

На правах рукописи

Мухина Полина Николаевна

**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В
ФОРМИРОВАНИИ ТРОМБОФИЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ
ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Архангельск - 2013

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии в государственном бюджетном учреждении высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Воробьева Надежда Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Миролюбова Ольга Алексеевна, заведующая кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Северного государственного медицинского университета» МЗ РФ.

доктор медицинских наук, профессор Везикова Наталья Николаевна, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский Государственный Университет

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Южно-уральский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» декабря 2013 года в 13 часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.004.02 при ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» по адресу: 163061, г. Архангельск. Троицкий проспект, 51.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Северного государственного медицинского университета (163061, г. Архангельск. Троицкий проспект, 51)

Автореферат разослан «___»_____ 2013 г.

Ученый секретарь

Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций

доктор медицинских наук, профессор

Титова Лариса Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИТИКА РАБОТЫ

Актуальность В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания представляют большую социально – медицинскую значимую проблему, так как занимают ведущее место в структуре смертности, утраты трудоспособности и инвалидизации трудоспособного населения (Беленкова Ю. Н., 2011; Белякова И. В., 2010). По данным отдельных авторов, несмотря на современные технологии в диагностике и интенсивной терапии, сердечно-сосудистые заболевания как причина смертности в Российской Федерации имеют стабильно высокий удельный вес (52,7–56,0 %) (Оганов Р. Г., 2007). Так, по данным ВНОК от сердечно-сосудистых заболеваний в мире ежегодно умирают до 12 млн. человек, при этом большинство случаев смерти связано с развитием острого инфаркта миокарда, где до половины пациентов с инфарктом миокарда умирает уже на догоспитальном этапе. Немаловажно отметить, что госпитальная смертность достигает 5-15 %, при этом до 10 % пациентов умирают уже в течение первого года после перенесенного инфаркта миокарда (Беленкова Ю. Н., 2011).

В последнее время широко дискутируется вопрос о роли новых возможных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, неоспорима и доказана роль наследственности в возникновении сердечно-сосудистой патологии, где большой интерес представляют комплексные исследования показателей состояния системы гемостаза и в частности – эндотелиальной дисфункции. В этой связи возрос интерес к изучению «новых» факторов риска ишемической болезни сердца (Затейщиков Д. А., 2011; Гайковая Л. Б., 2011; Комаров А. Л., 2011).

Универсальным механизмом, через который реализуется действие всех факторов риска развития ишемической болезни сердца, в настоящее время признана эндотелиальная дисфункция (Петрищев Н. Н., 2007; Арзамасцев Д. Д., 2012). Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной и единственной причиной нарушения кровообращения, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов, что, в частности, наблюдается при некоторых формах ишемической болезни сердца. С другой стороны, нарушения регионального кровообращения, такие как ишемия, венозный застой, могут самостоятельно приводить к дисфункции эндотелия (Костюченко Л. А., 2011; Ankur R., 2012; Цимбалова Т. Е., 2008). В настоящее время хорошо изучено множество различных маркеров эндотелиальной дисфункции, при этом каждый из них в отдельности или в сочетании с другими маркерами может в какой-то мере выступать, как значимый фактор риска ишемической болезни сердца (Затейщиков Д. А., 2011; Кузник Б. И., 2010; Торшин И. Ю., 2008). Исходя из всего перечисленного, поиск новых факторов риска атеротромбоза и ассоциированных с ним тромбофилических состояний, оценка их влияния на тяжесть течения ишемической болезни сердца является актуальной задачей и

на сегодняшний день. Все вышеизложенное определило актуальность проблемы, цель и задачи исследования.

Цель исследования: оценить влияние отдельных маркеров эндотелиальной дисфункции на формирование тромбофилического состояния при остром инфаркте миокарда и их значимость в отдаленном прогнозе течения ишемической болезни сердца.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения, терапии, частоту развития осложнений острого инфаркта миокарда на примере многопрофильного стационара в период с 1999 по 2008 г.г.
2. Оценить влияние аллельного генетического полиморфизма системы гемостаза генов GpIIb PIA1/A2, MTHFR 677 C/T, PAI-1 675 4G/5G, 455 G/A FGB, FV (Leiden) и ген-генных взаимодействий на формирование гемореологической эндотелиальной дисфункции при остром инфаркте миокарда и на отдаленный прогноз ишемической болезни сердца.
3. Оценить роль аллельного полиморфизма в гене MTHFR 677 C/T в формировании состояния гипергомоцистемии как маркера эндотелиальной дисфункции на развитие осложнений и на отдаленный прогноз острого инфаркта миокарда.
4. Определить роль отдельных маркеров эндотелиальной дисфункции и их ассоциативные связи на течение госпитального периода острого инфаркта миокарда и развитие осложнений в течение года.

1. **Положения, выносимые на защиту:** наличие гемореологической дисфункции, сопровождающейся ассоциированными тромбоцитарно-коагуляционными, воспалительными, генетически детерминированными и метаболическими нарушениями, влияет на формирование тромбофилического состояния и характер осложнений в госпитальный и отдаленный периоды острого инфаркта миокарда.

2. Генетически детерминированная гипергомоцистеинемия является значимым маркером эндотелиальной дисфункции, существенно влияющим на течение и отдаленный прогноз острого инфаркта миокарда.

3. В формировании тромбофилического состояния на фоне эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца значимую роль играют межклеточные взаимодействия и сосудистое воспаление, определяющие тяжесть течения заболевания и активность воспалительного процесса.

Научная новизна. Получены новые знания по оценке состояния маркеров эндотелиальной дисфункции, определяющих состояние гематогенной тромбофилии у пациентов с острым инфарктом миокарда в госпитальный период и в течение года наблюдения.

Впервые выявлена взаимосвязь динамики показателей гемостаза с маркерами генетически детерминированной тромбофилии, гипергомоцистеинемии, межклеточными взаимодействиями, воспалительным ответом в зависимости от течения острого инфаркта

миокарда и его осложнений. Доказана связь между показателями сосудисто-тромбоцитарного, плазменного звеньев гемостаза, маркерами тромбоинемии, воспаления, аллельными полиморфизмами генов, кодирующих эндотелиальную дисфункцию при остром инфаркте миокарда.

Выявлены молекулярно-генетические ген-генные взаимодействия в системе гемостаза у пациентов с острым инфарктом миокарда, детерминирующие состояние гематогенной тромбофилии и их влияние на тяжесть, ранние и отдаленные осложнения ишемической болезни сердца.

Доказана неизвестная ранее зависимость сосудистых осложнений в ранний и отдаленный период острого инфаркта миокарда от уровня гомоцистеина, аллельного полиморфизма генов и ген-генных и межклеточных взаимодействий, детерминирующих дисфункцию эндотелия.

Впервые установлены факторы риска развития аритмий на госпитальном и амбулаторном этапе лечения острого инфаркта миокарда в виде повышения интенсивности воспалительного ответа, генетических детерминант и межклеточных взаимодействий в ответ на острое повреждение миокарда.

Практическая значимость работы. Результаты исследования явились основой для формирования рекомендаций по тактике ведения пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне гипергомоцистеинемии терапевтами, врачами общей практики, кардиологами в поликлинике с учетом региональных особенностей г. Архангельска и Архангельской области. Обоснована необходимость комплексного клиничко-лабораторного обследования пациентов с острым инфарктом миокарда, включающего мониторинг лабораторных маркеров тромбоинемии, межклеточных взаимодействий и эндотелиальной дисфункции, молекулярно-генетического обследования на предмет гематогенных тромбофилических состояний и состояния гипергомоцистеинемии.

