

На правах рукописи

СТОЙКО

Ольга Александровна

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

ШАЛАЕВ Сергей Васильевич

Официальные оппоненты:

ГАПОН Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор Тюменского кардиологического научного центра — филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующая научным отделом клинической кардиологии

ШАПОШНИК Игорь Иосифович — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Южно — Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в «__» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук диссертационного совета Д 208.102.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak3ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 20 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.102.02,
доктор медицинских наук, профессор

ГРИШИНА
Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место среди причин смертности населения, как в России, так и в большинстве развитых стран мира. При этом около 85% всех смертей, приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) или инсульт. Острый коронарный синдром (ОКС) является основной причиной смерти от ИБС (Бойцов С.А., 2010; Оганов Р.Г., 2015). ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ) — самый распространенный вариант ОКС и наиболее частое показание к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Группа пациентов с ОКСБПСТ весьма неоднородна и характеризуется переменным прогнозом. По результатам различных регистров (РЕКОРД, 2007; OPERA, 2007; РЕКОРД-2, 2011; РЕКОРД-3, 2015) внутрибольничная смертность у больных ОКСБПСТ ниже, чем у больных ИМПСТ (5% и 7% соответственно), через пол года она сопоставима, а через 4 года - в 2 раза выше. Во многом это может быть связано с тем, что больные с ОКСБПСТ обычно старше, имеют более распространенное атеросклеротическое поражение коронарного русла и более выраженную сопутствующую сердечную и внесердечную патологию.

Применение у пациентов высокого риска двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) в течение года в виде комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела (блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов), независимо от стратегии реваскуляризации, позволило улучшить прогноз (CURE, 2001; COMMIT, 2005; CURRENT-OASIS 7, 2009). Однако серьезной проблемой является развитие повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: до 10% больных с ОКСБПСТ, получающих АСК и клопидогрел, в течение года переносят повторные ишемические эпизоды, у 2% больных отмечается тромбоз стента (Wallentin L., 2009). Доказано, что в развитии недостаточного терапевтического эффекта при лечении антиагрегантами важную роль играют две группы факторов: клинико-демографические (в т.ч. лекарственное взаимодействие) и генетические (носительство генетических полиморфизмов, уменьшающих или увеличивающих образование активного метаболита клопидогрела), что приводит к недостаточному или избыточному подавлению функции тромбоцитов. Наличие у пациента высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) клинически проявляется тромботическими эпизодами, а

низкой реактивности тромбоцитов (НОРТ) - кровотечениям (Stone G., 2013). Появление более мощных, не зависящих от генетической вариабельности, блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов прасугрела и тикагрелора позволяет уменьшить частоту ишемических событий, но более выраженное действие данных препаратов увеличивает риск больших и малых кровотечений, развитие которых сопряжено с увеличением частоты неблагоприятных исходов (PLATO, 2009; PEGASUS-TIMI 54, 2015).

Мониторирование функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) для управления рисками кардиоваскулярных осложнений до недавнего времени оценивалось неоднозначно (GRAVITAS, 2010; ARCTIC, 2011; TRIGGER-PCI, 2012). Результаты проведенного исследования ANTARCTIC (2016г.) опровергли целесообразность тестирования ФАТ у больных, перенесших ОКС и ЧКВ (индивидуализированная коррекция дозы прасугрела или клопидогрела по результатам определения ФАТ не привело к улучшению отдаленных исходов заболевания). Известно, что значительное подавление активности тромбоцитов важно в «острой фазе» ОКС, необходимо ли его сохранять в течение целого года после успешного инвазивного лечения? Кроме того, до сих пор нет полного согласия между исследователями относительно стандартизации методов тестирования ФАТ (метод VerifyNow, VASP, PFA-100, импедансная агрегатометрия и др.) и общепринятых пороговых значений.

В настоящем исследовании предпринята попытка получить дополнительную информацию относительно клинической значимости тестирования ФАТ методом импедансометрии в госпитальном периоде и в динамике через 3 месяца у пациентов с ОКСБПСТ, перенесших инвазивное лечение и получавших ДАТТ (клопидогрел, либо тикагрелор в дополнении к аспирину).

Цель исследования

Оценить клиничко-прогностическое значение резидуальной активности тромбоцитов у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST электрокардиограммы (ОКСБПСТ) в процессе проспективного многомесячного наблюдения.

Задачи исследования

1. Среди больных ОКСБПСТ, получивших двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и блокатор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) в нагрузочных дозах, провести оценку состояния резидуальной активности тромбоцитов.
2. Сопоставить остаточную реактивность тромбоцитов с уровнем сердечно-сосудистого риска, особенностями клинического течения ОКСБПСТ.
3. В процессе проспективного наблюдения больных ОКСБПСТ на протяжении последующих 10 - 22 (в среднем 16±6) месяцев оценить связь между риском сердечно-сосудистых осложнений (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, повторные госпитализации в связи с ОКС, развитие ишемического инсульта) и состоянием резидуальной активности тромбоцитов.
4. Изучить динамику агрегации тромбоцитов в зависимости от характера проводимой ДАТТ (клопидогрел либо тикагрелор в дополнение к аспирину).
5. Оценить значение остаточной реактивности тромбоцитов с позиции геморрагической безопасности ДАТТ.

Научная новизна исследования

Впервые с использованием показателей АДФ-агрегации тромбоцитов в условиях длительного проспективного наблюдения (16±6 месяцев) было проведено изучение диагностического и прогностического значения тестирования данного показателя методом импедансометрии у больных, перенесших ОКСБПСТ и ЧКВ со стентированием коронарных артерий, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в разных комбинациях (клопидогрел, либо тикагрелор в дополнении к аспирину). Установлено, что после нагрузочных доз ДАТТ, 25% пациентов имеют исходно высокий уровень остаточной реактивности тромбоцитов, а 75% - низкий. Уровень АДФ-агрегации тромбоцитов положительно коррелирует с риском по шкале GRACE ($r=0,4$, $p=0,01$) и тяжестью течения ОКС (кардиальные госпитальные осложнения регистрировались чаще у больных с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов 17% vs. 4%, $p=0,028$). Повышение реактивности тромбоцитов от исходного уровня увеличивает риск развития повторных ишемических событий более чем в 2 раза на протяжении ближайшего года наблюдения, но преимущественно в первом полугодии. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов наряду с «традиционными» факторами сердечно-

сосудистого риска – низкой приверженностью к ДАТТ, степенью гиперхолестеринемии, дилатацией полости левого желудочка, сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей является неблагоприятным сочетанием для развития последующих кардиоваскулярных осложнений. Установлен диапазон уровня АДФ-агрегации тромбоцитов (0-1 Ом), влияющий на развитие геморрагических осложнений (больших и малых кровотечений) у больных, перенесших ОКСБПСТ.

Практическая значимость работы

В настоящем исследовании продемонстрировано клиническое значение определения уровня АДФ-агрегации тромбоцитов в цельной крови методом импедансометрии у больных с ОКС без подъемов сегмента ST. Данный показатель может служить дополнительным критерием для выделения группы больных высокого риска по развитию кардиальных осложнений в госпитальном периоде. Определение функциональной активности тромбоцитов в динамике существенно расширяет имеющиеся возможности прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, помогает выделить больных с высоким риском развития больших и малых кровотечений на фоне приема двойной дезагрегантной терапии. Тестирование функциональной активности тромбоцитов может быть одним из дополнительных ориентиров в принятии решения дальнейшей тактики ведения пациента.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Высокая исходная остаточная реактивность тромбоцитов (более 6 Ом) у больных ОКС без подъема сегмента ST на фоне нагрузочных доз дезагрегантов является неблагоприятным прогностическим фактором, позволяющим выделить категорию пациентов с высоким риском развития повторных ишемических событий, как в госпитальном периоде, так и на протяжении ближайших 6-ти месяцев наблюдения.

