

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.132.2-008.6-036.11:616-089.819

**ГАЛИЦКАЯ**  
**Светлана Сергеевна**

**ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ С ПОДЪЕМОМ  
СЕКМЕНТА ST: ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ  
КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ  
КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.05 – кардиология

Минск 2016

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

**Научный руководитель:** **Митьковская Наталья Павловна,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой кардиологии  
и внутренних болезней учреждения  
образования «Белорусский государственный  
медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Снежицкий Виктор Александрович,**  
член-корреспондент Национальной  
академии наук Беларуси, доктор  
медицинских наук, профессор, ректор  
учреждения образования «Гродненский  
государственный медицинский  
университет»

**Полонецкий Леонид Захарович,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник лаборатории  
неотложной и интервенционной  
кардиологии государственного учреждения  
«Республиканский научно-практический  
центр «Кардиология»

**Оппонирующая организация:** государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»

Защита состоится 16 июня 2016 года в 14.00 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: uchsovets@bsmu.by, т. 272-55-98.

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

Автореферат разослан «\_\_\_» мая 2016 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



Т. В. Статкевич

## ВВЕДЕНИЕ

Приоритетной задачей лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST является восстановление антеградного кровотока в инфаркт-связанной артерии. Благодаря ряду преимуществ, предпочтительным методом реперфузии является чрескожное коронарное вмешательство [Шахнович Р. М., 2010; Ганюков В. И., 2013; Windecker S. et al., 2014]. Несмотря на широкое применение реперфузионной терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST, у части пациентов с ангиографическим успехом реперфузии наблюдается развитие рецидивирующих коронарных событий (рецидива инфаркта миокарда, рецидивирующей ишемии, ранней постинфарктной стенокардии), обусловленных ретромбозом либо резидуальным стенозом в инфаркт-связанной артерии, неполной реваскуляризацией миокарда при многососудистом поражении [Мальгина М. П., 2008; Holmes D. R. et al., 2010; Бакулева Т. А., 2011; Осиев А. Г., 2011; Митьковская Н. П. и др., 2012]. Развитие данных осложнений может являться не только непосредственной причиной смерти, но и отягощать течение заболевания, ухудшать прогноз, снижая реабилитационный потенциал [Люсов В. А., 2006; Brener S. J. et al., 2015; Jernberg T. et al., 2015]. Важным направлением снижения частоты неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома и улучшения показателей выживаемости пациентов является поиск и изучение факторов, потенцирующих риск развития рецидивирующих коронарных событий.

## 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).

**Цель исследования:** установить предикторы и разработать метод прогнозирования рецидивирующих коронарных событий после чрескожных коронарных вмешательств при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

### **Задачи исследования**

1. Выявить особенности клинической картины острого коронарного синдрома у пациентов с рецидивирующими коронарными событиями после чрескожных коронарных вмешательств.

2. Определить особенности раннего постинфарктного ремоделирования сердца и ангиографических характеристик поражения коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и рецидивирующими коронарными событиями после чрескожных коронарных вмешательств.

3. Изучить состояние системы гемостаза, маркеры некроза, воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, установить взаимосвязь изменения некоторых показателей гомеостаза с развитием рецидивирующих коронарных событий после чрескожных коронарных вмешательств.

4. Определить удельный вес носительства генетических полиморфизмов генов *ABCB1* и *CYP2C19* в структуре пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, изучить взаимосвязь носительства полиморфных аллелей с развитием тромбоза стента.

5. Установить предикторы рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству.

6. Разработать регрессионную логистическую модель и программу прогнозирования рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству.

**Объект исследования:** пациенты с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, течение которого после чрескожных коронарных вмешательств осложнилось развитием рецидивирующих коронарных событий, и пациенты с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST без указанных осложнений.

**Предмет исследования:** структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, воспалительные и коагуляционные показатели, показатели некроза миокарда и эндотелиальной функции, полиморфизм генов *ABCB1* и *CYP2C19*.

**Научная новизна.** Выделены предикторы рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству.

Доказана бóльшая выраженность системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза у пациентов с рецидивирующими коронарными событиями после чрескожных коронарных вмешательств в сравнении с пациентами с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и неосложненным течением заболевания.

Впервые в Республике Беларусь у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам, изучен генетический полиморфизм генов *ABCB1* и *CYP2C19*, что позволило выявить более частое носительство полиморфных аллелей указанных генов у пациентов с рецидивирующими коронарными событиями, установлена взаимосвязь носительства генетических полиморфизмов с развитием тромбоза стента.

Выделены факторы, ассоциирующиеся с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда, эпизоды нестабильной стенокардии) в течение 36 месяцев после перенесенного острого коронарного синдрома.

Разработана не имеющая аналогов компьютерная программа «Программа прогнозирования вероятности рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения чрескожного коронарного вмешательства» (свидетельство о регистрации № 620 от 26.12.2013) [33], получено положительное решение по заявке на патент «Способ прогнозирования вероятности рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения чрескожного коронарного вмешательства с использованием компьютерной программы» (уведомление № 20140164 от 13.10.2014).

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Рецидивирующие коронарные события у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после чрескожных коронарных вмешательств развиваются на фоне более выраженного раннего постинфарктного ремоделирования и бóльшего объема поражения миокарда, гемодинамических нарушений и проявлений острой сердечной недостаточности, более частого окклюзирующего тромбоза инфаркт-связанной артерии, чем при неосложненном течении заболевания, характеризуются большей частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в отдаленном периоде.

2. Для пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложнившимся развитием рецидивирующих коронарных событий после чрескожных коронарных вмешательств, характерны более высокие значения маркеров некроза миокарда, уровня лейкоцитов при поступлении, маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6) и эндотелиальной дисфункции (матриксной металлопротеиназы-9 и Sp-селектина), более выраженные нарушения системы гемостаза (высокие уровни Д-димеров на фоне более низких значений антитромбина III), чем в группе без рецидивирующих коронарных событий.

3. У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и рецидивирующими коронарными событиями после чрескожных коронарных вмешательств чаще наблюдается носительство полиморфных аллелей (генотип *CT* или *TT*) гена *ABCB1* и полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*1/\*2, \*1/\*3, \*1/\*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела, что ассоциируется с развитием тромбоза стента.

4. Предикторами рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе чрескожного коронарного вмешательства являются локализация поражения инфаркт-связанной артерии в первом сегменте передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, класс острой сердечной недостаточности по классификации Killip, уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений при поступлении, максимальный подъем сегмента ST по данным электрокардиографии, уровень тропонина I, суммарная сократимость пораженных сегментов по данным эхокардиографического исследования.

5. Разработанная регрессионная логистическая модель и созданная на ее основе программа прогнозирования рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам, позволяет выделить категорию пациентов с высокой вероятностью развития указанных осложнений.

