

На правах рукописи

Лисютенко Наталья Сергеевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТРОМБОЗА КОРОНАРНЫХ ШУНТОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск – 2020

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

Научный руководитель – Морова Наталия Александровна, доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант – Цеханович Валерий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Протасов Константин Викторович, д.м.н., профессор; Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, заместитель директора по науке и развитию

Сваровская Алла Владимировна – д.м.н.; Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», старший научный сотрудник отделения патологии миокарда

Ведущая организация –

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» декабря 2020 года в 10⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.065.04 при ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России по адресу: 644099, Омск, ул. Ленина, д.12; тел. (3812) 95-68-51

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Омского государственного медицинского университета и на сайте <http://omsk-osma.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., доцент

Корпачева Ольга Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Одной из важнейших проблем коронарной хирургии является дисфункция коронарных шунтов из-за их тромбоза, прогрессирования атеросклероза или гиперплазии интимы (Gaudino M. 2017; Yahagi K., 2016). Данное осложнение является причиной возврата стенокардии и зачастую приводит к необходимости повторных коронарных вмешательств. Рецидив стенокардии в течение одного года после операции развивается у 10-24% пациентов. (Wang Z., 2018). Частота повторных коронарных реваскуляризаций в течение 5 лет после коронарного шунтирования (КШ) по результатам исследования SYNTAX составляет 13,7%.

Через год после операции удовлетворительно функционируют лишь 78-82% венозных коронарных шунтов, в то время как проходимость артериальных шунтов составляет 95% (Raza S., 2017). Учитывая постоянно возрастающие объёмы оказания кардиохирургической помощи, можно констатировать, что ухудшение результатов КШ становится проблемой большого количества пациентов.

По данным литературы, активация системы гемостаза после КШ влияет на вероятность наступления неблагоприятных клинических событий в отдалённом периоде операции (Ghasemzadeh N., 2017; Wang Z., 2017). Резонно предположение, что гиперкоагуляция в послеоперационном периоде КШ может реализоваться в виде тромбоза шунта.

Сахарный диабет – заболевание, способствующее активации гемостаза и прогрессии атеросклероза (J. Yarmolinsky et al., 2016; А.А. Полянецв и др., 2017). Согласно имеющимся данным, пациенты с сахарным диабетом 2 типа после КШ имеют худший прогноз в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена (S. Raza et al., 2017).

Совершенствование мер вторичной профилактики, направленное на сохранение высокой проходимости коронарных шунтов – важнейшая задача реабилитации после КШ. Поиск предикторов тромбоза шунтов остается актуальной проблемой современной медицины. Решение этой задачи невозможно без изучения взаимосвязи между состоянием системы гемостаза и прогнозом функционирования коронарных шунтов.

Степень разработанности темы исследования. Согласно исследованию В. Yanagawa и соавт., высокий уровень фибриногена после КШ ассоциирован с развитием дисфункции коронарных шунтов спустя 5 лет после операции (Yanagawa B., 2014).

Высокий уровень D-димера и фактора Виллебранда в послеоперационном периоде КШ связаны с развитием неблагоприятных клинических событий в первые месяцы после операции (Men J.L., 2015; Wang Z., 2017). Вопрос о влиянии этих параметров гемостаза непосредственно на проходимость коронарных шунтов остаётся открытым.

Недостаточно изученный вопрос – влияние антител к фосфолипидам на прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в тех случаях,

когда нет оснований для установления диагноза «антифосфолипидный синдром». Доказана прямая связь между количественным содержанием антител к кардиолипину в крови и развитием окклюзии коронарных шунтов в отдалённом периоде операции (Morton К.Е., 1986). Влияние антител с активностью волчаночного антикоагулянта (ВА) на прогноз после КШ ранее не изучалось.

Так же на сегодняшний день не представлено исчерпывающих данных о влиянии высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на фоне приёма ацетилсалициловой кислоты (АСК) на проходимость коронарных шунтов.

Цель исследования. Разработать способ прогнозирования тромбоза коронарных шунтов у лиц с хронической ИБС и сахарным диабетом 2 типа на основе оценки влияния клинических, анатомических и лабораторных признаков на результаты операции.

Задачи исследования

1. Изучить состояние системы гемостаза в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования и влияние на нее факторов анамнеза, структурных параметров сердца, технических особенностей операции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и у пациентов без диабета.

2. Оценить прогностическую значимость изученных факторов в отношении тромбоза коронарных шунтов у пациентов с СД2 и у пациентов без диабета в течение одного года после операции коронарного шунтирования.

3. Построить математическую модель, позволяющую прогнозировать развитие тромбоза коронарных шунтов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение одного года после коронарного шунтирования.

Научная новизна. Впервые в проспективном исследовании было оценено влияние фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), Д-димера, фактора Виллебранда, ВА и индуцированной агрегации тромбоцитов на проходимость коронарных шунтов спустя год после операции КШ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и у лиц без сахарного диабета (СД). Установлено, что у лиц с СД2 высокое соотношение между скрининговым и подтверждающим тестом на определение ВА (ЛА-отношение) ассоциировано с высокой вероятностью окклюзии коронарных шунтов. Выяснено, что ВОРТ на фоне приема АСК (АСК-резистентность) не имеет прогностического значения в отношении развития окклюзий коронарных шунтов.

В результате исследования выделены предикторы окклюзии коронарных шунтов у лиц с СД2: больший конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический объём (КДО), конечный систолический объём (КСО) левого желудочка (ЛЖ), а также наличие зон локального гипокинеза в миокарде левого желудочка, наличие секвенциальных анастомозов.

Разработан способ определения вероятности окклюзий коронарных шунтов у лиц с СД2 на основе логистического регрессионного анализа.

Теоретическая и практическая значимость работы. Анализ состояния системы гемостаза в послеоперационном периоде КШ позволил выявить комплекс факторов, способствующих активации гемостаза наряду с оперативным вмешательством. Высокая частота выявления ВА после КШ, его ассоциация с повторным инфарктом миокарда (ИМ) и установленная прогностическая значимость в отношении окклюзий коронарных шунтов обозначили перспективы для дальнейшего исследования роли антител к фосфолипидам в развитии сердечно-сосудистой патологии.

