

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.132.2-008.64-06:616-005

БАЛЫШ
Елена Михайловна

**ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST,
ОСЛОЖНЕННЫЙ РАЗВИТИЕМ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ КОРОНАРНЫХ
СОБЫТИЙ ПОСЛЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ РЕПЕРФУЗИИ:
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ,
РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ РЕТРОМБОЗА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Минск 2014

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель:

Митьковская Наталья Павловна,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий 3-й кафедрой внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты:

Гелис Людмила Григорьевна,

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории хирургии сердца государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

Пырочкин Владимир Михайлович,

доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-й кафедрой внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация:

государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 26 ноября 2014 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, т. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» октября 2014 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук



Т.В. Статкевич

ВВЕДЕНИЕ

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2012 года предпочтительным методом реперфузии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST является проведение чрескожного коронарного вмешательства. Однако, несмотря на активное развитие в Республике Беларусь сети ангиографических лабораторий с круглосуточным режимом работы, остаются пациенты, которые не могут получить данный метод лечения в пределах рекомендуемого временного интервала. Для этой категории пациентов показано проведение медикаментозной реперфузии [Steg Ph. G. et al., 2012]. Сохраняя жизнеспособным миокард левого желудочка и насосную функцию сердца, тромболитическая терапия оставляет вероятность развития повторных коронарных катастроф. Спектр рецидивирующих коронарных событий, включающий возвратную ишемию, коронарную реокклюзию, постинфарктную стенокардию и рецидивирующий инфаркт миокарда, осложняя течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, ухудшают кратко- и долгосрочный прогноз [Califf R. M., 1997; Ohman E. M. et al., 1990; Betriu A. et al., 1998; Gibson C. M. et al., 2003; Hudson M. P. et al., 2001; van den Bergh P. J. P. C. et al., 2009].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационная работа выполнялась в рамках инновационного проекта «Разработать и внедрить технологию выбора реперфузионной тактики и профилактических мероприятий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST с высоким риском ретромбоза в раннем и отдаленном постинфарктном периоде» (2010–2013 гг., № госрегистрации: 20110084 от 08.02.2011). Тема диссертации соответствует приоритетному направлению развития кардиологии, определенному Государственной программой «Кардиология» на 2011–2015 гг.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выявить особенности острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, осложненного развитием рецидивирующих коронарных событий после проведения медикаментозной реперфузии, и разработать программу прогнозирования коронарного ретромбоза.

Задачи исследования:

1. Определить особенности клинической картины острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, осложнившегося развитием рецидивирующих коронарных событий после медикаментозной реперфузии.

2. Выявить структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и развившимися после эффективного тромболитического рецидивирующими коронарными событиями.

3. Изучить показатели системы гемостаза, воспаления, некроза миокарда, эндотелиальной функции у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложнившимся развитием рецидивирующих коронарных событий.

4. Установить уровень гомоцистеинемии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и развившимися после эффективного тромболитического рецидивирующими коронарными событиями и изучить его взаимосвязь с полиморфизмом *C677T* в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы.

5. Выявить взаимосвязь характеристик объективного статуса при первичном медицинском контакте, структурно-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы и лабораторных показателей у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложнившимся развитием рецидивирующих коронарных событий после медикаментозной реперфузии.

6. Выделить предикторы ретромбоза инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

7. Разработать программу прогнозирования ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после выполнения медикаментозной реперфузионной терапии.

Объект исследования: пациенты с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, течение которого после эффективной тромболитической терапии осложнилось развитием рецидивирующих коронарных событий, и пациенты с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST без данных осложнений.

Предмет исследования: сердечно-сосудистая система, воспалительные и коагуляционные показатели, показатели некроза миокарда и эндотелиальной функции, полиморфизм *C677T* в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы.

Научная новизна

В диссертационном исследовании автор впервые изучил особенности клинической картины острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, осложнившегося после эффективной тромболитической терапии развитием рецидивирующих коронарных событий, установил бóльшую выраженность внутрисосудистой активации плазменного гемостаза, системного воспаления, эндотелиальной дисфункции у данной категории пациентов в сравнении с лицами с неосложненным течением заболевания. Впервые в Республике Беларусь у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложнившимся развитием рецидивирующих коронарных событий, произведено изуче-

ние уровня гомоцистеинемии и генетического полиморфизма *C677T* в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, что позволило выявить более высокие значения гомоцистеинемии и более частое носительство указанного генетического полиморфизма в исследуемой когорте пациентов. В результате проведения многофакторного анализа выделены предикторы коронарного ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Разработана не имеющая аналогов компьютерная программа «Программа прогнозирования вероятности ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии» (свидетельство о регистрации № 619 от 26.12.2013, уведомление о положительном решении по заявке на патент № 20140165 от 17.04.2014).

Положения, выносимые на защиту:

1. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, осложнившийся после медикаментозной реперфузии развитием рецидивирующих коронарных событий, характеризуется более выраженными гемодинамическими нарушениями, электрокардиографическими изменениями до проведения тромболиза, более низкой частотой возврата сегмента ST на изолинию через 90 минут после тромболиза, бóльшим объемом поражения миокарда и более выраженным ранним постинфарктным ремоделированием, чем при неосложненном течении заболевания.

2. Для пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложнившимся после эффективной тромболитической терапии развитием рецидивирующих коронарных событий, характерны более высокие значения лейкоцитоза, высокочувствительного С-реактивного белка, big эндотелина-1, концентрации поздних маркеров тромбинемии (Д-димеров, плазмин- α^2 -антиплазминового комплекса) на фоне более низких значений антитромбина III, чем в группе с неосложненным течением заболевания.

3. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, осложнившийся после эффективного тромболиза развитием рецидивирующих коронарных событий, в сравнении с неосложненным течением заболевания характеризуется более высокими значениями гипергомоцистеинемии и более частым носительством полиморфизма *C677T* в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы.

4. Разработанная программа прогнозирования ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии позволяет выделить категорию пациентов с высокой вероятностью развития данного осложнения в первые сутки заболевания.

Личный вклад соискателя ученой степени

Личный вклад в выполнении диссертационной работы состоял в постановке цели и задач исследования, выборе объектов и предмета исследования, фор-

мировании групп наблюдения. Самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по проблеме исследования, разработан дизайн исследования, индивидуальная карта пациента. Автор осуществлял клиническую работу с обследуемым контингентом пациентов, научный анализ результатов инструментальных и лабораторных методов исследования, проводил контрольный визит в конце периода наблюдения. Соискателем самостоятельно была составлена электронная база данных, проводилась статистическая обработка материала, разработан дизайн графического представления результатов исследования, написаны главы диссертации.

