

На правах рукописи

Подболотов Роман Анатольевич

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
БИОМАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА
И ДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов – 2016

Работа выполнена на базе Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Малинова Лидия Игоревна – доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Щукин Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра и клиника пропедевтической терапии; первый проректор – проректор по учебно-воспитательной и социальной работе; заведующий кафедрой;

Лопатин Юрий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ; заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2016 г. на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (410012, г. Саратов, Б. Казачья, 112).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России и на сайте <http://science/sgmu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

А.И. Кодочигова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность темы исследования

Острый коронарный синдром (ОКС) характеризуется высокой летальностью и частотой нефатальных кардиоваскулярных осложнений, в том числе и на постгоспитальном этапе лечения (Шевченко И.И. и др. 2013; Явелов И.С. 2013; Шилова А.С. и др. 2015; Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. 2016; Southern D.A. et al. 2014). Оценка краткосрочного и долгосрочного рисков неблагоприятных исходов при ОКС крайне важна как для определения тактики ведения больного, продолжительности стационарного этапа лечения, так и в дальнейшем для выбора индивидуальных программ реабилитации и вторичной профилактики. К настоящему времени разработаны разнообразные шкалы определения риска при ОКС: TIMI, GUSTO, GRACE, PURSUIT, PREDICT, имеющие свои достоинства и недостатки, в числе последних немаловажной представляется краткосрочность прогноза (Сайгитов Р.Т. и др., 2006; Ложкина Н.Г. и др. 2013; Antman E.M. et al. 2000; de Araujo Goncalves P. et al. 2005). ОКС зачастую становится критическим этапом кардиоваскулярного континуума, усугубляя дезадаптивное ремоделирование миокарда, ускоряя прогрессирование сердечной недостаточности, что поднимает вопрос о прогностическом значении биомаркеров дисфункции миокарда при ОКС (Gegenhuber A. et al. 2007, Tello-Montoliu A. et al. 2007, Luchner A., 2012).

Вовлеченность системы гемостаза в патогенез ОКС не вызывает никаких сомнений (Киричук В.Ф. и др., 2004, 2005; Schror K., Huber K., 2015). В связи с этим антиагрегантная (антитромбоцитарная) терапия (ААТ) является обязательным компонентом лечения больных с ОКС вне зависимости от клинического варианта последнего и избранной тактики лечения (Грацианский Н.А. и др. 2006; Руда М.Я. и др., 2007; Kolh P. et al., 2014; Roffi M. et al. 2016). К настоящему времени установлен факт вариабельности ответа на ААТ при ОКС. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (на фоне ААТ) ассоциирована с повышенным риском повторных тромботических событий (Elsenberg E.H. et al. 2009; Jeong Y.H. et al. 2012; Fabbri A. et al. 2015, Verdoia M. et al., 2016), что акцентирует внимание на клиническом значении динамики параметров тромбообразования у больных с ОКС на фоне антиагрегантной терапии.

Степень разработанности темы

Известно много биомаркеров с доказанным участием в патогенезе ОКС и дезадаптивном ремоделировании миокарда. Некоторые из них, например, тропонины, натрийуретические пептиды, активно используются для уточнения диагноза, проведения терапевтического мониторинга и построения прогноза при ОКС (Wettersten N., Maisel A., 2016). Постоянно расширяющийся спектр биомаркеров, с одной стороны, и потребность совершенствования лечебной тактики при ОКС, с другой, обусловили происходящее в настоящее время формирование мультимаркерной стратегии ведения больного с ОКС, т.е. разработку комплекса маркеров (биомаркерная панель) для максимально ранней диагностики, оптимизации лечения и последующей реабилитации пациента с ОКС (O'Donoghue M.L. et al. 2016).

Одним из сердечных биомаркеров является галектин-3 (гал-3), представитель семейства галектинов (de Boer R.A. et al. 2009; Maisel A., 2011). Экспрессия гал-3 компонентами миокардиального матрикса значимо возрастает при формировании дисфункции миокарда (de Boer R.A. et al., 2009, 2012). Участие гал-3 в процессах фиброзирования миокарда, иммунологическом ответе и воспалительных реакциях (Sharma U.C. et al. 2004, van der Velde A.R. et al. 2016) позволило рассматривать его как новый независимый сердечный биомаркер с перспективой использования для диагностики и прогноза при острой и хронической сердечной недостаточности (Falcone C. et al., 2011, Grandin E.W. et al., 2012). Однако клиническое значение уровня галектина-3 при ОКС к настоящему времени не определено (Grandin E.W. et al., 2012; Steg P.G. et al., 2012; Tsai T.H. et al., 2012, Roffi M. et al., 2016).

Другой активно обсуждаемый биомаркер – копептин (КПТ), отражает продукцию вазопрессина, являясь его суррогатным маркером (Stoiser B. et al., 2006). В настоящее время копептин рассматривается в качестве количественного показателя эндогенного стресса (Mockel M, Searle J., 2014). Копептин был включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и ведению пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST 2015 года в качестве дополнительного раннего маркера инфаркта миокарда (Roffi M. et al., 2016). Однако значимость копептина для долгосрочного прогноза, равно как и его место в мультимаркерной панели при ОКС остаются поводом для дискуссий (Alquezar-Arbe A. et al., 2016; Garcia de Gadiana-Romualdo L. et al., 2016; Roffi M. et al., 2016).

К настоящему времени динамические характеристики функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) на фоне использования различных стратегий ведения пациентов с ОКС (первично инвазивная, фармакоинвазивная, консервативная) остаются мало изученными (Ruberg F.L., Loscalzo J., 2002; Fuster V. et al., 2003; Wasserman E.J., Shipley N.M., 2006). Большинство исследований проведено *in vitro* или на животных (Pugh N. et al., 2015). Клинические же исследования, как правило, проводились на малых выборках, были построены по принципу парных исследований, их сравнительный анализ и экстраполяция полученных данных крайне затруднены вследствие клинических и медико-демографических различий пациентов, включенных в исследование (Wu W.D. et al. 2003; Yang S.Z. et al., 2003; Barakett N. et al., 2004), а также использованием различных нестандартизованных методик изучения функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) (Aradi D., Komocsi A., 2012; Cohoon K.P., Heit J.A., 2013; Sinhal A.R., Aylward P.E. 2013; Aradi D. et al. 2015).

Цель:

определить клиническое значение биохимических маркеров дисфункции миокарда (галектина-3 и копептина) и динамических параметров тромбообразования в рамках разработки мультимаркерной стратегии ведения больных с острым коронарным синдромом.

Задачи:

1. Изучить плазменный уровень галектина-3 в первые часы госпитального этапа лечения острого коронарного синдрома и оценить влияние на него клинических и патогенетических факторов у больных с острым коронарным синдромом.
2. Изучить плазменный уровень копептина в первые часы госпитального этапа лечения острого коронарного синдрома и оценить влияние на него клинических и патогенетических факторов у больных с острым коронарным синдромом.
3. Изучить среднесрочную динамику параметров функциональной активности тромбоцитов и уровня D-димера у пациентов с острым коронарным синдромом, находящихся на оптимальной антиагрегантной терапии.
4. Оценить среднесрочную и долгосрочную прогностическую значимость биомаркеров миокардиальной дисфункции и динамических параметров тромбообразования и возможность их включения в биомаркерную панель при остром коронарном синдроме для оптимизации терапевтической тактики.

Научная новизна

В независимом проспективном исследовании впервые в отечественной практике доказана прогностическая значимость уровня галектина-3 для долгосрочного прогноза фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий у пациентов с ОКС. Доказана диагностическая и предсказывающая значимость плазменного уровня копептина; определены временные рамки, разграничивающие диагностическую и прогностическую значимость копептина. Разработан оригинальный комплекс индикаторов, включающий плазменные уровни галектина-3 и копептина, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью прогноза фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий у пациентов с ОКС.