2. Низкая реактивность тромбоцитов (0 - 1 Ом) у больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST и ЧКВ на фоне ДАТТ, является неблагоприятным прогностическим фактором, позволяющим выделить категорию пациентов с высоким риском развития геморрагических осложнений в период длительного наблюдения.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику кардиологического отделения № 1 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», материалы работы используются при проведении занятий, включены в дополнительное обучение курса повышения квалификации врачей на кафедре кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи и кафедре клинической лабораторной диагностики института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные аспекты диссертационной работы были доложены на Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (55 ежегодная сессия РКНПК) «70 лет борьбы за жизнь» (г. Москва, 2015), на VIII Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии» (г. Москва, 2015), на VIII Терапевтическом форуме «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (г. Тюмень, 2015), на XXIII Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (г. Москва, 2016), а также на заседании кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи института НПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (г. Тюмень, 2017г). Результаты работы отмечены дипломом лауреата конкурса молодых ученых в рамках VIII Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (г. Тюмень, 2015).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 листах машинописного текста, включает 42 таблицы, 26 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы с результатами собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 32 отечественных и 142 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. В открытое проспективное исследование из 270 обследованных больных ОКС включались пациенты с ОКСБПСТ, госпитализированные в кардиологическое отделение № 1 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» в период с марта 2014 по март 2015 гг. в соответствии с критериями включения: 1) ОКСБПСТ: инфаркт миокарда без подъемов сегмента ST диагностировался при выявлении новой депрессии сегмента ST > 0,1 мВ или инверсии зубца Т более, чем в 2-х смежных отведениях, сопровождающихся повышением Тропонина Т (ТнТ) более чем на 0,03 нг/мл. Нестабильная стенокардия диагностировалась при наличии типичной клиники прогрессирующей стенокардии на уровне III — IV функционального класса, впервые возникшего ангинозного приступа или ранней постинфарктной стенокардии без повышения уровня ТнТ крови; 2) ЧКВ со стентированием КА; 3) возраст старше 18 лет; 4) информированное согласие больного. Критериями исключения из исследования являлись: тяжелая сопутствующая патология, сердечная недостаточность IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца, известные злокачественные новообразования и другие соматические заболевания с неблагоприятным прогнозом, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, воспалительные и аутоиммунные заболевания, возраст старше 80 лет.

Следуя поставленным задачам, работа была выполнена в два этапа. Первый этап работы представлял собой одномоментное исследование 120 пациентов с ОКСБПСТ. Всем исследуемым выполнялось совокупность лабораторных и инструментальных методов обследования, включавших сбор анамнеза, изучение данных объективного статуса и объективного исследования: общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, ЭХОКГ и коронароангиографическое исследование (КАГ).

Определение ТнТ проводилось иммунохимическим методом на аппарате «Cardiac reader» фирмы «Roche Diagnostics» (Швейцария) с использованием стандартных тест-полосок «CARDIAC T quantitative» с измеряемым диапазоном 0,03-2 нг/мл. Определение МВ фракции креатинкиназы проводилось иммунологическим методом на биохимическом анализаторе «SYNCHRON CX Systems» при помощи стандартных реактивов «SYNCHRON Systems». Нормальное значение МВ фракции креатинкиназы при 37⁰С – до 25 ЕД/л.

Запись ЭКГ осуществлялась на электрокардиографе «Cardio Collect 12» (DelMar Reynolds Medical, Великобритания). Оценивалась динамика сегмента ST, полярность зубца T, нарушения ритма и проводимости.

Уровень краткосрочного и долгосрочного сердечно-сосудистого риска оценивался с помощью шкалы GRACE, риск развития крупного кровотечения в госпитальном периоде — с помощью шкалы GRUSADE.

ЭХОКГ выполнялось с помощью аппаратов «Acuson Sequoia» (Siemens, США) и «Vivid I» (General Electric Medical Systems, США) по методикам, рекомендованным Американской эхокардиографической ассоциацией в стандартных позициях парастернальным и апикальным доступами.

КАГ выполнялось по методу M. Judkins на ангиографических комплексах для кардиоваскулярных исследований «ADVANTX LCV» и «Series 9800» с цифровой системой получения изображения «ADVANTX DLX-C». Оценивались: анатомический тип кровообращения сердца (правый, левый, сбалансированный); локализация поражения по основным стволам (ствол ЛКА, передняя нисходящая артерия, огибающая артерия, передняя диагональная артерия, правая коронарная артерия); распространенность поражения; степень стенозирования просвета КА: I – 50%, II – 75%, III – более 75%, IV – окклюзия КА.

Специальное исследование. Для определения клинико-прогностического значения тестирования ФАТ среди больных с ОКСБИСТ было проведено специальное исследование, включавшее определение исходного уровня ФАТ методом импедансометрии на аппарате Chrono-log (модель 590) с индуктором аденозин-дифосфатом (АДФ) 2,5 мг, концентрацией 10 мкмоль. Принцип метода заключался в регистрации микротоков, протекающих в специальном электродном блоке, при погружении его в образец крови. При этом измерялось изменение импеданса (сопротивления) системы электродов. Увеличение импеданса прямо пропорционально тромбоцитарной массе, осажденной на электродный блок (т.е. агрегации тромбоцитов). Для количественного описания агрегации использовался один из параметров — степень агрегации (максимальная амплитуда агрегатограммы, которая соответствует максимальному увеличению сопротивления на электроде после внесения индуктора, измеряется в Ом). Для определения порогового значения АДФ-агрегации тромбоцитов на аппарате Chrono-log (модель 590) обследовано 20 добровольцев без клинических проявлений атеросклероза, гиперлипидемии, аутоиммунных и острых

воспалительных заболеваний, не принимавших дезагреганты в возрасте от 25 до 45 лет ($33,15 \pm 5,29$ года). Из них мужчин было 12, женщин — 8. Показатели агрегаметрии варьировали от 4 до 12 Ом, медиана составила 6,3 Ом — условно принята за норму. Исходное тестирование остаточной реактивности тромбоцитов у больных ОКСБПСТ проводилось в период 7 — 24 часов от времени госпитализации, в среднем через $16,9 \pm 7,0$ часов. Больные с уровнем АДФ - агрегации тромбоцитов ниже медианы контрольной группы (от 0 до 5 Ом) были отнесены к группе низкой остаточной реактивности тромбоцитов (НОРТ), больные с АДФ - агрегацией тромбоцитов ≥ 6 Ом — к группе высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ). Проведен анализ связи уровня ФАТ с клинико-лабораторными и инструментальными показателями, а также развитием госпитальных осложнений.

На втором этапе настоящей работы проведена оценка влияния исходного уровня ФАТ и ряда клинико-лабораторных факторов на развитие в период длительного наблюдения «композитной конечной точки», включавшей внезапную смерть, госпитализации в связи с ОКС (нефатальный инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия), ОНМК ишемического характера. Отдельно анализировались все случаи развития кровотечений по критериям ТИМІ: большие (снижение уровня Ht на $\geq 15\%$), умеренные (снижение уровня Ht на $\geq 10\%$), либо малые кровотечения (снижение уровня Ht менее, чем на 9%).

Для оценки индивидуальной реакции на проводимую ДАТТ в разных комбинациях: аспирин совместно с клопидогрелом, либо тикагрелором (выбор P2Y₁₂-блокатора определял лечащий врач) пациентам выполнялось повторное исследование ФАТ спустя 3 месяца после выписки. Приверженность к лечению (в первую очередь к ДАТТ) определялась путем расспроса пациентов о режиме приема рекомендованных лекарственных препаратов. Приверженность к лечению ДАТТ у пациентов была достаточно высокой и составила 96%.