Основные научные данные, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в статьях. Теоретическое обоснование, методика разработки и описание компьютерной программы прогнозирования вероятности ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии представлены в статьях [7, 8, 11, 14], тезисах докладов [27] – вклад диссертанта 85%. Особенности течения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, осложненного развитием рецидивирующих коронарных событий после проведения эффективной тромболитической терапии, отражены в статьях [2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17], материалах конференций [18, 19, 20, 21, 23], тезисах докладов [24, 25, 26] – вклад соискателя 85%.

Автор выражает благодарность Белорусскому инновационному фонду, администрации и сотрудникам УЗ «Городская станция скорой медицинской помощи», администрации и заведующим реанимационных и кардиологических отделений ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь и городских клинических больниц г. Минска, Белорусскому государственному университету, лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований научного отдела ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационной работы докладывались на 66-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины-2012» (Минск, 2012 г.), III Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2012 г.), Республиканской научно-практической конференции, посвященной 50-летию 1-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет» (Гродно, 2012 г.), Республиканской научно-практической конференции с меж-

дународным участием «Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней» (Витебск, 2012 г.), ежегодной научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (2013, 2014 гг.), 67-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины-2013» (Минск, 2013 г.), научно-практической конференции молодых ученых «Фундаментальная наука в современной медицине – 2013» (Минск, 2013 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «8-я школа практического кардиолога» (Минск, 2013 г.), Республиканской научно-практической конференции, посвященной 35-летию УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (Минск, 2013 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарные проблемы клинической кардиологии» (Гомель, 2014 г.), сателлитной конференции молодых ученых «Фундаментальная наука в современной медицине – 2014» (Минск, 2014 г.), 68-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2014» (Минск, 2014 г.), Международном медицинском интернет-форуме молодых ученых (Москва, 2014 г.), I Евразийском съезде терапевтов, IV Конгрессе кардиологов Республики Казахстан (Алматы, 2014 г.), 31-й научно-методической конференции преподавателей медико-профилактического факультета БГМУ «Актуальные проблемы профилактики в медицине» (Минск, 2014 г.), научно-практической конференции с международным участием «Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В. И. Колесова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2014 г.), конкурсе «Лучший инновационный проект и лучшая научно-техническая разработка года» (диплом II степени (с вручением серебряной медали), Санкт-Петербург, 2014 г.).

Результаты выполненных исследований в период 2013–2014 гг. внедрены в УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска, УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска, ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, что подтверждено актами внедрения. По теме диссертации разработана и зарегистрирована компьютерная программа «Программа прогнозирования вероятности ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии» (свидетельство о регистрации № 619 от 26.12.2013) [28], утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод оценки вероятности развития ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии» (регистрационный № 212-1213 от 5.12.2013) [29], получено положительное решение по заявке на патент «Способ

прогнозирования вероятности ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии» (уведомление № 20140165 от 17.04.2014).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ: 9 статей в рецензируемых журналах (4,12 авторских листов), в том числе 1 единолично (0,35 авторских листа); 8 статей в сборниках научных трудов; 6 работ в материалах конференций; 4 тезисов докладов, в том числе 3 за рубежом.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора научной литературы, главы с изложением клинической характеристики обследуемых лиц и описанием использованных методов, четырех глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, приложения. Текст диссертации изложен на 86 страницах машинописного текста, работа содержит 28 таблиц и 21 рисунок общим объемом 19 страниц. Библиографический список занимает 23 страницы, включает 207 использованных источников (67 на русском и 140 на английском языках) и 27 работ соискателя. Приложения занимают 21 страницу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Отбор пациентов, соответствующих критериям включения, производился на базе следующих стационаров г. Минска: ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, УЗ «1-я городская клиническая больница», УЗ «2-я городская клиническая больница», УЗ «4-я городская клиническая больница», УЗ «9-я городская клиническая больница», УЗ «10-я городская клиническая больница», УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи». Забор крови для исследования производился до проведения тромболитической терапии (ТЛТ) на этапе скорой медицинской помощи или в реанимационном отделении стационара. Исследование показателей системы гемостаза, концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), предшественника эндотелина-1 (ЭТ-1), гомоцистеина проводилось на базе лаборатории биохимических исследований научно-исследовательской части УО «Белорусский государственный медицинский университет». Генетические исследования проводились на базе лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований научного отдела ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Компьютерная программа прогнозирования вероятности ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной

реперфузионной терапии разрабатывалась при участии сотрудников кафедры теоретической и прикладной механики и кафедры функционального анализа Белорусского государственного университета.

Обследовано 208 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, получивших в качестве реперфузионной терапии эффективную ТЛТ, в возрасте 58,5 (51,5; 66,0) лет.

Критериями включения в исследование было наличие следующих условий: болевого синдрома в грудной клетке ишемического характера продолжительностью не менее 30 минут, не купирующегося повторным приемом нитроглицерина, давностью до 6 часов в сочетании с подъемом сегмента ST в точке J в двух и более смежных отведениях более 0,2 мВ (2 мм) в отведениях V₁, V₂, V₃ и более 0,1 мВ (1 мм) в остальных отведениях; проведение эффективной ТЛТ.

Эффективность ТЛТ оценивалась с использованием неинвазивных (электрокардиографических, клинических и лабораторных) и инвазивных (с использованием ангиографической классификации степени восстановления коронарного кровотока ТИМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction)) критериев.

В рамках реперфузионной терапии использовались следующие тромболитические препараты: стрептокиназа (32,69%, n=68), альтеплаза (11,06%, n=23), тенектеплаза (56,25%, n=117). Догоспитальный тромболитизис проводился в 64,9% случаев (n=135). В 74,52% (n=155) случаев реперфузионная терапия ограничилась проведением ТЛТ, а 25,48% (n=53) пациентов в рамках фармакоинвазивной стратегии было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в течение первых 24 часов инфаркта миокарда (ИМ). У 32,21% (n=67) обследованных выполнена экстренная ангиопластика со стентированием в связи с рецидивирующей ишемией, а 5,77% (n=12) пациентов подверглись ЧКВ в конце острого периода ИМ. В исходе заболевания у 92,31% (n=192) пациентов, включенных в исследование, был диагностирован ИМ с формированием патологических зубцов Q, тогда как у 7,89% (n=16) развился ИМ без зубцов Q.