Предложенный способ определения вероятности окклюзии коронарных шунтов даёт практикующему врачу возможность рассчитать вероятность окклюзии шунтов у конкретного пациента с СД2.

Выявление факторов, ассоциированных с высокой вероятностью окклюзий коронарных шунтов, позволит сформировать среди пациентов группы риска и разработать наиболее эффективную стратегию вторичной профилактики.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование. Объект исследования: пациенты, перенесшие операцию коронарного шунтирования по поводу стабильной стенокардии напряжения. Предмет исследования: факторы риска окклюзии коронарных шунтов у пациентов с СД2 и у пациентов без СД.

Гипотеза исследования: существуют гемостазиологические, анатомические, клинические факторы, а также технические особенности операции КШ, способствующие развитию окклюзий коронарных шунтов у пациентов с СД2 и у пациентов без диабета.

Программа исследования включала анализ результатов завершённых клинических исследований, разработку концепции настоящего исследования, его организацию и проведение, оценку влияния состояния системы гемостаза, а так же данных анамнеза, структурных параметров сердца и технических особенностей операции на вероятность окклюзии коронарных шунтов; разработку прогностической модели для определения вероятности тромбоза коронарных шунтов у пациентов с СД2, внедрение результатов исследования в клиническую практику.

Результаты исследования стали основой для разработки «Способа определения вероятности окклюзий коронарных шунтов у мужчин с сахарным диабетом 2 типа» (Свидетельство № 2702865).

Статистическая обработка материала выполнена в сертифицированных программных пакетах Stat Soft Statistica 6.1 for Windows. Применённые статистические методы включали процедуры описательной статистики и непараметрической аналитической статистики (Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov, Fisher). Для выявления прогностических факторов, а также построения прогностической модели использовался логистический регрессионный анализ. Для оценки качества прогностической модели и определения порога принятия решения был применён AUC-ROC анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с СД2 и пациенты без диабета, перенесшие коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, на стационарном этапе реабилитации не имеют различий по содержанию в крови фибриногена, РФМК, Д-димера, по уровню АДФ- и эпинефрин-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также по частоте выявления высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на фоне приёма АСК и по частоте выявления ВА.

2. Факторами риска окклюзий коронарных шунтов у пациентов с СД2 является высокое LA-отношение, большие размерные и объёмные показатели левого желудочка, наличие секвенциальных анастомозов.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и положений, выносимых на защиту, основывается на достаточном объеме исследовательской выборки, грамотно разработанном дизайне, адекватно поставленных цели и задачах исследования, количестве проработанных литературных источников, позволяющих сформулировать рабочую гипотезу исследования, использовании современных лабораторных и инструментальных методов исследования, адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Основные положения работы представлены на VII Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Омск 2017), Евразийском конгрессе кардиологов (Москва 2018), на Объединенном Международном Конгрессе «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018» и IX Всероссийской Конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии СОИТН'18 (Санкт-Петербург 2018).

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ.

Материалы исследования используются в работе отделения кардиохирургии и кардиологического отделения восстановительного лечения БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», а также в учебно-педагогическом процессе кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Автором проведен тщательный анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации, сформулирована цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Автор лично проводила отбор пациентов для первичного и повторного обследования, проводила осмотр, сбор анамнеза, физикальное обследование, курировала пациентов во время госпитализации. Самостоятельно производила забор крови и её доставку в лабораторию для исследования состояния гемостаза. Автор создала электронную базу данных пациентов, провела статистический анализ результатов исследования, написала все главы

диссертации, подготовила для публикации статьи и тезисы по теме исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование включены 86 пациентов (40-лица с СД2, 46 – лица без СД). Когорта формировалась на базе кардиохирургического отделения БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» в 2016-2017гг.

Критерии включения: мужской пол, перенесённая операция КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Критерии исключения: операция по поводу прогрессирующей стенокардии или острого ИМ, ИМ, перенесённый менее чем за 12 недель до операции, диагностированная ранее патология системы гемостаза, периоперационный ИМ, приём пациентом оральных антикоагулянтов, отказ пациента от участия в исследовании.

Набор пациентов проводился сплошным методом в соответствии с критериями включения/исключения. До операции всем пациентам проводилось клиническое обследование по общепринятой схеме, исследование гемограммы, биохимического анализа крови, липидного спектра крови, ЭКГ, ЭХО-КГ и дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, коронарография. Тактика хирургической реваскуляризации миокарда (целесообразность шунтирования того или иного сосуда, а также возможность использования того или иного кондукта) определялась оперирующими хирургами в каждом случае индивидуально, в соответствии с клинической ситуацией. На четырнадцатый день после операции всем пациентам был проведён забор крови для исследования содержания фибриногена, РФМК, D-димера, фактора Виллебранда, ВА, так же уровня индуцированной агрегации тромбоцитов. На данном этапе был проведён всесторонний анализ состояния системы гемостаза, выявлялись факторы, способствующие её активации.

В группе пациентов с СД2 средний возраст составил 59 лет (57; 63). Стенокардия 2 функционального класса (ФК) наблюдалась у 5 пациентов (12,5±5,2%), ФК3 – у 31 пациента (77,5±6,6%), ФК4 – у 4 пациентов (10±4,7%). Медиана для давности установления диагноза СД2 составила 4 года (1,0; 6,0), медиана гликированного гемоглобина – 6,9%; (6,0; 7,9). Лечение пероральными сахароснижающими препаратами получали 30 пациентов (75±6,8%). Инсулинотерапию разными препаратами и в разных режимах получали 6 пациентов, при этом четверо получали инсулин в комбинации с метформином. У четырёх пациентов уровень гликемии контролировался соблюдением низкоуглеводной диеты.