Проспективное наблюдение завершили 117 (97,5%) человек. Продолжительность наблюдения за больными составила 16 ± 6 месяцев (от 10 до 22 месяцев). Судьба больных выяснялась путем опроса пациентов или их ближайших родственников по телефону, а также анализа основной медицинской документации (истории болезни, свидетельства о смерти). Регистрировались сроки начала и окончания наблюдения, а также даты и характер исходов. В ходе исследования зарегистрировано развитие 30 (20,6%)

«компози́тной конечной точки» и 13 (11,1%) больших и малых кровотечений. На рисунке 1 представлен протокол исследования.

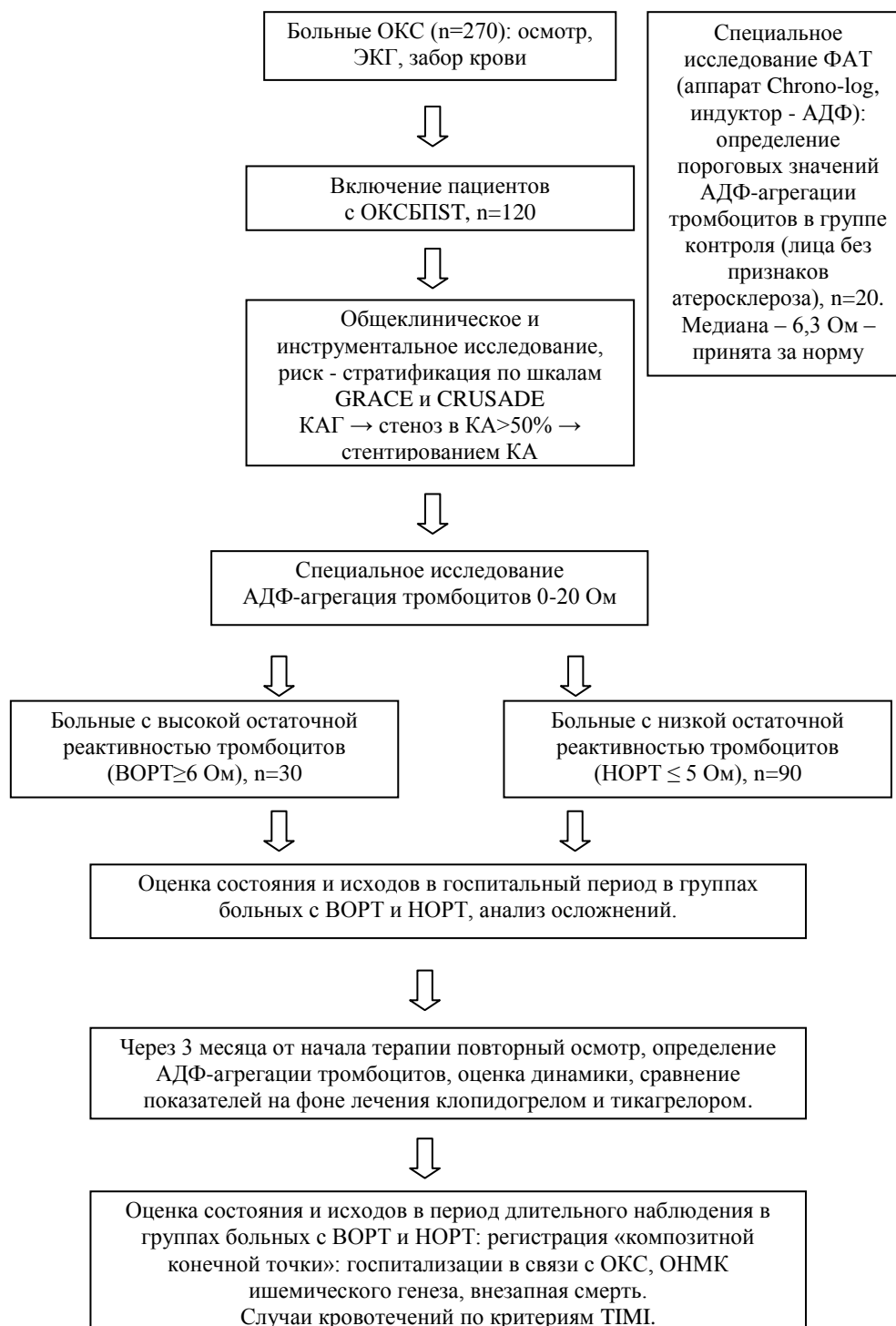


Рисунок 1 — Протокол исследования

Статистическая обработка материала проводилась с использованием статистических пакетов SPSS for Windows (версия 19) и STATISTICA 6.0. При создании базы данных применялся редактор электронных таблиц MS Excel

2012. Для наглядности сопоставления разных по объему групп использовались абсолютные данные и данные в процентах, представленных по отношению к количеству пациентов в группе (n, %). Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В зависимости от типа распределения применялись параметрические или непараметрические методы статистического анализа. С помощью методов описательной статистики вычислялось среднее значение и стандартное отклонение от средней величины ($M \pm SD$), либо медиана с 95% доверительным интервалом (ДИ). При сравнении протяженных переменных использовался двухвыборочный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни (при сравнении количественных признаков) или метод сравнения процентов с поправкой Йетса (при сравнении качественных признаков). При сравнении дискретных переменных использовался двусторонний точный критерий Фишера (F). Исследование связей двух или нескольких параметров проводилось путем однофакторного корреляционного анализа, в зависимости от вида распределения применялся коэффициент корреляции Пирсона, либо Спирмена. Для анализа вероятности наступления исхода в определенный период времени использовался метод Каплана-Мейера. Относительный риск (ОР) событий рассчитывался с 95% доверительным интервалом при помощи метода четырехпольных таблиц сопряженности. Поиск предикторов развития изучаемого события проводился с помощью метода логистической регрессии с пошаговым отбором значимых признаков (Forward Wald) при 95% доверительном интервале. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов ОКСПСТ. Были обследованы 120 пациентов с верифицированным диагнозом ОКСПСТ, из них 90 (75%) мужчин и 30 (25%) женщин, средний возраст $62 \pm 7,9$ года (от 35 до 78 лет). Преобладала категория больных в возрасте 61-70 лет (44%). Возрастная группа до 40 лет была представлена исключительно мужчинами. Средний возраст был больше у женщин, чем у мужчин ($64,9 \pm 7,9$ vs. $60,3 \pm 7,6$ лет, $p = 0,005$).

Установлена высокая частота «традиционных» факторов риска ИБС: курили 48 (40,0%) больных, избыточную массу тела и ожирение (индекс Кетле ≥ 25 кг/м²) имели 109 (91%) пациентов, АГ зарегистрирована у 105 (87,0%)

обследованных. 77 (64%) исследуемых страдали стенокардией напряжения различных функциональных классов (преимущественно II ФК), средняя продолжительность которой составила $4,8 \pm 6,2$ лет. ХСН (по классификации NYHA) имели: I ФК - 22,5% пациентов, II ФК - 39%, III ФК - 2,5% пациентов. Нарушение ритма сердца различного характера (пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий, желудочковые экстрасистолы, АВ блокада) имели 19 (16%) больных. ИМ в анамнезе был у 38 (32,5%) пациентов. ОНМК в анамнезе было у 2 (1,6%) пациентов, заболевания легких зарегистрировано у 6 (5%) пациентов, ОААНК отмечался у 6 (5%), заболевания почек у 13 (11%) исследуемых, СД 2 типа у 27 (22,5%) пациентов, заболевания ЖКТ - у 18 (15%) больных.

Анализ амбулаторной фармакологической терапии показал: 42% пациентов принимали аспирин, 4% - блокаторы $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов, 38% - β -адреноблокаторы, ИАПФ/АРА - 40%, статины - 28%, диуретики - 10%, варфарин - 1% больных.