В зависимости от развития рецидивирующих коронарных событий (РКС) были сформированы 2 группы: с РКС (основная группа, n=81) и без РКС (группа сравнения, n=127). В качестве РКС после проведения реперфузионной терапии рассматривались рецидивирующая ишемия, ретромбоз инфаркт-связанной коронарной артерии, ранняя постинфарктная стенокардия, рецидивирующий ИМ. К проявлениям рецидивирующей ишемии относили сочетание наличия ангинозного статуса в течение не менее 15 минут с изменениями на электрокардиограмме в виде появления «новых» девиаций сегмента ST. Ретромбоз инфаркт-связанной коронарной артерии верифицировался по данным коронароангиографии. Диагноз ранней постинфарктной стенокардии устанавливался в случае наличия у пациента ангинозных приступов в пределах 2 недель после ИМ согласно классификации нестабильной стенокардии E. Braunwald. Рециди-

вирующий ИМ диагностировался в случае его развития в период от 72 часов до 28 суток от предыдущего при наличии ангинозного приступа, отрицательной динамики на электрокардиограмме и подъема уровня кардиоспецифических ферментов не менее чем на 20% в сравнении с предыдущим измерением.

Период наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составил 28 дней.

Основную группу исследования составил 81 пациент с ОКС с подъемом сегмента ST в возрасте $58,51 \pm 1,16$ лет, осложнившимся развитием РКС. Структура РКС в основной группе была представлена следующими осложнениями: возвратная ишемия выявлена у 74,07% пациентов ($n=60$), ранняя постинфарктная стенокардия – у 11,11% ($n=9$), рецидивирующий ИМ был диагностирован у 14,82% ($n=12$). Сроки развития РКС составили 1 (1;3) сутки. У 74,7% пациентов основной группы ($n=60$) данные осложнения развивались в 1–2-е сутки заболевания, у 18,52% пациентов ($n=15$) – в период с 3-х по 10-е сутки ИМ, у 7,41% ($n=6$) – в период с 11-х по 25-е сутки ИМ. Коронарный ретромбоз был верифицирован по данным коронароангиографии у 49,38% пациентов с РКС ($n=40$).

Группу сравнения составили 127 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST с неосложненным течением заболевания в возрасте $59,04 \pm 0,99$ лет.

При анализе распространенности кардиоваскулярных факторов риска выявлено, что группа с РКС характеризовалась большим удельным весом курильщиков (56,79% ($n=46$) и 28,35% ($n=36$), $p < 0,001$) и пациентов с индексом массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² (86,42% ($n=70$) и 62,2% ($n=79$), $p < 0,001$), а также более высокими среднегрупповыми значениями ИМТ (27,78 (26,47; 29,98) кг/м² и 25,95 (24,07; 29,03) кг/м², $p < 0,001$), чем группа сравнения.

Исследуемые группы достоверно не различались по возрастному и половому составу, медикаментозному лечению на догоспитальном и стационарном этапах лечения, срокам проведения коронароангиографии и медикаментозной реперфузии, структуре использованных тромболитиков.

Клиническое обследование пациентов включало оценку данных объективного обследования пациентов при первичном медицинском контакте, а именно уровня систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового артериального давления (ПАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), класса острой сердечной недостаточности по классификации Killip, измерение антропометрических показателей.

В работе использованы следующие инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: **электрокардиография** (запись электрокардиограмм в 12 отведениях на электрокардиографе «ИНТЕКАРД-3» (Республика Беларусь)), **эхокардиография** (переносной аппарат «Mindray M7» (Китай))

с использованием секторного датчика P4-2S по стандартной методике в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском), **коронароангиография**.

Лабораторные методы исследования включали определение уровня лейкоцитов в общеклиническом анализе крови при поступлении с использованием автоматического гематологического анализатора. Концентрация вч-СРБ определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов «СРБ-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ». Исследование системы гемостаза включало оценку уровня тромбоцитов, концентрации фибриногена, Д-димеров, антитромбина-III, величину международного нормализованного отношения, протромбинового времени, протромбинового индекса, тромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и плазмин- α^2 -антиплазминового комплекса (ПАП) в плазме крови. Концентрация Д-димеров определялась методом ИФА с использованием набора TECHNOZYM D-Dimer ELISA фирмы Technoclone GmbH (Австрия). Определение уровня антитромбина III проводилось турбодиметрическим методом с использованием набора фирмы Dialab (Австрия). Определение уровня ПАП в плазме крови проводилось с использованием ИФА-набора PAP micro ELISA фирмы DRG International, Inc. (США). Значения концентрации тропонина I, МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК) определяли при поступлении пациентов в стационар с применением набора для количественной экспресс-диагностики кардиомаркеров (тропонин I, МВ-КФК, миоглобин) с использованием кардиосистемы Triage (производитель Biosite Diagnostics Incorporated). Для количественного определения уровня big ЭТ-1 в сыворотке крови использовался ИФА-набор фирмы DRG International, Inc. (США). Концентрацию гомоцистеина определяли в плазме крови иммуноферментным методом с использованием набора DRG International, Inc. (США). Для детекции мутации C677T в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) использовали набор Pronto ThromboRisk™ фирмы Pronto Diagnostics Ltd. (Израиль).

При выполнении диссертационной работы **обработка полученных данных** проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, USA). Для описания количественных признаков были проанализированы параметры распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку в случае распределения значений изучаемого признака по закону нормального распределения проводилось при помощи критерия t-Стьюдента, в случае распределения значений изучаемого признака, отличном от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Проводилась оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста χ^2 . Различия в группах считали значимыми при вероятности безошибочного про-

гноза 95,5% ($p < 0,05$). Для выявления взаимосвязи двух признаков выполнялся корреляционный анализ. С целью выделения наиболее информативных признаков, значимо влияющих на развитие коронарного ретромбоза, проведен многофакторный регрессионный анализ полученных данных методом логистической регрессии с включением в модель наиболее значимых признаков. Для оценки качества полученной математической модели был проведен ROC-анализ. Для установления диагностической информативности признаков и их диапазонов использовали метод А. Вальда, А. А. Генкина и формулу С. Кульбака. Для оценки работоспособности модели рассчитывалась мощность предложенного метода.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с рецидивирующими коронарными событиями: клиническая картина и структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы

При анализе данных, полученных при первичном медицинском контакте, выявлено, что для пациентов с РКС в сравнении с группой с неосложненным течением заболевания характерны более низкие среднегрупповые значения САД (140 (120; 150) и 150 (130; 170) мм рт. ст., $p < 0,01$), ПАД (50 (40; 60) и 60 (50; 70) мм рт. ст., $p < 0,001$) и более высокие среднегрупповые значения ЧСС (80 (69; 90) и 72 (62; 82) мин⁻¹, $p < 0,01$). Клиническая картина ИМ в группе пациентов с РКС в сравнении с группой без данных осложнений характеризовалась большим удельным весом лиц со II, III и IV классами острой сердечной недостаточности по классификации Killip (33,3% (n=27) и 6,2% (n=5), 13,6% (n=11) и 17,3% (n=22), 0,8% (n=1) и 2,4% (n=3) соответственно, $p < 0,05$), а также более частым развитием гемодинамически значимых тахиаритмий (фибрилляции желудочков: 9,88% и 1,57%, желудочковой тахикардии: 4,94% и 0%, фибрилляции и трепетания предсердий: 9,88% и 4,72%, $p < 0,05$).