В группе пациентов без СД средний возраст составил 58,5 лет (52; 64). Стенокардия ФК2 наблюдалась у 4 пациентов (8,7±4,1%), ФК3 у 36 пациентов (78,3±6,1%), ФК4 у 6 пациентов (13±5%).

Группы существенно различались по индексу массы тела (ИМТ) - 30,35 кг/м² (27,75; 32,85) для пациентов с СД2 и 27,65 кг/м² (25,8; 30,4) для пациентов

без СД (p для критерия Манна-Уитни $=0,023$). Так же были выявлены значимые различия по окружности талии – у пациентов с СД2 $Me=104$ см (97;114), среди пациентов без СД $Me=90$ см (84; 95), p для критерия Манна-Уитни $= 0,000$.

Спустя год после операции 23 пациента с СД2 и 23 пациента без СД перенесли коронарошунтографию (КШГ). Был проведен анализ связи между изменениями показателей гемостаза после операции и развитием окклюзий шунтов.

Оценено влияние клинических особенностей, эхографических показателей миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также технических особенностей операции и некоторых других факторов на функцию коронарных шунтов в первый год после операции (рисунок 1).

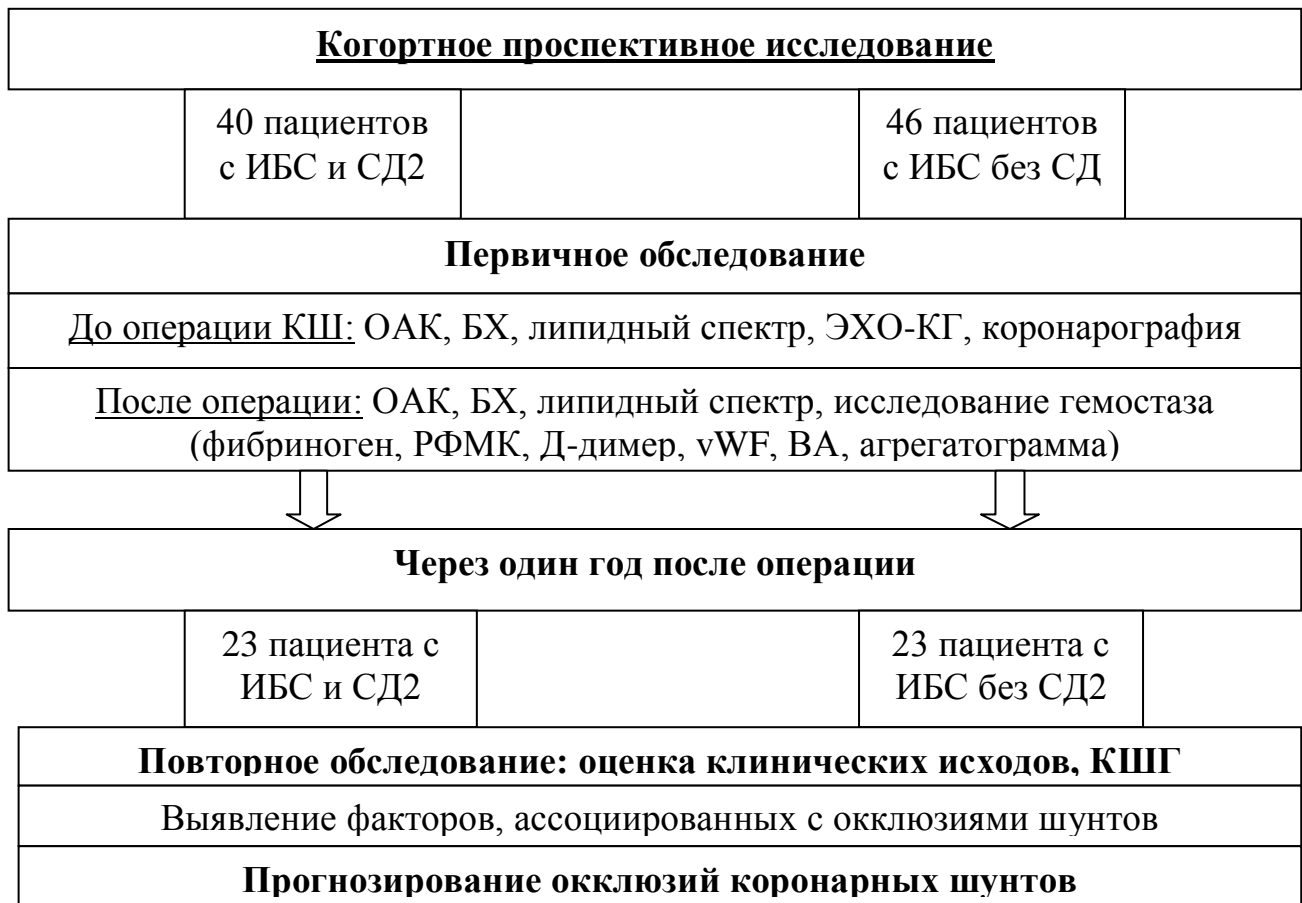


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Исследование уровня фибриногена проводили на автоматическом коагулометре «Sysmex 560» реагентами фирмы «Siemens». Уровень Д-димеров оценивали диагностическими наборами фирмы Nicomed («NuscoCard») на рефлектометре NuscoCard Reader II. Для определения РФМК использовались реактивы фирмы «Технология-стандарт». Исследование фактора Виллебранда проводили с помощью реагентов фирмы «Siemens» для определения активности ристоцетин-кофактора в плазме крови ручным методом.

Определение ВА производили автоматическим коагулометром Sysmex ca-560 с использованием реагентов Siemens LA1 Screening Reagent, LA2 Confirmation Reagent. Скрининговый тест (LAC Screen) содержит разбавленный яд гадюки Рассела и предназначен для скринингового исследования наличия ВА. Подтверждающий тест (LAC Confirm) содержит богатый фосфолипидами разбавленный яд гадюки Рассела и предназначен для подтверждения наличия ВА. Затем рассчитывали соотношение между скрининговым и подтверждающим тестом на определение ВА (LA-соотношение). ВА считали обнаруженным при LA-соотношении $\geq 1,2$.