Впервые в четырехлетнем проспективном исследовании доказана прогностическая значимость параметров АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, определяемых на фоне медикаментозной супрессии функциональной активности тромбоцитов. Установлены новые клинические критерии целесообразности мониторинга функциональной активности тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования расширяют арсенал предикторов течения ОКС, формируют теоретическую базу мультимаркерной стратегии ведения пациентов с ОКС. Полученные данные дополняют существующие представления о стадийности дезадаптивного ремоделирования миокарда и динамики функциональной активности тромбоцитов на фоне ее медикаментозной супрессии.

Методология и методы диссертационного исследования

Использована традиционная методология научного исследования, основанная на эвристической форме познания и использовании системы строго выверенных и прошедших апробацию принципов, методов, правил и норм. Работа проводилась в условиях реальной отечественной клинической практики с соблюдением принципов нау-

зальности, верифицируемости, потенциальной опровержимости (Поппер К., 1983), дополнительности, детерминизма, соответствия, а также этико-деонтологических принципов проведения биомедицинских исследований (Поппер К., 1983; Новиков А.М., Новиков Д.А., 2010). В соответствии с проблематикой исследования была поставлена цель, в соответствии с которой были выдвинуты и конкретизированы рабочие гипотезы: 1) плазменные уровни галектина-3 и копептина, как биомаркеры миокардиальной дисфункции, определяют клинические особенности и прогноз при коронарном атеротромбозе, реализовавшемся в острую ишемию, некробиоз и / или некроз миокарда (острый коронарный синдром); 2) динамика функциональной активности тромбоцитов и уровня D димера на фоне антиагрегантной терапии у больных с ОКС вариабельна, нуждается в мониторинговании и определяет прогноз у этой категории пациентов. В соответствии с выдвинутыми гипотезами были сформулированы задачи исследования, для решения которых был разработан план выполнения диссертационной работы, выбраны объекты, разработаны критерии включения и исключения пациентов и подобран комплекс средств и методов исследования. Для проверки рабочих гипотез применялись подходы кардиоваскулярной протеомики (Arab S. et al., 2006; Chau C.H. et al., 2008; Vivanco F. et al., 2008), а также гипотетико-дедуктивный и индуктивный методы (Новиков А.М., Новиков Д.А., 2010).

Проводилось проспективное, стратифицированное открытое локальное исследование в соответствии с принципами проведения биомедицинских исследований, изложенных в Хельсинской декларации. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 10 от 22.10.2013 г.). На этапе скрининга выявлялись критерии включения и исключения. Больные с сочетанием первого и любого последующего (2–5) критериев включения, у которых не выявлялись критерии исключения, при условии их информированного добровольного согласия на участие в исследовании, составляли первичную выборку исследования.

Критерии включения: 1) госпитализация в отделение кардиореанимации не позже 18 часов с момента манифестации ОКС (в случае впервые возникшей и прогрессирующей стенокардии – не позже 18 часов с момента последнего значимого ангинозного приступа); 2) больные, у которых отмечалось сочетание подъема и / или снижения концентрации кардиоспецифического биомаркера, предпочтительно сердечного тропонина, определяемого высокочувствительным способом, превышающего 99-й перцентиль референсного значения минимум в одной точке, с одним из следующих: симптомы ишемии миокарда; новый или предположительно новый значимый подъем сегмента ST или блокада левой ножки пучка Гиса (блокада ЛНПГ) на электрокардиограмме (ЭКГ); формирование патологического зубца Q на ЭКГ; выявление нового или предположительно нового нарушения локальной сократительной способности миокарда по данным визуализирующих исследований; интракоронарный тромбоз по данным ангиографии; 3) больные после затяжного (> 15 мин.) приступа ангинозной боли в покое; 4) больные с впервые возникшей в предшествовавшие 28–30 дней тяжелой стенокардией; 5) больные, у которых в предшествовавшие 28–30 дней произошла дестабилизация ранее существовавшей стенокардии напряжения с появлением характеристик, присущих по

крайней мере III функциональному классу стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов, и / или приступов боли в покое.

Критерии исключения: возраст менее 25 лет; верифицированная тромбоцитопатия; диагностированные коагулопатии; тромбофилические состояния; некоронарогенные поражения миокарда; инфекционный эндокардит; злокачественная АГ; постоянная или персистирующая формы фибрилляции предсердий EHRA III и выше; хроническая сердечная недостаточность III стадии; диффузные болезни соединительной ткани; острая почечная недостаточность; хроническая почечная недостаточность при уровне креатинина крови выше 160 мкмоль/л; активное желудочно-кишечное кровотечение, обострение язвенной болезни желудка или 12-типерстной кишки; цирроз печени; острое нарушение мозгового кровообращения; выраженное нарушение психического состояния больного, затрудняющее дальнейшее проведение исследования; лихорадка неизвестной этиологии и острые инфекционные заболевания; обострение тяжелого некардиологического хронического заболевания; онкопатология; гематологическая патология (за исключением хронической анемии 1–2 степени); беременность.

Осуществлялось полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациента, включавшее в том числе ангиокардиографию и эхокардиографическое исследование и доплеровскую визуализацию тканей в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхографических позициях с использованием импульсной и постоянно-волновой доплерографии и цветного доплеровского картирования.

Функциональная активность тромбоцитов изучалась в первые, на 7-е и 30-е сутки с момента манифестации ОКС в цельной крови методами импедансной и люминесцентной агрегатометрии (Chrono-log 700 (США)) с использованием аденозиндифосфата (АДФ, 10 мкМ) и коллагена (2 мкг/мл) в качестве индукторов агрегации. Все реагенты – производства Chronolog Corporation (США). Рассчитывались степень агрегационной активности тромбоцитов (для импедансной агрегатометрии – максимальная амплитуда кривой импеданса, $A_{\max \text{ imp}}$), количество высвобожденного АДФ (для люминесцентной агрегатометрии – максимальная амплитуда кривой люминесценции, $A_{\max \text{ lum}}$), скорость агрегации / высвобождения (Slope), время задержки агрегации / реакции высвобождения (lag. time), площадь под кривой агрегации / люминесценции (AUC imp / lum). Определение *концентрации Д-димера* проводилось методом латексной иммунотурбодиметрии (STA Compact, Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием оригинальных реагентов.

Определение биомаркеров миокардиальной дисфункции (гал-3 и КПТ) осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа (StatFax 303+). Плазменная концентрация КПТ определялась с использованием набора производства Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (США); гал-3 – набора производства eBioscience (США). Число пациентов, у которых определялись концентрации маркеров миокардиальной дисфункции, было лимитировано количеством закупленных наборов для иммуноферментного анализа и составило 74 человека. В связи с этим при включении проводилась рандомизация методом случайных чисел.

На этапе *наблюдения* проводили отслеживание факта и времени наступления конечной точки (КТ). Этап наблюдения включал в себя как визиты пациента в клинику (на 30-е сутки с момента манифестации ОКС) с оценкой клинического статуса и заборо́м образцов крови для оценки ФАТ, так и телефонные контакты с кратностью не менее 5 раз в первый год наблюдения и каждые 6 месяцев в последующие. Максимальная продолжительность наблюдения составила 46 месяцев. В качестве КТ исследования рассматривались смертность от сердечно-сосудистых причин и повторные госпитализации (ПГ). Под ПГ понималось любое незапланированное пребывание пациента в стационаре более суток, вызванное усугублением кардиальной симптоматики. Протокол исследования предусматривал возможность использования комбинированной конечной точки (ККТ: смерть от сердечно-сосудистых причин + ПГ). Случаи летального исхода (ЛИ) от неустановленных причин исключались из окончательного анализа.