В результате анализа первой электрокардиограммы установлен более высокий удельный вес поражений передне-перегородочной, верхушечно-боковой локализации в группе пациентов с РКС, чем в группе сравнения (37,04% (n=30) и 15,75% (n=20), $\chi^2=12,3$; $p < 0,001$). При анализе ишемических изменений на первой электрокардиограмме выявлена их большая выраженность в группе с РКС, чем в группе без данных осложнений (максимальный подъем сегмента ST – 4 (2; 6) и 2 (2; 3) мм, $p < 0,05$; количество отведений, в которых зарегистрирован подъем сегмента ST – 4 (3; 6) и 3 (3; 4), $p < 0,05$). Патологический зубец Q выявлялся на первой электрокардиограмме достоверно чаще (55,56% (n=45) и 30,71% (n=39), $\chi^2=13,0$; $p < 0,001$) и в большем количестве отведений (1 (0; 2) и 0 (0; 1), $p < 0,05$) в группе с РКС, чем в группе сравнения. Проведенный анализ данных электрокардиографии в динамике (при первичном медицинском контакте и через 90 минут после ТЛТ) выявил более низкий удельный вес пациен-

тов с возвратом сегмента ST на изолинию в группе с РКС, чем в группе сравнения (13,58% (n=11) и 44,88% (n=57), $\chi^2=22,0$; $p<0,001$). Степень снижения сегмента ST по отношению к изолинии через 90 минут после ТЛТ характеризовалась наличием отрицательных корреляционных связей с концентрацией маркеров некроза миокарда при поступлении пациентов в стационар (тропонин I – $r=-0,44$, $p<0,05$; КФК-МВ – $r=-0,46$, $p<0,05$) и значением конечного систолического объема левого желудочка в первые сутки заболевания ($r=-0,29$, $p<0,05$).

При анализе результатов **эхокардиографического исследования** у пациентов с развившимися РКС в сравнении с группой с неосложненным течением заболевания выявлены более высокие значения размеров левого предсердия (4,05 (3,7; 4,3) и 3,8 (3,6; 4,1) см, $p<0,01$), левого желудочка (конечный систолический размер – 3,75 (3,5; 4,2) и 3,4 (3,1; 3,8) см, $p<0,001$; конечный диастолический размер – $5,39\pm 0,07$ и $5,12\pm 0,05$ см, $p<0,01$). Удельный вес пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $< 55\%$) был выше в группе пациентов с РКС в сравнении с группой с неосложненным течением заболевания и составил 47,22% (n=34) и 27,78% (n=35) соответственно ($\chi^2=7,6$; $p<0,01$). В результате проведенного анализа показателей, характеризующих систолическую функцию левого желудочка, в группе с РКС в сравнении с группой без данных осложнений получены данные о более низких значениях фракции выброса левого желудочка ($55,01\pm 1,15\%$ и $58,69\pm 0,74\%$, $p<0,01$), более высоких значениях конечного систолического (58 (50; 81) и 50,5 (38; 62) мл, $p<0,001$) и конечного диастолического (145 (121; 169) и 126,5 (108; 141) мл, $p<0,001$) объемов левого желудочка, а также соответствующих индексированных к площади поверхности тела показателей (конечный систолический индекс – 30,09 (22,84; 40,81) и 25,62 (20,2; 32,31) мл/м², $p<0,05$; конечный диастолический индекс – 72,35 (58,52; 84,86) и 64,55 (55,93; 74,3) мл/м², $p<0,05$).

Нарушения локальной сократимости миокарда были более выражены в группе пациентов с РКС, чем в группе сравнения, что проявлялось в более высоких значениях индекса нарушения локальной сократимости (1,31 (1,19; 1,5) и 1,19 (1,06; 1,25), $p<0,001$) и суммарной сократимости пораженных сегментов (ССПС – 10 (6; 14) и 6 (2; 8) баллов, $p<0,001$).

При анализе данных **коронароангиографии** получены данные о том, что окклюзия коронарного русла, приведшая к развитию ОКС с подъемом сегмента ST, у 69,86% (n=51) пациентов основной группы развилась в бассейне левой коронарной артерии, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 39,39% (n=26) ($\chi^2=12,3$; $p<0,001$). При оценке топографии инфаркт-связанной артерии выявлено, что для пациентов с развившимися РКС характерен больший удельный вес поражения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в сравнении с группой с неосложненным течением заболевания (59,46% (n=44) и 33,33% (n=22), $\chi^2=9,6$; $p<0,01$).

Состояние системы гемостаза, биохимические маркеры воспаления и некроза, показатели эндотелиальной функции у пациентов с рецидивирующими коронарными событиями

Состояние системы гемостаза у пациентов с развившимися РКС характеризовалось более высокой плазменной концентрацией Д-димеров (1,42 (0,45; 1,42) и 0,55 (0,12; 1,42) мкг/мл, $p < 0,05$) и ПАП (930 (540; 2280) и 500 (250; 880) мкг/л, $p < 0,01$) на фоне более низкой концентрации антитромбина III (29 (27; 31) и 33 (29; 38) мг/дл, $p < 0,01$).

Для ОКС с подъемом сегмента ST, осложнившегося развитием РКС, были характерны более высокие значения концентрации биохимических показателей некроза миокарда (КФК-МВ – 48,5 (20,3; 80) и 14,25 (7,7; 30) нг/мл, $p < 0,001$; тропонин I – 21 (2; 30) и 1,68 (0,28; 9,93) нг/мл, $p < 0,01$) и уровня лейкоцитов крови (12,5 (10,1; 14,6) * 10^9 /л и 10,39 (8,9; 11,9) * 10^9 /л, $p < 0,001$) при поступлении в стационар, сывороточной концентрации вч-СРБ (25 (7,45; 43) и 13 (6; 23) нг/л, $p < 0,05$), big ЭТ-1 (5,6 (3,7; 8,5) и 3,5 (2,2; 4,6) пг/мл, $p < 0,001$), чем в группе сравнения.

В группе пациентов с развившимися РКС были выявлены более высокие значения концентрации гомоцистеина, чем в группе сравнения (26 (18,2; 30) и 18,5 (16,5; 24) мкмоль/л, $p < 0,05$, рисунок 1).

