

Панина Арина Викторовна

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСА БИОХИМИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАК МАРКЕРА ПОВТОРНЫХ
АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов - 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Довгалецкий Яков Павлович.**

Официальные оппоненты:

Жиров Игорь Витальевич – доктор медицинских наук; ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности; ведущий научный сотрудник.

Ушаков Виталий Юрьевич – доктор медицинских наук, ОАО «Газпромтрансгаз Саратов»; медико-санитарная часть; начальник медико-санитарной части.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «28» мая 2014 года в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России и на сайте <http://science.sgmru.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2014 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кодочигова А.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Одной из главных проблем ишемической болезни сердца (ИБС) является острый коронарный синдром (ОКС), смертность от которого в мире и России продолжает оставаться одной из самых высоких, что обуславливает актуальность изучения данной проблемы [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра, РЕКОРД, 2010; Бойцов С.А., Кривонос О.В., Ощепкова Е.В. и соавт., 2010; Негмаджонов У.У., Куимов А.Д., 2011; Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al., 2011; Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куимов А.Д. и соавт., 2013]. Пациенты после перенесенного острого коронарного синдрома имеют высокий риск развития сердечной недостаточности (СН), нарушений ритма, повторных инфарктов миокарда (ИМ), внезапной смерти, в связи с чем ранняя оценка риска неблагоприятного исхода у данной категории пациентов необходима для выбора стратегии лечения и места его проведения [Куимов А.Д., Ложкина Н.Г., Ермаченко Т.В., 2008; Goodacre S., Thokala P., Carroll C. et al., 2013].

Существует ряд стратификационных моделей (шкал) риска (TIMI, GRACE, PURSUIT, РЕКОРД и др.), использование которых дает возможность выделить группы риска и, исходя из степени риска, планировать тот или иной метод лечения, что позволяет уменьшить смертность и снизить частоту повторных госпитализаций [Эрлих А.Д., Грацианский А.Н., 2010; Сафиуллина З.М., Шалаев С.В., 2012; Scirica V.M., 2010; Flather M.D., Vabalis D., Booth J. et al., 2011]. В то же время данные прогностические шкалы имеют ряд ограничений, вследствие которых они не находят широкого распространения в повседневной практике российских стационаров. Среди этих ограничений наиболее значимыми можно считать малую изученность в популяции российских больных (например, регистр ОКС GRACE не проводился в России); ограничение возраста пациентов (для использования шкалы TIMI); невозможность быстрого определения всех составляющих шкалы (например, данные об уровне креатинина при госпитализации для шкалы GRACE, определение которого требует времени), а также подсчет большого количества баллов с помощью компьютерной программы.

Таким образом, остается актуальным поиск прогностической модели (шкалы), которая была бы удобнее существующих и как минимум сравнима с ними по прогностическому значению [Эрлих А.Д., 2010; Barra S., Providencia R., Paiva L. et al., 2012].

Во многих моделях оценочных шкал (TIMI, GUSTO, GRACE) в качестве прогностического фактора используются биохимические маркеры некроза миокарда. Однако существует мнение, что у больных с ОКС использование большего числа маркеров, которые имеют различную патофизиологическую основу, дополняет биомаркеры некроза при оценке риска у данной категории пациентов [Шахнович Р.М., 2010; Tello-Montoliu A., Marin F., Roldan V. et al., 2007; Mockel M., Muller R., Vollert J.O. et al., 2007; Eggers K.M., Garmo H., Lagerqvist B. et al., 2008; Moeckel M., Danne O., Miller R. et al., 2008; Cann C.J., Glover B.M., Menown I.B. et al., 2009; Scirica

В.М., 2010; Eggers K.M., Kempf T., Venge P. et al., 2010; Mueller C., 2014], в связи с чем в настоящее время уточняется прогностическая роль известных маркеров в отношении риска развития осложнений, течения заболевания и мониторинга результатов лекарственной терапии [Гайковская Л.Б., Кухарчик Г.А., Нестерова Н.Н. и соавт., 2009], а также ведется поиск возможности сочетания данных маркеров с целью повышения их прогностической точности [Morrow D.A., Sabatine M.S., Brennan M.L. et al., 2008; Mueller C., 2014].

Известно, что наличие гипергликемии [Каретникова В.Н., 2010; Lipton J.A., Barendse R.J., Domburg R.T.V. et al., 2013; Giraldez R.R., Clare R.M., Lopes R.D. et al., 2013], анемии [Tsujita K., Nikolsky E., Lansky A.J. et al., 2010; Суворова С.А., Пархонюк Е.В., Шварц Ю.Г., 2010; Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., 2012; Рыбакова Т.В., 2013; Верткин А.Л., Скотников А.С., 2013] и лейкоцитоза [Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н., 2010; Guasti L., Dentali F., Castiglioni L. et al., 2011] у пациентов с ОКС свидетельствует о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе заболевания. Это - простые тесты, которые доступны в любом стационаре и считаются одними из наиболее часто выполняемых анализов в экстренной практике. Они могут быть выполнены у постели больного при отсутствии дополнительных экономических затрат, связанных с капиталовложениями в новую инфраструктуру или тесты. С этими анализами хорошо знаком каждый лаборант, а их интерпретация обычна в клинической практике врача. В то же время существует мнение, что зачастую в реальной практике врачи игнорируют полученные данные этих рутинно выполняемых и обязательных в соответствии с действующими рекомендациями по ведению пациентов с ОКС, методах обследования в период пребывания больных в стационаре.

В связи с этим, представляется актуальной выработка алгоритма риск-стратификации пациентов с ОКС на основании использования мультимаркера [Conor J.M., Ven M.G., Ian V.A.M. et al., 2009], включающего в себя данные стандартно определяемых маркеров (глюкозы крови и лейкоцитов) в сочетании с новыми биомаркерами, предикторное значение которых в настоящее время окончательно не определено, такими как мозговой натрийуретический пептид (МНП) и Д-димер, тем более, что описание подобного комплексного показателя в доступной литературе мы не обнаружили.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать модель прогнозирования ближайших и отдаленных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом, включающую в себя стандартно определяемый в повседневной практике комплекс клинико-лабораторных и биохимических показателей - уровни лейкоцитов, глюкозы, Д-димера, мозгового натрийуретического пептида в крови.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить частоту встречаемости гипергликемии при госпитализации (при отсутствии сахарного диабета), лейкоцитоза, повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида и Д-димера у пациентов с ОКС.
2. Оценить уровень риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов на госпитальном этапе у больных с ОКС в зависимости уровня исследуемых клинико-лабораторных и биохимических показателей крови.
3. В условиях проспективного годового наблюдения оценить значимость исследуемых клинико-лабораторных и биохимических показателей крови в качестве предикторов неблагоприятного исхода у пациентов, перенесших ОКС.
4. Разработать математическую модель прогноза исхода в период госпитализации и в течение 12 месяцев у пациентов с ОКС на основе использования комплекса стандартно определяемых в повседневной практике клинико-лабораторных и биохимических показателей, таких как уровень лейкоцитов, глюкозы, Д-димера, натрийуретического пептида крови.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые показано, что стандартно определяемые при поступлении больного с ОКС в стационар клинико-лабораторные (уровень лейкоцитов) и биохимические (глюкоза крови), а также дополнительные показатели (мозговой натрийуретический пептид, Д-димер), которые могут быть определены непосредственно около постели пациента (диагностика «point-of-care») в отделении реанимации и интенсивной терапии, пригодны для прогнозирования течения и исхода заболевания.