**Личный вклад соискателя ученой степени** в выполнении диссертационной работы состоял в постановке цели и задач исследования, выборе объектов и предмета исследования, формировании групп наблюдения. Самостоятельно выполнен патентно-информационный поиск по проблеме исследования, разработан дизайн исследования, индивидуальная карта пациента, проведена клиническая работа с обследуемыми пациентами, научный анализ результатов инструментальных и лабораторных методов исследования, изучены отдаленные исходы. Самостоятельно составлена электронная база данных, выполнена 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 применение компьютерной программы прогнозирования вероятности рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам, представлены в статьях [9], материалах конференций [13, 20] – вклад диссертанта 85%. Особенности течения и исходы острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, осложненного развитием рецидивирующих коронарных событий после чрескожных коронарных вмешательств, отражены в статьях [2, 3, 4, 7, 10, 11, 16], тезисах

докладов [25, 26] – вклад соискателя 85%. Влияние носительства генетических полиморфизмов генов *ABCB1* и *CYP2C19* на развитие тромбоза стента после чрескожных коронарных вмешательств отражено в статьях [5, 10, 12, 16], материалах конференций [31], тезисах докладов [31] – вклад соискателя 90%. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и изменения некоторых показателей гомеостаза – маркеров некроза миокарда, воспаления и эндотелиальной дисфункции, показателей системы гемостаза – у пациентов с рецидивирующими коронарными событиями после чрескожных коронарных вмешательств отражены в статьях [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 15], материалах конференций [14, 17, 18, 21, 22], тезисах докладов [25, 26, 27, 28, 29, 30] – вклад соискателя 85%.

#### **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 международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления – 2012» (Минск, 2012 г.), ежегодной научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет» на секции «Кардиология» (Минск, 2013, 2015, 2016 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» (диплом победителя) (Минск, 2013 г.), конкурсе «Лучший инновационный проект и лучшая научно-техническая разработка года» (диплом II степени (с вручением серебряной медали), Санкт-Петербург, 2014 г.), I конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов и Республиканской научно-практической конференции с международным участием «9-я школа практического кардиолога: фокус на коморбидность» (Минск, 2014 г.), 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015» (Минск, 2015 г.), II Международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов (Бишкек, 2015 г.), II Съезде кардиологов-аритмологов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь (Минск, 2015 г.), III Международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов (Пермь, 2015 г.), заседании Ученого Совета ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (9 февраля 2016 г.).

Результаты выполненных исследований в 2014–2016 гг. внедрены в ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, УЗ «9-я городская клиническая больница»

и УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска, что подтверждено актами внедрения. По теме диссертации Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Метод оценки вероятности рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения чрескожного коронарного вмешательства» (регистрационный № 211-1213 от 5.12.2013) [32].

Автор выражает благодарность Белорусскому инновационному фонду, администрации и сотрудникам Белорусского государственного медицинского университета, ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, Белорусского государственного университета, УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска, лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований научного отдела ГУ «Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя».

**Опубликование результатов диссертации.** По теме диссертации опубликована 31 печатная работа: 10 статей в рецензируемых журналах (5,5 авторских листа); в том числе 1 статья единолично (0,4 авторских листа); 7 статей в сборниках научных трудов; 7 работ в материалах конференций; 7 тезисов докладов, в том числе 4 за рубежом; утверждена 1 инструкция по применению; зарегистрирована компьютерная программа.

**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, 5 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 255 источников (65 на русском и 190 на английском языках), приложения. Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы и 32 рисунка.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В исследование включены 158 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST в возрасте от 39 до 86 лет, соответствующие следующим **критериям включения**: наличие болевого синдрома в грудной клетке ишемического характера продолжительностью не менее 30 минут давностью до 12 часов, при наличии подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) 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, либо предположительно впервые возникшей полной



блокады левой ножки пучка Гиса; достижение ангиографического успеха чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Ангиографический успех ЧКВ предполагал достижение антеградного кровотока TIMI 3, отсутствие резидуального стеноза, превышающего 20% от референтного диаметра целевого сегмента, угрожающей диссекции и окклюзии значимой боковой ветви (диаметр более 2 мм).

**Критериями исключения** пациентов из исследования были: инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе; ИМ, осложнивший ЧКВ или коронарное шунтирование, некоронарогенные заболевания миокарда; ранее перенесенное кардиохирургическое или интервенционное вмешательство; острые инфекционные и обострение хронических воспалительных заболеваний, прогрессирующие заболевания печени и почек; онкологическая патология.

Рецидивирующие коронарные события (РКС) после проведения реперфузионной терапии включали рецидив ИМ, раннюю постинфарктную стенокардию, рецидивирующую ишемию. В зависимости от развития РКС в течение 28 дней от начала заболевания выделены 2 группы пациентов: **основная группа** (n=55) пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, у которых после ЧКВ наблюдались РКС, и **группа сравнения** (n=103) – пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST, у которых течение заболевания не осложнилось развитием РКС.

Диагноз рецидива ИМ устанавливался в случае его развития в период от 72 часов до 28 суток от предыдущего при наличии ангинозного приступа, динамики ЭКГ в виде появления нового или увеличения степени существующего подъема ST на 0,1 мВ (1 мм) и более в 2-х и более смежных отведениях, или формирования нового патогномичного зубца Q, по крайней мере, в 2-х смежных отведениях, подъема уровня кардиоспецифических ферментов не менее чем на 20% в сравнении с предыдущим измерением (сразу после приступа) при условии, что повторное измерение проведено через 3–6 часов. В качестве рецидивирующей ишемии рассматривали сочетание наличия ангинозного статуса длительностью не менее 15 минут с изменениями ЭКГ в виде новых девиаций сегмента ST. Диагноз ранней постинфарктной стенокардии устанавливался при наличии у пациента ангинозных приступов в течение 2 недель от начала заболевания в соответствии с классификацией E. Braunwald.

**В основной группе** исследования (n=55) структура РКС была представлена следующими осложнениями: ранняя постинфарктная стенокардия выявлена у 23,6% (n=13), рецидивирующая ишемия – у 38,2% (n=21), рецидивирующий ИМ – у 38,2% (n=21) пациентов. Тромбоз стента верифицирован по данным коронароангиографии у 43,6% пациентов с РКС (n=24).

Исследуемые группы достоверно не различались по возрастному и половому составу, распространенности факторов кардиоваскулярного риска,

продолжительности болевого синдрома до обращения за медицинской помощью, медикаментозному лечению на догоспитальном и стационарном этапах, срокам проведения ЧКВ, типу и количеству имплантированных стентов.

**Клиническое** обследование пациентов включало сбор анамнеза и жалоб, выяснение наличия факторов риска (курение, наследственность, абдоминальное ожирение), наличия в анамнезе артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, оценку данных объективного обследования при поступлении – уровня систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), класса острой сердечной недостаточности по классификации Killip.