Ишемические изменения по ЭКГ зарегистрированы у 110 (92%) пациентов: депрессия сегмента ST у 68 (57%) больных, инверсия зубца T у 39 (33%) больных, транзиторный подъем сегмента ST у 3 (2,5%). У 10 (8%) исследуемых изменения конечной части желудочкового комплекса отсутствовали.

Повышение уровня ТнТ выявлено у 62 (51,6%) больных ($0,16 \pm 0,4$ нг/мл), повышение уровня КФК МВ у 70 (58,3%) обследованных ($35,9 \pm 5,5$). Регистрировались значительные нарушения липидных показателей: гиперхолестеринемия у 71 (59%) пациента (ОХС- $5,1 \pm 1,2$ ммоль/л, ЛПНП - $3,4 \pm 2,9$ ммоль/л, ТГ $2,04 \pm 1,3$ ммоль/л, ИА- $3,9 \pm 1,5$ ммоль/л). Сахар крови - $6,7 \pm 2,54$ ммоль/л.

При проведении ЭХОКГ величина ФВ колебалась от 17% до 78%, в среднем $59,7 \pm 10,7\%$. ФВ < 45% имели 10 (8,5%) человек. Постинфарктная аневризма выявлена у 5 (4,2%) обследованных. Дилатация полости левого желудочка (КДР > 5,6 см) была верифицирована у 30 (26%) пациентов. Дилатация полости левого предсердия (более 4,2 см) отмечалась у 28 (24%) человек.

По риску возникновения кровотечения (шкала CRUSADE) большинство больных (94%) имели до 40 баллов ($25,6 \pm 9,6$). По шкале GRACE пациенты были разделены на группы высокого (GRACE > 140) — 75%, среднего (GRACE < 140) — 13% и низкого риска (GRACE < 109) — 12%.

Всем пациентам была проведена диагностическая КАГ. Неотложная КАГ (<2ч) выполнена 15% больным, ранняя (<24ч) — 56% больным, поздняя (<72ч) — 14% больным, отсроченная (>72ч) — 15% больным. По результатам КАГ стеноз как минимум в одной из КА $\geq 50\%$ зарегистрировано у 100% больных, у 106 (88%) пациентов были выявлены стенозы КА более 75%. Преобладало многососудистое поражение КА — у 92 (76%) обследованных, а также локализация стенозов в сегментах ПНА (29,2%) и ОА (25,0%). Всем пациентам имплантированы стенты. Стенты с лекарственным покрытием установлены 54 (45%) больным. 30 (25%) больным рекомендовано повторное ЧКВ со стентированием в плановом порядке в связи с атеросклерозом других КА.

Прогрессирующая стенокардия диагностирована у 44 (36,7%) пациентов, впервые возникшая стенокардия у 16 (13,3%) пациентов, ИМБПСТ у 60 (50%) больных. Все больные получали медикаментозную терапию согласно современным рекомендациям по лечению ОКСБПСТ, включающую ДАТТ (аспирин 100 мг/сутки в сочетании с клопидогрелом 75 мг/сутки (n=86), либо тикагрелором 90 мг 2 р/сутки (n=34)). Выбор блокатора P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов определял лечащий врач.

Результаты специального исследования. Исходный уровень АДФ – агрегация тромбоцитов у обследованных больных варьировался от 0 до 20 Ом, медиана и 95% ДИ составили 3,2 (2,3-4,0) Ом. Установлена положительная двусторонняя связь данного показателя с индексом курящего (r=0,5, p=0,001), фибрилляцией предсердий (r=0,4, p=0,007), уровнем ТнТ в крови (r=0,2, p=0,03), а также с риском по шкале GRACE (r=0,4, p=0,002). У больных с диагностированным ИМБПСТ отмечалось статистически значимое увеличение среднего показателя ФАТ по сравнению с больными нестабильной стенокардией (4,0±0,6 Ом vs. 2,3±0,5 Ом, p=0,043).

В соответствии с медианой, условно принятой за норму, больные были разделены на 2 сопоставимые по полу и возрасту группы - НОРТ (n=90) и ВОРТ (n=30). По большинству клинико-лабораторных показателей статистически значимых различий между группами не обнаружено. Тем не менее, у больных с уровнем АДФ-агрегации тромбоцитов более 6 Ом отмечалась тенденция к увеличению давности ИБС, преобладали больные со стенокардией напряжения 3 ФК, 3 степенью ожирения, фибрилляцией предсердий, а также с давностью перенесенного ИМ менее года, чаще встречались нарушения липидного и углеводного обмена. Уровень маркеров

некроза миокарда и риск по шкале GRACE был достоверно выше в группе с ВОРТ, чем с НОРТ. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика групп больных с НОРТ и ВОРТ

Показатель	НОРТ, n=90 (%)	ВОРТ, n=30 (%)	p
АГ, n (%)	81 (89%)	26 (87%)	н.д.
ИБС, n (%):	55 (61%)	22 (73%)	н.д.
<i>СН ФК1</i>	17 (18,8%)	5 (16,6%)	н.д.
<i>СН ФК2</i>	34 (37,7%)	13 (43,3%)	н.д.
<i>СН ФК3</i>	3 (3,3%)	5 (16,6%)	0,01
ХСН, n (%)	56 (62,2%)	21 (70%)	н.д.
Фибрилляции предсердий, n (%)	3 (3,3%)	6 (20%)	0,01
ИМ в анамнезе, n (%)	24 (27%)	10 (33%)	н.д.
Давность ИМ < 1года, n (%)	4 (4,4%)	5 (16,6%)	0,02
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (2%)	0	н.д.
Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ \geq 25,1 кг/м ²), n (%)	77 (86%)	26 (87%)	н.д.
<i>ожирение 3 степени</i> , n (%)	3 (3,3%)	4 (13,3%)	0,04
Курильщики, n (%)	38 (42,2%)	10 (33,3%)	н.д.
Индекс курильщика (M \pm SD)	32,7 \pm 4,7	38,5 \pm 2,9	0,007
Сахарный диабет, n (%)	18 (20%)	9 (30%)	н.д.
Сахар крови (ммоль/л, M \pm SD)	6,2 \pm 2,4	8,3 \pm 2,7	0,02
Нарушение гликемии, n (%)	9 (10%)	8 (26,7%)	0,02
ОХС \geq 4,5 ммоль/л, n (%)	56 (62%)	16 (53%)	н.д.
ЛПНП (ммоль/л, M \pm SD)	3,1 \pm 0,9	3,0 \pm 1,1	н.д.
Тропонин \geq 0,05 нг/мл, n (%)	41 (45,5%)	21(70%)	0,02
МВ КФК > 9,5 ЕД/л, n (%)	47 (52,2%)	23 (76,6%)	0,01
Средняя ЧСС (уд/мин, M \pm SD)	73,3 \pm 0,9	80,6 \pm 5,0	0,03
GRACE (M \pm SD)			
- госпитальная смерть	135,0 \pm 2,9	176,4 \pm 6,1	0,04
- ИМ	148,0 \pm 7,0	202,6 \pm 11	0,037
CRUSADE (M \pm SD)	24,8 \pm 0,9	28,3 \pm 1,2	н.д.

Общее количество сопутствующей патологии преобладало у пациентов с ВОРТ, чем с НОРТ (93,3%, vs. 57,7%, p=0,0003).

По данным ЭХОКГ у больных с ВОРТ чаще выявляли признаки дилатации ЛЖ (46,6% vs. 28,8%, p=0,002).

Однососудистое поражение КА чаще регистрировалось у пациентов с ВОРТ (16,7% vs. 4,4%, p=0,02), также как и острая окклюзия (66,6% vs. 42,2%,

$p=0,02$). У больных с НОРТ преобладало многососудистое поражение КА (95,6% vs. 83,3%, $p=0,04$). По локализации поражения КА группы были сопоставимы.