Исследование агрегации тромбоцитов проводили на оптическом агрегометре Chrono-log модель 490 с применением индукторов (ADP, Epinephrine) фирмы Chrono-log. Определение параметров индуцированной агрегации проводили по кривой светопропускания. В качестве индукторов агрегации использовали эpineфрин (5 мкг/мл) и АДФ в разведении 5 мкг/мл.

Инструментальные методы исследования. Всем пациентам проводили электрокардиографию в 12 отведениях, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) (аппарат экспертного класса VIVID E9 фирмы «General Electric», доплер Ultramark-9 HLI фирмы «ATL»), коронароангиографию (ангиографический комплекс PHILIPS Allura FD 20), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (аппарат PHILIPS CX50).

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 118 от 12.03.2020 г.)

Состояние системы гемостаза после операции КШ

Состояние системы гемостаза оценивалось у пациентов с СД2 и у пациентов без СД в сравнительном аспекте. На момент обследования все пациенты в качестве антиагреганта получали только ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 100 мг. Увеличение содержания фибриногена, РФМК, Д-димера наблюдалось у большинства пациентов (таблица 1). При этом между пациентами с СД2 и пациентами без СД не было выявлено статистически значимых различий по частоте повышения этих показателей. Вероятно, отсутствие различий обусловлено воздействием на систему гемостаза травматического вмешательства на сердце и сосудах в условиях ИК.

Таблица 1 – Частота выявленных изменений гемостаза у пациентов с СД2 в сравнении с лицами без СД (коагуляционный гемостаз)

Исследуемый показатель гемостаза	Число пациентов с ИБС и СД2, у которых отмечалось повышение показателя гемостаза, n=40, абс. (%±SE)	Число пациентов с ИБС без СД, у которых отмечалось повышение показателя гемостаза, n=46, абс. (%±SE)	p для точного критерия Фишера, двусторонний вариант
Фибриноген	31 (78±4,8%)	27 (60±7,7%)	0,104
РФМК	28 (70±7,2%)	35 (79±6,4%)	0,463

Продолжение таблицы 1			
Исследуемый показатель гемостаза	Число пациентов с ИБС и СД2, у которых отмечалось повышение показателя гемостаза, n=40, абс. (%±SE)	Число пациентов с ИБС без СД, у которых отмечалось повышение показателя гемостаза, n=46, абс. (%±SE)	p для точного критерия Фишера, двусторонний вариант
D-димер	30 (75±6,8%)	37 (82±6,1%)	0,438
Примечание. абс. – абсолютное число наблюдений, SE – стандартная ошибка доли			

В таблице 2 представлены результаты сравнения показателей коагуляционного гемостаза у пациентов с СД2 и у пациентов без СД. По количественному содержанию указанных показателей гемостаза группы так же не различались.

Таблица 2 – Сравнение показателей коагуляционного гемостаза у пациентов с СД2 и у пациентов без СД

Исследуемые показатели системы гемостаза	Пациенты с ИБС и СД2, n=40, Ме (P25, P75)	Пациенты с ИБС без СД, n=46, Медиана (P25, P75)	Референсные значения	p для критерия Манна-Уитни
Фибриноген, г/л	4,7 (4,1; 5,5)	4,6 (3,7; 5,9)	2-4	0,68
РФМК, мг/100мл	21(12; 27)	24 (17; 26)	3,5-15	0,83
D-димер, мг/мл	0,5 (0,4;1)	0,5 (0,4; 0,9)	≤0,3	0,72
Примечание. Ме – медиана, P25 – нижний квартиль, P75 – верхний квартиль				

У пациентов, получающих антиагрегантную терапию, уровень индуцированной агрегации тромбоцитов должен снижаться, по крайней мере, на 1/3 от нижней границы нормы, рассчитанной для лиц, не принимающих антиагреганты (Баркаган З.С., 2008). Если же уровень агрегации тромбоцитов выше указанных значений, то речь идёт о высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ). При этом З.С. Баркаган рекомендует для оценки антиагрегантной эффективности АСК использовать именно эпинефрин-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Между пациентами с СД2 и пациентами без СД не было выявлено различий в частоте выявления ВОРТ на фоне приёма АСК. ВОРТ (по уровню эпинефрин-индуцированной агрегации) имела место у 15 (38±7,6%) пациентов с СД2 и у 14 (27±7%) пациентов без СД (p для критерия Фишера=0,352). При сравнении уровня агрегации в обеих подгруппах значимых различий так же выявлено не было (таблица 3).

Таблица 3 – Уровень индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с СД2 и у пациентов без СД

Исследуемые показатели системы гемостаза	Пациенты с ИБС и СД2, n=40, Ме (P25; P75)	Пациенты с ИБС без СД, n=46, Ме (P25; P75)	p для критерия Манна-Уитни
Агрегация тромбоцитов с АДФ 5 мкг/мл, %	61 (50;71)	60 (50; 69)	0,78
Агрегация тромбоцитов с эпинефрином 5мкг/мл, %	43 (30; 64)	38,5 (24; 53)	0,33
Примечание. АДФ – аденозиндифосфат, Ме – медиана, P25 – нижний квартиль, P75 – верхний квартиль			

Волчаночный антикоагулянт. ВА был обнаружен у 26 из 40 пациентов с СД2 (65±7,5%). Среди пациентов без СД эта цифра составила 29 из 46 (61±7,2%). Статистически значимых различий по частоте выявления ВА между группами не было выявлено (p для критерия Фишера=1,0). В малом количестве ($1,2 \leq LA\text{-отношение} \leq 1,5$) ВА был выявлен у 22 пациентов с СД2 и у 22 пациентов без СД, в умеренном количестве ($1,5 \leq LA\text{-отношение} \leq 2,0$) – у 3 пациентов с СД2 и у 7 пациентов без СД. Значительное содержание ВА ($LA\text{-отношение} > 2,0$) имело место лишь у одного пациента с СД2.