Внедрения. Результаты диссертационной работы внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ АО «Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска. У пациентов с ишемической болезнью сердца в лечебно-диагностический процесс внедрен молекулярно-генетический метод исследования на маркеры тромбофилического состояния и гипергомоцистеинемии, определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови и активности лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии на базе ЦНИЛ СГМУ (акт внедрения от 5.09.2013 г.).

Материалы научно-исследовательской работы внедрены в учебно-педагогический процесс на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии и ФУВ СГМУ (акт внедрения от 3.09.2013 г.). Разработаны 2 методические рекомендации - «Роль гомоцистеина в патогенезе атеротромботических событий» для студентов лечебного, педиатрического, медико-биологического и фармацевтического факультетов, «Эндотелиальная дисфункция при сердечно-сосудистых заболеваниях» для врачей, клинических интернов, ординаторов.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на IV и V Беломорском симпозиуме (Архангельск, 2011 г., 2013 г.), на I и II Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Санкт-Петербург, НИИ им. Алмазова, 2011 г., 2012 г.), на конференциях молодых ученых СГМУ (Архангельск, 2010 - 2013 г.г.), на Ломоносовских чтениях СГМУ (Архангельск, 2009 - 2013 г.г.), на конференции «Молодежь – в науку» в рамках ежегодной конференции «Ломоносова достойные потомки», СГМУ (Архангельск, 2009 г., 2011 г.), на V межрегиональной научно-практической конференции «Тольяттинская осень 2012», Тольятти, 4-5.10.2012, на VII Всероссийском научно-методическом семинаре «Клиническая трансфузиология и гемостазиология с позиций доказательной медицины» Краснодар, 8-10 ноября 2012, The 5th International Symposium on Womens Health Issues in Thrombosis and Haemostasis Vienna, Austria, 01-03.02.2013, на XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Netherlands, Amsterdam June 29-July 4 2013.

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 3 в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК для диссертационных исследований. Результаты научно-исследовательской работы внедрены в лечебно-диагностический процесс ГБУЗ АО «Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска и в педагогический процесс на лечебном факультете, факультете фармации и медицинской биологии СГМУ. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской программы СГМУ "Здоровье населения Европейского Севера России" (номер гос. регистрации 01201171928).

Личный вклад автора: разработка дизайна исследования, проработка литературного материала по теме исследования, работа с медицинской документацией, сбор анамнеза, клинический осмотр, антропометрические методы обследования пациентов. Контроль своевременного взятия крови пациентов на общеклинические, биохимические, генетические анализы, расшифровка электрокардиограмм, динамическое наблюдение пациентов в течение года после перенесенного инфаркта миокарда с контролем общего состояния пациента, терапии, наличия осложнений, лекарственной терапии, формирование регистра обследуемых пациентов, статистическая обработка материалов исследования, написание глав исследования.

Структура и объем работы. Работа выполнена на 151 странице. Диссертация состоит из 5 глав: обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов особенностей клинического течения острого инфаркта миокарда, собственных исследований, обсуждения результатов исследования, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 133 источника отечественных авторов и 51 источника зарубежных авторов. Работа содержит 24 таблицы и иллюстрирована 17 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на ретроспективном, проспективном клинико-лабораторном, молекулярно-генетическом методах исследования, выполнена на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии ГБОУ ВПО «Северного государственного медицинского университета», на базе отделений кардиореанимации и 5 терапевтического отделения ГБУЗ АО «Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска, Северного филиала ГНЦ МЗ РФ, лаборатории гемостаза и атеротромбоза ЦНИЛ СГМУ. Дизайн исследования одобрен этическим комитетом СГМУ, протокол № 04/06 от 31.03.2006 г.

Объект исследования. Исследование включало 2 группы – ретроспективную с целью изучения особенностей клинического течения, терапии и осложнений острого инфаркта миокарда (ОИМ) у молодых пациентов и проспективную с целью изучения влияния маркеров эндотелиальной дисфункции на риск развития ОИМ и формирование его осложнений.

Ретроспективная часть исследования выполнена по анализу историй болезни пациентов, госпитализированных в отделение кардиореанимации ГБУЗ АО «Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска в период с 1999 по 2008 год. Для отбора пациентов была проведена сплошная выборка историй болезни за данный период времени ($n=2578$), сформирована группа наблюдения для оценки госпитального периода ОИМ ($n=289$). С целью мониторинга отдаленных результатов течения ОИМ из исследуемой 1-й группы ($n=289$) методом случайного компьютерного отбора был отобран каждый 5-й пациент, при этом исключены пациенты, которым не проводилась коронароангиография (КАГ) ($n=5$). Таким образом, была получена группа пациентов в количестве 59 человек, в которой был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт в течение годичного периода наблюдения после перенесенного ОИМ по следующим конечным точкам: развитие рецидива стенокардии, повторного ОИМ, ишемического инсульта, проведение экстренных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ)/аортокоронарного шунтирования (АКШ), смерть от ишемической болезни сердца (ИБС), нарушение сердечного ритма (НСР) и проводимости сердца. Критерии включения пациентов в 1-ю (ретроспективную) группу: подтвержденный диагноз ОИМ, мужской пол, возраст до 50 лет включительно, прохождение госпитального периода лечения ОИМ на базе ГБУЗ АО «Первой городской клинической больницы им. Е.Е. Волосевич» г. Архангельска. Критерии исключения пациентов из 1-й (ретроспективной) группы: женский пол, наличие сахарного диабета (СД), наличие клапанной патологии ревматического генеза, наличие аутоиммунных заболеваний, наличие онкопатологии, заболевания крови (анемии, гемобластозы в анамнезе), наличие хронического гепатита.

Методом проспективного набора сформирована 2-я группа пациентов. В данное исследование были включены пациенты, госпитализированные в

отделение кардиореанимации ГБУЗ АО «Первой городской клинической больницы им. Е.Е. Волосевич» с диагнозом ОИМ в период с 1.09.2010 по 31.12.2011 (n=49). Критерии включения пациентов во 2-ю (проспективную) группу: подтвержденный диагноз ОИМ, мужской пол, возраст до 70 лет включительно, добровольное информированное согласие на участие в исследовании, прохождение госпитального периода лечения острого инфаркта миокарда на базе ГБУЗ «Первой городской клинической больницы им. Е.Е. Волосевич», проведенная КАГ на 1 – 2 сутки ОИМ. Критерии исключения пациентов из 2-й (проспективной) группы: женский пол, наличие СД, наличие клапанной патологии ревматического генеза, наличие аутоиммунных заболеваний, наличие онкопатологии, заболевания крови (анемии, гемобластозы в анамнезе), наличие хронического гепатита. Во 2-й группе пациентов было проведено клинико-лабораторное наблюдение в госпитальный и амбулаторный периоды ОИМ с целью оценки тяжести течения ИБС по конечным точкам - развитие рецидива стенокардии, повторного ОИМ, ишемического инсульта, проведение экстренных ЧКВ/АКШ, смерть от ИБС, НСР и проводимости сердца. Динамическое наблюдение пациентов 2-й группы осуществлялось в 1-й, 3-й, 6-й, 9-й, 12-й месяцы после перенесенного ОИМ.