Впервые показано, что прогностическое значение уровня Д-димера у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST целесообразно оценивать отдельно с больными с ОКС без подъема ST, учитывая проводимое лечение (тромболитическая терапия, возможно, ангиопластика), которое может приводить к более выраженному повышению уровня Д-димера в ранние сроки, что отражает лизис тромба, но не связано с прогнозом. Вероятно, у этой группы пациентов полезным может оказаться серийное определение Д-димера с целью определения значения динамики для прогнозирования повторных тромботических событий.

Впервые показана возможность использования комплекса (мультимаркера) клинико-лабораторных (лейкоцитоз) и биохимических показателей (уровни глюкозы, Д-димера и мозгового натрийуретического пептида), имеющих разную патофизиологическую основу, в качестве маркера повторных атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом.

Разработана математическая модель прогноза исхода в период госпитализации и в течение 12 месяцев пациентов с ОКС, позволяющая выделить пациентов с благоприятным прогнозом, что может быть полезным с точки зрения оптимизации сроков пребывания больных в стационаре.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В качестве предикторов неблагоприятного прогноза у больных с ОКС могут рассматриваться лейкоцитоз (уровень лейкоцитов периферической крови более $10 \cdot 10^9/\text{л}$), гипергликемия (уровень глюкозы крови более 6,1 ммоль/л), повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (более 100 пг/мл) и Д-димера (более 500 пг/мл), причем каждый из этих показателей может учитываться как независимо от других, так и в комплексе. Подобный подход может быть полезен в повседневной клинической практике, особенно в условиях ограниченности материальных ресурсов.

Предложенная модель риск-стратификации больных с ОКС позволяет сократить затраты на лечение за счет выделения группы больных, чье пребывание в стационаре может быть сокращено ввиду благоприятного прогноза.

Предложенный способ стратификации риска существенно не влияет на стоимость обследования пациента, так как значительная часть используемых биохимических показателей является скрининговой (определение уровня глюкозы крови, общего анализа крови) и при этом отсутствует двусмысленность в интерпретации результатов, в связи с чем данный метод стратификации может быть рекомендован для использования в практической деятельности как с клинической, так и экономической точек зрения. К тому же исследуемые показатели крови являются наиболее ранними параметрами, их определение возможно в течение первых минут госпитализации.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Определяемые в соответствии с современными клиническими рекомендациями и стандартами оказания помощи больным ОКС при поступлении в стационар в повседневной (рутинной) клинической практике клиничко-лабораторные (уровень лейкоцитов периферической крови) и биохимические (уровень глюкозы крови) показатели могут использоваться для прогнозирования исхода заболевания в период госпитализации.
2. Больные ОКС без сахарного диабета с уровнем глюкозы крови при поступлении менее 6,1 ммоль/л и уровнем лейкоцитов менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$ имеют относительно благоприятный прогноз; у них в случае неосложненного течения заболевания может быть сокращен срок госпитализации, а также в более ранние сроки проведены стресс-тесты для определения дальнейшей тактики лечения.
3. В качестве дополнительных факторов риска у больных с ОКС могут использоваться также уровни мозгового натрийуретического пептида (у пациентов с ОКС без клинических признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе и в период госпитализации) и Д-димера плазмы крови, которые могут определяться в том числе с помощью прикроватных («point-of-care») экспресс-анализаторов. Благоприятным прогноз может считаться при уровне МНП менее 101 пг/мл и уровне Д-димера менее 500 пг/мл.

4. Использование модели, включающей в себя все вышеперечисленные показатели «мультимаркера», позволяет выделить группу пациентов с ОКС, имеющих низкий риск повторных атеротромботических событий с вероятностью 73%, что может использоваться для планирования срока госпитализации и дальнейшей тактики лечения.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования внедрены в практику лечебной деятельности реанимационного отделения ФГБУ «СарНИИК» Минздрава России и в работу блока интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии МУЗ «Городская больница им. В.И. Разумовского №2».

АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Апробация работы проведена 14 февраля 2014 года на расширенном заседании Ученого Совета ФГБУ «СарНИИК» Минздрава России.

Основные материалы диссертации были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2011); Всероссийской конференции «Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно-сосудистой патологии» (Москва, 2011); Московских международных форумах кардиологов (Москва, 2012, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва, 2012); Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012); Первой открытой конференции молодых ученых Саратовского НИИ кардиологии, посвященной Дню науки (Саратов, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки – к практике» (Санкт-Петербург, 2013).

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 12 рисунками. Список литературы содержит 323 источника (91 отечественный и 232 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 206 пациентов с клинической картиной острого коронарного синдрома, которые последовательно обратились за медицинской помощью и были госпитализированы в отделение неотложной кардиологии с сентября 2010 г. по март 2012 г. включительно, из них 53 (25,7%) женщины и 153 мужчин (74,3%); средний возраст $62,25 \pm 13,43$ года.

Критерии включения в исследование: острый коронарный синдром не позднее 12 часов от момента развития ангинозного приступа; возраст старше 18 лет.

Диагноз ОКС без подъема сегмента ST был установлен согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), 2004г: наличие симптомов, заставляющих предположить ОКС (ангинозная боль в покое ≥ 20 мин; впервые возникшая стенокардия как минимум III функционального класса; нарастание класса стенокардии до III функционального класса в течение последнего месяца); изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) - новая (предположительно новая) депрессия сегмента ST в двух и более последовательных отведениях ЭКГ, новые (предположительно новые) изменения зубца T (симметричная инверсия > 1 мм) в двух и более последовательных отведениях; динамика уровня кардиоспецифических (тропонин I, МВ-КФК) биомаркеров [Агапов А.А., Акчурин Р.С., Алесян Б.Г. и соавт., 2004].