Полученные результаты интерпретировали с позиций доказательной медицины. *Статистический анализ* проводился с использованием пакетов STATISTICA 7.0, StatSoftInc.; EXCEL Microsoft Office профессиональный плюс 2010. Проверка нормальности распределения признаков производилась методом Колмогорова – Смирнова, с учетом показателей эксцесса и симметричности. Приводятся выборочные характеристики: для количественных признаков – медиана и квартильный размах Me (25%; 75%), для качественных – мода и ее частота (Mod (%)) или относительная частота (%). Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием U – критерия Манна – Уитни для количественных переменных, и Хи – квадрат для качественных. Проводились ранговый дисперсионный анализ по Фридмену, вычисление коэффициента корреляции Кендалла, однофакторный непараметрический дисперсионный анализ в несвязанных выборках, анализировалась ранговая корреляция по Спирмену. Анализ вероятности наступления анализируемых событий (КТ) в определенный период времени проводился методом Каплана – Мейера, с расчетом критерия Гехана – Вилкоксона. Проводилось сравнение частот бинарного признака (в двух несвязанных группах) с расчетом относительного риска (ОР, HR) и его доверительного интервала (ДИ, CI). Вероятность наступления ЛИ определялась с использованием модели Granger и модели Eagle с использованием коэффициентов GRACE. При оценке значимости комплекса индикаторов для прогноза фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий использовалась процедура многослойного персептрона. Для оценки качества бинарной классификации прогностических моделей у пациентов с ОКС использовался ROC-анализ. Критический уровень значимости (α) был принят равным 0,05.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Плазменный уровень галектина-3 при остром коронарном синдроме является индикатором долгосрочного риска фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий, независимым от пола, возраста, времени с момента манифестации острого коронарного синдрома, окончательного клинического диагноза, распространенности и выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий.
2. Плазменный уровень копептина при остром коронарном синдроме является независимым от пола, возраста и тяжести состояния индикатором риска летального исхода.

Уровень копептина зависит от времени с момента манифестации острого коронарного синдрома: определенный в первые три часа может рассматриваться как ранний маркер инфаркта миокарда. Использование расширенного за счет галектина-3 и копептина набора предикторов позволяет увеличить точность оценки долгосрочного риска развития фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий до 97,4%.

3. На фоне антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме не происходит значимой динамики параметров АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов, что делает мониторинг функциональной активности тромбоцитов нецелесообразным, за исключением пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса.
4. При остром коронарном синдроме степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, определенная методом импедансной агрегатометрии в цельной крови, а также уровень D Димера у пациентов, получивших на догоспитальном этапе нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты, является индикатором четырехлетнего риска фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий.

Степень достоверности

Достоверность полученных научных результатов определяется комплексом критериев, среди которых – достаточный объем клинико-лабораторных исследований, в том числе импедансной и люминесцентной агрегатометрии, иммуноферментного анализа, использование современных методик сбора и обработки первичных данных. В процессе исследования использовались методы описательной статистики, применялись параметрические и непараметрические методы статистической обработки, корреляционный анализ, анализ кривых дожития и методы доказательной медицины с интерпретацией значимости результата. Точность измерения параметров исследуемых объектов доказывается использованием контрольных образцов при проведении ИФА и юстированием агрегометра перед каждым определением. Границы значений полученных результатов исследования биомаркеров и ФАТ совпадают с результатами аналогичных измерений по данным литературы. Комиссия по проверке первичной документации пришла к заключению, что все материалы диссертационной работы получены лично автором и являются достоверными.

Обоснованность выводов и практических рекомендаций подтверждается сопоставлением результатов исследования с данными зарубежного и отечественного опыта (Драпкина О.В., Дуболазова Ю.В., 2011; Roffi M. et al., 2016; van der Velde A.R. et al., 2016); обсуждением полученных результатов с экспертами в области диссертационного исследования на международных и всероссийских научных конференциях; доказательностью аналитических выводов как основанием предложенных рекомендаций; опытом практической реализации результатов исследования в клинической практике и учебном процессе образовательных учреждений; публикациями результатов исследования в рецензируемых научных изданиях.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры терапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Практические рекомендации, полученные в результате проведения исследования, используются в лечебной работе ГУЗ «Областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Саратовской области и кардиологического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов-II ОАО «РЖД».

Апробация работы

Основные результаты диссертационного исследования доложены на межрегиональных, всероссийских и международных конференциях: Межрегиональной научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов (Саратов, 2015), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); XV ежегодном Конгрессе Общероссийской общественной организации специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность – 2015» (Москва, 2015); 3rd Annual Congress of the Acute Cardiovascular Care Association (Geneva, Switzerland, 2014); Heart Failure Congress 2014 (Athens, Greece, 2014), Heart Failure Congress 2015 (Seville, Spain, 2015); 4th Annual Congress of the Acute Cardiovascular Care Association (Vienna, Austria, 2015); Heart Failure Congress 2016 (Florence, Italy, 2016).

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена на базе НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России в соответствии с тематикой и планом научной деятельности учреждения: в рамках тем НИР «Создание персонализированных диагностических тест-систем досимптомных и маскированных форм социально-значимых сердечно-сосудистых заболеваний» и «Персонализация антитромбоцитарной терапии в рамках фармакоинвазивной стратегии ведения больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST» (рег. номера: 115061810010 и 115061810011). Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого Совета ФГБУ «СарНИИК» Минздрава России (протокол № 7 от 25 октября 2013 года).

Публикации

Всего по теме диссертации опубликованы 20 печатных работ, из них 12 – в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 241 источник, из которых 48 – отечественных. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 42 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Для окончательного анализа использовались данные 374 пациентов (рис. 1). Общий уровень смертности за изучаемый период наблюдения составил 14,2%; частота ПГ – 32,8%.

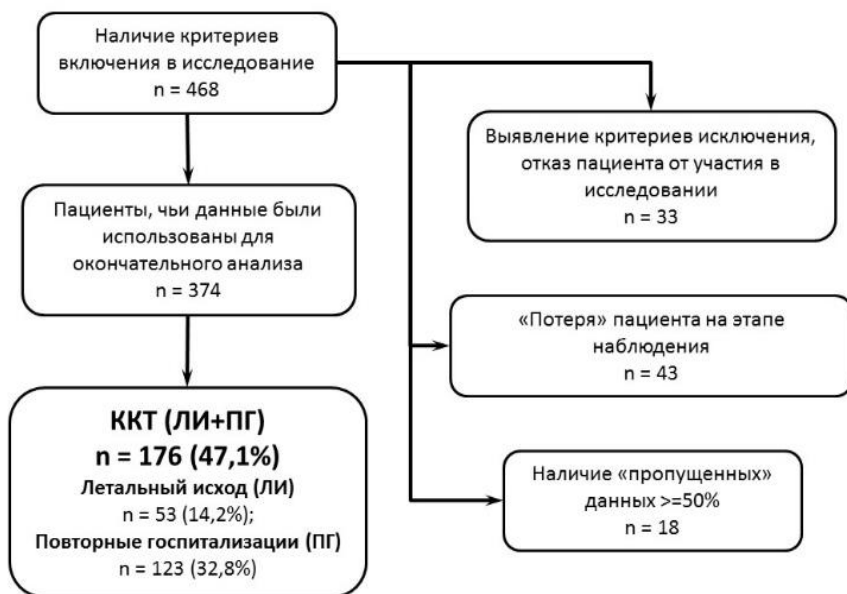


Рис. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование

При поступлении в 70,8% случаев был подтвержден инфаркт миокарда, в 29,2% – нестабильная стенокардия (93,7% ИВ по Е. Браунвальду). Характеристика пациентов при поступлении представлена в табл 1. Больные получали стандартизованную медикаментозную терапию, включающую антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, мочегонные. Первичное чрескожное интракоронарное вмешательство было выполнено у 4% больных, системный тромболитизис в 20,3% от общего числа пациентов, включенных в исследование.

Пациенты, у которых был верифицирован инфаркт миокарда (спонтанный ИМ I типа), были сопоставимы по возрасту и основным скрининговым биохимическим, гематологическим и гемостазиологическим параметрам с больными с нестабильной стенокардией (НС). Частоты хронической сердечной недостаточности, предшествующей госпитализации, были сопоставимы у этих категорий пациентов.