Методы исследования

При проведении исследования использованы следующие методы - анализ историй болезни, сбор анамнеза, клинический осмотр для пациентов проспективной группы исследования. Лабораторное обследование пациентов включало в себя следующие методы.

- Биохимические исследования - концентрации глюкозы в плазме венозной крови, АЛТ, АСТ, липидного спектра крови уровня кардиоспецифических ферментов (тропонина-I, креатинфосфокиназы, МВ-фракции креатинфосфокиназы), уровня С-реактивного белка (СРБ).
- Определение количества тромбоцитов на анализаторе Fiehor-E (Япония), референсные значения 150 – 400*10⁹/л.
- Определение агрегации тромбоцитов на агрегометре «Chrono-Log» (США) с индукторами агрегации аденозиндифосфатом (АДФ), адреналином (АД), референсные показатели с индуктором АДФ - 71 – 88%, с АД - 78 – 88 %.
- Исследование параметров плазменного звена гемостаза выполнено на анализаторе «StaCompact», Stago-Diagnostic, Швейцария. Референсные значения АЧТВ - 25-35 с., фибриногена – 2-4 г/л, Д-димера - менее 0,25 мкг/мл, активности плазминогена 80 – 120%, активности vWF - 50-160%, активности АТ III – 80 – 120%.
- Определение уровня бета-тромбоглобулина, гомоцистеина (ГЦ) плазмы проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Rider «Anthos». Референсные значения бета-тромбоглобулина - 12–80 мкг/л, ГЦ плазмы менее 15 мкмоль/л.
- Определение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) (Ю.А.Витковский и соавт., 1999). После выделения общего пула лейкоцитов

на среде урографин-фикол, подсчитывали количество число лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов на 100 клеток (показатель ЛТА). За агрегат принимали лимфоцит, присоединивший хотя бы одну кровяную пластинку, подсчитывали среднее число кровяных пластинок, адгезированных на поверхности одного лимфоцита (степень адгезии). Референсные значения ЛТА – менее 14 %

- Определение показателей, характеризующих фагоцитоз - подсчет фагоцитарного показателя - относительного количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе. Референсные значения фагоцитарного показателя - 65 – 95 %, фагоцитарного числа – 5-10 микробных частиц.

Молекулярно-генетическое исследование проведено на предмет выявления генетических полиморфизмов, кодирующих гены MTHFR 677 C/T, - 455 G/A FGB, PAI-1 - 675 4G/5G, GrIIa 1565 T>C, FII 20210 G/A, FV1691 G/A в лаборатории ДНК диагностики ЦНИЛ СГМУ (м.н.с. П.А. Лавринов, Н.И. Белова).

Инструментальные методы обследования включали: ЭКГ, ЭХО-КГ, проведение коронароангиографии.

Методы математической обработки результатов исследования. Для математической обработки результатов исследования использовался пакет компьютерной программы SPSS for Windows (версия 20). Для проверки вариационных рядов на нормальность распределения использованы критерии Шапиро Уилка, Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены как среднее арифметическое значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) в случае нормального распределения и как медиана (Me) и квартили (Q) при распределении, отличающемся от нормального. Высчитывался 95% доверительный интервал для средней арифметической и для долей. Достоверность различий количественных данных определяли по критерию Манна-Уитни в случае распределения, отличающегося от нормального. Достоверность различий для зависимых переменных определяли с использованием одновыборочного критерия Уилкоксона, при распределении данных, отличающемся от нормального. Статистическая значимость присваивалась при значении $p < 0,05$. Корреляционные связи между исследуемыми признаками оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. В ряде случаев проводился однофакторный дисперсионный анализ выборок методом парных сравнений с апостерным критерием Бонферрони. Для описания связи категориальных переменных использовался критерий независимости хи-квадрат, точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика групп исследования. Возраст исследуемых пациентов ретроспективной группы составил Me 40,0 (44,0; 47,0). По распространенности преобладал Q-ИМ (69,2 % случаев), по локализации - передний и переднебоковой инфаркт миокарда (ИМ) (52,6 % случаев). Средний возраст исследуемых проспективной группы составил $M=53,4$ (SD

10, 56) (95% ДИ:50,4-56,5). По распространенности поражения также преобладал Q-ИМ (75,5% случаев), по локализации - передний и переднебоковой ИМ (59,2% случаев).

Ретроспективная часть исследования. Нами была прослежена динамика случаев возникновения ОИМ в период с 1999 по 2008 г. в ретроспективной группе наблюдения. В ходе исследования был выявлен рост случаев ОИМ в период с 1999 по 2008 г. связанный с тем, что все пациенты г. Архангельска в данный период стали поступать в указанное лечебное учреждение. Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе лиц в возрасте до 45 лет (рис. 1).

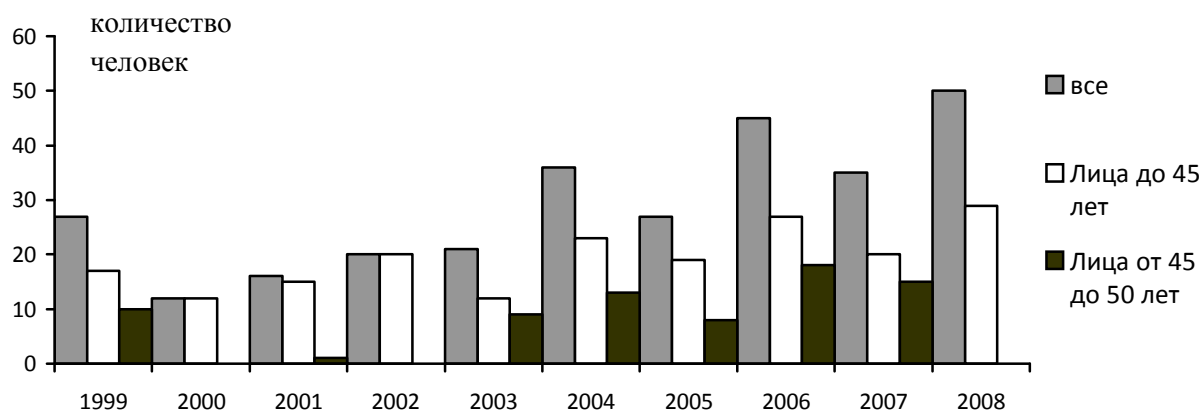


Рис. 1. Динамика случаев ОИМ в ретроспективной группе наблюдения (n=289)

Развитие осложнений в 1-й группе наблюдения на госпитальном этапе ОИМ было отмечено в 76,1% случаев (95% ДИ:71,0-80,7), (n=220). Наиболее частыми осложнениями явились впервые возникшие аритмии, которые были отмечены в 75% случаев (95% ДИ:68,9-80,3), (n=165). При сравнении тяжести течения атеросклеротического процесса у пациентов в возрасте до 45 лет и от 46 до 50 лет на госпитальном этапе выявлено, что многососудистое поражение коронарного русла встречалось статистически значимо чаще в группе лиц старше 45 лет ($\chi^2=6,720$, $p=0,001$, точный критерий Фишера $p=0,014$). По результатам наблюдения отдаленного прогноза ОИМ в ретроспективной группе по конечным точкам среди лиц наиболее молодого возраста (до 45 лет) статистически чаще встречались случаи рецидива стенокардии в течение годовичного периода наблюдения ($\chi^2=4,944$ $p=0,026$).