Диагноз ОКС с подъемом сегмента ST был установлен согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007г. [Руда М.Я., Голицын С.П., Грацианский Н.А. и соавт., 2007]: наличие ангинозных болей за грудиной продолжительностью 20 минут и более; изменения на ЭКГ: новый (предположительно новый) подъем сегмента ST в точке "J" с амплитудой $>0,2$ мВ в двух или более соседних отведениях с V1 по V3 и с амплитудой $>0,1$ мВ в других отведениях; предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса; динамика уровня кардиоспецифических биомаркеров (тропонин I, МВ-КФК).

Для верификации диагноза инфаркт миокарда достаточным считали наличие как минимум двух критериев, обязательным из которых являлось повышение биохимических маркеров некроза миокарда [Thygesen K., Alpert S.J., Jaffe S.A. et al., 2012].

Диагноз нестабильной стенокардии (НС) был установлен при наличии: приступов стенокардии покоя, продолжительность которых превышает 20 минут; впервые возникшей (< 2 месяцев) стенокардии III – IV функционального классов по Канадской классификации; изменений характера приступов в течение последних 2 месяцев: увеличение частоты и/или продолжительности приступов либо снижение толерантности к нагрузке (увеличение тяжести как минимум на один класс по Канадской классификации). На момент поступления в стационар состояние большинства пациентов с нестабильной стенокардией соответствовало III В классу по классификации С.W. Hamm и E. Braunwald [Hamm C.W., Braunwald E., 2000].

Критерии исключения: ИМ, осложнившийся чрескожные коронарные вмешательства или коронарное шунтирование; диабетические комы в анамнезе;

онкологическая патология; ДВС-синдром; нарушения ритма, требующие постоянного приема оральных антикоагулянтов; острые желудочно-кишечные кровотечения; системные заболевания соединительной ткани; хроническая почечная недостаточность; воспалительный процесс; вторичная нестабильная стенокардия (в частности, обусловленная анемией, тахикардиями, тиреотоксикозом), а также наличие других заболеваний, которые могут значительно сократить продолжительность жизни.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Все обследованные были жителями г. Саратова и Саратовской области, не состояли в родстве, характеризовались сходными социально-экономическим и этническим составами.

У 40 (19,4%) больных ОКС реализовался в нестабильную стенокардию, у 166 (80,6%) – в острый инфаркт миокарда. В 83 % случаев (138 пациентов) был диагностирован Q-инфаркт миокарда, у остальных 28 (17 %) больных - инфаркт миокарда без зубца Q. По результатам клинического обследования пациентов с острым инфарктом миокарда у 79 (47,5%) пациентов выявлена передняя локализация инфаркта миокарда и у 87 (52,4%) - задняя.

В ходе обследования у 146 пациентов (70,8%) была диагностирована артериальная гипертензия, у 47 (22,8%) – отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), 98 (47,6%) человек имели вредные привычки

(курение), ожирение выявлено у 106 (51,4%) пациентов, 54 (26,2%) пациента ранее перенесли инфаркт миокарда.

Всем пациентам, включаемым в исследование, проводили стандартное клиническое обследование и назначали терапию, соответствующую действующим клиническим рекомендациям.

Описание методов исследования. Общеклинические исследования включали в себя сбор анамнеза и жалоб, наличие факторов риска (курение, ожирение, наследственность), наличие в анамнезе гипертонической болезни, инфаркта миокарда, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности.

Инструментальные и лабораторные методы исследования включали в себя общеклиническое и биохимическое исследование крови, в том числе определение содержания маркёров некроза миокарда (МВ КФК, тропонина I) при помощи иммуноферментного анализатора Triage® MeterPro (BIOSITE, США); серийную регистрацию электрокардиограммы в покое в 12 отведениях (PHILIPS PageWriter TC70, Нидерланды); эхокардиографию в режимах импульсной и непрерывно-волновой доплеркардиографии и цветного доплеровского картирования (PHILIPS CX50, Нидерланды). Пациентам проводили рентгенографию органов грудной клетки при подозрении на застой в малом круге кровообращения, гипостатическую пневмонию. Помимо стандартных методик кардиологического обследования использовали специальные методы исследования больных: определение уровня мозгового натрийуретического пептида и Д-димера при помощи системы иммунофлуоресцентного анализа Triage® MeterPro (BIOSITE, США).

Забор всех биообразцов крови выполняли при поступлении пациентов в отделение неотложной кардиологии до проведения лечебных мероприятий не позднее чем через 12 часов с момента развития клинической картины.

Длительность наблюдения, анализируемые конечные точки

Для оценки прогноза через 12 месяцев анализировали следующие конечные точки: показатели сердечно-сосудистой смертности, наличие повторных инфарктов миокарда, прогрессирование стенокардии, эпизоды нестабильной стенокардии, случаи формирования или декомпенсации сердечной недостаточности, повторные госпитализации по поводу коронарных событий – данные события расценивали как неблагоприятный исход. В случае летального исхода причину смерти больного уточняли изучением предоставленной медицинской документации и при опросе родственников.

Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для всех больных, включённых в исследование, проводился описательный анализ. Качественные переменные описывались абсолютными (n) и относительными (%) частотами; тип распределения данных определяли методом Шапиро-Уилка. Критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью и критерий Пирсона χ^2 с поправкой Йетса использованы для анализа различия частот в двух независимых группах; критерий Краскела-Уоллиса использован для сравнения нескольких независимых групп; корреляционный анализ, по Спирмену, использовали для выявления связи между изучаемыми величинами. Расчеты медианы и интерквартильного размаха (Me, 25-й и 75-й

процентили) выполняли для описания центральных тенденций и дисперсий. Для сравнения двух групп количественных переменных использован тест Манна-Уитни. Для сравнения групп качественных переменных использовали таблицы сопряженности с применением точного метода Фишера; определяли относительный риск (ОР); отношение шансов (ОШ); доверительные интервалы (ДИ). Для интерпретации прогностической ценности теста определяли чувствительность, специфичность и отношение правдоподобия. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние гипергликемии на течение и исход острого коронарного синдрома

В нашем исследовании все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) в анамнезе: пациенты без СД (группа 1 – 181 человек) и больные с СД (группа 2 - 25 человек, в том числе, больные с впервые выявленным СД). Для оценки влияния гликемии на течение и прогноз ОКС пациенты без СД в зависимости от концентрации глюкозы крови при поступлении в стационар были разделены на группы: с уровнем глюкозы крови менее 6,1 ммоль/л (группа 1а - 153 человека) и $\geq 6,1$ ммоль/л (группа 1б - 28 человек).