В госпитальном периоде зарегистрировано 14 (9,3%) неблагоприятных сердечно-сосудистых события: ранняя постинфарктная стенокардия — 4 случая, рецидив нестабильной стенокардии — 1 случай, рецидив ИМ — 3 случая, ишемический инсульт — 1 случай, малые кровотечения (послеоперационные пульсирующие гематомы) — у 5 больных. Развитие ишемических внутрибольничных осложнений ($n=9$) положительно коррелировало с исходным уровнем ФАТ ($r=0,3$ $p=0,001$). Кардиальные госпитальные осложнения (ИМ и НС) регистрировались чаще у больных с ВОРТ, чем с НОРТ (17% vs. 4%, $p=0,028$). Полученные данные воспроизводят результаты исследований различных авторов, подтвердивших ассоциацию ВОРТ с развитием ишемических осложнений (Cuisset T., 2009; Parodi G., 2011; Stone G.W., 2013).

Результаты длительного наблюдения. Через 3 месяца после выписки уровень АДФ-агрегации тромбоцитов у наблюдавшихся варьировался от 0 - 14 Ом, медиана и 95% ДИ составили 2,0 (1,4-2,6) Ом. При сравнительном анализе уровня исходной ФАТ и в динамике через 3 месяца на фоне ДАТТ установлены достоверные различия ($p=0,024$), данные представлены на рисунке 2.

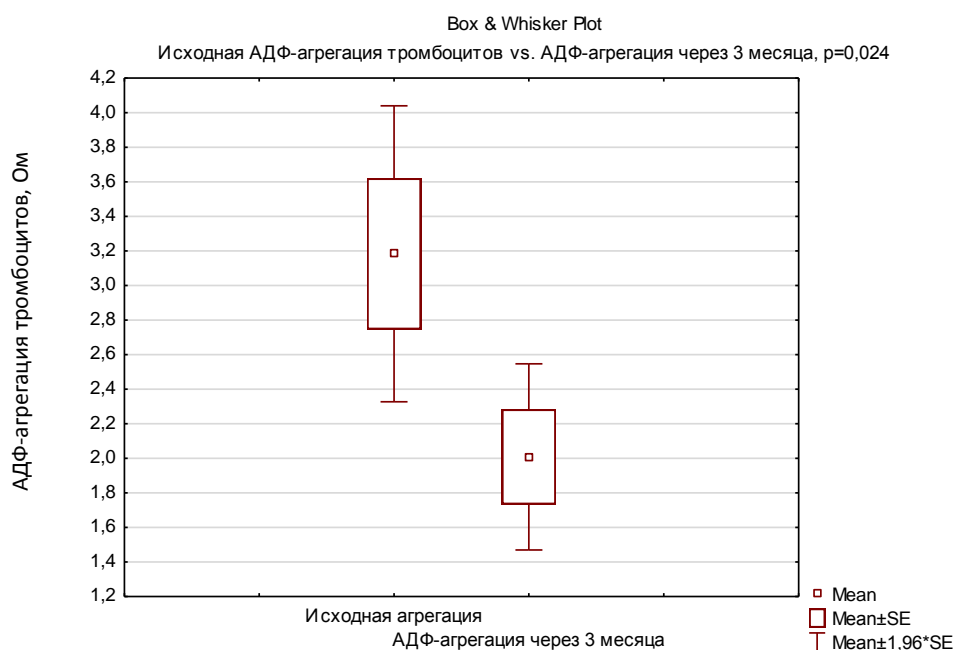


Рисунок 2 — Уровень исходной АДФ - агрегации тромбоцитов и АДФ-агрегации тромбоцитов через 3 месяца на фоне лечения

Снижение ФАТ произошло у 50 (42,7%) больных, зависело от исходного значения агрегации тромбоцитов (наибольшее у лиц с более высоким исходным уровнем, $r=0,3$, $p=0,001$), и от принимаемого блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор vs. клопидогрел - 60,6% vs. 35,7%, $p=0,01$). Полученные данные воспроизводят результаты ранее проведенных исследований (PLATO, 2010; RESPOND, 2010) установивших, что тикагрелор, являясь активным веществом, эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов у больных с ОКС и высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. У 60 (51,3%) больных ФАТ была на прежнем уровне, преимущественно 0 Ом (65%). У 7 (5,9%) больных отмечалось повышение данного показателя, положительно коррелировавшее с индексом курильщика ($r=0,4$, $p=0,001$), частотой обострения ИБС ($r=0,3$, $p=0,002$) и отменой дезагрегантов ($r=0,3$, $p=0,01$).

«Композитной конечной точки» достигли 30 (25,6%) человек. Установлено, что повышение уровня ФАТ в динамике увеличивало относительный риск развития «композитной конечной точки» более чем в 2 раза (ОР 2,4 (1,17 – 4,98), $p=0,01$). Всего за период наблюдения зарегистрировано 36 (30,8%) случаев обострения ИБС (в т.ч. 2 летальных исхода вследствие ИМ), особенно чаще обострения развивались в первые 6 месяцев наблюдения (19,7% vs. 11,1%, $p=0,06$). Результаты превосходят данные исследования PROSPECT ($n=697$ больных ОКС, после успешного коронарного стентирования, 2011г.), в котором сумма атеротромботических событий за 3 года составила 20,4% и была наиболее высокой в первый год после выписки. Среди причин обострения ИБС у исследованных в 11 (30,5%) случаях был тромбоз, либо рестеноз в стенте. К рестенозам ($n=9$) предрасполагали такие факторы как: инфаркт миокарда в анамнезе ($r=0,5$, $p=0,0007$), КАГ в анамнезе ($r=0,4$, $p=0,0007$), прием аспирина в предшествующие госпитализации 7 дней ($r=0,5$, $p=0,002$), высокий уровень холестерина при поступлении ($r=0,3$, $p=0,03$), высокий риск по шкале GRACE ($r=0,5$, $p=0,02$). Не установлено достоверного влияния типа стента (голометаллический, либо с лекарственным покрытием, $r=0,1$, $p=0,1$) на развитие рестеноза, полученные данные воспроизводят результаты исследования NORSTENT (2016г.). Не установлено достоверной связи между развитием рестеноза и уровнем ФАТ ($p=0,1$). Для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение более масштабного исследования, так как по данным регистра ADAPT-DES ($n=8583$ пациентов с ИБС, из них 50% с ОКС, перенесших стентирование КА, 2013г.) установлено, что PRU (единица реактивности тромбоцитов) более 208 (метод VerifyNow) независимо

ассоциировалась с трехкратным повышением риска тромбоза стента как в первые 30 дней (ОШ 3,00; 95% ДИ 1,39 - 6,49; $p=0,005$), так и через год после вмешательства (ОШ 2,49; 95% ДИ 1,43 - 4,31; $p=0,001$).

Кровотечения зарегистрированы у 13 (11,1%) обследованных, из них 2 больших – желудочно-кишечное и носовое, потребовавшие госпитализации. Средний уровень исходной ФАТ у больных, перенесших кровотечения, был ниже, чем у больных без случаев кровотечения ($1,0\pm 0,7$ vs. $3,5\pm 0,4$ Ом, $p=0,2$). Также у данных больных был ниже средний уровень ФАТ, определяемый в динамике ($0,2\pm 0,1$ vs. $2,4\pm 0,3$ Ом, $p=0,004$). Среди больных, перенесших кровотечения, преобладали лица ($n=70$) с уровнем АДФ-агрегации тромбоцитов от 0 до 1 Ом. Установлено, что АДФ-агрегация тромбоцитов в данном диапазоне восьмикратно увеличивала риск развития кровотечений в период ближайшего года наблюдения, по сравнению с показателями АДФ-агрегации тромбоцитов выше 2 Ом (17,1 % vs. 2,1 %, ОР 8,05 (1,1-59,9), $p=0,01$). Полученные данные воспроизводят результаты регистра ADAPT-DES, установившем повышение риска развития кровотечения при значении PRU менее 208 (ОШ 0,73; ДИ 0,61–0,89; $p=0,002$).