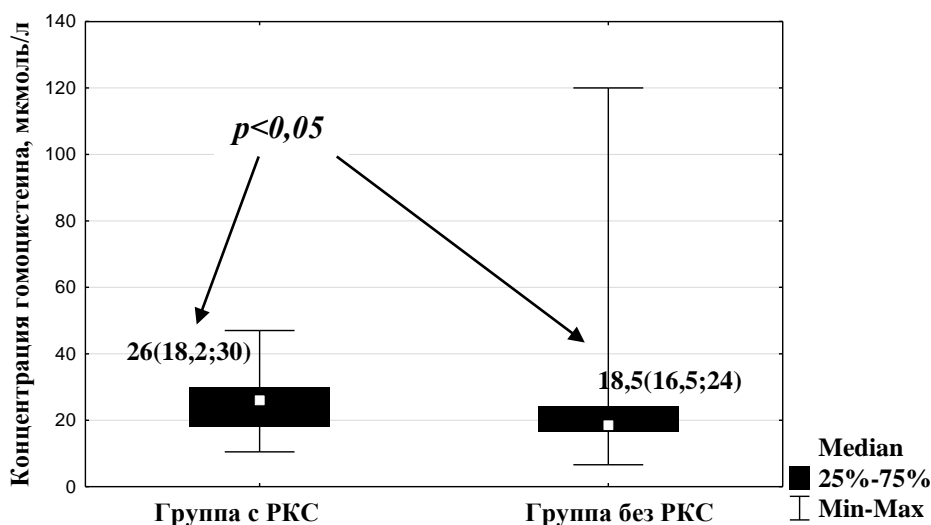


Рисунок 1. – Среднегрупповые значения концентрации гомоцистеина в исследуемых группах

У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, включенных в исследование, удельный вес носителей двух полиморфных аллелей (генотип *MTHFR 667TT*) составил 10,84% (n=9), одной полиморфной аллели (генотип *MTHFR 667CT*) – 59,04% (n=49) и генотипа *MTHFR 667CC* – 30,12% (n=25). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая умеренной силы взаимосвязь уровня гомоцистеинемии с носительством полиморфных аллелей *MTHFR C677T*

($r=0,39$, $p<0,01$, $n=33$) у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, включенных в исследование.

Гомозиготное носительство двух полиморфных аллелей (генотип *MTHFR 667 TT*) более часто выявлялось в группе пациентов с РКС, чем у лиц без данных осложнений (22,86% ($n=8$) и 2,08% ($n=1$), $\chi^2=9,04$, $p<0,01$, таблица 1).

Таблица 1. – Распространенность полиморфизма *C677T* гена 5,10-МТГФР в исследуемых группах

Генотип, % (n)	Группа с РКС (n=35)	Группа без РКС (n=48)
Генотип <i>677CC</i>	20 (7)	37,5 (18)
Генотип <i>677CT</i>	57,14 (20)	60,42 (29)
Генотип <i>677TT</i>	22,86 (8) *	2,08 (1)

Примечание – * достоверность различия показателей при сравнении с группой без РКС при $p<0,01$.

Разработка компьютерной программы прогнозирования ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии

В результате проведенного регрессионного анализа выделены следующие предикторы коронарного ретромбоза у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST на этапе ТЛТ: уровень САД при первичном медицинском контакте, максимальный подъем сегмента ST на первой электрокардиограмме, уровень лейкоцитов в крови и уровень тропонина I при поступлении, показатель ССПС (стандартизованные коэффициенты соответственно: -0,065; 0,394; 0,248; 0,171; 0,155; характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=81,046$; $p=0,00000 <0,05$). Полученная математическая модель использована при разработке компьютерной программы прогнозирования вероятности ретромбоза у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии (свидетельство о регистрации № 619 от 26.12.2013). Для установления диагностической информативности признаков и их диапазонов использованы метод А. Вальда, А. А. Генкина и формула С. Кульбака. Градация вероятности ретромбоза у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST в зависимости от полученного при использовании компьютерной программы результата представлена в таблице 2.

Таблица 2. – Градация вероятности развития ретромбоза у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST на этапе тромболизиса

Числовое значение, полученное при использовании метода, %	Уровень вероятности развития ретромбоза
До 20,69	Низкий
20,69–74,65	Промежуточный
Более 74,65	Высокий

Мощность предложенного метода, рассчитанная на анализируемой и проверочной выборках, составила 81,4% (n=70) и 89,7 % (n=26) соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложнившимся развитием рецидивирующих коронарных событий после медикаментозной реперфузии, в сравнении с группой с неосложненным течением заболевания выявлена более частая локализация очага поражения в передне-перегородочной, верхушечно-боковой области левого желудочка (37,04% и 15,75%, $\chi^2=12,3$; $p<0,001$) и наличие окклюзии в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (59,46% и 33,33%, $\chi^2=9,6$; $p<0,01$), более низкие значения систолического и пульсового артериального давления и более высокие значения частоты сердечных сокращений (80 (69; 90) и 72 (62; 82) мин⁻¹, $p<0,01$) при первичном медицинском контакте, а также бóльший удельный вес лиц с высокими классами острой сердечной недостаточности по классификации Killip и более частое развитие гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма (фибрилляции желудочков: 9,88% и 1,57%, желудочковой тахикардии: 4,94% и 0%, фибрилляции и трепетания предсердий: 9,88% и 4,72%, $p<0,05$) [2, 3, 4, 9, 10, 18, 20, 23, 24, 26].

2. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, осложнившийся рецидивирующими коронарными событиями, в сравнении с неосложненным течением заболевания характеризовался более выраженными электрокардиографическими изменениями при первичном медицинском контакте (максимальный подъем сегмента ST, количество отведений, в которых зарегистрирован подъем сегмента ST, количество отведений, в которых выявлялся патологический зубец Q), а также более низкой частотой возврата сегмента ST на изолинию через 90 минут после тромболитической терапии выявлена обратная взаимосвязь с концентрацией МВ-фракции креатинфосфокиназы ($r=-0,46$, $p<0,05$) и тропонина I ($r=-0,44$, $p<0,05$) при поступлении, значением конечного систолического объема левого желудочка в первые сутки заболевания ($r=-0,29$, $p<0,05$) [2, 3, 4, 9, 10, 18, 20, 23, 26].

3. Раннее ремоделирование левого желудочка у пациентов с рецидивирующими коронарными событиями в сравнении с группой с неосложненным течением инфаркта миокарда характеризовалось большими значениями размеров полости левого желудочка, более частым развитием систолической дисфункции левого желудочка ($\chi^2=7,6$; $p<0,01$) и более выраженным нарушением локальной

сократимости миокарда в первые сутки заболевания [2, 3, 4, 9, 10, 16, 18, 19, 20, 23, 25].