Гликемию при поступлении ≥ 6.1 ммоль/л наблюдали у 28 (13,6%) пациентов без СД в анамнезе. СД страдали 25 человек (12,1%). Пациенты с СД по сравнению с пациентами без СД были старше; 44% из них составляли женщины, в то время как среди пациентов без СД женщин было всего 23,2%. Наибольшее число пациентов с ожирением (80%), артериальной гипертензией (88%), постинфарктным кардиосклерозом (36%) выявлено в группе с СД.

Средний уровень глюкозы крови среди всех обследованных пациентов составил $5,35 \pm 1,57$ ммоль/л, в группе пациентов с гипергликемией – $7,1 \pm 1,26$ ммоль/л; в группе с нормогликемией – $4,77 \pm 0,64$ ммоль/л; в группе пациентов с СД – $6,93 \pm 2,91$ ммоль/л.

Наличие СД сопровождалось достоверным повышением риска смерти в период госпитализации, по сравнению с пациентами без СД вне зависимости от уровня глюкозы при поступлении (ОШ 6,6 [95%; ДИ 1,75-24,5] $p=0,0052$), так же как и наличие нарушения обмена глюкозы – СД или гипергликемии при поступлении в стационар (объединённые группы 1^б и 2) по сравнению с пациентами без СД или гипергликемии (группа 1^а) (ОШ 6,76 [95% ДИ 1,85-24,7] $p=0,0038$) (рис. 2). Больные с гипергликемией при поступлении (группа 1^а) имели повышенный риск летального исхода в период госпитализации, по сравнению с пациентами без СД и с нормогликемией (группа 1^б), (ОШ 4,6 [95% ДИ 0,8-26,1] $p=0,078$) (статистически недостаточно значимо) (рис. 2).

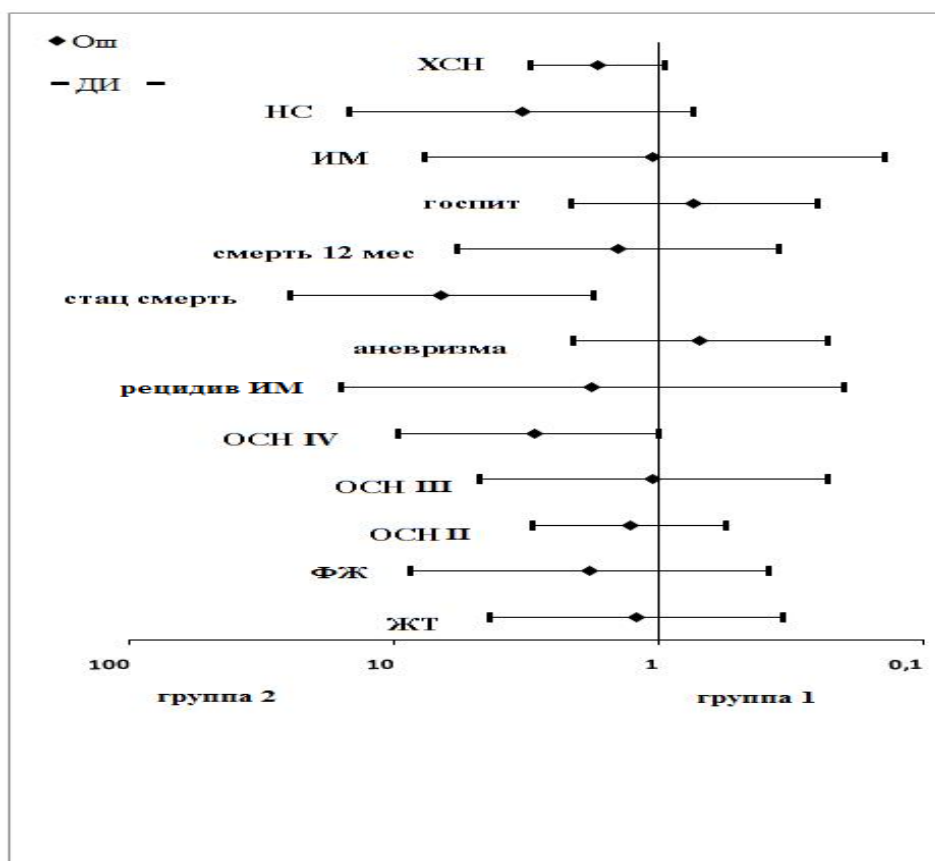


Рисунок 2. Вероятность летального исхода и развития осложнений в период госпитализации и в течение первого года после госпитализации у больных ОКС в зависимости от наличия (группа 2) или отсутствия СД (группа 1).

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НС- нестабильная стенокардия; госпит.- повторная госпитализация; смерть стац.- смерть в течение госпитализации; ОСН* – острая сердечная недостаточность; ФЖ* – фибрилляция желудочков; ЖТ* – желудочковая тахикардия; рецидив ИМ* –рецидив инфаркта миокарда; * - событие в период госпитализации.

При оценке теста уровня гликемии как предиктора неблагоприятного исхода у больных без сахарного диабета было получено отношение правдоподобия 3,4 ([1,04-11,07] чувствительность - 33%, специфичность - 96%). Невысокая чувствительность теста объясняется многими факторами, влияющими на смертность при ОКС, однако высокая специфичность позволяет рассматривать пациентов с нормогликемией при поступлении как группу с более благоприятным прогнозом исхода заболевания, а тест на гликемию – как простой и доступный стратификационный критерий риска госпитального периода ОКС.

У пациентов с повышенным уровнем глюкозы крови и пациентов с установленным ранее СД не обнаруживали статистически достоверных различий в долгосрочном прогнозе (рис. 3).

