskās sistēmas ultraskaņas frekvence ir tikai 20 MHz, kas nenodrošina tik augstu izšķirtspēju kā mehāniskajai rotācijas sistēmai (*Lin et al.*, 2011).

2.2.2. Virtuālā histoloģija

Intravaskulārās ultraskaņas izmeklējums ļauj reālā laikā iegūt aterosklerotiskās pangas strukturālo izskatu, taču monohromās IVUS metodes (*grey-scale* IVUS) pielietošana aterosklerotiskās pangas sastāva morfoloģiskajai analīzei nav pilnvērtīgi izmantojama (*deMaria et al.*, 2006; *Di Mario et al.*, 1992). Veicot standarta IVUS izmeklējumu var tikai netieši spriest par aterosklerotiskās pangas sastāvu - reģioni ar augstu ultraskaņas atstarošanas pakāpi (piemēram, kalcinēti rajoni) parādās gaišā krāsā, savukārt rajoni, kas sastāv galvenokārt no lipīdiem un mazāk blīviem audiem, kam skaņas atstarošanas pakāpe ir mazāka – parādās kā tumšākas krāsas rajoni. IVUS metodes attīstības sākumā tika veikti pētījumi, kuros ziņots par veiksmīgu aterosklerotiskās pangas struktūru identifikāciju (*Palmer et al.*, 1999). Taču pārsvarā šajos pētījumos tika veikta vienīgi iegūtā attēla tekstūru datorizēta apstrāde, kas ierobežoja to lietošanu reālā laikā un reālam pacientam, pie kam iegūto datu ticamība bija apšaubāma.

Aterosklerotiskās pangas sastāva noteiktšanai *in vivo per se* klīniskajā praksē nav tik būtiska nozīme kā laicīgi diagnosticēt pangas destabilizāciju. Lielākajai daļai pacientu ar akūtu koronāru sindromu koronārās artērijas trombozes patoģenēzes pamatā ir nestabilas aterosklerotiska pangas (plānās kapsulas fibroateromas – TCFA) ruptūra ar sekojošu pilnīgu vai daļēju lūmena trombozi (*Narula et al.*, 2008). Ar IVUS izmeklējumu, ir iespējams identificēt dažas aterosklerotiskās pangas īpašības, kas varētu liecināt par tās nestabilitāti:

- pangas ekscentriski novietojums;
- hipohogēna pangas serde, kas, iespējams, norāda uz ar lipīdiem bagātu kodolu;

- pozitīva artērijas remodelācija, kas izpaužas kā artērijas ārējā diametra palielināšanās bez ievērojamas lūmena stenozes (*Yamagishi et al.*, 2000);
- trombotisku masu esamība (*Kotani et al.*, 2003; *Fujii et al.*, 2003; *Hong et al.*, 2004);
- pangas garums (*Kotani et al.*, 2003);
- lūmena sašaurinājums (*Fujii et al.*, 2003);
- kalcinētu perēkļu esamība pangā (*Ehara et al.*, 2004).

Tomēr jāakcentē trīs galvenie faktori, kas ierobežo IVUS izmantošanu pilnvērtīgai nestabilas aterosklerotiskas pangas diagnostikai. Pirmkārt, IVUS nepietiekamā telpiskā izšķirtspēja neļauj konstatēt plānas kapsulas fibroateromu, jo tās kapsulas biezums <65 μm ir mazāks par vidējo telpisko izšķirtspēju (150 μm) IVUS sistēmām. Otrkārt, gandrīz visos pētījumos, kuros ir izmantots monohromais IVUS, ir analizētas jau rupturētas pangas, kuru ultrasonogrāfiskā atradne nav pielīdzināmas nerupturētai TCFA, līdz ar to šo kritēriju izmantošana nestabilas nerupturējušas plānas kapsulas fibroateromas identificēšanai nav piemērota. Treškārt, ar monohromo IVUS nav iespējams precīzi atdiferencēt dažādos pangas komponentus, jo šo komponentu atstarotais ultraskaņas signāls konversijas un apstrādes procesā tiek izkropļots, kā arī izmainīts attēla reproducēšanas laikā uz aparatūras ekrāna, izmantojot gaišuma un kontrasta kontroles funkcijas (*Vancraeynest et al.*, 2011). Visticamāk balstīties tikai uz IVUS izmeklējumu kā precīzu aterosklerotisko procesu diagnostiskas metodi nekad nebūs iespējams, jo visi iepriekšminēti IVUS determinētie kritēriji tikai pastarpināti norāda uz pangas morfoloģiju.

Pēdējā laikā aizvien lielāka uzmanība tiek pievērsta atstarotās ultraskaņas radiofrekvences (RF) staru izkliedes spektrālās analīzes iespējām, kas ļauj atpazīt asinsvada slāņu struktūru un diferencēt dažādus audu tipus (*García-García et al.*, 2011; *Virmani et al.*, 2007). Ar ultraskaņas radiofrekvences signāla analīzi pirms tā demodulācijas un konvertācijas (neapstrādāti radiofrekvences dati) var novērst monohromā IVUS trūkums un ierobežojumus, jo radiofrekvences signāla datu kopums, domājams, daudz tiešāk atspoguļo ultraskaņas un pangas audu mijiedarbību. Papildus tam, spektrālās analīzes pieeja ļauj veikt daudz detalizētāku audu sastāva analīzi salīdzinot tikai ar vizuālo attēldiagnostiku (koronarogrāfiju). IVUS balstītā audu analīzes metodes pamatprincips slēpjas apstākļī, ka viļņu spektrs, kas iegūts no atpakaļ atstarotās ultraskaņas ir atšķirīgs dažādiem audiem. Faktori, kas ietekmē atpakaļ atstarotā spektra dabu, ir atkarīgi no atstarojoša materiāla blīvuma, izmēriem un formas, kā arī telpiskās orientācijas. Pašlaik ir radītas trīs atstarotās ultraskaņas radiofrekvences (RF) staru izkliedes spektrālās

analīzes metodes: autoregresīvā (AR) modelēšana, ātrais Furjē pārveidojums (*fast Fourier transform – FFT*) un jaunākā no metodēm - veidņu atpazīšanas algoritms ar matemātiski determinētu spektrālās salīdzināšanas sistēmu (2.2.1. tabula).

2.2.1. tabula. Dažādu audu raksturojuma modeļu salīdzinājums

	(AR) modelis	FFT modelis	Spektrālā salīdzināšana
Metodes princips	Klasifikācijas koks	IAUR vērtību analīze	Veidņu atpazīšana
Produkta nosaukums	IVUS-VH	IB-IVUS	iMap
Kompānija	Volcano	YD	Boston Scientific
Monohromā izšķirtspēja	20 MHz	40 MHz	40 MHz
Audu tipu skaits	4	5	4

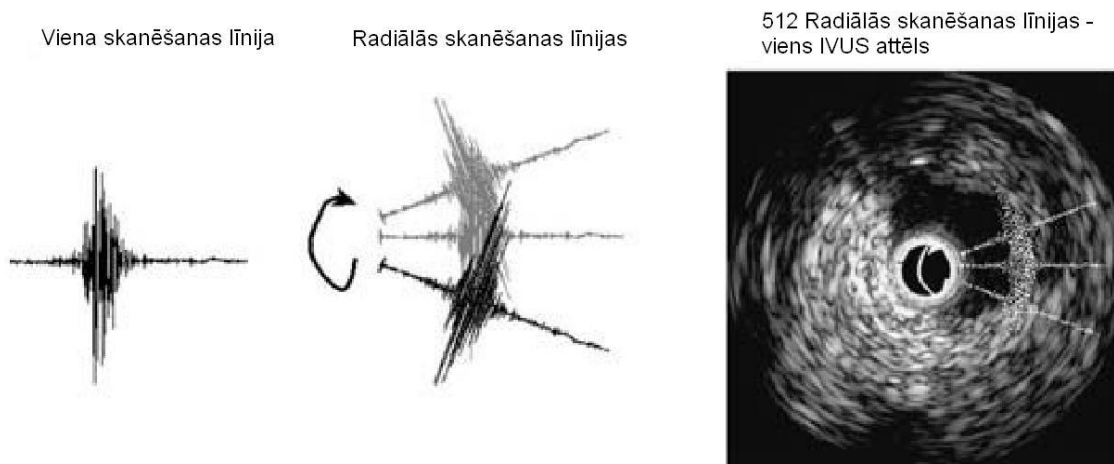
Saīsinājumi: AR – autoregresīvā modelēšana; *FFT* – ātrais Furjē pārveidojums (*fast Fourier transform*); IAUR – integrētā atstarotās ultraskaņas radiofrekvence; IVUS – intravaskulārā ultraskaņa; VH – virtuālā histoloģija

Praksē visbiežāk lietotās metodes ir IVUS virtuālā histoloģija (Virtual histology IVUS, Volcano Therapeutics, Rancho Cordova, CA, USA) un iMap audu raksturojums (iMap-IVUS tissue characterization, Boston Scientific, Santa Clara, CA, USA).

Volcano Therapeutics IVUS VH (IVUS virtuālā histoloģija) bija pirmā komerciāli pieejamā audu analīzes metode, kas ir visvairāk pētīta. Šim aparātam ir spektrālās analīzes iespējas, kas izmanto cikliska izkārtojuma ultraskaņas viļņu elementus (fāzēto bloku sistēma). Šīm sistēmām radiofrekvences spektrālais analizators ir iebūvēts katetra konsolē un tam papildus ir nepieciešams pievienot tikai elektrokardiogrammas pievadu, lai iegūtos datus varētu sinhronizēt ar sirds cikla fāzēm (*Lin et al., 2011*). Fāzēto bloku katetrs sastāv no statistiski novietotiem ultraskaņas viļņu elementiem, kas ir novietoti pa perimetru apkārt visam katetram. Skenera zonde sastāv no kopumā 64 atsevišķiem viļņu devējiem, kas novietoti gredzenveida elastīgā ķēdītē. Viļņu devēju izkārtojuma veids ir tā strukturēts, lai tā vidū būtu izdodums, kas savukārt ļauj ierīci uzvērt uz vadītājstīgas, atšķirībā no rotējošajām ierīcēm, kas tiek piestiprinātās blakus vadītājstīgai. Zondei ar dobo vidu nav rotējošas un kustīgas daļas, kas varētu radīt signāla traucējumus un stīgas artefaktus. Katra viļņa devēja elementa radītais radiofrekvences signāls tiek sakombinēts kopā, lai radītu nepārtrauktu attēlu. Summētie radiofrekvences signāli no katras

fokālās pozīcijas tiek sapludināti vienā fokusētā skanēšanas līnijā. Katrs IVUS attēls sastāv no 512 šādām līnijām (2.2.14. attēls).

2.2.14. attēls. IVUS VH attēla veidošanās princips



Analizējot skanēšanas līniju amplitūdu un frekvenci ir iespējams veikt audu spektrālo analīzi. Ar tās palīdzību ir iespējams klasificēt plātnes sastāvdaļas četrās pamata kategorijās. Šajā klasifikācijas izstrādē tika izmantoti matemātiski modeļi, lai aprēķinātu atbilstošo spektru, kas tika iegūts no pangas atstarotajiem radiofrekvences signāliem. Tika veikta šo spektru normalizācija, lai noņemtu katetra un pašas konsoles artefaktus, kā arī šiem spektriem tika izskaitļoti atbilstošie parametri. Šie parametri tika ievadīti statistiskās klasifikācijas datu bāzē (klasifikācijas koks) tā lai šie parametri atbilstu histoloģiskajam „zelta standartam”. Izmantojot šo datu bāzi un tehniku, tika radītas IVUS VH nosakāmo audu kartes (*Virmani et al.*, 2007), kurā tumši zaļā krāsa apzīmē fibrozos audus, gaiši zaļā krāsa fibrolipīdus, sarkanā nekrotisko kodolu, bet baltā blīvo kalciju.

IVUS VH virtuālās histoloģijas metodes spēja identificēt aterosklerotiskās pangas sastāvu ir pētīta gan *ex vivo* (*Nair et al.*, 2002) gan *in vivo* (*Nasu et al.*, 2006). IVUS VH spēj diezgan precīzi noteikt aterosklerotiskās pangas sastāvu un struktūru, salīdzinot ar histoloģisko analīzi (2.2.2. tabula). Ar lielu precizitāti iespējams identificēt nekrotiskos audus, kas ir viens no pangas nestabilitātes kritērijiem un nosaka tādu nestabilu pangu esamību kā plānās kapsulas fibroateoma un kalcinēta plānas kapsulas fibroateroma (*Diethrich et al.*, 2007).

2.2.2. tabula. IVUS VH un in vitro audu histoloģijas korelācija (Nasu et al., 2006)

Audu tips pēc IVUS VH	Jutība			Specifiskums			Paredzēšanas precizitāte		
	Kopā n=307	SSS n=144	AKS n=163	Kopā n=307	SSS n=144	AKS n=163	Kopā n=307	SSS n=144	AKS n=163
Fibrozie audi (%)	86	86,1	85,1	90,5	83,3	92,3	87,1	85,6	86,6
Fibrolipīdi (%)	79,3	77,3	81,2	100	100	100	87,1	85,5	88,6
Nekrotiskais kodols (%)	67,3	60,1	70	92,9	93	92,7	88,3	88,9	87,5
Blīvais kalcijs (%)	50	66	44,4	98,9	98,5	99,3	96,5	97,2	96,1

Piezīmes. SSS – stabila slodzes stenokardija. AKS – akūts koronārs sindroms.

Nozīmīgākais klīniskais pētījums izmantojot IVUS VH audu analīzi ir PROSPECT (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree*) pētījums, kurā tika iekļauti 697 pacienti ar akūtu koronāru sindromu. Šiem pacientiem pēc koronārās intervences ar stenta implantāciju tika veikta visu koronāro artēriju intravaskulārās ultraskaņas izmeklēšana un ultraskaņas radiofrekvences spektra analīze, izmantojot IVUS VH. Pacientu apsekojums ilga vidēji 3,4 gadus un šajā laikā 20,4 % tika konstatēti nelabvēlīgi kardiovaskulārie notikumi. Aptuveni puse no šiem notikumiem bija saistīti ar aterosklerotiskiem bojājumiem, kuri iekļaušanas brīdī bija angiogrāfiski nenožīmīgi (vidējā diametra stenoze $32,3 \pm 20,6\%$). Analizējot šo bojājumu IVUS parametrus un izmantojot īpašus IVUS VH analīzes rezultātos balstītus nestabilas pangs kritērijus, tika konstatēts, ka nelabvēlīgo klīnisko notikumu risks bija daudz augstāks pacientiem ar plānās kapsulas fibroateromu pēc VH, lielāku artērijas stenozes pakāpi un mazāku artērijas lūmena laukumu. Balstoties uz šī pētījuma rezultātiem var secināt, ka ar intravaskulārās ultraskaņas un virtuālās histoloģijas izmeklējumu atrade korelē ar klīnisko notikumu attīstības risku pacientiem ar koronāro sirds slimību un pārciestu miokarda infarktu (Stone et al., 2011). Taču jāpiemin, ka no 595 IVUS VH konstatētajām plānās kapsulas fibroateromām tikai 26 pangs apsekojuma perioda laikā bija par iemeslu akūtam nelabvēlīgam notikumam (primārais galamērķis), kas norāda uz zemu vienas pašas VH metodes korelāciju ar klīnisko iznākumu.

2007. gadā tika publicēti CAPITAL (*Carotid Artery Plaque VirTual Histology. Evaluation*) pētījuma rezultāti. Šī pētījuma mērķis bija noskaidrot IVUS virtuālās histoloģijas metodes precizitāti cilvēkiem *in vivo*, salīdzinot iegūtos IVUS virtuālās histoloģijas rezultātus miega artērijās ar miega artēriju arterektomijas histoloģisko materiālu histoloģisko analīzi. Pētījumā kopumā tika iekļauti 32 pacienti ar simptomātisku vai asimptomātisku miega artēriju stenozi, pēc kā pacienti tika randomizēti arterektomijai (n=15) vai miega artēriju stentēšanai (n=15). Kopumā tika iegūti 158 histoloģisko materiālu paraugi, kas pēc anatomiskajiem marķieriem bija pielīdzināmi IVUS VH analogiem rezultātiem. Iegūtās pangas tika klasificētas pēc *Virmani et al.* piedāvātās klasifikācijas un IVUS VH noteiktais pangu tips tika salīdzināts ar patoloģiskā noteikto pangu morfoloģiju. Iegūtie rezultāti apkopoti tabulā 2.2.3.

2.2.3. tabula. Aterosklerotiskās pangas histoloģija un IVUS VH precizitāte *in vivo* (Stone et al., 2011)

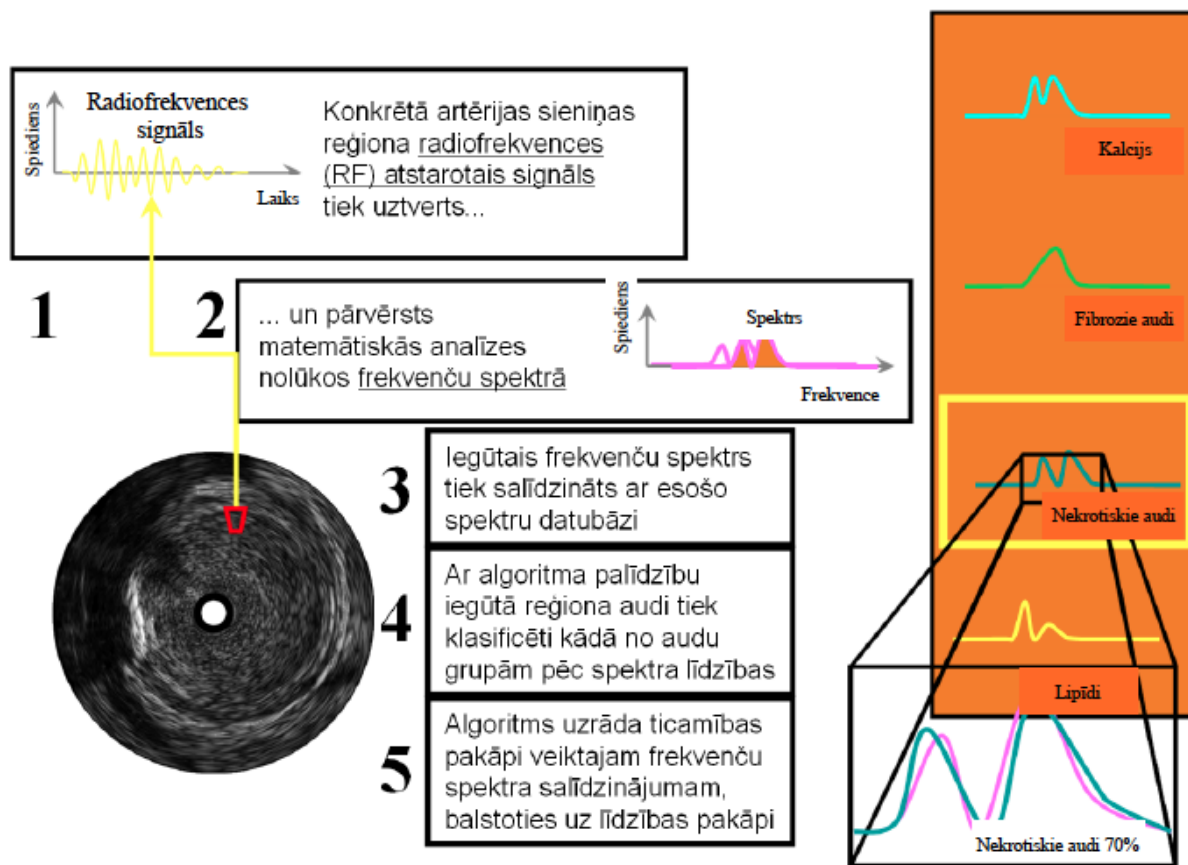
Pangas tips pēc IVUS VH	Precizitāte	Jutība	Specifiskums	Paraugu skaits
CaFA	72,4%	32,5%	93,0%	40
CaTCFA	96,1%	90,0%	97,1%	20
FA	85,9%	54,1%	96,9%	37
FCa	85,5%	87,1%	84,5%	31
PIT	83,4%	88,5%	82,0%	26
TCFA	99,4%	75,0%	100%	4

Piezīmes. CaFA – kalcinēta fibroateroma; CaTCFA – kalcinēta plānās kapsulas fibroateroma; FA – fibroateroma; PIT – patoloģisks intimas sabiezējums; TCFA – plānās kapsulas fibroateroma.

2.2.3. iMap audu raksturojums

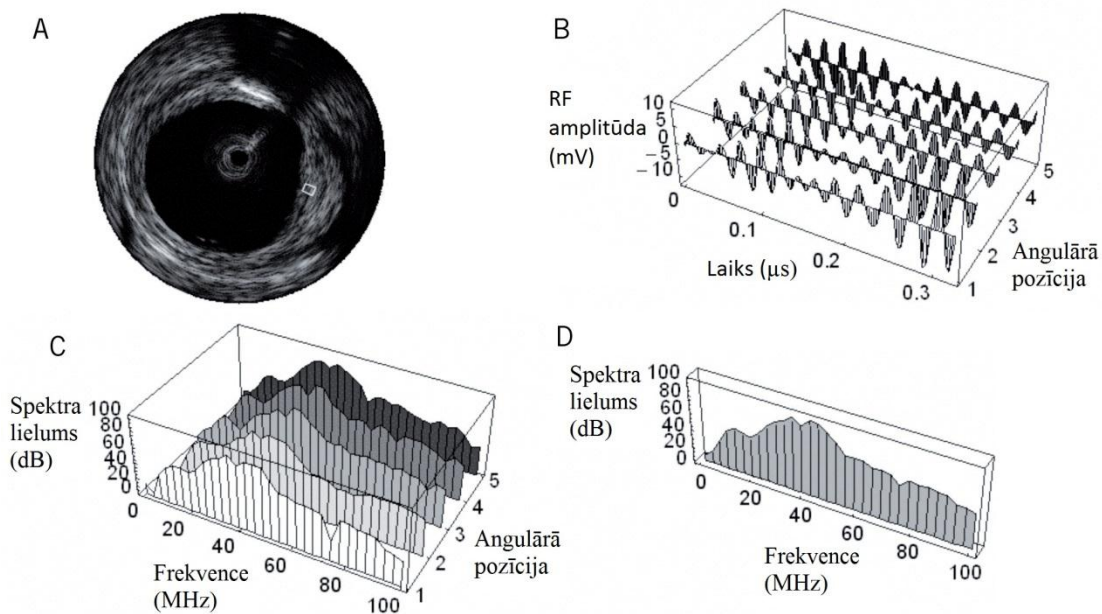
iMap audu raksturojums (*iMap IVUS tissue characterization, Boston Scientific*) ir salīdzinoši jauna, komerciāli pieejama koronāro artēriju aterosklerotiskās pangas radiofrekvences (RF) viļņu spektrālās analīzes metode (*Sathyanarayana et al., 2009*). Metodes pamatprincips attēlts 2.2.15. attēlā.

2.2.15. attēls. iMap IVUS audu raksturojuma attēla veidošanas princips (adaptēts no Boston Scientific)



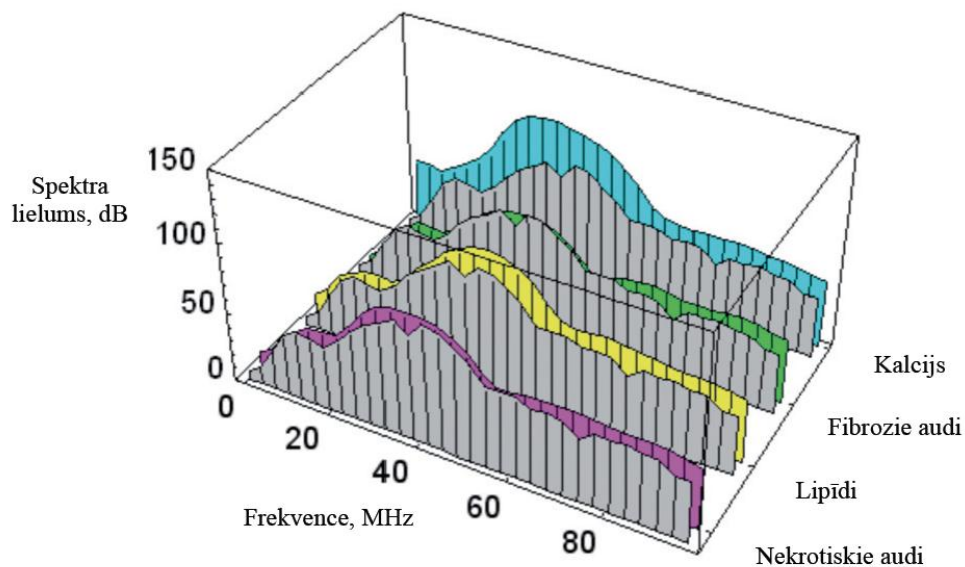
Ar IVUS attēla palīdzību tika noteikti konkrēti intereses reģioni (ROI – *region of interest*). Audu tipa noteikšanai tiek analizēts konkrētais šim reģionam atbilstošais radiofrekvences spektrs, kas tiek iegūts aprēķinot vidējo no 128 RF spektriem, ko veido 5 blakus esošas neapstrādātas radiofrekvences datu spektra līnijas, kas satur datus par konkrēto intereses reģionu (2.2.16. att.). Šādi intereses reģioni tiek vienmērīgi sadalīti pa analizējamās pangas šķērsgriezumu. Atstarotais viļņu spektrs tiek pārvērsts frekvenču spektrā un ar īpaša algoritma palīdzību tiek salīdzināts ar konkrētu spektru datubāzi. Spektru salīdzināšanai tiek izmantota matemātiska lielumu salīdzināšana metode (Eiklīda distance). Nezināmā audu tipa spektrs tiek salīdzināts ar datubāzē esošo konkrēto audu spektru paraugiem (2.2.17. att.).

2.2.16. attēls. iMap IVUS audu raksturojuma veidošanas princips (Sathyanarayana et al., 2009)



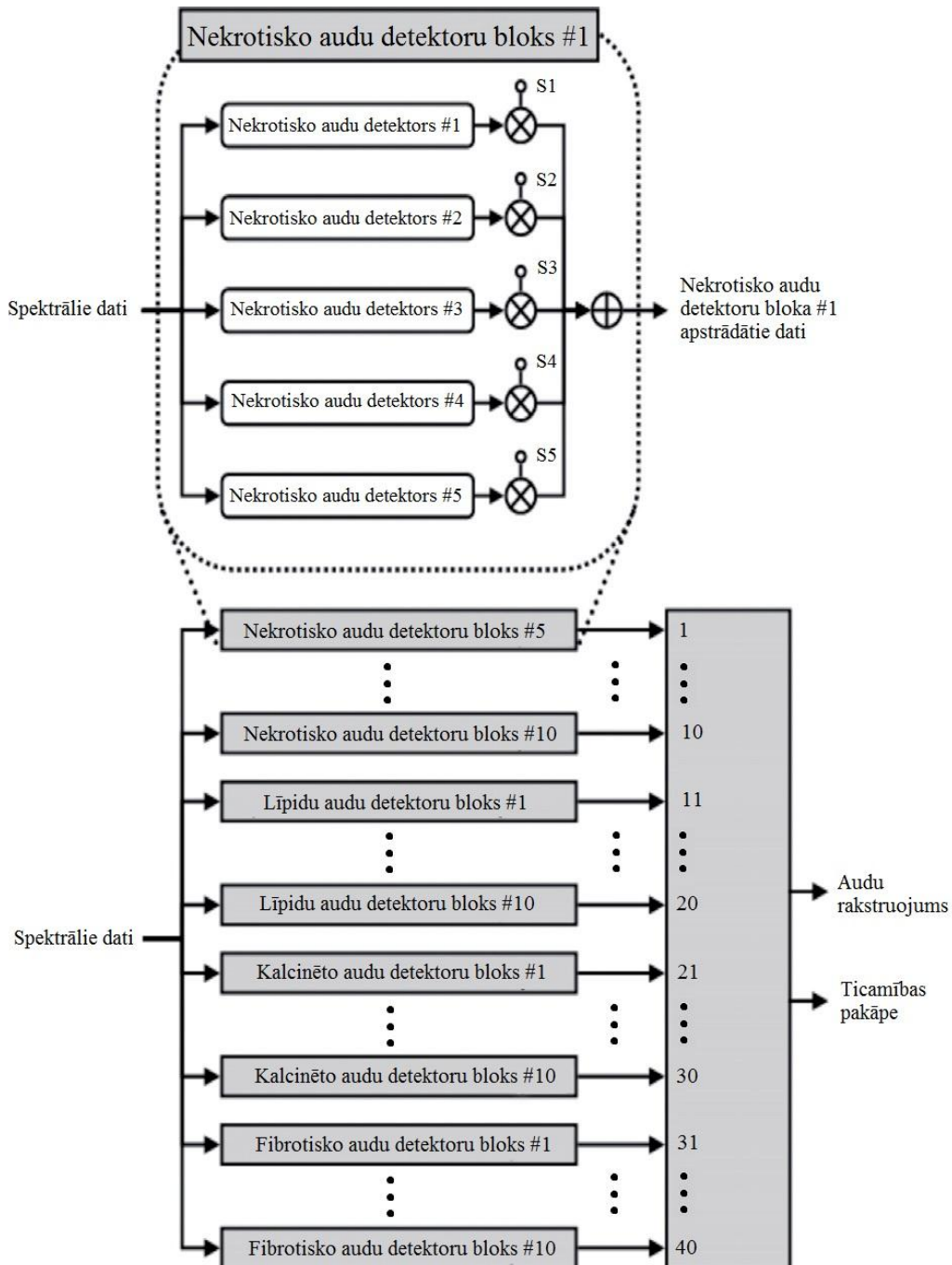
Piezīmes. A – specifisks intereses reģions (ROI – *region of interest*) IVUS attēlā; B - 5 blakus esošas neapstrādātas radiofrekvences datu spektra līnijas, kas satur datus par ROI; C – Šiem signāliem atbilstošais individuālais spektrs; D – vidējais frekvenču spektrs, kas iegūts no 5 spektru līknēm.

2.2.17. attēls. iMap IVUS analizējamo audu spektra salīdzināšanas princips (Sathyanarayana et al., 2009)



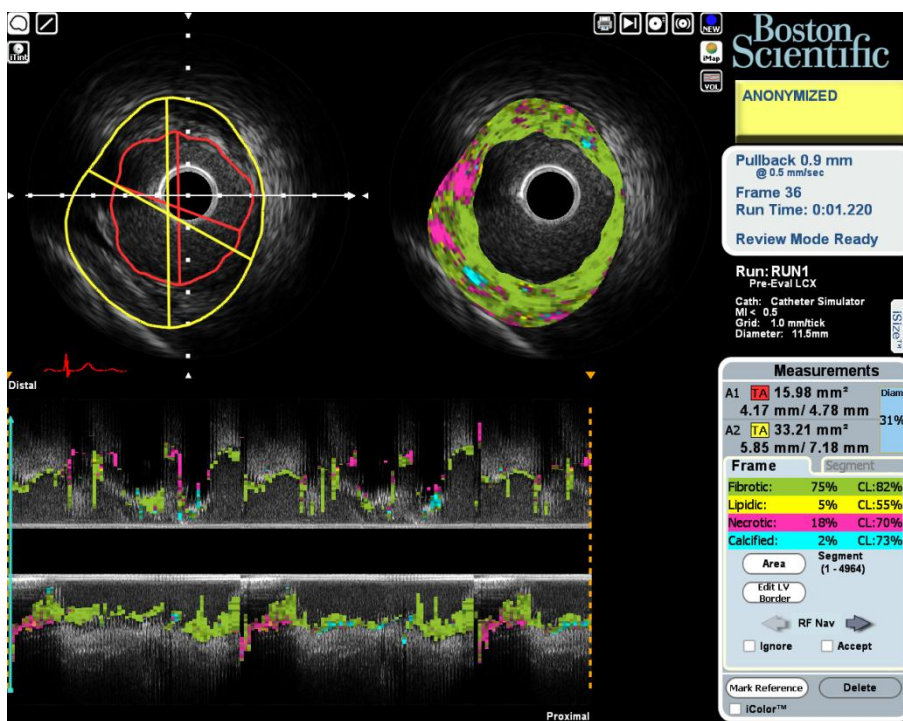
Spektru salīdzināšanai tiek izmantota īpaša detektoru sistēma (2.2.18. att.), kur katram audu tipam ir vairāki detektori, apvienoti detektoru blokos. Piemēram, „nekrotisko audu detektors” Nr. 1, Nr. 2. utt. Šie detektori katrs satur nelielu spektrālu lielumu informācijas datu bāzi, kas atbilst nekrotiskajiem audiem un ne-nekrotiskajiem (jebkuriem citiem) audiem, pie kam katram detektoram šī datu bāze ir nedaudz atšķirīga.

2.2.18. attēls. Audu raksturojuma klasifikatora arhitektūra

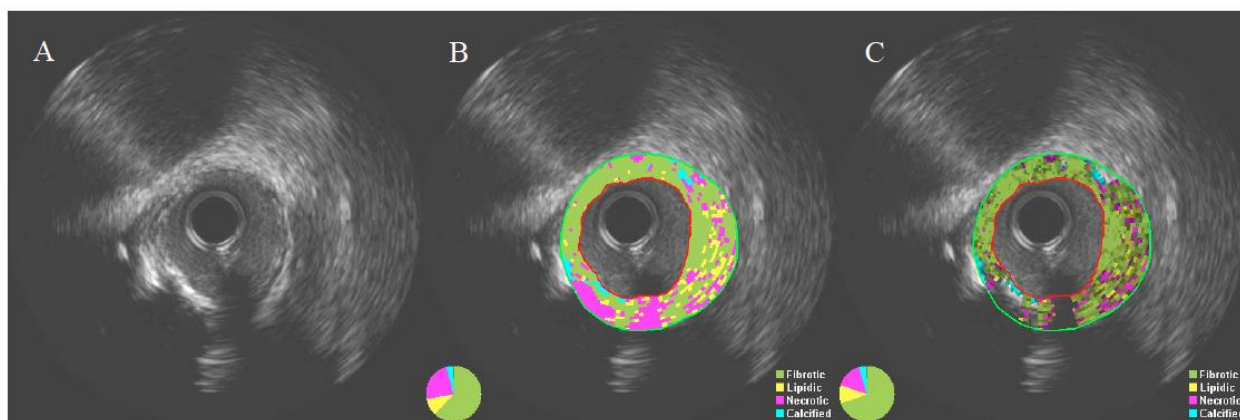


Detektori ir veidoti tā, lai gadījumā, ja analizējamais spektrs ir nekrotiskie audi, tad detektors dos savu atbildi kā „+1”, bet gadījumā, ja tie būs kādi citi audi atbilde būs „-1”. Pēc salīdzināšanas, atkarībā no tā, kuram audu spektram visvairāk matemātiski atbilst analizējamais audu spektrs, artērijas sieniņas reģions tiks kodēts kā noteikts audu tips. Pie kam jāpiemin, ka algoritms arī uzrāda veiktā spektru salīdzinājuma ticamības pakāpi (2.2.19. att.). Tas ir inovatīvs aspekts, jo katram intereses reģionam audu tips un to ticamības pakāpe tiek rēķināta atsevišķi, kombinēti pārbaudot līdzības pakāpes starp visu 40 elementu apstrādātajiem datiem un ideālo sagaidāmo spektru attiecīgajam audu tipam. Tiek izdalīti četri audu pamattipi, kas tiek vizuāli kodēti ar krāsu palīdzību: fibrotiskie audi (gaiši zaļš), lipīdi (dzeltens), nekrotiskie audi (rozā / sarkans) un kalciji (zils). Savukārt atkarībā no ticamības pakāpes vizuāli variē attiecīgās audu krāsas spilgtums – jo lielāka ticamība jo krāsa ir spilgtāka (*Sathyanaarayana et al.*, 2009). iMap IVUS ir arī dažas būtiskas tehniskas atšķirības no IVUS VH. iMap IVUS izmanto Atlantis SR PRO[®] 40 MHz viena elementa mehānisko rotācijas katetru, nevis stacionārus fāzēto bloku ultraskaņas elementus. Rotācijas katetram ir augstāka izšķirtspēja, taču ir vērojams koronārās stīgas artefakts un rotācijas katetriem raksturīgie attēla kropļojuma artefakti. Savukārt, veicot iMap audu raksturojumu ir iespējams no analīzes izslēgt tos reģionus, kas atrodas aiz kalcinētiem audiem. Kā redzams 2.2.20. attēlā, visbiežāk eho negatīvie rajoni, kas atrodas aiz kalcinētiem pangas segmentiem, tiek klasificēti kā nekrotiski audi. Šos rajonu ultraskaņas viļņi nespēj penterēt un līdz ar to nav iespējams iegūt adekvātu informāciju par audu sastāvu. Izmantojot iMap programmatūras funkciju, ir iespējams audus aiz kalcinētām pangas daļām pilnība izslēgt no analīzes, kas nav iespējams citām komerciāli pieejamām IVUS audu analīzes ierīcēm (*Lin et al.*, 2011). Tādējādi ir iespējams koriģēt viltus pozitīvo nekrotisko audu daudzumu, taču šajā gadījumā dati par audu sastāvu šajā segmentā analīzei zūd (2.2.20. C attēls).