Фракция выброса левого желудочка у большинства пациентов была сохранена. Частоты сниженной ФВ ЛЖ, как и наличия диастолической дисфункции миокарда были сопоставимы у больных с ИМ и НС. При сопоставлении клинических характеристик мужчин и женщин, включенных в исследование, степени статистической значимости достигали только те параметры, которые имеют половые различия референсных значений: количество эритроцитов ($p = 0,000$), гематокрит ($p = 0,000$), уровень креатинина ($p = 0,007$), линейные размеры и объемы камер сердца ($p < 0,05$).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов при поступлении

| Характеристики | Значение |
|---|-------------------|
| Клинические характеристики и факторы риска | |
| Возраст, годы | 63 (57; 73) |
| ИМТ, кг/м ² | 25,8 (23,0; 30,2) |
| Мужской пол, % | 62,3 |
| Отягощенная наследственность по ССЗ, % | 25,7 |
| Длительность анамнеза ИБС, годы | 6,1 (3,4; 10,8) |
| Перенесенный ИМ, % | 10,9 |
| ЧТБКА в анамнезе, % | 5,4 |
| Артериальная гипертензия, % | 24,9 |
| Сахарный диабет 2-го типа, % | 3,5 |
| Курение, % | 28,9 |
| Маркеры некроза миокарда | |
| Тропонин I, нг/мл | 0,55 (0,05; 6,43) |
| Миоглобин, нг/мл | 152 (96; 310) |
| Сердечная недостаточность | |
| ХСН, % | 25,9 |
| Стадия ХСН, Mod (частота, %) | 2а (64,9) |
| ОСН, % | 98,4 |
| Класс по Т. Killip, Mod (частота, %) | 1 (56,1) |
| Фракция выброса ЛЖ, % | 55 (47; 60) |
| ФВ ЛЖ < 40%, % | 17,6 |
| Давление в правом желудочке, мм Hg | 35 (32; 40) |
| Диастолическая дисфункция ЛЖ, % | 69,0 |
| Скрининговые гематологические и биохимические параметры | |
| Гемоглобин, г/л | 129 (117; 141) |
| Тромбоциты, *10 ⁹ /л | 253 (208; 299) |
| Лейкоциты, *10 ⁹ /л | 8,6 (6,8; 10,9) |
| СОЭ, мм/ч | 15 (10; 22) |
| Креатинин, мкмоль/л | 89 (73; 106) |
| СКФ MDRD мл/мин/ 1,73 кв.м | 74 (64; 87) |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,4 (5,4; 7,4) |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,21 (4,2; 6,24) |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,25 (0,74; 1,76) |
| Общий белок, г/л | 63 (61; 68) |

Маркеры миокардиальной дисфункции при остром коронарном синдроме

Пациенты, у которых был верифицирован ИМ не различались с больным с НС по плазменным уровням галектина-3 (18,62 (15,41; 23,76) нг/мл vs 19,69 (14,77;

24,83) нг/мл, $p = 0,705$) и копептина (2,18 (1,16; 3,22) vs 2,51 (1,77; 4,09) нг/мл, $p = 0,070$). Пациенты, достигшие и не достигшие КТ, были сопоставимы по возрасту и основным клиническим, лабораторным и инструментальным параметрам, в том числе по параметрам атеросклеротического поражения коронарных артерий (SYNTAX 36 (26; 45) vs 32 (21; 39), $p = 0,057$), за исключением индекса массы тела, который был достоверно ниже в подгруппе с ЛИ (25,25 (23,6; 26,7) кг/м² vs 29 (26; 32,3) кг/м², $p = 0,010$). Также в подгруппе с ЛИ по сравнению с выжившими пациентами выявлен более высокий уровень СОЭ (22 (20; 31) мм/ч vs 15 (10; 22) мм/ч, $p = 0,035$) и более низкая ФВ ЛЖ (38 (34; 46)% vs 56 (48;60)%, $p = 0,000$).

Превышение гал-3 порогового уровня (FDA – 17,8 нг/мл) выявлено в 54,1% случаев. Среди пациентов, достигших ККТ, не было ни одного с уровнем гал-3 менее 10 нг/мл. Тенденция к более высоким значениям гал-3 у пациентов в подгруппах с ЛИ и ПГ была недостоверной. Плазменные концентрации КПП в базовой точке исследования не различались у больных в подгруппах с ЛИ и ПГ (табл. 2).

Таблица 2. Плазменные концентрации гал-3 и КПП у пациентов с ОКС

| Параметр | ЛИ | | р | ПГ | | р | ККТ | | р |
|-----------------|----------------------------|----------------------------|-------|----------------------------|----------------------------|-------|----------------------------|---------------------------|-------|
| | - | + | | - | + | | - | + | |
| Гал-3, нг/мл | 18,62 (14,98; 26,33) | 22,26 (19,69; 30,82) | 0,324 | 18,41 (13,91; 26,33) | 22,15 (16,27; 28,68) | 0,137 | 17,55 (13,91; 26,33) | 21,3 (16,27; 28,68) | 0,113 |
| КПП, нг/мл | 2,19 (1,23; 3,64) | 2,39 (0,71; 2,73) | 0,739 | 2,22 (1,23; 3,87) | 2,21 (1,20; 3,37) | 0,785 | 2,22 (1,31; 3,88) | 2,21 (1,10; 3,10) | 0,387 |

Установлено различие по расчетному риску внутригоспитальной летальности у пациентов с высокими и низкими концентрациями гал-3 (3,94 (1,93; 10,76)% против 5,59 (2,41; 12,45)%, $p = 0,044$), количеству сегментоядерных нейтрофилов (63 (52;71)% против 67 (59; 74)%, $p = 0,023$), ФВ ЛЖ (58 (50; 60)% vs 50 (45; 59), $p = 0,046$), КСО ЛЖ (132 (118; 161) мл vs 141,5 (132,5; 164,5) мл, $p = 0,008$), а также максимальной амплитуды АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (1,2 (0,7; 3,8) Ом vs 2,8 (1,2; 5,4) Ом, $p = 0,038$). Уровень гал-3 коррелировал с типом диастолической дисфункции (ранжированной по принципу нарастания тяжести): $\tau = 0,435$, $p < 0,05$.

Опираясь на литературные данные о динамике КПП при ОКС, учитывался временной фактор. Установлена значимая отрицательная корреляционная связь между плазменным уровнем КПП и временем с момента манифестации ОКС – $R = -0,761$, $p < 0,05$. У 16 пациентов уровень КПП был определен в трехчасовой период с момента манифестации ОКС, в этой группе больные с ИМ значительно отличались от пациентов с нестабильной стенокардией по уровню КПП (5,7 (3,8; 7,2) против 2,9 (1,6; 4,9) нг/мл, $p = 0,024$). Уровень КПП в общей выборке не различался в зависимости от окончательного диагноза. При оценке диагностической значимости КПП как раннего маркера ИМ выявлено, что пороговый уровень в 3 нг/ мл обладал высокой чувствительностью и специфичностью (90,9%; 80,0%) в обследованной выборке пациентов.

У пациентов с различными уровнями КПП статистической достоверности достигали различия по расчетному риску ЛИ в течение 6-ти месяцев с момента манифестации ОКС, количеству эритроцитов и лейкоцитов периферической крови, уровням кардиоспецифических ферментов (тропонин I и миоглобин), а также ФВ ЛЖ. Тенденция к росту концентрации гал-3 с увеличением КПП в обследованной выборке не достигала степени статистической значимости (Табл. 3).