Для оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы использованы следующие инструментальные методы: **электрокардиографическое исследование** (ЭКГ) выполнялось на электрокардиографе «ИНТЕКАРД-3» (Республика Беларусь), **эхокардиографическое исследование** – на переносном аппарате «Mindray M7» (Китай) в трех режимах – М-, В-модальном и цветном доплеровском, **селективная рентгенконтрастная коронароангиография** проводилась в условиях рентгеноперационной, оснащенной цифровой ангиографической установкой «INNOVA 3100» производства «General Electric Company» (США).

**Лабораторные методы исследования** включали определение показателей общеклинического анализа крови, основных биохимических показателей, уровня кардиоспецифических ферментов, концентрации маркеров воспаления (интерлейкин-6 (ИЛ-6) и С-реактивный белок (СРБ)) и эндотелиальной дисфункции (матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) и sP-селектин), показателей системы гемостаза (Д-димер и антитромбин III). Концентрацию тропонина I определяли с использованием набора для количественной экспресс-диагностики кардиомаркеров Triage (Biosite Diagnostics, Inc.), креатинфосфокиназы (КФК) и КФК-МВ – автоматического биохимического анализатора «Konelab 30i» производства «Termo Electron Corporation» (Финляндия). Для исследования концентрации СРБ, ИЛ-6, ММП-9, sP-селектина в сыворотке крови применялись наборы для соответствующих маркеров фирмы DRG International, Inc. (США) методом ELISA. Концентрация Д-димера определялась методом иммуноферментного анализа с использованием набора TECHNOZYM D-Dimer фирмы Technoclone GmbH (Австрия), антитромбина III – турбидиметрическим методом с применением набора фирмы Dialab (Австрия). Забор всех образцов крови проводился при поступлении пациентов в стационар до проведения лечебных мероприятий. Исследование показателей системы гемостаза, концентрации СРБ, ММП-9, sP-селектина, ИЛ-6 выполнялось на базе лаборатории биохимических исследований научно-исследовательской части Белорусского государственного медицинского университета.

Генетическое исследование, проведенное на базе лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований научного отдела ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», включало качественную детекцию *in vitro* мутации в гене *ABCB1* (*3435C>T*) и четырех вариантов аллелей гена *CYP2C19* (*CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*4*, *CYP2C19\*5*) с использованием набора реагентов ClopidoRisk фирмы Pronto Diagnostics Ltd. (Израиль) методом амплификации и гибридизации с аллель-специфичными олигонуклеотидами, с последующей визуализацией продуктов гибридизации с помощью иммуноферментного анализа.

Для обработки полученных данных использовались статистические пакеты Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 16.0, SPSS Incorporation, USA). Различия в группах считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ( $p < 0,05$ ). С целью определения предикторов РКС проведен регрессионный анализ методом логистической регрессии с включением в модель наиболее значимых, доступных в рутинной практике и информативных признаков, с выполнением ROC-анализа для оценки качества полученной математической модели. Для установления диагностической информативности признаков и их диапазонов использовали метод А. Вальда, А. А. Генкина и формулу С. Кульбака. Для оценки работоспособности модели рассчитана мощность предложенного метода.

### **Особенности течения заболевания и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и рецидивирующими коронарными событиями после чрескожных коронарных вмешательств**

Установлено, что для пациентов группы с РКС в сравнении с группой без РКС были характерны более выраженные гемодинамические нарушения на этапе поступления в стационар: более низкие значения уровня САД (140 (120; 162) и 150 (130; 170) мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ), ДАД (83 (70; 100) и 90 (80; 100) мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ) и более высокие значения ЧСС (82 (67; 100) и 78 (71; 84) мин<sup>-1</sup>,  $p < 0,01$ ); больший удельный вес лиц со II, III и IV классами острой сердечной недостаточности по классификации Killip (63,6% (n=35) и 27,2% (n=28),  $\chi^2=19,9$ ,  $p < 0,001$ ; 16,4% (n=9) и 1,9% (n=2),  $\chi^2=11,5$ ,  $p < 0,001$ ; 10,9% (n=6) и 1% (n=1),  $\chi^2=8,4$ ,  $p < 0,01$ ). Анализ нефатальных осложнений, развившихся в остром периоде ИМ, продемонстрировал более частое развитие острой левожелудочковой недостаточности (16,4% (n=9) и 1,9% (n=2),  $\chi^2=11,5$ ,  $p < 0,001$ ), кардиогенного шока (16,4% (n=9) и 0,97% (n=1),  $\chi^2=14,3$ ,  $p < 0,001$ ), аневризмы левого желудочка (ЛЖ) (10,9% (n=6) и 0,97% (n=1),  $\chi^2=8,4$ ,  $p < 0,01$ ), гемодинамически значимых тахиаритмий – желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков (12,7% (n=7) и 0,97% (n=1),  $\chi^2=10,3$ ,  $p < 0,01$ ), фибрилляции и трепетания предсердий (14,5% (n=8) и 3,8% (n=4),  $\chi^2=19,1$ ,  $p < 0,001$ ).

По данным ЭКГ, в группе пациентов с РКС в сравнении с группой без РКС наблюдалась большая выраженность ишемического поражения, что выражалось в большем максимальном подъеме сегмента ST (3 (2; 4) и 2 (1,5; 3) мм соответственно,  $p < 0,01$ ) и количестве отведений, в которых зарегистрирован подъем сегмента ST (4 (3; 5) и 3 (3; 4),  $p < 0,05$ ), с наличием корреляционных связей между выраженностью ишемических изменений на первой ЭКГ и эхокардиографическими параметрами, характеризующими глобальную и локальную сократимость ЛЖ в первые 72 часа, – обратной, умеренной корреляционной связи фракции выброса (ФВ) ЛЖ с количеством отведений с подъемом сегмента ST ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,001$ ), прямых, умеренных связей максимального подъема сегмента ST с индексом локальной сократимости миокарда (ИЛСМ) ЛЖ ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,001$ ) и суммарной сократимостью пораженных сегментов (ССПС) ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,001$ ), количества отведений с подъемом сегмента ST с ИЛСМ ЛЖ ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ) и ССПС ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,001$ ). В группе пациентов с РКС в сравнении с группой без РКС наблюдался более высокий удельный вес поражений передне-перегородочной, верхушечно-боковой локализации (30,9% ( $n=17$ ) и 9,7% ( $n=10$ ),  $\chi^2=11,4$ ,  $p < 0,001$ ).