2.2.19. attēls. iMap IVUS audu raksturojuma analīzes rezultāts ar ticamības pakāpi katram audu tipam (adaptēts no Boston Scientific)



2.2.20. attēls. Koronārās artērijas aterosklerotiskās pangas sastāva analīze ar iMap IVUS



A - IVUS analīze mērķa bojājumam

B - iMap IVUS analīze mērķa bojājumam





C - iMap IVUS analīze mērķa bojājumam pēc vaira artefakta un kalcija ēnas artefakta izņemšanas no analīzes

Intravaskulārās ultraskaņas audu raksturojuma metožu validācija *in vivo* ir sarežģīta, ja par references „zelta” standartu tiek izmantota patohistoloģiskā audu analīze. iMap IVUS precizitāte un atbilstība patohistoloģiskajai atradei pagaidām ir pētīta tikai *in vivo* dzīvnieku modeļos un izmantojot *post mortem* cilvēku koronāro artēriju modeļus, un attēlota 2.2.4. tabulā (*Sathyanarayana et al., 2009*). *Sathyanarayana et al.* veiktajā pētījumā tika analizētas koronārās artērijas, kuras bija iegūtas no 25 *post mortem* cilvēku sirdīm. Veicot iMap audu analīzi, tika konstatēta ļoti augsta audu atbilstība salīdzinājumā ar histoloģisko analīzi. Izmantojot augstāko ticamības līmeni, nekrotisko audu, lipīdu, fibrotisko audu un kalcija atpazīšanas precizitāte bija attiecīgi 97 %, 98 %, 95 % un 98 %. Izmantojot IVUS VH (virtuālās histoloģijas) audu analīzes metodi *ex vivo* cilvēku koronārajās artērijās, lai noteiktu korelāciju ar patohistoloģisko audu analīzi līdzīga dizaina pētījumā, tika konstatēta 93,5 % precizitāte fibrozo audu gadījumā, 94,1 % precizitāte fibrolipīdu gadījumā, 95,8 % nekrotisko un 96,7% kalcinēto audu gadījumā (*Nair et al., 2007*). Kā redzams, iMap audu raksturojuma metode uzrādīja daudz augstākus precizitātes rādītājus visiem audu pamattipiem. Taču, kā jau minēts, šīm metodēm ir būtiskas atšķirības gan izmantotajos tehniskajos risinājumos un parametros, gan audu salīdzināšanas algoritmos un datu pēcapstrādes analīzes programmnodrošinājumā. Vairākos IVUS VH pētījumos tiek formulēti īpaši nestabilas jeb augsta ruptūras riska aterosklerotiskās pangas virtuālās histoloģijas kritēriji un izdalīts īpašs aterosklerotiskā bojājuma tips kā IVUS VH noteikta plānās kapsulas fibroateroma (ID-TCFA) (*Diethrich et al., 2007; Rodriguez-Granillo et al., 2005; Sawada et al., 2008*). Taču jāatzīmē, ka šādi vai līdzīgi kritēriji nav definēti nevienā no veiktajiem iMap audu raksturojuma pētījumiem un metožu atšķirību dēļ VH kritēriji nevar tikt pielāgoti iMap IVUS analīzei.

Literatūrā ir pieejami dati par *in vivo* pētījumiem, kas salīdzina IVUS VH un iMap audu raksturojumu. Tie parāda nozīmīgas atšķirības dažādu aterosklerotiskās pangas komponentu identifikācijā starp abām metodēm (*Hanada et al., 2010; Shin et al., 2011*). *Shin et al.* pētījumā 23 pacientiem invazīvās procedūras laikā tika izdarīts iMap audu raksturojuma izmeklējums un 13 no šiem pacientiem tika veikts arī IVUS VH. Ar abām šīm metodēm iegūtie dati par aterosklerotiskās pangas sastāvu, stenta vizualizāciju un citi rādītāji, tika salīdzināti savā starpā. Pangās ar nelielu kalcinēto audu daudzumu abas metodes uzrādīja līdzīgu audu procentuālo daudzumu, un audu tipu lokalizācija ievērojami neatšķīrās. Savukārt, ar abām metodēm bija apgrūtināta audu tipa atpazīstamība aiz kalcinētajiem rajoniem, kur iMap analīze vairāk uzrādīja nekrotisko audu esamību, bet ar IVUS VH šie audi tika identificēti kā fibrozi vai fibrolipīdi. Nozīmīgas atšķirības starp abām metodēm tika konstatētas arī analizējot stentēto segmentu,

artērijas lūmenā esošās asinis, kā arī atšķīrās artefaktu daudzums. Savukārt *Hanada et al.* veiktajā pētījumā tika analizēti 72 koronāro artēriju šķērs griezumā 7 pacientiem izmantojot IVUS VH un iMap. Salīdzinot artērijas kvantitatīvos parametrus (piemēram, artērijas un lūmena šķērs griezumā laukumus), tika konstatēta pozitīva un statistiski ticama korelācija, taču pangas kvalitatīvā raksturojuma ziņā starp visiem audu tipiem IVUS VH un iMap bija statistiski ļoti vāja korelācija. Tas tikai vēlreiz parāda, ka abas metodes nav pielīdzināmas viena otrai un IVUS VH pētījumu rezultātus nevar attiecināt uz iMap audu raksturojumu.

2.2.4. tabula. iMap audu pamattipu raksturojums (*Virmani et al., 2000; Sathyanarayana et al., 2009*)

Krāsas kods	Audu tips	Audu histoloģiskais raksturojums
	Fibrozie audi	Blīvi novietotas kolagēna šķiedras, kas nesatur lipīdu izgulsnējumus vai makrofāģus
	Lipīdi	Lipīdu izgulsnējumu rajoni bez nekrozes pazīmēm proteoglikāniem bagātā ekstracelulārajā matricā. Lipīdu izgulsnējumu rajoni parasti ir homogēni (šie rajoni bieži izskatās „plūksnaini”) ar izteiktu demarkācijas zonu. Konstatējamās apoptotiskas gludās muskulatūras šūnas un/vai neliels daudzums holesterīna kristālu.
	Nekrotiskie audi	<u>Agrīni</u> : fibroateromas kodolā agrīnajā stadijā parasti ir konstatējami gludās muskulatūras šūnu apoptozes rajoni, kas dažkārt var saturēt mikrokalcinātus. Ļoti bieži atrodami nelieli (apmēram 20µm izmērā) holesterīna izgulsnējumi. Ap nekrotiskā kodola malām nelielā daudzumā ir atrodami makrofāģu infiltrāti, bez nozīmīgas makrofāģu degradācijas pazīmēm vai ekstracelulārās matricas integritātes zuduma. <u>Vēlīni</u> : progresējušas fibroateromas kodolā var atrast mikrohemorāģijas un holesterīna kristālus, kas izmērā ir lielāki par 20µm. Konstatējamās izteiktas ekstracelulārās matricas degradācijas pazīmes vai pilnīgs tās sabrukums.
	Kalcijs	Lokāli, blīvi kalcinozes rajoni

2.3. Aterosklerozes asins biomarkjeru raksturojums

2.3.1. Vaskulārās adhēzijas molekulas

Aterogēnēzē un aterosklerotiskās pangas destabilizācijā būtiska loma ir leikocītu nokļūšanai aterosklerotiskajā bojājumā. Leikocītu satveršana un to pievienošanās pie asinsvada endotēlija, un tālāka to migrācija subendoteliālajā telpā ir būtisks mehānisms aterosklerozes

attīstībā un aktīva iekaisuma uzturēšanā. Leikocītu migrācija subendoteliālajā telpā ir saistīta ar dažādām vaskulārās adhēzijas molekulām, kas tiek izdalītas uz endotēlija virsmas (*Albelda et al.*, 1994). Starp patreiz zināmajām dažādajām vaskulārās adhēzijas molekulām vaskulārās šūnu adhēzijas molekulas 1 (VCAM-1), intercelulārās adhēzijas molekulas 1 (ICAM-1) un E-selektīna ekspresija un to bioloģiskās īpašības ir salīdzinoši labi izzinātas un aprakstītas (*Gearing et al.*, 1993, *Tedder et al.*, 1995, *Chen et al.*, 1995, *Collins et al.*, 1995, *Dustin et al.*, 1986, *Lasky et al.*, 1995, *Lawrence et al.*, 1991, *Li et al.*, 1993). Patreiz ir zināms, ka selektīni atbild par sākotnējo leikocītu kustību gar endotēlija virsmu, bet VCAM-1 un ICAM-1 spēlē nozīmīgu lomu leikocītu pievienošanās procesam pie endotēlija virsmas un to migrācijā uz subendoteliālo telpu. Šīs molekulas ir atrastas aterosklerotiskajā pangā, taču cirkulējošās ICAM-1, VCAM-1 un E-selektīna formas ir konstatētas asins plazmā. Endotēlija adhēzijas molekulu līmeņu paaugstināšanās asins plazmā ir saistīta ar iekaisīgiem stāvokļiem. Patoloģijas pētījumi ir parādījuši arī celulāro adhēzijas molekulu ekspresijas pieaugumu iekaisuma laikā. Cirkulējošo endotēlija adhēzijas molekulu izclesme nav līdz galam skaidra, taču jādodomā, ka tās atdalās proteolīzes rezultātā no endotēlija virsmas (*Rothlein et al.*, 1991, *Pigott et al.*, 1992).

ICAM-1 molekula un tās ekspresija

ICAM-1, kas literatūrā vēl tiek aprakstīta kā CD54 un ir imunoglobulīnam līdzīgā šūnu adhēzijas molekula, tiek ekspresēta uz tādu šūnu virsmām kā leikocīti un endotēlija šūnas zemā koncentrācijā arī normālos apstākļos. Iekaisuma stimulācijas rezultātā šī izdale pastiprinās. ICAM-1 galvenā loma ir leikocītu pielipšanā pie endotēlija virsmas un leikocītu transmigrācijas nodrošināšanā no asinīm uz audiem. Tā piedalās imunoloģiskajās sinapsēs T šūnu aktivācijas procesā.

Šķīstošā ICAM-1 (sICAM-1) ir atrodama dažādos ķermeņa šķīdumos kā asins plazma (*Rothlein, Mainolfi et al.*, 1991; *Seth, Raymond et al.*, 1991), cerebrospīnālais šķīdums un bronhoalveolārais šķīdums. Asins plazmā sICAM-1 ir sastopams arī normālos apstākļos. Paaugstināts sICAM-1 līmenis ir konstatēts pacientiem ar KSS, audzējiem un autoimūnām slimībām, un tas ir saistīts arī ar slimības izteiktību.

VCAM-1 molekula un tās ekspresija

VCAM-1 ir transmembrānu glikoproteīns, kas pieder pie imunoglobulīnu dzimtas (*Bevilacqua et al.*, 1994). Tādas šūnas kā endotēlija šūnas, vaskulārās gludās muskuļu šūnas, intravaskulārie makrofāgi, dendrītiskās šūnas, glomerulu epiteliālās un tubulārās šūnas ekspresē

VCAM-1. VCAM-1 un ICAM-1 ir līdzīgas molekulas gan struktūras, gan funkcijas ziņā. Abu šo molekulu ekspresiju inducē citokīni, kā rezultātā tiek pievienoti leikocīti to šūnu virsmai, kas izdalījušas VCAM-1 vai ICAM-1 (*Springer et al.*, 1994). Tomēr VCAM-1 atšķiras ar to, ka tās ekspresija notiek pārsvarā uz bojāta endotēlija virsmas vai aterosklerotiskā pangā, kamēr ICAM-1 ekspresija zemākās koncentrācijās ir sastopama arī uz vesela endotēlija un normālos apstākļos (*Iiyama et al.*, 1999). Šī atšķirība norāda par dažādajām ICAM-1 un VCAM-1 funkcijām aterosklerotiskās pangas attīstībā.

Līdzīgi kā ICAM-1 un citām vaskulārās adhēzijas molekulām, VCAM-1 ir šķīstošā forma (sVCAM-1), kas veidojas proteolīzes rezultātā VCAM-1 atdaloties no endotēlija virsmas. sICAM-1 un sVCAM-1 tiek izmantotas kā neinvazīvie marķieri ne tikai endotēlija disfunkcijas un pangas iekaisuma izvērtēšanai, bet arī KSS riska noteikšanai.

E-selektīns, molekula un tās ekspresija

E-selektīns literatūrā zināms arī kā CD62E, šūnu virsmas glikoproteīns, selektīnu dzimtas pārstāvis, ir endotēlija šūnu specifiskais adhēzijas proteīns, kas iesaistīts sākotnējā leikocītu pievienošanās procesā pie asinsvada sienas un leikocītu kustībā gar endotēliju (*Pober et al.*, 1990). E-selektīns tiek izdalīts uz endotēlija virsmas un lielākās koncentrācijās uz aterosklerotisko pangu virsmām ar subendoteliālu leikocītu infiltrāciju (*van der Wal et al.*, 1992, *Davies et al.*, 1993, *Wood et al.*, 1993, *Bensch et al.*, 1995). E-selektīna ekspresiju līdzīgi kā ICAM-1 un VCAM-1 inducē citokīni.

Proteolīzes rezultātā endotēlija šūnas atbrīvo E-selektīnu no savas virsmas. Atbrīvotās molekulas ir šķīstošās E-selektīna (sE-selektīns) formas, kuras nonāk cirkulācijā, un tās iespējams noteikt asins plazmā.

Vaskulārās adhēzijas molekulas un aterosklerotiska panga

Iekaisuma šūnu proliferācija aterosklerotiskajā pangā ir viens no visbūtiskākajiem faktoriem pangas progresijā un tās destabilizācijā. Aterosklerotiskās pangas ruptūra bieži notiek tās pleca rajonā, proksimālajā galā, un vienmēr ir saistīta ar iekaisuma šūnu akumulāciju ruptūras vietā (*van der Wal et al.*, 1994 un *Falk et al.*, 1992). ICAM-1, VCAM-1 un E-selektīns ir atrasti aterosklerotiskajās pangās un zināms, ka šīs molekulas spēlē nozīmīgu lomu to progresijā. Aktivētas endotēlija šūnas palielina vaskulāro adhēzijas molekulu ekspresiju uz endotēlija šūnu virsmas, tādējādi provocē turpmāku leikocītu transmigrāciju. Iekaisums aterosklerotiskajā

pangā nodrošina gludo musukuļu šūnu migrāciju un proliferāciju, imūno šūnu infiltrāciju un kolagēna pārveidošanos, kas tālāk kopā ar lipīdu akumulāciju subendoteliālajā telpā veicina pangas augšanu un nestabilitāti (Hansson un Libby, 2006). Fibrozās pangās ICAM-1, VCAM-1 un E-selektīns ir novērots reti, taču pangās, kur daudz lipīdu, šo endotēlija adhēzijas molekulu ekspresija ir augsta (Boer et al., 1999).

Vaskulārās adhēzijas molekulas un KSS risks

Vaskulārās adhēzijas molekulas ir pētītas kā KSS riska prognostisks marķieris. Šīs molekulas ir saistītas ar zināmajiem tradicionālajiem KSS riska faktoriem. Pacientiem ar cukura diabētu ir aprakstīti augstāki E-selektīna un sICAM-1 līmeņi dažādos pētījumos (Blann et al., 1994, Steiner et al., 1994, Gearing et al., 1992). Iepriekšējie pētījumi ir parādījuši, ka paaugstināts sICAM-1 līmenis bija saistīts ar augstu triglicerīdu un zemu ABLH līmeni (Hackman et al., 1996). Augstāks sICAM-1 līmenis bija konstatēts smēķētājiem, tas korelēja arī ar smēķēšanas ilgumu (Blann et al., 1994). sICAM-1 ir plaši pētīta saistībā ar KSS attīstības un miokarda infarkta risku. Plašs pētījums, kas ietvēra aptuveni 15 000 veselus, pusmūža amerikāņu vīriešus, kuri tika apsekoti deviņus gadus, parādīja, ka paaugstināta sākotnējā sICAM-1 koncentrācija bija saistīta ar miokarda infarkta risku, un ka sICAM-1 augstākās kvartiles pacientiem bija par 80% lielāks miokarda infarkta risks salīdzinot ar pacientiem zemākajā kvartilē (Ridker et al., 1998). Šis risks nebija atkarīgs no KH, ABLH un citiem tradicionālajiem riska faktoriem. Otrs populāciju pētījums, kas pētīja amerikāņu sievietes vecumā no 45 līdz 64 gadiem, parādīja, ka gan sICAM-1, gan E-selektīns bija saistīts ar koronārās un karotīdās aterosklerozes prevalenci (Hwang et al., 1997). Tāpat 5 gadu apsekojums parādīja, ka tām sievietēm, kurām sākotnējās sICAM-1 vērtības atradās augstākajā kvartilē, bija piecas reizes augstāks KSS risks salīdzinot ar sievietēm, kurām sākotnēji sICAM-1 bija zemākajā kvartilē. Arī šī sakarība nebija atkarīga no zināmajiem tradicionālajiem riska faktoriem. E-selektīns šajā pētījumā nebija saistīts ar KSS risku. Abi augstākminētie pētījumi parādīja, ka sICAM-1 ir neatkarīgs prognostisks KSS riska marķieris. Šo atradi papildina dati no dažādiem šķērsriezuma pētījumiem, kur tika ziņots, ka augstāka sICAM-1 koncentrācija bija saistīta ar perifēro artēriju slimību un išēmisko sirds slimību salīdzinājumā ar veselajām kontrolēm (Blann et al., 1994). Augstāku sICAM-1 līmeni biežāk novēroja slimniekiem ar akūtu miokarda infarktu nekā pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju un veseliem cilvēkiem citā pētījumā (Squadrito et al., 1996). Pētījums pacientiem ar akūtu koronāru sindromu parādīja, ka tie pacienti, kuriem sICAM-1 līmenis bija augstāks, AKS

laikā piedzīvoja tādus nelabvēlīgus kardiālus notikumus kā nāvi, atkārtotu miokarda infarktu vai koronāru revaskularizāciju hospitālajā periodā, tomēr jāmin, ka šie dati nebija ticami mazā respondentu skaita dēļ (*Hillis et al.*, 2001). sICAM-1 bija nozīmīgs prognostisks marķieris tādiem nelabvēlīgiem kardiāliem notikumiem kā nāve, ķirurģiska revaskularizācija vai miokarda infarkts plašā 5 gadu retrospektīvā pētījumā pacientiem ar KSS (*Hwang et al.*, 1997). Cits pētījums pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju parādīja, ka tiem, kuri apsekojuma laikā pārcieta nefatālu miokarda infarktu vai kam iestājās nāve, sICAM-1 un E-selektīna līmeņi pētījumā sākumā bija augstāki (*Wallen et al.*, 1999). Paaugstināts sVCAM-1 līmenis pacientiem ar akūtu koronāru sindromu 6 mēnešu apsekojumā bija nozīmīgs prognostisks rādītājs atkārtotai išēmijai, nefatālam miokarda infarktā un kardiālai nāvei (*Mulvihill et al.*, 2000).

Vaskulāro adhēzijas molekulu plazmas koncentrācija un akūts koronārs sindroms

Gan VCAM-1, gan ICAM-1 līmeņi ir paaugstināti pacientiem ar miokarda infarktu un nestabilu stenokardiju, tāpat šo vaskulāro adhēzijas molekulu līmeņi ir atkarīgi no PCI vai koronāras šuntēšanas. Literatūrā aprakstītais ICAM-1 līmeņa paaugstinājums pēc koronāras išēmijas ir no 72 stundām (*Mulvihill et al.*, 1999) līdz 6 mēnešiem (*Mulvihill et al.*, 2000), kā arī ir ziņots, ka sVCAM-1 un sICAM-1 paaugstinājums asinīs saglabājās vēl 6 mēnešus, tad samazinās nākamo 6 līdz 12 mēnešu laikā pēc pārciestas nestabilas stenokardijas vai ne Q miokarda infarkta (*Mulvihill un Foley*, 2002). E-selektīna līmeņa paaugstinājums saglabājas no 8 stundām līdz 6 mēnešiem pēc akūta koronāra notikuma, un tā samazinājums ilgst 72 stundas līdz 12 mēnešus (*Mulvihill un Foley*, 2002).

Vaskulārajām adhēzijas molekulām nav skaidri definētas, vispār pieņemtas normas. Literatūrā zināmajos pētījumos adhēzijas molekulas visbiežāk tiek salīdzinātas starp pacientu grupām ar vai bez konkrēta riska faktora, kā arī starp pacientiem ar stabilu vai akūtu KSS. KSS riska izvērtēšanai visbiežāk adhēzijas molekulu līmeņi tiek dalīti kvartilēs vai tercilēs un salīdzinājums tiek veikts starp šī statistiskā sadalījuma apakšgrupām. Vaskulāro adhēzijas molekulu līmeņus ir ne tikai grūti salīdzināt starp pētījumiem, bet arī to diapazons viena pētījuma līdzīga riska pacientu vidū ir plašs, ko parāda augstās standartnovirzes vai plašie konfidences intervāli. Piemēram, E-selektīna vidējais līmenis veselu pacientu kontroles grupai bija 36ng/ml, bet sirds mazspējas pacientiem bez cukura diabēta 34ng/ml, kamēr sirds mazspējas pacientiem ar cukura diabētu - 49ng/ml, kas statistiski ticami atšķīrās savā starpā (*Kistorp et al.*, 2008). Pacientiem ar hronisku nieru slimību beigu stadijā sE-selektīna augstākās terciles robeža bija

56,7ng/ml, bet zemākās 37,4ng/ml (*Malatino et al.*, 2007). Kādā citā pētījumā pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju un nelabvēlīgiem kardiovaskulāriem notikumiem apsekojumā sākotnējais E-selektīna līmenis bija 72 ± 54 ng/ml, bet pacientiem bez nelabvēlīgiem kardiovaskulāriem notikumiem apsekojumā tas bija 49 ± 20 ng/ml (*Wallen et al.*, 1999). Savukārt citā pētījumā pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju vidējās sE-selektīna vērtības bija 67 ± 10 ng/ml, veselajām kontrolēm 53 ± 15 ng/ml, bet pacientiem ar akūtu miokarda infarktu 334 ± 15 ng/ml (*Squadrito et al.*, 1996). Līdzīgi variācijas bija vērojamas arī sICAM-1 un sVCAM-1 līmeņiem. Kādā pētījumā veseliem pusmūža vīriešiem sICAM-1 augstākās kvartiles robeža bija 260ng/ml (*Ridker et al.*, 1998), taču kādā citā pētījumā pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju un nelabvēlīgiem kardiovaskulāriem notikumiem apsekojumā sākotnējais sICAM-1 bija 354 ± 142 ng/ml salīdzinājumā ar 282 ± 62 ng/ml pacientiem bez nelabvēlīgiem kardiovaskulāriem notikumiem apsekojumā (*Wallen et al.*, 1999). Citā pētījumā pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju sICAM-1 vidējās vērtības bija 230 ± 20 ng/ml, bet pacientiem ar akūtu miokarda infarktu 655 ± 25 ng/ml un 200 ± 16 ng/ml veselajai kontroles grupai (*Squadrito et al.*, 1996). Pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju kādā pētījumā sVCAM-1 vidējie līmeņi bija 538 ± 138 ng/ml un 433 ± 135 ng/ml salīdzinot pacientu grupas ar dažādu prognozi (*Wallen et al.*, 1999). Kādā citā pētījumā, kur sVCAM-1 līmeņi tika salīdzināti pacientiem ar neinsulinējamu otrā tipa cukura diabētu, vidējās sVCAM-1 vērtības pacientiem ar simptomātisku aterosklerozi bija 789 ± 187 ng/ml, bet pacientiem bez simptomātiskas aterosklerozes 664 ± 175 ng/ml (*Otsuki et al.*, 1997).

2.3.2. Matrices metaloproteināze 9

Matrices metaloproteināzes (MMP) kā regulatoras molekulas iedarbojas uz matrices proteīniem, citokīniem, augšanas faktoriem un adhēzijas molekulām. Patreiz ir identificētas vairāk kā 20 dažādas matrices metaloproteināzes, kas var tik iedalītas apakšgrupās atkarībā no tā, kādus ekstracelulārās matrices komponentus tās degradē. Matrices metaloproteināze 9 (MMP-9), zināma arī kā gelatināze B vai 92 kDa IV tipa kolagenāze, ir metaloproteināžu dzimtas pārstāve, kas tiek izdalīta aterosklerotiskajā pangā, īpaši plānu fibrozo kapsulu pleca reģionos un kas spēlē būtisku lomu aterosklerotiskās pangas destabilizācijā un ruptūrā (*Galis et al.*, 2002, *Brown et al.*, 1995, *Ishino et al.*, 2007, *Konstantino et al.*, 2009). Leikocīti, īpaši makrofāgi, ir galvenais metaloproteināžu avots, un tie nosaka leikocītu spēju penetrēt audos. Infiltrējušās iekaisuma šūnas iedarbojas uz ekstracelulāro matrici un oksidētiem lipoproteīniem, kas izraisa pastiprinātu

MMP-9 produkciju makrofāgos (Xu et al., 1999). Savukārt makrofāgi veicina matricas metaloproteināžu aktivāciju citās blakus esošajās šūnās, tādējādi provocējot turpmākas strukturālas izmaiņas pangā un tās progresiju (Pasterkamp et al., 2004). Matricas metaloproteināzēm ir būtiska nozīme gan de novo aterosklerotiska bojājuma attīstības veicināšanā, gan arī aterosklerotiskās pangas ruptūrā ekstracelulārās matricas degradācijas rezultātā. Aterosklerotiskajās pangās MMP visaugstākajā koncentrācijā atrodas ap lipīdu serdi un pārsvarā veido kolonijas ar makrofāgiem un putu šūnām, mazāk ar endotēlija šūnām un gludajām muskuļu šūnām (Henney et al., 1991, Galis et al., 1994, Brown et al., 1995). Tās ir saistītas ar kolagēna noārdīšanu gan in vitro, gan in vivo (Galis et al., 1994, Shah et al., 1995, Sukhova et al., 1999).

MMP-9 un koronāras sirds slimības risks

Prospektīvā pētījumā tika parādīta saistība starp MMP-9 seruma līmeni un koronāru sirds slimību pusmūža vīriešiem (Welsh et al., 2008). Tas apstiprinājās arī citos pētījumos (Gravin et al., 2008), ka augstāks MMP-9 līmenis ir pacientiem ar KSS (Muzzio et al., 2009). MMP-9 koncentrācija ir paaugstināta pacientiem ar trīs artēriju KSS salīdzinot ar veselajām kontrolēm vai pacientiem ar vienu vai divu artēriju KSS, kas norāda par MMP-9 iespējamo saistību ar KSS izteiktību (Kai et al., 1998). Ir arī parādīta sakarība starp MMP-9 koncentrāciju un fatāliem koronāriem notikumiem KSS pacientiem (Blankenberg et al., 2003). Šajā pētījumā MMP-9 līmeņi augstākajā kvartilē salīdzinot ar zemāko kvartili bija saistīti ar 2,7 reizes augstāku kardiovaskulāro mirstību. Citā pētījumā paaugstināts MMP-9 līmenis bija saistīts ar divas reizes lielāku kardiovaskulāras nāves vai ipsilaterāla insulta risku pacientiem ar iekšējās miega artērijas stenozi $\geq 50\%$ (Eldrup et al., 2006). Kāds populāciju pētījums parādīja, ka MMP-9 paaugstināts līmenis ir saistīts ar nāves risku (Hansson et al., 2011), kamēr kādā citā pētījumā netika atrasta saistība starp MMP-9 un kardiovaskulāriem iznākumiem (Cavusoglu et al., 2006).

MMP-9 pacientiem ar akūtu koronāru sindromu

MMP-9 koncentrācija, īpaši koronārajās asinīs, ir augstāka pacientiem ar AKS salīdzinājumā ar kontroles grupu (Kai et al., 1998, Bitter et al., 2010, Park et al., 2010, Inokubo et al., 2001). Cits detalizētāks pētījums parādīja, ka MMP-9 līmenis bija augstāks STEMI pacientiem salīdzinājumā ar AKS bez ST elevācijas, bet vēl zemāks MMP-9 līmenis šajā pētījumā bija pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju (Kobayashi et al., 2011).

2.3.3. Mieloperoksidāze

Mieloperoksidāze (MPO) ir hemoproteīns, ko ražo neitrofilie leukocīti un kas tiek izdalīts to aktivācijas laikā. Natīva MPO molekula ir divu glikolizētu alfa ķēžu un divu neglikolizētu beta ķēžu komplekss ar kopējo molekulmasu 150 kDa (*Nauseef et al.*, 1988). MPO katalizē hlora jonu oksidāciju par hipohlorskābi, kam ir antimikrobiāla funkcija, kā arī oksidē un modificē ZBLH, kam ir būtiska loma ateroģenēzē (*Klebanoff et al.*, 2005). Leukocītu aktivācija sekmē MPO izdali un līdz ar to dažādu molekulu oksidāciju (*Klebanoff et al.*, 1984).

MPO un aterosklerotiska panga

Ir atrasta sakarība starp MPO un lipīdiem bagātu aterosklerotisko pangu attīstību (*Podrez et al.*, 1999, *Podrez et al.*, 2002). Tomēr MPO ne tikai piedalās ateroģenēzē, bet arī spēlē svarīgu lomu aterosklerotiskās pangas destabilizācijas procesā (*Van der Wal et al.*, 1994), degradējot ekstracelulāro matrici. Tā rezultātā veidojas pangas virsmas erozija vai ruptūra (*Falk* 1983, *Davies et al.*, 1996). Neskatoties uz to, ka vairums MPO tiek producēts neitrofilos, šobrīd ir zināms, ka makrofāgi aterosklerotiskajā pangā var saturēt MPO (*Daugherty et al.*, 1994, *Sugiyama et al.*, 2001). Tieši MPO saturošajiem makrofāgiem aterosklerotiskajā pangā ir īpaša loma ekstracelulārās matricas degradācijā oksidatīvā stresa rezultātā, paātrinot proteināžu kaskādes procesus. Ir novērots, ka MPO saturošie makrofāgi atrodas fibrozajā kapsulā, kas vēl vairāk liek domāt par to nozīmi pangas ruptūras procesā (*Sugiyama et al.*, 2001). MPO saturošie makrofāgi, kas atrodas subendoteliālajā telpā un fibromuskulārās pangās, producē hipohlorskābi, kas degradē proteoglikānus (*Klebanoff et al.*, 1993), vājina subendoteliālās ekstracelulārās matricas piesaisti pie endotēlija (*Vissers et al.*, 1997) un veicina endotēlija šūnu bojāeju (*Tatsumi et al.*, 1994). Katra no šīm funkcijām veicina lokālu endotēlija deskvamāciju, kā rezultātā rodas virspusējas intīmas erozijas, kas savukārt ir nozīmīgs koronāras trombozes cēlonis fibromuskulārās pangās. MPO saturošie makrofāgi ir konstatēti arī mērķa bojājumos pacientiem ar AKS (*Sugiyama et al.*, 2001). Pretstatā stabilas slodzes stenokardijas pacientiem, AKS un nestabilas stenokardijas gadījumā neitrofili satur salīdzinoši zemu MPO koncentrāciju, kamēr cirkulācijā ir augsts MPO līmenis (*Biasucci et al.*, 1996).

MPO un koronāra sirds slimība

MPO līmenis ir paaugstināts pacientiem ar angiogrāfiski dokumentētu KSS (*Zhang et al.*, 2001). Kādā prospektīvā pētījumā tika parādīts MPO kā neatkarīgs prognostisks marķieris

miokarda infarkta un nelabvēlīgu kardiālu notikumu paredzēšanā pacientiem, kas nokļuvuši uzņemšanas nodaļā sāpju krūtīs dēļ (*Brennan et al.*, 2003). Epidemioloģiskā pētījumā, kur tika pētīti veseli indivīdi astoņu gadu apsekojumā, tika noskaidrots, ka MPO ir neatkarīgs, prognostisks KSS riska marķieris (*Meuwese et al.*, 2007). MPO vairākos pētījumos ir parādīts kā labs kardiovaskulāro notikumu pareģis (*Li et al.*, *Cavusoglu et al.*, 2004) un pierādīta arī tā saistība ar slimības klīnisko gaitu pēc akūta miokarda infarkta (*Mocatta et al.*, 2007, *Morrow* 2007, *Khan et al.*, 2007).

3.2.4. Plazminogēna aktivatora inhibītors - 1

Pirmā tipa plazminogēna aktivatora inhibītors (PAI-1) ir serīna proteāžu inhibitors, kura galvenā funkcija ir novērst plazminogēna aktivāciju un traucēt fibrinolīzi (*Alessi et al.*, 2004). PAI-1 ir globulārs proteīns, kas sastāv no 379 aminoskābēm. PAI-1 ir sastopams gan audos, gan plazmā. PAI-1 sintēze un arī uzglabāšana notiek galvenokārt endoteliālajās šūnās un trombocītos, taču arī hepātiskās šūnas (*Sprengers et al.*, 1987) un adipocīti producē PAI-1. PAI-1 ir identificēts arī gludo muskuļu šūnās (*Laug*, 1985) un adipozos audos (*Lundgren et al.*, 1996). Cirkulējošā PAI-1 līmenis, traucējot fibrīna degradāciju, spēlē būtisku lomu aterotrombozes attīstībā. Iespējams, ka paaugstināts PAI-1 līmenis asinīs var veicināt protrombotisku stāvokli un mikrotrombozi, kā arī veicināt aterosklerotiskās pangas fibrozās kapsulas noārdīšanu, tās ruptūru vai eroziju.

PAI-1 un koronāra sirds slimība

Dažādi pētījumi ir parādījuši, ka pacientiem gan ar stabilu KSS, gan akūtu koronāru sindromu, PAI-1 koncentrācija plazmā ir augstāka nekā kontroles grupās (*Hamsten et al.*, 1985, *Almer et al.*, 1987, *Gram et al.*, 1987, *Lucore et al.*, 1988, *Barbash et al.*, 1989, *Masuda et al.*, 1992, *Sakamoto et al.*, 1992, *Honda et al.*, 1994). Paaugstināta PAI-1 koncentrācija ir saistīta ar augstāku miokarda infarkta risku (*Van Dreden et al.*, 2009). Samazināta fibrinolītiskā aktivitāte un paaugstināts PAI-1 līmenis bija neatkarīgi saistīts ar paaugstinātu kardiovaskulāro notikumu vai atkārtotu kardiovaskulāro notikumu risku dažādos pētījumos (*Vaughan*, 2005; *Meade et al.*, 1993, *Wiman et al.*, 2000).

PAI-1, glikozes metabolisms un aptaukošanās

Epidemioloģiskie pētījumi ir parādījuši, ka PAI-1 ir saistīts ar augstāku kardiovaskulāro risku otrā tipa cukura diabēta pacientiem (Vaughan, 2005). Paaugstināts PAI-1 līmenis ir saistīts ar biežāku otrā tipa cukura diabēta incidenci, hiperinsulinēmiju un insulīna rezistenci (Smith et al., 2005). PAI-1 līmenis korelēja ar kardiovaskulārā riska faktoriem, īpaši ar aptaukošanos, kādā populāciju pētījumā indivīdiem vecumā no 30-45 gadiem (Raiko et al., 2012). Augsts PAI-1 līmenis ir ziņots dažādos pētījumos bērniem ar aptaukošanos (Ikezaki et al., 2002, Valle et al., 2003, Balagopal et al., 2008). Ģenētikas un ēšanas paradumu pētījumi ir parādījuši, ka PAI-1 trūkums var kalpot kā aizsargmehānisms pret aptaukošanos (Morgane et al., 2000). Indivīdiem ar aptaukošanos PAI-1 līmenis bija trīs reizes augstāks salīdzinājumā ar slaidiem indivīdiem (McGill et al., 1994).

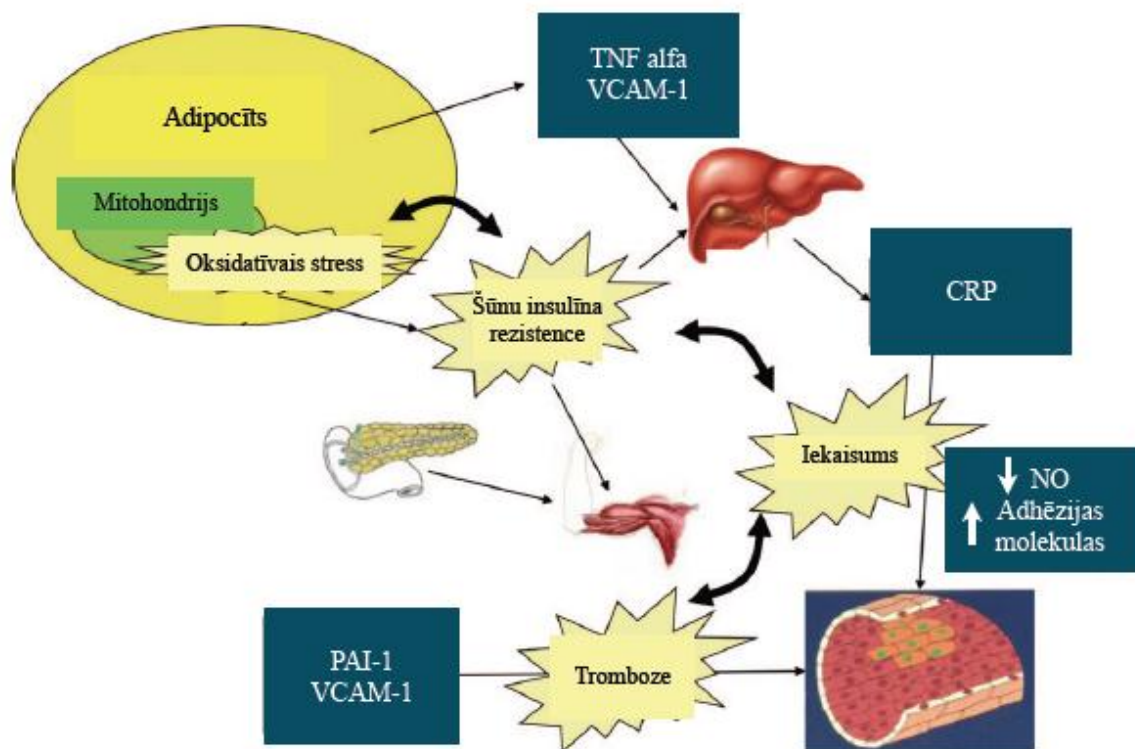
2.4. Insulīna rezistence, iekaisums un endotēlija disfunkcija

Endotēlija disfunkcija spēlē būtisku lomu insulīna rezistences un vēlāk cukura diabēta attīstībā, negatīvi ietekmējot insulīna metabolismu un traucējot insulīna transkapilāro piekļuvi audiem. Traucēta audu mikrocirkulācija negatīvi ietekmē insulīna atkarīgo glikozes un lipīdu vielmaiņu, kas savukārt izpaužas kā progresīva endotēlija disfunkcija. Ieslēdzas kaskādes mehānisms, kā rezultātā sekundāri attīstās glikozes un lipīdu vielmaiņas traucējumi insulīna rezistences dēļ. Asinsvadu sienīgas bojājums, ko izraisa oksidatīvais stress un lipīdu nogulsņējumi subendoteliālajā telpā, uztur iekaisuma reakciju. Makrofāgi un putu šūnas aterosklerotiskajā pangā izdala citokīnus, kas savukārt atkal pastiprina insulīna rezistenci un endotēlija disfunkciju (Balagopal et al., 2011).