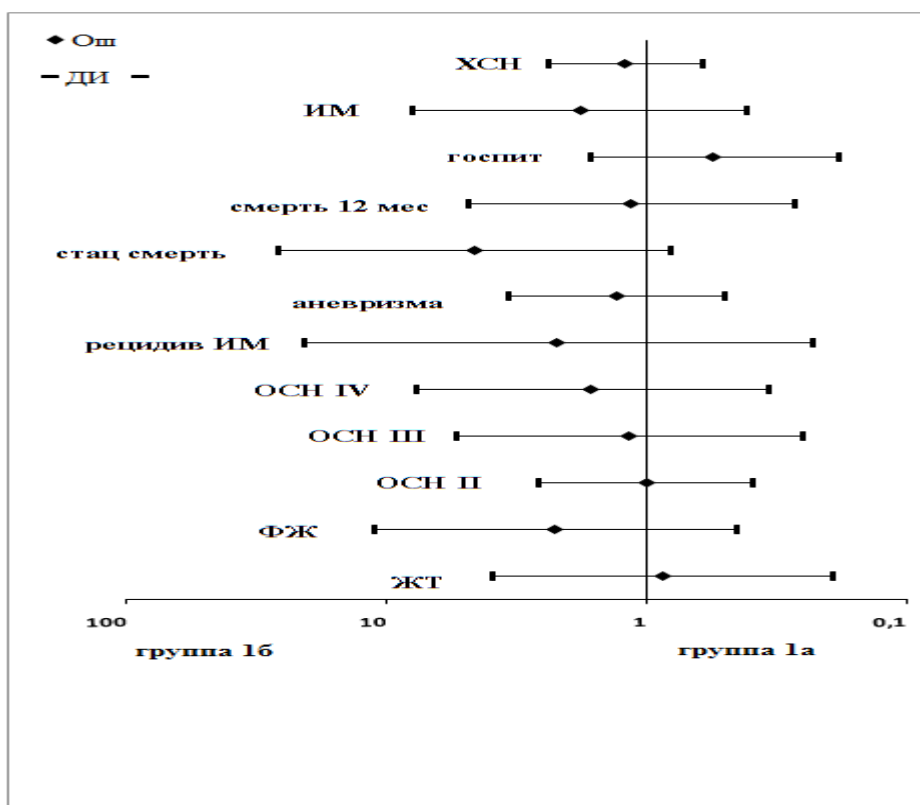


Рисунок 3. Вероятность летального исхода и развития осложнений в период госпитализации и в течение первого года после госпитализации у больных ОКС без СД в зависимости от наличия (группа 1^б) или отсутствия (группа 1^а) гипергликемии при поступлении.

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; НС- нестабильная стенокардия; госпит.- повторная госпитализация; смерть стац.- смерть в течение госпитализации; ОСН* – острая сердечная недостаточность; ФЖ* – фибрилляция желудочков; ЖТ* – желудочковая тахикардия; рецидив ИМ* –рецидив инфаркта миокарда; * - событие в период госпитализации.

Лейкоцитоз в оценке прогноза острого коронарного синдрома

С целью оценки прогностической значимости лейкоцитоза при ОКС все пациенты были разделены на 2 группы: с уровнем лейкоцитов более $10 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее $10 \cdot 10^9/\text{л}$. Лейкоцитоз (уровень лейкоцитов крови более $10 \cdot 10^9/\text{л}$) наблюдали у 34,4% пациентов. Распределение уровня лейкоцитов в крови у данной когорты пациентов имело нормальный характер. Пациенты, имевшие при поступлении больший лейкоцитоз, были моложе, имели большую продолжительность симптомов. В данной группе чаще регистрировали инфаркт миокарда.

В группе пациентов с лейкоцитозом отмечено статистически достоверное повышение частоты развития острой сердечной недостаточности IV класса по T.Killip (ОР 5,2 [95%; ДИ 1,7-15,8] $p=0,001$), фибрилляции желудочков (ОР 8,5 [95%; ДИ 1,9-38,3] $p=0,0008$) и случаев смерти во время госпитализации (ОР 2,47 [95%; ДИ 1,87-38,4] $p=0,03$).

У пациентов с лейкоцитозом регистрировали более высокий уровень тропонина I (Ме 13,5 [0,82;31]) по сравнению с больными с нормальным уровнем лейкоцитов (Ме 2,0 [0,04;21,5]), $p=0,01$.

За годовой период наблюдения были зафиксированы осложнения: в группе больных без лейкоцитоза 5 летальных исходов (1 госпитальный и 4 в течение последующего года), 25 случаев нестабильной стенокардии и 7 повторных инфарктов миокарда в течение следующих 12 месяцев; в группе пациентов с лейкоцитозом 8 летальных исходов (4 госпитальных и 4 в течение последних 12 месяцев), 18 случаев нестабильной стенокардии и 3 повторных инфаркта миокарда в течение последующего года. Таким образом, уровень лейкоцитов в крови у пациентов с острым коронарным синдромом в момент госпитализации не оказывает значимого влияния на отдалённый прогноз.

У пациентов с лейкоцитозом и без лейкоцитоза не наблюдали статистически достоверных различий в частоте развития осложнений в течение 12 месяцев.

Оценка влияния мозгового натрийуретического пептида на кратко- и долгосрочный прогнозы у пациентов с острым коронарным синдромом

В нашем исследовании все пациенты с ОКС были разделены на группы в зависимости от уровня мозгового натрийуретического пептида в момент госпитализации: пациенты с нормальным уровнем мозгового натрийуретического пептида (≤ 100 пг/мл; группа 1 – 100 человек) и пациенты с повышенным уровнем (≥ 101 пг/мл; группа 2 – 106 человек). Пациенты второй группы в зависимости от наличия клинических признаков сердечной недостаточности (ОСН и/или ХСН) разделены на подгруппы: без признаков сердечной недостаточности (группа 2^а – 38 человек) и пациенты с клиническими проявлениями СН (группа 2^б – 68 человек).

Повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида при поступлении ≥ 101 пг/мл наблюдали у 106 (51,5%), из них у 38 (18,5%) пациентов на момент госпитализации не было клинических проявлений СН. Пациенты с повышенным уровнем МНП по сравнению с пациентами с нормальной концентрацией гормона были старше; 39,6% из них составляли женщины, среди них ОКС у 90,5% пациентов реализовался в ИМ и только 9,5% - в НС, в то время как среди пациентов с нормальным уровнем гормона женщин было всего 11%, и ОКС в 70% был реализован в острый ИМ и в 30% случаев - в НС. Наибольшее число пациентов с ожирением (53,8%), артериальной гипертензией (74,5%), постинфарктным кардиосклерозом (33%), отягощенной наследственностью (35,8%) в анамнезе выявлено в группе с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида.

В госпитальном периоде среди пациентов с повышенным уровнем МНП и наличием признаков сердечной недостаточности (группа 2^б) отмечали статистически достоверное увеличение частоты рецидивов инфаркта миокарда по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень гормона и без признаков ОСН и/или ХСН (ОШ 4,41 [95%; ДИ 0,91-21,25] $p=0,05$) (группа 1), а также статистически достоверно выявлено увеличение частоты развития кардиогенного шока (ОШ 5,88 [95%; ДИ 1,28-26,91] $p=0,05$). По частоте прочих анализируемых осложнений статистических различий между выделенными группами пациентов в период госпитализации не выявлено (табл. 1).