4. Состояние системы гемостаза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложнившимся развитием рецидивирующих коронарных событий после медикаментозной реперфузии, характеризовалось более высокими значениями плазменной концентрации Д-димеров (1,42 (0,45; 1,42) и 0,55 (0,12; 1,42) мкг/мл, $p < 0,05$) и плазмин- α^2 -антиплазминового комплекса (930 (540; 2280) и 500 (250; 880) мкг/л, $p < 0,01$), более низкой концентрацией антитромбина III (29 (27; 31) и 33 (29; 38) мг/дл, $p < 0,01$) на фоне более высоких значений концентрации биохимических показателей некроза миокарда (МВ-фракция креатинфосфокиназы – 48,5 (20,3; 80) и 14,25 (7,7; 30) нг/мл, $p < 0,001$; тропонин I – 21 (2; 30) и 1,68 (0,28; 9,93) нг/мл, $p < 0,01$) и уровня лейкоцитов крови (12,5 (10,1; 14,6)* 10^9 /л и 10,39 (8,9; 11,9)* 10^9 /л, $p < 0,001$) при поступлении в стационар, сывороточной концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (25 (7,45; 43) и 13 (6; 23) нг/л, $p < 0,05$), чем в группе с неосложненным течением заболевания [2, 4, 9, 19, 21].

5. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, осложнившийся рецидивирующими коронарными событиями после эффективного тромболиза, в сравнении с неосложненным течением заболевания характеризовался более высокими значениями концентрации big эндотелина-1 (5,6 (3,7; 8,5) и 3,5 (2,2; 4,6) пг/мл, $p < 0,001$) и гомоцистеина (26 (18,2;30) и 18,5 (16,5;24) мкмоль/л, $p < 0,05$). Уровень гомоцистеинемии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST положительно коррелировал с носительством полиморфизма *C677T* в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы ($r=0,39$, $p < 0,01$). У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и рецидивирующими коронарными событиями выявлен больший удельный вес лиц с гомозиготным носительством двух полиморфных аллелей 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (генотип *MTHFR 667TT* – 22,86% ($n=8$) и 2,08% ($n=1$), $\chi^2=9,04$, $p < 0,01$), чем в группе с неосложненным течением заболевания [9, 17].

6. Предикторами коронарного ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе тромболитической терапии являются уровень систолического артериального давления при первичном медицинском контакте, максимальный подъем сегмента ST на первой электрокардиограмме, уровень лейкоцитов в крови при поступлении в стационар, уровень тропонина I при поступлении в стационар, показатель суммарной сократимости пораженных сегментов по данным эхокардиографии (стандартизованные коэффициенты соответственно: -0,065; 0,394; 0,248; 0,171; 0,155; характеристика полученной регрессионной модели: $\chi^2=81,046$; $p=0,00000 < 0,05$). На основании данных регрессионного анализа разработана компьютерная программа прогно-

зирования вероятности развития ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [7, 8, 11, 14, 15, 27].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Рекомендуется применение разработанной компьютерной программы «Программа прогнозирования вероятности ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии» в реанимационных и кардиологических отделениях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, что позволит выделить группу с высокой вероятностью развития коронарного ретромбоза в первые сутки заболевания [28, 29].

2. Оценку выраженности электрокардиографических изменений у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, зарегистрированных при первичном медицинском контакте, необходимо использовать для выявления категории пациентов с высоким риском развития рецидивирующих коронарных событий и оценки прогноза в связи с их взаимосвязью со степенью нарушения локальной сократимости миокарда в остром периоде заболевания.

3. В первые сутки инфаркта миокарда показано проведение ультразвукового исследования сердца для выявления категории пациентов с высоким риском развития рецидивирующих коронарных событий на основании оценки раннего ремоделирования левого желудочка.

4. При стратификации риска развития рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, получивших эффективный тромболитический эффект, возможно также использование в первые сутки заболевания лабораторных маркеров неблагоприятного прогноза, включающих уровень лейкоцитоза и высокочувствительного С-реактивного белка, big эндотелина-1 и гомоцистеина, а также показателей внутрисосудистой активации плазменного гемостаза (Д-димеров и плазмин- α^2 -антиплазминового комплекса) и антитромбина III.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Тромбозис тенекеплазой у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Е. М. Балыш, С. С. Галицкая, Е. С. Смирнова, А. М. Карпук, Е. К. Юшкевич, П. С. Удот // Мед. панорама. – 2012. – № 3 – С. 45–48.
2. Балыш, Е. М. Особенности течения крупноочагового инфаркта миокарда у лиц с высоким кардиоваскулярным риском после тромбозиса / Е. М. Балыш // Мед. журн. – 2013. – № 2. – С. 41–44.
3. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у лиц с высоким кардиоваскулярным риском: клиническая картина и структурно-функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы / Е. М. Балыш, Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, Т. В. Патеюк, Д. С. Герасименок, Б. Б. Пискун, А. Э. Бейманов, П. С. Удот // Мед. панорама. – 2013. – № 2. – С. 67–70.
4. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с высоким риском рецидивирующих коронарных событий / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, А. С. Постоялко, Т. В. Статкевич, С. С. Галицкая, Е. М. Балыш, Е. С. Смирнова, Б. Б. Пискун, А. Э. Бейманов, Е. Н. Губарь, О. В. Павлович // Кардиология в Беларуси. – 2013. – № 6. – С. 10–22.
5. Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда / Н. П. Митьковская, О. Г. Нижникова, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Е. М. Балыш, А. Ф. Пинчук // Мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 12–18.
6. Характеристика раннего постинфарктного ремоделирования миокарда в зависимости от реперфузионной тактики / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, О. Г. Нижникова, Е. М. Балыш, С. С. Беспалова // Военная медицина. – 2013. – № 2. – С. 66–70.
7. Методика оценки вероятности развития коронарного ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, Т. В. Статкевич, Е. М. Балыш, И. В. Патеюк, Е. А. Григоренко, Д. Г. Медведев, С. М. Босяков // Сердце. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 136–143.
8. Оценка вероятности развития рецидива окклюзии инфаркт-связанной артерии / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, Д. Г. Медведев, Т. В. Статкевич, Е. М. Балыш, Е. А. Григоренко, И. В. Патеюк, С. М. Босяков, Б. Б. Пискун // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2014. – № 3. – С. 45–51.
9. Рецидивирующие коронарные события у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда / Е. М. Балыш, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Л. В. Карпун, Н. П. Митьковская // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2014. – № 3. – С. 32–37.

Статьи в рецензируемых сборниках

10. Особенности течения острейшего периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Е. М. Балыш, С. С. Галицкая, Е. С. Смирнова // Достижения медицинской науки Беларуси : реценз. науч.-практ. ежегодник. – 2012. – Вып. XVII. – С. 116–117.