Insulīna rezistence bieži saistīta ar aptaukošanos un sākas adipocītu mitohondrijos ar oksidatīvo stresu, adipocītu disfunkciju un dažādu adipokīnu un citokīnu izdali, kas sistēmiski iedarbojas uz taukaudiem, muskuļiem un aknām (2.4.attēls). Insulīna rezistences nelabvēlīgā ietekme gan uz KSS attīstību, gan tās gaitu, ir plaši pētīta (Andre et al., 2007). Insulīna rezistences rezultātā attīstās hiperinsulinēmija, kas veicina KSS attīstību, stimulējot proteīnkināžu aktivitāti, mitoģenēzi un PAI-1 ražošanu gludajās muskuļu šūnās (Begum et al., 1998). Pacientiem ar cukura diabētu un insulīna rezistenci ir paaugstināts sistēmiskā iekaisuma līmenis, kas kaskāžu reakciju veidā inducē pārējo biomarkieru un adhēzijas molekulu izdali augstākā koncentrācijā tieši pacientiem ar cukura diabētu (Blann et al., 1994, Steiner et al., 1994, Gearing

et al., 1992). Vaskulārās adhēzijas molekulas ir iekaisuma marķieri endotēlija disfunkcijas izvērtēšanai (Ponthieux et al., 2004).

2.4. attēls. Insulīna rezistence, iekaisums un ateroskleroze (adaptēts no Balagopal et al., 2011)



3. Darba pamatojums

Praksē pacienta kardiovaskulārais risks tiek aprēķināts pēc atbilstošajam ģeogrāfiskajam apgabalam izstrādātajām kardiovaskulārā riska tabulām vai kalkulatoriem. Tomēr ir zināms, ka liela daļa nelabvēlīgu kardiovaskulāru notikumu notiek zema-vidēja riska grupā. Amerikas savienotajās valstīs gandrīz puse no miokarda infarktiem un insultiem notiek salīdzinoši veselīem cilvēkiem (Ridker, 2003). Līdz ar to var apgalvot, ka koronārās sirds slimības aktivizācija ir diezgan slikti paredzama, un tās savlaicīga diagnostika un attiecīgi ārstēšana varētu pasargāt pacientus no miokarda infarkta. Aterosklerozes aktivācija ir sistēmisks process (*Naghavi et al.*, 2003), kas raksturojas ar asinīs cirkulējošo iekaisuma marķieru daudzuma pavairošanos un aterosklerotiskās pangas destabilizāciju. STEMI gadījumā patofizioloģiskais substrāts gandrīz vienmēr ir aterosklerotiskās pangas ruptūra vai erozija. Šajā darbā izmantojām invazīvās kardioloģijas praksē pietiekami plaši pielietoto intravaskulāro ultraskaņu, kas papildināta ar iMap audu analīzes programmu. Mums nav zināmu publicētu pētījumu datu par šīs metodes pielietojumu STEMI slimniekiem. Zināšanas par mērķa bojājuma audu sastāvu infarkta akūtajā fāzē ļautu spriest par rupturēt draudošas pangas iMap audu kompozīcijas īpašībām, un to varētu izmantot augsta riska aterosklerotisko pangu invazīvajā diagnostikā. Vienlaicīgi asinīs tika noteiktas cirkulējošo aterosklerozes biomarķieru koncentrācijas un meklēta to saistība ar STEMI noteicošās artērijas mērķa bojājuma audu raksturojumu. Atrodot sakarības starp rupturēt draudošas pangas morfoloģisko raksturojumu un asinīs nosakāmo biomarķieru līmeņiem, varētu prognozēt vai pat diagnosticēt augsta riska aterosklerotiskās pangas neinvazīvā ceļā.

4. Darba aktualitāte un novitāte

2010. gadā Latvijā mirstība no asinsrites slimībām bija aptuveni trīs reizes augstāka nekā no ļaundabīgiem audzējiem (*Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata, 2010*). Standartizētā mirstība no sirds-asinsrites slimībām uz 100 000 iedzīvotāju Latvijā 2004. gadā bija gandrīz 3 reizes augstāka kā Eiropā kopumā (*European Communities. Europe in figures, Eurostat yearbook 2006-07*). Precīzāka pacientu riska noskaidrošana ar asins biomarķieru testiem, neinvazīvām un invazīvām attēldiagnostikas metodēm kombinācijā ar genoma izziņāšanu nākotnē ļautu samazināt akūta koronāra sindroma un pēkšņas kardiālas nāves biežumu. Šis darbs iekļaujas globālajā pētniecības virzienā ar savu pienesumu par iMap IVUS un asins biomarķieru nozīmi aterosklerozes aktivitātes raksturošanā. iMap IVUS ir salīdzinoši jauna metode aterosklerotiskās pangas audu kartēšanai, ko var veikt ar speciālas programmatūras palīdzību izanalizējot intravaskulārās ultraskaņas spektrālo sastāvu. Tās datu analīzes sistēma tiek uzlabota. Ir tikai daži klīniski pētījumi ar šīs metodes pielietojumu koronāras sirds slimības pacientiem, bet neviens no mums zināmajiem publicētajiem darbiem nav veikts ST elevāciju miokarda infarkta slimniekiem akūtajā fāzē.

5. Darba mērķis un uzdevumi

Darba mērķis

Pētīt nestabilas aterosklerotiskās pangas intravaskulārās ultraskaņas audu raksturojumu un tā saistību ar aterosklerozes asins biomarķieriem un slimības klīnisko gaitu STEMI slimniekiem.

Darba uzdevumi

1. Analizēt STEMI slimnieka mērķa bojājuma audu sastāvu ar iMap IVUS infarkta akūtajā fāzē primāras PCI laikā.
2. Salīdzināt mērķa bojājuma iMap IVUS audu sastāvu STEMI slimniekiem un pacientiem ar stabilu KSS.
3. Salīdzināt mērķa bojājuma iMap IVUS audu sastāva saistību ar kardiogēnu šoku, kardiālu nāvi un lēnu koronāro plūsmu infarktu noteicošajā artērijā.
4. Novērtēt proksimālā segmenta aterosklerotiskās pangas sastāvu ar iMap IVUS analīzes metodi un pētīt tā morfoloģiskās pārmaiņas 10 mēnešu laikā.
5. Izvērtēt neoaterosklerozes procesu ar iMap IVUS metodi 10 mēnešus pēc stenta implantācijas.
6. Noteikt aterosklerozes asins biomarķierus slimniekiem gan miokarda infarkta akūtajā, gan klīniskās stabilizācijas fāzē un analizēt, vai pastāv saistība starp mērķa asinsvada iMap IVUS audu raksturojumu un asins biomarķieriem miokarda infarkta laikā un 10 mēnešus vēlāk.

6. Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā, tā apjoms ir 122 lpp., tas sastāv no 12 nodaļām: ievads, literatūras apskats, darba pamatojums, aktualitāte un novitāte, darba mērķis un uzdevumi, darba struktūra un apjoms, darba metodes, rezultāti, diskusija, secinājumi, publikāciju un ziņojumu saraksts, izmantotās literatūras saraksts. Darbs satur 25 tabulas un 33 attēlus.

7. Darba metodes

7.1. Pacienti un pētījuma dizains

Pētījums tika veikts prospektīvi Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas Centrā no 17.09.2009. līdz 16.02.2010. Pētījumā tika iekļauti 75 pacienti, kuri tika stacionēti ar akūtu koronāru sindromu ar ST segmenta elevācijām (STEMI) un kuriem tika veikta primāra perkutāna koronāra intervence (PCI). Pētījuma dizains redzams 7.1. attēlā.

Pacientu iekļaušanas kritēriji pētījumā:

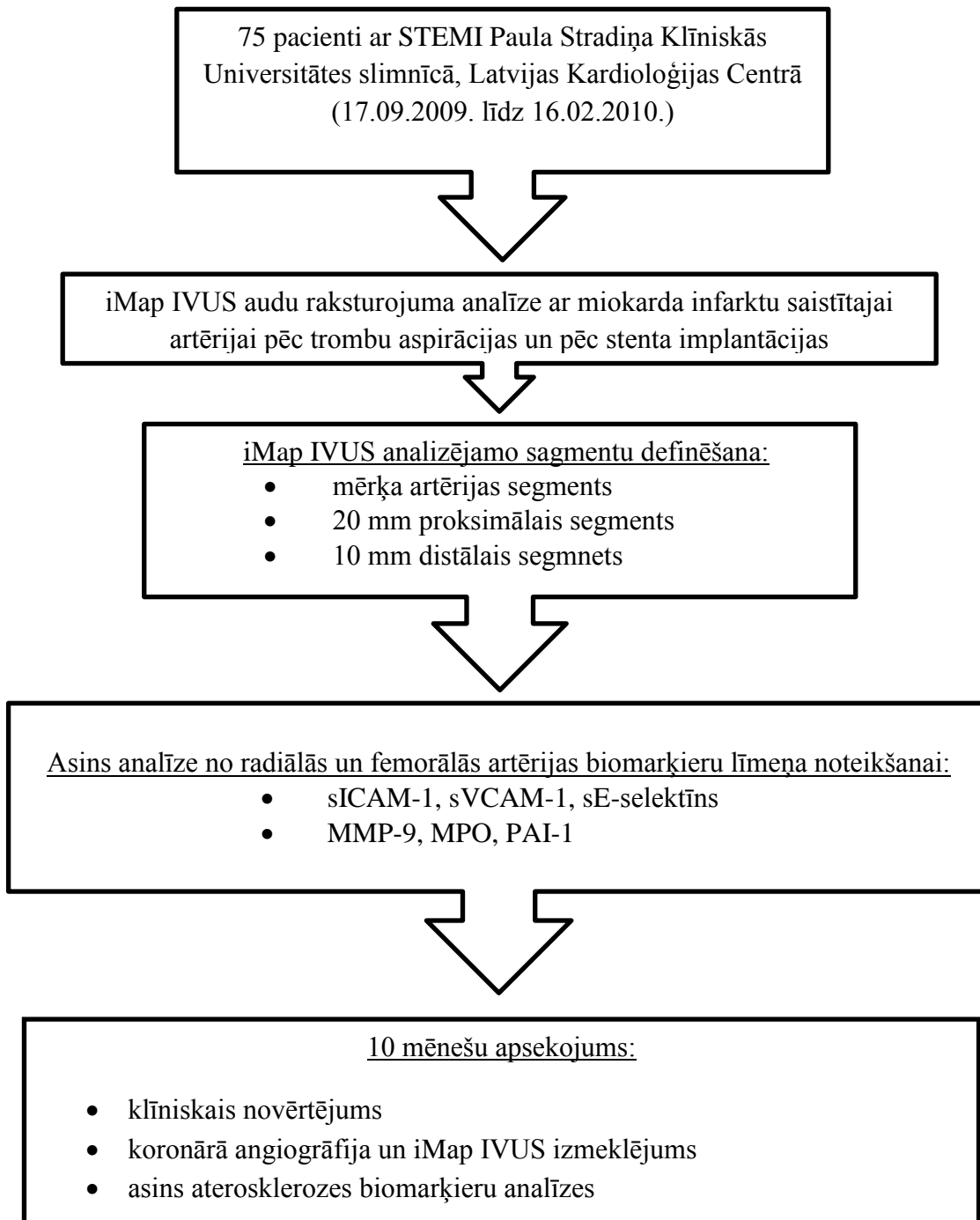
- Vecums virs 18 gadiem;
- ST segmenta elevācija elektrokardiogrammā vairāk kā divos blakus esošos novadījumos, vairāk par 0,1 mV standartnovadījumos un vairāk par 0,2 mV krūšu novadījumos;
- tipiskas koronāra rakstura sāpes krūtīs, kas ir ilgst vairāk par 30 minūtēm, bet nav ilgākas par 12 stundām;
- pacientam nav kontrindikāciju primārai koronārai intervencei;
- aterotrombotiska miokarda infarkta asinsvada oklūzija;

Pacients netika iekļauts pētījumā, ja bija kāds no izslēgšanas kritērijiem:

- veikta trombolītiska terapija pēdējo 24 stundu laikā;
- grūtniecība, pēcdzemdību periods, bērna barošana ar krūti;
- absolūtas kontrindikācijas koronarogrāfijas un koronārās angioplastijas veikšanai;
- stenta tromboze miokarda infarkta asinsvadā;
- ne-aterotrombotiska miokarda infarkta asinsvada oklūzija (embolija, angiospazms);
- akūta, nekontrolējama, dzīvībai bīstama asiņošana;
- pacientam tehniski nav iespējams veikt koronāro intervenci;
- pacientam tehniski nav iespējams veikt intravaskulārās ultraskaņas izmeklējumu;
- smagas blakus saslimšanas un paredzamā dzīvildze < 1 gads;

Pacientiem, kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem un kuriem nebija izslēgšanas kritēriju, Latvijas Kardioloģijas Centra Sirds un Asinsvadu kateterizācijas laboratorijā tika veikta akūta koronarogrāfija ar sekojošu perkutānu koronāru intervenci ar stenta implantāciju.

7.1. attēls. Pētījuma dizains



Kopumā iMap IVUS analīzē tika iekļauti 63 pacienti, jo 12 pacientu iekļaušanas brīdī veiktā intravaskulārās ultraskaņas izmeklējuma dati tehnisku iemeslu dēļ tika zaudēti. Intrahospitālajā periodā 4 pacientiem tika konstatēta kardiovaskulāra nāve.

Invazīvā procedūra un medikamentozā terapija

Primāra perkutāna koronāra intervence tika veikta, izmantojot radiālo vai femorālo arteriālo pieeju caur 6 vai 7 frenču ievadkatetru pēc invazīvā kardiologa ieskatiem. Pirms koronarogrāfijas veikšanas tika paņemtas klīniskās asins analīzes, nosakot arī C reaktīvā olbaltuma līmeni. Procedūras laikā tika paņemtas arī asins analīzes no radiālās vai femorālās artērijas, atkarībā no izvēlētajās arteriālās pieejas vietas, no koronārās artērijas caur vadītājzondi un kubitālās vēnas biomarkieru (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektīns, MMP-9, MPO, tPAI-1) koncentrācijas noteikšanai plazmā. Pēc diagnostiskās koronārās angiogrāfijas vaur vadītājzondi tika šķērsota artērijas slēguma vai kritiskā sašaurinājuma ar koronāro stīgu. Tika veikta trombotisko masu aspirācija no infarkta zonu apasiņojošās koronārās artērijas. Gadījumā, ja aspirācija bija veiksmīga, iegūtais materiāls tika nosūtīts patohistoloģiskajai analīzei. Pēc trombu aspirācijas asins plūsmas atjaunošanas gadījumā uz koronārās stīgas vismaz 10 mm aiz bojājuma vietas tika ievadīts iMapTM IVUS (*iMap, 40 MHz, mechanical-type transducer, 3.2 F Atlantis, Boston Scientific Corporation, Natick, MA, USA*) intravaskulārās ultraskaņas katetrs. Intravaskulārās ultraskaņas izmeklējums tika veikts izmantojot motorizētu atvilšanas funkciju, kas nodrošina katetra vilkšanas ātrumu 0,5 mm/sek. Un tika veikts līdz artērijas proksimālajai daļai vismaz 20 mm aiz bojājuma vietas, ja to atļāva artērijas anatomija. Vēlāk iegūtie dati tika apstrādāti ar Boston Scientific Corp. iLab un iMap Tissue Characterization programmatūru. Pēc IVUS izmeklējuma veikšanas koronārās artērijas bojātajā segmentā tika implantēts koronārais stents. Atkarībā no invazīvā kardiologa ieskatiem un pieejamības, tika izmatoti parasta metāla (BMS) vai ar zālēm pārklāti (DES) stenti. Pēc stenta implantācijas IVUS tika atkārtots šai pašai artērijai, attiecīgi ietverot segmentus vismaz 10 mm pirms un vismaz 20 mm pēc koronārā stenta implantācijas vietas.

Pētījuma gaitā netika mainīta vai koriģēta pacientu farmakoloģiskā vai nefarmakoloģiskā ārstēšanas taktika un visi pacienti saņēma standarta akūta koronāra sindroma medikamentozo terapiju pēc Eiropas Kardiologu Biedrības vadlīnijām. Nepieciešamības gadījumā tika izmantotas mehāniskās palīgierīces, kā intraaortālā balona kontrapulsācija (IABP), pagaidu elektrokardiostimulators (EKS) u.c. Prehospitālajā vai hospitālajā etapā visi pacienti saņēma 325 mg līdz 500 mg aspirīna un 600 mg piesātinošo klopidogrela devu. Visiem pacientiem tika rekomendēts turpināt duālo antitrombotisko terapiju vismaz 12 mēnešus. Pirms koronārās intervences antikoagulācijai tika izmantots nefrakcionētais heparīns (boluss 80 DV/kg), mazmolekulārais heparīns enoksaparīns (boluss 0,1 mg/kg) vai bivalirudīns (boluss 0,75 mg/kg,

ar sekojošu infūziju 1,75 mg/kg/h). Papildus nefrakcionētajam vai mazmolekulārajam heparīnam pacienti saņēma arī GP IIb/IIIa receptoru antagonistus (Abciksimumu, Tirofibanu vai Eptifibatīdu) ar boluss injekciju un sekojošu 12 līdz 24 stundu intravenozu infūzu, ja nebija kontraindikāciju.

Pacientu klīnisko datu apkopošana

Papildus veicamajiem izmeklējumiem un analīzēm tika apkopti pacientu demogrāfiskie, klīniskie, anamnēzes un biometriskie dati (dzimums, vecums, svars, augums, ģimenes anamnēze, iepriekšējās saslimšanas, lietotie medikamenti u.c.). Datu ievākšana un apkopošana tika veikta gan hospitālajā periodā, gan pacientu apsekojuma laikā. Pacientu datu apkopšanai tika izmantotas īpašas anketas, kas vēlāk apstrādes nolūkos tika ievadītas pētījuma datubāzē, kopā ar pacientu angiogrāfisko izmeklējumu, intravaskulārās ultraskaņas un bioķīmisko analīžu datiem.

Pacientu apsekojums

Pacientiem tika veikts apsekojums pēc 10 mēnešiem ar kontroles koronarogrāfiju un atkārtotu intravaskulārās ultraskaņas un iMap audu raksturojuma izmeklējumu infarkta zonas koronārajai artērijai. Atkārtoti tika noteikti iekaisuma marķieri sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektīns, MMP-9, MPO, PAI-1 no arteriālās pieejas vietas (radiālās vai femorālās artērijas), mērķa koronārās artērijas (caur vadītājzondi) un kubitālās vēnas. Kopumā angiogrāfijas un intravaskulārās ultraskaņas iMap audu raksturojuma apsekojums tika veikts 57 pacientiem. 1 pacientam tika veikts tikai angiogrāfiskais apsekojums, 9 pacienti atteicās no angiogrāfiskā apsekojuma dažādu iemeslu dēļ, bet 8 pacientiem pētījuma un apsekojuma laikā bija konstatēts letāls iznākums.

Angiogrāfiskā analīze

Datu angiogrāfiskā analīze tika veikta izmantojot *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) plūsmas kritērijus un miokarda kontrastēšanās pakāpes (The TIMI Study Group, 1985). Angiogrāfisko datu analīze un izvērtēšana tika veikta pirms un pēc koronārās artērijas revaskularizācijas un visos gadījumos to veica divi neatkarīgi invazīvie kardiologi. Šajā pētījumā lēna koronārā plūsma (*angl.*-no-reflow) tika definēta kā TIMI 0, I vai II pakāpes plūsma.

Histoloģiskā analīze

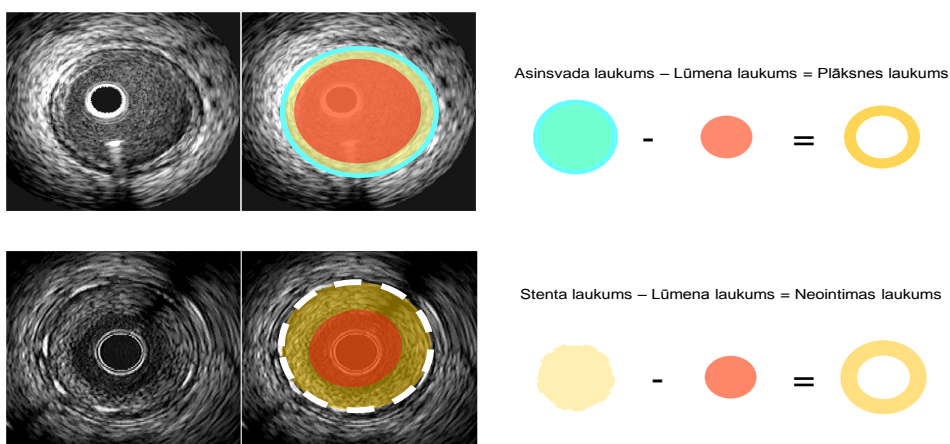
Materiāls, kas tika iegūts pēc veiksmīgas trombotisko masu aspirācijas no koronārās artērijas (kopā 44 pacientiem) tika ievietots stobriņā ar formalīnu un uzglabāts saldētavā līdz nogādāšanai histoloģiskajā laboratorijā. Preparāta krāsošanai tika izmantots hematoksilīns un eozīns. Iegūtā materiāla patohistoloģisko analīzi veica pieredzējis patologanatoms Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīcas Patoloģijas institūtā, pēc kura slēdziena aspirāta materiāls tika klasificēts 3 grupās – trombotiskas masas, ateroma vai jaukts materiāls ar trombotisku un ateromatozu masu klātbūtni.

7.2. Intravaskulārās ultraskaņas un iMap datu analīze

IVUS analīze

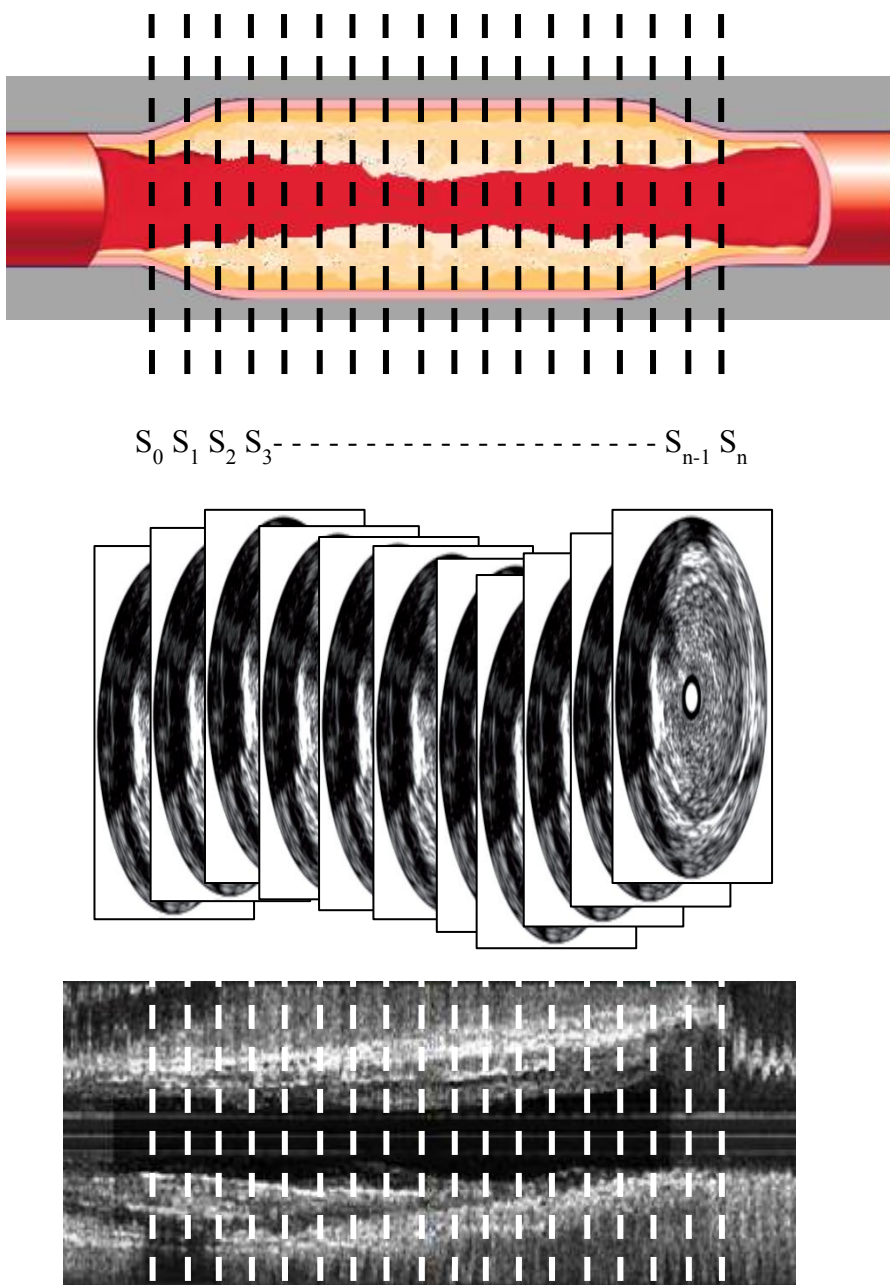
Iegūtie IVUS dati tika apstrādāti ar QIvus 2.0 programmatūras versiju (*Medis medical imaging systems, Leiden, The Netherlands*). Sistēma automātiski atpazīst lūmena-intimas robežas, medijas-adventīcija robežu (EEM) un koronārās stīgas artefaktu. Pirms IVUS datu analīzes veikšanas operators apstiprina automatizēto mērījumu precizitāti un vajadzības gadījumā veic korekcijas. Sistēma veic automatizētu datu analīzi un aprēķina rezultātus, izmantojot standartizētus IVUS datu apstrādes algoritmus. Iegūtie rezultāti tiek atspoguļoti kā artērijas šķērsriezuma parametri un to atvasinātās vērtības (7.2. att.).

7.2. attēls. Artērijas šķērsriezuma laukuma 2 dimensionālie parametri



Vienā sekundē tiek ģenerēti 30 ultraskaņas attēli un izmantojot IVUS katetra motorizēto atvilkšanas ierīci, kas nodrošina vienmērīgu atvilkšanas ātrumu 0,5 mm/s, tiek iegūti mērķa artērijas segmenta longitudinālie un volumetriskie parametri (7.3.att.).

7.3. attēls. Artērijas šķērsriezuma laukuma longitudinālie un volumetriskie parametri



$$\text{Tilpums} = \sum_{i=0}^n S_i = S_0 + S_1 + \dots + S_{n-1} + S_n$$

$$\text{Tilpuma indekss} = \text{tilpums} / \text{garums} \text{ (mm}^3\text{/mm)}$$

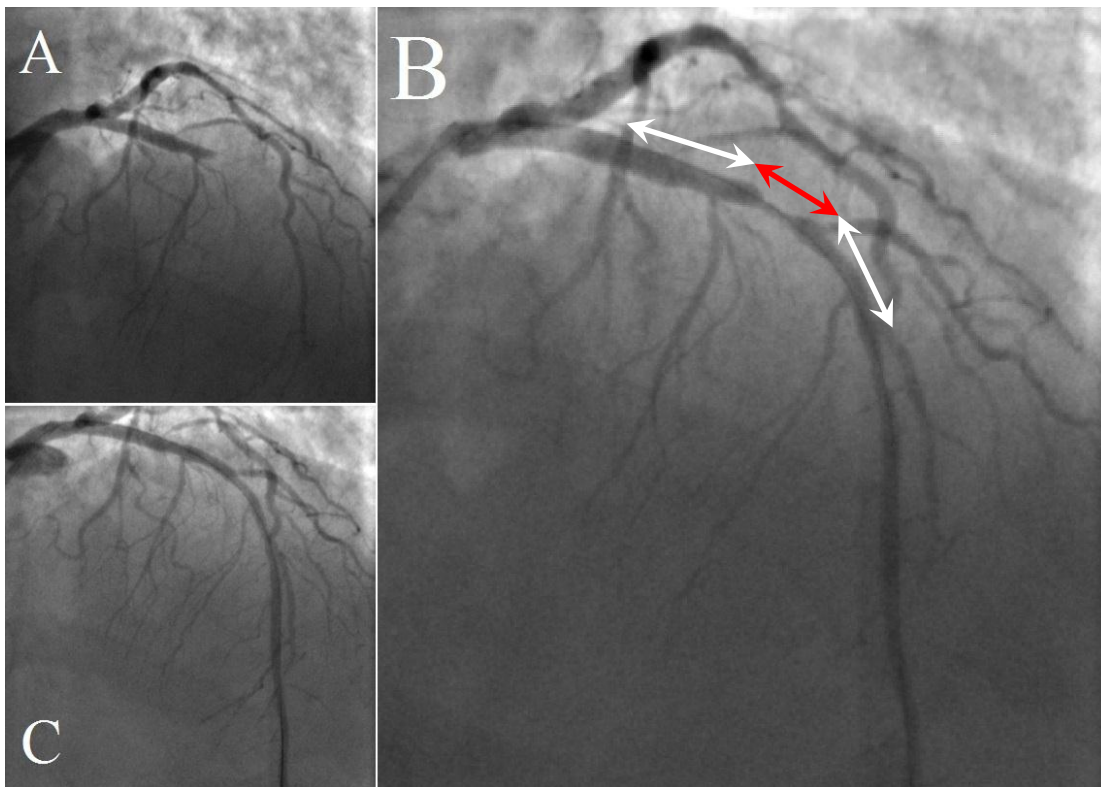
Tilpuma aprēķini:

EEM, lūmens, stents,
neointīma

iMap IVUS audu raksturojuma analīze

Boston Scientific iLab un iMap audu raksturojuma programmatūru sistēma analizētos audus kodē ar krāsu palīdzību: fibrozie audi – gaiši zaļš, lipīdi – dzeltens, nekrotiskie audi – rozā/sarkans un kalciji – zils. Analizējamās artērijas IVUS iMap analīzes veikšanai tika nosacīti sadalītas 3 segmentos – kritiskās stenozes vai slēguma (mērķa) segmentā, distālajā segmentā (10 mm) un proksimālajā segmentā (20 mm) (7.4. att.).

7.4. attēls. Ar infarktu saistītās koronārās artērijas segmentālais sadalījums iMap analīzes veikšanai



Piezīmes. A – okludēta ar miokarda infarktu saistītā artērija; B – artērija pēc trombu aspirācijas ar skaidri redzamu mērķa segmentu (sarkanā bultiņa), proksimālo un distālo segmentu (baltās bultiņas). C – artērija pēc stenta implantācijas.

Lai iegūtu iMap neointīmas audu raksturojumu, tika analizēti tikai neointīmas audi. Par analizējamā segmenta ārējo robežu tika atzīmēta stenta iekšējā robeža, neietverot stenta šūnas. Savukārt par iekšējo robežu tika izvēlēta lumena robeža. Audi, kas atradās aiz kalcinētas plātnes un koronārās stīgas artefakta zonā tika izslēgti no turpmākās audu analīzes, izmantojot programmatūras automātisko izslēgšanas funkciju.

iMap IVUS kontroles grupa

Infarkta bojājuma iMap audu analīzes datus salīdzinājām ar kontroles grupas rezultātiem, ko veidoja 19 stabilas KSS pacientu stenozējošo aterosklerotisko pangu audu raksturojums. Kontroles grupas pacientiem visiem bija stabila slodzes stenokardija, iMap IVUS tika veikts pirms plānveida PCI, anamnēzē nebija miokarda infarkta un viņi neslimoja ar cukura diabētu.

7.3. Biomarkieru laboratoriskā analīze

Asins paraugi biomarkieru analīzei tika paņemti katram pētījuma pacientam gan iekļaušanas, gan apsekojuma laikā no arteriālās pieejas vietas (radiālās vai femorālās artērijas) un koronārās artērijas (caur vadītājzondi). No punkcijas vietas paraugi tika paņemti uzreiz pēc slūžu ievades, bet no koronārās artērijas uzreiz pēc vadītājzondes pozicionēšanas mērķa koronārās artērijas ostijā. Pētījuma beigu fāzē tika veikts protokola papildinājums un daļai pacientu, kas tika iekļauti pētījumā nobeiguma fāzē, papildus tika paņemti arī asins paraugi no kubitālās vēnas. Asins paraugā tika noteikti šādi biomarkieri: sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektīns, MMP-9, MPO, PAI-1. Pēc asins paraugu paņemšanas tie tika ievietoti 5 ml polipropilēna stobriņos un atstāti istabas temperatūrā vismaz 30 minūtes ļaujot izveidoties asins receklis. Serums tika atdalīts veicot parauga centrifugēšanu 20 minūtes ar relatīvo centrifūgas spēku 1800 apgreizieni minūtē. Centrifugētais serums tika nekavējoties atdalīts, ievietots kivetēs un sasaldēts -80°C līdz biomarkieru analīzei. Biomarkieru noteikšanai tika izmantoti MILLIPLEX MAP reaģentu komplekti (kat. # HCVD1-67AK-06). MILLIPLEX MAP pamatā ir Luminex xMAP tehnoloģija, kas ļauj veikt plašu analīžu spektru, t. sk. imunoloģiskās analīzes uz tā saukto mikrosfēru (ar fluorescento krāsu kodētas lodītes) virsmas. Sagatavotie paraugi tālāk tika analizēti, izmantojot Luminex-200 sistēmu.

Aterosklerozes biomarkieru analīzes tika veiktas Paula Stradiņa Klīniskās Universitātes slimnīcas Apvienotās laboratorijas Zinātniski-pētnieciskā nodaļā.

7.4. Statistiskā datu analīze

Kategoriskie mainīgie lielumi darbā tiek atspoguļoti kā skaits un procenti, nepārtrauktie mainīgie lielumi kā vidējā vērtība \pm standartnovirze (SD). Kategorisko mainīgo lielumu statistiskajai analīzei tika izmantots *Chi-square* tests. Nepārtraukto mainīgo lielumu salīdzināšanai ANOVA (Analysis of variance) tests. P vērtība mazāka par 0,05 tika uzskatīta par

statistiski nozīmīgu. Iegūto datu apkopošanā un statistiskajā apstrādē tika izmantota SPSS v17.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL) datorprogramma.

Tādu nepārtraukta mainīgā kā „nekrotisko audu procentuālais daudzums” analīzes vajadzībām bija nepieciešams noteikt robežvērtību ar kuras palīdzību kategorizēt šo lielumu. Vairākos IVUS VH pētījumos tiek formulēti nestabilas jeb augsta ruptūras riska aterosklerotiskās pangas IVUS virtuālās histoloģijas kritēriji un izdalīts īpašs aterosklerotiskā bojājuma tips kā IVUS VH noteikta plānas kapsulas fibroateroma (Diethrich et al., 2007; Rodriguez-Granillo et al., 2005; Sawada et al., 2008). Nozīmīgs šādas pangas raksturlielums ir nekrotisko audu daudzums pangā $\geq 10\%$. Taču literatūrā nav pieejami dati par iMap audu raksturojuma noteikto pangas nekrotisko audu procentuālā daudzuma robežvērtību, kas nozīmīgi norādītu uz pangas nestabilitāti. Par cik iMap IVUS un IVUS VH virtuālās audu analīzes metodēm ir būtiskas atšķirības, identiskas šīs robežvērtības izmantošana nav pamatota. Analizējot nekrotisko audu daudzuma procentuālo sadalījumu pētījuma populācijā un analizējot šo vērtību histogrammu, lieluma kategorizācijai tika izvēlēta robežvērtība 20%.

Visas biomarķieru laboratorisko analīžu vērtības atradās 95% konfidences intervālā.

8. Rezultāti

8.1. Pētījuma grupas demogrāfiskais, klīniskais un procedūras raksturojums

Visas pētījuma personu kopas (n=75) demogrāfiskais, riska faktoru, laboratorisko raksturlielumu, prehospitālās terapijas, koronārās anamnēzes, angiogrāfiskās atrades un primārās perkutānās koronārās intervences raksturojums apkopots 8.1.tabulā. Pētītajā populācijā 2/3 pacientu bija vīrieši un 2/3 pacientu bija zināma arteriāla hipertensija. Gandrīz puse analizētās kopas pacientu bija aktīvi smēķētāji un 12,0% pacientu bija zināms cukura diabēts. Analizētajai pacientu kopai bija paaugstināts ķermeņa masas indekss, un 20% pacientu bija izteikta aptaukošanās. Salīdzinoši mazai daļai pacientu anamnēzē bija kardiovaskulārs notikums: miokarda infarkts (9,3%) vai išēmisks insults (8,0%).