Пациенты с СД2 и пациенты без СД были сопоставлены по уровню скринингового, подтверждающего теста на определение ВА и по LA-соотношению. Как видно из таблицы 4, значимых различий между группами по этим показателям выявлено не было.

Таблица 4 – Сравнение пациентов с СД2 и пациентов без СД по количественным тестам для определения ВА

Показатель	Пациенты с СД2 (n=40); Ме (P ₂₅ ; P ₇₅)	Пациенты без СД (n=46); Ме (P ₂₅ ; P ₇₅)	p для U-критерия Манна-Уитни
LA1-скрининг, время разведённого яда гадюки Рассела, с	61 (53,7; 68,7)	63 (53,2; 71,5)	0,45
LA2-подтверждающий, время разведённого яда гадюки Рассела, обогащённого фосфолипидами, с	44,3 (40,1; 47,7)	41 (39,8; 45,2)	0,09
LA отношение	1,29 (1,17; 1,38)	1,24 (1,15; 1,38)	0,45

Была проведена оценка ассоциации между LA-отношением и количеством перенесённых до операции ИМ. Среди пациентов, не переносивших ранее ИМ (n=20), медиана LA-отношения составила 1,17 (1,115; 1,315). Среди пациентов, перенесших один ИМ (n=53) – медиана 1,27 (1,17; 1,37). У пациентов, переносивших повторный ИМ (n=13), медиана LA-отношения – 1,38 (1,33; 1,65). При сравнении этих трёх подгрупп по уровню LA-отношения, критерий Краскела-Уоллиса показал статистически значимые различия (H=12,269; p=0,002). Попарное сравнение групп позволило установить, что лица, перенесшие повторный ИМ, имеют значимо большие значения LA-отношения в сравнении с лицами, не переносившими ИМ, или перенесшими один ИМ (U-критерий Манна-Уитни соответственно 38,0 и 153,0; p соответственно 0,000 и 0,004). При этом пациенты, не переносившие ИМ и перенесшие один ИМ, значимо не различались по уровню LA-отношения (U=394,5; p=0,094). Следовательно, более высокое количественное содержание в крови ВА в послеоперационном периоде КШ ассоциировано с повторными ИМ до операции. Возможно, именно эти пациенты являются постоянными носителями ВА и у них имеет место АФС.

Тромбофилии, как правило, проявляются развитием тромбозов в молодом возрасте. Однако у обследованных нами пациентов ни возраст первого ИМ, ни возраст операции не коррелировал с уровнем LA-отношения (коэффициент корреляции Спирмена соответственно -0,033; -0,149; p соответственно 0,761; 0,217).

В то же время, если рассматривать наличие ВА как качественный бинарный признак, пациенты с ВА и без ВА различались по возрасту первого ИМ. У пациентов с ВА медиана возраста первого ИМ составила 56 лет (46,5; 60), а у пациентов без ВА – 59 лет (52; 64), p для критерия Манна-Уитни=0,035. Возраст пациента на момент операции не был связан с частотой выявления ВА: у пациентов с ВА медиана возраста операции составила 59 лет (53; 63), у пациентов без ВА- 59 лет (57;64), p для критерия Манна-Уитни=0,322.

Клинические и ангиографические результаты КШ через год после операции

В течение одного года после операции пациентов наблюдал сердечно-сосудистый хирург, кардиолог-реабилитолог, а также терапевт по месту жительства. Они получали медикаментозную терапию в соответствии с назначениями.

Спустя год после КШ пациенты были приглашены на консультацию с имеющейся медицинской документацией для решения вопроса о проведении КШГ. Пять пациентов (двое с СД2 и трое без СД) перестали поддерживать связь с организаторами исследования. В течение года после операции один пациент с СД2 скончался от острого нарушения мозгового кровообращения, двое пациентов без СД – по причине внезапной сердечной смерти. Сведения об этих исходах получены со слов родственников.

Обследовано спустя год после операции 78 пациентов – 36 пациентов с СД2 и 42 пациента без СД. В таблице 5 представлены сведения о клинически значимых событиях, наблюдавшихся у этих пациентов в течение года после КШ.

Таблица 5 – Клинические исходы у пациентов с СД2 и у пациентов без СД спустя год после КШ

Клинические исходы	Пациенты с СД2 (n=36), абс. (%±SE)	Пациенты без диабета (n=42), абс. (%±SE)	p для критерия Фишера
Рецидив стенокардии	14 (39±8%)	22 (52±8%)	0,262
Инфаркт миокарда	4 (11±5%)	3 (7±4%)	0,593
Декомпенсация ХСН	2 (5±3%)	2 (5±3%)	1,000
Госпитализация по поводу сердечно-сосудистой патологии	9 (25±7%)	9 (21±6%)	0,791
Коронарошунтография по показаниям менее чем через 1 год после КШ	4 (11±5%)	3 (7±4%)	0,697
Примечание. абс. – абсолютное число наблюдений, SE – стандартная ошибка доли			

По частоте неблагоприятных исходов в первый год после операции пациенты с СД2 и пациенты без СД существенно не различались.

Одиннадцать пациентов с СД2 и тринадцать пациентов без СД страдали облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей стадии 2б и выше, что явилось относительным противопоказанием для проведения КШГ в плановом порядке. Тем не менее, один пациент с СД2 и один пациент без СД с облитерирующим атеросклерозом перенесли КШГ по неотложным показаниям. В общей сложности КШГ по показаниям менее чем через год после операции КШ была выполнена 4 пациентам с СД2 и 3 пациентам без СД.

От дальнейшего участия в исследовании отказались 10 мужчин (4 с СД2 и 6 – без СД). Остальные пациенты (19 с СД2 и 20 – без СД) были госпитализированы для проведения плановой КШГ.

Рецидив стенокардии в течение года после операции развился у 9 пациентов с СД2 и у 14 пациентов без СД. Значимых различий в частоте рецидивов болевого синдрома выявлено не было (p для критерия Фишера 0,119). ИМ в течение года после операции перенёс один пациент с СД2. Так же один пациент с СД2 был госпитализирован с клиникой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Среди пациентов без СД подобных осложнений не наблюдалось.