Таблица 1

Госпитальные осложнения в выделенных группах в зависимости от уровня МНП и наличия симптомов сердечной недостаточности

Параметр	2 и 1 группа ОШ [95% ДИ]	2 ^а и 1 группа ОШ [95% ДИ]	2 ^б и 1 группа ОШ [95% ДИ]	2 ^б и 2 ^а группа ОШ [95% ДИ]
Желудочковая тахикардия	0,47 [0,12-1,83]	0,43 [0,05-3,52]	0,49 [0,1-2,35]	1,11 [0,1-11,94]
Фибрилляция желудочков	1,41 [0,24-8,3]	1,31 [0,12-14,11]	1,47 [0,21-10,2]	1,11 [0,1-11,94]
ОСН II класса по Killip	1,23 [0,68-2,23]	н/д	1,93 [1,08-3,42]	н/д
ОСН III класса по Killip	н/д	н/д	н/д	н/д
ОСН IV класса по Killip	3,77 [0,82-17,37]	н/д	5,88 [1,28-26,91]*	н/д
Рецидив ИМ	5,18 [1,17-22,87]	6,57 [1,33-32,55]	4,41 [0,91-21,25]*	0,67 [0,21-2,05]
Аневризма левого желудочка	1,88 [0,48-7,35]	н/д	2,94 [0,76-11,37]	н/д
Смерть в стационаре	н/д	н/д	н/д	2,23 [0,26-19,1 9]

Примечание: * различие статистически достоверно ($p \leq 0,05$).

В долгосрочном прогнозе (табл. 2) выявляли статистически достоверную большую частоту повторных госпитализаций среди пациентов с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида (группа 2) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем (группа 1) (ОШ 2,07 [95%; ДИ 1,19-3,6] $p=0,029$); с высокой достоверностью при сравнении данных групп выявлено увеличение частоты летальности (ОШ 6,28 [95%; ДИ 0,8-49,82] $p=0,0001$) и развития нестабильной стенокардии (ОШ 3,93 [95%; ДИ 1,97-7,82] $p=0,00007$) в группе 2.

Таблица 2

Конечные точки в течение года среди обследованных пациентов в зависимости от уровня МНП и наличия сердечной недостаточности

Параметр	2 и 1 группы ОШ [95% ДИ], р	2 ^а и 1 группы ОШ [95% ДИ], р	2 ^б и 1 группы ОШ [95% ДИ], р	2 ^б и 2 ^а группы ОШ [95% ДИ], р
Смерть от различных причин	6,28 [0,8-49,82] 0,0001	5,16 [0,49-54,51] 0,05	4,13 [0,44-38,5] 0,02	0,8 [0,14-4,46] 0,1
Повторная госпитализация	2,07 [1,19-3,6] 0,029	1,58 [0,75-3,34] 0,39	2,33 [1,32-4,11] 0,015	1,46 [0,77-2,78] 0,29
Инфаркт миокарда	2,09 [0,56-7,76] 0,56	1,72 [0,3-9,69] 0,77	2,29 [0,57-9,13] 0,55	1,33 [0,27-6,37] 0,87
Нестабильная стенокардия	3,93 [1,97-7,82] 0,00007	3,22 [1,44-7,02] 0,03	4,3 [2,14-8,66] 0,00006	1,33 [0,77-2,29] 0,33
Сердечная недостаточность	н/д	н/д	н/д	н/д

Наличие повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида сопровождалось достоверным повышением риска развития НС в долгосрочном периоде по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гормона вне зависимости от наличия симптомов сердечной недостаточности при поступлении.

Риск развития повторных тромботических событий у больных острым коронарным синдромом с высоким уровнем Д-димера в плазме крови

У здоровых людей концентрация Д-димера не превышает 500 пг/мл. Избыток Д-димера свидетельствует об активации фибринолиза, которой предшествует усиление коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина [Баркаган З.С., Момот А.П., 1999], в связи с чем пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня Д-димера в момент госпитализации: ≤ 500 пг/мл и ≥ 500 пг/мл.

Повышенный уровень Д-димера при поступлении ≥ 501 пг/мл наблюдали у 134 (65%) пациентов. Пациенты с повышенным уровнем Д-димера по сравнению с пациентами с нормальным уровнем были старше; 32% из них составляли женщины, в то время как среди пациентов без повышения Д-димера женщин было всего 14%. Наибольшее число пациентов с ожирением (57,4%), отягощенной наследственностью (24,6%), постинфарктным кардиосклерозом (27,6%), застойной ХСН (45,5%) в анамнезе, курящих пациентов (55,2%) выявлено в группе среди пациентов с повышенным уровнем Д-димера. В группе больных с повышенным уровнем Д-димера инфаркт миокарда диагностирован у 119 пациентов (88,8%), причем на долю ИМ с подъемом сегмента ST приходится 95,8%; нестабильная стенокардия выявлена лишь у 15 больных (11,2%), в то время как среди пациентов с нормальным уровнем Д-димера у 47 (65,3%) человек обнаружен острый ИМ, причем с минимальными различиями в распределении между ИМ без подъема сегмента ST и ИМ с подъемом сегмента ST (23 (49%) и 24 (51%) пациента соответственно); 25 (34,7%) больным выставлен диагноз нестабильной стенокардии.

Средний уровень Д-димера среди всех обследованных пациентов составил $1726,01 \pm 1723,53$ пг/мл, в группе пациентов с нормальным уровнем Д-димера – $202,87 \pm 129,17$ пг/мл; в группе с повышенным уровнем Д-димера – $2544,41 \pm 1624,51$ пг/мл.

В госпитальном периоде при сравнении выделенных групп статистически достоверных различий не выявлено, хотя в группе с повышенным уровнем Д-димера (группа 2) чаще регистрировали летальный исход; большую частоту развития жизнеугрожающих нарушений ритма; ОСН III-IV классов по Т. Killip, рецидивирующее течение инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Д-димера (группа 1).

В годовом прогнозе в группе 2 наблюдали статистически достоверное увеличение повторных инфарктов миокарда в течение года после ОКС (ОР 2,75 [95% ДИ; 0,6-12,47] $p=0,05$).

Учитывая, что одной из причин развития ОКС являются процессы тромбообразования, следует ожидать, что уровень Д-димера превышает пороговое значение в 500 пг/мл. Принимая во внимание неправильное распределение Д-димера,

нами также была проанализирована частота неблагоприятных событий в разных квартилях (25% - 258 пг/мл, ME=1012 пг/мл, 75% - 2950 пг/мл). Следует отметить, что 1-й квартиль преимущественно составили пациенты с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST.