На основании эхокардиографического исследования у пациентов с РКС после ЧКВ в сравнении с группой пациентов без РКС выявлены более высокие значения показателей, характеризующих размеры и объемные характеристики ЛЖ – конечно-диастолического ( $5,7 \pm 0,13$  и  $5,26 \pm 0,09$  см,  $p < 0,05$ ) и конечно-систолического размеров (4 (3,7; 4,9) и 3,7 (3,4; 4) см,  $p < 0,01$ ), конечно-систолического объема (69 (62; 79) и 57 (46; 76,5) мл,  $p < 0,05$ ), а также индексированных к площади поверхности тела показателей – отношения размера ЛЖ в диастолу к площади поверхности тела –  $2,9 \pm 0,08$  и  $2,69 \pm 0,06$  см/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ , конечно-систолического индекса – 35,1 (33,4; 45,3) и 30,4 (26,1; 38,9) мл/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ); более выраженное снижение глобальной сократительной способности миокарда и большая частота выявления систолической дисфункции левого желудочка (ФВ ЛЖ – 52 (54; 45)% против 56 (50; 59)%,  $p < 0,01$ ; удельный вес лиц с ФВ ЛЖ < 55% – 78,3% против 40%, ( $\chi^2=8,9$ ;  $p < 0,01$ ); более выраженное нарушение локальной сократимости миокарда – более высокие значения ИЛСМ ЛЖ (1,5 (1,3125; 1,625) и 1,25 (1,125; 1,3125),  $p < 0,001$ ) и ССПС (14 (10; 20) и 8 (4; 10) баллов,  $p < 0,001$ ).

При анализе данных **коронароангиографии** у пациентов с РКС в сравнении с группой без РКС более частым видом поражения инфаркт-связанной артерии (ИСА) являлась тромботическая окклюзия с кровотоком TIMI 0 (70,9% ( $n=39$ ) и 51,5% ( $n=53$ ),  $\chi^2=5,6$ ,  $p < 0,05$ ); чаще встречалось поражение первого сегмента передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (30,9% ( $n=17$ ) и 11,7% ( $n=12$ ),  $\chi^2=8,9$ ,  $p < 0,01$ ). Не наблюдалось значимых межгрупповых

различий по бассейну ИСА, наличием многососудистого поражения и преобладающему типу кровоснабжения сердца у пациентов с РКС и без РКС.

**Маркеры воспаления и некроза, состояние системы гемостаза и эндотелиальной функции у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и рецидивирующими коронарными событиями после чрескожных коронарных вмешательств**

Для пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и РКС в сравнении с группой без РКС было характерно течение заболевания на фоне более высоких значений маркеров некроза миокарда при поступлении в стационар – тропонина I (1,4 (0,45; 5,55) и 0,49 (0,11; 1,79) нг/мл,  $p < 0,01$ ) и КФК-МВ (41 (28,3; 78,03) и 30,15 (19; 48) ЕД/л,  $p < 0,01$ ). В группе пациентов с РКС в сравнении с группой без РКС наблюдалась большая активация процессов воспаления, что проявлялось более высокими значениями уровня лейкоцитов при поступлении (11,2 (8,4; 14,5) и 9,85 (7,8; 12,0)\* $10^9$ /л,  $p < 0,05$ ), сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов (СРБ – 10 (6,92; 10,44) и 3,22 (1,2; 10) мг/л,  $p < 0,01$ ; ИЛ-6 – 10 (5,4; 20,7) и 2,25 (1,2; 5,6) пг/мл,  $p < 0,001$ ), более выраженное нарушение эндотелиальной функции, что проявлялось более высокими значениями sP-селектина (286±10,08 и 203,6±7,66 нг/мл,  $p < 0,001$ ) и ММП-9 (213 (200; 227) и 186,5 (160; 209) мг/мл,  $p < 0,001$ ).

Состояние системы гемостаза у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и РКС характеризовалось более высокими значениями плазменной концентрации Д-димера (1360 (480; 4320) и 488 (280; 1420) нг/мл,  $p < 0,05$ ) и более низкой концентрацией антитромбина III (31 (27; 32) и 34 (32; 36) нг/дл,  $p < 0,001$ ) на фоне сопоставимых уровней тромбоцитов и фибриногена, усиление прокоагулянтной активности в виде снижения концентрации антитромбина III ассоциировалось с повышением концентрации Sp-селектина ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,01$ ).

**Результаты генетического исследования: изучение влияния генетических полиморфизмов ABCB1 и CYP2C19 на развитие рецидивирующих коронарных событий после чрескожных коронарных вмешательств**

В группе пациентов с РКС после ЧКВ наблюдался более высокий удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей (генотип *СТ* или *ТТ*) гена *ABCB1* по сравнению с пациентами без РКС (100% (n=32) и 81,25% (n=26),  $\chi^2 = 6,6$ ;  $p < 0,01$ ). Удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*1/\*2, \*1/\*3, \*1/\*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела был выше в группе пациентов с РКС, чем в группе без РКС (46,875% (n=15) и 6,25% (n=2),  $\chi^2 = 13,5$ ;  $p < 0,001$ ) (таблица 1), при этом у всех пациентов с РКС носительство полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*1/\*2,\*1/\*3,\*1/\*4) сочеталось с носительством одного или двух полиморфных аллелей *СТ* или *ТТ* гена *ABCB1*.

Таблица 1. – Частота гетерозиготных генотипов *CYP2C19* среди пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам

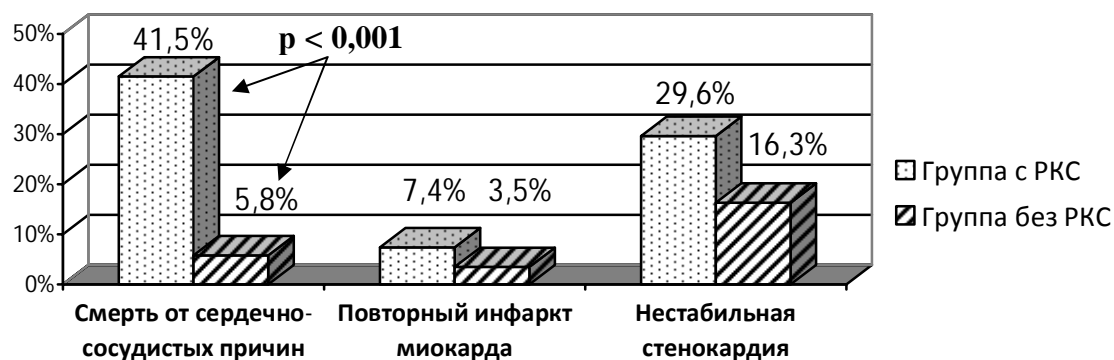
Генотип, % (n)	Группа с РКС (n=32)	Группа без РКС (n=32)
Генотип *1/*2	37,5 (12)*	6,25 (2)
Генотип *1/*3	6,25 (2)	–
Генотип *1/*4	3,125 (1)	–
Генотип *1/*5	–	–

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

Развитие тромбоза стента ассоциировалось с гетерозиготным носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* (\*1/\*2, \*1/\*3, \*1/\*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела ( $r=0,49$ ,  $p < 0,01$ ), а также с сочетанием комбинации носительства одного из двух аллелей *CYP2C19* (\*2, \*3, \*4) и, как минимум, одного полиморфного аллеля *ABCB1* ( $r=0,52$ ,  $p < 0,01$ ). Носительство любого из полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*2, \*3, \*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела, а также комбинация указанных аллелей *CYP2C19* с полиморфным аллелем *ABCB1*, ассоциировались с увеличением числа смертельных исходов в остром и подостром периодах ИМ ( $r=0,41$ ,  $p < 0,01$  и  $r=0,43$ ,  $p < 0,01$ , соответственно).