Таблица 3. Сопоставление подгрупп пациентов с ОКС с различными уровнями КПП

| Группы Параметр | КПП ≤ 1,23 нг/мл | 1,23 < КПП ≤ 2,24 нг/мл | 2,24 < КПП ≤ 3,87 нг/мл | КПП > 3,87 нг/мл | р |
|--|-------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------|
| Возраст, годы | 66 (60; 72) | 64,5 (60; 69) | 63,5 (57; 74) | 72 (59; 75) | НД |
| Гал-3, ng/ml | 18,62 (14,77; 23,76) | 16,8 (13,7; 21,19) | 19,16 (15,84; 32,5) | 21,62 (16,05; 30,82) | НД |
| Расчетный риск внутригоспитального ЛИ, % | 4,48 (1,81; 9,43) | 3,94 (2,07; 6,02) | 4,73 (2,37; 20,45) | 4,87 (2,3; 11,81) | НД |
| Расчетный 6-ме- сячный риск ЛИ, % | 20,85 (8,14; 40,48) | 17,35 (10,12; 20,75) | 16,34 (13,81; 26,58) | 22,41 (14,05; 43,96) | 0,049 |
| ИМТ, кг/м ² | 29,7 (22,35; 35,25) | 29,5 (27,3; 31,4) | 26,6 (24,2; 30,06) | 27,55 (26,3; 31,9) | НД |
| Hg, г/л | 139,5 (124,5; 151) | 130 (123; 133) | 123,5 (114; 137) | 123,5 (111; 141) | НД |
| Эритроциты, *10 ¹² /л | 4,57 (4,08; 4,91) | 4,41 (4,22; 4,56) | 4,11 (3,59; 4,29) | 4,34 (3,6; 4,81) | 0,045 |
| Тромбоциты, *10 ⁹ /л | 255,5 (188; 293,5) | 251 (208; 299) | 281,5 (209; 331) | 252 (228; 282) | НД |
| Лейкоциты, *10 ⁹ /л | 10,55 (7,7; 12,75) | 8,1 (6,5; 8,6) | 9,45 (7,3; 10,6) | 7,3 (6,6; 9,2) | 0,009 |
| Креатинин, мкмоль/л | 95 (79,5; 106,5) | 80,5 (69; 89) | 85,5 (73; 98) | 97,5 (79; 104) | НД |
| СКФ MDRD мл/мин/ 1,73м ² | 70,5 (63,5; 87) | 80 (64; 94) | 74,5 (65; 82) | 68,5 (63; 82) | НД |
| Глюкоза, ммоль/л | 6,8 (5,35; 7,35) | 6,4 (5,4; 7,4) | 6,55 (5,9; 7,9) | 5,85 (5,4; 6,8) | НД |
| Общий холесте- рин, ммоль/л | 4,94 (4,2; 6,2) | 5,59 (4,64; 6,4) | 4,97 (4,12; 5,79) | 5,59 (4,27; 6) | НД |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,08 (0,78; 1,33) | 1,28 (0,89; 1,67) | 1,31 (0,99; 1,83) | 0,89 (0,72; 2,44) | НД |
| Тропонин I, нг/мл | 8,09 (0,62; 30) | 0,05 (0,05; 4,6) | 4,15 (0,05; 6,12) | 0,16 (0,08; 3,32) | 0,005 |
| Миоглобин, мг/мл | 405 (212; 500) | 139,5 (76,35; 258) | 214 (73; 331) | 106,7 (92,5; 133,5) | 0,048 |

| Группы / Параметр | КПТ ≤ 1,23 нг/мл | 1,23 < КПТ ≤ 2,24 нг/мл | 2,24 < КПТ ≤ 3,87 нг/мл | КПТ > 3,87 нг/мл | р |
|--------------------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------|-------|
| ФВ ЛЖ, % | 58 (47; 61,5) | 50 (46; 60) | 48 (44; 55) | 58,5 (54; 60) | 0,040 |
| ИММ ЛЖ, г/м ² | 107,5 (90; 128) | 105 (95; 125) | 105 (95; 117) | 102 (94; 117) | НД |

В обследованной выборке пациентов с ОКС уровень гал-3 выше 17,8 нг/мл был ассоциирован с достоверным увеличением риска смерти и ПГ (ККТ) в два раза: HR 2,2 CI 1,7; 3,7 ($p < 0,05$) (рис. 2). Риск ЛИ у таких пациентов был выше в 4 раза (HR 4,0 CI 3,5; 4,6 $p < 0,05$), а ПГ в полтора (HR 1,6 CI 1,1; 2,2 $p < 0,05$).

Достоверных различий по долгосрочному риску неблагоприятных кардио-васкулярных событий у пациентов с различными уровнями КПТ (пороговый уровень 3 нг/мл) установлено не было, несмотря на «расхождение» кумулятивных кривых Каплана – Мейера с первого же месяца наблюдения. Превышение же КПТ уровня выше 5,0 нг/мл было ассоциировано с трехкратным увеличением 18-и месячного риска летального исхода (HR 3,1 CI 1,5; 4,8, $p < 0,05$). Установлено, что по ряду параметров состояние больных с высоким уровнем гал-3, не достигших ККТ, клинически были более тяжелым. Так, при выписке у них сумма баллов по шкале оценки клинических состояний (ШОКС) в среднем превышала 16, что, вероятно, и обусловило более агрессивный характер медикаментозной терапии. Например, нормализованная доза ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у этой категории пациентов была достоверно выше, как показано на рис. 4.

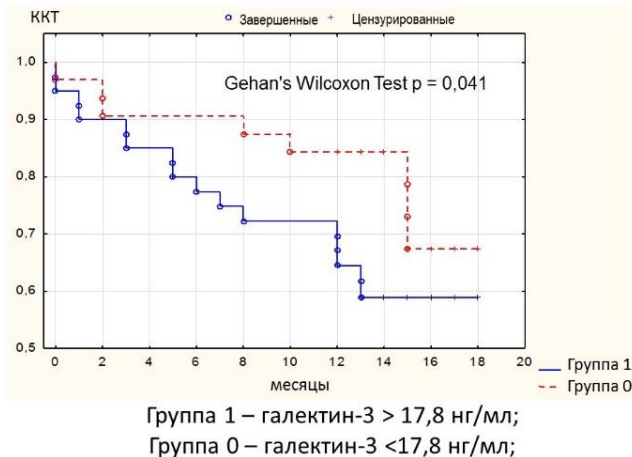


Рис. 2. Кумулятивные кривые Каплана – Мейера, отражающие частоту достижения комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин + повторные госпитализации) в подгруппах пациентов с ОКС, различающихся по уровню гал-3

Не выявлено значимой сильной корреляции уровня гал-3 и расчетных рисков наступления ЛИ (GRACE) у обследованных пациентов (рис. 3). Таким образом, прогностически значимым является факт превышения уровня гал-3 порогового значения в 17,8 нг/мл. Дальнейший его рост не ассоциирован с увеличением риска наступления ЛИ у больных ОКС.

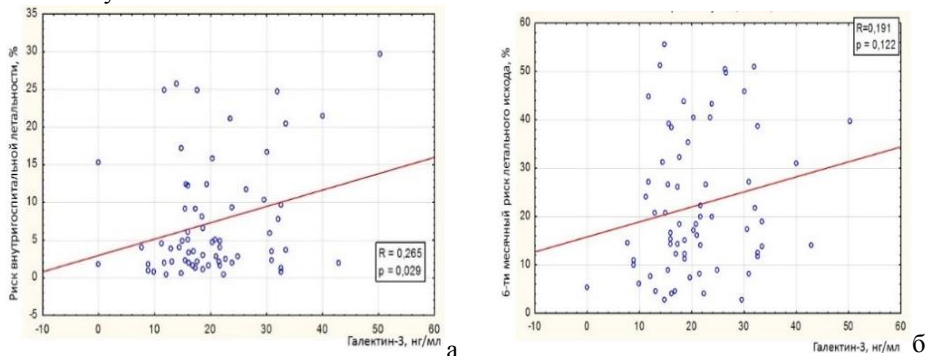


Рис. 3. Графики рассеяния на плоскостях: а – «уровень гал-3» – «расчетный риск внутригоспитальной летальности»; б – «уровень гал-3» – «расчетный 6 месячный риск наступления летального исхода» у пациентов с ОКС