Не установлено достоверного влияния принимаемого блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов на развитие «композитной конечной точки» (клопидогрел vs. тикагрелор - 27,4% vs. 21,2%, $p=0,5$). Тем не менее, у пациентов, принимавших клопидогрел в сравнении с пациентами, принимавшими тикагрелор, преобладало количество экстренных госпитализаций (40,1% vs. 21,2%, $p=0,055$). Относительный риск развития нестабильной стенокардии у больных, принимавших клопидогрел, был в три раза выше в сравнении с пациентами, принимавшими тикагрелор (3,01 (0,96-9,35), p (F) = 0,02). Несмотря на отсутствие достоверности, у больных, принимавших тикагрелор, кровотечения развивались в 2 раза чаще (тикагрелор vs. клопидогрел - 18,2% vs. 8,3%, $p=0,1$). Установлена отрицательная двусторонняя связь развития кровотечений с риском по шкале GRACE ($r = -0,2$, $p=0,001$). Не установлено достоверной связи развития больших и малых кровотечений с женским полом (13,8% vs. 10,2%, $p=0,5$).

В таблице 2 приведён сравнительный анализ сердечно-сосудистых исходов в исследуемых группах больных (ВОРТ и НОРТ). Между группами установлены достоверные различия в доле пациентов, достигших «композитной конечной точки», в доле пациентов, которым потребовалась госпитализация, в доле умерших пациентов, в доле пациентов с малыми кровотечениями. В

каждой группе преобладали госпитализации экстренного характера в связи с обострением ИБС.

Таблица 2 — Сравнительная характеристика исходов в исследованных группах больных в период длительного наблюдения

Исходы, n (%)	Исходно НОРТ n=87, (%)	Исходно ВОРТ n=30, (%)	p (F)
Композитная конечная точка	18 (20,7 %)	12(40 %)	0,04
Умерло			
- вследствие ИМ	0	2 (6,6 %)	0,01
- от других причин	0	0	
Кровотечения по TIMI:	12 (13,8 %)	1 (3,3%)	0,1
-большие	1 (1,1%)	1(3,3%)	0,4
-малые	11(12,7%)	0	0,04
Общее количество госпитализаций:	42 (48,3 %)	24 (80%)	0,003
-плановые госпитализации	16 (18,3%)	9 (30%)	0,1
-экстренные госпитализации:	26 (30%)	15 (50%)	0,05
1)ИМ, НС	23 (26,4%)	13 (43,3%)	0,08
-в том числе в связи с нефатальным ИМ	5 (5,7%)	3 (10%)	0,4
-в том числе в связи с НС	18 (20,7%)	8 (26,6%)	0,5
2)в связи с нарушением ритма	1 (1,1%)	1 (3,3%)	0,4
3)в связи с нефатальным мозговым инсультом	0	1 (3,3%)	0,01
Повторные реваскуляризации	25 (28,7%)	15 (50%)	0,03

На рисунке 3 представлен анализ наступления «композитной конечной точки» в период длительного наблюдения (10-22 месяцев) в группах больных с ВОРТ и НОРТ. Кумулятивная доля и кумулятивный риск развития изучаемого исхода были больше у пациентов с исходно ВОРТ ($p=0,04$). При этом вероятность развития атеротромботических событий у пациентов с ВОРТ в сравнении с пациентами НОРТ была высока в первые 3 месяца наблюдения (23,3% vs. 5,7%, $p=0,007$) и до 6 месяцев (33,3% vs. 14,9%, $p=0,02$) и значительно уменьшалась после 6 месяцев наблюдения (10,0% vs. 10,3%, $p=0,9$).

Таким образом, пациенты с исходно высокой остаточной реактивностью тромбоцитов в совокупности были тяжелее и имели менее благоприятный прогноз по развитию ишемических осложнений преимущественно в первом полугодии.

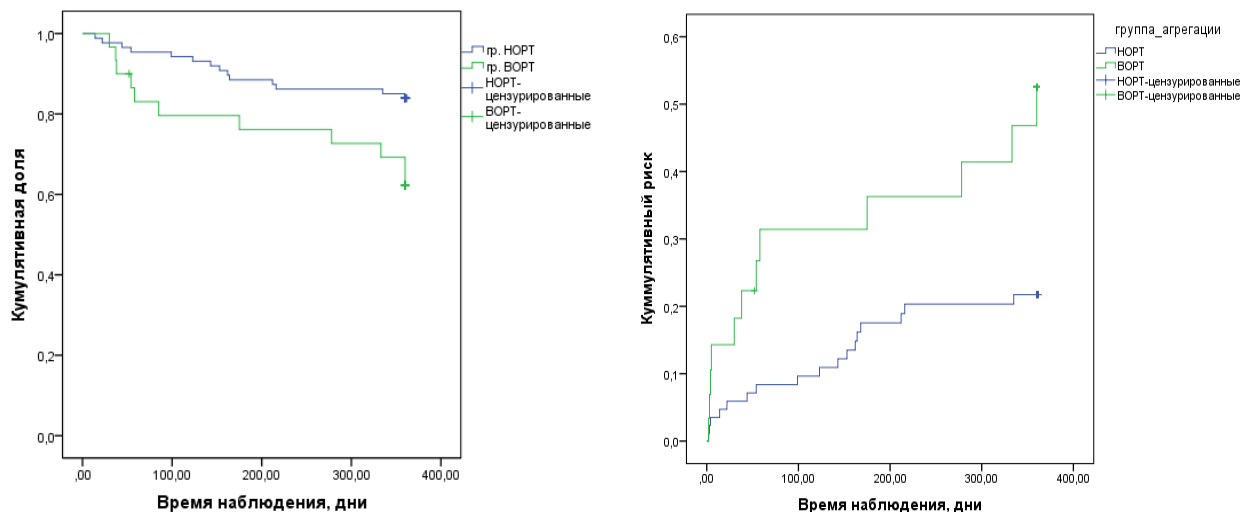


Рисунок 3 — Анализ наступления изучаемого исхода («композитной конечной точки») и функция риска в определенный период времени в группах больных BORT и HORT (метод Kaplan-Meier)

Прогностическое значение остаточной реактивности тромбоцитов и ряда клиничко-лабораторных факторов у больных ОКСБПСТ, перенесших инвазивное лечение. Несомненно, изолированное определение ФАТ у пациентов с ОКСБПСТ не дает однозначного прогноза. На заключительном этапе настоящей работы проанализировано влияние клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей (всего 62 фактора) на относительный риск развития «композитной конечной точки». Наибольшее значение на развития «композитной конечной точки» в период длительного наблюдения по данным однофакторного анализа имели: ФАТ более 6 Ом (ОР 1,9 (1,060-3,527), $p(F)=0,04$); дилатация полости ЛЖ (ОР 1,8 (1,009-3,454), $p(F)=0,03$); ПИКС в анамнезе (ОР 2,3 (1,287-4,197), $p(F)=0,04$); высокий уровень ЛПНП (ОР 0,5 (0,245-0,988), $p(F)=0,04$); АГ 3 степени (ОР 2,6 (1,225-5,640), $p(F)=0,006$); аортокоронарное шунтирование в анамнезе (ОР 3,3 (1,865-6,169), $p(F)=0,04$); ОААНК в анамнезе (ОР 3,4 (1,997-5,809), $p(F)=0,02$); низкая приверженность к ДАТТ (ОР 3,1 (1,631-6,040), $p(F)=0,03$).