#### **Течение и исходы острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST после выполнения чрескожных коронарных вмешательств в раннем и отдаленном периодах наблюдения**

У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST развитие РКС после выполнения ЧКВ ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом – смертью пациентов в остром и подостром периодах ИМ ( $r=0,43$ ,  $p < 0,001$ ) и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в течение 36 месяцев от развития ОКС (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ и эпизоды нестабильной стенокардии, потребовавшие госпитализации) ( $r=0,35$ ,  $p < 0,001$ ). Доля умерших от сердечно-сосудистых причин в течение 36 месяцев от момента развития ОКС составила 5,8% ( $n=5$ ) в группе без РКС и 41,5% ( $n=17$ ) в группе пациентов с РКС ( $\chi^2=24,6$ ,  $p < 0,001$ ), причем 82,4% летальных исходов в основной группе произошли в период ИМ. Развитие летальных исходов в остром и подостром периодах ИМ ассоциировалось с более тяжелым классом острой сердечной недостаточности Killip при поступлении ( $r=0,34$ ,  $p < 0,001$ ), более высокой концентрацией молекулы межклеточной адгезии Sp-селектина ( $r=0,3$ ,  $p < 0,01$ ), интерлейкина-6 ( $r=0,31$ ,  $p < 0,01$ ). Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение 36 месяцев от развития ОКС (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ и эпизоды нестабильной стенокардии, потребовавшие госпитализации) чаще наблюдались в группе с РКС по сравнению с группой без РКС (61% ( $n=25$ ) и 22,1% ( $n=19$ ) пациентов,  $\chi^2=27,2$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 1).



**Рисунок 1. – Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев**

Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев после перенесенного ОКС ассоциировалось с более тяжелым классом острой сердечной недостаточности Killip при поступлении ( $r=0,34$ ,  $p<0,01$ ), возрастом пациентов ( $r=0,28$ ,  $p<0,001$ ), локализацией поражения в первом сегменте передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ) и более выраженными нарушениями локальной сократимости миокарда левого желудочка в остром периоде ИМ по данным эхокардиографии – ИЛСМ ЛЖ ( $r=0,29$ ,  $p<0,001$ ) и ССПС ( $r=0,28$ ,  $p<0,001$ ).

**Предикторы рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам**

В результате регрессионного анализа выделены предикторы развития РКС у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергшихся ЧКВ: локализация поражения ИСА в первом сегменте передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, класс острой сердечной недостаточности по классификации Killip, уровень САД, ЧСС при поступлении, максимальный подъем сегмента ST по данным ЭКГ, уровень тропонина I, ССПС по данным эхокардиографического исследования (стандартизованные коэффициенты: 2,533; 9,8059; 5,9917; -0,0096; 0,0707; 0,8451; 0,1478; 0,1517; характеристика полученной регрессионной модели:  $\chi^2=98,929$ ,  $p=0,0000<0,05$ ). На основании полученной модели разработана компьютерная программа прогнозирования вероятности РКС у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергшихся ЧКВ, выделены градации вероятности РКС (таблица 2). Мощность предложенного метода составила 87,5%.

Таблица 2. – Градация вероятности развития рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам

Числовое значение, полученное при использовании метода, %	Вероятность развития рецидивирующих коронарных событий
До 23	Низкая
23–57,3	Промежуточная
Более 57,3	Высокая

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации:

1. Развитие рецидивирующих коронарных событий (рецидив инфаркта миокарда, рецидивирующая ишемия, ранняя постинфарктная стенокардия) у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после чрескожных коронарных вмешательств ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом – увеличением числа смертельных исходов пациентов в остром и подостром периодах инфаркта миокарда ( $r=0,43$ ,  $p<0,001$ ) и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев от развития острого коронарного синдрома (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда и эпизоды нестабильной стенокардии, потребовавшие госпитализации) ( $r=0,35$ ,  $p<0,001$ ). Доля лиц, умерших от сердечно-сосудистых причин в течение 36 месяцев, в группе с рецидивирующими коронарными событиями после чрескожных коронарных вмешательств составила 41,5%, в группе без рецидивирующих коронарных событий – 5,8% ( $\chi^2=24,6$ ,  $p<0,001$ ). Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев ассоциировалось с более высоким классом острой сердечной недостаточности по классификации Killip при поступлении, возрастом пациентов, локализацией поражения в первом сегменте передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии и более высоким показателем суммарной сократимости пораженных сегментов [4, 5, 10, 15, 16, 28].

2. Течение острого периода инфаркта миокарда у пациентов с рецидивирующими коронарными событиями после чрескожных коронарных вмешательств характеризовалось более высокими значениями маркеров некроза миокарда (тропонин I и КФК-МВ) и уровня лейкоцитов крови при поступлении, более высокими концентрациями маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6) и эндотелиальной дисфункции (матриксной металлопротеиназы-9 и Sp-селектина), нарушениями системы гемостаза (более высокими значениями плазменной концентрации Д-димеров и более низкой концентрацией антитромбина III), более тяжелой клинической картиной на этапе поступления пациентов в стационар – бóльшим удельным весом лиц с III и IV классами острой сердечной недостаточности по классификации Killip, более низкими значениями систолического и диастолического артериального давления, более высокими значениями частоты сердечных сокращений, более высоким максимальным подъемом сегмента ST и бóльшим количеством отведений, в которых зарегистрирован подъем сегмента ST, чем в группе пациентов без рецидивирующих коронарных событий [2, 3, 4, 7, 8, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 29, 30].



3. У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и рецидивирующими коронарными событиями после чрескожных коронарных вмешательств по сравнению с группой без рецидивирующих коронарных событий наблюдалось более частое развитие острой левожелудочковой недостаточности ( $\chi^2=11,5$ ,  $p<0,001$ ), кардиогенного шока ( $\chi^2=14,3$ ,  $p<0,001$ ), аневризмы левого желудочка ( $\chi^2=8,4$ ,  $p<0,01$ ), гемодинамически значимых тахиаритмий – желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков ( $\chi^2=10,3$ ,  $p<0,01$ ), фибрилляции и трепетания предсердий ( $\chi^2=19,1$ ,  $p<0,001$ ) на фоне более выраженного раннего ремоделирования сердца, которое проявлялось бóльшими значениями показателей, отражающих размеры и объемные характеристики левого желудочка, более низкими значениями фракции выброса левого желудочка и бóльшей частотой выявления систолической дисфункции левого желудочка, а также более высокими значениями индекса локальной сократимости миокарда левого желудочка и суммарной сократимости пораженных сегментов [2, 3, 4, 6, 10, 11, 15, 16, 19, 25].