По результатам КШГ окклюзии шунтов были обнаружены у 16 пациентов из 46. Десять случаев окклюзии коронарных шунтов имели место у пациентов с СД2 (7 шунтов из вены голени, 2 маммарокоронарных шунта и один шунт из

ЛА) и 6 случаев – у пациентов без СД (4 венозных шунта и 2 маммарокоронарных шунта). В ходе исследования не было выявлено случаев окклюзии двух и более шунтов у одного пациента. У пациентов с СД2 не функционировали 20% шунтов (10 из 50), у пациентов без СД – 12% шунтов (6 из 50). По количеству нефункционирующих шунтов между группами не было выявлено значимых различий (p для критерия Фишера 0,288). Так же группы не различались по количеству окклюдированных артериальных/венозных шунтов (p для критерия Фишера 1,000).

Среди пациентов с СД2 в 5 случаях рецидив болевого синдрома был связан с окклюзией шунта, в 4 случаях – нет, бессимптомная окклюзия шунтов выявлена у 5 пациентов. То есть у лиц с СД2 рецидив болевого синдрома не был ассоциирован с окклюзией шунта – p для критерия Фишера 0,417. У пациентов без СД все 6 случаев окклюзии шунтов были ассоциированы с рецидивом болевого синдрома, в 8 случаях рецидив стенокардии не был связан с окклюзиями шунтов, случаев бессимптомной окклюзии не было. То есть у пациентов без СД2 рецидив болевого синдрома статистически связан с окклюзиями шунтов (p для критерия Фишера 0,048).

Прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных артерий выявлено у 6 пациентов с СД2 и у 7 пациентов без СД (p для критерия Фишера 0,832). Однако рецидив стенокардии при нормальной проходимости шунтов объяснялся исключительно этим явлением лишь у одного пациента с СД2 и у одного пациента без СД. В остальных случаях имело место сочетание окклюзии шунтов и прогрессии атеросклероза (3 случая в каждой группе соответственно), либо бессимптомная прогрессия атеросклероза (2 и 3 случая соответственно).

Параметры системы гемостаза в послеоперационном периоде и развитие окклюзий коронарных шунтов

Основная задача данного исследования – оценить значимость активации гемостаза для прогноза функционирования коронарных шунтов как у пациентов с СД2, так и у пациентов без диабета. Для этого все 46 пациентов были разделены на 4 подгруппы в зависимости от наличия сахарного диабета и окклюзий коронарных шунтов. I подгруппа – пациенты с СД2 без окклюзий шунтов, II подгруппа – пациенты с СД2 с окклюзиями шунтов, III подгруппа – пациенты без диабета без окклюзий шунтов и IV подгруппа – пациенты с СД2 с окклюзиями коронарных шунтов. Все четыре подгруппы были сопоставлены по показателям гемостаза. Как видно из таблицы 6, между группами не было выявлено статистически значимых различий ни по одному показателю. Таким образом, не было выявлено статистической связи между состоянием системы гемостаза и развитием окклюзий коронарных шунтов даже с учётом отсутствия/наличия СД2.

Таблица 6 – Оценка влияния показателей гемостаза на вероятность окклюзии шунтов у пациентов с СД2 и у пациентов без диабета

Изучаемый показатель гемостаза	Пациенты с СД2 без окклюзий, (n=13), Ме (P25; P75)	Пациенты с СД2 с окклюзиями коронарных шунтов. (n=10), Ме (P25; P75)	Пациенты без СД, без окклюзий, (n=17), Ме (P25; P75)	Пациенты без СД, с окклюзиями (n=6), Ме (P25; P75)	Критерий Краскела - Уоллиса, p
Фибриноген, г/л	4,25 (3,65; 4,95)	5,45 (4,5; 6,0)	4,0 (3,7; 5,3)	3,8 (3,1; 5,1)	3,697 p=0,296
РФМК, мг/100мл	17 (12; 26)	21 (18; 26)	24 (17; 26)	12 (4; 21)	6,222 p=0,101
D-димер, мг/мл	0,5 (0,3; 0,8)	0,7 (0,4; 1,05)	0,5 (0,4; 0,9)	0,4 (0,2; 0,5)	4,181 p=0,243
Агрегация тромбоцитов с адреналином, %	43 (29; 61)	32 (30; 55)	48 (31; 53)	39,5 (33; 47)	4,085 p=0,252
Аагрегация тромбоцитов с АДФ, %	62 (57;72)	63 (40; 71)	58 (33; 61)	59,5 (29; 65)	0,738 p=0,864
Примечание. Ме – медиана, P25 – нижний квартиль, P75 – верхний квартиль					

Клинические особенности пациентов и их влияние на прогноз после КШ

Из 46 обследованных пациентов избыточную массу тела имели 8 пациентов с СД2 и 13 пациентов без диабета (p для критерия Фишера=0,236). Ожирением страдали 11 пациентов с СД2 и 6 пациентов без диабета (p для критерия Фишера=0,221). Артериальная гипертензия имела место у 19 пациентов с СД2 и у 19 пациентов без СД (p для критерия Фишера=0,221). При этом наличие АГ не было связано с развитием окклюзий шунтов в течение года после операции (p для критерия Фишера среди пациентов с СД2=1,000; среди пациентов без СД=0,271).

Согласно полученным данным, статус курения до операции КШ и особенности медикаментозной терапии в течение года после операции не влияли на прогноз функционирования коронарных шунтов (p для критерия Фишера>0,05).

Как видно из таблицы 7, возраст пациента, ИМТ, и особенности течения сердечно-сосудистой патологии не влияли на прогноз функционирования коронарных шунтов.