Исходя из основной цели исследования, 75 пациентам ретроспективной группы был выполнен молекулярно-генетический анализ. В 67 % случаев были выявлены различные протромботические сочетания. Согласно представленным результатам, в обследованной группе пациентов не было выявлено случаев известных доказанных протромботических гомозиготных мутаций в генах FV 1691 G/A и FII 20210 G/A и гомозиготных полиморфизмов в гене GrIIIa PI A1/A2. И, напротив, отмечена значительная частота присутствия полиморфизмов в генах MTHFR 677 C/T, GrIIIa

PIA1/A2, FI - 455 G/A, PAI-1 - 675 4G/5G, являющихся детерминантами эндотелиальной дисфункции. Расчет частоты сочетаний полиморфизмов у одного пациента показал, что в 32 % случаев отмечалась комбинация двух полиморфизмов. Комбинация трех полиморфизмов была выявлена в 28 % случаев, при этом у 13 пациентов это была комбинация MTHFR 677C/T, PAI-1 - 675 4G/5G и FI - 455 G/A, у 5 – комбинация генов GrIIIa PIA1/A2, FI - 455 G/A и PAI-1 - 675 4G/5G. У двух пациентов гетерозиготное носительство Лейденовской мутации сочеталось с гетерозиготным полиморфизмом в гене GrIIIa PIA1/A2. Еще у двух пациентов была выявлена комбинация 4-х полиморфизмов в генах MTHFR 677 C/T, PAI-1 - 675 4G/5G, FI - 455 G/A и GrIIIa PIA1/A2, что указывает на мультифакторность генетических полиморфизмов, обуславливающих гематогенную тромбофилию и эндотелиальную дисфункцию.

Перспективная часть исследования. Данные ретроспективной части исследования побудили нас к дальнейшему изучению проблемы генетической предрасположенности к формированию гематогенной тромбофилии на фоне эндотелиальной дисфункции при ОИМ. При проведении молекулярно-генетического исследования в проспективной группе наиболее часто встречались полиморфизмы генов, оказывающих влияние на развитие эндотелиальной дисфункции, а именно - MTHFR 677 C/T (27,5% - гетерозиготное, 12,5% - гомозиготное носительство), PAI-1 - 675 4G/5G (40,8% - гетерозиготное, 20,4% - гомозиготное носительство), - 455 G/A FGB (22,5% - гетерозиготное, 6,1% - гомозиготное носительство), GrIIIa PIA1/A2 (16,3% - гетерозиготное, 4,1% - гомозиготное носительство).

Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между присутствием полиморфизма в гене GrIIIa PIA1/A2 и частотой осложнений госпитального периода ИМ ($\chi^2=4,302$ $p=0,04$), между присутствием полиморфизма в гене PAI-1 – 675 и частотой развития рецидива стенокардии во 2-м полугодии наблюдения пациентов с перенесенным ИМ ($\chi^2=7,771$ $p=0,021$), а также частотой экстренных ЧКВ во 2-м полугодии наблюдения ($\chi^2=3,539$ $p=0,047$), между присутствием гомозиготного полиморфизма в гене PAI-1 – 675 и частотой развития рецидива стенокардии во 2-м полугодии наблюдения ($\chi^2=7,71$ $p=0,005$).

Была отмечена статистически значимая взаимосвязь между частотой проведения экстренных ЧКВ и наличием полиморфизма в гене - 455 G/A FGB ($\chi^2=3,663$ $p=0,049$), между частотой смерти от ИБС и наличием гомозиготного полиморфизма в гене - 455 G/A FGB ($\chi^2=12,65$ $p=0,019$). В ходе исследования было обнаружено, что у пациентов, имеющих полиморфизм в гене - 455G/A FGB, уровень фибриногена как на 1-е ($p=0,0001$), так и на 14-е ($p=0,0001$) сутки ИМ был статистически значимо выше по сравнению с носительством аллеля A/A .

В качестве одного из маркеров тромбоцитарной агрессии в нашем исследовании был выбран показатель уровня β -тромбоглобулина крови,

средний уровень β -тромбоглобулина при поступлении в стационар составил $M=201,22$ (SD 7,38) (95% ДИ:198,86-203,58) мкг/л, при выписке на 10-14-е сутки - $M=196,23$ (SD 8,15) (95% ДИ:193,62-198,84) мкг/л (рис. 2).

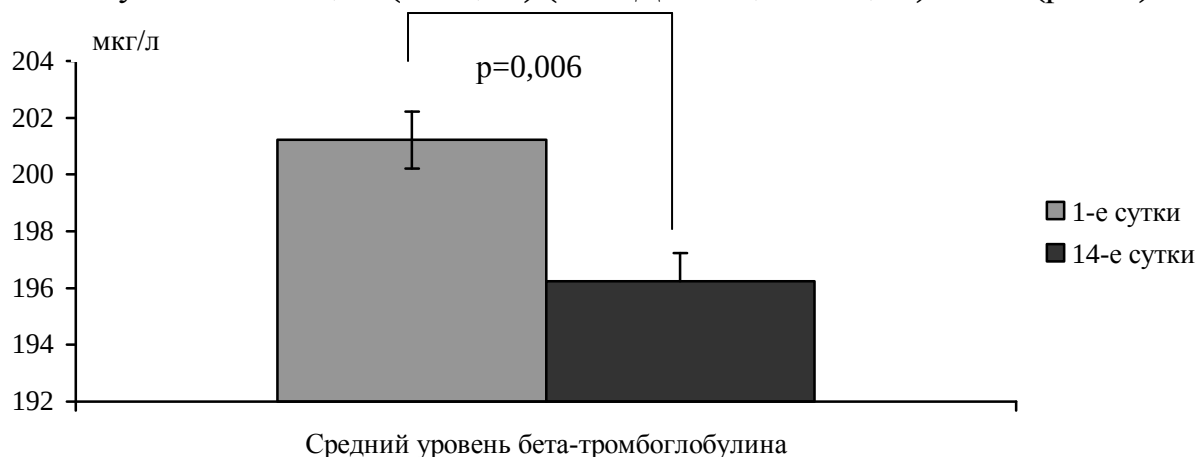


Рис. 2. Динамика уровня β -тромбоглобулина на 1-е и на 14-е сутки ОИМ

Следует отметить, что и на 1-е ($p=0,0001$), и на 14-е ($p=0,0001$) сутки ОИМ средний уровень β -тромбоглобулина значительно превышал верхнюю границу референсных значений (80 мкг/л), где повышение уровня β -тромбоглобулина наблюдалось в 100% случаев. Отмечено статистически значимое снижение среднего уровня β -тромбоглобулина в динамике терапии ОИМ на 14-е сутки ($t=2,930$, $p=0,006$). Повышение уровня β -тромбоглобулина как на 1-е сутки ИМ, так и на 14-е сутки свидетельствует об увеличении функциональной активности тромбоцитов при ОИМ.

Активность одного из основных факторов фибринолиза – плазминогена в плазме на 1-е сутки ОИМ составила в среднем $M=73,4\%$ (SD 23,23) (95% ДИ: 63,1-83,7), что было ниже референсных значений (80 – 120%). На 14-е сутки ОИМ активность плазминогена составила $M=99,5\%$ (SD 21,9) (95% ДИ: 88,8-109,2) (рис. 3), и была выше, чем на 1-е сутки ОИМ ($p=0,0001$). Анализ взаимосвязи уровня активности фибринолиза с генетической детерминантой показал следующее. Активность плазминогена у пациентов с наличием генетического полиморфизма в гене PAI-1 – 675 была статистически значимо ниже, чем у пациентов с аллелем 5G/5G на 14-е сутки ОИМ ($p=0,008$).

В нашем исследовании показатель активности vWF мониторировался на 1-е и на 14-е сутки ОИМ. При поступлении показатель активности vWF составил $Me\ 98\%$ (52,5; 151,0), на 14-е сутки – $Me\ 91\%$ (53,5; 116,0), что соответствовало референсным значениям (рис. 4А). На 14-е сутки показатель активности vWF был статистически значимо ниже ($p=0,004$), чем на 1-е сутки ОИМ (рис. 4А). Повышение активности vWF при поступлении отмечено в 22,5% (95% ДИ: 13,0-35,9) ($n=11$) случаев, при выписке в 2% (95% ДИ: 0,04-

10,7) (n=1) случаев. Наибольший процент встречаемости пациентов с повышенным показателем активности vWF в плазме на 1-е сутки ОИМ, по сравнению с частотой пациентов, имеющих повышение активности vWF на 14-е сутки, свидетельствует о проявлениях дисфункции эндотелия и активном взаимодействии тромбоцитов с эндотелиальной выстилкой в острейший период ИМ у данных пациентов.

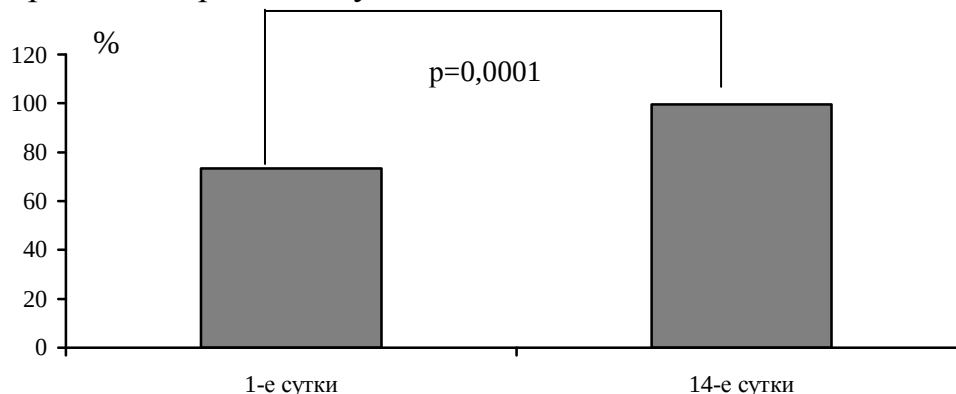


Рис. 3. Динамика активности плазминогена на 1-е и на 14-е сутки ОИМ

В проспективной группе пациентов была исследована динамика уровня Д-димера как маркера тромбинемии и активности фибринолиза в динамике ОИМ. При поступлении уровень Д-димера составил Ме 0,53 (0,13; 2,43) мкг/мл, что в 2 раза превышало референсные значения, на 14-е сутки уровень Д-димера в крови снизился до Ме 0,32 (0,11; 0,56) мкг/мл, но также не достигал референсных значений (рис. 4В). В динамике терапии наблюдалось достоверное снижение уровня Д-димера в крови на 14-е сутки ОИМ ($p=0,035$). Повышенный уровень Д-димера на 1-е сутки ОИМ был отмечен в 51,0% (95% ДИ:37,5-64,4) случаев, на 14-е сутки ОИМ - в 32,7% (95% ДИ:21,2-46,6) случаев. Полученные данные могут свидетельствовать об активности тромбинемии при ОИМ.

А

В

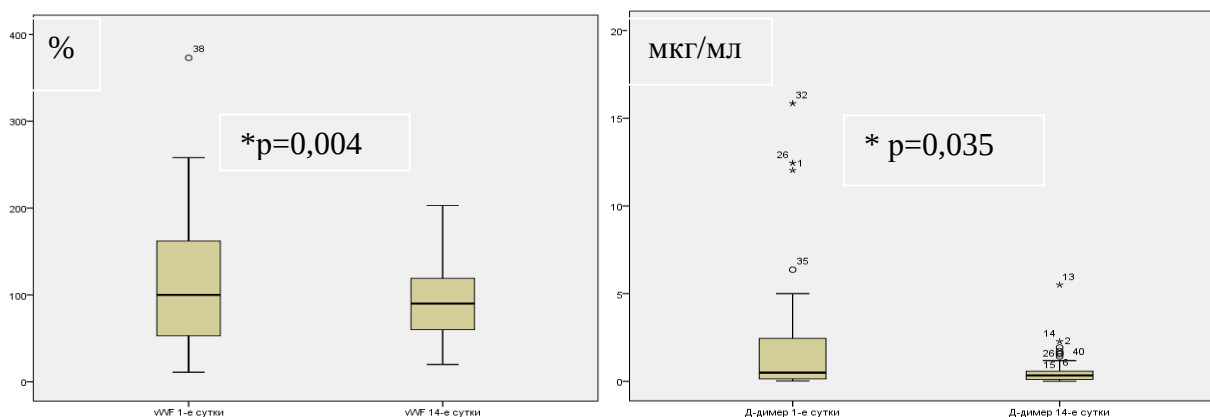


Рис. 4. Динамика показателя активности vWF (А) и Д-димера (В) на 1-е и на 14-е сутки ОИМ, Ме

Известно, что к дисфункции эндотелия могут приводить различные факторы, в том числе и повышение уровня ГЦ в крови (Васина Л. В., 2007).

Исходя из этого, нами было проведено исследование уровня ГЦ в сыворотке крови у пациентов проспективной группы. Состояние гипергомоцистеинемии (ГГЦ) на момент поступления было отмечено в 75% (95% ДИ:60-86) случаев, на момент выписки - в 73% (95% ДИ:57-84). В исследуемой выборке пациентов уровень ГЦ в плазме в 1-е сутки ОИМ составил Ме 20,9 мкмоль/л (15,3; 28,7), на 14-е сутки - Ме 19,1 мкмоль/л (14,9; 26,9) что превышало референсные значения (15 мкмоль/л) (рис. 5).

В динамике на 14-е сутки ОИМ у 37,5% (95% ДИ:24,2-53) пациентов было отмечено повышение уровня ГЦ плазмы. Наблюдалась статистически значимая зависимость наличия отрицательной динамики (повышения) уровня ГЦ плазмы и присутствия гомозиготного полиморфизма в гене МТГФР ($\chi^2=4,404$, $p=0,036$, точный критерий Фишера $p=0,05$). Также в группе пациентов, у которых было отмечено повышение уровня ГЦ плазмы на 14-е сутки ОИМ, были выявлены более высокие показатели активности ЛТА на 1-е ($p=0,034$) и на 14-е ($p=0,002$) сутки, а также более высокие показатели уровня СРБ на 1-е сутки ОИМ ($p=0,05$), что, возможно, указывает на взаимосвязь между ростом ГГЦ в динамике и активностью воспалительного ответа при ОИМ.

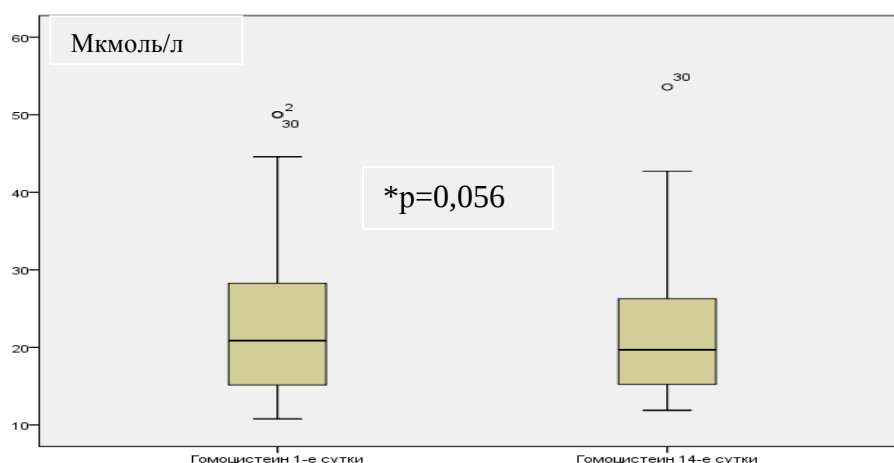


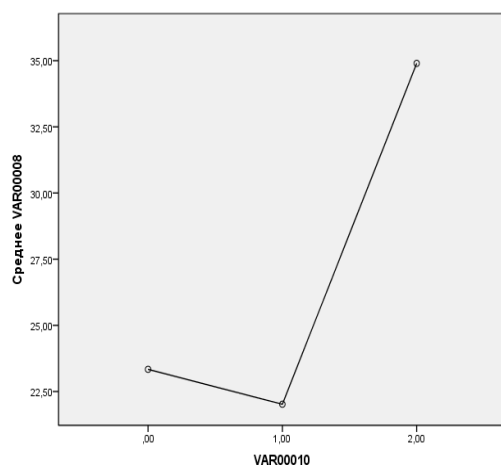
Рис. 5. Динамика уровня гомоцистеина на 1-е и на 14-е сутки ОИМ, мкмоль/л, Ме

Однофакторный дисперсионный анализ выборок (ANOVA) позволил выявить статистически значимые различия уровня ГЦ в группе пациентов, гомозиготных по полиморфизму гена МТГФР. У данных пациентов уровень ГЦ в плазме крови был значительно выше, чем у пациентов, гетерозиготных по полиморфизму гена МТГФР либо без полиморфизма в данном гене, как в первые сутки течения ОИМ ($p=0,028$), так и на 14-е сутки ($p=0,001$) (рис. 6).

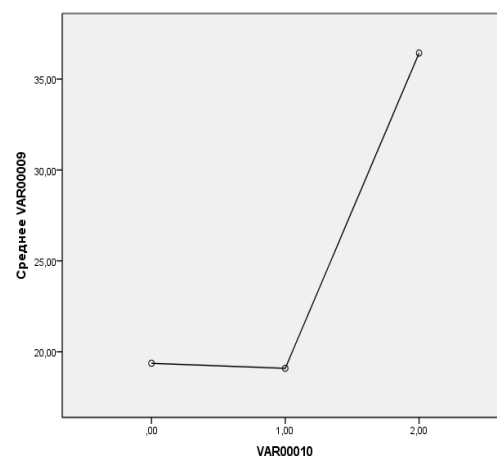
Была определена взаимосвязь между наличием полиморфизма в гене МТГФР и развитием рецидива стенокардии ($\chi^2=19,461$, $p=0,001$), развитием повторных ОИМ ($\chi^2=3,81$, $p=0,04$), проведением экстренных ЧКВ ($\chi^2=8,889$, $p=0,003$). Очевидно, что в группе пациентов, имеющих полиморфизм СТ и ТТ в гене МТГФР, наблюдалось наиболее тяжелое течение постинфарктного периода. Результаты нашего исследования показали статистически более

значимо частое развитие повторных ОИМ у пациентов с гомозиготным генетическим полиморфизмом в гене МТГФР ($p=0,029$).

А



В



Примечание: 0 – нет полиморфизма в гене МТГФР; 1 – гетерозиготный полиморфизм в гене МТГФР; 2 – гомозиготный полиморфизм в гене МТГФР

Рис. 6. Уровень гомоцистеина в зависимости от полиморфизма в гене МТГФР в 1-е (А) и на 14-е (В) сутки ОИМ

В проведенном нами исследовании в качестве маркеров воспаления использовались показатели активности ЛТА и уровня СРБ крови. Анализ результатов исследования показал, что при поступлении показатель активности ЛТА составил Ме 15% (7,5; 22,5), что превышало референсные значения. При выписке пациента из стационара показатель активности ЛТА составил Ме 13,5% (6,5; 22) (рис. 8). Показатель активности ЛТА в 1-е сутки ОИМ был статистически значимо выше, чем на 14-е сутки ($p=0,004$). Уровень СРБ на 1-е сутки после ОИМ составил Ме=11,3 (3,0; 20,3) мг/л. При исследовании корреляционных связей по Спирмену наблюдалась сильная статистически значимая корреляция между показателями активности ЛТА и уровня СРБ ($r=0,684$, $p=0,0001$) на 1-е сутки ОИМ, что может свидетельствовать о тесной взаимосвязи данных показателей при определении интенсивности воспалительного ответа.

В ходе нашего исследования было отмечено, что у пациентов, имеющих осложнения в госпитальный период ОИМ уровень СРБ был статистически значимо выше ($p=0,011$), чем у пациентов без осложнений. Показатель активности ЛТА был статистически значимо выше на 1-е ($p=0,016$) и на 14-е ($p=0,01$) сутки у пациентов с осложненным течением ОИМ.

Важную роль в иммунном ответе на острое повреждение эндотелия при ИМ играют неспецифические факторы, прежде всего фагоцитоз и система комплемента. В нашем исследовании на 1-е сутки ОИМ процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, был ниже референсных значений

(65-95%). Наблюдалось статистически значимое повышение показателя фагоцитоза на 14-е сутки ОИМ, по сравнению с данным показателем на 1-е сутки, но при этом он также был ниже референсных значений.

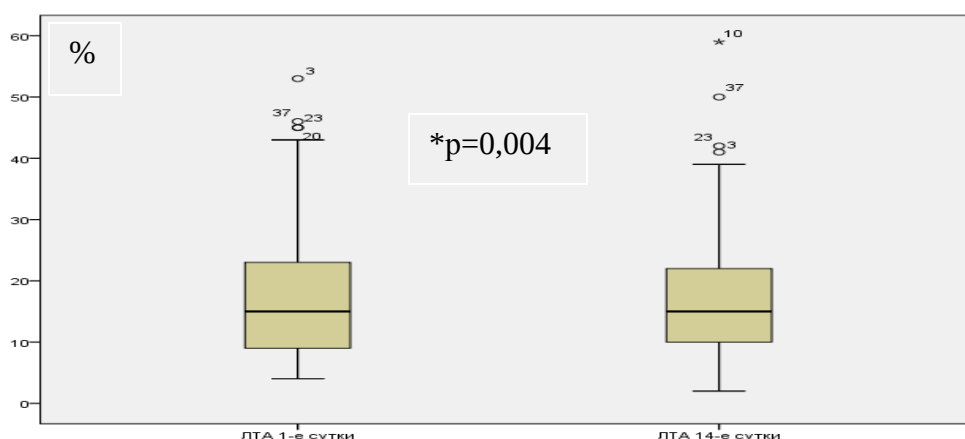


Рис. 8. Динамика показателя активности ЛТА на 1-е и на 14-е сутки ОИМ

В проспективной группе наиболее частыми осложнениями ОИМ явились различные формы нарушения ритма и проводимости сердца, которые были зарегистрированы в 55,1% случаев (95% ДИ:41,3-68,2%). Данные ретроспективной и проспективной части исследования побудили к изучению этиологических факторов развития аритмий в постинфарктном периоде. Пациенты проспективной группы исследования были ранжированы на две группы по критерию разделения – 1А-я – отсутствие и 2А-я - наличие нарушений ритма и проводимости сердца в госпитальный период ОИМ. Одной из ятрогенных причин развития аритмий в первые часы после перенесенного ИМ, является медикаментозная реперфузионная терапия. По данному показателю группы статистически значимо не различались ($\chi^2=0,42$ $p=0,573$).

В качестве одного из факторов риска развития аритмий в постинфарктный период нами рассматривалась интенсивность воспалительного ответа на повреждение миокарда при ОИМ. При сравнении 1А и 2А групп исследования (с отсутствием или наличием аритмий на фоне ОИМ) по активности ЛТА на 1-е сутки ОИМ, было выявлено, что во 2А-й группе (пациенты с ОИМ, осложненным аритмиями) показатели активности ЛТА на 1-е сутки после перенесенного ОИМ статистически значимо превышали данный показатель в 1А-й группе исследования ($p=0,043$). Аналогичная ситуация наблюдалась при сравнении групп по показателям активности ЛТА на 14-е сутки. В группе с аритмиями показатель активности ЛТА был статистически значимо выше ($p=0,032$), чем у пациентов без аритмий. При сравнении групп по показателям СРБ, во 2А-й группе данный показатель был статистически значимо выше ($p=0,014$).

Далее была проведена оценка нарушений ритма и проводимости на амбулаторном этапе лечения ИМ. В течение годовичного периода после перенесенного ОИМ случаи впервые возникших аритмий регистрировались в 37,5% случаев (n=15). Проводился поиск факторов риска, определяющих неблагоприятный прогноз по развитию данного вида осложнений. Одним из таких факторов рассматривались наследственные нарушения обмена ГЦ крови, а именно, наличие генетических полиморфизмов в гене МТГФР. При исследовании выявлена статистически значимая взаимосвязь между наличием полиморфизма в гене МТГФР и частотой развития аритмий в постинфарктный период на амбулаторном этапе наблюдения ($\chi^2=16,0$, $p=0,001$, точный критерий Фишера, $p=0,001$), между наличием гомозиготного полиморфизма в гене МТГФР и частотой развитием аритмий на амбулаторном этапе лечения ИМ ($\chi^2=9,524$, $p=0,002$, точный критерий Фишера, $p=0,005$), между наличием гетерозиготного полиморфизма в гене МТГФР и частотой развития аритмий ($\chi^2=4,422$, $p=0,035$, точный критерий Фишера, $p=0,042$). Выявлено, что у тех пациентов проспективной группы, у которых наблюдалось нарастание уровня ГЦ плазмы в динамике на 14-е сутки ОИМ, в течение года впервые возникшие аритмии встречались статистически значимо чаще ($\chi^2=6,593$, $p=0,01$).

ВЫВОДЫ

1. Присутствует тенденция прогрессивного прироста случаев ОИМ за счет молодых пациентов в период с 1999 по 2008 г., наиболее агрессивное течение ишемической болезни сердца, ассоциированное с возрастом до 45 лет, высокая частота осложнений ОИМ, в особенности, впервые возникших аритмий на госпитальном этапе
2. У пациентов с ОИМ существует взаимосвязь между наличием полиморфизмов, детерминирующих дисфункцию эндотелия, а именно - между присутствием полиморфизма в гене GrIIIa 1565 и частотой осложнений госпитального периода ИМ ($\chi^2=4,302$, $p=0,04$), в гене PAI-1-675 и частотой развития рецидива стенокардии во 2-м полугодии перенесенного ИМ ($\chi^2=7,771$, $p=0,021$), частотой экстренных ЧКВ ($\chi^2=3,539$, $p=0,047$). У пациентов, имеющих гетеро- и гомозиготный полиморфизм в гене - 455 G/A FGB, уровень фибриногена как на 1-е ($p=0,0001$), так и на 14-е ($p=0,0001$) сутки ИМ статистически значимо выше по сравнению с носительством аллеля A/A. Существует взаимосвязь между частотой проведения экстренных ЧКВ и наличием полиморфизма в гене - 455 G/A FGB ($\chi^2=3,663$, $p=0,049$), между частотой смерти от ИБС и наличием гомозиготного полиморфизма в гене - 455 G/A FGB ($\chi^2=12,65$; $p=0,019$).
3. Имеет место неблагоприятное тромбофилическое влияние генетически детерминированной гипергомоцистеинемии как маркера эндотелиальной дисфункции на отдаленный прогноз ОИМ в виде взаимосвязи между наличием полиморфизма в гене МТГФР и развитием рецидива стенокардии ($\chi^2=19,461$, $p=0,001$), развитием повторного ОИМ ($\chi^2=3,81$, $p=0,04$),

проведением экстренных ЧКВ ($\chi^2=8,889$, $p=0,003$), зависимость наличия отрицательной динамики (повышения) уровня гомоцистеина плазмы и присутствием гомозиготного полиморфизма в гене МТГФР ($\chi^2=4,404$, $p=0,036$, точный критерий Фишера $p=0,05$).

4. При наличии осложнений в госпитальный период ОИМ присутствуют статистические более высокие уровни СРБ в 1-е сутки ($p=0,011$), активности ЛТА в 1-е ($p=0,016$) и 14-е сутки ($p=0,01$) ОИМ и взаимосвязь между активностью ЛТА и уровнем СРБ в 1-е сутки ОИМ ($r=0,599$, $p=0,0001$), что отражает интенсивность дисфункции эндотелия.

5. Имеет место взаимосвязь между наличием полиморфизма в гене МТГФР и частотой развития аритмий в постинфарктный период на амбулаторном этапе лечения ИМ ($\chi^2=16,0$; $p=0,001$, точный критерий Фишера, $p=0,001$), между наличием гомозиготного полиморфизма в гене МТГФР и частотой развитием аритмий ($\chi^2=9,524$; $p=0,002$, точный критерий Фишера, $p=0,005$), между наличием гетерозиготного полиморфизма в гене МТГФР и частотой развития аритмий ($\chi^2=4,422$; $p=0,035$, точный критерий Фишера, $p=0,042$), статистически значимое повышение активности ЛТА в 1-е ($p=0,043$) и 14-е ($p=0,032$) сутки, уровня СРБ в 1-е сутки ($p=0,014$) у пациентов с осложнением в виде впервые возникших аритмий, что позволяет рассматривать уровень интенсивности воспалительного ответа на фоне повреждения миокарда в качестве значимого фактора риска развития аритмий в остром периоде ОИМ.

6. Для мониторинга тромбофилического состояния в динамике терапии острого инфаркта миокарда значимым является использование ранних маркеров гемореологической эндотелиальной дисфункции – повышение уровня β -тромбоглобулина, СРБ, гомоцистеина, активности лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, фактора Виллебранда, снижение активности плазминогена и фагоцитоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска развития сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца терапевтам, врачам общей практики, кардиологам целесообразно проведение генетического тестирования аллельных полиморфизмов генов, детерминирующих эндотелиальную дисфункцию и обмен фолатного цикла - фибриногена «455 G/A», ингибитора активатора плазминогена I типа «675 5G/4G», тромбоцитарного гликопротеина Gr IIIa «1565 T/C», метилентетрагидрофолатредуктазы «677 C/T» и уровня гомоцистеина в сыворотке крови

2. Терапевтам, врачам общей практики при наличии гетерозиготных и гомозиготных аллельных полиморфизмов в гене метилтетрагидрофолатредуктазы у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда в возрасте до 50 лет рекомендуется профилактическое назначение препаратов фолиевой кислоты под контролем уровня гомоцистеина в сыворотке крови

3. Для прогноза развития осложнений после перенесенного острого инфаркта миокарда рекомендуется использование динамического мониторинга маркеров эндотелиальной дисфункции - уровня гомоцистеина, бета-тромбоглобулина, С-реактивного белка в сыворотке крови и лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, учитывая, что их одновременное увеличение ассоциируется повышенным риском развития как ранних, так и отдаленных сосудистых событий, включая аритмии
4. Для формирования приверженности к базисной терапии ишемической болезни сердца, в частности – статинам, целесообразно направлять пациентов перед выпиской из стационара в Школу Атеротромбоза с последующим мониторингом качества и комплаентности терапии

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Голубева П. Н. Применение статинов в базисной терапии ИБС / П. Н. Голубева, Н. А. Воробьева // Бюл. СГМУ. – 2009. - №2. - С. 33-35.
2. Голубева П. Н. Этиологические аспекты острого инфаркта миокарда у лиц моложе 45 лет / П. Н. Голубева, Н. А. Воробьева // Материалы региональной научно-практической конференции «Молодежь – в науку», Архангельск. - 2010. - С. 90-94.
3. Голубева П. Н. Результаты годичного амбулаторного наблюдения за пациентами, перенесших острый инфаркт миокарда в возрасте до 50 лет / П. Н. Голубева, Н. А. Воробьева, И. В. Белякова, А. Н. Мичуринская // Бюл. СГМУ. - 2010. - № 1. - С. 283.
4. Голубева П. Н. Результаты годичного амбулаторного наблюдения за пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда / П. Н. Голубева, Н. А. Воробьева, И. В. Белякова, А. Л. Совершаев // Сборник тезисов II ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург. - 2010. - С. 13-14.
5. Белякова И. В. Острый коронарный синдром: отдаленные результаты / И. В. Белякова, Н. А. Воробьева, П. Н. Голубева, Т. В. Супрядкина, А. Л. Совершаев // Тезисы III съезда кардиологов Приволжского федерального округа «Кардиология ПФО: возможности и перспективы». - Самара, 24-26 ноября 2010. - С. 160-161.
6. Белякова И. В. Течение ишемической болезни сердца у пациентов до 51 года после перенесенного острого инфаркта миокарда по результатам годичного наблюдения / И. В. Белякова, Н. А. Воробьева, П. Н. Голубева, Т. В. Супрядкина, А. Л. Совершаев // Материалы 5-й Всероссийской конференции с международным участием «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». - 2011. - С. 64-66.
7. Мухина П. Н. Лимфоцитарно-тромбоцитарная агрегация как возможный предиктор риска развития и тяжести течения острого инфаркта миокарда / П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева, А. В. Черных, А. А. Непомилуева // Вестник гематологии. – 2011. - Том VII, №1. - С. 113-114.

8. Мухина П. Н. Влияние генетического полиморфизма в гене метилтетрагидрофолатредуктазы на уровень гомоцистеина и на отдаленные последствия острого инфаркта миокарда / П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева, И. В. Белякова // Бюл. СГМУ. - 2012. - № 1. - С. 179-180.
9. Белякова И. В. Этиологические аспекты острого инфаркта миокарда у лиц моложе 45 лет / И. В. Белякова, П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева // **Экология человека. - 2012. - № 9. - С. 46-52.**
10. Мухина П. Н. Влияние полиморфизма в гене метилтетрагидрофолатредуктазы на отдаленные последствия острого инфаркта миокарда / П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева, И. В. Белякова // **Вестник гематологии. – 2012. - Том VIII, №4. - С. 62.**
11. Мухина П. Н. Генетические полиморфизмы метилтетрагидрофолатредуктазы и их влияние на уровень гомоцистеина плазмы крови и на отдаленные результаты острого инфаркта миокарда / П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева, И. В. Белякова // **Экология человека. - 2012. - № 10. - С. 54-60.**
12. Мухина П. Н. Роль эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции в развитии нарушений ритма сердца и проводимости у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда / П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2012. - № 4. - С. 57-63.
13. Мухина П. Н. Динамика уровня гомоцистеина плазмы при остром инфаркте миокарда в зависимости от генетического полиморфизма в гене метилтетрагидрофолатредуктазы / П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева, И. В. Белякова // Материалы Всероссийского форума «Кардиология 2012». – Москва, 2012. - С. 39.
14. Мухина П. Н. Влияние генетического полиморфизма метилтетрагидрофолатредуктазы на течение постинфарктного периода / П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева, И. В. Белякова, А. С. Рогозина // Сборник тезисов II ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург. - 2012. - С. 29.
15. Мухина П. Н. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия как предиктор развития аритмии при ОИМ / П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева // Материалы конференции 6-я всероссийская конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии (с международным участием). – Москва, 2013. - С. 278-280.
16. Мухина П. Н. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия как предиктор развития аритмии в раннем постинфарктном периоде / П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева // Материалы конференции 6-я всероссийская конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии (с международным участием). – Москва, 2013. - С. 281-283.
17. Мухина П. Н. Роль интенсивности воспалительного ответа при остром инфаркте миокарда на развитие аритмий в раннем постинфарктном периоде /

П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева // Бюллетень тезисов к съезду аритмологов. – Москва, 2013 г.

18. Mukhina P.N. The difference of homocysteine plasma in acute myocardial infarction depending on genetic polymorphisms of the enzyme methyltetrahydrofolatreductaza / P. N. Mukhina, N. A. Vorobjeva, I.V. Belyakova // Thrombosis research. - Jan.2013. - Vol.131, supp.1. - S 79.

19. Mukhina P.N. The difference of homocysteine plasma in acute myocardial infarction depending on genetic polymorphisms of the enzyme methyltetrahydrofolatreductaza / P. N. Mukhina, N. A. Vorobjeva // Journal of thrombosis and haemostasis. - jule 2013. - Vol.11, supp. 2. – P. 1174-1175.

20. Mukhina P.N. The value of hyperhomocysteinemia of the severite of acute myocardial infarction / P. N. Mukhina, N. A. Vorobjeva // Journal of thrombosis and haemostasis. - jule 2013. - Vol.11, supp. 2. - p. 1175.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - адреналин

АДФ - аденозиндифосфат

АТ III - антитромбин III

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ГЦ - гомоцистеин

ГГЦ - гипергомоцистеинемия

ИМ - инфаркт миокарда

КАГ - коронароангиография

ЛТА - лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия

МТГФР - метилтетрагидрофолатредуктаза

НСР - нарушения сердечного ритма

СРБ - С-реактивный белок

ЧКВ - чрескожные коронарные вмешательства

РАI-1 - ингибитор активатора плазминогена типа 1

vWF - фактор Виллебранда