4. В группе пациентов с рецидивирующими коронарными событиями наблюдался более высокий удельный вес пациентов с носительством полиморфных аллелей гена *ABCB1* (генотип *CT* или *TT*) и гена *CYP2C19* (\*1/\*2, \*1/\*3, \*1/\*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела по сравнению с группой без рецидивирующих коронарных событий; у пациентов с рецидивирующими коронарными событиями носительство полиморфных аллелей *CYP2C19* (\*1/\*2, \*1/\*3, \*1/\*4) сочеталось с носительством полиморфных аллелей *CT* или *TT* гена *ABCB1*; развитие тромбоза стента и увеличение случаев смерти пациентов в остром и подостром периодах инфаркта миокарда ассоциировались с носительством полиморфных аллелей гена *CYP2C19* (\*1/\*2, \*1/\*3, \*1/\*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела ( $r=0,49$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,41$ ,  $p<0,01$ , соответственно), носительством комбинации полиморфных аллелей *CYP2C19* и *ABCB1* ( $r=0,52$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,43$ ,  $p<0,01$ , соответственно) [5, 10, 12, 23, 31].

5. Поражение коронарного русла у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и рецидивирующими коронарными событиями после чрескожных коронарных вмешательств в сравнении с группой с неосложненным течением заболевания характеризовалось бóльшей частотой выявления тромботической окклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии с кровотоком TIMI 0 ( $\chi^2=5,6$ ,  $p<0,05$ ), поражения первого сегмента передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии ( $\chi^2=8,9$ ,  $p<0,01$ ), что приводило к более частой локализации зоны инфаркта в передне-перегородочной, верхушечно-боковой области левого желудочка ( $\chi^2=11,4$ ,  $p<0,001$ ), ассоциировалось с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде наблюдения [2, 3, 4, 5, 11, 15, 18, 19, 25, 28].

6. Установлены предикторы развития рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе чрескожного коронарного вмешательства: локализация поражения инфаркт-связанной артерии в первом сегменте передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, класс острой сердечной недостаточности Killip, уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений при поступлении, максимальный подъем сегмента ST по данным ЭКГ, уровень тропонина I, суммарная сократимость пораженных сегментов по данным эхокардиографического исследования (стандартизованные коэффициенты соответственно: 2,533; 9,8059; 5,9917; -0,0096; 0,0707; 0,8451; 0,1478; 0,1517; характеристика полученной регрессионной модели:  $\chi^2=98,929$ ,  $p=0,0000<0,05$ ). Разработана компьютерная программа прогнозирования вероятности рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Мощность метода составила 87,5% [9, 13, 20, 33].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов:**

1. У пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST при выполнении чрескожных коронарных вмешательств необходимо проводить стратификацию риска развития рецидивирующих коронарных событий.

2. Рекомендуется применение разработанной компьютерной программы «Программа прогнозирования вероятности рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения чрескожного коронарного вмешательства» в центрах, оказывающих специализированную медицинскую помощь пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST для выделения лиц с высоким риском развития рецидивирующих коронарных событий и оптимизации лечения данной категории пациентов [33].

3. Алгоритм использования компьютерной программы представлен в инструкции по применению «Метод оценки вероятности рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения чрескожного коронарного вмешательства», утверждена 05.12.2013 [32].

4. При выделении пациентов с высоким риском рецидивирующих коронарных событий на основании комплексной оценки и предложенной компьютерной программы, исследование генетических особенностей метаболизма клопидогрела позволит осуществить коррекцию антитромбоцитарной терапии.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в рецензируемых журналах

1. Прединдикторы неблагоприятных исходов чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, А. С. Постоялко, Т. В. Статкевич, С. С. Галицкая, Е. С. Смирнова, Е. М. Балыш, Б. Б. Самолюк // Медицинская панорама. – 2012. – № 3. – С. 3–5.

2. Факторы, влияющие на течение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / С. С. Галицкая, Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, А. С. Постоялко, Т. В. Статкевич, Е. Н. Губарь, Е. С. Смирнова // Медицинская панорама. – 2013. – № 2. – С. 64–76.

3. Галицкая, С. С. Течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / С. С. Галицкая // Медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 68–71.

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, Д. С. Тихон, 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. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: результаты ангиографического и генетического исследований / С. С. Галицкая, Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, Т. В. Статкевич, А. С. Постоялко, А. А. Гусина, Е. А. Сулимчик // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2015. – № 1. – С. 21–26.

6. Раннее постинфарктное ремоделирование у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся интервенционным вмешательствам / С. С. Галицкая, Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, А. С. Постоялко // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 3. – С. 38–45.

7. Клинико-лабораторные маркеры в стратификации риска у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, Т. В. Статкевич, С. С. Галицкая, А. С. Постоялко, И. А. Козич // Лечебное дело. – 2015. – № 5. – С. 29–32.

8. Система гемостаза и маркеры воспаления в прогнозировании исходов острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, С. С. Галицкая, А. С. Постоялко, Е. Н. Губарь // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2016. – № 1. – С. 91–97.

9. Прогнозирование рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST после эффективной эндоваскулярной реперфузии / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, М. А. Журавков, С. С. Галицкая, Т. В. Статкевич, А. С. Постоялко, Д. Г. Медведев, С. М. Босьяков, О. Л. Яблонский // Кардиология в Беларуси. – 2016. – № 1. – С. 32–44.

10. Галицкая, С. С. Течение и исходы острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST после выполнения чрескожных коронарных вмешательств / С. С. Галицкая, Н. П. Митьковская, Д. А. Ласкина // Медицина. – 2016. – № 1. – С. 18–21.

### **Статьи в рецензируемых сборниках**

11. Галицкая, С. С. Развитие рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым инфарктом миокарда после выполнения интервенционных вмешательств / С. С. Галицкая // Научно-практические аспекты кардиологии и внутренних болезней : сб. науч. тр., посвящ. 5-летию 3-й каф. внутренних болезней УО «Белорус. гос. мед. ун-т» / под ред. Н. П. Митьковской, Н. Л. Цапаевой. – Минск : АЛЬТИОРА-Живые краски, 2013. – С. 80–86.

12. Влияние генетических полиморфизмов ABCB1 и CYP2C19 на развитие рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, С. С. Галицкая, Е. М. Бальш, А. С. Постоялко, Е. С. Смирнова, 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. 25–30.

13. Галицкая, С. С. Оценка вероятности рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе чрескожного коронарного вмешательства: статистический анализ и компьютерное программирование / С. С. Галицкая, А. С. Постоялко, Е. С. Смирнова // Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 23-й итог. науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 13–14 нояб. 2014 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; под общей ред. А. Н. Лызикова [и др.]. – Гомель, 2014. – Т. 1. – С. 133–136.