Vidējais laiks kopš simptomu sākuma līdz PPCI bija 278,3 minūtes, kas atspoguļojas arī laboratoriskajos rādītājos, kas parādīja paagustinātus miokarda nekrozes marķierus jau iestājoties slimnīcā.

Vairums perkutānās koronārās intervences procedūru tika veiktas izmantojot femorālo pieeju. Nevienam no pacientiem mērķa bojājums nebija lokalizēts kreisās koronārās artērijas

stumbrā. Analizētajai pacientu kopai mērķa bojājumu sadalījums bija līdzīgs starp labo koronāro artēriju un kreiso priekšējo lejupejošo artēriju, un tikai nelielai pacientu daļai mērķa bojājums bija lokalizēts kreisajā koronārajā apliecošajā artērijā. Lielākajai daļai pacientu angiogrāfiski tika konstatēta nozīmīga divu artēriju slimība (42,7%), nedaudz mazākam skaitam pacientu mērķa bojājuma artērija bija vienīgā nozīmīgi slimā koronārā artērija (36,0%), bet pārējiem pacientiem bija nozīmīga trīs artēriju KSS (21,3%). Maza daļa pacientu saņēma prehospitali KSS terapiju.

8.1.tabula. Analizētās populācijas demogrāfiskie, klīniskie un procedūras rādītāji (n=75)

Analizētais parametrs	Vērtība
Demogrāfiskie un klīniskie rādītāji	
Vecums, vidējais \pm SD, gadi	62,2 \pm 13,3
Dzimums	
Vīrieši, n (%)	48 (64,0)
Sievietes, n (%)	27 (36,0)
Arteriāla hipertensija, n (%)	45 (60,0)
Cukura diabēts, n (%)	9 (12,0)
Ķermeņa masas indekss, vidējais \pm SD, kg/m ²	29,3 \pm 6,3
Ķermeņa masas indekss \geq 35kg/m ²	15 (20,0)
Pozitīva ģimenes anamnēze, n (%)	13 (17,3)
Miokarda infarkts anamnēzē, n (%)	7 (9,3)
Insults anamnēzē, n (%)	
Išēmisks, n (%)	6 (8,0)
Hemorāģisks, n (%)	0
Ātriju fibrillācija	
Nav zināma, n (%)	70 (93,3)
Paroksizmāla, n (%)	4 (5,3)
Pastāvīga, n (%)	1 (1,3)
Smēķēšana	

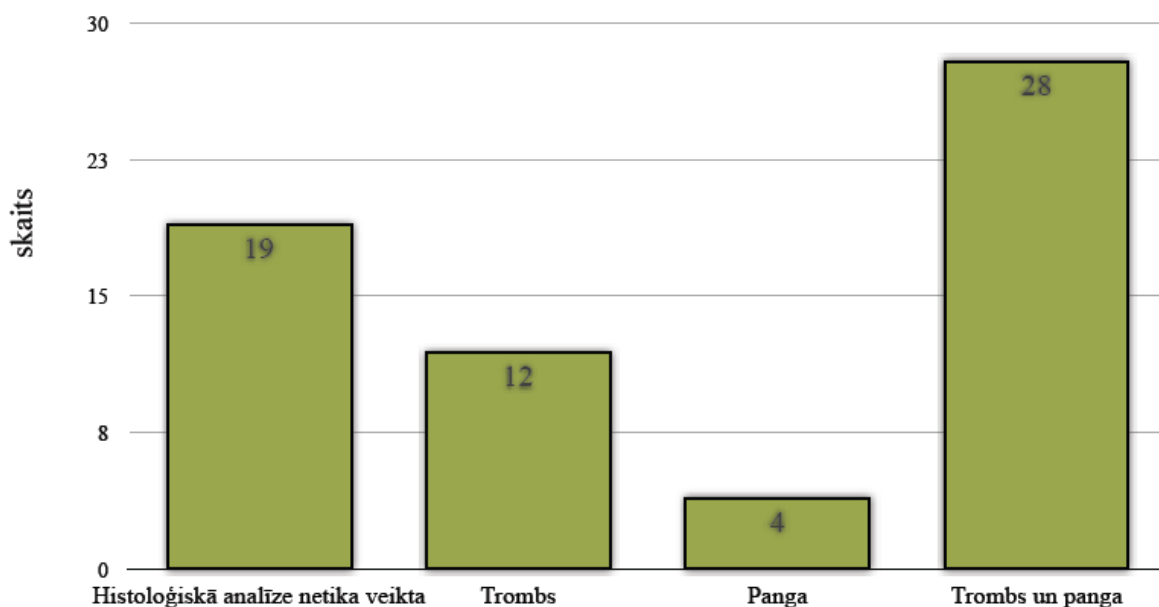
Analizētais parametrs	Vērtība
Nesmēķētāji, n (%)	29 (38,7)
Smēķēšana anamnēzē, n (%)	9 (12,0)
Aktīvi smēķētāji, n (%)	36 (48,0)
Izsviedes frakcija, vidējais ± SD, %	49,3 ± 7,9
Laboratoriskie rādītāji	
Kopējais holesterīns, vidējais ± SD, mmol/l	5,7 ± 1,3
Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns, vidējais ± SD, mmol/l	3,9 ± 1,1
Augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, vidējais ± SD, mmol/l	1,0 ± 0,3
Triglicerīdi, vidējais ± SD, mmol/l	1,9 ± 1,2
Kreatinīns iestājoties, vidējais ± SD, mkg/ml	86,2 ± 19,1
Glikoze iestājoties, vidējais ± SD, mmol/ml	9,2 ± 4,2
Troponīns I iestājoties, vidējais ± SD, ng/ml	7,8 ± 23,1
CK-MB masa iestājoties, vidējais ± SD, ng/ml	26,7 ± 80,0
Troponīns I maksimāli, vidējais ± SD, ng/ml	79,3 ± 31,9
CK-MB masa maksimāli, vidējais ± SD, ng/ml	223,6 ± 164,1
C – reaktīvais proteīns, vidējais ± SD, ng/ml	73,9 ± 9,9
Infarkta artērija	
LM, n (%)	0
LAD, n (%)	30 (40,0)
LCx, n (%)	10 (13,3)
RCA, n (%)	35 (46,7)
Cik artēriju slimība	
1 artērijas slimība, n (%)	27 (36,0)
2 artēriju slimība, n (%)	32 (42,7)
3 artēriju slimība, n (%)	16 (21,3)

Analizētais parametrs	Vērtība
Procedūras dati	
Arteriālās pieejas vieta	
Radiālā artērija, n (%)	7 (9,3)
Femorālā artērija, n (%)	68 (90,7)
Predilatācija, n (%)	10 (13,3)
Trombu atsūkšana, n (%)	63 (84,0)
Iegūts redzams materiāls, n (%)	44 (58,7)
Stenta implantācija infarkta artērijā, n (%)	
DES, n (%)	14 (18,7)
BMS, n (%)	58 (77,3)
DES un BMS, n (%)	3 (4,0)
Implantēto stentu skaits infarkta artērijā, vidējais ± SD	1,2 ± 0,5
Stenta diametrs infarkta bojājumā, vidējais ± SD, mm	3,5 ± 0,4
Stenta garums infarkta bojājumā, vidējais ± SD, mm	20,0 ± 7,7
Ārstēts cits koronārais asinsvads šajā stacionēšanas reizē, n (%)	10 (13,3)
TIMI plūsma sākot procedūru infarkta artērijā	
TIMI - 0, n (%)	52 (69,3)
TIMI - I, n (%)	6 (8,0)
TIMI - II, n (%)	8 (10,7)
TIMI - III, n (%)	9 (12,0)
TIMI plūsma pēc trombu aspirācijas infarkta artērijā	
TIMI - 0, n (%)	0
TIMI - I, n (%)	17 (22,7)
TIMI - II, n (%)	19 (25,3)
TIMI - III, n (%)	27 (36,0)

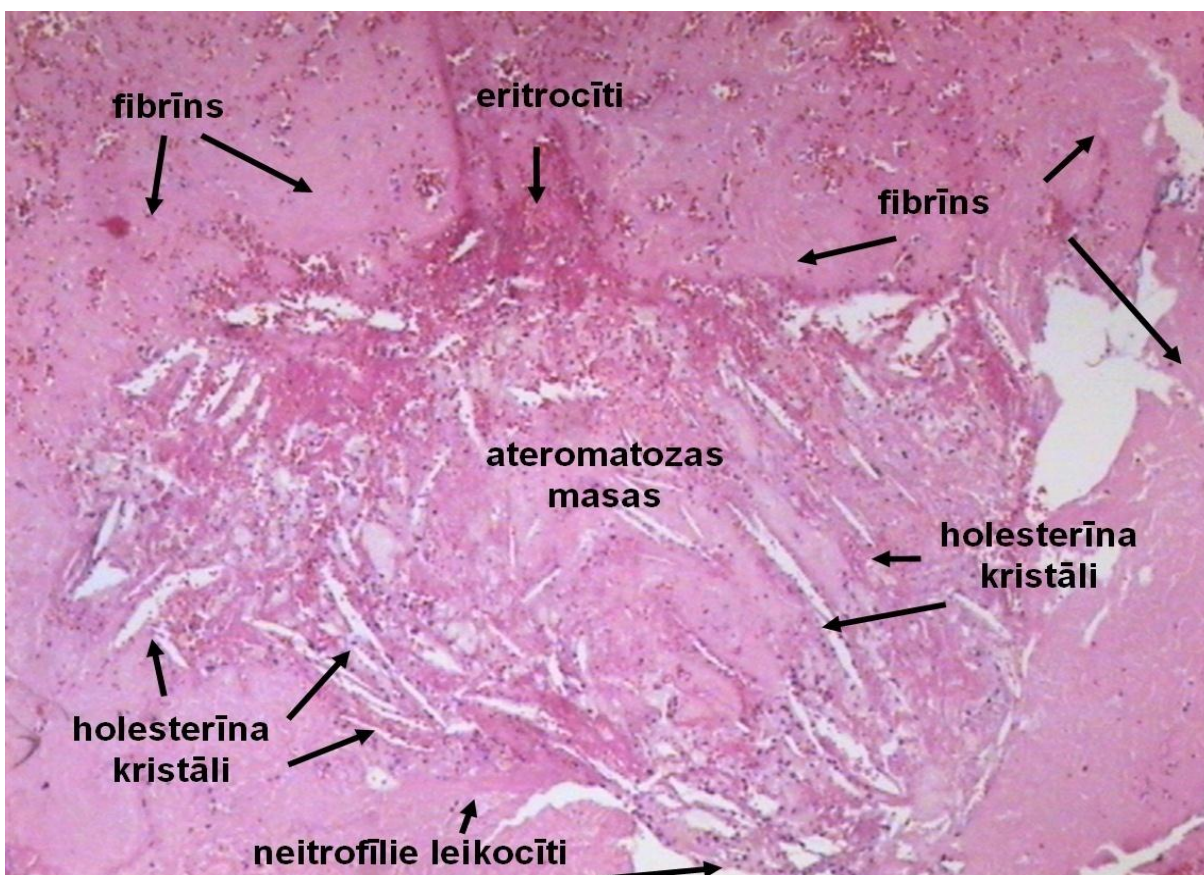
Analizētais parametrs	Vērtība
TIMI plūsma pēc stenta implantācijas infarkta artērijā	
TIMI - 0, n (%)	0
TIMI - I, n (%)	3 (4,0)
TIMI - II, n (%)	14 (18,7)
TIMI - III, n (%)	58 (77,3)
Prehospitālā terapija	
Aspirīns, n (%)	11 (14,7)
Klopidogrels, n (%)	2 (2,7)
Statīni, n (%)	6 (8,0)
AKEI, n (%)	10 (13,3)
ARB, n (%)	0
Kalcija kanālu antagonisti, n (%)	3 (4,0)
Beta blokatori, n (%)	7 (9,3)
Insulīns, n (%)	3 (4,0)
Hospitalizācijas ilgums, vidējais ± SD, dienas	5,9 ± 2,3
Laiks kopš simptomu sākuma līdz PPCI, vidējais ± SD, min	278,3 ± 189,4
Kardiogēns šoks, n (%)	7 (9,3)
Intraaortālā kontrapulsācija, n (%)	18 (24,0)
Intra hospitālā mirstība, n (%)	4 (5,3)

Trombu aspirācija tika veikta 63 (84,0%) pacientiem, bet redzams materiāls trombu aspirācijas rezultātā tika iegūts 44 (58,7%) gadījumos. Trombu aspirācijas rezultātā iegūtais redzamais materiāls tika nosūtīts histoloģiskai analīzei, kuras rezultāti apkopoti 8.1.1.attēlā. Lielākoties aspirāts saturēja gan tromba, gan pangas daļas. Infarkta koronārās artērijas histoloģiskās analīzes piemērs ir parādīts 8.1.2. attēlā.

8.1.1. attēls. Trombu aspirācijas materiāla histoloģiskā analīze



8.1.2.attēls. Infarkta koronārās artērijas aspirāta histoloģiskā analīze (krāsots ar hematoksilīnu un eozīnu)



Sākot PPCI mērķa asinsvads lielākoties bija trombotiski okludēts ar TIMI 0 plūsmu (69,3%), taču pēc trombu aspirācijas vismaz TIMI I pakāpes plūsma mērķa koronārajā asinsvadā tika atjaunota visiem pacientiem. Pēc stenta implantācijas 77,3% pacientu mērķa asinsvadā tika atjaunota normāla TIMI III plūsma. PPCI laikā mērķa asinsvadā tika implantēti vidēji 1,2 stenti, kas lielākoties bija BMS (77,3%).

Analizētajā pacientu kopā bija izteikti slimi pacienti, no kuriem 7 (9,3%) bija ar kardiogēnu šoku. Intraaortālā balonkontrapulsācija miokarda infarkta ārstēšanā tika pielietota 24,0% pacientu. Vidējais hospitalizācijas ilgums bija 5,9 dienas. Četriem (5,3%) no tiem iestājās kardiāla nāve šajā stacionēšanas reizē.

8.2. Mērķa asinsvada intravaskulārās ultraskaņas un virtuālais audu raksturojums infarkta laikā

Mērķa bojājuma, proksimālā un distālā segmenta IVUS un iMap IVUS miokarda infarkta laikā

Mērķa bojājuma IVUS un iMap IVUS analīzes rezultāti ir apkopoti 8.2.1.tabulā. Vidējais analizētā mērķa bojājuma garums bija 18,1mm, MLD - 1,7mm un MLA - 2,4mm². Vidējais maksimālais stenozes laukums bija 83,6%, bet vidējais maksimālās stenozes diametrs bija 60,3%. Mērķa bojājums saturēja daudz nekrotisko audu - 31,7%.

8.2.1.tabula. Analizētās populācijas IVUS rādītāji infarkta artērijas mērķa segmentam (n=63)

Analizētais parametrs	Vērtība
Mērķa bojājuma raksturojums ar IVUS	
Analizētā segmenta garums, vidējais ± SD, mm	18,1 ± 8,4
Minimālais lumena diametrs, vidējais ± SD, mm	1,7 ± 0,3
Vidējais lumena diametrs, vidējais ± SD, mm	2,3 ± 0,4
Maksimālais lumena diametrs, vidējais ± SD, mm	3,0 ± 0,6
Minimālais lumena laukums, vidējais ± SD, mm ²	2,4 ± 0,9
Vidējais lumena laukums, vidējais ± SD, mm ²	4,4 ± 1,8

Analizētais parametrs	Vērtība
Maksimālais lumena laukums, vidējais \pm SD, mm ²	7,4 \pm 3,3
Minimālais asinsvada diametrs, vidējais \pm SD, mm	3,9 \pm 0,7
Vidējais asinsvada diametrs, vidējais \pm SD, mm	4,3 \pm 0,6
Maksimālais asinsvada diametrs, vidējais \pm SD, mm	4,8 \pm 0,7
Minimālais asinsvada laukums, vidējais \pm SD, mm ²	12,3 \pm 4,0
Vidējais asinsvada laukums, vidējais \pm SD, mm ²	15,1 \pm 4,4
Maksimālais asinsvada laukums, vidējais \pm SD, mm ²	18,6 \pm 5,6
Minimālais plāksnes laukums, vidējais \pm SD, mm ²	7,1 \pm 3,0
Vidējais plāksnes laukums, vidējais \pm SD, mm ²	10,7 \pm 3,5
Maksimālais plāksnes laukums, vidējais \pm SD, mm ²	14,5 \pm 4,8
Lumena tilpums, vidējais \pm SD, mm ³	78,3 \pm 53,0
Plāksnes tilpums, vidējais \pm SD, mm ³	187,3 \pm 100,8
Asinsvada tilpums, vidējais \pm SD, mm ³	266,3 \pm 146,8
Maksimālā diametra stenoze, vidējais \pm SD, %	60,3 \pm 7,6
Maksimālā laukuma stenoze, vidējais \pm SD, %	83,6 \pm 6,7
Audu raksturojums ar iMap intravaskulāro ultraskaņu	
Nekrotiskie audi, vidējais \pm SD, mm ³	60,5 \pm 44,0
Nekrotiskie audi, vidējais \pm SD, %	31,7 \pm 10,3
Fibrozie audi, vidējais \pm SD, mm ³	99,9 \pm 51,8
Fibrozie audi, vidējais \pm SD, %	56,7 \pm 11,7
Lipīdi, vidējais \pm SD, mm ³	17,0 \pm 10,4
Lipīdi, vidējais \pm SD, %	9,1 \pm 2,1
Kalcijs, vidējais \pm SD, mm ³	4,2 \pm 3,1
Kalcijs, vidējais \pm SD, %	2,6 \pm 1,8

Mērķa asinsvada proksimālā un distālā segmenta IVUS un iMap IVUS raksturojums un to salīdzinājums ir parādīts 8.2.2.tabulā, kur redzams, ka pēc visiem analizētajiem parametriem

distālais segments bija mazāks nekā proksimālais, taču procentuālā laukuma stenoze MLA vietā neatšķīrās. iMap IVUS analīze parādīja, ka nekrotisko audu bija daudz gan proksimālajā, gan distālajā segmentā, taču salīdzinoši vairāk proksimālajā segmentā. Līdzīgi lipīdu proporcija bija lielāka proksimālajā segmentā, bet fibrozo audu un kalcija proporcija bija augstāka distālajā segmentā.

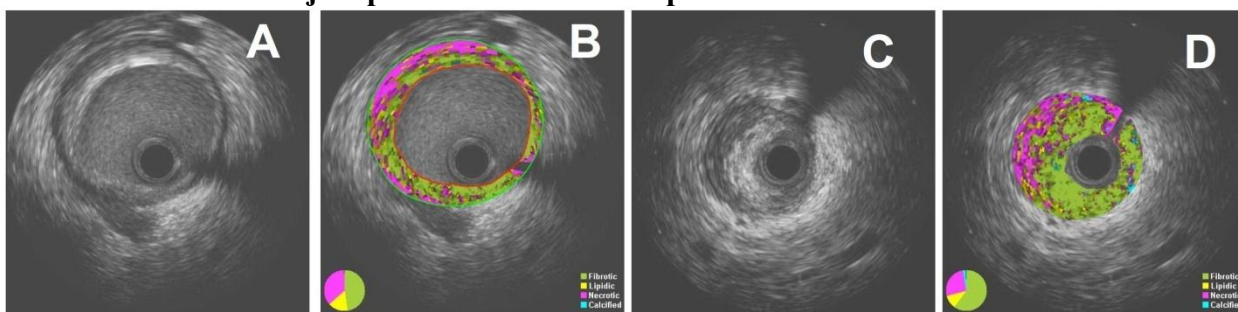
8.2.2.tabula. Analizētās populācijas IVUS rādītāji infarktu noteicošās artērijas proksimālajam un distālajam segmentam (n=63)

Analizētais parametrs	Proksimālais segments	Distālais segments	p - vērtība
IVUS raksturojums			
Analizētā segmenta garums, vidējais ± SD, mm	12,2 ± 5,7	9,4 ± 2,2	0,001
Minimālais lumena laukums, vidējais ± SD, mm ²	6,6 ± 2,5	5,2 ± 2,7	0,001
Laukuma stenoze MLA, vidējais ± SD, %	61,6 ± 9,5	58,7 ± 15,6	0,259
Vidējais lumena laukums, vidējais ± SD, mm ²	9,2 ± 2,6	7,0 ± 3,0	<0,0001
Vidējais asinsvada laukums, vidējais ± SD, mm ²	18,0 ± 4,5	13,5 ± 4,7	<0,0001
Audu raksturojums ar iMap intravaskulāro ultraskaņu			
Nekrotiskie audi, vidējais ± SD, mm ³	28,7 ± 22,4	13,7 ± 13,9	<0,0001
Nekrotiskie audi, vidējais ± SD, %	28,0 ± 11,8	20,4 ± 10,3	<0,0001
Fibrozie audi, vidējais ± SD, mm ³	60,0 ± 36,7	38,7 ± 19,7	<0,0001
Fibrozie audi, vidējais ± SD, %	60,0 ± 14,1	67,8 ± 12,4	<0,0001
Lipīdi, vidējais ± SD, mm ³	9,8 ± 6,2	5,7 ± 4,7	<0,0001

Analizētais parametrs	Proksimālais segments	Distālais segments	p - vērtība
Lipīdi, vidējais ± SD, %	10,0 ± 2,8	8,8 ± 3,2	0,005
Kalcijs, vidējais ± SD, mm ³	1,8 ± 1,6	1,7 ± 2,6	0,839
Kalcijs, vidējais ± SD, %	1,9 ± 1,5	3,0 ± 2,9	0,005

Mērķa bojājuma un proksimālā segmenta iMap IVUS salīdzinājums apkopots 8.2.3.tabulā, kur redzams, ka mērķa bojājums saturēja vairāk nekrotisko audu un kalciju, bet mazāk fibrotisko audu un lipīdu. IVUS un iMap IVUS analīzes piemērs parādīts 8.2.1.attēlā.

8.2.1.attēls. Raksturojošs piemērs IVUS un iMap IVUS analīzei miokarda infarkta laikā



A, B - proksimālā segmenta šķērsriezuma attēli intravaskulārai ultraskaņai un iMap audu raksturojumam

C, D - mērķa bojājuma šķērsriezuma attēli intravaskulārai ultraskaņai un iMap audu raksturojumam

8.2.3.tabula. Mērķa bojājuma un proksimālā segmenta iMap IVUS analīzes salīdzinājums iekļaušanas periodā (n=63)

Audu raksturojums	Proksimālais segments	Mērķa bojājums	p-vērtība
Fibrozie audi, %	60,3 ± 14,1	56,4 ± 11,5	0,034
Lipīdi, %	10,0 ± 2,8	9,2 ± 2,2	0,004
Nekrotiskie audi, %	27,8 ± 11,8	31,9 ± 10,0	0,012
Kalcijs %	1,9 ± 1,5	2,7 ± 1,8	0,005

Kardiālas nāves, kardiogēna šoka un lēnas koronārās plūsmas saistība ar mērķa asinsvada iMap IVUS audu raksturojumu miokarda infarkta laikā

Proksimālā segmenta un mērķa bojājuma iMap IVUS raksturojuma saistība ar kardiogēnu šoku apkopota 8.2.4.tabulā. Proksimālā segmenta audu raksturojums nebija saistīts ar kardiogēno šoku. Pacienti ar kardiogēnu šoku mērķa bojājumā bija lielāks kalcija un mazāks fibrotisko audu īpatsvars kā arī tika novērota tendence lielākam nekrotisko audu īpatsvaram. Proksimālā segmenta un mērķa bojājuma iMap IVUS raksturojuma saistība ar kardiālu nāvi apkopota 8.2.5.tabulā. Proksimālā segmenta audu raksturojums nebija saistīts ar kardiālu nāvi, bet pacientiem ar kardiālu nāvi bija lielāks kalcija īpatsvars mērķa bojājumā. Lēna koronārā plūsma pēc stenta implantācijas nebija saistīta ar iMap IVUS audu raksturojumu mērķa bojājumā (8.2.2.attēls).

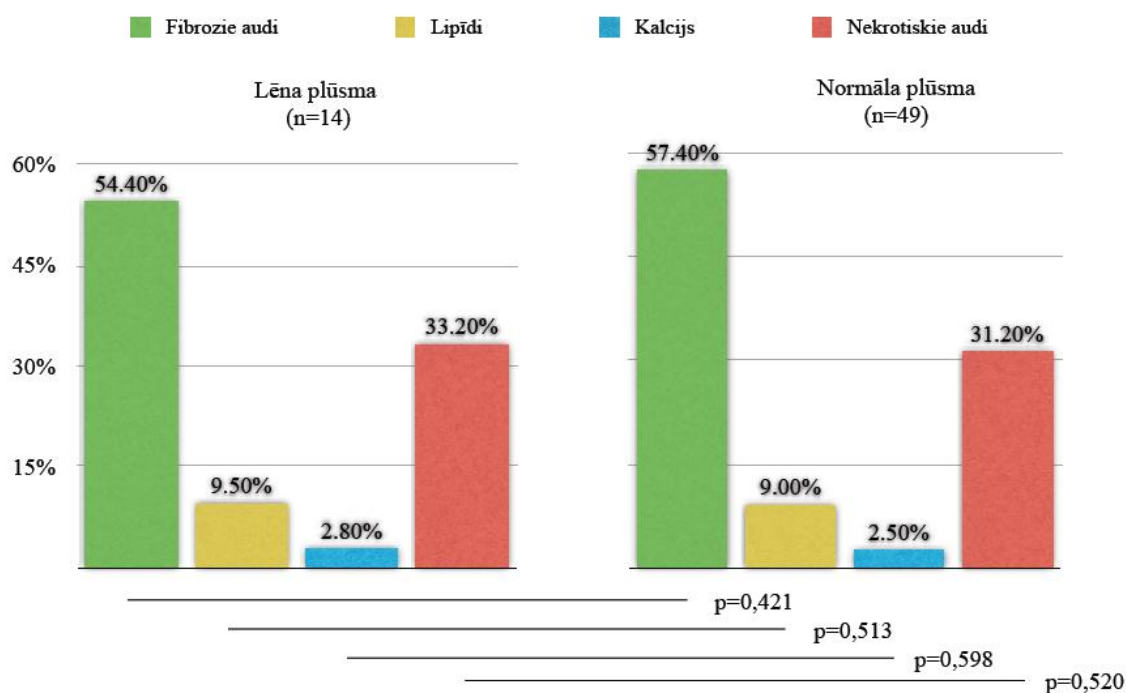
8.2.4.tabula. Kardiogēna šoka saistība ar mērķa bojājuma un proksimālā segmenta iMap intravaskulārās ultraskaņas audu raksturojumu iekļaušanas periodā

Audu raksturojums	Kardiogēna šoka pacienti (n=7)	Pārējie (n=56)	p-vērtība
Proksimālais segments			
Fibrozie audi, %	58,9 ± 16,4	60,4 ± 13,9	0,790
Lipīdi, %	10,6 ± 2,9	9,9 ± 2,8	0,534
Nekrotiskie audi, %	28,4 ± 13,6	27,6 ± 11,7	0,901
Kalcijs %	2,1 ± 1,9	1,9 ± 1,4	0,696
Mērķa bojājums			
Fibrozie audi, %	48,2 ± 11,6	57,8 ± 11,3	0,040
Lipīdi, %	9,7 ± 2,7	9,0 ± 2,1	0,433
Nekrotiskie audi, %	37,8 ± 11,3	30,9 ± 10,1	0,096
Kalcijs %	4,3 ± 2,8	2,3 ± 1,5	0,005

8.2.5.tabula. Kardiālas nāves (iekļaušanas un apsekojuma periodā) saistība ar mērķa bojājuma un proksimālā segmenta iMap intravaskulārās ultraskaņas audu raksturojumu iekļaušanas periodā

Audu raksturojums	Kardiāla nāve (n=6)	Pārējie (n=57)	p-vērtība
Proksimālais segments			
Fibrozie audi, %	59,6 ± 14,1	66,1 ± 13,1	0,290
Lipīdi, %	10,1 ± 2,8	9,3 ± 2,2	0,532
Nekrotiskie audi, %	28,4 ± 11,7	23,2 ± 12,1	0,308
Kalcijs %	2,0 ± 1,5	1,5 ± 1,6	0,419
Mērķa bojājums			
Fibrozie audi, %	57,5 ± 13,1	56,6 ± 11,6	0,861
Lipīdi, %	7,9 ± 3,0	9,3 ± 2,0	0,128
Nekrotiskie audi, %	30,2 ± 12,0	31,8 ± 10,2	0,719
Kalcijs %	5,2 ± 3,4	2,3 ± 1,3	<0,0001

8.2.2.attēls. iMap IVUS audu raksturojuma mērķa bojājumā saistība ar lēnu plūsmu koronārajā asinsvadā pēc stenta implantācijas



Infarkta bojājuma iMap IVUS datu salīdzinājums ar kontroles grupas stabilas aterosklerotiskas pangas audu raksturojumu

Tabulā 8.2.6. parādīts mērķa bojājuma STEMI pacientiem salīdzinājums ar stabilas stenokardijas kontroles grupas pacientiem. Sabilās kontroles grupas pacientiem mērķa bojājums bija vidēji par 3mm garāks, kamēr STEMI pacientiem bija nedaudz lielāks maksimālais stenozes diametrs, bet līdzīgs maksimālais stenozes laukums. Audu raksturojums ar iMap IVUS parādīja, ka nekrotiskie audi gan pēc tilpuma absolūtajos skaitļos, gan procentuālajā izteiksmē bija divas reizes vairāk pacientiem ar akūtu miokarda infarktu. Fibrozo audu proporcija mērķa bojājumā bija zemāka akūtiem pacientiem, taču lipīdu audi un kalcījs neatšķīrās akūtas un stabilas KSS pacientu mērķa bojājumiem.

8.2.6. STEMI mērķa bojājuma un stabilas pangas IVUS un audu raksturojuma salīdzinājums

Analizētais parametrs	STEMI mērķa bojājums (n=63)	Stabilas slodzes stenokardijas kontroles grupa (n=19)	p - vērtība
Mērķa bojājuma raksturojums ar intravaskulāro ultraskaņu			
Analizētā segmenta garums, vidējais ± SD, mm	18,1 ± 8,4	22,3 ± 6,1	0,042
Minimālais lumena diametrs, vidējais ± SD, mm	1,7 ± 0,3	1,7 ± 0,2	0,718
Minimālais lumena laukums, vidējais ± SD, mm ²	2,4 ± 0,9	2,4 ± 0,5	0,914
Plāksnes tilpums, vidējais ± SD, mm ³	187,3 ± 100,8	192,8 ± 70,0	0,827
Asinsvada tilpums, vidējais ± SD, mm ³	266,3 ± 146,8	316,3 ± 111,4	0,175
Maksimālais stenozes diametrs, vidējais ± SD, %	60,3 ± 7,6	56,3 ± 6,9	0,046
Maksimālais stenozes laukums, vidējais ± SD, %	83,6 ± 6,7	80,7 ± 6,3	0,092
Audu raksturojums ar iMap intravaskulāro ultraskaņu			
Nekrotiskie audi, vidējais ± SD, mm ³	60,5 ± 44,0	24,8 ± 13,4	0,001

Analizētais parametrs	STEMI mērķa bojājums (n=63)	Stabilas slodzes stenokardijas kontroles grupa (n=19)	p - vērtība
Nekrotiskie audi, vidējais ± SD, %	31,7 ± 10,3	16,0 ± 4,5	<0,0001
Fibrozie audi, vidējais ± SD, mm ³	99,9 ± 51,8	106,8 ± 39,0	0,594
Fibrozie audi, vidējais ± SD, %	56,7 ± 11,7	72,1 ± 6,7	<0,0001
Lipīdi, vidējais ± SD, mm ³	17,0 ± 10,4	13,8 ± 7,9	0,215
Lipīdi, vidējais ± SD, %	9,1 ± 2,1	8,9 ± 3,0	0,753
Kalcijs, vidējais ± SD, mm ³	4,2 ± 3,1	4,1 ± 3,5	0,821
Kalcijs, vidējais ± SD, %	2,6 ± 1,8	2,9 ± 2,2	0,427

8.3. Klīnisko un demogrāfisko datu apkopojums 10 mēnešu apsekojumā

iMap IVUS apsekojumu izdevās veikt 57 pacientiem, 1 pacientam tika veikts angiogrāfiskais apsekojums, 9 pacientiem tika veikts klīniskais apsekojums, bet 8 pacientiem pētījuma un apsekojuma laikā bija konstatēts letāls iznākums.

Analizētās populācijas klīniskie un demogrāfiskie rādītāji 10 mēnešu apsekojumā ir apkopoti 8.3.1. tabulā. Aktīvo smēķētāju skaits samazinājās līdz 24,0%. Pētījuma grupas KH, ZBLH un TG rādītāji mazinājās, bet ABLH palielinājās 10 mēnešu laikā (8.3.2.tabula), taču neskatoties uz lipidogrammas pozitīvo dinamiku, tikai 7 (12,3%) pacientiem tika sasniegts rekomendētais ZBLH mērķis <1,8 mmol/l. ABLH mērķis virs 1,2 mmol/l tika sasniegts 31,0% pacientu. Apsekojumā tika konstatēta apmierinoša nozīmēto medikamentu lietošana, piemēram, statīnus regulāri lietoja 93,7% pacientu.

Apsekojuma laikā netika konstatēts neviens ne-fatāls miokarda infarkts. Desmit mēnešu laikā pēc miokarda infarkta 16 (21,3%) pacientiem bija veikta plānveida perkutāna koronāra intervence, bet 1 pacientam bija veikta akūta PCI. Pētījuma grupas pacientiem bija relatīvi augsts TLR (15,9%) un TVR (17,5%) biežums. Apsekojumā (ieskaitot iekļaušanas stacionēšanu) tika konstatētas 6 (8,0%) kardiālas un 2 (2,7%) nekardiālas nāves. Četras kardiālas nāves tika konstatētas iekļaušanas stacionēšanas reizē. Visas no tām bija pacientiem ar kardiogēnu šoku. Apsekojuma laikā tika konstatētas 2 kardiālas nāves, 1 nāve plaša insulta dēļ un 1 urīnpūšļa audzēja dēļ. Kopumā klīniskais apsekojums tika veikts - 67 pacientiem, angiogrāfiskais - 58 pacientiem, bet iMap IVUS - 57 pacientiem. Vienam pacientam netika veikts iMap IVUS

apsekojums, jo šim pacientam bija veikta PCI mērķa bojājuma restenozei pirms apsekojuma. Deviņi pacienti atteicās no angiogrāfiskā apsekojuma dažādu iemeslu dēļ.

8.3.1.tabula. Demogrāfiskie un klīniskie rādītāji 10 mēnešu apsekojuma laikā (n=67)

Analizētais parametrs	Vērtība
Demogrāfiskie un klīniskie rādītāji	
Dzimums	
Vīrieši, n (%)	44 (65,7)
Sievietes, n (%)	23 (34,3)
Cukura diabēts, n (%)	8 (11,9)
Ķermeņa masas indekss, vidējais ± SD, kg/m ²	28,2 ± 5,4
Smēķēšana	
Nesmēķētāji, n (%)	30 (47,6)
Smēķēšana anamnēzē, n (%)	15 (20,0)
Aktīvi smēķētāji, n (%)	18 (24,0)
Kopējais holesterīns, vidējais ± SD, mmol/l	4,5 ± 1,2
Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns, vidējais ± SD, mmol/l	2,8 ± 1,1
Augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, vidējais ± SD, mmol/l	1,1 ± 0,3
Triglicerīdi, vidējais ± SD, mmol/l	1,3 ± 0,8
Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns < 1,8 mmol/l, n (%)	7 (12,3)
Zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns < 2,5 mmol/l, n (%)	22 (38,6)
Augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns > 1,0 mmol/l, n (%)	33 (56,9)
Augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns > 1,2 mmol/l, n (%)	18 (31,0)
Glikoze, vidējais ± SD, mmol/l	6,3 ± 1,4
Kreatinīns, vidējais ± SD, mkmol/l	86,8 ± 18,6
Izsviedes frakcija, vidējais ± SD, %	54,0 ± 7,6
Atkārtots miokrada infarkts, n (%)	0
Atkārtota perkutāna koronāra intervence līdz apsekojumam	
Nebija, n (%)	47 (62,7)
Plānveida, n (%)	16 (21,3)

Analizētais parametrs	Vērtība
Akūta, n (%)	1 (1,3)
TVR, n (%)	11 (17,5)
TLR, n (%)	10 (15,9)
Atkārtota perkutāna koronāra intervence citam kā mērķa asinsvadam, n (%)	10 (15,9)
Mirstība apsekojuma laikā (ieskaitot intrahospitālo mirstību), n (%)	8 (10,7)
Kardiāla mirstība, n (%)	6 (8,0)
Ne-kardiāla mirstība, n (%)	2 (2,7)
Medikamentozā terapija	
Aspirīns, n (%)	56 (88,9)
Klopidogrels, n (%)	36 (57,1)
Statīni, n (%)	59 (93,7)
AKEI, n (%)	45 (71,4)
ARB, n (%)	3 (4,8)
Kalcija kanālu antagonisti, n (%)	10 (15,9)
Beta blokatori, n (%)	51 (81,0)
Diurētiķi, n (%)	4 (6,3)
Insulīns, n (%)	2 (3,2)

8.3.2.tabula. Lipīdu izmaiņa iekļaušanas periodā un 10 mēnešu apsekojuma laikā

Analizētais parametrs	Iekļaušana	Apsekojums	p-vērtība
Kopējais holesterīns	5,7 ± 1,2	4,6 ± 1,2	<0,0001
ZBLH	4,0 ± 1,1	3,0 ± 1,1	<0,0001
ABLH	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,018
Triglicerīdi	2,0 ± 1,3	1,3 ± 0,7	<0,0001

8.4. Mērķa asinsvada IVUS un virtuālais audu raksturojums apsekojuma laikā

Mērķa bojājuma IVUS raksturojums apsekojuma laikā

Mērķa bojājuma detalizēts IVUS raksturojums parādīts 8.4.1.tabulā. Vidējais MLD bija 2,6mm, bet vidējais MLA bija 5,4mm. Neointīmas tilpuma obstrukcija vidēji bija 23,4%.