Было выявлено, что у пациентов, относящихся к 2 верхним квартилям, чаще развивались тромботические осложнения (рецидив ИМ и эпизоды НС) – 19,5%, по сравнению с пациентами, отнесённым к нижним квартилям, – 13,8%, (ПОР 0,06 [ДИ 95% 0,05-0,07]). При этом у 27,8 % пациентов с уровнем Д-димера, укладывающимся в 3-й квартиль, регистрировали атеротромботические осложнения (чаще, чем у пациентов, отнесённых к нижним квартилям, ПОР 0,14 [ДИ 95% 0,11-0,18]). В то же время у пациентов, отнесенных к 4-му квартилю, частота осложнений составила 13%, что, возможно, объясняется ранним пиком уровня Д-димера у этой подгруппы больных вследствие успешности тромболитической терапии [Арутюнов Г.П., Розанов А.В., 2006], а уровень тромботических осложнений сопоставим с 1-м квартилем. В нашем исследовании ОР развития повторных тромботических событий у больных с повышенным уровнем Д-димера был несколько меньше, чем в более крупных исследованиях [Moss A.J., Goldstein R.E., Marder V.J., et al., 1999; Oldgren J., Linder R., Grip L., et al., 2001], однако различия в частоте наступления повторных тромботических осложнений (событий) были статистически достоверными.

Следует учитывать, что, по-видимому, прогностическое значение уровня Д-димера у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST целесообразно оценивать отдельно, учитывая проведенное лечение (тромболитическая терапия, возможно, ангиопластика), которое может приводить к более выраженному повышению уровня Д-димера в ранние сроки, что отражает лизис тромба, но не связано с прогнозом. Вероятно, у этой группы пациентов полезным может оказаться серийное определение Д-димера с целью определения значения динамики Д-димера для прогнозирования повторных тромботических событий.

Многомерная модель оценки вероятностного исхода у больных с ОКС на основе биохимических показателей крови

Изучение многомерных ассоциаций между вероятностным исходом течения у больных с ОКС и различными изучаемыми клиническими и биохимическими показателями, такими как уровни МНП, Д-димера, гликемии и лейкоцитов, проводили на основе дискриминантного анализа.

В качестве входных переменных для данного анализа использовали клинико-лабораторные и биохимические показатели крови.

Была получена многомерная математическая модель на основе следующих параметров - уровень Д-димера плазмы крови, уровень МНП, уровень лейкоцитов и уровень глюкозы плазмы крови, наличие в анамнезе сахарного диабета - позволяющая с высокой степенью достоверности разделять пациентов с ОКС по группам возможных неблагоприятных осложнений ($\chi^2=109,5$, $p<0,001$). Процент корректно классифицированных наблюдений в каждой группе на основе полученных дискриминантных функций приведен в табл. 3.

Таблица 3

Процент корректно классифицированных наблюдений дискриминантной моделью, построенной на основе биохимических показателей крови

Параметр	%
Благоприятное течение	96,26%
Неблагоприятное течение	30,98%
Лямбда Уилкса	0,872 (p<0,05)

Полученные данные показывают, что комплексное использование данных показателей обеспечивает достаточный уровень классификации пациентов в две группы по течению заболевания.

Таким образом, построенная дискриминантная модель на основе выбранных биохимических показателей крови обеспечивает достижение поставленной задачи оценки степени риска развития ранних и поздних осложнений у пациентов с ОКС.

В результате проведенного дискриминантного анализа получена система классификационных уравнений для оценки прогноза у пациентов с ОКС:

$$S_{\text{благоприятный}} = 0,0002 * D\text{-dimer} + 2,07882 * Glu + 0,68753 * Leu + 0,0019 * BNP - 2,33139 * SD - 9,27286;$$

$$S_{\text{неблагоприятный}} = 0,0001 * D\text{-dimer} + 2,1874 * Glu + 0,7523 * Leu + 0,0043 * BNP - 2,3658 * SD - 11,6727.$$

Чувствительность (Se) созданной математической модели классификации составила 73% (95% ДИ: 62-92%), специфичность - 68%.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST), в первые часы госпитализации повышение Д-димера выше 500 нг/мл встречается в 65%; повышение уровня мозгового натрийуретического пептида более 100 нг/мл при отсутствии клинических проявлений сердечной недостаточности - в 18,5%, лейкоцитоз (уровень лейкоцитов в периферической крови более $10 \cdot 10^9/\text{л}$ - в 34,4% и уровень глюкозы крови более 6,1 ммоль/л (при отсутствии сахарного диабета) - в 13,6% случаев.
2. При госпитализации в стационар пациентов с ОКС, не страдающих сахарным диабетом, гипергликемия (уровень глюкозы крови $\geq 6,1$ ммоль/л) может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов риска развития атеротромботических осложнений. Больные с ОКС без СД, у которых отмечалась гипергликемия при поступлении в стационар, имели повышенный

риск летального исхода в период госпитализации, по сравнению с пациентами без СД и с нормогликемией (ОШ 4,6 [95% ДИ 0,8-26,1] $p=0,078$), однако различия статистически недостаточно значимы. Наличие СД у больных с ОКС сопровождалось достоверным повышением риска смерти в период госпитализации, по сравнению с пациентами без СД вне зависимости от уровня глюкозы при поступлении (ОШ 6,6 [95%; ДИ 1,75-24,5] $p=0,0052$), так же как и любое нарушение углеводного обмена (СД или гипергликемия при поступлении в стационар) по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом (ОШ 6,76 [95% ДИ 1,85-24,7] $p=0,0038$). В течение 12 месяцев не наблюдали статистически достоверных различий в частоте развития осложнений у пациентов выделенных групп.

3. Лейкоцитоз (уровень лейкоцитов крови более $10 \cdot 10^9/\text{л}$) у пациентов с ОКС, определенный при поступлении в стационар, может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов риска развития атеротромботических осложнений. Лейкоцитоз при поступлении в стационар у больных с ОКС ассоциируется с достоверным повышением относительного риска развития кардиогенного шока (ОР 5,2 [95%; ДИ 1,7-15,8] $p=0,001$), фибрилляции желудочков (ОР 8,5 [95%; ДИ 1,9-38,3] $p=0,0008$) и смерти в период госпитализации (ОР 2,47 [95%; ДИ 1,87-38,4] $p=0,03$), однако в течение 12 месяцев статистически достоверных различий в частоте развития осложнений не отмечалось.
4. Уровень мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ОКС без клинических признаков СН, определенный при поступлении в стационар, может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов риска развития атеротромботических осложнений. В госпитальном периоде среди пациентов с повышенным уровнем МНП (более 100 пг/мл), не имеющих клинических проявлений сердечной недостаточности, отмечали статистически достоверное увеличение частоты рецидивов инфаркта миокарда по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень МНП и без клинических признаков ОСН и/или ХСН (ОШ 6,57 [1,33-32,55] $p = 0,05$). В течение 12 месяцев у пациентов с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида (группа 2) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем (группа 1) выявлена статистически достоверно большая частота случаев повторной госпитализации (ОШ 2,07 [95%; ДИ 1,19-3,6] $p=0,029$), развития нестабильной стенокардии (ОШ 3,93 [95%; ДИ 1,97-7,82] $p=0,00007$) и летальности (ОШ 6,28 [95%; ДИ 0,8-49,82] $p=0,0001$). Наличие повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида сопровождалось достоверным повышением риска развития НС в долгосрочном периоде по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гормона вне зависимости от наличия симптомов сердечной недостаточности при поступлении.
5. Уровень Д-димера плазмы крови может использоваться в качестве одного из дополнительных факторов риска развития атеротромботических осложнений у больных, перенесших острый коронарный синдром. Повышенный уровень Д-димера плазмы крови (более 500 пг/мл) достоверно чаще ассоциируется с