14. Галицкая, С. С. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: лабораторные предикторы развития рецидивирующих коронарных событий / С. С. Галицкая // Проблемы и перспективы развития современной медицины [Электронный ресурс] : сб. науч. ст. VII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 23–24 апр. 2015 г. : в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2015. – Т. 1. – С. 125–127.

15. Галицкая, С. С. Лабораторные и структурно-функциональные особенности у пациентов с острым коронарным синдромом и рецидивирующими коронарными событиями после эффективных интервенционных вмешательств / С. С. Галицкая // Новые исследования молодых ученых 2015 : сб. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Кулаги. – Минск, 2015. – С. 35–39.

16. Галицкая, С. С. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: клинические предикторы неблагоприятных исходов / С. С. Галицкая, Н. П. Митьковская // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина. – Минск, 2015. – Вып. 5. – С. 30–33.

17. Галицкая, С. С. Изучение концентрации Д-димеров и антитромбина III в прогнозировании исходов у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся интервенционным вмешательствам / С. С. Галицкая, Н. П. Митьковская // 10-я школа практического кардиолога : сб. науч. тр. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием и I междунар. Минского медицинского форума, Минск, 5–6 ноября 2015 г. / под общ. ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2015. – С. 43–46.

#### **Материалы съездов, конференций**

18. Галицкая, С.С. Предикторы развития неблагоприятных коронарных событий у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / С. С. Галицкая, Е. С. Смирнова // Научные стремления – 2012 : сб. материалов III Международной молодежной науч.-практ. конф., Минск, 6–9 ноября 2012 г. : в 2 т. / Совет молодых ученых Национальной академии наук Беларуси ; под ред. В. В. Казбанова, С. В. Карпейчик. – Минск, 2012. – Т.2. – С. 256 – 259.

19. Особенности течения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / С. С. Галицкая, А. С. Постоялко, Е. С. Смирнова, Т. В. Статкевич // 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. Сикорского, О. К. Кулаги, А. В. Стахейко, Т. В. Тереховой. – Минск, 2013. – С. 25–31.

20. Оценка вероятности развития рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе чрескожного коронарного вмешательства / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, А. С. Постоялко, С. С. Галицкая, Е. С. Смирнова // Актуальные проблемы профилактики в медицине : материалы 31-й науч.-метод. конф. преподавателей мед.-проф. ф-та БГМУ, Минск, 26 марта 2014 г. / БГМУ ; под ред. А. Р. Аветисова. – Минск, 2014. – С. 73–77.

21. Лабораторные предикторы рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся интервенционным вмешательствам / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, Е. С. Смирнова, С. С. Галицкая, А. С. Постоялко // 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. 64 – 69.

22. Матриксная металлопротеиназа-9 и интерлейкин-6 у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и высоким кардиоваскулярным риском / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, С. С. Галицкая, А. С. Постоялко // Первая конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов и Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «9-я школа практического кардиолога: фокус на коморбидность» с применением телемедицинских технологий : материалы конф., Минск, 23 окт. 2014 / Евразийская Ассоциация Терапевтов, БГМУ ; под ред. Н. П. Митьковской. – Минск, 2014. – С. 230–233.

23. Галицкая, С. С. Влияние уровня матриксной металлопротеиназы-9, sP-селектина и генетических полиморфизмов ABCB1 и CYP2C19 на развитие рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / С. С. Галицкая // Фундаментальная наука в современной медицине [Электронный ресурс] : материалы сателлитной дистанционной науч.-практ. конф. молодых учёных, провед. в рамках науч. сессии БГМУ, Минск, 25 февр. 2015 г. / БГМУ ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Кулаги, Т. В. Тереховой. – Минск, 2015. – С. 24–30.

#### **Тезисы докладов**

24. Галицкая, С. С. Факторы риска ранних неблагоприятных коронарных событий у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / С. С. Галицкая // Актуальные проблемы современной медицины : сб. тез. докл. 66-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / БГМУ ; под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск, 2012. – С. 368–369.

25. Галицкая, С. С. Течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST после выполнения интервенционных вмешательств / С. С. Галицкая, Е. С. Смирнова // Актуальные проблемы современной медицины 2013 : сб. тез. докл. 67-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / БГМУ ; под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск, 2013. – С. 154.

26. Механизмы развития рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / Н. П. Митьковская,

Т. В. Статкевич, А. С. Постоялко, С. С. Галицкая, Е. С. Смирнова // Терапевтический вестник – 2014. – № 2. – С. 62. – [Тез. I Евразийского съезда терапевтов, VI Конгресса кардиологов Республики Казахстан, Алматы, 3–6 июня 2014 г.].

27. Галицкая, С. С. Матриксная металлопротеиназа-9, sP-селектин и интерлейкин-6 у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся интервенционным вмешательствам / С. С. Галицкая // Диагностика и лечение ишемической болезни сердца: от В. И. Колесова до наших дней : сб. тез. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 28–29 июня 2014 г. / под ред. С. Ф. Багненко, А. С. Немкова. – СПб., 2014. – С. 10.

28. Ангиографические характеристики у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся интервенционным вмешательствам / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, С. С. Галицкая, Е. С. Смирнова, А. С. Постоялко // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 6. – С. 135. – [Жизнеспособность миокарда: современные возможности диагностики и лечения : материалы пленума Белорус. науч. о-ва кардиологов, Гомель, 11–12 дек. 2014 г. 2014].

29. Галицкая, С. С. Изучение уровня интерлейкина-6 у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся интервенционным вмешательствам / С. С. Галицкая, Н. П. Митьковская, А. С. Постоялко // Миррахимовские чтения : сб. тез. II Междунар. конф. Евразийской ассоциации терапевтов и науч.-практ. конф., Бишкек, 26–27 марта 2015 г. – Бишкек, 2015. – С. 26–27.

30. Галицкая, С. С. Изучение уровня цитокинов у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся интервенционным вмешательствам / С. С. Галицкая // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015 [Электронный ресурс] : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / БГМУ ; под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск, 2015. – С. 337.

31. Галицкая, С. С. Влияние генетических полиморфизмов ABCB1 и CYP2C19 на исходы у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам / С. С. Галицкая, Н. П. Митьковская // Терапия. – 2015. – № 3. – С. 44–45. – [X Национальный конгресс терапевтов : сб. тез., Москва, 14–16 окт. 2015 г.].

### **Инструкция по применению**

32. Метод оценки вероятности рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе

выполнения чрескожного коронарного вмешательства : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 05.12.2013, № 211-1213 / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, Т. В. Статкевич, А. С. Постоялко, И. В. Патеюк, А. Э. Бейманов, С. С. Галицкая, Е. М. Бальш, Е. С. Смирнова ; УО «Белорус. гос. мед. ун-т», ГУ «Респ. клинич. мед. центр»  
Управления делами Президента Респ. Беларусь. – Минск, 2013. – 9 с.