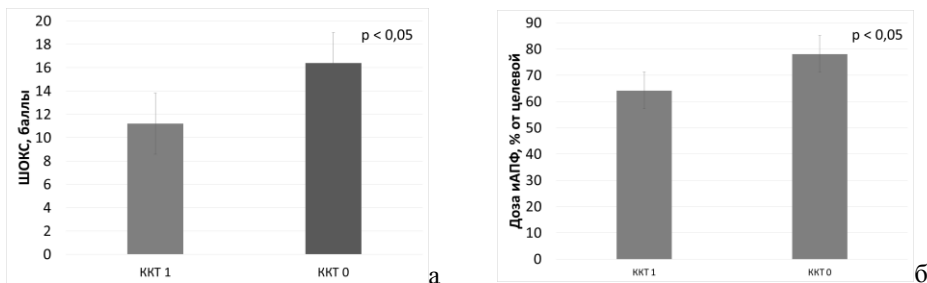
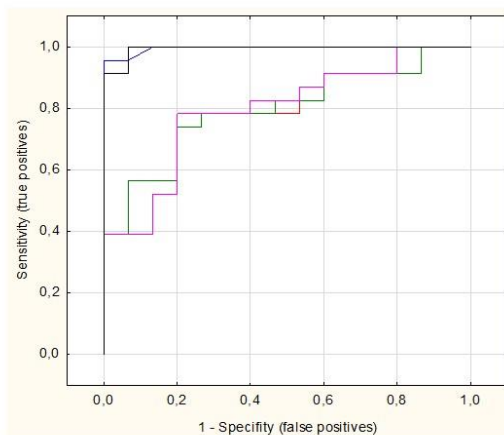


Рис. 4. Средняя сумма баллов по ШОКС (а) и нормализованная доза ингибиторов АПФ у пациентов с высокими значениями гал-3, и достигнутой / не достигнутой ККТ (б)

В качестве исходного (базового) комплекса для долгосрочного прогноза риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий при ОКС были выбраны предикторы модели Eagle (GRACE), суммарный процент правильных классификаций при этом составил 60,1%. Расширение числа предикторов, с учетом полученных результатов и литературных данных, за счет параметров «индекс массы тела», «лейкоциты» увеличило процент правильных классификаций до 67,8%. Добавление гал-3 увеличивало процент правильного прогноза «благоприятного» течения (недостижение ККТ) до 96%. Оценка гал-3 и ККТ в комплексе со «стандартными» повышала прогностическую значимость комплекса индикаторов (площадь под ROC-кривой – 0,994), при этом суммарный процент правильных классификаций достигал 97,4% (рис. 5).



- Возраст, годы;
- ЧСС, уд/мин
- САД, мм Нг
- ИМТ, кг/м²
- Креатинин, мкмоль/л
- Лейкоциты;
- Повышение кардиоспецифических ферментов;
- Девиация сегмента ST;
- ИМ в анамнезе;
- ФВ ЛЖ, %;
- Галектин-3, нг/мл
- Копептин, пмоль/мл

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------|
| Площадь под кривой ROC | 0,995 | 0,791 | 0,794 | 0,794 | 0,994 |
| Порог ROC | 0,520 | 0,748 | 0,788 | 0,721 | 0,646 |
| Правильные классификации (ККТ0/ККТ1/ всего) | 100/86,6/94,7 | 100/13,3/65,8 | 100/13,3/65,8 | 100/13,3/65,8 | 100/93,3/97,4 |
| Ошибочные классификации (ККТ0/ККТ1/ всего) | 0/13,3/5,3 | 0/86,6/34,2 | 0/86,6/34,2 | 0/86,6/34,2 | 0/6,6/2,6 |

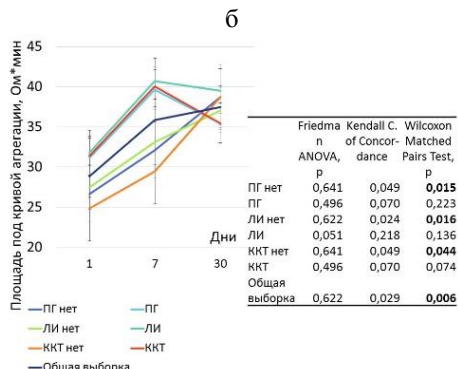
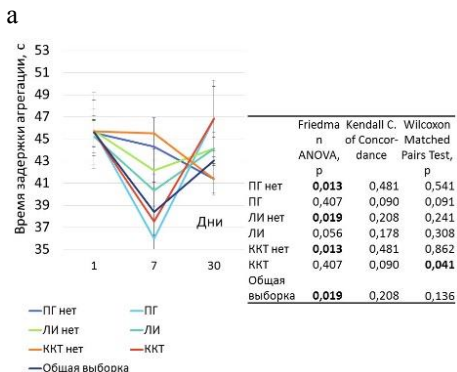
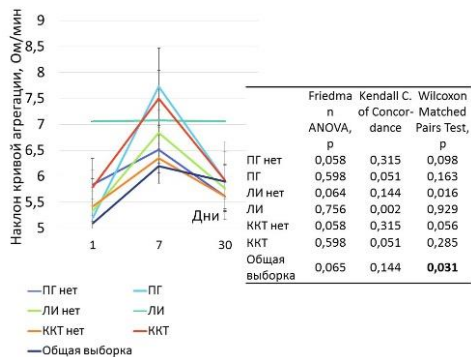
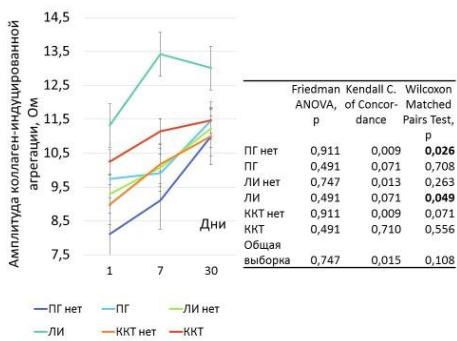
Рис. 5. Значимость расширенного комплекса индикаторов, включающих гал-3 и КИТ, для прогноза фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий при ОКС

Динамика параметров тромбообразования при остром коронарном синдроме

В 95,6% на догоспитальном этапе пациенты получали антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК), из которых в 81,4% использована нагрузочная доза АСК. В первой точке (базовой) на фоне проводимой антиагрегантной терапии параметры агрегатограмм соответствовали эффекту, оказываемому АСК. При сопоставлении параметров ФАТ как в базовой точке, так и на седьмые и тридцатые сутки с момента манифестации ОКС у мужчин и женщин статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Также не выявлено статистически значимых различий в параметрах ФАТ у пациентов с острым ИМ и нестабильной стенокардией ($p < 0,05$), причем не только в базовой точке, но и на 7-е и 30-е сутки. Это позволило не выделять соответствующие подгруппы при дальнейшем анализе.

Основные результаты исследования динамики ФАТ у пациентов с ОКС на фоне медикаментозной супрессии представлены на рис. 6 и 7.

Лишь в случае хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) отмечалось статистически достоверное повышение амплитуд кривой агрегации как при стимуляции коллагеном (Friedman ANOVA $p = 0,036$), так и АДФ (Friedman ANOVA $p = 0,032$).



В

Г

Рис. 6. Динамика параметров коллагениндуцированной агрегации тромбоцитов: а – максимальная амплитуда импеданса; б – наклон кривой агрегации; в – время задержки агрегации; г – площадь под кривой агрегации

При этом подгруппа с ЛИ достоверно различалась с выжившими больными по основным параметрам ФАТ как при поступлении, так и на седьмые сутки (рис. 6, 7). У этих пациентов были выявлены максимальные значения как коллаген-, так и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Изменения уровня Д-димера не достигали степени статистической значимости у пациентов с различными исходами.