Таблица 7 – Особенности течения АГ и ИБС у пациентов с СД2 и пациентов без диабета

Параметры сравнения	Пациенты с СД2 без окклюзий, (n=13) Ме (P25; P75)	Пациенты с СД2 с окклюзиями коронарных шунтов. (n=10) Ме (P25; P75)	Пациенты без СД, без окклюзий, (n=17) Ме (P25; P75)	Пациенты без СД, с окклюзиями (n=6) Ме (P25; P75)	Критерий Краскела-Уоллиса, р.
Возраст, г	60 (58; 63)	58 (55; 65)	53 (49; 65)	58,5 (58; 60)	2,090 P=0,554
ИМТ, кг/м ²	27 (24,4; 33,3)	31,05 (28,7; 33,2)	26,5 (25,8; 28,7)	29 (25,9; 34,7)	5,014 P=0,171
Возраст первого ИМ	56 (51,5; 61,5)	58 (53; 59)	52 (46; 59)	57,5 (52; 63)	2,005 0,571
Давность последнего ИМ, мес	21,5 (4,5;102)	12 (3; 60)	7 (4; 36)	7 (6; 96)	0,781 P=0,854
Максимальное сАД, мм. рт. ст	170 (160; 220)	180 (160; 200)	170 (150; 180)	180 (160; 180)	1,861 P=0,602
Максимальное дАД, мм.рт. ст.	100 (90; 120)	100,5 (100; 115)	100 (90; 100)	100 (90; 110)	1,790 P=0,617
Давность артериальной гипертензии, г.	14 (8; 17)	12,5 (7; 36)	5 (2; 10)	7,5 (6 ; 11,5)	5,631 P=0,131
Примечание. Ме – медиана, P25 – нижний квартиль, P75 – верхний квартиль					

Технические особенности операции и развитие окклюзий коронарных шунтов

В общей сложности 46 пациентам было наложено 100 шунтов: 50 пациентам с СД2 и 50 пациентам без СД2. Была проведена оценка влияния анатомических особенностей шунта и технических особенностей операции на вероятность окклюзии шунтов. Согласно полученным данным, диаметр шунтируемого сосуда и степень его проксимального стеноза не оказывали влияния на прогноз функционирования коронарных шунтов (таблица 8). При расчетах субокклюзии оценивались как стеноз 99%, окклюзии – как 100% стеноз. Из 100 исследованных шунтов лишь 7 имели диаметр менее 2 мм. Проксимальный стеноз менее 70% имел место лишь у 14 шунтируемых сосудов. Редкие случаи шунтирования мелких артерий и артерий со стенозом менее 70% можно объяснить адекватной тактикой оперирующих хирургов.

Таблица 8 – Состояние целевого коронарного русла и результаты коронарного шунтирования

Показатель	I. Шунты пациентов с СД2 без окклюзий n=40; Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	II. Шунты пациентов с СД2 с окклюзиями шунтов n=10; Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	III. Шунты пациентов без СД без окклюзий n=44; Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	IV. Шунты пациентов без СД с окклюзиями шунтов n=6; Me (P ₂₅ ; P ₇₅)	Критерий Краскела-Уоллиса
Диаметр шунтируемой артерии, мм	2 (2; 2,5)	2 (2; 2,25)	2 (2; 2,5)	2 (2; 2,25)	H=2,236 P=0,525
Проксимальный стеноз шунтируемой артерии, %*	85 (60; 95)	80 (70; 95)	80 (60; 90)	80 (70; 95)	H=1,200 P=0,753

У пациентов с СД2 в общей сложности было наложено 16 артериальных и 34 венозных шунта. Из них окклюдированными спустя год оказались три артериальных и семь венозных шунтов. Значимых различий в частоте окклюзий артериальных и венозных шунтов у пациентов с СД2 выявлено не было – p для критерия Фишера – 1,0.

У пациентов без диабета количество артериальных шунтов составило 22, венозных-28. В течение года после операции «закрылись» 2 артериальных и 4 венозных шунта. При этом частота окклюзий не была ассоциирована с артериальной или венозной природой шунта – p для критерия Фишера – 0,683.

Немаловажное значение для прогноза функционирования коронарных шунтов, как оказалось, имеет бассейн шунтируемого сосуда. Из 100 исследованных шунтов 73 были наложены на ветви левой коронарной артерии (ЛКА), и 27 – к бассейну правой коронарной артерии (ПКА). Окклюдированными оказались 8 шунтов, относящихся к бассейну ЛКА и 8 шунтов – к бассейну ПКА. Следовательно, шунты к системе ПКА закрывались значимо чаще ($\chi^2=5,11$; $p=0,024$). Поскольку проходимость маммарокоронарных шунтов на переднюю нисходящую артерию существенно выше в сравнении с другими шунтами, было принято решение повторить статистический анализ без них. При исключении из расчетов 31 маммарокоронарного шунта результаты потеряли статистическую значимость, однако сохранилась тенденция к более высокой частоте окклюзий шунтов к системе ПКА. Из оставшихся 42 шунтов на систему ЛКА окклюдированы 5, из 27 шунтов на систему ПКА – 8 ($\chi^2=3,38$; $p=0,066$).

Прогнозирование окклюзий коронарных шунтов

Логистический регрессионный анализ – статистический метод прогнозирования бинарного события. Основные задачи этого метода в настоящем исследовании – установить статистическую значимость отдельных

признаков для развития прогнозируемого события и составить уравнение логистической регрессии для расчета вероятности прогнозируемого события.

Вероятность наступления окклюзии шунта вычислялась по формуле $P = \frac{e^y}{1 + e^y}$, где e – математическая константа, приблизительно равная 2, 72; y – натуральный логарифм отношений шансов для окклюзии коронарных шунтов, представляет собой логит-преобразование и вычисляется по формуле $y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_iX_i$, где $b_0, b_1, b_2, \dots, b_i$ – регрессионные коэффициенты, рассчитанные в ходе логистического регрессионного анализа, представляют собой натуральные логарифмы отношения шансов для каждого прогностического признака $X_1 - X_i$.

Среди обследованных повторно пациентов с СД2 посредством логистического регрессионного анализа были выявлены следующие предикторы окклюзий коронарных шунтов. Ниже приведены параметры регрессионной модели для каждого признака.