### **Компьютерная программа**

33. Программа прогнозирования вероятности рецидивирующих коронарных событий у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на этапе выполнения чрескожного коронарного вмешательства / Н. П. Митьковская, Т. В. Статкевич, И. В. Патеюк, Е. А. Григоренко, С. С. Галицкая, Е.С. Смирнова, 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 № 620 ; дата регистрации : 26.12.2013.



**РЭЗІЮМЭ****Галіцкая Святлана Сяргееўна****Востры каранарны сіндром з уздымам сегмента ST: прэдыктары рэцыдывуючых каранарных падзей пасля празскурных каранарных умяшальніцтваў**

**Ключавыя словы:** востры каранарны сіндром (ВКС) з уздымам сегмента ST, празскурныя каранарныя ўмяшальніцтвы (ПКУ), рэцыдывуючыя каранарныя падзеі (РКП).

**Мэта даследавання:** устанавіць прэдыктары і распрацаваць метады прагназавання РКП пасля ПКУ пры ВКС з уздымам сегмента ST на падставе вынікаў клінічных, лабараторных і інструментальных даследаванняў.

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

**Вынікі даследавання і іх навізна.** У пацыентаў з ВКС з уздымам сегмента ST і РКП, якім былі праведзены ПКУ, у параўнанні з паказчыкамі асоб без РКП устаноўлена больш цяжкая клінічная карціна на этапе паступлення ў стацыянар, больш высокія значэнні маркераў запалення (высокаадчувальнага С-рэактыўнага бялку, інтэрлейкіну-6) і эндатэліяльнай дысфункцыі (матрыкснай металапратэіназы-9 і Sp-селектыну), больш выражаныя парушэнні сістэмы гемастазу, большая ўдзельная вага асоб-носьбітаў паліморфных алеляў гена *ABCB1* (генатып *CT* альбо *TT*) і гена *CYP2C19* (\*1/\*2,\*1/\*3,\*1/\*4) з функцыянальным зніжэннем метабалізму клапідагрэлу, што асацыюецца з трамбозам стэнта. Развіццё РКП характарызавалася неспрыяльным прагнозам у раннім і аддаленым перыядзе. Выдзелены прэдыктары РКП у пацыентаў з ВКС з уздымам сегмента ST: лакалізацыя пашкоджання інфаркт-звязанай артэрыі ў першым сегменце пярэдняй міжжалудачкавай галіны левай каранарнай артэрыі, клас вострай сардэчнай недастатковасці Killip, узровень сісталічнага артэрыяльнага ціску, частата сардэчных скарачэнняў пры паступленні, максімальны ўздым сегмента ST на ЭКГ, узровень трапаніну I, сумарная скарачальнасць пашкоджаных сегментаў па даных эхакардыяграфічнага даследавання. Распрацавана камп'ютарная праграма прагназавання верагоднасці РКП пасля выканання ПКУ.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі рэкамендуецца выкарыстоўваць на ўзроўні гарадскіх і абласных бальніц, спецыялізаваных цэнтраў, у якіх выконваюцца ПКУ пацыентам з ВКС з уздымам сегмента ST.

**Галіна прымянення:** кардыялогія.

**РЕЗЮМЕ****Галицкая Светлана Сергеевна****Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: предикторы рецидивирующих коронарных событий после чрескожных коронарных вмешательств**

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), рецидивирующие коронарные события (РКС).

**Цель исследования:** установить предикторы и разработать метод прогнозирования РКС после ЧКВ при ОКС с подъемом сегмента ST на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

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

**Результаты исследования и их новизна.** У пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST и РКС, подвергшихся ЧКВ, в сравнении с показателями лиц без РКС установлена более тяжелая клиническая картина на этапе поступления в стационар, более высокие значения маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6) и эндотелиальной дисфункции (матриксной металлопротеиназы-9 и Sp-селектина), более выраженные нарушения системы гемостаза, больший удельный вес лиц с носительством полиморфных аллелей гена *ABCB1* (генотип *CT* или *TT*) и гена *CYP2C19* (\*1/\*2,\*1/\*3,\*1/\*4) с функциональным снижением метаболизма клопидогрела, ассоциирующимся с тромбозом стента. Развитие РКС характеризовалось неблагоприятным прогнозом в раннем и отдаленном периоде. Выделены предикторы РКС у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST: локализация поражения инфаркт-связанной артерии в первом сегменте передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, класс острой сердечной недостаточности Killip, уровень систолического артериального давления, частота сердечных сокращений при поступлении, максимальный подъем сегмента ST на ЭКГ, уровень тропонина I, суммарная сократимость пораженных сегментов по данным эхокардиографического исследования. Разработана компьютерная программа прогнозирования вероятности РКС после выполнения ЧКВ.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты рекомендуется использовать на уровне городских и областных больниц, специализированных центров, в которых выполняются ЧКВ пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST.

**Область применения:** кардиология.

## SUMMARY

**Galitskaya Svetlana Sergeevna**

### **ST-segment elevation acute coronary syndrome: predictors of recurrent coronary events after percutaneous coronary interventions**

**Key words:** ST-segment elevation acute coronary syndrome (ACS), percutaneous coronary intervention (PCI), recurrent coronary events (RCE).

**Aim of research:** to determine predictors and develop method of prediction of RCE after PCI in patients with ST-segment elevation ACS based on clinical, laboratory and instrumental findings.

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

**Results of research and their novelty.** Patients with ST-segment elevation ACS and RCE after PCI were characterized by more severe clinical state on admission, higher levels of inflammation markers (high-sensitive C-reactive protein, interleukin-6) and endothelium dysfunction markers (matrix metalloproteinase-9 and Sp-selectin), more significant disturbances of hemostasis system, higher proportion of patients carrying polymorphic alleles of *ABCB1* (genotype *CT* or *TT*) and *CYP2C19* (\*1/\*2,\*1/\*3,\*1/\*4) with functional deficit of clopidogrel metabolism, carriage of polymorphic alleles was associated with stent thrombosis. The development of RCE was characterized by unfavourable prognosis in short- and long-time period. Predictors of RCE in patients with ST-segment elevation ACS were determined: site of infarction-related artery damage at the first segment of left anterior descending branch of left coronary artery, Killip class of acute cardiac failure, level of systolic blood pressure, heart rate on admission, maximum elevation of ST-segment on ECG, troponin I level, summarized contractility of diseased segment on echocardiographic research. We have developed a computer program for the prediction of RCE after performing PCI.

**Recommendations for usage:** accomplished results are recommended to be used in city and regional hospitals PCI to patients with ST-segment elevation ACS.

**Area of application:** cardiology.

Подписано в печать 05.05.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,6. Тираж 60 экз. Заказ 264.

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.