Параметры коллаген- и АДФ-индуцированной агрегации при поступлении, превышающие верхний квартиль, и также уровень Д-димера, превышающий верхний референсный порог, повышали риск летального исхода (А макс. АДФ: ОР (ДИ) 3,31 (1,1; 11,03); А макс. коллаген: ОР (ДИ) 3,59 (1,08; 11,89); Д-димер: ОР (ДИ) 4,22 (1,27; 25,9); ($p < 0,05$)).

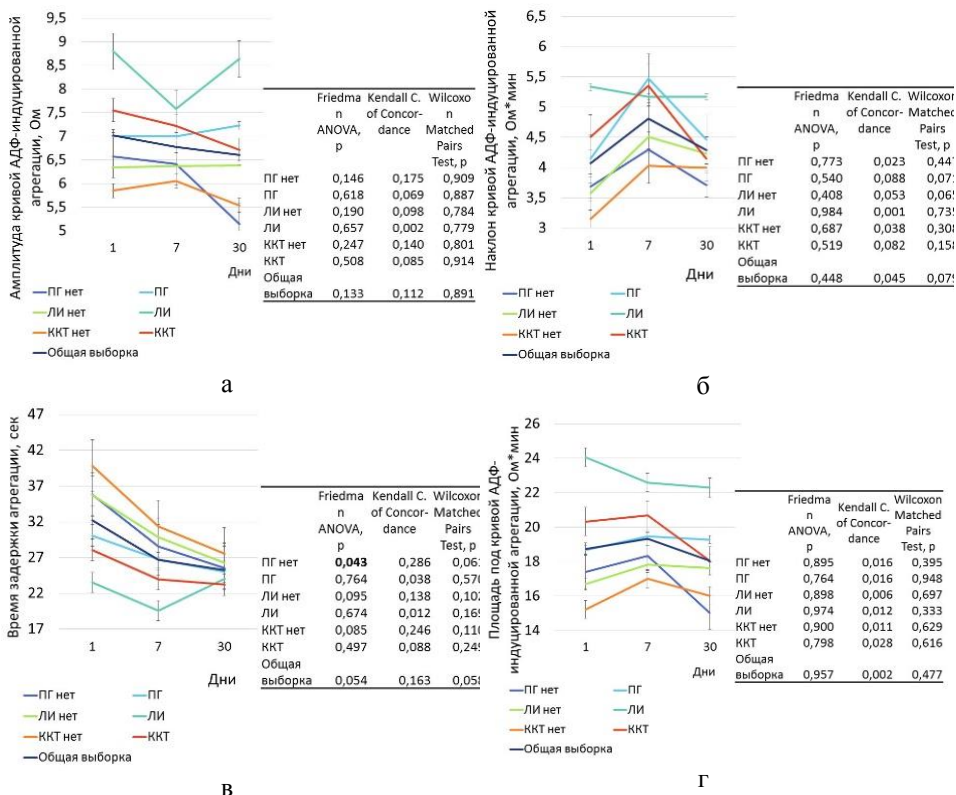


Рис. 7. Динамика параметров АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов: а – максимальная амплитуда импеданса; б – наклон кривой агрегации; в – время задержки агрегации; г – площадь под кривой агрегации

Летальность в подгруппе пациентов с высокой коллаген-индуцированной агрегационной активностью (> 8 Ом) составила 13,4% относительно 3,1% у пациентов с низкой. Расхождение кривых начинается с первого месяца наблюдения и является статистически значимым в первые 18 месяцев. Однако долгосрочная (4 года) оценка различий кривых дожития оказывалась недостоверной (Gehan's Wilcoxon $p = 0,321$). Летальность в подгруппе с высокой степенью АДФ-индуцированной агрегации составила 23,1% сравнительно с 6,9% у пациентов с низкими значениями Аmax АДФ-индуцированной агрегации. Различия по смертности в этих подгруппах выявляются с первого месяца наблюдения и сохраняются до 4 лет (Gehan's Wilcoxon $p = 0,024$). Расхождение кривых Каплана-Мейера по риску летального исхода в подгруппах с различной семидневной динамикой АДФ-индуцированной агрегации происходит с 25 месяца, однако это различие не достоверно (рис. 8).

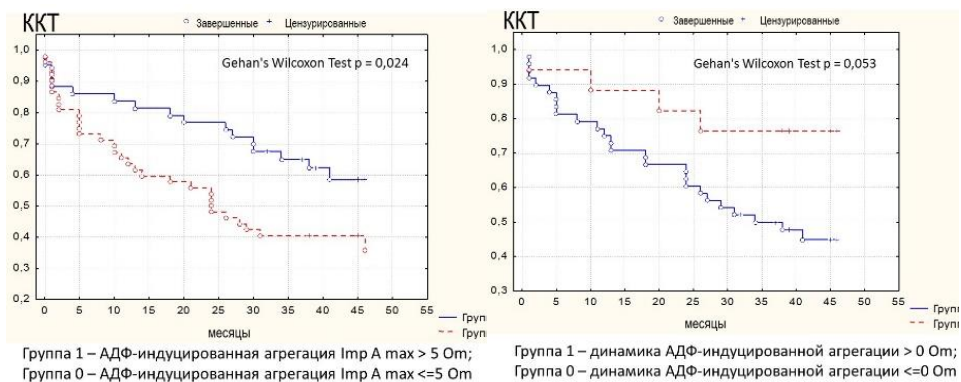


Рис. 8. Оценка влияния АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов при поступлении у больных с ОКС на время достижения комбинированной КТ исследования

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что плазменный уровень галектина-3 при остром коронарном синдроме в первые часы стационарного этапа лечения варьирует в пределах 0...68,3 нг/мл и в 54,1% превышает пороговый уровень – 17,8 нг/мл. Пациенты с высокими значениями галектина-3 ($> 17,8$ нг/мл) характеризуются более низкой фракцией выброса левого желудочка ($p = 0,045$), более тяжелой диастолической дисфункцией левого желудочка ($\tau = 0,435$, $p < 0,05$) и более высокой степенью АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p = 0,038$).
2. Установлено, что уровень копептина при остром коронарном синдроме варьирует в пределах 0,37... 8,81 нг/мл и зависит от времени с момента манифестации острого коронарного синдрома ($R = -0,761$, $p < 0,05$): плазменный уровень копептина до 3 часов с момента манифестации острого коронарного синдрома достоверно выше у пациентов с инфарктом миокарда ($p = 0,024$); спустя 6 часов с момента манифестации острого коронарного синдрома больные с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией не различаются по уровню копептина ($p = 0,453$).
3. Выявлено, что у пациентов с острым коронарным синдромом, находящихся на оптимальной антиагрегантной терапии, не происходит значимой динамики основных параметров функциональной активности тромбоцитов и уровня D-димера, за исключением больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка, у которых за 30-и дневный период мониторингирования нарастала степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (Friedman ANOVA $p = 0,034$).
4. Доказано, что плазменные уровни галектина-3, копептина и степень АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов являются значимыми индикаторами риска наступления летального исхода и повторных госпитализаций при остром коронарном синдроме:

- превышение галектином-3 уровня в 17,8 нг/мл ассоциировано с увеличением 18-и месячного риска летального исхода (HR 4,0 CI 3,5; 4,6; $p < 0,05$) и повторных госпитализаций (HR 1,6 CI 1,12; 2,2; $p < 0,05$), обусловленных кардиоваскулярными причинами;
 - уровень копептина, превышающий 5 нг/мл в первые часы госпитального этапа лечения, ассоциирован с увеличением 18-и месячного риска летального исхода (HR 3,1 CI 1,5; 4,8);
 - превышение степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов уровня 5 Ом ассоциировано с повышением 4-летнего риска летального исхода (HR 3,3 CI 1,1; 11,03; $p < 0,05$).
5. Доказано, что включение галектина-3 и копептина в мультимаркерную панель повышает чувствительность и специфичность прогностической модели развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий (ROC AUC 0,994).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, поступающим в отделение кардиореанимации дополнительно к стандартным маркерам поражения миокарда и скрининговым биохимическим параметрам целесообразно определение уровней гал-3 и КПТ:
 - превышение гал-3 уровня в 17,8 нг/мл ассоциировано с 4-кратным увеличением риска летального исхода и 2-кратным увеличением риска повторных госпитализаций, обусловленных кардиоваскулярными причинами в течение 18 месяцев с момента манифестации ОКС;
 - Уровень КПТ в первые три часа с момента манифестации ОКС превышающий 3 нг/мл, является высокочувствительным ранним маркером инфаркта миокарда; уровень КПТ выше 5 нг/мл в первые часы госпитального этапа лечения ассоциирован с 3-кратным увеличением риска летального исхода в течение 18 месяцев с момента манифестации ОКС.
2. Пациентам, получающим антиагрегантную терапию в связи с ОКС, целесообразно проведение оценки функциональной активности тромбоцитов в первые часы стационарного лечения. Мониторирование функциональной активности тромбоцитов в условиях оптимальной антиагрегантной терапии является нецелесообразным, за исключением больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ:
 - Превышение степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов 5 Ом ассоциировано с 3-кратным повышением риска летального исхода и требует тщательного наблюдения за пациентами как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах лечения и реабилитации;
 - повышение степени АДФ-индуцированной агрегационной активности тромбоцитов к седьмым суткам лечения ОКС у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ассоциировано с 2-кратным повышением риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение 30 дней с момента манифестации ОКС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современные подходы к проведению эффективной и безопасной антитромботической терапии у больных с острым коронарным синдромом: учеб. пособие / Л.И. Малинова, Т.П. Денисова, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Р.А. Подболотов. Саратов: Изд-во ПАТА, 2013. 159 с.
2. Obesity and myocardial dysfunction biomarkers in senile myocardial infarction survivors / L. Malinova, R. Podbolotov, T. Povarova, I. Matveev, T. Denisova // European Journal of Heart Failure. 2014. Vol.16. S. 2. P. 42.
3. NT-proBNP, galectin-3 and proANP levels in non-acute senile patients with heart failure with preserved ejection fraction / L. Malinova, R. Podbolotov, T. Povarova, I. Matveev, T. Denisova // European Journal of Heart Failure. 2014. Vol.16. S. 2. P. 76.
4. Prognostic impact of stationary and dynamic biomarkers of fibrinolysis and platelets activation in acute coronary syndrome / L. Malinova, R. Podbolotov, N. Furman, P. Dolotovskaya, N. Puchinyan, L. Korobkova // European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care. 2014. №3. P. 169–170.
5. Полибиомаркерный подход к оценке миокардиальной дисфункции у пациентов старческого возраста / Л.И. Малинова, Р.А. Подболотов, Т.В. Поварова, И.В. Авдиенко // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11, № 1. С. 31–36.
6. Натрийуретические пептиды и галектин-3 у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса старческого возраста / Л.И. Малинова, Р.А. Подболотов, Т.В. Поварова, Г.Ф. Плетнева // Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11, № 1. С. 41–46.
7. Прогностическое значение уровня галектина-3 при остром коронарном синдроме в условиях реальной клинической практики / Л.И. Малинова, Р.А. Подболотов, Т.П. Денисова, П.Я. Довгалецкий // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015. Т. 14, № 5. С. 273–280.
8. Повышение эффективности медикаментозной профилактики повторных тромботических событий у больных острым коронарным синдромом: значение мониторинга функциональной активности тромбоцитов / Л.И. Малинова, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Р.А. Подболотов, Н.Ф. Пучиньян, Е.В. Лазарева // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. 22–25 сентября 2015 г. Москва. М., 2015. С. 419.
9. АДФ-индуцированное время свертывания рекальцифицированной крови как доступный способ контроля эффективности антитромбоцитарной терапии у больных острым коронарным синдромом / Л.И. Малинова, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Р.А. Подболотов // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. 22–25 сентября 2015 г. Москва. М., 2015. С. 420.
10. Новые биомаркеры миокардиальной дисфункции как инструмент принятия тактических решений в ургентной кардиологической практике / Л.И. Малинова, Р.А. Подболотов, Т.П. Денисова, П.Я. Довгалецкий // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. 22–25 сентября 2015 г. Москва. М., 2015. С. 421.

11. Персонализация антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: пути решения проблемы / Л.И. Малинова, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Р.А. Подболотов, Н.Ф. Пучиньян, И.Ю. Радаева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 15 (спец. вып.). С. 67–68.
12. Функциональная активность тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии брендированными и генерическими препаратами при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST / Л.И. Малинова, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Р.А. Подболотов, Н.Ф. Пучиньян, М.Р. Шамьюнов, И.Ю. Радаева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 15 (спец. вып.). С. 68–69.
13. Биомаркеры миокардиальной дисфункции при остром коронарном синдроме как инструмент принятия клинических решений / Л.И. Малинова, Р.А. Подболотов, Т.П. Денисова, П.Я. Довгалецкий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 15 (спец. вып.). С. 69–70.
14. Новые оральные антикоагулянты в кардиологической практике: проблема смены лекарственного препарата и стратегия ее решения / Л. И. Малинова, Р.А. Подболотов, Т. П. Денисова // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015. Т. 14. № 6. С. 362–368.
15. Биохимические маркеры кардиофиброза при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST и транзиторной гипергликемией / Л.И. Малинова, Р.А., Подболотов, Т.В. Поварова, Т.П. Денисова // Сердечная недостаточность 2015: сб. тезисов, М., ОССН, 2015 С. 10.
16. Copeptin as a prognostic biomarker in patients admitted for acute coronary syndrome / L. Malinova, R. Podbolotov, T. Denisova, P. Dovgalevsky // European Journal of Heart Failure. 2015. Vol.17. S. 1. P. 98.
17. Galectin-3 as a prognostic biomarker in patients admitted for acute coronary syndrome // L. Malinova, R. Podbolotov, T. Denisova, P. Dovgalevsky // European Journal of Heart Failure. 2015. Vol.17. S. 1. P. 421–422.
18. Galectin-3 and copeptin assessment as a decision making tool in patients admitted for acute coronary syndrome / L. Malinova, R. Podbolotov, T. Denisova, P. Dovgalevsky // European Heart Journal Acute Cardiovascular Care. 2015. № 4. P. 182–183.
19. ADP induced blood-clotting time: simple and cheap test for antithrombotic therapy response monitoring in acute coronary syndrome // L. Malinova, N. Furman, P. Dolotovskaya, L. Chernousova, R. Podbolotov // European Heart Journal Acute Cardiovascular Care. 2015. № 4. P. 273–274.
20. Heart failure following acute ST-elevation myocardial infarction: prognostic role of hyperglycemia, cardiotrophin-1 and galectin-3 / L. Malinova, T. Povarova, R. Podbolotov, T. Denisova // European Journal of Heart Failure. 2016. Vol. 18. S. 1. P. 92.

СПИСОК ИСПОЛЪЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------------------------------------|---|
| АДФ – аденозиндифосфат | ФАТ – функциональная активность |
| АСК – ацетилсалициловая кислота | тромбоцитов |
| Гал-3 – галектин-3 | ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка |
| ДИ (CI) – доверительный интервал | ХСН – хроническая сердечная недостаточность |
| ИБС – ишемическая болезнь сердца | ЧТБКА – чрескожная транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика |
| ИМ – инфаркт миокарда | ШОКС – шкала оценки клинических состояний |
| ККТ – комбинированная конечная точка | ЭКГ – электрокардиография |
| КПТ – копептин | FDA – Food and Drug Administration |
| КТ – конечная точка | (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) |
| ЛИ – летальный исход | ROC – характеристическая кривая |
| ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса | |
| ОКС – острый коронарный синдром | |
| ОР (HR) – отношение рисков | |
| ПГ – повторные госпитализации | |
| СКФ – скорость клубочковой фильтрации | |
| СОЭ – скорость оседания эритроцитов | |