увеличением повторных инфарктов миокарда в течение года у пациентов после ОКС (ОР 2,75 [95% ДИ; 0,6-12,47] $p=0,05$). При анализе частоты неблагоприятных событий в разных квартилях (25% - 258 пг/мл, ME=1012 пг/мл, 75% - 2950 пг/мл) было выявлено, что у пациентов, относящихся к 2-м верхним квартилям, чаще развивались тромботические осложнения (рецидива ИМ и эпизоды НС) – 19,5%, по сравнению с пациентами, отнесённым к нижним квартилям, – 13,8%, (ПОР 0,06 [ДИ 95% 0,05-0,07]). При этом у 27,8 % пациентов с уровнем Д-димера, укладывающимся в 3-й квартиль, регистрировались атеротромботические осложнения (чаще, чем у пациентов, отнесённых к нижним квартилям, ПОР 0,14 [ДИ 95% 0,11-0,18]).

6. Для оценки прогноза больных с ОКС может использоваться дискриминантная модель, включающая сведения об уровнях лейкоцитов, глюкозы, Д-димера и МНП, определённых при поступлении в стационар. Построенная модель позволяет выделить пациентов с благоприятным прогнозом, у которых, вероятно, может быть сокращён срок пребывания в стационаре.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с ОКС рутинно определяемые при поступлении в стационар уровни глюкозы крови, лейкоцитов, и, при возможности, мозгового натрийуретического пептида и Д-димера целесообразно учитывать для определения прогноза заболевания на госпитальном этапе.
2. Больные ОКС имеют относительно благоприятный прогноз и в случае неосложненного течения заболевания могут рассматриваться в качестве кандидатов на сокращение сроков госпитализации в случае, если у них определяются при поступлении уровни глюкозы крови менее 6,1 ммоль/л (при условии отсутствия СД), лейкоцитов менее $10 \cdot 10^9$ /л, МНП менее 101 пг/мл (у пациентов с ОКС без признаков ХСН в анамнезе и в период госпитализации) и Д-димера менее 500 пг/мл.
3. Для повышения эффективности прогноза пациентов с ОКС, выделения пациентов с низким риском повторных атеротромботических осложнений в клинической практике рекомендуется использовать предложенную модель, включающую все вышеперечисленные показатели.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маркеры некроза миокарда как предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших острый коронарный синдром / А.В. Панина, Н.Ф. Пучиньян, Я.П. Довгалецкий [и др.] // Роль неотложной кардиологии в снижении смертности от сердечно - сосудистой патологии: Сб. тез. докл. Всероссийской конференции. М., 2011. С. 15.
2. Маркеры ранних тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после проведения тромболитической терапии / А.В. Панина, Н.Ф. Пучиньян, Я.П. Довгалецкий

- [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Приложение 1 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика". 2011. Т 10, № 6. С 237.
3. Современные методы реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: преимущества и недостатки, проблема выбора / Я.П. Довгалецкий, Н.В. Фурман, О.С. Богомолова, А.В. Панина // Кардиологический вестник. 2012. Т. 7, № 2. С. 64-68.
 4. Модель прогнозирования ранних тромботических осложнений у больных, перенесших острый коронарный синдром / А.В. Панина, Я.П. Довгалецкий, Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман // Специальный выпуск журнала "Кардиоваскулярная терапия и профилактика". 2012. Т. 11. С.86-87.
 5. Современный подход к стратификации риска больных с острым коронарным синдромом / А.В. Панина, Я.П. Довгалецкий, Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман // Скорая медицинская помощь. 2012. № 4. С. 37-45.
 6. Пучиньян Н.Ф., Довгалецкий Я.П., Панина А.В. Современные статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8, № 4. С. 538-544.
 7. Клиническое значение определения уровня Д-димера плазмы крови у больных с острым коронарным синдромом / А.В. Панина, Н.Ф. Пучиньян, П.В. Долотовская [и др.] // Интеграция знаний в кардиологии: Материалы Российского национального конгресса кардиологов. М., 2012. С. 347.
 8. Прогнозирование тромботических осложнений у больных, перенесших острый коронарный синдром / А.В. Панина, Я.П. Довгалецкий, Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Сб. тез. докл. Всероссийской конференции. Самара. 2012. С. 176-177.
 9. Прогностическое значение уровня гликемии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А.В. Панина, Я.П. Довгалецкий, Н.В. Фурман [и др.] // Кардиология: от науки – к практике: Материалы Российского национального конгресса кардиологов. СПб., 2013. С. 420.
 10. Прогностическое значение повышенного уровня D-димера плазмы крови у больных острым коронарным синдромом / А.В. Панина, Я.П. Довгалецкий, Н.В. Фурман [и др.] // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 6. С. 954.
 11. Мозговой натрийуретический пептид как предиктор сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А.В. Панина, Я.П. Довгалецкий, Н.В. Фурман [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Спецвыпуск. 2013. Т. 12. С. 136.
 12. Риск развития повторных тромботических событий у больных острым коронарным синдромом с высоким уровнем D-димера в плазме крови / А.В. Панина, Н.Ф. Пучиньян, Я.П. Довгалецкий [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 4. С. 26-31.
 13. Лейкоцитоз и клинические исходы у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / А.В. Панина, П.В. Долотовская, Н.Ф. Пучиньян [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 4. С. 673-678.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
МНП	мозговой натрийуретический пептид
НС	нестабильная стенокардия
ОКС	острый коронарный синдром
ОР	относительный риск
ОСН	острая сердечная недостаточность
ОШ	отношение шансов
СД	сахарный диабет
СН	сердечная недостаточность
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	электрокардиограмма

Подписано в печать 25 марта 2014 г.
Объем - 1 усл.-печ. л.
Тираж 100. Заказ №
Отпечатано в типографии по адресу:

