

На правах рукописи

Федорова Наталья Васильевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ГАЛЕКТИНА-3 У ПАЦИЕНТОВ С
ИНФАРКТОМ МИОКАРДА.**

14.01.05 - кардиология

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Барнаул – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Кашталап Василий Васильевич

Официальные оппоненты:

Сукманова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реанимации АГМУ, заведующая кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайского краевого кардиологического диспансера», г. Барнаул

Бичан Николай Андреевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» министерства здравоохранения РФ, г. Новокузнецк

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», «Научно-исследовательский институт кардиологии», г. Томск.

Защита диссертации состоится «07» декабря 2016 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.002.01 при ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, г.Барнаул, ул. Молодежная, 7 (морфологический корпус АГМУ).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, г Барнаул, ул. Папанинцев 126, <http://www.agmu.ru>)

Автореферат разослан « » _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Бувевич Евгений Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) занимает ведущее место в структуре общей смертности населения, при этом на долю инфаркта миокарда (ИМ), как причины смерти, приходится до 13% среди летальных исходов от ИБС [Никитина С. Ю., 2015]. При этом пациенты с ИМ, несмотря на широкое использование реперфузионной терапии в качестве лечебной методики, улучшающей ранний прогноз заболевания, характеризуются высоким риском развития осложнений как в раннем (24-48 часов), так и в отдаленном периодах заболевания [Барбараш О. Л., 2011]. В связи с этим, поиск новых специфичных и простых в практическом применении подходов к оценке риска развития осложнений ИМ, а также выявление перспективных молекулярных объектов в качестве мишеней для терапевтических воздействий у пациентов с ИМ продолжают оставаться актуальными [Качковский М. А., 2013; Libby P., 2015].

Разработка направления прогнозирования течения ИМ на основании результатов регистровых и клинических исследований у пациентов с ИМ привела к внедрению различных шкал оценки риска (TIMI, PAMI, CADILLAC, GRACE, KemSCORE) в различные периоды после ИМ [Зыков М. В., 2011; Littnerova S., 2015]. Каждая из этих шкал учитывает комплекс различных клинических, лабораторных, инструментальных показателей в качестве предикторов неблагоприятного течения ИМ [Вах J. J., 2004; Sheu J. J., 2010; Amine S. T., 2013; Damman P., 2013; Littnerova S., 2015; Барбараш О. Л., 2015]. Все они имеют определенные ограничения для использования в реальной клинической практике, касающиеся в основном необходимого объема исследований перед проведением рискометрии и характеристики выборки пациентов, на которой была валидизирована та или иная шкала.

В настоящее время особой популярностью пользуются шкалы, в основу которых положены данные о концентрации биомаркеров, отражающих ключевые аспекты патогенеза острого коронарного синдрома (ОКС) [Ridker P., 2011]. Так, признанным предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИМ является повышение уровня биомаркеров некроза миокарда, таких как тропонины, МВ-фракция креатинкиназы (КФК-МВ) [Widimsky P., 2010]. Особый интерес сохраняется к изучению роли биомаркеров дисфункции миокарда - натрийуретических пептидов (НУП) в патогенезе ОКС и прогнозировании течения ИМ. Выявлено, что высокие концентрации N-

терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) ассоциируются с неблагоприятным годовым исходом у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), при этом не только за счет тяжести сердечной недостаточности (СН), но и вследствие развития сердечно-сосудистых событий и мультифокальности атеросклеротического поражения [Шахнович Р. М., 2011; Барбараш О. Л., 2012]. Наряду с перспективностью данного подхода к оценке риска у пациентов с ИМ, нельзя не отметить в качестве существенного недостатка динамическую лабильность и изменчивость НУП на фоне проводимого лечения [Dallmeier D., 2015]. В связи с этим определенные перспективы для использования при рискметрии ИМ возлагают на более стабильные биомаркеры миокардиальной дисфункции, способные отражать долговременные процессы патологического ремоделирования – биохимические показатели фиброза миокарда [Sharma U., 2008; Arias T., 2014]. К таковым относят галектин-3, роль которого в патогенезе ИМ и определении прогноза заболевания активно изучается в настоящее время.

Степень разработанности темы исследования

Определение галектина-3, благодаря доказанному участию в процессах роста, дифференцировки клеток и метастазировании, широко применяется для выявления злокачественного роста при онкологических заболеваниях [Savin S.B., 2003; rapotti M., 2005; Yu L.G., 2007]. Помимо этого, данный биомаркер хорошо изучен как прогностический показатель у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [George M., 2015].

Впервые оценка роли галектина-3 у пациентов с ИМ описана в работе Kruk M. и соавторов, в которой оценивалось влияние реваскуляризации инфаркт-связанной артерии на уровень различных биомаркеров, включая галектин-3. По результатам этого исследования уровень галектина-3 не зависел от факта проведения реваскуляризации и значимо не менялся в течение года после развития ИМ [Kruk M., 2013]. Существенный вклад в понимание роли галектина-3 у пациентов с ИМ внесла работа Grandin E. W. и соавторов (2011), которая выявила ассоциацию данного маркера с клинико-анамнестическими факторами у пациентов, а также показала возможную прогностическую роль галектина-3 в развитии постинфарктной СН. Перспективу использования данного маркера для прогнозирования развития СН после ИМ, косвенно подтвердили результаты экспериментального исследования Meijers W. C. и соавторов (2015), где была выявлена связь галектина-3 с развитием фиброза миокарда и патологического постинфарктного ремоделирования на экспериментальной модели мелких лабораторных животных.

В исследовании Tsai Т. Н. и соавторов (2012) показана взаимосвязь галектина-3 с наличием у пациентов с ОКС артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) в анамнезе, а также классом острой СН (ОСН) по Killip и смертностью в течение 30 дней после ИМ.

Однако, в исследовании Lisowska А. (2016) и соавторов установлено, что концентрация галектина-3 у пациентов с ИБС не зависела от наличия АГ, СД и дислипидемии в анамнезе, однако она ассоциировалась с пожилым возрастом больных, высоким уровнем фибриногена, гипергликемией и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), а также с наличием многососудистого коронарного поражения.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно предполагать участие галектина-3 в патогенезе ОКС, однако общепринятого представления о клинической и прогностической значимости изучаемого биомаркера у пациентов с ИМ не сформировано. Во многом это обусловлено отсутствием исследований, включавших только пациентов с ИМпСТ, при котором процессы фиброобразования миокарда и патологического ремоделирования протекают особенно интенсивно и могут значимо влиять на ранний и отдаленный прогноз заболевания.

Цель исследования

Определить клинико-прогностическую значимость галектина-3 у больных ИМпСТ в отношении развития новых сосудистых событий и патологического постинфарктного ремоделирования миокарда.

Задачи исследования

1. Определить динамику концентрации галектина-3 в сыворотке крови у больных ИМпСТ в разные сроки заболевания (первые и 10-14-е сутки) и оценить ее связь с биомаркерами субклинического воспаления (интерлейкины (ИЛ) -10, - 12 и ФНО- α) и миокардиальной дисфункции (NT-proBNP).
2. Оценить связь концентрации галектина-3 с клинико-анамнестическими факторами сердечно-сосудистого риска и показателями постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ИМпСТ.
3. Определить зависимость концентрации галектина-3 от характера и степени атеросклеротического поражения коронарного и некоронарных артериальных бассейнов, а также от вида и сроков проведения реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ.

4. Определить возможность использования значений концентрации галектина-3, оцененных на первые и 10-14-е сутки заболевания, в прогнозировании риска развития неблагоприятного госпитального и отдаленного исхода у пациентов с ИМпСТ.

Научная новизна

Впервые проведено сопоставление концентрации сывороточного галектина-3 с биомаркерами субклинического воспаления, клиническими, анамнестическими, инструментальными и лабораторными показателями у пациентов с ИМпСТ, а также оценена его роль в формировании патологического ремоделирования миокарда ЛЖ.

Впервые оценено влияние мультифокального атеросклероза (МФА) на концентрацию галектина-3 у пациентов с ИМпСТ.

Впервые определена прогностическая значимость сывороточного галектина-3, оцененного на первые и 10-14-е сутки у больных ИМпСТ в отношении риска развития раннего (госпитального) и отдаленного (1-го и 3-х годовичного) неблагоприятного исхода.

Впервые на основе определения галектина-3 в сыворотке крови создана шкала оценки риска развития неблагоприятных исходов в течение одного года после ИМпСТ с разработкой электронного калькулятора рискометрии.

Практическая и теоретическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений об участии галектина-3 в патогенетических реакциях ремоделирования миокарда ЛЖ после ОКС, что позволяет улучшить прогнозирование неблагоприятных исходов ИМ, и в перспективе определить дополнительные молекулярные критерии оценки эффективности патогенетической терапии ИМ, а также разработать схемы таргетного медикаментозного лечения.

Практическая значимость исследования заключается в улучшении подходов к стратификации риска у пациентов с ИМпСТ при использовании статистических моделей прогнозирования на основе определения концентрации галектина-3 в сыворотке крови больных ИМ.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные работы зарубежных и российских авторов по оценке воспалительных, фибротических процессов при ИМ и участии в них галектина-3. Для решения поставленных задач проводились клинические, лабораторные и инструментальные исследования у 259 больных с ИМпСТ на базе

Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения (МБУЗ) «Кемеровский кардиологический диспансер» (ККД) и Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ).

Изучаемое в данной работе явление - это нейрогормональная активация, оцененная с помощью галектина-3, отражающая процессы миокардиальной дисфункции, патологического фиброзирования и субклинического воспаления у больных ИМпСТ. Объект исследования – пациент с ИМпСТ.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Высокий уровень галектина-3 у пациентов с ИМпСТ ассоциируется с исходной клинической тяжестью больных, связанной с наличием АГ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), дислипидемии, многососудистого поражения коронарного русла и СД 2 типа.
- 2) Повышенные значения галектина-3 у больных ИМпСТ, определяемые на 10-14-е сутки заболевания, ассоциируются с тяжестью патологического постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ в виде систолической и диастолической дисфункций.
- 3) Галектин-3 обладает высокой прогностической значимостью у пациентов с ИМпСТ, что позволяет его использовать в прогностической модели для уточнения риска развития неблагоприятного исхода в течение года наблюдения.

Степень достоверности результатов

Достоверность диссертационной работы подтверждается достаточной выборкой больных (259 пациентов), широким спектром проведенных клинических, лабораторных и инструментальных обследований, адекватными статистическими методами, а также непосредственным участием соискателя в получении, анализе и обработке представленных данных. Статистический анализ результатов произведен с помощью программ Statistica 8.0; SPSS Statistics версии 17.0.0.

Апробация материалов

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: региональной конференции «Проблемы медицины и биологии» в г. Кемерово 17-18 апреля 2014 г.; Всероссийском конгрессе «Сердечная недостаточность 2014» в г. Москва 04-05 декабря 2014 г.; XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей» в г. Ленинск-Кузнецкий 11-12 сентября 2014 г.; Инновационном конвенте «Кузбасс:

образование, наука, инновации» в г. Кемерово 04 декабря 2014 г.; Региональной конференции «Проблемы медицины и биологии» в г. Кемерово 16-17 апреля 2015 г; Пятой научной сессии молодых учёных Кузбасса «Наука-практике» в г. Кемерово 10-11 июня 2015 г.; Российском конгрессе кардиологов в г. Москва 22-25 сентября 2015 г.; Международном конгрессе «Heart Failure 2015» в г. Севилья (Испания) 23-26 мая 2015 г.; XI Всероссийском конгрессе по артериальной гипертензии в г. Кемерово 18-20 марта 2015 г.; VI Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» в г. Тюмень 20-22 мая 2015 г.; VI съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Трансляционная кардиология – путь к прогрессу» в г. Томск 24 июня 2015 г.; европейском конгрессе по неотложной кардиологии «Acute Cardiovascular Care – 2015» в г. Вена (Австрия) 17-19 октября 2015 г.; XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов в г. Москва, 25 ноября 2015 г.

Публикации

По теме опубликовано 20 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 15 тезисов и 1 методические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 179 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов), заключения, содержит выводы, практические рекомендации, список условных сокращений и список литературы, включающий 51 отечественный и 167 зарубежных источников. Текст диссертации иллюстрирован 51 таблицей и 21 рисунком.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах исследования. Анализ литературных данных по изучаемой теме, разработка дизайна и организация исследования, набор материала, его статистическая обработка и анализ полученных результатов, а также написание научных статей и диссертационной работы выполнены лично соискателем. Автор выражает благодарность за помощь в статической обработке материала Каган Е. С., к.т.н., доценту кафедры автоматизации исследований и технической кибернетики математического факультета ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», а также Груздевой О. В., д.м.н., заведующей лабораторией

гомеостаза НИИ КПССЗ за методическую помощь при интерпретации лабораторных результатов исследования.

Внедрение результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, изложенные в настоящей диссертационной работе, внедрены в клиническую практику отделений и амбулаторно-поликлинической службы МБУЗ «ККД» и НИИ КПССЗ. Полученные результаты настоящего диссертационного исследования используются при обучении врачей, клинических ординаторов и студентов на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

В исследование включено 259 пациентов с диагнозом ИМпСТ, поступивших в период с 2008 по 2009 гг в МБУЗ «ККД». Средний возраст пациентов с ИМпСТ составил $58,6 \pm 0,6$ лет. 194 пациента были мужского пола (74,9%).

Критериями включения в исследование были: наличие ИМпСТ, согласно критериям Российского кардиологического общества (2007г.); начало симптомов не более чем за 24 часа до госпитализации; подписанное информированное согласие. Критериями исключения явились: наличие клинически значимой сопутствующей патологии (тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), почечная, печеночная недостаточность, аутоиммунные и психические заболевания); ИМ, осложнившийся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование; известная онкологическая патология; смерть больного в первые сутки заболевания.

При поступлении у всех пациентов помимо сбора демографических, анамнестических и клинических данных, выполнялись стандартные лабораторные обследования. Оценка тяжести ОН проводилась с использованием классификации Killip, в последующем СН оценивалась по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (НУНА). Определение концентрации глюкозы в сыворотке крови проводилось глюкозооксидазным методом с использованием реактивов «Глюкоза ФС «ДДС»». Концентрация креатинина измерялась колориметрическим методом по Jaffe после абсорбции. На основании полученной концентрации креатинина в сыворотке крови, с

помощью формулы MDRD, оценивалась СКФ при поступлении пациентов с ИМ в стационар. Определение концентрации показателей липидного спектра (общий холестерин (ХС), ХС-липопротеины высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ), ХС-липопротеины низкой плотности (ХС-ЛПНП) проводилось с помощью холинэстеразного, колориметрического методов и методом осаждения с использованием реактивов «Холестерин ФС «ДДС»», «Холестерин ЛПВП», «Триглицериды ФС «ДДС»» ЗАО «Диакон ДС». Концентрация ЛПНП рассчитывалась по формуле $ЛПНП = ХС - ТГ / (2,2 - ЛПВП)$. Активность кардиоспецифических ферментов (КФК и КФК-МВ) оценивалась спектрофотометрическим методом при поступлении в стационар с последующей динамической оценкой при необходимости. «Значимой» динамикой указанных маркеров некроза считалось увеличение их концентрации в 2 раза от исходных значений в первые 24 часа госпитализации. Количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа оценивалась концентрация цитокинов (ИЛ-10 и ИЛ-12) и ФНО- α наборами фирмы BIOSOURCE (Бельгия), и концентрация Nt-proBNP набором BIOMERICA на анализаторе УНИПЛАН ЗАО «Пикон» на первые и 10-14-е сутки ИМ. Референсные значения ИЛ-10 – до 9,1 пг/мл, ИЛ-12 – 90 пг/мл, ФНО- α – до 0,87 пг/мл. Для определения уровня галектина-3 в сыворотке крови иммуноферментным методом использовались наборы eBioscience (фирма BenderMedSystems, Австрия) на анализаторе иммуноферментных реакций УНИПЛАН ЗАО «Пикон». Допустимые значения данного маркера 0-2,28 нг/мл.

Всем пациентам проводилась запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 16 отведениях со скоростью 50 мм/сек. с помощью аппарата «Megacart-400» (фирма Siemens, ФРГ), эхокардиография (ЭхоКГ) в стандартных М- и В-режимах на аппарате фирмы «Алока 5500» (Япония) с использованием датчика 2,5 МГц, ультразвуковое исследование экстракраниальных артерий (ЭКА) и артерий нижних конечностей (АНК) линейным датчиком.

Коронароангиография (КАГ) выполнена 255 (98,5%) пациентам по стандартной методике Джадкинса, с оценкой тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX. Большинству (81,5%) пациентов (n=211) выполнено ЧКВ, у 33 (12,7%) пациентов проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ), как метод реперфузии на догоспитальном и госпитальном этапах, из них у 18 в последующем выполнено ЧКВ в связи с неэффективностью ТЛТ.

За период госпитализации все пациенты получали медикаментозную терапию, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (2007г.). В конце госпитального периода проводилась оценка «конечных точек», таких как смерть, рецидив ИМ, ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС), ОНМК, жизнеугрожающие нарушения ритма, механические, тромбоэмболические осложнения ИМ, устраненные остановки кровообращения, развитие отека легких (ОЛ) и/или кардиогенного шока (КШ).

Период наблюдения за пациентами составил 3 года. Оценка «конечных точек» проводилась через 1 год и 3 года после выписки из стационара. «Конечные точки» включали в себя: смерть от любых причин, повторный ИМ, развитие ОНМК или транзиторной ишемической атаки (ТИА), повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и нестабильной стенокардии, проведение реваскуляризации коронарного русла путем ЧКВ или коронарного шунтирования. Оценка принимаемой терапии проводилась через один год после выписки из стационара.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

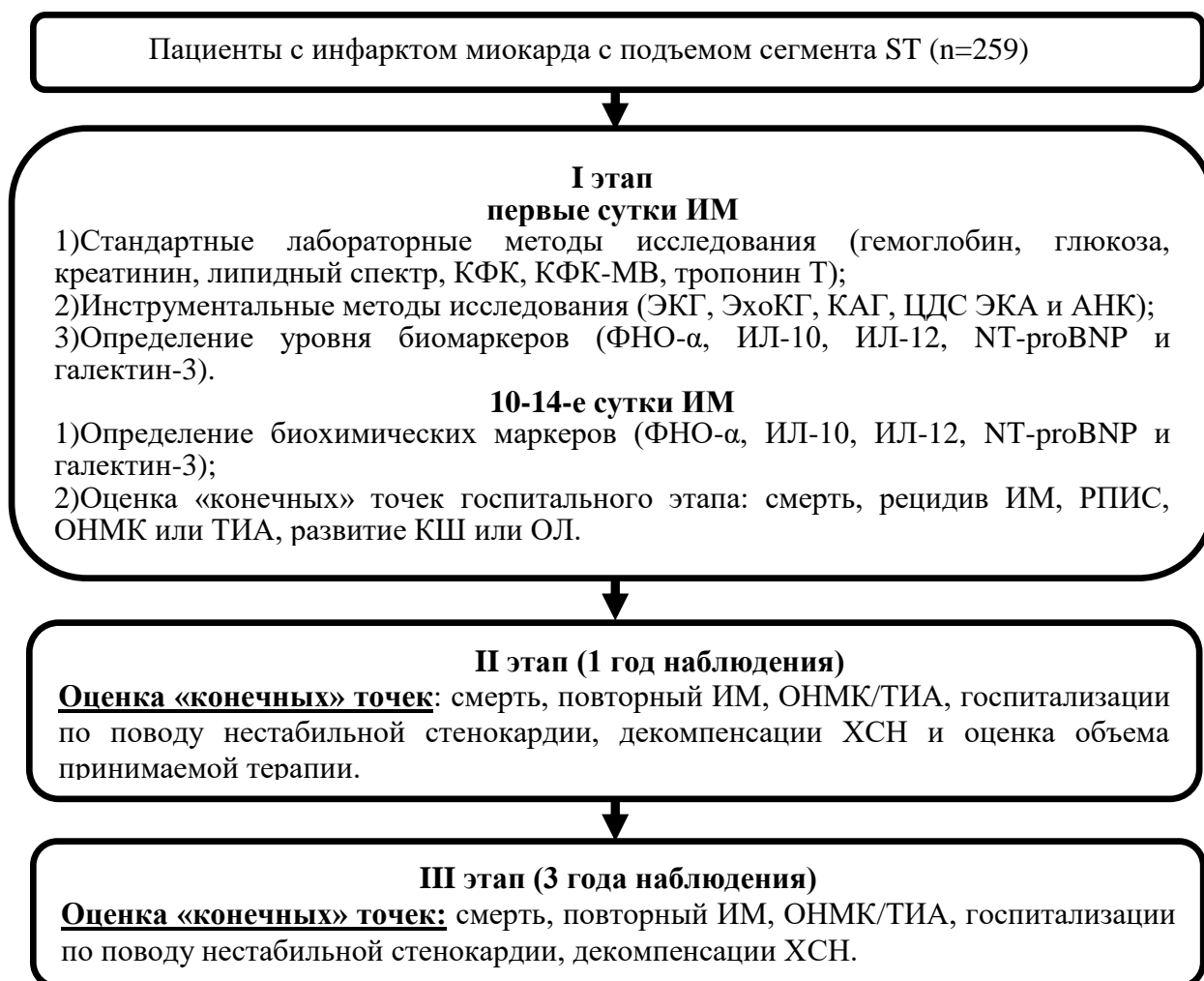


Рисунок 1 – дизайн исследования

Основные анамнестические данные на момент госпитализации представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-анамнестическая характеристика больных ИМпСТ

Признак	Количество пациентов n (%)
Мужской пол	194 (74,9)
Возраст, лет	58,6±0,6
Курение	148 (57,1)
Индекс массы тела более 25 кг/м ²	193 (75,7)
Гиперхолестеринемия в анамнезе	47 (18,1)
АГ	214 (82,6)
ИМ в анамнезе	42 (16,2)
Стенокардия в анамнезе	108 (41,7)
ХСН в анамнезе	46 (17,8)
ОНМК в анамнезе	21 (8,1)
СД в анамнезе	37 (14,3)
ХПН в анамнезе	4 (1,5)
ЧКВ в анамнезе	13 (5)
Коронарное шунтирование в анамнезе	5 (1,9)
Фибрилляция предсердий (ФП) в анамнезе	5 (1,9)

Среднее время пребывания пациентов с ИМпСТ в стационаре составило 16,5±5,8 дней. За период госпитализации смерть наступила у одного пациента (0,4%), РПИС развилась у 52 пациентов (20,1%), рецидив ИМ – у 13 пациентов (5%), признаки КШ отмечены у 4х пациентов (1,5%), ОЛ – у 11 больных (4,2%), устраненные остановки кровообращения – у 8 (3,1%) пациентов, ОНМК у одного пациента (0,4%).

Через 1 год после перенесенного ИМ информация собрана о 208 (80,6%) пациентах. Наибольший процент (13%) неблагоприятных событий связан с госпитализациями по поводу нестабильной стенокардии (27 пациентов), с развитием рецидива ИМ – у 23 пациентов (11,1%). Декомпенсация ХСН развилась у 11 (5,3%) пациентов, ОНМК у 4 (1,9%) пациентов. Смертельный исход зарегистрирован в 9 случаях (4,3%).

Через 3 года наблюдения удалось связаться со 166 (64,3%) пациентами, закономерно увеличилось количество зарегистрированных смертельных исходов до 17 случаев (10,2%). Повторный ИМ развился у 28 (16,9%) больных, повторные госпитализации по поводу прогрессирующей стенокардии отмечены у 47 пациентов (28,3%), по поводу декомпенсации ХСН – у 18 (10,8%) больных.

Статистическая обработка данных исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы statsoft (США). Проверка гипотезы о нормальности распределения выборки проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. При распределении выборки, отличного от нормального, для анализа данных применялись стандартные параметры описательной статистики и непараметрические методы. Сравнение двух независимых выборок по количественному признаку осуществлялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, трех и более независимых выборок – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим попарным сравнением групп критерием Манна-Уитни с поправкой Бонферрони при оценке значения p . Для оценки значимости динамики количественных признаков использовался критерий Вилкоксона. Анализ различия частот в двух независимых выборках проводился с использованием точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью и критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Корреляционный анализ Спирмена выполнялся для оценки взаимосвязи признаков. Для изучения прогностической значимости исследуемых параметров проводился регрессионный анализ с использованием бинарной логистической регрессии. Затем оценка чувствительности и специфичности прогностической модели осуществлялась с помощью ROC-анализа. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Уровень статистической значимости « p » принимался менее 0,05 во всех методах статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Оценка динамики концентрации маркеров воспаления, NT-proBNP и галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с ИМпСТ в течение госпитального периода, и их взаимосвязь. Определение зависимости галектина-3 с клинико-anamнестическими данными у больных ИМпСТ

Концентрации ФНО- α и ИЛ-10 при поступлении не превышали референсные значения и в динамике к 10-14-ым суткам значимо не изменялась. Отмечено увеличение концентрации ИЛ-12 к 10-14-ым суткам течения заболевания ($p=0,0002$), уровень NT-proBNP имел тенденцию к снижению в течение госпитального периода ($p=0,07$). Концентрация галектина-3 превышала

нормальные значения, как на первые, так и на 10-14-е сутки ИМ. К 10-14-ым суткам ИМ концентрация галектина-3 возросла на 60% от исходных значений на первые сутки ($p=0,001$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Динамика биомаркеров в течение госпитального периода

Маркер	1-2-е сутки	10-14-е сутки	p
ФНО- α , пг/мл	0,6 [0,48;0,94]	0,64 [0,51;0,91]	0,45
ИЛ-10, пг/мл	3,3 [0,8;4,2]	2,1 [0,9;3,8]	0,90
ИЛ-12, пг/мл	1,4 [1,0;6,3]	15,9 [5,9;69,8]	0,0002
NT-proBNP, пг/мл	151,3 [36,9;236,9]	56,6 [24,6;124,1]	0,07
Галектин-3, нг/мл	9,5 [3,3;11,9]	15,6 [9,9;37,4]	0,001

Корреляционный анализ показал наличие прямой связи между концентрацией галектина-3 при поступлении с NT-proBNP ($r=0,56$; $p=0,001$) оцененного на первые сутки госпитализации, и на 10-14-е сутки ИМ ($r=0,55$; $p=0,0001$), а также между концентрацией галектина-3, оцененной на 10-14-е сутки течения заболевания и ИЛ-12 как на первые ($r=0,71$; $p=0,0001$), так и на 10-14-е сутки ИМ ($r=0,77$; $p=0,00001$). Выявлено наличие обратной взаимосвязи между концентрацией галектина-3 на 10-14-е сутки ИМ и концентрацией NT-proBNP, оцененной на первые сутки ИМ ($r= -0,57$; $p=0,00001$), и на 10-14-е ($r= -0,58$; $p=0,00001$).

Анализ различий в концентрации галектина-3 в сыворотке крови в зависимости от пола и возраста не показал достоверной разницы ни на первые сутки, ни на 10-14-е сутки ИМ.

При анализе ассоциации ряда клинико-анамнестических факторов тяжести пациента с ИМ и концентрации галектина-3 выявлено, что перенесенное ОНМК у пациентов с ИМпСТ ассоциируется с высокими значениями галектина-3 на 10-14-е сутки заболевания (42,5 [25,4;57,1] нг/мл vs 15,5 [9,9;35,9] нг/мл, $p=0,04$). Аналогичные данные получены в отношении АГ (20,1 [10,4;39,0] нг/мл vs 9,9 [9,1;33,7] нг/мл, $p=0,04$), гиперхолестеринемии (26,6 [21,4;41,8] нг/мл vs 12,6 [9,5;36] нг/мл, $p=0,03$), факта отягощенной по ИБС наследственности ($p=0,01$) и СД 2-го типа (37,9 [25,5;44,1] нг/мл vs 12,6 [9,5;35,7] нг/мл, $p=0,01$). Отсутствие зависимости галектина-3 от наличия ХСН в анамнезе подтверждает низкую специфичность данного маркера у пациентов с ИМ и СН.

При сравнительном анализе концентрации галектина-3 у пациентов с ИМпСТ в зависимости от тяжести ОСН, не выявлено достоверных различий ни

на первые, ни на 10-14-е сутки заболевания ($p>0,05$). В группе пациентов с наличием ОСН, концентрация галектина-3 значимо возростала к 10-14-ым суткам (10,7 [5,1;20,9] нг/мл vs 6,4 [3,5;10,6] нг/мл, $p=0,005$), чего не отмечено в группе пациентов без ОСН.

Значимых связей между концентрацией галектина-3 и маркерами некроза миокарда (общая КФК и МВ-фракция) не выявлено, однако отмечена положительная связь между максимальной за первые 24 часа госпитализации концентрацией тропонина Т и галектином-3 на первые сутки течения ИМ ($r=0,37$; $p=0,01$). Концентрация галектина-3 на 10-14-е сутки ИМ была выше в группе пациентов, у которых отмечалось «значимое» повышение уровня маркеров некроза миокарда в первые 24 часа госпитализации, составив 21,4 [10,4; 41,8] нг/мл по сравнению с группой пациентов с отсутствием или незначительной динамикой уровня данных маркеров – 10,2 [8,8; 22,9] нг/мл ($p=0,003$).

У пациентов со сниженной СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² концентрация изучаемого маркера на первые сутки ИМ была выше, составив 10,9 [3,6;19,3] нг/мл по сравнению с пациентами без нарушения функции почек – 9,2 [3,3;11,4] нг/мл.

При оценке показателей липидного спектра корреляционных взаимосвязей с изучаемым маркером не выявлено. Однако в группе пациентов со сниженным уровнем ХС-ЛПВП концентрация галектина-3 на первые сутки госпитализации была выше по сравнению с пациентами с высокими значениями ХС-ЛПВП (10,6 vs 8,2 нг/мл, $p=0,02$). Не было выявлено достоверных различий концентрации галектина-3 в зависимости от факта приема статинов на догоспитальном этапе.

Высокие концентрации галектина-3, оцененного на 10-14-е сутки заболевания, отмечены у пациентов с задней локализацией ИМ с захватом правого желудочка (ПЖ) (39 [11; 45,6] нг/мл), по сравнению с пациентами с передней (9,5 [5,1;19,1] нг/мл) или задней (10,8 [6,7; 18] нг/мл) локализацией ИМ ($p=0,0003$).

Таким образом, галектин-3 - биомаркер, отражающий клиническую тяжесть пациентов с ИМпST, а именно большую частоту выявления некоторых факторов сердечно-сосудистого риска (АГ, ОНМК, СД 2 типа, проявлений дислипидемии и нарушения функции почек) и тяжесть некроза миокарда, при этом не зависит от возрастных и гендерных различий пациентов с ИМ.

Роль галектина-3 в формировании патологического постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка у больных ИМпСТ

Все пациенты с ИМпСТ распределены в зависимости от наличия/отсутствия систолической дисфункции ЛЖ по данным ЭхоКГ. За систолическую дисфункцию принималось снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 45% и/или конечно-диастолический размер (КДР) $>5,5$ см [Мареев В. Ю., 2013]. Отмечено, что среди пациентов с систолической дисфункцией чаще встречался перенесенный ранее ИМ ($p=0,004$), чаще встречался ИМ передней локализации (47% vs 26,9%, $p=0,003$) и ОЧН II-IV классов по Killip (27,8% vs 16,7%, $p=0,04$). У пациентов с ИМпСТ и наличием систолической дисфункции ЛЖ выявлены более высокие концентрации галектина-3 на 10-14-е сутки ИМ, составив 25,4 [10,4; 41,8] нг/мл, по сравнению с пациентами без систолической дисфункции – 11,1 [9,5; 28,9] нг/мл ($p=0,01$). У пациентов с ИМ и систолической дисфункцией в динамике концентрация галектина-3 нарастала к 10-14-ым суткам ($p=0,0003$).

Проведение корреляционного анализа концентрации изучаемого маркера с эхокардиографическими показателями, показало наличие значимой прямой связи со значениями показателей ремоделирования миокарда ЛЖ: конечносистолический размер (КСР) ($r=0,39$, $p=0,0003$), конечносистолический объем (КСО) ($r=0,41$, $p=0,0002$), КДР ($r=0,39$, $p=0,0004$), конечнодиастолический объем (КДО) ($r=0,41$, $p=0,0002$). Выявлена обратная корреляционная связь с ФВ ЛЖ ($r= -0,25$, $p=0,02$).

Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ определялась при увеличении толщины задней стенки ЛЖ более 1,2 см и/или выявлении гипертрофического типа спектра трансмитрального доплеровского потока ($E/A < 1,0$) [Мареев В. Ю., 2013]. В группе пациентов с ИМ и диастолической дисфункцией преобладали женщины, средний возраст больных в этой группе составил $60,1 \pm 8,1$ лет по сравнению с пациентами без признаков диастолической дисфункции ($56,9 \pm 10,2$ лет, $p=0,01$). Сравнительный анализ концентрации галектина-3 в зависимости от наличия диастолической дисфункции ЛЖ показал, что в группе с наличием таковой концентрация изучаемого маркера на первые сутки ИМ была выше и составила 9,9 [3,5; 13,4] нг/мл, по сравнению с пациентами без признаков диастолической дисфункции – 3,7 [3,1; 10,4] нг/мл ($p=0,02$), на 10-14-е сутки ИМ значимых различий в концентрации галектина-3 в зависимости от наличия диастолической дисфункции не отмечено.

Таким образом, галектин-3 может быть использован для оценки и прогнозирования тяжести постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ.

Оценка концентрации галектина-3 в сыворотке крови в зависимости от характера и степени поражения коронарного и некоронарного бассейнов у больных ИМпСТ

По результатам КАГ все пациенты разделены на 3 группы: поражение одной коронарной артерии (КА) (группа 1) отмечено у 104 пациентов (40,8%), группу 2 составили пациенты с поражением двух КА – 64 (25,1%) и в группе 3 пациенты с поражением трех и более КА – 87 (34,1%).

Анализ концентрации галектина-3 в зависимости от количества пораженных КА продемонстрировал, что в группе пациентов с поражением трех и более КА концентрация галектина-3 на 10-14-е сутки ИМ была выше в 3,2 раза ($p=0,01$) по сравнению с группой пациентов с поражением одной КА. Так при многососудистом поражении КА концентрация галектина-3 составила 35,8 [13,2;43] нг/мл, в группе двухсосудистого поражения – 18,5 [10,4;35,9] нг/мл, и в группе с поражением одной КА – 11,1 [9,5;31,5] нг/мл.

Анализ концентрации галектина-3 в зависимости от факта проведения реперфузионной терапии и вида реперфузии не показал значимых различий. Зависимости концентрации галектина-3 от времени поступления в стационар не выявлено. Отмечено наличие положительной корреляционной связи между концентрацией галектина-3, оцененной на 10-14-е сутки ИМ и временем «дверь-балон» ($r=0,44$; $p=0,0001$), вероятно за счет большей площади некроза у этой категории пациентов и более выраженных процессов патологического ремоделирования.

В зависимости от количества пораженных сосудистых бассейнов пациенты с ИМпСТ распределены на три группы – пациенты с поражением только КА ($n=167$), с поражением двух артериальных бассейнов ($n=58$) и с поражением трех артериальных бассейнов ($n=21$). Анализ концентрации галектина-3 в выделенных группах не показал каких-либо закономерностей. Однако, у пациентов с наличием утолщенного комплекса интима-медия (КИМ) отмечены ($p=0,01$) повышенные концентрации галектина-3, оцененного при поступлении (9,9 [3,7;11,9] нг/мл), чем у пациентов с нормальной толщиной КИМ (3,3 [3,1; 9,9] нг/мл).

Таким образом, показана патогенетическая связь высоких концентраций галектина-3 и тяжести коронарного и некоронарного атеросклероза.

Возможность использования галектина-3 в оценке раннего и отдаленного прогноза у больных ИМпСТ

В зависимости от раннего исхода заболевания выделены пациенты с неблагоприятным (n=71) и благоприятным госпитальным прогнозом (n=188). При сравнительном анализе концентраций галектина-3 в зависимости от госпитального исхода значимых различий не выявлено, однако отмечено увеличение концентрации галектина-3 в динамике к 10-14-ым суткам у пациентов с неблагоприятным прогнозом (7,7 [3,2;11,1] нг/мл vs 10,8 [4,8;19,2] нг/мл, $p=0,01$), по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом (9,5 [3,3;11,9] нг/мл vs 9,9 [6,7;20,8] нг/мл, $p=0,13$).

Для выбора наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на госпитальный прогноз, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии, методом пошагового включения на основе максимального правдоподобия. Концентрация галектина-3 на 10-14-е сутки ИМ оказалась фактором, значимо влияющим на госпитальный прогноз. Поскольку к этому времени неблагоприятный исход фактически состоялся, данный показатель позволяет судить только о неблагоприятном течении госпитального периода, а не о влиянии его на прогноз. Площадь под ROC-кривой для данной модели составила 0,76 (рисунок 2).

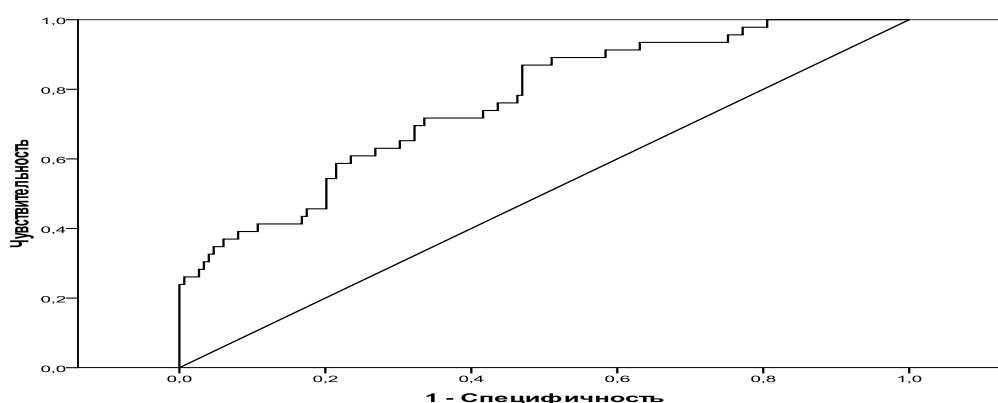


Рисунок 2 – Площадь под ROC-кривой для модели оценки прогноза госпитальных осложнений с использованием галектина-3

Не отмечено различий в концентрации галектина-3 между двумя группами больных, в зависимости от наличия неблагоприятных исходов ИМ через один год наблюдения.

Оценка концентрации галектина-3 в зависимости от вида исхода показала, что высокие значения галектина-3 на 10-14-е сутки течения заболевания отмечены у больных с наличием эпизодов прогрессирующей стенокардии и декомпенсации ХСН в течение года наблюдения (рисунок 3).

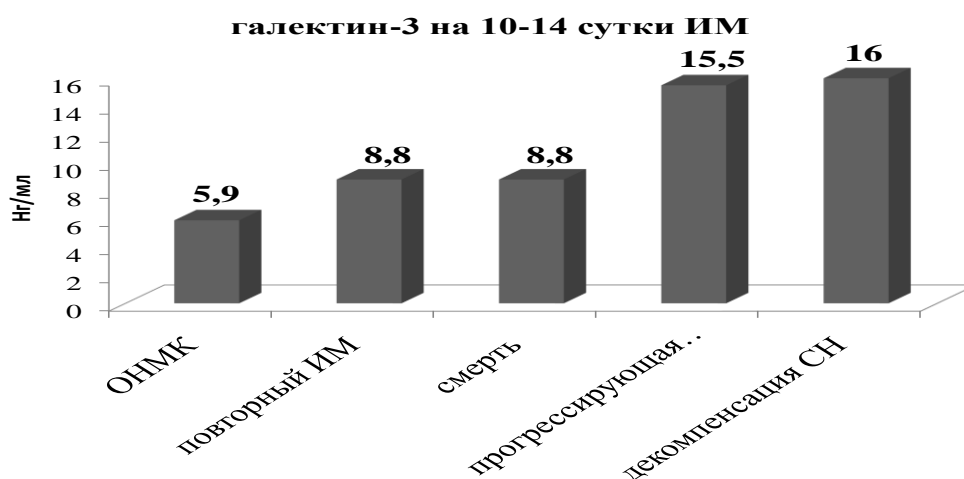


Рисунок 3 – Концентрация галектина-3 на 10-14-е сутки ИМ у пациентов с ИМпСТ в зависимости от вида конечной точки на годовом этапе

Для выбора группы факторов, влияющих на годовой прогноз, использовался подход, аналогичный таковому для оценки госпитального прогноза. В качестве факторов, влияющих на риск развития осложнений в течение года, были отобраны следующие: наличие у пациента СД 2 типа, значение концентрации галектина-3, оцененного на 10-14-е сутки ИМ и балл по шкале SYNTAX, на основании которых вероятность риска развития осложнений через год вычисляется по формуле:

$$P(Y = 1 / X_1, X_2, X_3) = \frac{1}{1 + e^{-(-1,05 + 0,615 \cdot X_1 + 0,02 \cdot X_2 + 0,037 \cdot X_3)}}$$

Далее был произведен анализ влияния приема различных препаратов на годовой прогноз. В расчет интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку приверженности пациента, были включены только те препараты, прием которых снижал риск развития осложнений через год. Такими препаратами явились: дезагреганты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и статины. Для каждого препарата были рассчитаны его прогностические

коэффициенты. Для оценки прогностической способности приверженности, она была включена в регрессионную модель. Для улучшения качества классификации был проведен ROC-анализ, при пороге классификации 0,2944 чувствительность модели была 71,4% при этом специфичность модели составила 63,2%, площадь под ROC-кривой - 0,74 (рисунок 4).

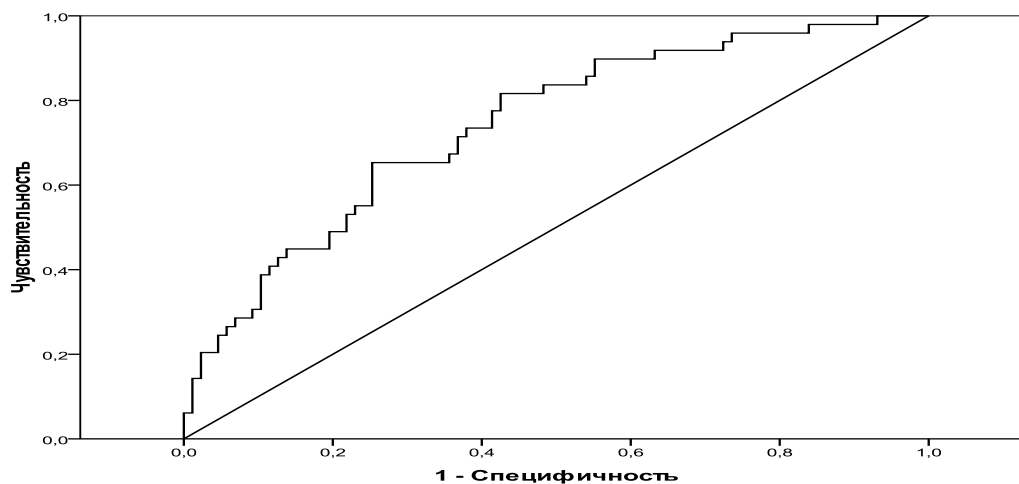


Рисунок 4 – Площадь под ROC-кривой для модели оценки прогноза годовых осложнений с использованием галектина-3 и интегрального показателя приверженности к лечению

Согласно данной модели при вероятности 0-0,23 риск развития осложнений через год после ИМ низкий, при вероятности 0,23-0,4 – средний, а при вероятности 0,4-1 риск развития осложнений в течение года высокий.

Для удобства в практическом применении данных шкал создан электронный калькулятор, позволяющий после введения необходимых показателей, включая галектин-3 и оценку приверженности пациентов в течение года, оценить риск развития неблагоприятного годового исхода.

Через три года наблюдения «конечные точки» выбраны аналогично годовому прогнозу, но зависимости концентрации галектина-3 от наличия неблагоприятного прогноза не отмечено. Для оценки прогноза развития осложнений через 3 года была отобрана та же группа факторов. Регрессионный анализ оставил в качестве фактора, влияющего на прогноз развития осложнений через 3 года только бал по шкале SYNTAX, концентрация галектина-3 не оказывала влияния на развитие осложнений через 3 года наблюдения. Прогностическая модель признана неэффективной, поскольку площадь под ROC-кривой составила 0,54.

Таким образом, уровень галектина-3, оцененный на 10-14-е сутки ИМ отражает неблагоприятный госпитальный исход заболевания, обладает высокой прогностической способностью в отношении оценки риска развития неблагоприятных исходов через один год после ИМ, не являясь значимым фактором в оценке прогноза через 3 года наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. В госпитальном периоде ИМпСТ концентрация галектина-3 в сыворотке крови выше референсных значений, увеличиваясь с первых к 10-14-ым суткам заболевания на 60%. Существует разнонаправленная корреляционная связь между концентрацией галектина-3 и маркером миокардиальной дисфункции (NT-proBNP): в первые сутки ИМ – ($r=0,56$; $p=0,001$), на 10-14-е сутки – ($r=-0,57$; $p=0,00001$).

2. Концентрация галектина-3 в сыворотке крови на 10-14-е сутки ИМ на 33-49% выше у пациентов с наличием в анамнезе факторов сердечно-сосудистого риска (ОНМК, АГ, СД, гиперхолестеринемии). Кроме того, повышение концентрации галектина-3 ассоциировано с величиной некроза миокарда, оцененной максимальными значениями концентрации в крови кардиоспецифических маркеров некроза.

3. Уровень галектина-3, оцененный в госпитальном периоде ИМ является маркером патологического постинфарктного ремоделирования. Имеет место положительная корреляционная связь между концентрацией галектина-3, оцененной на 10-14-е сутки заболевания и эхокардиографическими показателями ремоделирования (КДО, КСО, КДР, КСР) и обратная зависимость с показателем ФВ ЛЖ ($r=-0,25$; $p=0,02$). У пациентов с диастолической дисфункцией миокарда, оцененной на 10-14-е сутки, концентрация галектина-3, оцененная в первые сутки заболевания в 3 раза выше по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции (9,9 и 3,7 нг/мл; $p=0,02$).

4. Наличие многососудистого поражения коронарного русла, утолщения КИМ и неблагоприятного клинического течения госпитального этапа заболевания характеризуются более высокими значениями концентрации галектина-3 на 10-14-е сутки ИМ, по сравнению с пациентами с неосложненным течением заболевания. Не выявлена зависимость уровня данного маркера от наличия и сроков проведения реперфузионной терапии.

5. Повышение эффективности прогнозирования риска развития неблагоприятных исходов в течение года наблюдения после ИМ возможно при оценке не только факта наличия у пациентов сопутствующего СД, высокого балла по шкале SYNTAX, низкой приверженности пациента к лечению, но и повышения концентрации галектина-3 на 10-14-е сутки заболевания. Чувствительность и специфичность модели 71,4% и 63,2%; площадь под ROC-кривой - 0,74; $p=0,0001$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ИМпСТ целесообразна динамическая оценка концентрации галектина-3 (на первые и 10-14-е сутки госпитализации) для уточнения клинической тяжести пациентов и риска неблагоприятного течения заболевания.

2. Для стратификации риска развития неблагоприятных исходов в течение года наблюдения после ИМ может быть предложен к использованию электронный калькулятор на основе статистической модели, включающей данные об уровне галектина-3, факт наличия СД 2 типа, балльную оценку тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX, данные, по комплексной оценке, приверженности к лечению.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК

1. Тип личности Д и уровень маркеров субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца / А.Н. Сумин, А.В. Осокина, Н.В. Федорова, О.И. Райх, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №2 (130). – С. 65-70.

2. Федорова, Н.В. Галектин-3 – перспективный биомаркер рискометрии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // Атеросклероз. – 2015. – Т. 11. – № 4. – С. 49-55.

3. Федорова, Н.В. Перспективы использования галектина-3 как маркера неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. - №1. – С 9-15.

4. Федорова, Н.В. Роль галектина-3 в оценке клинической тяжести пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В.

Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // Сердце. – 2015. – Т.14.– №3. – С. 139-144.

Методические рекомендации

5. Использование галектина-3 в оценке риска пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш // Кемерово, 2016. – 30 с.

Материалы конференций

6. Возможность использования галектина-3 как маркера мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, Р.М. Велиева, Н.М. Велиева, А.И. Андарзянова // сб.тез. межрегиональной науч.-практич. конференции «Проблемы медицины и биологии». – Кемерово. – 2015. – С. 41.

7. Возможность оценки тяжести коронарного атеросклероза с помощью галектина-3 у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // Наука – практике: сб. тез. докл. V науч. сессии молодых ученых Кузбасса. – Кемерово. – 2015. – С. 23.

8. Галектин-3 в оценке клинической тяжести пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // Материалы VII Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии – 2014». – Москва. – 2014. – С. 28-29.

9. Галектин-3 в оценке тяжести коронарного атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Москва. – 2015. – С. 631-632.

10. Галектин-3 и оценка клинической тяжести пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // сб. тез. XI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертония: от теории к практике». – Кемерово. – 2015. – С. 22-23.

11. Галектин-3 перспективный биомаркер рискометрии при инфаркте миокарда. / Н.В. Федорова // материалы VI съезда кардиологов Сибирского Федерального округа «Трансляционная кардиология – путь к прогрессу!». – Томск. – 2015. – с 152-153.

12. Галектин-3 у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // сб. тез. VI Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». – Тюмень. – 2015. – С. 161.

13. Зависимость концентрации биомаркеров сердечной недостаточности от ультразвуковых показателей ремоделирования у пациентов с инфарктом миокарда / Н.В. Федорова, О.М. Поликутина, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. – Москва. – 2015. – Т. 16, №6. – С. 231.
14. Клиническая значимость биомаркеров сердечной недостаточности при инфаркте миокарда / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. – Москва. – 2015. – Т. 16, №6. – С. 234.
15. Клиническая значимость галектина-3 у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // Наука-Практике сб. тез. IV сессии молодых ученых Кузбасса. – г. Кемерово. – 2014. – с. 30.
16. Клиническая значимость галектина-3 у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей» - г. Ленинск-Кузнецкий. – 2014. – с. 30-31.
17. Роль галектина-3 в оценке клинической тяжести пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // материалы XIV конгресса «Сердечная недостаточность-2014» - г. Москва. – 2014. – с. 7.
18. Роль галектина-3 в оценке клинической тяжести пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н.В. Федорова, В.В. Кашталап, О.Н. Хрячкова, О.Л. Барбараш // Материалы инновационного конвента «Кузбасс: образование, наука, инновации». – Кемерово. – 2014. – С. 305.
19. Galectin-3 and coronary atherosclerosis in patients with myocardial infarction / N.V. Fedorova, V.V. Kashtalap, O.N. Hryachkova, O.L. Barbarash // Materials of European congress of internal medicine. – Moscow. – 2015. – P. 24.
20. Galectin-3 in assessment of severity of coronary atherosclerosis in patients with ST-elevated myocardial infarction / N.V. Fedorova, V.V. Kashtalap, O.N. Hryachkova, O.L. Barbarash // Materials of Acute Cardiovascular Care. – Vienna. – 2015. – P. 242.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	РПИС – ранняя постинфарктная стенокардия
АНК – артерии нижних конечностей	СД – сахарный диабет
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ИБС – ишемическая болезнь сердца	СН – сердечная недостаточность
ИЛ-10 – интерлейкин-10	ТГ – триглицериды
ИЛ-12 – интерлейкин-12	ТИА – транзиторная ишемическая атака
ИМ – инфаркт миокарда	ТЛТ – тромболитическая терапия
ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST	ФВ – фракция выброса
КА – коронарная артерия	ФНО- α – фактор некроза опухолей- α
КАГ – коронароангиография	ФП – фибрилляция предсердий
КДО – конечнодиастолический объем	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
КДР – конечнодиастолический размер	ХС – холестерин
КИМ – комплекс интима-медиа	ХС-ЛПВП – холестерин-липопротеины высокой плотности
КСО – конечносистолический объем	ХС-ЛПНП – холестерин-липопротеины низкой плотности
КСР – конечносистолический размер	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
КФК – креатинфосфокиназа	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
КФК-МВ – фракция МВ креатинфосфокиназы	ЭКА – экстракраниальные артерии
КШ – кардиогенный шок	ЭКГ – электрокардиография
ЛЖ – левый желудочек	ЭхоКГ – Эхокардиография
МФА – мультифокальный атеросклероз	NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид
НУП – натрийуретический пептиды	НУНА – классификация Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов
ОКС – острый коронарный синдром	
ОЛ – отек легких	
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	
ПЖ – правый желудочек	