11. Оценка вероятности развития коронарного ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии с использованием современных методов статистической обработки информации и компьютерного программирования / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, Т. В. Статкевич, Е. М. Балыш, Е. А. Григоренко, И. В. Патеюк, Б. Б. Пискун, Д. Г. Медведев, Е. Н. Губарь, А. Э. Бейманов, А. С. Постоялко, С. М. Босяков // Научно-практические аспекты кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр., посвящ. 5-летию 3-й каф. внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» / под ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2013. – С. 199–205.

12. Фармакоинтервенционное вмешательство у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Е. М. Балыш, Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк // Научно-практические аспекты кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр., посвящ. 5-летию 3-й каф. внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» / под ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2013. – С. 36–41.

13. Течение инфаркта миокарда с формированием патологических зубцов Q при неблагоприятной кластеризации кардиоваскулярных факторов риска / Т. В. Статкевич, Н. П. Митьковская, О. А. Скугаревский, И. В. Патеюк, Е. М. Балыш, А. Ф. Пинчук, Е. Б. Петрова // Научно-практические аспекты кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр., посвящ. 5-летию 3-й каф. внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» / под ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2013. – С. 319–326.

14. Предикторы коронарных ретромбозов у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после эффективного тромболиза / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Е. М. Балыш, Б. Б. Пискун, Е. К. Юшкевич, С. С. Беспалова // Актуальные вопросы кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр. / под ред. Н. П. Митьковской. – Минск : БГМУ, 2013. – С. 185–190.

15. Реперфузионная тактика при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, В. И. Сиренко, В. Д. Шило, А. Е. Жинко, Д. Г. Медведев, Б. Б. Пискун, Е. М. Балыш, А. С. Постоялко, А. Э. Бейманов, Т. В. Статкевич, Е. А. Григоренко, С. М. Босяков, С. С. Галицкая, Е. Н. Губарь, С. В. Гунич // Экстренная медицинская помощь в современ-

ных условиях : сб. науч. тр. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Минск, 28 нояб. 2013 г. / под ред. Ю. Е. Демидчика. – Минск, 2013. – С. 257–265.

16. Структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и высоким кардиоваскулярным риском / Е. М. Балыш, Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, Е. А. Григоренко, Е. И. Адаменко, И. В. Патеюк, М. А. Сологуб, Е. К. Юшкевич, А. А. Черненко, Е. М. Керко // Экстренная медицинская помощь в современных условиях : сб. науч. тр. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Минск, 28 нояб. 2013 г. / под ред. Ю. Е. Демидчика. – Минск, 2013. – С. 56–60.

17. Распространенность полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (С677Т) у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и рецидивирующими коронарными событиями / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, Е. М. Балыш, А. А. Гусина, И. В. Патеюк, Л. В. Картун, Е. А. Сулимчик // Молекулярная и прикладная генетика : сб. науч. тр. / Ин-т генетики и цитологии НАН Беларуси ; редкол.: А. В. Кильчевский (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2014. – Т. 17. – С. 31–37.

Материалы конференций

18. Особенности течения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у лиц с высоким кардиоваскулярным риском после тромболитической терапии / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Е. М. Балыш, П. С. Удот, Б. Б. Пискун, Ю. А. Сирош // Микроциркуляция в кардиологии и клинике внутренних болезней : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Витебск, 23 нояб. 2012 г. / Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т. – Витебск, 2012. – С. 138–140.

19. Прединдикторы рецидивирующих коронарных событий при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, А. С. Постоялко, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Е. М. Балыш, С. С. Галицкая, Д. С. Тихон, Б. Б. Самолук, Е. С. Смирнова // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних заболеваний : материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию 1-й каф. внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, 12 окт. 2012 г. – Гродно, 2012. – С. 152–155.

20. Балыш, Е. М. Течение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST после тромболитической терапии у лиц с высоким кардиоваскулярным риском / Е. М. Балыш // Фундаментальная наука в современной медицине [Электронный ресурс] : материалы сателлитной интернет-конф. молодых учёных, провед. в рамках науч. сессии БГМУ, Минск, 29 янв. 2013 г. / БГМУ ; под ред. А. В. Си-

корского, О. К. Кулаги, А. В. Стахейко, Т. В. Тереховой. – Минск, 2013. – С. 2–7.

21. Балыш, Е. М. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у лиц с высоким кардиоваскулярным риском: состояние системы гемостаза / Е. М. Балыш // *Фундаментальная наука в современной медицине 2014* [Электронный ресурс] : материалы сателлитной интернет-конф. молодых учёных, провед. в рамках науч. сессии БГМУ, Минск, 4 апр. 2014 г. / БГМУ ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Кулаги, А. В. Стахейко, Т. В. Тереховой. – Минск, 2014. – С. 8–14.

22. Фармакоинвазивная стратегия у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST: структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Е. А. Григоренко, Е. М. Балыш // *Междисциплинарные проблемы клинической кардиологии* : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 15–16 мая 2014 г. / под общ. ред. А. Н. Лызикова. – Гомель, 2014. – С. 74–78.

23. Рецидивирующие коронарные события у лиц с крупноочаговым инфарктом миокарда: структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, Е. М. Балыш, И. В. Патеюк // *Актуальные проблемы профилактики в медицине* : материалы 31-й науч.-метод. конф. преподавателей мед.-проф. ф-та БГМУ, Минск, 26 марта 2014 г. / под ред. А. Р. Аветисова. – Минск, 2014. – С. 68–73.

Тезисы докладов

24. Балыш, Е. М. Некоторые клиничко-лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и высоким кардиоваскулярным риском / Е. М. Балыш // *Актуальные проблемы современной медицины* [Электронный ресурс] : сб. тез. докл. 66-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск, 2012. – С. 103–105.

25. Балыш, Е. М. Особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и некоторые лабораторные показатели у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с высоким кардиоваскулярным риском / Е. М. Балыш, Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, С. С. Галицкая, Е. С. Смирнова // *Кардиология на перекрестке наук* : III Междунар. конгр. совместно с VII Междунар. симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XIX ежегод. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы кардиологии» : тез. докл., Тюмень, 16–18 мая 2012 г. / под ред. В. А. Кузнецова, А. Ю. Рычкова. – Тюмень, 2012. – С. 21–23.

26. Результаты обследования пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе скорой медицинской помощи / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, Е. М. Балыш, И. В. Патеюк // Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В. И. Колесова до наших дней : сб. тез. Всерос. науч.-практ. конф., Санкт-Петербург, 28–29 июня 2014 г. / под ред. С. Ф. Багненко, А. С. Немкова. – СПб., 2014. – С. 5.