Как известно, различные факторы, влияющие на прогноз, способны взаимодействовать, усиливая, либо ослабляя действия друг друга. Для оценки комплексного совместного влияния наиболее значимых факторов на относительный риск развития «композитной конечной точки» был применен метод логистической регрессии, коэффициенты полученного уравнения представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Переменные уравнения логистической регрессии по результатам многофакторного анализа

Фактор риска	Коэффициент β	Критерий Вальда	Экспоненциальный коэффициент β ($\text{Exp } \beta$)	95%ДИ для $\text{Exp } \beta$		p
				Нижний предел	Верхний предел	
ФАТ>6 Ом	0,12	3,95	1,13	1,00	1,28	0,047
Низкая приверженность к ДАТТ	2,73	3,94	15,41	1,03	228,83	0,047
ЛПНП <1,8ммоль/л	-1,84	4,62	0,15	0,03	0,85	0,032
Дилатация ЛЖ	1,49	5,71	4,47	1,30	15,30	0,017
ОААНК	3,92	9,87	50,68	4,38	586,35	0,002
Константа β_0	-1,99	4,76	0,13			0,029

Таким образом, сочетание таких факторов, как: исходная ФАТ более 6 Ом, гиперлипидемия (ЛПНП более 1,8 ммоль/л), дилатация полости ЛЖ, ОААНК в анамнезе и низкая приверженность к ДАТТ усиливают действие друг друга и способствуют развитию атеротромботических осложнений в период длительного наблюдения за больными, перенесшими ОКСБПСТ и инвазивное лечение.

ВЫВОДЫ

1. После двойной антитромбоцитарной терапии в нагрузочных дозах около 25% больных ОКСБПСТ в течение первых суток сохраняют высокий уровень остаточной реактивности тромбоцитов. Высокая остаточная реактивность

тромбоцитов ассоциирована с тяжестью клинических проявлений ОКС, риском основных сердечно-сосудистых осложнений по шкале GRACE.

2. Сохранение высокой остаточной реактивности тромбоцитов после нагрузочных доз аспирина и P2Y₁₂-блокаторов позволяет выделить среди больных ОКСБПСТ лиц с высоким риском ишемических событий на протяжении последующих 10-22-х (в среднем 16-и) месяцев. При этом кумулятивная частота случаев сердечно-сосудистой смерти либо повторных госпитализаций в связи с ОКС, либо ишемического инсульта среди больных с высокой остаточной реактивностью существенно выше по отношению к лицам с низкой остаточной реактивностью тромбоцитов.

3. Различия в частоте основных сердечно-сосудистых осложнений между больными ОКС с высокой и низкой остаточной реактивностью тромбоцитов являются наиболее существенными в первые 3-6 месяцев от развития ОКС.

4. У больных ОКСБПСТ после стентирования коронарных артерий высокая остаточная реактивность тромбоцитов имеет сопоставимое значение с «традиционными» факторами сердечно-сосудистого риска – низкой приверженностью к ДАТТ, степенью гиперхолестеринемии, дилатацией полости левого желудочка, сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей для развития последующих кардиоваскулярных осложнений.

5. В процессе длительного наблюдения установлено, что тикагрелор в отличие от клопидогрела обладает более выраженным действием на снижение агрегации тромбоцитов от исходного уровня.

6. У больных, перенесших кровотечение, средний уровень АДФ-агрегации тромбоцитов достоверно ниже, чем у больных без случаев кровотечения. Уровень АДФ-агрегации тромбоцитов, определяемый в динамике, в диапазоне 0-1 Ом сопряжен с восьмикратным увеличением риска развития больших и малых кровотечений в период длительного наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тестирование функциональной активности тромбоцитов путем определения агрегации в цельной крови на аппарате Chrono-log (модель 590) у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, может быть рекомендовано для практического применения в качестве

дополнительного метода по определению риска ишемических и геморрагических событий.

2. Использование данного метода позволяет сформировать категорию больных с высоким риском ишемических осложнений (при исходном уровне АДФ-агрегации тромбоцитов более 6 Ом) как в госпитальном периоде, так и в первом полугодии наблюдения для выбора тактики ведения пациента и тщательной реабилитации (диспансерного наблюдения) после выписки из стационара.

3. У больных с исходно низкой функциональной активностью тромбоцитов может быть рекомендовано использование определения данного показателя в динамике для формирования категории больных высокого геморрагического риска (при уровне АДФ-агрегации тромбоцитов 0-1 Ом) для более интенсивного наблюдения и возможной коррекции антиагрегантной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*1. Стойко О.А. Клинические аспекты определения состояния функции тромбоцитов / Стойко О.А., Сафиуллина З.М. // **Уральский медицинский журнал**, 2015.- № 03 (126).- С.11-19.

2. Стойко О.А. Клиническая характеристика больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST на госпитальном этапе в условиях специализированной стационарной помощи / Стойко О.А., Шалаев С.В., Рейтблат О.М. // Тезисы Юбилейной всероссийской научно-практической конференции «70 лет борьбы за жизнь». Москва, 1-2 июня, 2015.-Москва, 2015.- С.15-16.

*3. Стойко О.А. Клинико-прогностическое течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST / Стойко О.А., Шалаев С.В., Аракелян Г.М. // **Медицинская наука и образование Урала**, 2015.- №3 (83).- С.124-127.

4. Стойко О.А. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Стойко О.А., Шалаев С.В., Серещева А.Х., Аракелян Г.М. // Тезисы III Терапевтический форум «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». Тюмень, 28-30 октября, 2015.- Тюмень, 2015.- С.91-92.

5. Стойко О.А. Сравнение стратегий интракоронарных вмешательств на инфаркт-связанном сосуде и полной реваскуляризации у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы / Аракелян Г.М., Крашенинин Д.В., Стойко О.А., Шалаев С.В. // Тезисы III Терапевтический форум «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». Тюмень, 28-30 октября, 2015.- Тюмень, 2015.- С.13-14.

6. Стойко О.А. Особенности клинического течения острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2 типа подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству / Стойко О.А., Аракелян Г.М., Серещева А.Х., Межонов Е.М. // Тезисы VIII Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии 2015». Москва, 26-27 ноября, 2015.-Москва, 2015.- С.23.
- *7. Стойко О.А. Клинико-прогностическая характеристика больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и больных с нестабильной стенокардией, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству / Стойко О.А. // **«Медицина и образование в Сибири»**: сетевое научное издание. – 2015. – № 6. — [Электронный ресурс] — Режим доступа: (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=2004).
8. Стойко О.А. Высокая реактивность тромбоцитов как фактор риска развития осложнений у пациентов, перенесших острый коронарный синдром / Стойко О.А., Аракелян Г.М., Рейтблат О.М. // Тезисы опубликованы в материалах V Международного форума кардиологов и терапевтов. Москва, 29-31 марта, 2016.- Москва, 2016.- С.183.
9. Стойко О.А. Анализ причин повторных ишемических событий у пациентов с низкой реактивностью тромбоцитов / Стойко О.А., Аракелян Г.М. // Тезисы опубликованы в материалах V Международного форума кардиологов и терапевтов. Москва, 29-31 марта, 2016.- Москва, 2016.- С.183-184.
10. Стойко О.А. Характеристика госпитальных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от исходной АДФ-агрегации тромбоцитов / Стойко О.А., Аракелян Г.М., Рейтблат О.М. // Материалы 4-го Международного образовательного форума "Российские дни сердца-2016". Санкт-Петербург, 21 апреля, 2016.- Российский кардиологический журнал, 2016.- 4 (132), приложение 1.- С.80.
11. Стойко О.А. Влияние основных сердечно-сосудистых факторов риска на агрегационную активность тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Стойко О.А., Серещева А.Х. // Материалы 4-го Международного образовательного форума "Российские дни сердца-2016". Санкт-Петербург, 21 апреля, 2016.-Российский кардиологический журнал, 2016.- 4 (132), приложение 1.- С.80-81.
12. Стойко О.А. Сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Стойко О.А., Аракелян Г.М. // Материалы XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 11 - 14апреля, 2016.- Москва, 2016.-С.93-94.
13. Стойко О.А. Геморрагические осложнения у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство / Стойко О.А., Аракелян Г.М., Барышникова М.В. // Материалы XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 11 - 14апреля, 2016.- Москва, 2016.-С. 262-263.
14. Стойко О.А. Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом / Стойко О.А., Серещева А.Х., Аракелян Г.М. // Материалы Международной научно-практической конференции молодых

ученых и студентов. II том Молодые ученые. Астана, 14-15 апреля, 2016.- Астана, 2016. - С.166-167.

15. Стойко О.А. Полная реваскуляризация и реваскуляризация инфаркт-связанного коронарного сосуда у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы / Аракелян Г.М., Стойко О.А., Каюкова А.И., Рейтблат О. М. // Материалы III научно-практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов». Тюмень, 4-8 апреля, 2016. - Тюмень, 2016.-С.44-45.

16. Стойко О.А. Осложнения, возникающие у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST после интракоронарного вмешательства / Стойко О.А., Каюкова А.И., Стогний Н.Ю. // Материалы III научно-практической конференции с международным участием «Клинические наблюдения и научные исследования аспирантов, интернов и ординаторов». Тюмень, 4-8 апреля, 2016. - Тюмень, 2016.-С.57-58.

17. Стойко О.А. Результаты динамического наблюдения за пациентами, перенесшими острый коронарный синдром / Стойко О.А., Аракелян Г.М. // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (56 ежегодная сессия РКНПК) «Кардиология 2016: итоги и перспективы». Москва, 2-3 июня, 2016.- Москва, 2016.- С. 35.

18. Стойко О.А. Послеоперационные пульсирующие гематомы у пациентов с острым коронарным синдромом, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство / Стойко О.А., Серещева А.Х., Стогний Н.Ю. // Материалы XX Ежегодной сессии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. Москва, 22-24 мая, 2016.-Москва, 2016.-С .125.

19. Стойко О.А. Риск возникновения ишемических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству в зависимости от показателей агрегометрии / Стойко О.А., Шалаев С.В. // Сборник материалов XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. Москва, 17 марта, 2016.-Москва, 2016.- С 559-560.

20. Стойко О.А. Осложнения, возникающие у пациентов с ОКС после интракоронарного вмешательства / Стойко О.А., Стогний Н.Ю., Каюкова А.И. // Сборник материалов V Межрегионального медицинского научно-практического Форума «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов и сердца. Интервенционная кардиология». Челябинск, 17 – 19 марта, 2016.- Челябинск, 2016.- С. 208-209.

21. Стойко О.А. Эндоскопическое выделение большой подкожной вены для формирования артериовенозного шунта в качестве постоянного сосудистого доступа для гемодиализа / Саукова Н.В., Стогний Н.Ю., Рыбалова В.А., Гнедашев А.Г., Арутюнян Л.А., Нелаев В.С., Стойко О.А. // Сборник материалов V Межрегионального мед. научно-практического Форума «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний

сосудов и сердца. Интервенционная кардиология». Челябинск, 17 – 19 марта, 2016.- Челябинск, 2016.- С. 198-199.

22. Стойко О.А. Клинический случай: эндоскопическое выделение БПВ в хирургии терминальной почечной недостаточности / Стогний Н.Ю., Стойко О.А. // Материалы XX Ежегодной сессии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. Москва, 22-24 мая, 2016.-Москва, 2016.-С

23. Стойко О.А. Интракоронарные вмешательства: полная реваскуляризация и реваскуляризация инфаркт-связанного коронарного сосуда у больных инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST / Аракелян Г.М., Стойко О.А., Рейтблат О.М. // Материалы 4-го Международного образовательного форума "Российские дни сердца-2016". Санкт-Петербург, 21 апреля, 2016.- Российский кардиологический журнал, 2016.- 4 (132), приложение 1.- С.9-10.

24. Stoiko O. The clinical features of acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus subjected to PCI during hospitalization / Stoiko Olga, Shalaev Sergey, Safiullina Zemfira // Book of abstracts Symposium of the International Atherosclerosis Society, Anitschkow Days 2016. St.Petersburg, June 2–4, 2016. - St.Petersburg, 2016.- P.238.

25. Стойко О.А. Эффективность и безопасность одномоментной полной реваскуляризации в сравнении с реваскуляризацией только инфаркт-связанной коронарной артерии у пациентов с инфарктом миокарда / Аракелян Г. М., Каюкова А. И., Стойко О. А., Шалаев С. В. // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (56 ежегодная сессия РКНПК) «Кардиология 2016: итоги и перспективы». Москва, 2-3 июня, 2016.- Москва, 2016.- С. 44.

*26. Стойко О.А. Влияние остаточной реактивности тромбоцитов на развитие повторных сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST / Стойко О.А., Сафиуллина З.М., Серещева А.Х., Шалаев С.В. // **Уральский медицинский журнал**, 2016.- № 4 (137), Неврология.- С. 94-100.

27. Стойко О.А. Patients with diabetes mellitus subjected to PCI during hospitalization / Stoiko O.A., Shalaev S.V. // Abstracts of Heart Failure 2016 and the 3rd World Congress on Acute Heart Failure Florence, Italy 21–24 May, 2016. European Journal of Heart Failure, 2016.- 18 (Suppl. 1).- P.532.

28. Стойко О.А. Характеристика исходов у пациентов, перенесших ОКСБПСТ и ЧКВ в зависимости от уровня остаточной реактивности тромбоцитов / Стойко О.А., Серещева А.Х., Рейтблат О.М., Сальникова Л.А. // Сборник материалов Российского национального конгресса кардиологов, Кардиология 2016: вызовы и пути решения. Екатеринбург, 20-23 сентября, 2016.- Екатеринбург, 2016.- С.449.

*- опубликовано в издании, входящем в перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендованный ВАК.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	-	артериальная гипертония
АДФ	-	аденозин-дифосфат
АСК	-	ацетилсалициловая кислота
ДАТТ	-	двойная антитромбоцитарная терапия
ИА	-	индекс атерогенности
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
ИМ	-	инфаркт миокарда
ИМБПСТ	-	инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМПСТ	-	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ	-	индекс массы тела
КА	-	коронарная артерия
КАГ	-	коронарная ангиография
ЛЖ	-	левый желудочек
ЛКА	-	левая коронарная артерия
ЛПНП	-	липопротеины низкой плотности
МВ-КК	-	МВ-фракция креатинкиназы
НС	-	нестабильная стенокардия
ОА	-	огибающая артерия
ОААНК	-	облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей
ОКС	-	острый коронарный синдром
ОКСБПСТ	-	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСПСТ	-	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОР	-	относительный риск
ОХС	-	общий холестерин
ПКА	-	правая коронарная артерия
ПМЖВ	-	передняя межжелудочковая ветвь
ПНА	-	передняя нисходящая артерия
САД	-	систолическое артериальное давление
СД	-	сахарный диабет
СН	-	сердечная недостаточность
ССЗ	-	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	-	триглицериды
ТнТ	-	тропонин Т
ФАТ	-	функциональная активность тромбоцитов
ФВ	-	фракция выброса
ЧКВ	-	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	-	частота сердечных сокращений
ЭКГ	-	электрокардиография
ЭХОКГ	-	эхокардиография

Стойко Ольга Александровна

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ
СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д.208.102.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 25.12.2017 г.

Подписано в печать 25.12.2017 г. Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № печатный салон «РА», г. Тюмень, ул. Нагорная, 2,
оф.109.Тел. (3452) 444-340