8.4.1.tabula. Intravaskulārās ultraskaņas parametri ārstētajam asinsvada segmentam 10 mēnešu apsekojuma laikā (n=57)

Analizētais parametrs	Vērtība
Mērķa bojājuma raksturojums ar intravaskulāro ultraskaņu	
Analizētā segmenta garums, vidējais ± SD, mm	23,0 ± 9,9
Minimālais lumena diametrs, vidējais ± SD, mm	2,6 ± 0,6
Vidējais lumena diametrs, vidējais ± SD, mm	3,1 ± 0,6
Maksimālais lumena diametrs, vidējais ± SD, mm	3,5 ± 0,6
Minimālais lumena laukums, vidējais ± SD, mm ²	5,4 ± 2,4
Vidējais lumena laukums, vidējais ± SD, mm ²	7,6 ± 2,7
Maksimālais lumena laukums, vidējais ± SD, mm ²	9,8 ± 3,1
Minimālais asinsvada diametrs, vidējais ± SD, mm	4,4 ± 0,5
Vidējais asinsvada diametrs, vidējais ± SD, mm	4,8 ± 0,6
Maksimālais asinsvada diametrs, vidējais ± SD, mm	5,3 ± 0,6
Minimālais asinsvada laukums, vidējais ± SD, mm ²	15,3 ± 4,1
Vidējais asinsvada laukums, vidējais ± SD, mm ²	18,7 ± 4,3
Maksimālais asinsvada laukums, vidējais ± SD, mm ²	22,0 ± 5,1
Minimālais plāksnes laukums, vidējais ± SD, mm ²	7,7 ± 2,8
Vidējais plāksnes laukums, vidējais ± SD, mm ²	11,1 ± 2,6
Maksimālais plāksnes laukums, vidējais ± SD, mm ²	15,0 ± 3,5
Minimālais stenta diametrs, vidējais ± SD, mm	3,2 ± 0,4
Vidējais stenta diametrs, vidējais ± SD, mm	3,5 ± 0,5
Maksimālais stenta diametrs, vidējais ± SD, mm	3,9 ± 0,5

Analizētais parametrs	Vērtība
Minimālais stenta laukums, vidējais ± SD, mm ²	8,2 ± 2,2
Vidējais stenta laukums, vidējais ± SD, mm ²	9,9 ± 2,8
Maksimālais stenta laukums, vidējais ± SD, mm ²	11,9 ± 3,2
Lumena tilpums, vidējais ± SD, mm ³	171,5 ± 98,2
Plāksnes tilpums, vidējais ± SD, mm ³	248,1 ± 129,4
Stenta tilpums, vidējais ± SD, mm ³	228,8 ± 120,1
Neointīmas tilpums, vidējais ± SD, mm ³	50,8 ± 36,6
Asinsvada tilpums, vidējais ± SD, mm ³	413,4 ± 205,9
Maksimālā diametra stenoze, vidējais ± SD, %	48,2 ± 8,4
Maksimālā laukuma stenoze, vidējais ± SD, %	72,5 ± 8,5
Neointīmas tipuma obstrukcija, vidējais ± SD, %	23,4 ± 14,0

Proksimālā segmenta intravaskulārās ultraskaņas salīdzinājums iekļaušanas un apsekojuma periodā

Proksimālā segmenta atreosklerotiskās plātnes audu salīdzinājums miokarda infarkta un apsekojuma laikā ir apkopots 8.4.2.tabulā. Plātnes tilpums nedaudz pieauga apsekojuma laikā, pārējie salīdzinātie asinsvada izmēri nemainījās. Lipīdu procentuālais sastāvs samazinājās apsekojuma laikā, bet nekrotisko, fibrotisko audu un kalcija sastāvs nemainījās.

8.4.2.tabula. Proksimālā segmenta IVUS un iMap IVUS salīdzinājums iekļaušanas un apsekojuma periodā (n=57)

Audu raksturojums	Proksimālais segments miokarda infarkta laikā	Proksimālais segments apsekojuma laikā	p-vērtība
Intravaskulārās ultraskaņas analīze			
Asinsvada tilpums, mm ³	202,3 ± 108,0	216,0 ± 109,1	0,131
Lumena tilpums, mm ³	102,0 ± 58,7	103,7 ± 55,0	0,700
Plāksnes tilpums, mm ³	100,3 ± 54,0	112,3 ± 60,4	0,045
Stenozes izteiktība MLD, %	39,4 ± 8,2	42,0 ± 7,1	0,059
Bojājuma garums, mm	12,2 ± 5,9	12,5 ± 6,1	0,454

Audu raksturojums	Proksimālais segments miokarda infarkta laikā	Proksimālais segments apsekojuma laikā	p-vērtība
iMap intravaskulārās ultraskaņas analīze			
Fibrozie audi, %	61,2 ± 14,3	63,6 ± 14,9	0,050
Lipīdi, %	9,8 ± 2,9	8,8 ± 3,0	0,009
Nekrotiskie audi, %	27,1 ± 11,9	25,5 ± 12,8	0,147
Kalcijs %	2,0 ± 1,5	2,1 ± 1,7	0,373

Proksimālā segmenta iMap IVUS audu raksturojums un ZBLH izmaiņa

Proksimālā segmenta audu raksturojums 10 mēnešu apsekojumā nebija saistīts ar ZBLH izmaiņu, rezultāti apkopoti 8.4.3.tabulā.

8.4.3.tabula. Proksimālā segmenta audu raksturojums 10 mēnešu apsekojumā saistībā ar ZBLH izmaiņu

Analizētais parametrs	ZBLH samazinājums	ZBLH pieaugums	p-vērtība
Fibrozie audi, %	63,7 ± 13,4	56,0 ± 22,0	0,253
Lipīdi, %	8,7 ± 3,0	9,0 ± 3,0	0,811
Nekrotiskie audi, %	25,1 ± 10,8	33,8 ± 20,8	0,132
Kalcijs %	2,5 ± 1,8	1,2 ± 0,6	0,086
Plāksnes tilpums, mm ³	109,8 ± 60,1	130,9 ± 66,7	0,442

8.5. Stenta neointīmas raksturojums

Stenta neointīmas iMap IVUS raksturojums attēlots 8.5.1 tabulā. Neointīmā tika konstatēta salīdzinoši mazāka nekrotisko audu un lipīdu proporcija kā aterosklerotiskā plāksnē proksimālajā segmentā, bet lielāks fibrotisko audu un kalcijs īpatsvars, salīdzinot ar aterosklerotisko plātni proksimālajā segmentā (8.5.2.tabula). Neointīmas audu raksturojums nebija atkarīgs no NIV% (8.5.3.tabula), implantētā stenta veida (8.5.4.tabula) un cukura diabēta (8.5.5.tabula).

8.5.1.tabula. Stenta neointīmas audu raksturojums ar iMap intravaskulāro ultraskaņu mērķa bojājumam

Neointīmas audu raksturojums	Vērtība
Nekrotiskie audi, vidējais ± SD, mm ³	6,3 ± 5,0
Nekrotiskie audi, vidējais ± SD, %	12,9 ± 4,1
Fibrozie audi, vidējais ± SD, mm ³	37,0 ± 28,8
Fibrozie audi, vidējais ± SD, %	71,4 ± 6,3
Lipīdi, vidējais ± SD, mm ³	3,1 ± 2,6
Lipīdi, vidējais ± SD, %	5,9 ± 2,2
Kalcijs, vidējais ± SD, mm ³	4,3 ± 2,9
Kalcijs, vidējais ± SD, %	9,8 ± 4,6

8.5.2.tabula. Neointīmas un proksimālā segmenta salīdzinājums 10 mēnešu apsekojumā

Analizētais parametrs	Neointīma	Proksimālais segments	p-vērtība
Fibrozie audi, %	71,5 ± 6,1	62,1 ± 14,8	<0,0001
Lipīdi, %	6,0 ± 2,1	9,1 ± 2,9	<0,0001
Nekrotiskie audi, %	12,8 ± 3,8	26,7 ± 12,7	<0,0001
Kalcijs %	9,8 ± 4,8	2,1 ± 1,5	<0,0001
Plāksnes tilpums, mm ³	48,8 ± 31,8	121,7 ± 75,1	<0,0001
Plāksnes tilpuma obstrukcija, %	23,8 ± 14,7	52,8 ± 9,4	<0,0001

8.5.3.tabula. Neointīmas audu raksturojums atkarībā no NIV%

Analizētais parametrs	NIV% ≤ 25 (n=39)	NIV% > 25 (n=18)	p-vērtība
Fibrozie audi, %	70,4 ± 6,9	73,5 ± 4,2	0,089
Lipīdi, %	5,8 ± 2,2	6,2 ± 2,2	0,502

Analizētais parametrs	NIV% ≤ 25 (n=39)	NIV% > 25 (n=18)	p-vērtība
Nekrotiskie audi, %	13,4 ± 4,2	11,8 ± 3,8	0,179
Kalcijs %	10,4 ± 5,1	8,4 ± 3,2	0,143

8.5.4.tabula. Neointīmas audu raksturojums saistībā ar implantētā stenta veidu

Analizētais parametrs	DES (n=16)	BMS (n=41)	p-vērtība
Fibrozie audi, %	69,5 ± 5,9	72,1 ± 6,4	0,158
Lipīdi, %	5,9 ± 1,9	5,9 ± 2,4	0,987
Nekrotiskie audi, %	14,3 ± 3,8	12,3 ± 4,1	0,109
Kalcijs %	10,3 ± 4,8	9,6 ± 4,6	0,624
NIV, %	17,4 ± 7,6	25,7 ± 15,2	0,041

8.5.5. tabula. Neointīmas audu raksturojums saistībā ar cukura diabētu

Analizētais parametrs	Cukura diabēts (n=6)	Pārējie	p-vērtība
Fibrozie audi, %	75,4 ± 2,5	70,9 ± 6,5	0,104
Lipīdi, %	4,6 ± 0,6	6,1 ± 2,3	0,135
Nekrotiskie audi, %	10,9 ± 1,8	13,1 ± 4,2	0,215
Kalcijs %	9,1 ± 1,4	9,9 ± 4,8	0,702
NIV, %	28,4 ± 8,7	22,8 ± 14,4	0,356

8.6. Biomarķieri

Biomarķieru salīdzinājums miokarda infarkta un apsekojuma laikā

Analizēto biomarķieru laboratoriskie rādītāji no arteriālās pieejas vietas (radiālā vai femorālā artērija), no koronārās mērķa artērijas un no kubitālās vēnas gan miokarda infarkta laikā, gan apsekojuma laikā ir apkopoti 8.6.1.tabulā. Analizēto endotēlija adhēzijas molekulu

(sICAM-1, sVCAM-1 un sE-selektīna) līmeņi nemainījās ne arteriālajās asinīs no punkcijas vietas, ne no koronārās artērijas, ne arī venozajās asinīs miokarda infarkta un 10 mēnešu apsekojuma laikā. MMP-9 līmeņi samazinājās arteriālajās asinīs no punkcijas vietas un koronārās artērijas, bet nemainījās venozajās asinīs. MPO līmeņi samazinājās arteriālajās asinīs no punkcijas vietas un venozajās asinīs, bet nemainījās koronārajās asinīs, turpretim PAI-1 līmeņi samazinājās tikai koronārajās asinīs.

8.6.1.tabula. Analizētie biomarķieri miokarda infarkta un 10 mēnešu apsekojuma laikā (arteriālajās asinīs (n=54), koronārajās asinīs (n=29), vēnā (n=4))

Biomarķieri	Miokarda infarkts	10 mēnešu apsekojums	p - vērtība
sICAM-1			
sICAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	292,5 ± 137,1	284,6 ± 147,6	0,247
sICAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	212,3 ± 133,0	208,3 ± 131,9	0,685
sICAM-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	124,5 ± 38,0	126,9 ± 27,9	0,785
sVCAM-1			
sVCAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1492,7 ± 328,9	1452,6 ± 302,0	0,206
sVCAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1297,9 ± 351,0	1317,7 ± 298,3	0,674
sVCAM-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1181,1 ± 224,8	1282,4 ± 98,2	0,348
sE-selektīns			
sE-selektīns arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	33,8 ± 13,5	33,0 ± 15,7	0,457
sE-selektīns koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	28,7 ± 14,4	28,4 ± 15,2	0,839
sE-selektīns venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	30,5 ± 8,4	26,1 ± 7,9	0,225
MMP-9			

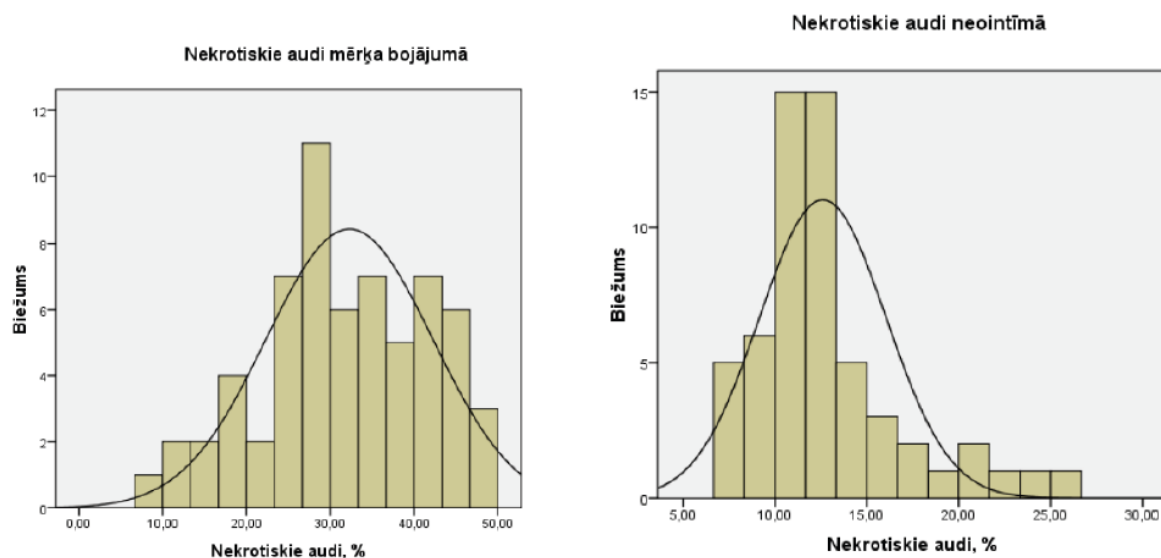
Biomarķieri	Miokarda infarkts	10 mēnešu apsekojums	p - vērtība
MMP-9 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	249,9 ± 187,8	185,7 ± 125,6	0,019
MMP-9 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	216,7 ± 168,0	126,8 ± 140,8	0,009
MMP-9 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	316,4 ± 187,0	337,9 ± 132,3	0,783
MPO			
MPO arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	690,1 ± 528,1	377,4 ± 304,3	<0,001
MPO koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	592,9 ± 389,8	688,4 ± 439,6	0,361
MPO venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	696,4 ± 193,4	324,4 ± 37,2	0,019
PAI-1			
PAI-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	138,1 ± 77,3	133,7 ± 64,7	0,740
PAI-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	115,9 ± 76,1	80,8 ± 27,4	0,020
PAI-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	162,4 ± 141,4	148,8 ± 52,2	0,848

Biomarķieru saistība ar nekrotiskajiem audiem

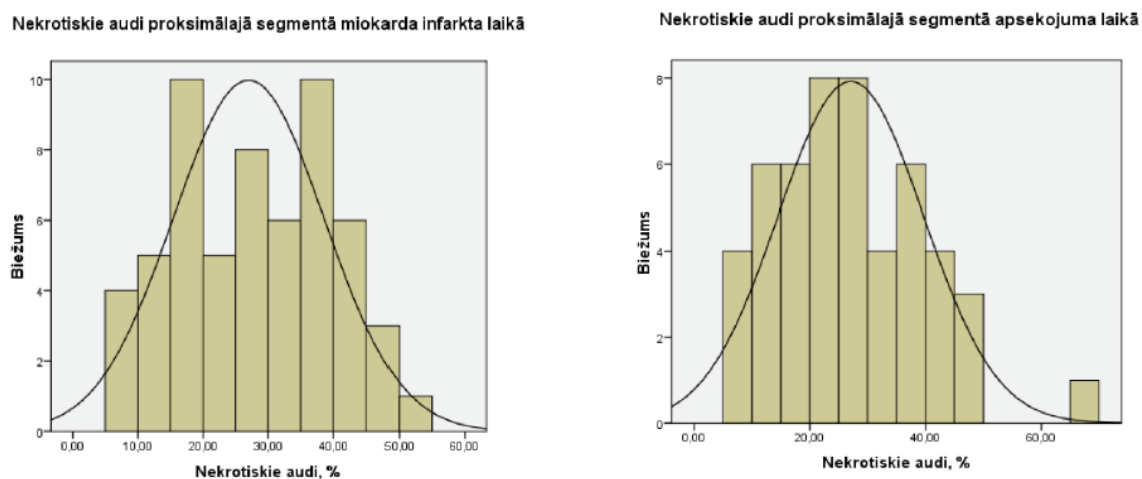
Lai izvērtētu biomarķieru saistību ar nekrotiskajiem audiem, nekrotisko audu procentuālais sastāvs ņemot vērā normālsadalījumu tika kategorizēts <20% un ≥20% - mērķa bojājumā un proksimālajā segmentā un <10% un ≥10% neointīmā (8.6.1 un 8.6.2 attēli). Netika konstatēta analizēto biomarķieru laboratorisko līmeņu saistība ar nekrotiskajiem audiem mērķa bojājumā miokarda infarkta laikā (8.6.1.tabula). sICAM-1, sVCAM-1, MPO un PAI-1 līmeņiem nebija saistības ar nekrotiskajiem audiem <20% un ≥20% proksimālajā segmentā apsekošanas periodā (8.6.2.tabula). sE-selektīna līmenis arteriālajās asinīs no punkcijas vietas gan miokarda infarkta laikā, gan apsekojuma laikā un koronārajās asinīs miokarda infarkta laikā bija augstāks pacientiem ar zemāku nekrotisko audu proporciju proksimālajā segmentā apsekošanas laikā. MMP-9 līmenis apsekojuma laikā koronārajās asinīs bija augstāks pacientiem ar lielāku

nekrotisko audu proporciju proksimālajā segmentā apsekojuma laikā. sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektīna, MPO un PAI-1 līmeņiem nebija saistības ar nekrotiskajiem audiem <10% un ≥10% neointīmā (8.6.4.tabula). MMP-9 līmenis arteriālajās asinīs no punkcijas vietas gan miokarda infarkta laikā, gan apsekojuma laikā un koronārajās asinīs miokarda infarkta laikā bija augstāks pacientiem ar zemāku nekrotisko audu proporciju neointīmā.

8.6.1.attēls. Nekrotisko audu normālsadalījums mērķa bojājumā un neointīmā



8.6.2. attēls. Nekrotisko audu normālsadalījums proksimālajā segmentā miokarda infarkta un apsekojuma laikā



8.6.2. tabula. Biomarkieru saistība ar nekrotiskajiem audiem mērķa bojājumā miokarda infarkta laikā (n=63)

Biomarkieri	Nekrotiskie audi <20% (n=9)	Nekrotiskie audi ≥20% (n=54)	p - vērtība
sICAM-1			
sICAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	268,0 ± 91,2	279,8 ± 119,1	0,778
sICAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	220,4 ± 62,7	209,1 ± 106,8	0,759
sVCAM-1			
sVCAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1476,3 ± 271,8	1525,9 ± 401,4	0,723
sVCAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1367,7 ± 223,9	1267,7 ± 395,4	0,466
sE-selektīns			
sE-selektīns arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	33,1 ± 15,0	38,2 ± 14,7	0,344
sE-selektīns koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	28,2 ± 31,1	9,7 ± 12,3	0,503
MMP-9			
MMP-9 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	245,7 ± 141,3	268,8 ± 210,4	0,753
MMP-9 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	256,8 ± 138,0	237,9 ± 276,4	0,842
MPO			
MPO arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	608,4 ± 301,1	775,9 ± 614,4	0,428
MPO koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	392,6 ± 234,7	585,4 ± 416,4	0,184
PAI-1			
PAI-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	150,9 ± 72,6	150,5 ± 76,3	0,988
PAI -1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	146,0 ± 67,0	126,7 ± 61,4	0,392

8.6.3. tabula. Biomarķieru saistība ar nekrotiskajiem audiem proksimālajā segmentā 10 mēnešu apsekojuma laikā (n=58)

Biomarķieri	Nekrotiskie audi <20% (n=19)	Nekrotiskie audi ≥20% (n=39)	p - vērtība
sICAM-1 miokarda infarkta laikā			
sICAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	246,8 ± 50,9	288,4 ± 137,9	0,210
sICAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	181,8 ± 49,9	222,0 ± 118,7	0,174
sICAM-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	139,5 ± 58,0	94,5 ± 26,6	0,304
sICAM-1 apsekojuma laikā			
sICAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	252,4 ± 44,8	274,1 ± 163,9	0,630
sICAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	155,6 ± 60,0	189,8 ± 151,6	0,531
sICAM-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	179,5 ± 53,3	221,9 ± 108,6	0,293
sVCAM-1 miokarda infarkta laikā			
sVCAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1578,7 ± 342,0	1471,5 ± 418,8	0,337
sVCAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1321,2 ± 344,0	1262,1 ± 405,7	0,595
sVCAM-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1309,5 ± 202,9	870,7 ± 348,9	0,217
sVCAM-1 apsekojuma laikā			
sVCAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1534,0 ± 255,3	1360,9 ± 324,0	0,091
sVCAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1238,8 ± 248,5	1301,4 ± 394,6	0,685
sVCAM-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1361,7 ± 302,8	1515,4 ± 364,9	0,311
sE-selektīns miokarda infarkta laikā			

Biomarķieri	Nekrotiskie audi <20% (n=19)	Nekrotiskie audi ≥20% (n=39)	p - vērtība
sE-selektīns arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	43,7 ± 20,5	33,4 ± 9,7	0,012
sE-selektīns koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	35,4 ± 17,1	28,0 ± 8,1	0,031
sE-selektīns venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	34,3 ± 11,7	31,2 ± 8,3	0,747
sE-selektīns apsekojuma laikā			
sE-selektīns arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	41,5 ± 23,5	28,0 ± 9,6	0,013
sE-selektīns koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	36,3 ± 23,5	25,1 ± 11,0	0,162
sE-selektīns venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	40,6 ± 26,3	28,7 ± 12,2	0,166
MMP-9 miokarda infarkta laikā			
MMP-9 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	222,7 ± 155,3	270,0 ± 196,8	0,363
MMP-9 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	171,3 ± 100,0	269,4 ± 313,4	0,202
MMP-9 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	164,3 ± 49,1	329,0 ± 251,7	0,448
MMP-9 apsekojuma laikā			
MMP-9 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	150,6 ± 91,0	205,0 ± 153,3	0,231
MMP-9 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	59,4 ± 27,1	181,8 ± 162,1	0,038
MMP-9 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	298,4 ± 146,5	289,2 ± 145,5	0,885
MPO miokarda infarkta laikā			
MPO arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	807,6 ± 697,7	741,6 ± 555,9	0,698
MPO koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	497,1 ± 331,7	595,0 ± 443,9	0,410

Biomarķieri	Nekrotiskie audi <20% (n=19)	Nekrotiskie audi ≥20% (n=39)	p - vērtība
MPO venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	536,0 ± 89,8	706,2 ± 262,1	0,459
MPO apsekojuma laikā			
MPO arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	371,6 ± 282,5	361,6 ± 338,9	0,925
MPO koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	542,1 ± 219,4	664,2 ± 291,6	0,307
MPO venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	356,2 ± 207,7	271,0 ± 209,3	0,358
PAI-1 miokarda infarkta laikā			
PAI-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	136,2 ± 46,6	153,4 ± 86,8	0,421
PAI-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	121,1 ± 44,5	131,1 ± 69,6	0,579
PAI-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	122,5 ± 2,12	165,7 ± 175,5	0,762
PAI-1 apsekojuma laikā			
PAI-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	142,4 ± 60,9	127,7 ± 62,8	0,476
PAI-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	75,9 ± 28,4	81,2 ± 26,6	0,670
PAI-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	156,5 ± 48,2	181,3 ± 57,9	0,304

8.6.4. tabula. Biomarķieru saistība ar nekrotiskajiem audiem neointīmā 10 mēnešu apsekojuma laikā

Biomarķieri	Nekrotiskie audi <10% (n=10)	Nekrotiskie audi ≥10% (n=47)	p - vērtība
sICAM-1 miokarda infarkta laikā			
sICAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	266,6 ± 85,8	293,9 ± 143,9	0,567
sICAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	196,4 ± 59,6	223,3 ± 131,5	0,532
sICAM-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	111,6 ± 38,0	-	-
sICAM-1 apsekojuma laikā			
sICAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	262,3 ± 72,1	290,4 ± 161,9	0,596
sICAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	192,0 ± 4,2	207,3 ± 134,3	0,875
sICAM-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	207,3 ± 37,1	243,2 ± 129,9	0,703
sVCAM-1 miokarda infarkta laikā			
sVCAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1445,9 ± 391,2	1504,5 ± 329,8	0,624
sVCAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1192,9 ± 266,6	1290,0 ± 330,4	0,391
sVCAM-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1087,1 ± 336,4	-	-
sVCAM-1 apsekojuma laikā			
sVCAM-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1276,5 ± 211,4	1484,7 ± 309,4	0,061
sVCAM-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1372,3 ± 443,7	1274,4 ± 294,6	0,661
sVCAM-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	1516,0 ± 721,2	1498,5 ± 294,6	0,941
sE-selektīns miokarda infarkta laikā			

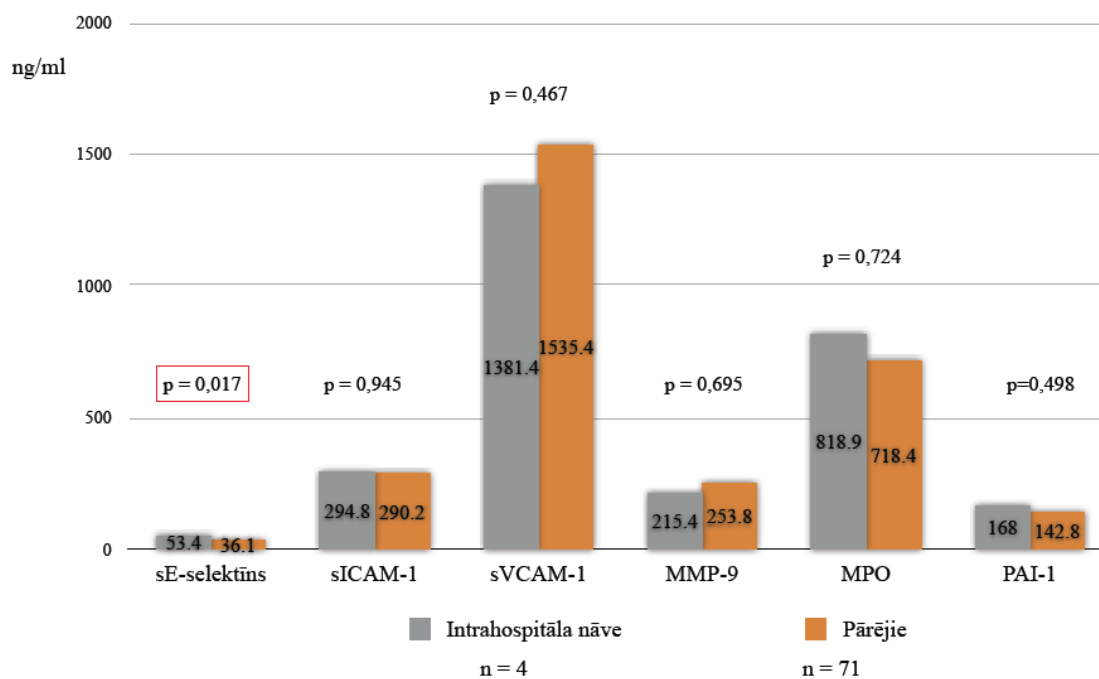
Biomarķieri	Nekrotiskie audi <10% (n=10)	Nekrotiskie audi ≥10% (n=47)	p - vērtība
sE-selektīns arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	36,3 ± 13,7	34,5 ± 14,2	0,726
sE-selektīns koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	30,3 ± 10,6	28,6 ± 12,1	0,698
sE-selektīns venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	38,3 ± 16,2	-	-
sE-selektīns apsekojuma laikā			
sE-selektīns arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	37,1 ± 14,9	32,1 ± 16,1	0,379
sE-selektīns koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	39,8 ± 27,2	28,4 ± 15,7	0,347
sE-selektīns venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	48,8 ± 35,0	32,0 ± 16,9	0,209
MMP-9 miokarda infarkta laikā			
MMP-9 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	374,4 ± 287,5	222,6 ± 159,2	0,023
MMP-9 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	326,6 ± 263,2	194,8 ± 146,6	0,032
MMP-9 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	252,7 ± 181,6	-	-
MMP-9 apsekojuma laikā			
MMP-9 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	268,8 ± 206,9	169,6 ± 91,4	0,023
MMP-9 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	103,0 ± 31,8	128,3 ± 145,9	0,811
MMP-9 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	444,3 ± 39,2	289,8 ± 134,9	0,122
MPO miokarda infarkta laikā			
MPO arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	728,3 ± 451,7	711,5 ± 578,1	0,932
MPO koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	734,5 ± 596,0	544,7 ± 385,6	0,211

Biomarķieri	Nekrotiskie audi <10% (n=10)	Nekrotiskie audi ≥10% (n=47)	p - vērtība
MPO venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	588,2 ± 225,8	-	-
MPO apsekojuma laikā			
MPO arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	413,3 ± 292,6	371,2 ± 313,0	0,700
MPO koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	943,3 ± 88,7	679,7 ± 438,2	0,410
MPO venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	463,3 ± 165,1	405,5 ± 452,1	0,860
PAI-1 miokarda infarkta laikā			
PAI-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	129,8 ± 66,9	140,8 ± 76,9	0,674
PAI-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	124,4 ± 48,5	119,1 ± 64,0	0,808
PAI-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	153,9 ± 113,8	-	-
PAI-1 apsekojuma laikā			
PAI-1 arteriālajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	110,6 ± 63,5	140,1 ± 64,9	0,201
PAI-1 koronārajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	90,0 ± 22,6	79,6 ± 29,1	0,626
PAI-1 venozajās asinīs, vidējais ± SD, ng/ml	163,3 ± 25,8	181,3 ± 57,5	0,667

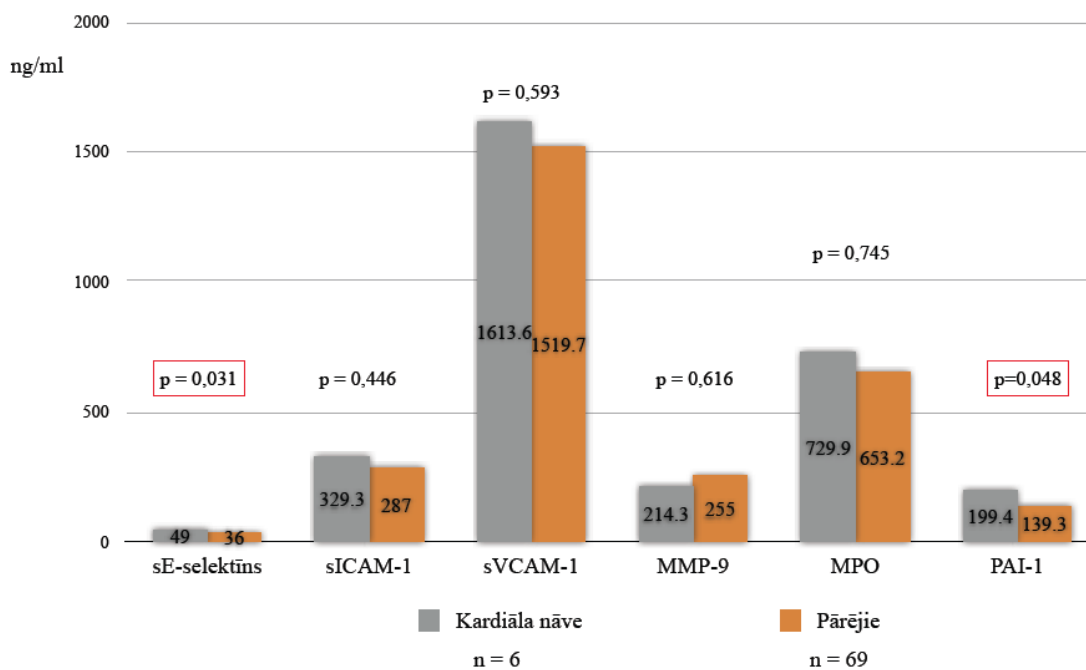
Biomarķieru saistība ar kardiālu nāvi un lēnu koronāro plūsmu

Analizēto biomarķieru līmeņu arteriālajās asinīs no punkcijas vietas miokarda infarkta laikā saistība ar intrahospitālu nāvi (visas kardiālas nāves) un kardiālu nāvi visā apsekojuma periodā ir attēlota 8.6.3. un 8.6.4. attēli, kur redzams, ka augstāks sE-selektīna līmenis bija saistīts gan ar intrahospitālu nāvi, gan kardiālu nāvi visā apsekojuma periodā, bet paaugstināts PAI-1 līmenis bija saistīts ar tikai ar kardiālu nāvi apsekojuma periodā. Lēna koronārā plūsma pēc stenta implantācijas nebija saistīta ar analizēto biomarķieru līmeņiem no arteriālās punkcijas vietas (8.6.5. attēls).

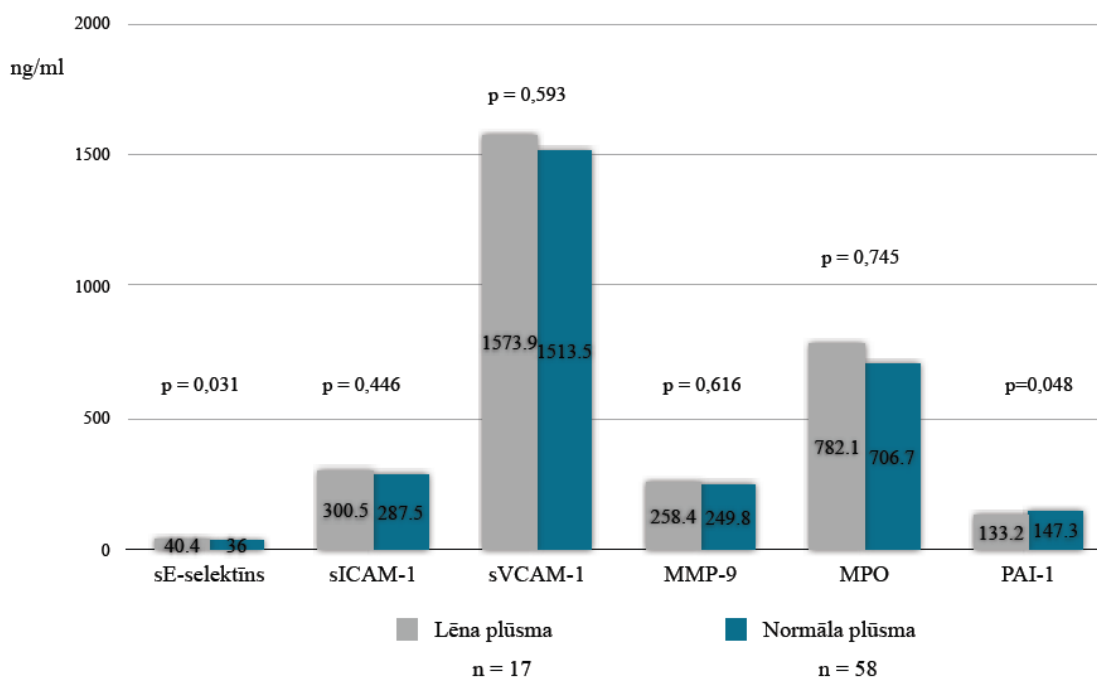
8.6.3.attēls. Biomarkieru saistība ar intrahospitālu nāvi



8.6.4.attēls. Biomarkieru saistība ar kardiālu nāvi iekļaušanā un apsekojuma periodā



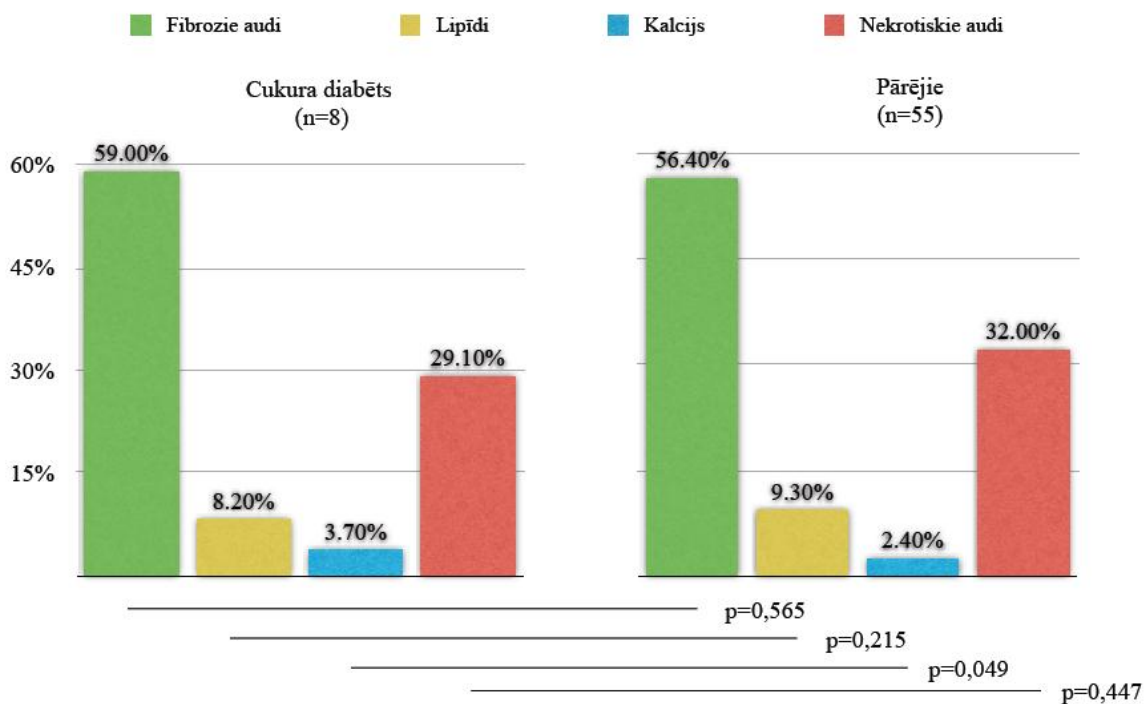
8.6.5.attēls. Biomarkieru saistība ar lēnu plūsmu koronārajā asinsvadā pēc stenta implantācijas



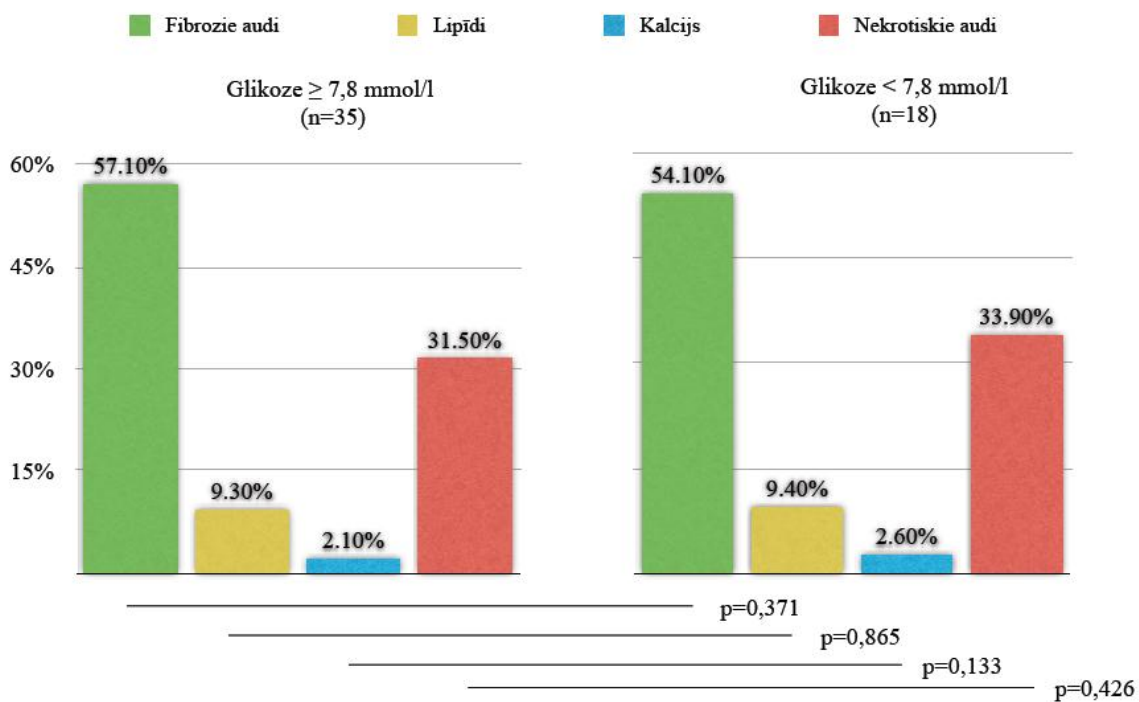
8.7. Glikozes metabolisms saistībā ar mērķa bojājuma iMap IVUS audu raksturojumu un asins biomarkieriem

Cukura diabēta un mērķa bojājuma iMap IVUS audu raksturojuma saistība ir attēlota 8.7.1.attēlā. Pacienti ar cukura diabētu mērķa bojājumā bija lielāks kalcija īpatsvars, pārējie analizētie audu tipi neatšķīrās pacientiem ar un bez cukura diabēta. Glikozes līmenis $\geq 7,8$ mmol/l stājoties stacionārā miokarda infarkta laikā pacientiem bez iepriekš dokumentēta cukura diabēta nebija saistīts ar iMap IVUS audu raksturojumu (8.7.2. attēls).

8.7.1.attēls. iMap IVUS audu raksturojuma mērķa bojājumā saistība ar cukura diabētu

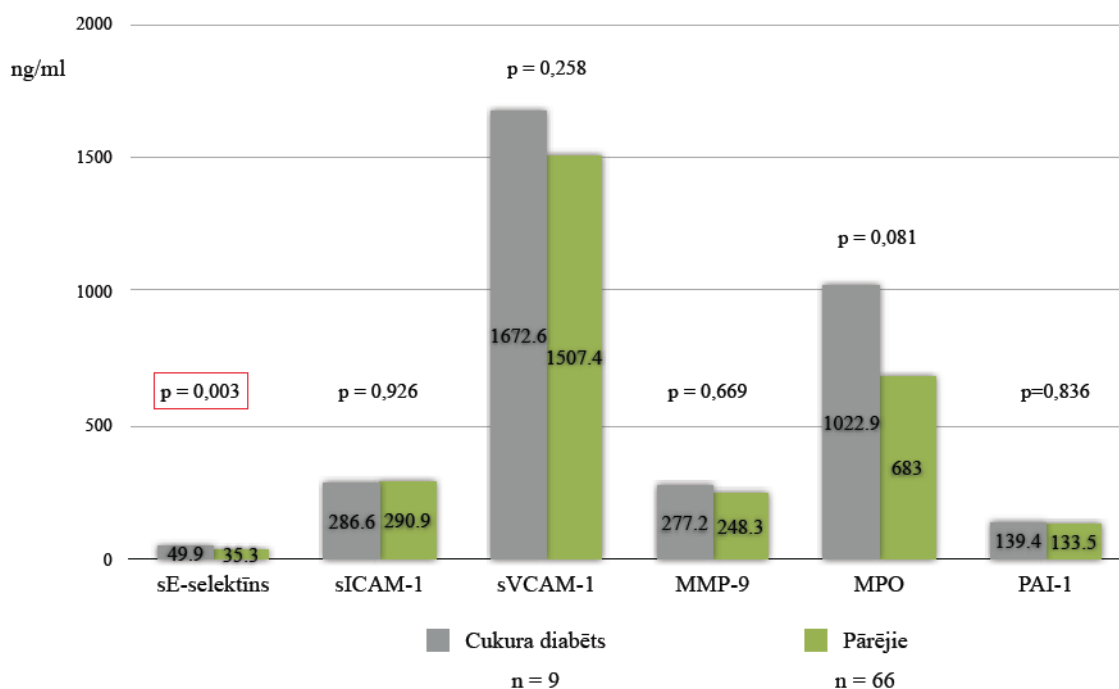


8.7.2.attēls. iMap IVUS audu raksturojuma mērķa bojājumā saistība ar glikozes līmeni $\geq 7,8$ mmol/l iestājoties stacionārā pacientiem bez iepriekš zināmas cukura diabēta diagnozes

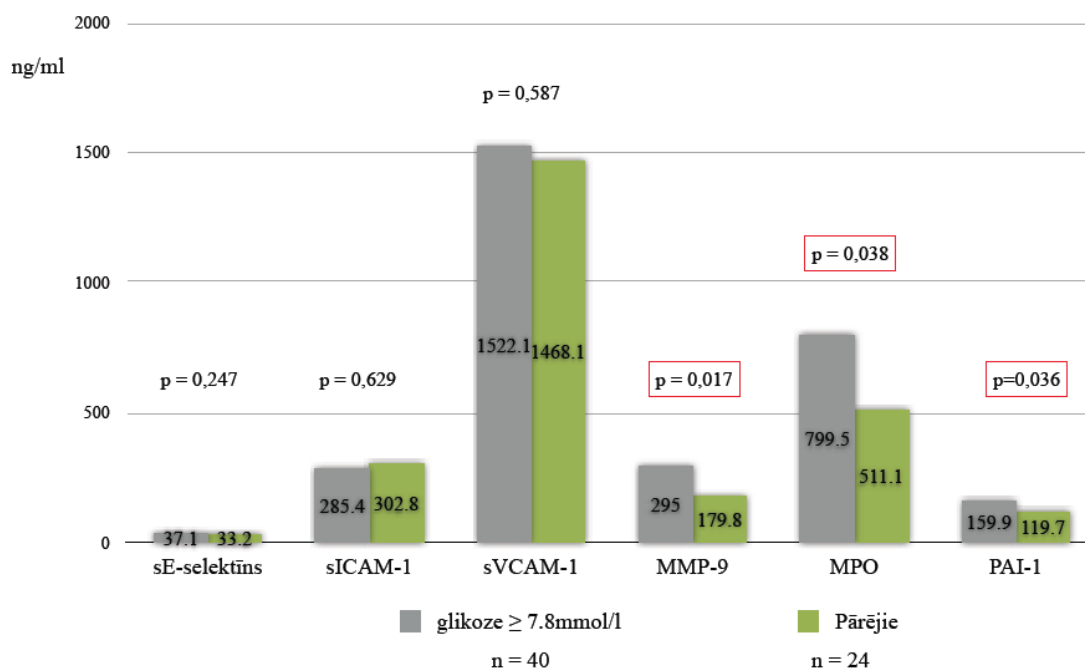


sE-selektīna līmenis miokarda infarkta laikā bija augstāks pacientiem ar cukura diabētu salīdzinājumā ar pārējiem pacientiem (8.7.3.attēls). Paaugstināta glikozes līmeņa iestājoties stacionārā miokarda infarkta laikā saistība ar biomarkšiem pacientiem bez iepriekš zināmas cukura diabēta diagnozes ir attēlota 8.7.4. attēlā. MMP-9, MPO un PAI-1 līmeņi bija augstāki pacientiem ar glikozi $\geq 7,8$ mmol/l salīdzinot ar pārējiem pacientiem, taču vaskulāro adhēzijas molekulu līmeņi starp šīm pacientu apakšgrupām neatšķīrās. HOMA ≥ 3 bija saistīta ar paaugstinātu sE-selektīna līmeni miokarda infarkta laikā (8.7.5.attēls). Apsekojuma laikā HOMA ≥ 3 nebija saistīta ar analizētajiem biomarkšiem apsekojuma laikā (8.7.6.attēls). Aptaukošanās bija saistīta ar paaugstinātu sE-selektīna līmeni miokarda infarkta laikā (8.7.7.attēls).

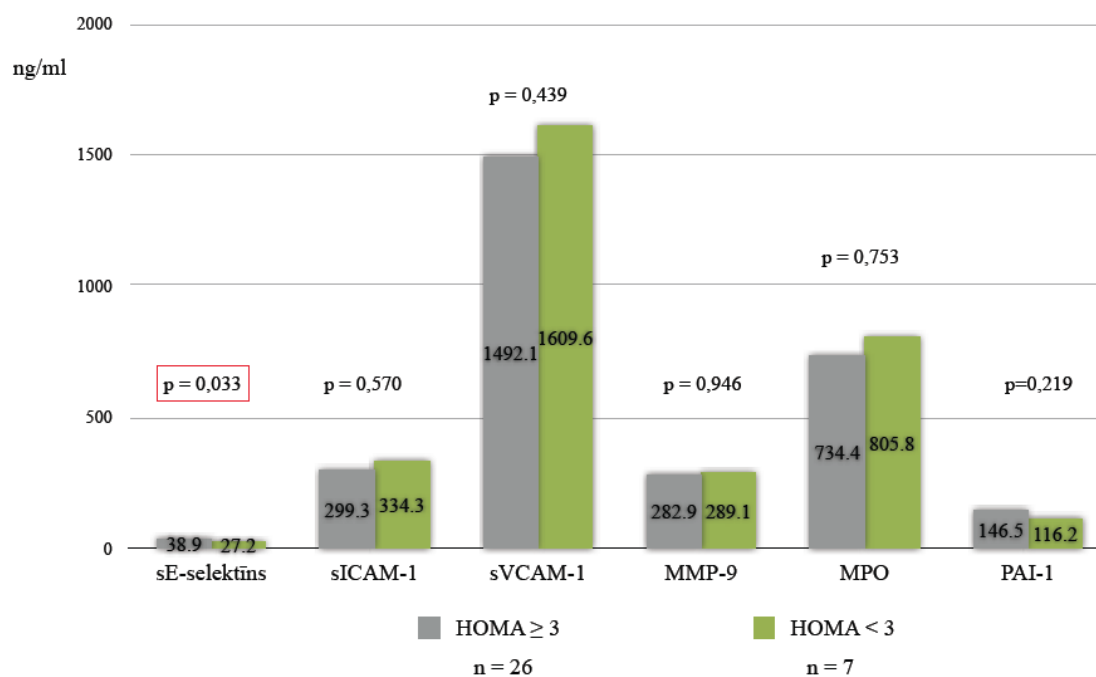
8.7.3.attēls. Cukura diabēts un biomarkšeri miokarda infarkta laikā



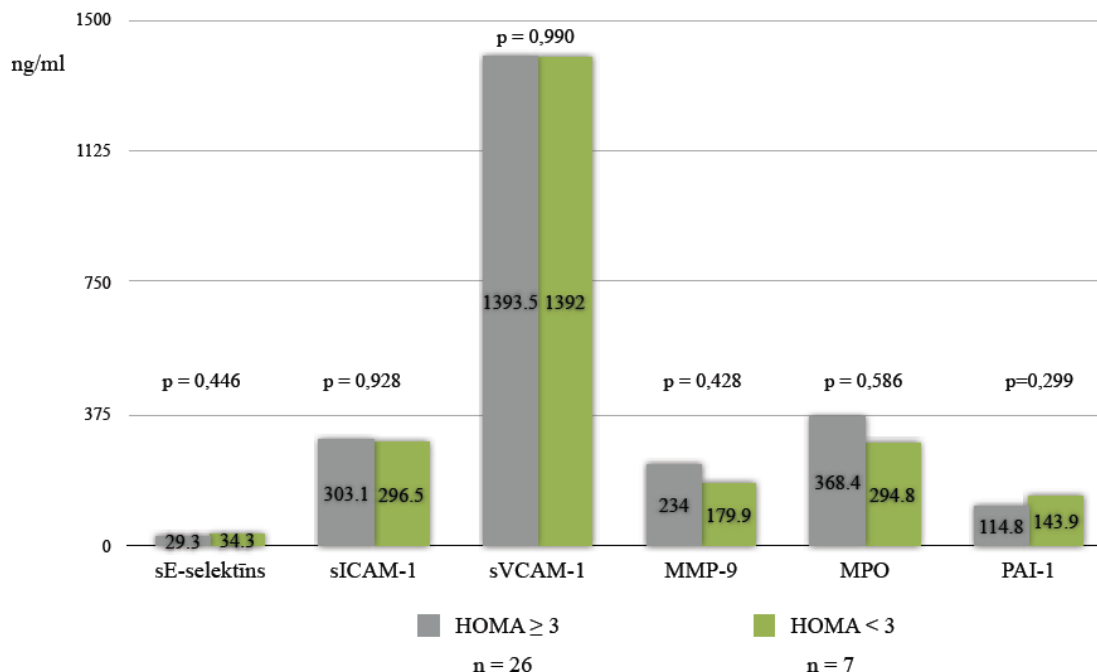
8.7.4.attēls. Paaugstināts glikozes līmenis iestājoties stacionārā miokarda infarkta laikā saistībā ar biomarkieriem pacientiem bez iepriekš dokumentēta cukura diabēta



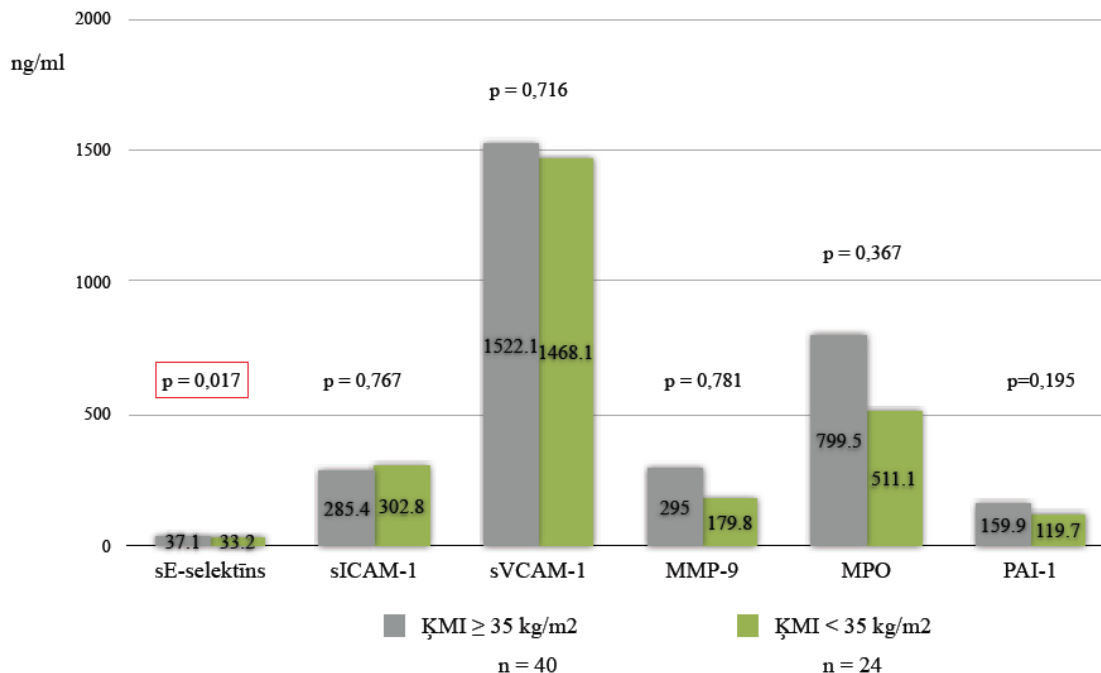
8.7.5.attēls. HOMA saistība ar biomarkieriem miokarda infarkta laikā



8.7.6.attēls. HOMA saistība ar biomarkieriem apsekojuma laikā



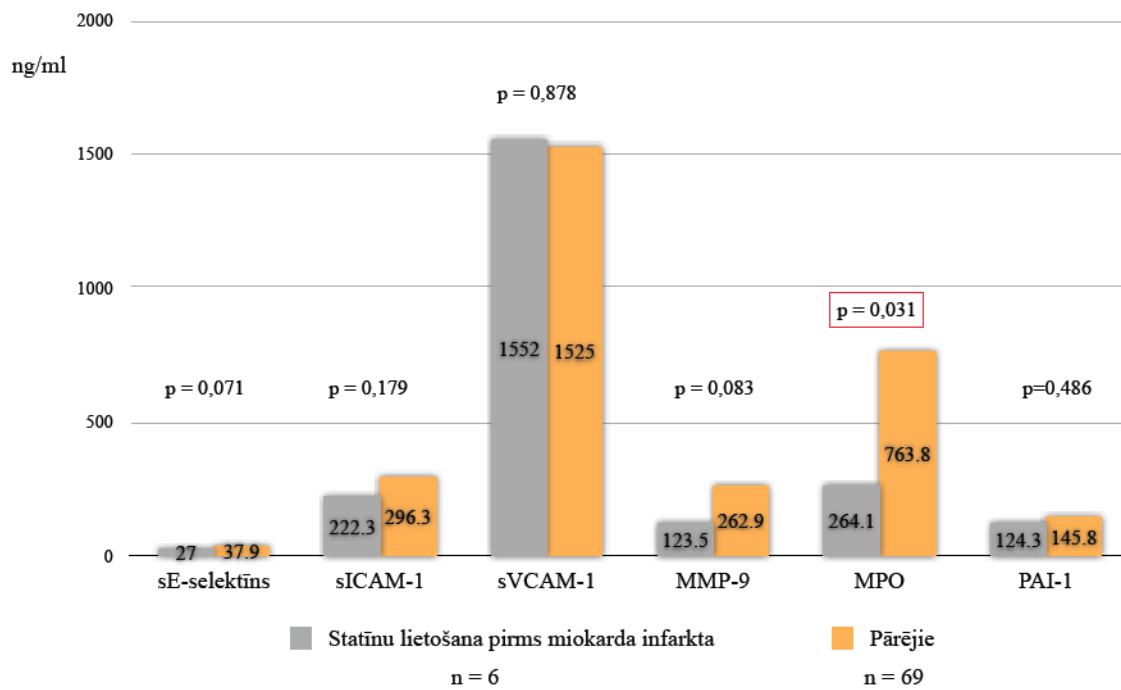
8.7.7.attēls. Paaugstināts ķermeņa masas indekss saistībā ar biomarkieriem miokarda infarkta laikā



8.8. Statīnu lietošana saistībā ar analizētajiem biomarķieriem

Statīnu lietošanas pirms miokarda infarkta saistība ar analizētajiem biomarķieriem miokarda infarkta laikā ir attēlota 8.8 attēlā. MPO līmeņi miokarda infarkta laikā bija zemāki pacientiem, kas lietoja statīnus.

8.8.attēls. Biomarķieru saistība ar statīnu lietošanu pirms miokarda infarkta



9. Diskusija

Šajā darbā mēs izmantojām intravaskulārās ultraskaņas virtuālo audu raksturojumu ST segmenta elevācijas miokarda infarkta slimnieku koronāro bojājumu raksturošanai. Audu raksturojums tika veikts gan mērķa bojājumam, gan proksimālajam segmentam infarkta artērijā. Pēc datu apstrādes mēs konstatējām augstu nekrotisko audu saturu mērķa stenozē, kā arī zemāku, bet joprojām augstu nekrotisko audu daudzumu proksimālajā koronārās artērijas segmentā. Histoloģijas pētījumi rāda (*Budoff et al.*, 2010), ka STEMI patofizioloģiskais substrāts visbiežāk ir rupturējusi vai erodējusi aterosklerotiska panga, un augsts nekrotisko audu daudzums ir viens no šī pangas raksturojošiem parametriem. Šai ziņā mērķa bojājuma audu analīze apstiprināja gaidīto, kamēr piegulošais proksimālais segments varēja saturēt dažādu daudzumu nekrotisko un citu audu. Intravaskulārās ultraskaņas iMap analīze ir balstīta dažādu audu tipu radiofrekvences spektra analīzē (*Schamermund et al.*, 2001). Pasaulē vēl nav vienotu izstrādātu kritēriju aterosklerotiskās pangas nestabilitātes novērtēšanai ar šo metodi. Mēs salīdzinājām vidējās vērtības starp analizētajiem segmentiem un konstatējām būtiskas atšķirības starp mērķa un proksimālo segmentu virtuālā audu raksturojuma ziņā. Mērķa stenozē infarkta artērijā saturēja procentuāli vairāk nekrotiskos, lipīdu audus un kalcija, un mazākā procentuālā daudzumā fibrozos audus. Proksimālā segmenta nekrotisko audu daudzums 10 mēnešu laikā būtiski nesamazinājās, tomēr lipīdu audu ziņā mēs novērojām 10,2% relatīvu samazinājumu. Nekrotiskie audi aterosklerotiskajā pangā galvenokārt ir bojāgājuši makrofāgi, kuru akumulāciju veicina holesterīna kristalizācija no eritrocītu membrānām, kas savukārt ir pangas hemorāģijas rezultāts. Šie audi veido mirušu audu masu jeb nekrotisko serdi, un patreiz neatbildēts ir jautājums, vai to daudzumu iespējams samazināt, piemēram, medikamentozi ārstējot pacientu. *Taguchi et al.* savā darbā parādīja, ka 106 akūta koronāra sindroma pacientiem, kas saņēma statīnu terapiju, pēc 10 mēnešiem gan pangas progresijas, gan regresijas grupā, nekrotisko audu daudzums samazinājās salīdzinoši nedaudz. Ja nekrotisko audu daudzums būtiski nemainās, tad, iespējams, tas nav piemērotākais parametrs pangas stabilizācijas raksturošanai. Savukārt lipīdu saturu saturošo audu daudzumu aterosklerotiskajā pangā ir iespējams samazināt gan ar dzīvesstila izmaiņām, gan statīnu terapiju (*Schaar et al.*, 2004). Lipīdu saturu saturošo audu nozīme akūta koronāra sindroma pacientu koronārajos bojājumos nav līdz galam skaidra. Arī mūsu darba rezultāti rosina tālāku pangas lipīdu audu izpēti.

Akūta koronāra sindroma pacientu koronārie bojājumi, īpaši STEMI gadījumā, visbiežāk satur arī trombotiskas masas. Kaut arī iMap IVUS analīze tika veikta koronāro artēriju bojājumiem pēc trombu evakuācijas, bieži jāreķinās ar reziduālu trombu klātesamību. Analizējot audus ar iMap IVUS, nav iespējams atšķirt trombotiskas masas un fibrozus audus. Šādā veidā trombus saturošos bojājumos iespējams būtiski pārvērtēt fibrozo audu daudzumu un nenovērtēt nekrotisko audu procentuālo sastāvu. Trombu evakuācija pētījumā tika veikta ar praksē visbiežāk pielietoto manuālo mehānisko trombu aspirāciju ar speciālu šļirci un aspirācijas katetri. Neskatoties uz biežo trombu evakuācijas pielietojumu mūsu pētījumā (84,1%), mēs nevarām izslēgt trombu klātbūtni, veicot audu iMap analīzi. Redzams trombotiskais materiāls tika iegūts tikai 55,6% gadījumu. Iespējams, ka lietojot efektīvākas trombu evakuācijas metodes nākotnē, STEMI pacientu koronāro artēriju bojājumi būs precīzāk novērtējami ar iMap IVUS analīzi.

Šī darba laikā izvedojām iMap IVUS audu analīzes kontroles grupu, kurā bija 19 pacienti ar stabilu KSS, stenozējošu bojājumu kādā no koronārajām artērijām un paredzamu PCI. Stabils aterosklerotiskās pangas audu kompozīcijas sastāvā bija divas reizes mazāk nekrotisko audu un vairāk fibrozo nekā miokarda infarkta bojājumā akūtas fāzes laikā. Šī atrade saskan ar jau līdz šim izpētīto par atšķirībām aterosklerotiskas pangas morfoloģijā dažādās tās attīstības pakāpēs. Esam nolēmuši turpināt izzināt stabils aterosklerotiskas pangas audu raksturojumu un noskaidrot tās īpatnības dažādās pacientu apakšgrupās.

iMap IVUS ir jauna invazīva attēldiagnostikas metode, un ir tikai daži publicēti pētījumi ar šīs metodes pielietojumu. *Heo et al.* savā pētījumā demonstrē līdz pat 10% variabilitāti datu analīzē starp 2 analizētajiem un 2 dažādiem IVUS kateteriem, kas izmanoti viena bojājuma raksturojumam. Viena no datu analīzes problēmām ir vadītājstīgas ehonegatīvās ēnas pikseļu klasificēšana nekrotiskajos audos. Datu apstrādes programma ļauj šo reģionu izslēgt no analīzes. Atkarībā no tā, kur šī echo ēna projicējas, daļa informācijas par aterosklerotisko pangu tiek zaudēta. Piemēram, ja ehonegatīvā vadītājstīgas ēna projicējas aterosklerotiskās pangas sektorā, attiecīgā pangas daļa būs izslēgta no analīzes. Savukārt, ja šī ēna projicēsies nosacīti veselā asinsvada daļās, tad tam nebūs ietekmes uz audu analīzes rezultātu. Tāpat iMap IVUS datu apstrādē būtiska nozīme ir ģeometrisko kontūru noteikšanai. Minētajā darbā pangas apjoma variabilitāte starp viena segmenta divām dažādām analīzēm bija 1.9%, bet variabilitāte starp 2 dažādu kateteru pielietojumu bija 5.2%. Cits būtisks iMap IVUS analīzi ietekmējošs faktors ir kalcinēti audi. Iekļaujot tos audu virtuālajā analīzē, ehonegatīvais lauks aiz kalcija loka tiek pieskaitīts nekrotiskiem audiem. Kaut arī audu analīzes laikā ir iespējams izslēgt no analīzes

vadītājstīgas artefaktu, kalcija audu radīto ēno un lietot "melno" pikseļu izslēgšanu no klasifikācijas, tas var būtiski ietekmēt metodes variabilitāti. Tomēr kopumā *Heo et al.* pētījums parādīja, ka iMap IVUS metodes atkārtojamība ir apmierinoša un ka tās precizitāte ir līdzīga virtuālajai histoloģijai (*Sathyanarayana et al.*, 2009).

Ir tikai daži publicēti pētījumi, kas demonstrē iMap IVUS analīzes klīnisko pielietojumu koronārās intervences laikā. *Utsunomiya et al.* pētīja koronāro bojājumu iMap IVUS analīzes sakarību ar lēnu koronāru plūsmu 95 koronāras intervences pacientiem. Kopumā pētījums parādīja, ka ne tikai kopējam aterosklerotiskās pangas tilpumam, bet arī nekrotisko audu procentuālajam daudzumam aterosklerotiskajā pangā noteiktam ar iMap IVUS, ir saistība ar lēnas plūsmas fenomenu pēc stenta implantācijas. Deviņdesmit piecu pacientu gadījumu analīzē autori konstatēja augstāku nekrotisko audu daudzumu lēnas plūsmas pacientu grupā, salīdzinājumā ar tiem pacientiem, kam pēc stenta implantācijas novēroja normālu plūsmu (19,7% vs 14,6%, $p=0,047$). Šis ir viens no pētījumiem, kas pierāda, ka ne tikai kvantitatīvam pangas daudzumam, bet arī tās kvalitatīvam sastāvam ir nozīme. Koronāras intervences gadījumā lēnu plūsmu distāli koronārajā artērijā visbiežāk izraisa pangas mikrodaļiņu embolizācija. Citos pētījumos ir pierādīts, ka lipīdiem bagātas pangas, pozitīva pangas remodelācija, rupturējusi panga un punktveida kalcifikācija pangā ir lēnas koronārās plūsmas riska faktori stenta implantācijas laikā (*Ijima et al.*, 2006; *Tanaka et al.*, 2002).

Šajā darbā mēs konstatējam ievērojamu nekrotisko audu daudzumu pēc iMap IVUS arī proksimālā segmenta aterosklerotiskās pangas sastāvā. Virtuālā audu sastāva nozīme mērķa bojājumos un citos artēriju segmentos akūta koronāra sindroma slimniekiem, izmantojot virtuālo histoloģiju, tika pierādīta PROSPECT (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree*) pētījumā (*Stone G W et al.*, 2011). Šajā pētījumā tika iekļauti 700 akūta koronāra sindroma slimnieki, kam tika veikta PCI. Visiem izdarīja virtuālās histoloģijas analīzi ne tikai mērķa bojājuma artērijā, bet visu koronāro artēriju proksimālajos 6-8 cm. Šis pētījums pierādīja ne-mērķa bojājuma, kas mūsu darba gadījumā ir proksimālais infarkta artērijas segments, raksturojošos parametrus, kas ir pareģi turpmākai slimības progresijai un aktivācijai tieši šajos segmentos. Saskaņā ar šī pētījuma rezultātiem, tie ir plānās fibrozās kapsulas fibroateroma, noteikta ar virtuālās histoloģijas metodi, kā arī pangas apjoms $>70\%$ un minimālais asinsvada lumena laukums $<4\text{mm}^2$. Kaut arī šajā darbā ne-mērķa bojājumi saturēja augstu nekrotisko audu daudzumu pēc iMap IVUS analīzes, mēs tomēr nenovērojam šīs atrades saistību ar slimības progresiju šajā segmentā apsekojuma laikā. Tas nav pārsteigums, jo mūsu darbs gan

iekļauto pacientu skaita ziņā, gan apsekojuma ilguma ziņā atpaliek no PROSPECT pētījuma. Bez tam izmantotās audu raksturojuma metodes, kas abas balstītas IVUS spektrālajā analīzē, tomēr ir ar atšķirīgu fizikālo pamatojumu. Neliels in vivo pētījums (*Shin ES et al.*, 2011) salīdzināja abas metodes un konstatēja būtisku variabilitāti pangas virtuālajā raksturojumā. Līdz ar to virtuālās histoloģijas pētījumu dati nevar būt tieši attiecināti uz iMap IVUS rezultātiem.

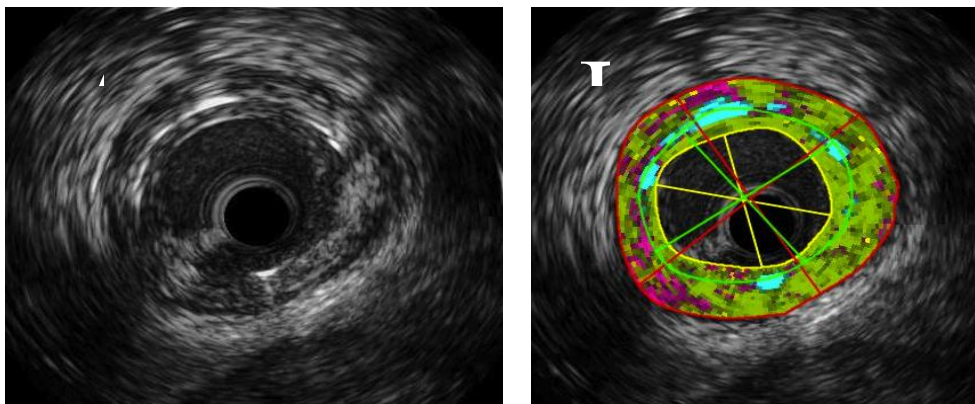
Secīgas STEMI pacientu iekļaušanas dēļ mūsu darbā ir arī relatīvi liels skaits kardiogēna šoka pacientu (11.1%). Tas ir caurmērā vairāk, kā STEMI pētījumos caurmērā, kur šo pacientu īpatsvars svārstās no 7-10% (*Holmes et al.*, 1995). Kardiogēna šoka slimnieku mirstība bija 57,1%, kas ir līdzīga citos pētījumos novērotajam (*Holmes et al.*, 1999). Analizējot kardiogēnā šoka slimnieku ne-mērķa bojājumus ar iMap IVUS, to audu sastāvs būtiski neatšķīrās kardiogēna šoka un kardiālas nāves pacientiem salīdzinājumā ar pārējiem. Bet mērķa bojājumu iMap IVUS analīze parādīja lielāku kalcija daudzumu šajās aterosklerotiskajās pangās kardiogēna šoka un kardiālas nāves pacientiem. Koronārais kalcijs ir labi zināms riska faktors, kam ir pierādīta saistība ar slimības prognozi stabilas koronāras sirds slimības pacientiem (*Budoff MJ et al.*, 2010). Arī akūta koronāra sindroma pacientiem ir novērota izteiktāka koronārā artēriju kalcifikācija salīdzinājumā ar kontroles grupu bez koronāras sirds slimības (*Schanermund A et al.*, 2001). Šajā pētījumā STEMI slimniekiem ar sliktāku klīnisko iznākumu bija lielāks procentuālais kalcija daudzums mērķa koronārajās bojājumos pēc iMap IVUS. Tomēr ir zināms, ka STEMI slimnieka prognoze ir cieši saistīta ar tādiem faktoriem kā infarkta zonas plašums, slimnieka vecums, blakusslimības un koronārās sirds slimības izteiktība (*Mehta RH et al.*, 2006). Neskatoties uz šo multifaktoriālo ietekmi un mūsu darba iespējamajiem trūkumiem, šī ir interesanta atrade, ko būtu vērts pētīt turpmāk.

Šajā darbā veicām arī stenta neointimas kvantitatīvu un kvalitatīvu novērtējumu ar iMap IVUS angiogrāfiska apsekojuma laikā 10 mēnešus pēc stenta implantācijas. Analizējot iegūtos datus, konstatējām salīdzinoši zemu nekrotisko un lipīdu audu daudzumu, bet augstu fibrozo audu procentuālo sastāvu. Šī atrade saskan ar līdzšinējo izpratni par stenta restenozi neointimas hiperplāzijas dēļ (*Hoffmann et al.*, 2000), ko histoloģiski veido galvenokārt gludās muskuļšūnas. Tās audu raksturojuma analīzē tiek apzīmētas kā fibrozi audi. Tomēr pēdējo gadu pētījumi parāda, ka gan pēc parasta metāla stenta, gan arī zālēm pildīta stenta implantācijas bieži novēro aterosklerozei līdzīgu procesu stenta neointimā, tā saucamo neoaterosklerozi (*Nakazawa et al.*, 2011). Arī šajā darbā mēs konstatējām aterosklerotiskās pangas sastāvam atbilstošus audus stenta intimā iMap IVUS analīzes laikā, kaut arī to procentuālais sastāvs atšķīrās. Piemēram, nekrotisko

audu daudzums stenta neointimā bija vairāk kā divas reizes zemāks, salīdzinot ar natīvu aterosklerotisku pangu.