27. Способ оценки вероятности развития ретромбоза инфарктсвязанной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии с использованием компьютерной программы / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, Е. А. Григоренко, Е. М. Балыш, И. В. Патеюк, И. С. Абельская, Д. Г. Медведев, С. М. Босяков // Терапевтический вестник. – Алматы, 2014. – Спец. вып. № 2 [Тезисы I Евразийского съезда терапевтов, VI Конгр. кардиологов Респ. Казахстан, Алматы, 3–6 июня 2014 г.]. – С. 61–62.

Компьютерная программа

28. Программа прогнозирования вероятности ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Е. А. Григоренко, Е. М. Балыш, С. С. Галицкая, А. Ф. Пинчук, И. С. Абельская, С. М. Босяков, Д. Г. Медведев, О. Л. Яблонский ; УО «Белорус. гос. мед. ун-т» // Реестр зарегистрированных компьютерных программ / Нац. центр интеллектуальной собственности : свидетельство № 619 ; дата регистрации : 26.12.2013.

Инструкция по применению

29. Метод оценки вероятности развития ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 05.12.2013, № 212-1213 / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, Е. А. Григоренко, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Д. С. Тихон, Е. М. Балыш, С. С. Галицкая, А. Ф. Пинчук, О. В. Лойко ; УО «Белорус. гос. мед. ун-т», ГУ «Респ. клинич. мед. центр» Управления делами Президента Респ. Беларусь. – Минск, 2013. – 9 с.

РЭЗІЮМЭ

Балыш Алена Міхайлаўна

Востры каранарны сіндром з уздымам сегмента ST, ускладнены развіццём рэцыдивуючых каранарных падзей пасля медыкаментознай рэперфузіі: асаблівасці клінічнай карціны, раннія прэдыктары рэтрамбозу

Ключавыя словы: востры каранарны сіндром з уздымам сегмента ST, трамбалітычная тэрапія, рэцыдивуючыя каранарныя падзеі, рэтрамбоз.

Мэта даследавання: выявіць асаблівасці вострага каранарнага сіндрому з уздымам сегмента ST, ускладненага развіццём рэцыдивуючых каранарных падзей пасля правядзення медыкаментознай рэперфузіі, і распрацаваць праграму прагназавання каранарнага рэтрамбозу.

Метады даследавання: выкарыстаны клінічныя, інструментальныя, лабараторныя, статыстычныя метады даследавання.

Вынікі даследавання і іх навізна. Для вострага каранарнага сіндрому з уздымам сегмента ST, які ўскладніўся пасля эфектыўнага трамбалізісу развіццём рэцыдивуючых каранарных падзей, у параўнанні з групай без дадзеных ускладненняў характэрны больш выражаныя змяненні на першай электракардыяграме, больш частая лакалізацыя аклюзіі ў пярэдняй міжжалудачкавай галіне левай каранарнай артэрыі, большы аб'ём паражэння міякарда, больш высокія значэнні канцэнтрацыі big эндатэліну-1 і гомацыстэіну, большая ўдзельная вага асоб з гомазіготным утрыманнем паліморфных алеляў 5,10-метылентэтрагідрафалатрэдуктазы (генатып *MTHFR 667TT*). У выніку правядзення шматфактарнага аналізу былі вылучаныя прэдыктары каранарнага рэтрамбозу ў пацыентаў з вострым каранарным сіндромам з уздымам сегмента ST. Распрацавана камп'ютарная праграма прагназавання рэтрамбозу ў дадзенай катэгорыі пацыентаў на этапе выканання медыкаментознай рэперфузійнай тэрапіі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі рэкамендуецца выкарыстоўваць у рэанімацыйных і кардыялагічных аддзяленнях, дзе аказваюць медыцынскую дапамогу пацыентам з вострым каранарным сіндромам з уздымам сегмента ST.

Галіна прымянення: кардыялогія.

РЕЗЮМЕ

Балыш Елена Михайловна

**Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST,
осложненный развитием рецидивирующих коронарных событий
после медикаментозной реперфузии: особенности клинической картины,
ранние предикторы ретромбоза**

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, тромболитическая терапия, рецидивирующие коронарные события, ретромбоз.

Цель исследования: выявить особенности острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, осложненного развитием рецидивирующих коронарных событий после проведения медикаментозной реперфузии, и разработать программу прогнозирования коронарного ретромбоза.

Методы исследования: использованы клинические, инструментальные, лабораторные, статистические методы исследования.

Результаты исследования и их новизна. Для острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, осложнившегося после эффективного тромболитического развитием рецидивирующих коронарных событий, в сравнении с группой без данных осложнений характерны более выраженные изменения на первой электрокардиограмме, более частая локализация окклюзии в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, больший объем поражения миокарда, более высокие значения концентрации big эндотелина-1 и гомоцистеина, больший удельный вес лиц с гомозиготным носительством полиморфных аллелей 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (генотип *MTHFR 667TT*). В результате проведения многофакторного анализа выделены предикторы коронарного ретромбоза у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Разработана компьютерная программа прогнозирования вероятности ретромбоза у данной категории пациентов на этапе выполнения медикаментозной реперфузионной терапии.

Рекомендации по использованию: полученные результаты рекомендуется использовать в реанимационных и кардиологических отделениях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

Область применения: кардиология.

SUMMARY

Balysh Alena Mikhailovna

**Acute Coronary Syndrome with ST Segment Elevation Complicated
by the Development of Recurrent Coronary Events after drug reperfusion:
characteristic features of the clinical picture, early predictors of rethrombosis**

Key words: acute coronary syndrome with ST segment elevation, thrombolytic therapy, recurrent coronary events, rethrombosis.

Aim of research: to reveal characteristic features of acute coronary syndrome with ST segment elevation complicated by the development of recurrent coronary events after drug reperfusion and to develop the program for the prognosis of coronary rethrombosis.

Methods of research: clinical, instrumental, laboratory, statistic.

Results of research and their novelty. Acute coronary syndrome with ST segment elevation complicated by recurrent coronary events after effective thrombolysis is characterized by more pronounced changes on the first electrocardiogram, more frequent localization of the occlusion in the anterior interventricular branch of the left coronary artery, greater amount of myocardial damage compared with the group without these complications. Acute coronary syndrome with ST segment elevation complicated by the development of recurrent coronary events is characterized by higher values of big endothelin-1 and homocysteine, superior density of homozygous carriage of polymorphic allele of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase enzyme (genotype *MTHFR 677 TT*) than in patients with uncomplicated course of disease. On the basis of the data of multivariate analysis predictors of coronary rethrombosis in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation were revealed. We have developed a computer program for the prognosis of rethrombosis in this category of patients at the stage of drug reperfusion therapy.

Recommendations for usage: The derived results can be used in intensive care units and cardiological departments, where patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation are assisted.

Area of application: cardiology.

Подписано в печать 15.10.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,53. Тираж 60 экз. Заказ 557.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.