Optiskās koherences tomogrāfijas pētījumi ir parādījuši, ka heterogēni jeb daudzslāņaini neointimas audi, audi ar zemu atstaroto ehosignāla stiprumu, kā arī mikroasinsvadu vizualizācija asociējas ar palielinātu neointimas audu daudzumu (*Lee et al., 2011*). Šajā pētījumā stenta neointimas kvalitatīvajam sastāvam virtuālā audu raksturojuma ziņā pacientiem ar dažādu neointimas tilpuma obstrukcijas pakāpi nebija statistiski ticamas atšķirības. Salīdzinot neointimas morfoloģiju pacientiem pēc dažādu stentu implantācijas, konstatējām nedaudz lielāku nekrotisko audu procentuālo daudzumu pēc zālēm pildīto stentu implantācijas (14,3% vs 12,3%), kaut arī bez statistiskas ticamības. Citu audu virtuālā raksturojuma parametru ziņā stenta neointima parasta metāla un zālēm pildīto stentu grupās neatšķīrās. Ir zināms, ka laika faktoram ir liela nozīme neoaterosklerozes procesa attīstībā. Autopsiju pētījumi rāda, ka nekrotiskā kodola izveidošanās pēc parasta metāla stenta bieži notiek ne ātrāk kā 5 gadu laikā, kamēr zālēm pildīta stenta neointimai tie var būt 9 mēneši (*Nakazawa et al., 2009*). Šie paši pētījumi parāda, ka, piemēram, putu šūnu jeb makrofāgu infiltrāciju novēro 10% gadījumu pēc parasta metāla stentu implantācijas, bet 35% gadījumu pēc DES. Aterosklerotiskās pārmaiņas stenta neointimā kopumā var sākties jau 4 mēnešus pēc DES, kamēr pēc BMS tam nepieciešami 2 gadi vai bieži pat ilgāks laika posms (*Nakazawa et al., 2009*). Mēs izmeklējām stenta neointimu 10 mēnešus pēc stenta implantācijas, kas, iespējams, nav pietiekoši ilgs laiks, lai adekvāti novērtētu neoaterosklerozes procesu. Bez tam neointimas iMap datu apstrādes laikā metāliskās stenta šūnas diemžēl nav iespējams pilnībā izslēgt no analīzes. Atstarotā ehosignāla dēļ tās tiek klasificētas audu kartē kā kalcinēti audi. Līdz ar to augstais kalcija audu daudzums neointimā ir galvenokārt šīs metodoloģiskās kļūdas dēļ, kas patreizējā audu virtuālās analīzes iMap programmā nav novēršama (9.1. att.).

9.1. attēls. Stenta šūnas kā kalcinēti audi iMap IVUS analīzes laikā



Aterosklerotiskās pangas ar lielu lipīdu serdi, nekrotiskajiem audiem un plānu fibrozo kapsulu ruptūra vai erozija kopā ar trombozi izraisa koronārās artērijas lumena sašaurināšanos vai nosprostošanos, kas klīniski manifestējas kā akūts koronārs sindroms. Nestabila aterosklerotiskā panga satur daudz iekaisuma šūnu un tas kopumā ir akūts iekaisuma process. Tā rezultātā lokāli pangā un arī asinīs tiek izdalīti dažādi biomarkieri, kas atspoguļo aterosklerozei aktivitāti. Šajā pētījumā salīdzinājām asins aterosklerozei biomarkieru sakarību ar nekrotiskajiem audiem mērķa asinsvadā gan miokarda infarkta laikā, gan apsekojot pacientus pēc 10 mēnešiem. Šāda salīdzinājuma veikšanai mēs kategorizējām nekrotiskos audus divās grupās (attēli 8.6.21. un 8.6.22.) ar augstāku un zemāku nekrotisko audu daudzumu, kā aprakstīts iepriekš. Neskatoties uz to, ka dažādi literatūras dati ziņo (*Galis et al., 2002, Brown et al., 1995, Ishino et al., 2007, Konstantino et al., 2009, Sugiyama et al., 2001*), ka analizētie biomarkieri, īpaši MMP-9 un MPO, lokalizējas aterosklerotiskās pangas ruptūras vietā un piedalās audu degradācijā, un jādoma piedalās to audu veidošanā, ko iMap IVUS klasificē, kā nekrotiskos audus, mēs neatradām atšķirību starp nekrotisko audu daudzumu mērķa bojājumā miokarda infarkta laikā un analizēto biomarkieru laboratoriskajiem lielumiem. Iepriekšējie pētījumi parādīja MMP-9 plazmas līmeņa saistību ar IVUS virtuālo histoloģiju AKS pacientiem, resp. slimniekiem ar pangas ruptūru tas bija augstāks nekā AKS pacientiem bez pangas ruptūras (*Ko et al., 2012*). Tomēr kopumā literatūrā nav daudz datu par šo aterosklerozei biomarkieru saistību ar IVUS morfoloģiju mērķa bojājumā pacientiem ar miokarda infarktu.

Aterosklerotiskās pangas ruptūra bieži notiek tās pleca rajonā, proksimālajā galā, un vienmēr ir saistīta ar iekaisuma šūnu akumulāciju ruptūras vietā (*Van der Wal et al., 1994 un Falk et al., 1992*). Pastāv iespēja, ka īstenā pangas ruptūras vieta var netikt nosepta ar stentu un iespējams tiek atstāta nepārklāta stenta proksimālajā galā. Šis pieņēmums un zināšanas, ka tieši fibrozās kapsulas pleca rajonā akumulējas visvairāk iekaisuma šūnu, kuras izdala dažādas bioloģiski aktīvas vielas, kas kaskādes veidā degradē audus savā apkārtnē, bija iemesls, kādēļ veicām detalizētu audu raksturojuma analīzi proksimālajam segmentam. Salīdzinājām rezultātus ar aterosklerozei biomarkieru koncentrāciju plazmā. Ir zināms, ka matricē metalloproteināzes, kas tiek izdalītas aterosklerotiskajās pangās, izraisa ekstracelulārās matricē degradāciju (*Galis et al., 1994, Shah et al., 1995*). Šos audus iMap IVUS vistīcāmāk klasificē kā nekrotiskos audus. Mēs konstatējām, ka MMP-9 līmenis koronārajās asinīs bija augstāks pacientiem ar lielāku procentuālo nekrotisko audu daudzumu proksimālajā segmentā apsekošanas laikā. Šī sakarība bija spēkā arī punkcijas vietas arteriālo asiņu paraugos apsekojuma laikā, kā arī visos analizētajos

asins paraugos miokarda infarkta laikā, taču nerasniedza statistisku ticamību, iespējams, nepietiekošā pacientu skaita dēļ. Pretēji gaidītajam, mēs novērojām, ka pacientiem ar augstāku nekrotisko audu daudzumu proksimālajā segmentā apsekojuma laikā bija zemāka sE-selektīna koncentrācija asinīs gan miokarda infarkta, gan apsekojuma laikā. Jādomā, ka drīzāk šī atrade atspoguļo aterosklerozes sistēmisko aktivitāti organismā kopumā. Līdzīgi neointīmas nekrotisko audu salīdzinājums ar aterosklerozes biomarkšieriem parādīja paradoksālu rezultātu, respektīvi, zemāku MMP-9 līmeni pacientiem ar augstāku nekrotisko audu daudzumu neointīmā, kas arī, jādomā, neatspoguļo analizētās neointīmas saistību ar MMP-9. Pēdējā laikā publicēti jauni dati par akūtu koronāru sindromu obstruktīvas aterosklerozes dēļ, bet bez sistēmiska iekaisuma (*Crea et al.*, 2013). Izrādās, ka aptuveni 40% miokarda infarkta slimnieku tāds iekaisuma maršieris kā augstas jūtības C-reaktīvais proteīns asinīs ir zemā vai pat ļoti zemā koncentrācijā (*Cristell et al.*, 2011). Šiem pacientiem akūta koronāra sindroma patoģenēzē, visticamāk, liela nozīme ir lokāli asins sienas iestiepumu ietekmējošiem hemodinamiskiem spēkiem. Provocējošs faktors var būt izteikts emocionāls pārdzīvojums vai stress, ko apstiprina, piemēram, ziņojumi par biežāku miokarda infarkta sastopamību Japānā pirmo 3 nedēļu laikā pēc 2011. gada zemestrīces (*Nakamura et al.*, 2012). Simpatiskās nervu sistēmas aktivācijas un pastiprinātas kateholamīnu izdales dēļ pieaug sirdsdarbības frekvence, asinsspiediens, sirds minūtes tilpums un ne reti tiek provocēta vazokonstrikcija nestabilu aterosklerotisku pangu skartajos artēriju segmentos. Visticamāk, šajos gadījumos sava vieta ir arī iekaisumam aterosklerotiskajā pangā, tomēr tas var būt subklīnisks. Šie atšķirīgie mehānismi STEMI patoģenēzē ir viens no skaidrojumiem, kāpēc ne vienmēr akūta koronāra sindroma gadījumā asinīs būs izteikti paaugstināta iekaisuma maršieru koncentrācija. Pilnīgākai patoģenēzes izzināšanai nepieciešami turpmāki pētījumi.

Mēs salīdzinājām aterosklerozes biomarkšieru līmeņus gan miokarda infarkta, gan apsekojuma laikā desmit mēnešus vēlāk un konstatējām, ka analizēto adhēzijas molekulu koncentrācijas nemainījās. Šī atrade ir saskaņā ar iepriekš publicētiem literatūras datiem, kas parādīja, ka sVCAM-1, sICAM-1 un sE-selektīna līmeņi saglabājas augstā koncentrācijā asins plazmā līdz 6 mēnešiem pēc miokarda infarkta un tikai tad progresīvi samazinās nākamo 12 mēnešu laikā (*Mulvihill et al.*, 1999, *Mulvihill et al.*, 2000, *Mulvihill, Foley*, 2002). Turpretim novērojām MMP-9, MPO un PAI-1 samazinājumu apsekojuma laikā. MMP-9 un MPO ir tieši saistītas ar aterosklerotiskās pangas ruptūru, tādēļ klīniski stabilā stāvoklī šo biomarkšieru produkcija ir mazāk intensīva. Līdzīgi PAI-1 ir saistīts ar fibrinolītiskās aktivitātes samazināšanos

un trombotisku masu veidošanos, kas klīniski stabiliem pacientiem nav vai ir salīdzinoši mazāk nekā pacientiem ar akūtu miokarda infarktu.

Mēs analizējām aterosklerozes biomarķieru saistību ar kardiālu nāvi gan iekļaušanas, gan visā apsekojuma laikā un konstatējām, ka, piemēram, E-selektīns bija paaugstināts pacientiem ar kardiālu nāvi. E-selektīns ir vaskulārās adhēzijas molekula, kas spēlē būtisku lomu leikocītu migrācijā uz subendoteliālo telpu un tādējādi nodrošina aterosklerotiskā procesa kaskādes uzturēšanu. Iepriekšējos pētījumos paaugstināts E-selektīna līmenis bija parādīts kā kardiovaskulāras nāves prognostisks rādītājs pacientiem ar hronisku, izteiktu nieru slimību (*Malatino et al.*, 2007), citā pētījumā paaugstināts E-selektīna līmenis bija saistīts ar nāvi 14 mēnešu apsekojuma periodā pacientiem ar cukura diabētu un sirds mazspēju (*Czucz et al.*, 2011). Vēl kādā citā pētījumā E-selektīns bija saistīts ar kardiovaskulāru nāvi pacientiem ar cukura diabētu (*Matsumoto et al.*, 2010). PAI-1 līmenis bija augstāks pacientiem ar kardiālu nāvi visā apsekojuma periodā. Paaugstināts PAI-1 līmenis ir saistīts ar protrombotisku stāvokli un mikrotrombu veidošanos, tas ir pierādīts prognostisks marķieris kardiovaskulāriem notikumiem un kardiālai nāvei pacientiem ar hronisku peritoneālu dialīzi (*Arikan H et al.*, 2009). Kādā citā pētījumā PAI-1 bija neatkarīgs prognostisks 30 dienu nāves marķieris pacientiem ar STEMI (*Collet et al.*, 2003).

Mēs analizējām mērķa bojājuma audu raksturojuma saistību ar cukura diabētu un konstatējām augstāku kalcija procentuālo sastāvu diabēta pacientiem. Publicētajā literatūrā mēs atradām tikai vienu ziņojumu, kur bija salīdzināts aterosklerotiskā bojājuma audu sastāvs ar iMap IVUS pacientiem ar un bez cukura diabēta (*Araki et al.*, 2012). Šajā pētījumā tika analizēti mērķa bojājumi pacientiem ar stabilu slodzes stenokardiju un tika atrasts, ka pacientiem ar cukura diabētu bija salīdzinoši vairāk lipīdu un nekrotisko audu mērķa bojājumā, taču kalcija daudzums neatšķīrās starp analizētajām grupām. Cits pētījums ar IVUS virtuālo histoloģiju parādīja, ka pacientiem ar cukura diabētu klīniski stabilās aterosklerotiskās pangās bija salīdzinoši vairāk kalcija kā pacientiem bez cukura diabēta (*Ogita et al.*, 2009). Pētījums, kur tika analizētas stabilas aterosklerotiskas pangas ar IVUS virtuālo histoloģiju pacientiem ar cukura diabētu, parādīja, ka šai pacientu grupai aterosklerotiskajā pangā ir vairāk gan kalcija, gan nekrotisko audu (*Nasu et al.*, 2008). Koronārais kalcijs ir pietiekami labi izpētīts KSS riska marķieris, kas visbiežāk korelē ar slimības izplatību. Tomēr intravaskulārās ultraskaņas pētījumos balstīta pangas analīze kalcinētos bojājumos ir apgrūtināta un, iespējams, neprecīza, tāpēc šie rezultāti jāanalizē piesardzīgi.

Pacientiem ar cukura diabētu bija augstāka sE-selektīna koncentrācija miokarda infarkta laikā (8.7.3. attēls). Šo atradi apstiprina arī citu pētījumu dati, kur sE-selektīna plazmas koncentrācija diabēta pacientiem bija augstāka miokarda infarkta un nestabilas stenokardijas laikā nekā nediabētiķiem (*Mulvihill et al.*, 2001). Līdzīga atrade bija arī citā pētījumā, kur diabēta pacientiem ar nestabilu stenokardiju bija augstāks sE-selektīna līmenis salīdzinot ar pacientiem bez cukura diabēta (*Macias et al.*, 2003).

Pacientiem ar akūtu koronāru sindromu traucēts glikozes metabolisms ir saistīts ar sliktāku prognozi un mirstību neatkarīgi ar vai bez cukura diabēta diagnozes (*Rasoul et al.*, 2007, *Foo et al.*, 2003). Tādēļ mēs salīdzinājām paaugstinātu glikozes līmeni $\geq 7,8$ mmol/l iestājoties stacionārā pacientiem ar akūtu miokarda infarktu bez iepriekš dokumentēta cukura diabēta ar iMap IVUS audu raksturojumu un aterosklerozes asins biomarķieriem. Mēs neatradām saistību starp hiperglikēmiju un iMap IVUS audu raksturojumu mērķa bojājumā. Kamēr MPO, MMP-9 un PAI-1 līmeņi bija augstāki pacientiem ar hiperglikēmiju miokarda infarkta laikā. No iepriekšējiem pētījumiem ir zināms, ka PAI-1 līmenis korelē ar hiperinsulinēmiju, insulīna rezistenci un cukura diabētu (*Smith et al.*, 2005) Kādā pētījumā bija parādīta saistība starp paaugstinātu PAI-1 līmeni pacientiem ar STEMI un glikozes tolerances traucējumiem 3 mēnešus vēlāk (*Knudsen et al.*, 2011).

Insulīna rezistences izvērtēšanai mēs izmantojām HOMA (*angl.*- homeostasis model assessment), kas ir sevi attaisnojis iepriekšējos pētījumos kā ticams modelis insulīna rezistences izvērtēšanai (*Katsuki et al.*, 2001). Mēs konstatējām, ka pacientiem ar HOMA ≥ 3 bija augstāks sE-selektīna līmenis miokarda infarkta laikā, taču ne apsekošanas brīdī, kas runā par labu augstāk aprakstītajai sE-selektīna saistībai ar cukura diabētu. Augstāku E-selektīna koncentrāciju konstatējām STEMI pacientiem ar aptaukošanos. Iepriekšējos pētījumos tieši PAI-1 bija saistīts ar palielinātu ķermeņa svaru (*Raiko et al.*, 2012, *Ikezaki et al.*, 2002, *Valle et al.*, 2003, *Balagopal et al.*, 2008, *McGill et al.*, 1994), kas neatspoguļojās mūsu datos.

Statīnu terapija samazina aterosklerozes sistēmisko iekaisumu, tādēļ mēs domājām, ka pacientiem uz statīnu lietošanas fona pat miokarda infarkta laikā varētu būt zemāki asins aterosklerozes biomarķieru līmeņi. Mēs konstatējām, ka MPO līmenis bija zemāks pacientiem, kas lietoja statīnus (8.8. attēls). Šī atrade ir saskaņā ar literatūras datiem (*Ndrepepa et al.* 2011), kur pacientiem ar akūtu koronāru sindromu regulāra statīnu lietošana bija saistīta ar zemāku MPO koncentrāciju asinīs. Kādā citā pētījumā (*Stenvinkel et al.*, 2006) ir ziņots, ka hemodialīzes pacientiem, kas lieto statīnus bija zemāks MPO līmenis salīdzinot ar pārējiem.

Rupturēt draudošas pangas diagnostika un ārstēšana varētu atklāt jaunu ēru sirds slimnieku ārstēšanā un nelabvēlīgu kardiovaskulāru notikumu paredzēšanā un novēršanā. Intravaskulārās ultraskaņas iMap audu analīze un citas spektrālās analīzes metodes sniedz iespēju noskaidrot koronārās pangas morfoloģisko sastāvu cilvēka dzīves laikā. Turpmākie pētījumi saistībā ar neinvazīvām attēldiagnostikas metodēm un asins biomarķieriem parādīs precīzāk to vietu klīniskajā praksē un noderēs atbilžu meklēšanai uz profilaksē un ārstēšanā vēl neatbildētiem jautājumiem.

Pētījuma iespējamie trūkumi

Šim pētījumam ir vairāki iespējamie trūkumi. Tas ir vienā centrā veikts pētījums ar salīdzinoši nelielu pacientu skaitu. Automātiska vadītājstīgas artefakta un kalcija akustiskās ēnas izslēgšana no aterosklerotiskās pangas virtuālā audu raksturojuma analīzes neatļauj visos gādījumos analizēt visu pangu kopumā. Arī trombotisko masu klātbūtne mērķa analizējamajā bojājumā var ietekmēt pangas virtuālās analīzes rezultātus.

10. Secinājumi

1. STEMI slimnieku mērķa bojājums akūtajā slimības fāzē saturēja augstu nekrotisko audu daudzumu.
2. Mērķa bojājums STEMI slimniekiem saturēja divas reizes vairāk nekrotisko audu nekā hroniska aterosklerotiska panga stabilas KSS kontroles grupā.
3. Kardiogēna šoka un kardiālā nāvē mirušo STEMI slimnieku mērķa bojājums saturēja vairāk kalcija, bet lēna koronāra plūsma pēc primāras PCI nebija saistīta ar mērķa bojājuma audu sastāvu pēc iMap IVUS.
4. Ne-mērķa bojājumā jeb proksimālajā segmentā pēc 10 mēnešiem samazinājās tikai lipīdu procentuālais sastāvs.
5. Neointimai 10 mēnešus pēc stenta implantācijas bija raksturīgs stabilāks audu sastāvs pēc iMap IVUS nekā natīvai aterosklerotiskai pangai šajā artērijā.
6. STEMI mērķa bojājuma audu sastāvs nebija saistīts ar aterosklerozes asins biomarķieru koncentrāciju asinīs infarkta akūtajā fāzē.
7. 10 mēnešu laikā pēc miokarda infarkta samazinājās MMP-9, MPO, PAI-1 plazmas koncentrācija, tomēr ticamu saistību ar proksimālā segmenta jeb ne-mērķa bojājuma audu morfoloģiju pēc iMap IVUS neatradām.

11. Publikāciju un ziņojumu saraksts

Trusinskis K, Juhneviča D, Strengē K, Erglis A. (2013) iMap intravascular ultrasound evaluation of culprit and non-culprit lesions in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Revascularization Medicine* (*In press*; publicēts online 2013.gada 16.janvārī)

Rudzīte V, Fuchs D, Kalnins U, Jurika E, Silava A, Erglis A, **Trusinskis K**, Jegere S. (2003) Prognostic value of tryptophan load test followed by serum kynurenine determination. Its comparison with pyridoxal-5-phosphate, kynurenine, homocysteine and neopterin amounts. *Advances in experimental medicine and biology*. 527:307-15.

Wireleiter B, Rudzīte V, Neurauter G, Murr C, Kalnins U, Erglis A, **Trusinskis K**, Fuchs D. (2003) Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 33(7):550-4.

Gerstein HC, Ratner RE, Cannon CP, Serruys PW, García-García HM, van Es GA, Kolatkar NS, Kravitz BG, Miller DM, Huang C, Fitzgerald PJ, Nesto RW; APPROACH Study Group. (2010) Effect of rosiglitazone on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the assessment on the prevention of progression by rosiglitazone on atherosclerosis in diabetes patients with cardiovascular history trial. *Circulation*. 16;121(10):1176-87.

V. Rudzīte, E. Jurka, U. Kalnins, A. Erglis, **K. Trusinskis**, S. Jegere. (2002) Changes in lipid metabolism in patients with coronary heart disease. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*, 56(3): 109-113.

Narbutē I, Jēgere S, Kumsārs I, Mintāle I, Zakke I, Juhneviča D, **Trušinskis K**, Sondore D, Lismanis A, Latkovskis G, Grāve A, Dombrovskis A, Ērglis A. (2009) Long-term clinical results for randomised comparison of paclitaxel-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery disease. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Vol. 63, No. 4/5 (663/664)*, pp. 243–248.

Jegere S, Narbutē I, Kumsars I, Mintale I, Zakke I, Juhneviča D, **Trusinskis K**, Sondore D, Lismanis A, Latkovskis G, Grave A, Dombrovskis A, Erglis A. (2009) Comparison of Intravascular Imaging and Quantitative Coronary Angiography to Evaluate Neointimal Proliferation after Complex Lesion Stenting. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B, Vol. 63, No. 4/5 (663/664)*, pp. 168–173.

I. Zakke, A. Maca, S. Jegere, I. Narbutē, K. Bumeistare, I. Kumsars, **K. Trusinskis**, D. Sondore, I. Mintale, A. Dombrovskis, A. Lismanis, D. Juhneviča, A. Grave, G. Kucika, A. Erglis. (2011) Differences in outcomes and Guidelines-based Management in Hemodynamically Stable Patients with non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction: Data from Latvian Registry of Acute Coronary Syndromes. *Rīgas Stradiņa Universitāte, Collection of Scientific Papers, 2011*, 34-40.

V. Rudzīte, A. Silava, U. Kalnins, A. Erglis, **K. Trusinskis**, M. Jaeger, D. Fuchs. (2001) Homocysteine, pyridoxal-5-phosphate and neopterin in patients with coronary heart disease. *Pteridines*. 12: 120-29.

V. Rudzite, A. Silava, U. Kalnins, A. Erglis, **K. Trusinskis**, M. Jaeger, D. Fuchs. (2001) Significance of the determination of serum neopterin and homocysteine concentrations as well as pyridoxal-5-phosphate deficiency in patients with coronary heart disease. *Pteridines* 12: 130-134.

V. Rudzite, A. Jurika, U. Kalnins, A. Erglis, **K. Trusinskis**, S. Jegere, B. Frick, D. Fuchs. (2002) Comparing the sensitivity of pyridoxal-5-phosphate, homocysteine and neopterin in coronary heart disease. *Pteridines* 13(3): 100-103.

B. Frick, V. Rudzite, K. Schröcksnadel, U. Kalnins, A. Erglis, **K. Trusinskis**, D. Fuchs. (2003) Homocysteine, B vitamins and immune activation in coronary heart disease. *Pteridines* 2003; 14: 82-87.

V. Rudzite, E. Jurika, D. Fuchs, B. Wirteiter, U. Kalnins, A. Erglis, **K. Trusinskis**. (2003) Serum concentration of C-reactive protein, neopterin and phospholipids in patients with coronary artery disease. *Pteridines* 14: 56-57.

V. Rudzite, E. Jurika, K. Schroecksnadel, U. Kalnins, A. Erglis, **K. Trusinskis**, D. Fuchs. (2005) Usefulness of neopterin, C-reactive protein, homocysteine, pyridoxal-5-phosphate, and phospholipid determination in coronary artery disease. *Pteridines* 16(1): 15-21.

V. Rudzite, E. Jurika, D. Fuchs, U. Kalnins, A. Erglis, **K. Trusinskis**. (2005) Inflammation, homocysteine, pyridoxal-5-phosphate, and lipids in patients with coronary artery disease before and six months after coronary angioplasty followed by stent implantation. *Pteridines* 16(4): 170-175.

A. Erglis, I. Zakke, A. Maca, A. Kalvelis, **K. Trusinskis**, S. Jegere, I. Narbute. (2006) Importance of the acute coronary syndrome register for the improvement of cardiac care in Latvia. *Seminars in Cardiology* 12(1): 8-13.

Mutiski ziņojumi kongresos un konferencēs:

K. Trusinskis, K. Strengē, D. Sondore, I. Narbute, S. Jegere, M. Zabunova, Z. Stelbauma, A. Grave, A. Erglis. (2009) Virtual Histology in Carotids. XXV Interventional Cardiology Symposium, Snovmass, ASV

K. Trusinskis, K. Strengē, K. Bumeistere, A. Dombrovskis, L. Feldmane, A. Grave, A. Lismanis, D. Sondore, I. Narbute, S. Jegere, I. Kumsars, D. Juhneviča, G. Latkovskis, Z. Stelbauma, A. Rudzitis, A. Erglis. (2010) Correlation between Tissue Characterization and Biochemical Markers in Acute Coronary Syndrome Patients. XXVI Interventional Cardiology Symposium, Snovmass, ASV

K. Trusinskis, K. Strengē, D. Juhneviča, D. Sondore, K. Bumeistere, A. Dombrovskis, L. Feldmane, A. Grave, A. Jurka, P. Tretjakovs, A. Rudzitis, G. Latkovskis, I. Narbute, S. Jegere, I. Kumsars, A. Erglis. (2011) Correlation between Tissue Characterization™ and Biochemical Markers in Acute Coronary Syndrome: 10 Months Follow-up. XXVII Interventional Cardiology Symposium, Snovmass, ASV

K. Trusinskis, D. Juhnevica, K. Strengē, D. Sondore, I. Narbutē, S. Jegere, I. Kumsars, A. Erglis. (2012) No Correlation Between Tissue Characteristics in Culprit Lesion and no-reflow in STEMI Patients. XXVIII Interventional Cardiology Symposium, Snowmass, ASV

K. Trusinskis, D. Juhnevica, K. Strengē, D. Sondore, I. Narbutē, S. Jegere, I. Kumsars, A. Erglis. (2012) No Correlation Between Tissue Characteristics in Culprit Lesion and no-reflow in STEMI Patients. Euro PCR 2012, Parīze, Francija.

Trušinskis K, Juhnēviča D, Štrengē K, Būmeistere K, Dombrovskis A, Jēgere S, Kumsārs I, Latkovskis G, Lismanis A, Narbutē I, Sondore D, Štelbauma Z, Ērglis A. (2012) Aterosklerotiskās pangas virtuālais audu raksturojums pacientiem ar ST segmenta elevāciju miokarda infarktu izmantojot intravaskulāro ultraskaņu. LU Zinātniskā konference, medicīnas sekcija: 2006.g. februārī.

Трушинскис К, Юхневича Д, Васильев Д, Штрэнге К, Сондоре Д, Йегере С, Кумсарс И, Нарбуте И, Эрглис А. (2012) Применение метода виртуальной гистологии при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании в изучении коронарной болезни сердца. Invazīvās kardioloģijas konference, Sanktpēterburga, Krievija, 2012.

Narbutē Inga, Kumsars Indulis, **Trusinskis Karlis**, Sondore Dace, Latkovskis Gustavs, Juhnevica Dace, Jegere Sanda, Lismanis Aigars, Dombrovskis Andis, Bumeistere Kristine, Knipse Agnese, Briede Ieva, Štrengē Kārlis, Grave Alona, Erglis Andrejs. (2012) Better one-year survival in consecutive unprotected left main patients with cutting balloon predilatation and IVUS guidance. EuroPCR 2012, Parīze, Francija.

D. Sondore, K. Strengē, **K. Trusinskis**, D. Juhnevica, I. Narbutē, S. Jegere, I. Kumsars, A. Erglis. (2012) VH-IVUS in the Coronary and Carotid Arteries. EuroPCR 2012, Parīze, Francija.

Ија Закке, Даче Јuhnēviča, Аија Мача, **Кārlis Trušinskis**, Sanda Јēgere, Gustavs Latkovskis, Inga Narbutē, Даче Sondore, Indulis Kumsārs, Lelde Zarakauska, Andrejs Ērglis. (2011) Reperfusion is still important in STEMI patients hospitalized >12hours after symptom onset. Data of Latvian registry of acute coronary syndromes 2005-2009. Abstrakts. Nordic-Baltic Congress of Cardiology, June 16-18, 2011, Rīga, Latvija. Riga, Latvia. Medicina 2011;47(suppl. 1):5 (009-O)

Stenda referāti kongresos un konferencēs:

K. Trusinskis, D. Juhnevica, K. Strengē, D. Sondore, I. Narbutē, S. Jegere, I. Kumsars, L. Zarakauska, A. Erglis. (2012) Higher ICAM-1 Levels in STEMI Patients Associated with Plaque Vulnerability in Non-culprit Lesions at 10 Month Follow-up. Abstrakts. American College of Cardiology kongresā, Čikāgā, ASV, JACC 59 (13) E559.

K. Trusinskis, D. Juhnevica, K. Strengē, D. Sondore, I. Narbutē, S. Jegere, I. Kumsars, A. Erglis. (2012) Lower LDL-C Levels are Associated with Less Necroticlipidic Tissue in STEMI Patients. Abstrakts. American Heart Association kongresā, Losandželosā, ASV, Circulation. 126: A14645.

K. Trusinskis, D. Juhnevicā, K. Strengē, D. Sondore, I. Narbutē, G. Latkovskis, S. Jegere, I. Kumsars, J. Dijkstra, A. Erglis. (2011) Association of elevated blood glucose levels on admission with tissue characterization in non-diabetic patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. Abstrakts. European Society of Cardiology Congress, 27.-31.augusts, Parīze, Francija. Euro Heart J 2011; 32 (Abstract Supplement): 861-862

Karlis Trusinskis, Dace Juhnevicā, Karlis Strengē, Dace Sondore, Indulis Kumsars, Inga Narbutē, Sanda Jegere, Andrejs Erglis. (2011) In Vivo Findings of Tissue Characteristics in High-Risk Coronary Artery Plaques Using iMap™ IVUS. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium 2011. 7.-11. oktobris, 2011, San Francisko, ASV. J Am Coll Cardiol. 58: B177.

K. Trusinskis, D. Juhnevicā, K. Strengē, D. Sondore, I. Kumsars, S. Jegere, I. Narbutē, A. Grave, I. Zakke, A. Erglis. (2010) Possible causes of no-reflow or slow reflow phenomenon in primary PCI. Abstrakts. Acute Cardiac Care 2010, Kopenhāgena, Dānija. Eur Heart J Suppl. 2010;12(Suppl F):F87

K. Trusinskis, D. Juhnevicā, K. Strengē, D. Sondore, I. Narbutē, S. Jegere, I. Kumsars, J.Dijkstra, A. Erglis. (2012) Higher Plasminogen Activator Inhibitor-1 Levels are Associated with Higher Percentage of Necrotic Tissue in STEMI Patients. Abstrakts. European Atherosclerosis Congress, Milāna, Itālija.

K. Trusinskis, D. Juhnevicā, K. Strengē, D. Sondore, I. Narbutē, S. Jegere, I. Kumsars, L.Zarakauska, A. Erglis. (2012) Higher peak levels of myocardial necrosis markers in STEMI patients associated with higher percentage of necrotic tissue and lower percentage of fibrotic tissue in culprit lesion. Abstrakts. European Atherosclerosis Congress, Milāna, Itālija.

Trusinskis Karlis, Strengē Karlis, Juhnevicā Dace, Sondore Dace, Dijkstra Jouke, Narbutē Inga, Kumsars Indulis, Latkovskis Gustavs, Jegere Sanda, Zabunova Milana, Erglis Andrejs. (2011) Association Between LDL Levels and Plaque Vulnerability by iMap Tissue Characterization at 10 Months Follow-up in STEMI Patients. Abstrakts. Nordic-Baltic Congress of Cardiology, June 16-18, 2011, Rīga, Latvija. Latvia. Medicina 2011;47(suppl. 1):14 (028-P)

Trusinskis Karlis, Juhnevicā Dace, Strengē Karlis, Sondore Dace, Dijkstra Jouke, Narbutē Inga, Kumsars Indulis, Latkovskis Gustavs, Jegere Sanda, Zabunova Milana, Liciš Normunds, Lelde Zarakauska, Erglis Andrejs. (2011) No Association of Chromosome 9p21.3 Single-nucleotide Polymorphism rs1333049 With Plaque Tissue Characterization by iMap in STEMI patients. Abstrakts. Nordic-Baltic Congress of Cardiology, June 16-18, 2011, Rīga, Latvija. Riga, Latvia. Medicina 2011;47(suppl. 1):14 (027-P)

Trusinskis K, Glazere L, Strengē K, Juhnevicā D. (2009) Stent thrombosis: data from single high volume center PCI registry. Abstrakts. XXII Nordic-Baltic Congress of Cardiology, June 3-5, 2009, Reikjavika, Islande.

Trusinskis K, Sondore D, Strengē K, Zabunova M, Narbutē I, Jegere S, Grave A, Stelbauma Z, Erglis A. Virtual histology in carotid arteries. Abstr. XXII Nordic-Baltic Congress of Cardiology, June 3-5, 2009, Reykjavik, Iceland. *Cardiology* 2009;113 (Suppl. 1):63

Trusinskis K, Erglis A, Rudzite V, Jurika E, Jegere S, Narbutē I, Kalnins U. The impact of plasma homocysteine level on neointimal proliferation in patients after PCI with reduced barotrauma. Abstr. 75th Congress of the European Atherosclerosis Society, Apr 23-26, 2005, Prague, Czech Republic. *Atheroscler Suppl.* 2005;6(1):163

Sondore D, Strengē K, **Trusinskis K**, Juhneviča D, Narbutē N, Erglis A. (2012) Significant Correlation Between Coronary And Carotid Atherosclerotic Plaque Components By Intravascular Ultrasound Virtual Histology In Patients With Generalized Atherosclerosis. Abstraks. *J Am Coll Cardiol.* 60(17_S)

D. Sondore, D. Juhneviča, **K. Trusinskis**, K. Strengē, S. Jegere, I. Narbutē, A. Grav¹, A. Erglis. 'Plaque vulnerability in coronary and carotid arteries in correlation with acute cerebral event in history'. Abstraks. *Acute Cardiac Care* 2010, Kopenhāgena, Dānija. *Eur Heart J Suppl.* 2010;12(Suppl. F):F117

D. Sondore, D. Juhneviča, **K. Trusinskis**, K. Strengē, I. Narbutē, S. Jegere, A. Grave, A. Erglis. Increased Percentage of Necrotic Core in Carotid Artery Plaque Correlates With Acute Cerebral Event in History. Abstraks. Nordic-Baltic Congress of Cardiology, June 16-18, 2011, Rīga, Latvija. *Medicina* 2011;47(suppl. 1):15 (030-P)

Narbutē Inga, Kumsars Indulis, Sondore Dace, Juhneviča Dace, Latkovskis Gustavs, Jegere Sanda, **Trusinskis Karlis**, Lismanis Aigars, Dombrovskis Andis, Bumeistere Kristine, Knipse Agnese, Briede Ieva, Licis Normunds, Alona Grave, Erglis Andrejs. (2011) Interleukin-1B single nucleotide polymorphism in association with left main coronary artery disease. Abstraks. Nordic-Baltic Congress of Cardiology, June 16-18, 2011, Rīga, Latvija. *Medicina* 2011;47(suppl. 1):9 (017-P)

Erglis A, Jegere S, **Trusinskis K**, Kumsars I, Sondore D, Narbutē I. Stent Endothelization after Paclitaxel Eluting Stent Implantation in Left Main: A 3 Years Intravascular Ultrasound and Optical Coherence Tomography Follow-up. Abstr (oral). 21st Annual Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium 2009. September 21-25, 2009, San Francisco, USA. *Am J Cardiol.* 2009; 104(6), suppl 6A:13D.

Jegere S, Narbutē I, Kumsars I, **Trusinskis K**, Sondore D, Grave A, Erglis A. Comparison of quantitative angiographic and intravascular ultrasound parameters after left main stenting. Abstr. XXII Nordic-Baltic Congress of Cardiology, June 3-5, 2009, Reykjavik, Iceland. *Cardiology* 2009;113 (Suppl. 1):105

Kumsars I, Narbute I, Sondore D, Dombrovskis A, Lismanis A, **Trusinskis K**, Jegere S, Kucika G, Erglis A. Simple versus complex strategy in bifurcation treatment. Abstr. XXII Nordic-Baltic Congress of Cardiology, June 3-5, 2009, Reykjavik, Iceland. *Cardiology* 2009;113 (Suppl. 1):81

Kumsars I, Narbute I, Sondore D, Dombrovskis A, Lismanis A, **Trusinskis K**, Jegere S, Kucika G, Erglis A. Impact of Treatment Strategy on Target Vessel Revascularization Rate in Coronary Bifurcation Lesions. Abstr. Fourteenth Annual Symposium - Angioplasty Summit 2009 TCT Asia Pacific. April 22-24, Seoul, Korea. *Am J Cardiol.* 2009; 103(9), suppl 1: 62B-63B

V. Rudzite, E. Jurika, D. Fuchs, U. Kalnins, A. Erglis, **K. Trusinskis**. (2003) Secondary risk factors in the progression of coronary artery disease. Abstrakts. Proceedings of the 5th International Congress on Coronary Artery Disease (Frontiers in Coronary Artery Disease), B.S.Lewis, D.A.Halon, M.Y. Flugelman, G.F.Gensini eds., Bologna (Italy), 175–178.

V. Rudzite, E. Jurika, A. Erglis, **K. Trusinskis**, S. Jegere, D. Fuchs. (2006) Simultaneous study of intravascular ultrasound data and results of serum biochemical indices at the time of stenting and after 6 month in patients with coronary artery disease. Abstrakts. 2nd Baltic Cardiology Congress 2006, 28–30 September, Riga, Latvia. *Seminars in Cardiology*, 12(4): 190.

Erglis A, Narbute I, Jegere S, Kumsars I, Dombrovskis A, Lismanis A, **Trusinskis K**, Mintale I, Zakke I, Strazdins U, Saltups A. (2006) Unrotected left main PCI registry. Experience of Latvian Centre of Cardiology. Abstrakts. 18th Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium 2006. October 22-27, 2006, Vašingtona, ASV. *Am J Cardiol.* 98(8), suppl S1: 163M.

Erglis A, Zakke I, Jegere S, Narbute I, Maca A, **Trusinskis K**. (2007) Trends in the management of acute coronary syndromes in Latvia from 2001 to 2006. Abstrakts. ESC Congress 2007. September 1-5, 2007, Vienna, Austria. *Eur Heart J* 28(suppl 1): 656-657.

Erglis A, Kalnins U, **Trusinskis K**, Rudzite V, Jurika E, Jegere S, Narbute I. Relationship between plasma homocysteine level and neointimal proliferation in patients after PCI with reduced barotraumas. Abstr. 3rd Baltic Atherosclerosis Congress, May 20-22, 2004, Riga, Latvia. *Atherosclerosis Suppl.* 2004; 5(4):11-12

V.Rudzite, V.Jurika, D.Fuchs U.Kalnins, A.Erglis, **K.Trusinskis**. (2003) C-Reactive Protein, Neopterin and Homocystein in the progression of coronary heart diseases. XIX Nordic Congress of Cardiology, Odence, Denmark, June 4–6, 2003. Abstract Book 72; P 74.

V.Rudzite, E.Jurika, D.Fuchs, U.Kalnins, A.Erglis, **K.Trusinskis**. (2004) Indices of inflammation and other secondary risk factors in the progression of coronary artery disease. *Atherosclerosis Supplements* 5: 38-39.

Erglis A, Kumsars I, Narbute I, Jegere S, Dombrovskis A, Lismanis A, **Trusinskis K**, Sondore D, Mintale I, Zakke. (2007) Do we need debulking prior to LM stenting? The Latvian experience. 22nd Annual International Interventional Cardiology Symposium 2007), 11.-16. marts, 2007, Kolorado, ASV

A. Erglis, I. Zakke, A. Maca, **K. Trusinskis**, S. Jegere, I. Narbute. Importance of the acute coronary syndrome register for improvement of cardiac care in Latvia. Abstr. 2nd Baltic Cardiology Congress 2006, 28–30 September, Riga, Latvia. Seminars in Cardiology, 2006; 12(4): 174

Erglis A, Narbute I, Kumsars I, Jegere S, Sondore D, **Trusinskis K.** (2007) Nordic Bifurcation Study. Invazīvās kardioloģijas konference Top 10 in PCI 2007, 5. oktobris, Madride, Spānija.

S. Jēgere, A. Ērglis, I. Narbute, **K. Trušinskis.** (2006) IVUS pilnvērtīga metode koronāro artēriju aterosklerotiski bojātā segmenta izvērtēšanai. LU 64. Zinātniskā konference, medicīnas sekcija: 2006.g. 3. februārī.

Raksti Latvijas žurnālos:

Mača A, **Trušinskis K**, Zakke I, Ērglis A. Trombolītiskā terapija teorijā un praksē. Latvijas Ārsts 2009;9:8-14

Jēgere S, Mintāle I, Zakke I, Latkovskis G, **Trušinskis K**, Narbute I, Kalvelis A, Ērglis A. (2007)Omega-3 polinepiesātinātās taukskābes kardiologa praksē. Latvijas Ārsts 12:27-30

Vadlīnijas:

Akūta koronāra sindroma (AKS) diagnostikas, loģistikas un ārstēšanas vadlīnijas /Latvijas kardiologu biedrība; sagat. darba grupa: A. Ērglis, A. Kalvelis, G. Latkovskis, I. Zakke, S. Jēgere, A. Mača, I. Narbute, **K. Trušinskis**, S. Ratobiļska. -Rīga, 2011. -96. lpp.

Palielinātas sirdsdarbības frekvences novērtēšana un korekcija koronārās sirds slimības pacientiem ar sinusa ritmu/Latvijas Kardiologu biedrības darba grupas zinātniskais nolēmums; sagat. darba grupa: A. Ērglis, A. Kalvelis, M. Ozoliņa, V. Dzērve, O. Kalējs, I. Mintāle, S. Jēgere, I. Zakke, **K. Trušinskis.** Rīga, 2010. -30. lpp.

Akūts koronārs sindroms: vadlīnijas /Latvijas kardiologu biedrība; sagat. darba grupa: A. Ērglis, A. Kalvelis, I. Zakke, S. Jēgere, A. Mača, I. Narbute, **K. Trušinskis.** Rīga, 2006.- 72. lpp.

12. Izmantotās literatūras saraksts

Albelda SM, Smith CW, Ward PA. (1994) Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J.* 1994;8:504–512.

Alessi MC, Juhan-Vague I. (2004) Contribution of PAI-1 in cardiovascular pathology. *Arch Mal Coeur Vaiss* 97: 673–78.

Almer LO, Ohlin H. (1987) Elevated levels of the rapid inhibitor of plasminogen activator (t-PAI) in acute myocardial infarction. *Thromb Res* 47: 335-339.

Amador Kane S. *Introduction to Physics in Modern Medicine.* Boca Raton: CRC Press, 2009.

Andre P, Balkau B, Vol S, Charles MA, Eschwege E; DESIR Study Group. (2007) Gamma-glutamyltransferase activity and development of the metabolic syndrome (International Diabetes Federation Definition) in middle-aged men and women: data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) cohort. *Diabetes Care.* 30:2355–2361.

Araki T, Nakamura M, Utsunomiya M, Sugi K. (2012) Visualization of coronary plaque in type 2 diabetes mellitus patients using a new 40 MHz intravascular ultrasound imaging system. *Journal of Cardiology* 59, 42-49.

Arikan H, Koc M, Tuglylar S, Ozener C, Akoglu E. (2009) Elevated plasma levels of PAI-1 predict cardiovascular events and cardiovascular mortality in prevalent peritoneal dialysis patients. *Ren Fail.* 31(6):438-45.

Balagopal P, de Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, McCrindle BW, Mietus-Snyder ML, Steinberger J. (2011) Nontraditional Risk Factors and Biomarkers for Cardiovascular Disease: Mechanistic, Research, and Clinical Considerations for Youth. *Circulation.* 123:2749-2769.

Balagopal P, George D, Sweeten S, Mann KJ, Yarandi H, Mauras N, Vaughan DE. (2008) Response of fractional synthesis rate (FSR) of fibrinogen, concentration of D-dimer and fibrinolytic balance to physical activity-based intervention in obese children. *J Thromb Haemost.* 6:1296–1303.

Barbash GI, Hod H, Roth A, Miller HI, Rath S, Zahav YH, Modan M, Zivelin A, Laniado S, Seligsohn U. (1989) Correlation of baseline plasminogen activator inhibitor activity with patency of the infarct artery after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1231-1235.

Begum N, Song Y, Rienzie J, Ragolia L. (1998) Vascular smooth muscle cell growth and insulin regulation of mitogen-activated protein kinase in hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol.* 275(pt 1):C42–C49.

Bensch KW, Raida M, Magert HJ, Schulz-Knappe P, Forssmann WG. (1995) hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett.* 368:331-335.

Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O. (1994) Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med* 45:361-378.

Biasucci LM, D'Onofrio G, Liuzzo G, Zini G, Monaco C, Tommasi M, Rebuffi AG, Maseri A. (1996) Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *Journal of the American College of Cardiology* 27(3): 611–616.

Bittner A, Alcaïno H, Castro PF, Perez O, Corbalan R, Troncoso R, Chiong M, Morgaga F, Zanolli D, Winter JL, Zamorano JJ, Diaz-Araya G, Lavandero S. (2010) Matrix metalloproteinase-9 activity is associated to oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 143: 98 – 100.

Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, Meyer J, Cambien F, Tiret L. (2003) AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 107:1579–585.

Blann AD, McCollum CN. (1994) Circulating endothelial cell/leukocyte adhesion molecules in atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 72:151–154.

Boer OJ, Wal AC, Teeling P, Becker AE. (1999) Leucocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques: a prominent role for neovascularization? *Cardiovascular Research* 41:443-449.

Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. (2003) Prognostic Value of Myeloperoxidase in Patients with Chest Pain. *N Engl J Med.* 349(17):1595-604.

Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. (1995) Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions: association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation.* 91:2125–2131.

Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, Shaw LJ, Kinney GL, Chow D, DeMoss D, Nuguri V, Nabavi V, Ratakonda R, Berman DS, Raggi P. (2010) Progression of Coronary Artery Calcium Predicts All-Cause Mortality. *J Am Coll Cardiol Img* ;3:1229–36.

Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD. (2006) Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. *Am Heart J* 151: 1101 e1101–1108.

Chen CC, Rosenbloom CL, Anderson DC, Manning AM. (1995) Selective inhibition of E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 expression by inhibitors of I κ B- α phosphorylation. *J Immunol.* 155:3538–3545.

Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. (2006) Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *American heart journal.* 151(6):1260-4.

Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human arteries: pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:940-949

Collet JP, Montalescot G, Vicaut E, Ankri A, Walylo F, Lesty C, Choussat R, Beygui F, Borentain M, Vignolles N, Thomas D. (2003) ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Predicts Mortality. *Circulation*. 108:391- 394.

Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. (1995) Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF- κ B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J*. 9:899–909.

Cristell N., Cianflone D., Durante A.. et al. (2011) High-sensitivity C-reactive protein is within normal levels at the very onset of first ST-segment elevation acute myocardial infarction in 41% of cases a multiethnic case-control study, *J Am Coll Cardiol* 58:2654-2656

Czucz J, Cervenak L, Forhecz Z, Gombos T, Pozsonyi Z, Kunde J, Karadi I, Janoskuti L, Prohaszka Z. (2011) Serum soluble E-selectin and NT-proBNP levels additively predict mortality in diabetic patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 100(7):587-94.

Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW (1994) Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 94:437–444.

Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ, Pigott R, Woolf N, Katz D, Kyriakopoulos A (1993) The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol*. 171:223-229.

Davis MJ. (1996) The Paul Dudley White Lecture. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 94:2013–2020.

DeMaria AN, Narula J, Mahmud E, Tsimikas S. Imaging vulnerable plaque by ultrasound. (2006) *J Am Coll Cardiol* 47:C32–9.

Di Mario C, The SH, Madretsma S, et al. Detection and characterization of vascular lesions by intravascular ultrasound: an in vitro study correlated with histology. (1992) *J Am Soc Echocardiogr* 5:135–46.

Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. (1986) Induction by IL 1 and interferon- γ : tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol*. 137:245–254.

Eldrup N, Gronholdt ML, Sillesen H, Nordestgaard BG (2006) Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis. *Circulation* 114: 1847–1854.

Falk E, Shah PK, Fuster V (1995) Coronary plaque disruption. *Circulation* 92:657-71

Falk E. (1983) Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 50:127– 134

- Falk E. (1992) Why do plaques rupture? *Circulation* 86(Suppl 6):III30–III42.
- Crea F, Liuzzo G. (2013) Pathogenesis of Acute Coronary Syndromes *J Am Coll Cardiol.* 61(1):1-11.
- Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, Timmis AD. (2003) A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 89:512-6.
- Fujii K, Kobayashi Y, Mintz GS, et al. (2003) Intravascular ultrasound assessment of ulcerated ruptured plaques: a comparison of culprit and nonculprit lesions of patients with acute coronary syndromes and lesions in patients without acute coronary syndromes. *Circulation* 108(20):2473-8.
- Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kusuyama T, Yamashita H, Ehara S, Nakamura Y, Iida H, Yoshiyama M, Yoshikawa J. (2006) Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 97: 175 –180.
- Galili O, Herrmann J, Woodrum J, Sattler KJ, Lerman LO, Lerman A. (2004) Adventitial vasa vasorum heterogeneity among different vascular beds. *J Vasc Surg.* 40(3):529-35.
- Galis ZS, Khatri JJ. (2002) Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 90: 251–62.
- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. (1994) Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 94:2493–2503.
- Garvin P, Nilsson L, Carstensen J, Jonasson L, Kristenson M. (2008) Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. *PLoS ONE* 3:e1774.
- Gearing AJH, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. (1992) Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathologic significance. *Ann N Y Acad Sci.* 667:324–331.
- Gearing AJH, Newman W. (1993) Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today.* 14:506–512.
- Gram J, Klufft C, Jespersen J. (1987) Depression of tissue plasminogen activator (t-PA) activity and rise of t-PA inhibition and acute phase reactants in blood of patients with acute myocardial infarction (AMI). *Thromb Haemost* 58: 817-821
- Hackman A, Abe Y, Insull W, Pownall H, Smith L, Dunn K, Gotto AM Jr, Ballantyne CM. (1996) Levels of soluble adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation.* 93:1334–1338.
- Hamsten A, Wiman B, Faire UD, Blomback M. (1985) Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 13: 1557-1563

Hansson J, Vasan RS, Arnlov J, Ingelsson E, Lind L, Larsson A, Michaelsson K, Sundstrom J. (2011) Biomarkers of Extracellular Matrix Metabolism (MMP-9 and TIMP-1) and Risk of Stroke, Myocardial Infarction, and Cause-Specific Mortality: Cohort Study. *PLoS One*. 6: e16185.

Hansson, G. K. and P. Libby (2006). The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 6(7): 508-19.

Hasegawa K, Ito M, Oda M, Hirono S, Ozawa T, Tanaka K, Obata H, Kodoma M, Aizawa Y. (2010) Intravascular ultrasonic imaging of vulnerable plaque in a bare metal stent 10 years after implantation. *Circulation*. 122(13).

Henney AM, Wakeley PR, Davies MJ, Forster K, Hembry R, Murphy G, Humphries S. (1991) Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 88:8154–8158.

Heo JH, Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, et al. Reproducibility of intravascular ultrasound iMap for radiofrequency data analysis: implications for design of longitudinal studies. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. Ahead of Print.

Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, et al. (1995) Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:668–74.

Holmes DR Jr, Berger PB, Hochman (1999) JS, et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation*. 1999;100:2067–73.

Hoffmann R, Mintz G. (2000) Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention. *European Heart Journal*. 21(21):1739-49.

Honda Y, Oshima S, Ogawa H, Sakamoto T, Miyao Y, Sakata S, Hirashima O, Moriyama Y, Yasue H. (1994) Plasma lipoprotein(a) levels and fibrinolytic activity in acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 58: 869-876.

Kirsten H, Eckermann S, Keech A. (2002) Intravascular Ultrasound: Assessment Report. Canberra: Medical Services Advisory Committee.

Hwang S-J, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM Jr, Boerwinkle E. (1997) Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 96: 4219–25.

Iijima R, Shinji H, Ikeda N, Itaya H, Makino K, Funatsu A, Yokouchi I, Komatsu H, Ito N, Nakajima R, Nakamura M. (2006) Comparison of coronary arterial finding by intravascular ultrasound in patients with transient no reflow versus reflow during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 97:29-33

Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, Li H, DiChiara M, Medoff BD, Cybulsky MI. (1999) Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res*. 1999;85:199–207.

- Ikezaki A, Hosoda H, Ito K, Iwama S, Miura N, Matsuoka H, Kondo C, Kojima M, Kangawa K, Sugihara S. (2002) Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes*.;51:3408–3411.
- Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. (2001) Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 141: 211–217.
- Ishino S, Mukai T, Kume N, Asano D, Ogawa M, Kuge Y, Minami M, Shiomi M, Saji H. (2007) Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression is associated with atherosclerotic plaque instability: Analysis in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 195: 48 – 56.
- Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, Ueno T, Sugi K, Imaizumi T. (1998) Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 32:368– 372.
- Kate GL, Sijbrands EJ, Staub D, Coll B, Cate FJ, Feinstein SB, Schinkel AF. (2010) Noninvasive Imaging of the Vulnerable Atherosclerotic Plaque *Curr Probl Cardiol* 2010;35:556-591.
- Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y. (2001) Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 24(2):362-5.
- Khan SQ, Kelly D, Quinn P, Davies JE, Ng LL. (2007) Myeloperoxidase aids prognostication together with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in high-risk patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Heart* 93(7): 826–831.
- Kimura T, Abe K, Shizuta S, Odashiro K, Yoshida Y, Sakai K, Kaitanai K, Inoue K, Nakagawa Y, Yokoi H, Iwabuchi M, Hamasaki N, Nosaka H, Nobuyoshi M. (2002) Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. *Circulation*. 105(25):2986-91.
- Kistorp C, Chong AY, Gustafsson F, Galatius S, Raymond I, Faber J, Lip GYH, Hildebrandt P. (2008) Biomarkers of endothelial dysfunction are elevated and related to prognosis in chronic heart failure patients with diabetes but not in those without diabetes. *European Journal of Heart Failure* 10:380–387
- Klebanoff SJ, Kinsella MG, Wight TN. (1993) Degradation of endothelial cell matrix heparan sulfate proteoglycan by elastase and the myeloperoxidase-H₂O₂-chloride system. *Am J Pathol* 143:907–917.
- Klebanoff SJ, Waltersdorph AM, Rosen H. (1984) Antimicrobial activity of myeloperoxidase. *Methods Enzymol* 105:399-403.
- Klebanoff SJ. (2005): Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukos Biol*. 77: 598-625.
- Knudsen EC, Seljeflot I, Abdeloor M, Eritsland J, Mangschau A, Muller C, Arnesen H, Andersen GO. (2011) Elevated levels of PAI-1 activity and t-PA antigen are associated with newly diagnosed abnormal glucose regulation in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Haemost*. 9(8):1468-74.

- Ko YG, Le VC, Kim BH, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D, Jang Y, Hong MK. (2012) Correlations between Coronary Plaque Tissue Composition Assessed by Virtual Histology and Blood Levels of Biomarkers for Coronary Artery Disease. *Yonsei Med J* 53(3):508-516.
- Kobayashi N, Hata N, Kume N, Yokoyama S, Shinada T, Tomita K, Kitamura M, Shirakabe A, Inami T, Yamamoto M, Seino Y, Mizuno K. (2011) Matrix Metalloproteinase-9 for the Earliest Stage Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 75: 2853 – 2861.
- Kolodgie F, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R (2003) Intraplaque Hemorrhage and Progression of Coronary Atheroma *N Engl J Med* 2003; 349:2316-2325
- Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, Finn AV, Virmani R. The thin-cup fibroatheroma: a type of vulnerable plaque:the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol.* 2001.;16:285-292
- Konstantino Y, Nguyen TT, Wolk R, Aiello RJ, Terra SG, Fryburg DA. (2009) Potential implications of matrix metalloproteinase-9 in assessment and treatment of coronary artery disease. *Biomarkers.* 14(2):118–129.
- Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, et al. (2003) Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 107:2889 –93.
- Langheinrich AC, Kampschulte M, Buch T, Bohle RM. (2007) Vasa vasorum and atherosclerosis – Quid novi? *Thromb Haemost* 97: 873–879
- Lasky LA. (1995) Selectin-carbohydrate interactions and the initiation of the inflammatory response. *Ann Rev Biochem.* 64:113–139.
- Laug WE. (1985) Vascular smooth muscle cells inhibit the plasminogen activators secreted by endothelial cells. *Thromb Haemost* 53:165-169.
- Lawrence MB, Springer TA. (1991) Leukocyte roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell.* 65:859–873.
- Lee SJ; Kim BK, Kim JS, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK. (2011) Evaluation of Neointimal Morphology of Lesions With or Without In-Stent Restenosis: An Optical Coherence Tomography Study. *Clin. Cardiol.* 34, 10, 633–639
- Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Libby P. (1993) Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma. *Am J Pathol.* 143:1551–1559.
- Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol* 2001;88:3J– 6J.
- Lucore CL, Sobel BE. (1988) Interactions of tissue-type plasminogen activator with plasma inhibitors and their pharmacologic implications. *Circulation* 77: 660-669

- Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fuji S. (1996) Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes: A potential pathogenic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 93:106-110.
- Macias C, Villaescusa R, Valle L, Boffi V, Cordero G, Hernandez A, Hernandez P, Ballester JM. (2003) Endothelial Adhesion Molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-Selectin in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 56(2):137-44.
- Malatino LS, Stancanelli B, Cataliotti A, Bellanuova I, Fatuzzo P, Rapisarda F, Leonardi D, Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. (2007) Circulating E-selectin as a risk marker in patients with end-stage renal disease. *J Intern Med.* 262(4):479-87.
- Masuda T, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Sakamoto T, Okubo H, Miyao Y (1992) Plasminogen activator inhibitor activity and tissue plasminogen activator levels in patients with unstable angina and those with coronary spastic angina. *Am Heart J* 124: 314-319.
- Matsumoto K, Fujishima K, Moriuchi A, Saishoji H, Ueki Y. Soluble adhesion molecule E-selectin predicts cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. (2010) *Metabolism.* 59(3):320-4
- McGill JB, Schneider DJ, Arfken CL, Lucre CL, Sobel BE. (1994) Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes* 1994;43:104-9.
- Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. (1993) Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet.* 342:1076–1079.
- Mehta RH, O'Neill WW, Harjai KJ, Cox DA, Brodie BR, Boura J, Grines L, Stone GW, Grines CL on behalf of the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) and the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. (2006) Prediction of One-Year Mortality Among 30-Day Survivors After Primary Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Cardiol* 2006;97:817–822.
- Meuwese MC, Stoes ESG, Hazen SL, van Miert JN, Kuivenhoven JA, Schaub RG, Wareham NJ, Luben R, Kastelein JJP, Khaw KT, Boekholdt SM. (2007) Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals. The EPIC-Norfolk prospective population study. *Journal of the American College of Cardiology* 50(2): 159–165.
- Michel JB, Virmani R, Arbustini E, Pasterkamp G. (2011) Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. *Eur Heart J.* 32(16): 1977–1985
- Mocatta TJ, Pilbrow AP, Cameron VA, et al. (2007) Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction,” *Journal of the American College of Cardiology* 49(20): 1993–2000.
- Morange PE, Lijnen HR, Alessi MC, Kopp F, Collen D, Juhan-Vague I. (2000) Influence of PAI-1 on adipose tissue growth and metabolic parameters in a murine model of diet-induced obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20:1150 –1154.

Morrow DA. (2007) Appraisal of myeloperoxidase for evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 49(20): 2001–2002.

Mulvihill N, Foley JB, Ghaisas N, Murphy R, Crean P, Walsh M. (1999) Early temporal expression of soluble cellular adhesion molecules in patients with unstable angina and subendocardial myocardial infarction. *Am J Cardiol* 83(8):1265-7.

Mulvihill N, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. (2001) Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart* 85(6):623-7.

Mulvihill NT, Foley JB, Murphy R, Crean P, Walsh M. (2000) Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 36(4):1210-6.

Mulvihill NT, Foley JB. (2002) Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 87(3):201-4.

Muzzio ML, Miksztowicz V, Brites F, Aguilar D, Repetto EM, Wikinski R, Tavella M, Schreier L, Berg GA. (2009) Metalloproteases 2 and 9, Lp-PLA(2) and lipoprotein profile in coronary patients. *Archives of Medical Research.* 40(1):48–53.

Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells W, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient. *Circulation* 108;1772-1778

Nakamura A, Saito H, Satake H, Sato H, Fukui S, Endo H, Takahashi T, Nozaki E, Tamaki K, Shimokawa H (2012) Abstract: P3621 Increased risk of myocardial infarction after the great east Japan earthquake, ESC Congress

Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV, Virmani R. (2011) The Pathology of Neoatherosclerosis in Human Coronary Implants. *Journal of American College of Cardiology.* 57(11):1314-1322.

Nakazawa G, Vorpahl M, Finn AV, Narula J, Virmani R. (2009) One step forward and two steps back with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol Img* 2:623– 8.

Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Fujita H, Surmely JF, Ehara M, Kinoshita Y, Tanaka N, Matsubara T, Asakura Y, Asakura K, Terashima M, Suzuki T. (2008) Plaque Characterization by Virtual Histology Intravascular Ultrasound Analysis in Type II Diabetic Patients. *Heart* 94(4):429-33.

Nauseef WM, Olsson I, Arnljots K (1988): Biosynthesis and processing of myeloperoxidase – a marker for myeloid cell differentiation. *Eur J Haematol.* 40(2): 97-110.

Ndrepa G, Braun S, Schomig A, Kastrati A. (2011) Impact of therapy with statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma myeloperoxidase in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 100(4):327-33.

Ng, Alexander, Justiaan Swanevelder. (2011) "Resolution in Ultrasound Imaging." *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain.* 11.5:186-192

- Ogita M, Funayama H, Nakamura T, Sakakura K, Sugawara Y, Kubo N, Ako J, Ishikawa SE, Momomura S. (2009) Plaque characterization of non-culprit lesions by virtual histology intravascular ultrasound in diabetic patients: impact of renal function. *J Cardiol* 54(1):59-65.
- Otsuki M, Hashimoto K, Morimoto Y, Kishimoto T, Kasayama S. (1997) Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Atherosclerotic NIDDM Patients. *Diabetes* 46:2096-2101.
- Park HJ, Baek JY, Shin WS, Kim DB, Jang SW, Shin DI, Koh YS, Seo SM, Uhm JS, Kim CJ, Kim PJ, Chang K, Chung WS, Seung KB, Lee JM. (2011) Soluble receptor of advanced glycated endproducts is associated with plaque vulnerability in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 75: 1685 – 1690.
- Park JP, Lee BK, Shim JM, Kim SH, Lee CW, Kang DH, Hong MK. (2010) Relationship between multiple plasma biomarkers and vulnerable plaque determined by virtual histology intravascular ultrasound. *Circ J* 74: 332 – 336.
- Park SJ, Kang SJ, Virmani R, Nakano M, Ueda Y. (2012) In-Stent Neointimal Hyperplasia A Final Common Pathway of Late Stent Failure. *J Am Coll Cardiol* 59:2051–7.
- Pasterkamp G, Galis ZS, de Kleijn DP. (2004) Expansive arterial remodeling: location, location, location. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 650–57.
- Pigott R, Dillon LP, Hemingway I, Gearing AJH. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cell. (1992) *Biochem Biophys Res Commun*. 187:584–589.
- Pober J. S., Cotran R. S. (1990) Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol. Rev.* 7:427–451.
- Podrez EA, Poliakov E, Shen Z, Zhang R, Sun M, Finton PJ, Shan L, Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL, Hoff HF, Salomon RG, Hazen SL. (2002) A novel family of atherogenic oxidized phospholipids promotes macrophage foam cell formation via the scavenger receptor CD36 and is enriched in atherosclerotic lesions. *J Biol Chem* 277:38517-23.
- Podrez EA, Schmidt D, Hoff HF, Hazen SL. (1999) Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest* 103: 1547-60.
- Ponthieux A., Herbeth B., Drosch S., Haddy N. (2004) Biological determinants of serum ICAM-1, E-selectin, P-selectin and L-selectin levels in healthy subjects: the Stanislas study. *Atherosclerosis*. 172: 299–308.
- Ponthieux A., Herbeth B., Drosch S., Haddy N. (2004) Biological determinants of serum ICAM-1, E-selectin, P-selectin and L-selectin levels in healthy subjects: the Stanislas study. *Atherosclerosis*. 172: 299–308.
- Raiko JR, Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Siitonen N, Kähönen M, Lehtimäki T, Viikari J, Jula A, Loo BM, Huupponen R, Saarikoski L, Juonala M, Raitakari OT. (2012) Plasminogen activator inhibitor-1 associates with cardiovascular risk factors in healthy young adults in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 224(1):208-12.

Rasoul S, Ottervanger JP, Bilo HJG, Timmer JR, van 't Hof AWJ, Dambrink JHE, Dikkeschei LD, Hoorntje JCA, Boer MJ, Zijlstra F. (2007) glucose dysregulation in nondiabetic patients with sT-elevation myocardial infarction: acute and chronic glucose dysregulation in sTEMi. *The Netherlands Journal of Medicine* 65:95-100.

Ridker PM (2003) C-Reactive Protein : A Simple Test to Help Predict Risk of Heart Attack and Stroke *Circulation*. 108:81-85

Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. (1998) Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 351: 88–92.

Ritman EL, Lerman A. (2007) The dynamic vasa vasorum. *Cardiovasc Res* 75:649-58.

Ross R. (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801–9.

Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. (1991) A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol*. 147:3788–3793.

Sakamoto T, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Masuda T. (1992) Association of patency of the infarct-related coronary artery with plasma levels of plasminogen activator inhibitor activity in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 70: 271-276.

Sathyanarayana S, Carlier S, Li W, Thomas L. (2009) Characterisation of atherosclerotic plaque by spectral similarity of radiofrequency intravascular ultrasound signals. *EuroIntervention* 5:133-139.

Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, Colombo A, Stefanadis C, Casscells SW, Moreno PR, Maseri A, van der Steen AFW. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. *European Heart Journal* (2004) 25, 1077–1082.

Schamermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, Burke AP, Farb A and Virmani R. (2001) Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histopathologic comparison with ‘healthy’ subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001; 155:499-508.

Schrijvers DM, De Meyer GRY, Kockx MM, Herman AG. (2005) Phagocytosis of Apoptotic Cells by Macrophages Is Impaired in Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 25:1256-1261

Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR. (1992) Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *Journal of the American College of Cardiology*. 19(2):267-74.

Scott NA, Cipolla GD, Ross CE, Dunn B, Martin FH, Simonet L, Wilcox JN. (1996) Identification of a Potential Role for the Adventitia in Vascular Lesion Formation After Balloon Overstretch Injury of Porcine Coronary Arteries. *Circulation*. 93(12):2178-87.

Seth R, Raymond ED, Makgoba MW. (1991) Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 338(8759): 83-4.

Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandex-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, Fallon JT, Regnstrom J, Fuster V. (1995) Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*. 92:1565–1569.

Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, Fallon JT, Regnstrom J, Fuster V. (1995) Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 92: 1565 – 1569.

Smith A, Patterson C, Yarnell J, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe G. (2005) Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation* 112:3080-7.

Sprengers ED, Kluft C. (1987) Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 69:381-387.

Springer TA. (1994) Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell*. 76:301–314.

Squadrito F, Saitta A, Altavilla D, Iocolano M, Canale P, Campo GM, Squadrito G, Di Tano G, Mazzu A, Caputi AP. (1996) Thrombolytic therapy with urokinase reduces increased circulating endothelial adhesion molecules in acute myocardial infarction. *Inflamm Res*.45:14–19.

Steiner M, Reinhardt KM, Krammer B, Ernst B, Blann AD. (1994) Increased levels of soluble adhesion molecules in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus are independent of glycaemic control. *Thromb Haemost*. 72:979–984.

Stenvinkel P, Rodriguez-Ayala E, Massy ZA, Qureshi AR, Barany P, Fellstrom B, Heimbürger O, Lindholm B, Alvestrand A. (2006) Statin treatment and diabetes affect myeloperoxidase activity in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1(2):281-7.

Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. (2011) A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:226-235

Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. (2001) Macrophage Myeloperoxidase Regulation by Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor in Human Atherosclerosis and Implications in Acute Coronary Syndromes. *Am J Pathol* 158:879–89.

Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, Libby P. (1999) Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation*. 99:2503–2509.

Tabas I. (2005) Consequences and Therapeutic Implications of Macrophage Apoptosis in Atherosclerosis: The Importance of Lesion Stage and Phagocytic Efficiency. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 25: 2255-2264

Taguchi I, Oda K, Toi T, Kageyama M, Toyoda S, Abe S, Node K, Inoue T (2011) Serial change in tissue characteristics during plaque regression process by statins *Circulation* 124: A10951

Tanaka A, Kawarabayashi T, Nishibori Y, Sano T, Nishida Y, Fukuda D, Shimada K, Yoshikawa J. (2002) No reflow phenomenon and lesion morphology in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 105:2148-2152

Tatsumi T, Fliss H. (1994) Hypochlorous acid and chloramines increase endothelial permeability: possible involvement of cellular zinc. *Am J Physiol* 267:H1597–H1607

Tedder TS, Steeber DA, Chen A, Engel P. (1995) The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J*. 9:866–873.

Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, Tentes IK, Papazoglou D, Thomaidi A, Grapsa A, Gioka G, Kaski JC, Boudoulas H. (2010) Independent and additive predictive value of total cholesterol content of erythrocyte membranes with regard to coronary artery disease clinical presentation. *Int J Cardiol*. 150(1):22-7.

Tziakas DN, Kaski JC, Chalikias GK, Romero C, Fredericks S, Tentes IK, Kortsaris AX, Hatseras DI, Holt DW. (2007) Total Cholesterol Content of Erythrocyte Membranes Is Increased in Patients With Acute Coronary Syndrome A New Marker of Clinical Instability? *J Am Coll Cardiol*. 49(21):2081-9.

Utsunomiya M, Hara H, Sugi K, Nakamura M (2011) *EuroIntervention* Jul;7(3):340-6.
Relationship between tissue characterisations with 40 MHz intravascular ultrasound imaging and slow flow during coronary intervention.

Valle M, Gascon F, Martos R, Bermudo F, Ceballos P, Suanes A. (2003) Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 27:13–18.

Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. (1994) Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89:36–44.

Van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, Becker AE. (1992) Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*. 141:1427-1433.

Van Dreden P, Rousseau AI, Savoure A, Lenormand B, Fontaine S, Vasse M. (2009) Plasma thrombomodulin activity, tissue factor activity and high levels of circulating procoagulant phospholipid as prognostic factors for acute myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 20:635– 641.

Vaughan DE. (2005) PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost*. 3:1879 –1883.

Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz S. *Lessons From Sudden Coronary Death*. (2000) A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 20: 1262-1275

Vissers MCM, Thomas C. (1997) Hypochlorous acid disrupts the adhesive properties of subendothelial matrix. *Free Radic Biol Med*, 23: 401– 411

Waksman, Ron, P. W. Serruys, and Johannes Schaar. (2007) *Handbook of the Vulnerable Plaque*. New York: Martin Dunitz.

Wallen NH, Held C, Rehnqvist N, Hjemdahl P. (1999) Elevated serum intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction. *European Heart Journal* 20, 1039–1043.

Welsh P, Whincup PH, Papacosta O, Wannamethee SG, Lennon L, Thomson A, Rumley A, Lowe GD. (2008) Serum matrix metalloproteinase-9 and coronary heart disease: a prospective study in middle-aged men. *Q J Med* 101:785–791.

Wiman B, Andersson T, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, deFaire U. (2000) Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20:2019 –2023.

Wood KM, Cadogan MD, Ramshaw AL, Parums DV. (1993) The distribution of adhesion molecules in human atherosclerosis. *Histopathology.* 22: 437-444.

Xu XP, Meisel SR, Ong JM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB, Sharifi B, Shah PK. (1999) Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 99: 993–98.

Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. (2000) Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 35:106.

Yang JH, Byeon K, Gwon HC, Park JE, Song YB. (2012) Identification of vulnerable plaque in a stented coronary segment 17 years after implantation using optical coherence tomography. *Yonsei Med J Yonsei Medical Journal.* 53(2):450-3.

Yokoyama S, Takano M, Yamamoto M, Inami S, Sakai S, Okamatsu K, Okuni S, Seimiya K, Murakami D, Ohba T, Uemura R, Seino Y, Hata N, Mizuno K. (2009) Extended follow-up by serial angioscopic observation for bare-metal stents in native coronary arteries: from healing response to atherosclerotic transformation of neointima. *Circ Cardiovasc Interv* 2:205–12.

Yoon H-J, Hur S-H, Kim S-K, Kim H, Park H-S, Cho Y-K, Nam CW, Kim YN, Kim KB. (2011) A Case of In-Stent Neointimal Plaque Rupture 10 Years After Bare Metal Stent Implantation: Intravascular Ultrasound and Optical Coherence Tomographic Findings. *Korean Circ J Korean Circulation Journal.* 41(11):671.

Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, Topol EJ, Sprecher DL, Hazen SL. (2001) Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 286:2136-42.