- КДР по ЭхоКГ, до операции, $\chi^2=5,276$; $p=0,0320$; ОШ=24,026; -95%ДИ=0,301; +95%ДИ=0,657; χ^2 для модели в целом =8,560, $p=0,003$. $B_0=-17,068$.
- КСР до операции, $\chi^2=5,001$; $p=0,036$; ОШ=11,348; -95%ДИ=0,170; +95%ДИ=0,688; χ^2 для модели в целом =6,599, $p=0,010$. $B_0=-9,124$.
- КСО по ЭхоКГ, до операции, $\chi^2=5,390$; $p=0,030$; ОШ=11,348; -95%ДИ=0,005; +95%ДИ=0,099; χ^2 для модели в целом =8,08; $p=0,004$. $B_0=-7,378$; $B=0,052$.
- КДО по ЭхоКГ, до операции $\chi^2=5,435$; $p=0,029$; ОШ=1,072; -95%ДИ=0,007; +95%ДИ=0,132; χ^2 для модели в целом =7,389; $p=0,006$. $B_0=-4,297$; $B=0,069$.
- Количественный показатель теста на определение ВА в послеоперационном периоде, ЛТ-отношение, $\chi^2=5,034$; $p=0,025$; ОШ=3,214; -95%ДИ=1,603; +95%ДИ=23,758; χ^2 для модели в целом = 7,695; $p=0,005$. $B_0=-16,353$; $B=12,681$
- Время окклюзии аорты во время операции. $\chi^2=4,517$; $p=0,039$; ОШ=1,065; -95%ДИ=0,001; +95%ДИ=0,1218; χ^2 для модели в целом = 6,141; $p=0,013$. $B_0=-3,885$; $B=0,063$.
- Количество перенесённых до операции ИМ так же имеет значение для вероятности окклюзии шунтов. В ходе логистического регрессионного анализа установлены значения p для χ^2 , близкие к статистически значимым. $\chi^2=3,694$; $p=0,055$; ОШ=7,8; -95%ДИ=0,001; +95%ДИ=0,1218; χ^2 для модели в целом = 5,831; $p=0,016$. $B_0=2,130$; $B=-2,056$.
- Наличие венозных секвенциальных анастомозов. ОШ=9; -95%ДИ=1,284; +95%ДИ=62,2.
- Наличие зон локального гипокинеза в миокарде ЛЖ до операции КШ. ОШ=9; -95%ДИ=1,284; +95%ДИ=62,2.

Таким образом, результаты логистического регрессионного анализа показали прогностическую значимость LA-отношения, дооперационного

состояния миокарда ЛЖ и перенесённого ранее ИМ для развития окклюзий коронарных шунтов. В качестве фактора риска окклюзий шунтов также может рассматриваться большее время окклюзии аорты в ходе КШ и наличие секвенциальных анастомозов.

Такие предикторы как КДР и LA-отношение были объединены в общую прогностическую модель, итоговое уравнение регрессии для которой имеет вид $Y = -37,838 + 3,945 * \text{КДР (см)} + 13,426 * \text{LA-отношение}$.

Параметры регрессионной модели представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Параметры регрессионной модели

Переменные	Коэффициенты уравнения	ОШ	р	χ^2 для модели в целом	р для модели в целом
X_1 (КДР, см)	$B_1 = 3,945$	51,67	0,047	13,961	0,0009
X_2 (LA _{отн.})	$B_2 = 13,426$	6,772	0,041		

Для определения порога принятия решения и оценки качества прогностической модели был проведён ROC-анализ. На рисунке 2 представлена ROC-кривая.

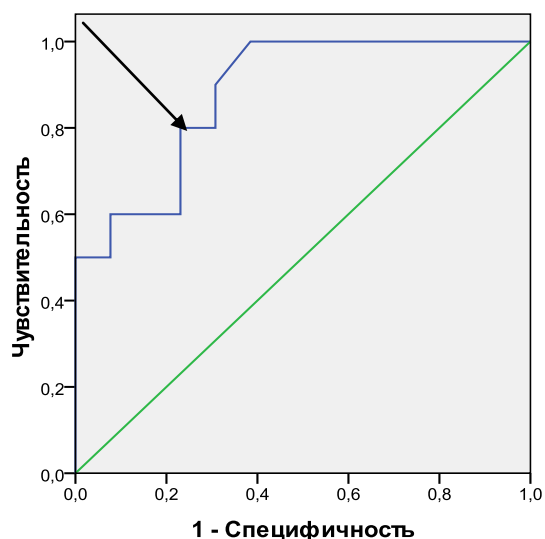


Рисунок 2. ROC-кривая для прогностической модели. Стрелкой обозначена точка на графике, соответствующая наиболее высокому соотношению чувствительности и специфичности модели — порог принятия решения.

Анализ ROC-кривой позволяет определить порог отсечения — вероятность окклюзии шунта, исходя из которой будет принято решение о принадлежности пациента к группе высокого риска. На кривой ROC эта точка обозначена стрелкой и соответствует значению переменной 68,8%. Следовательно, если у пациента вероятность окклюзии шунта составляет 68,8% и более, его можно отнести к группе высокого риска. При этом чувствительность прогностической модели составляет 80%, специфичность соответственно 76,2%. Площадь под ROC-кривой — AUC, показатель качества прогностической модели составляет 0,881, что соответствует очень хорошему качеству модели.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов после КШ в раннем послеоперационном периоде имеет место активация системы гемостаза за счет повышения уровня фибриногена, РФМК, D-димера, фактора Виллебранда. Не установлено влияния сахарного диабета на содержание в крови фибриногена, D- димеров, РФМК, уровень индуцированной агрегации тромбоцитов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования по поводу хронической ИБС.

2. У пациентов с СД2 и высоким уровнем волчаночного антикоагулянта (ЛА-отношение) после КШ повышен риск окклюзии коронарных шунтов в течение года после операции. Содержание фибриногена, РФМК, D-димера, уровень индуцированной агрегации тромбоцитов в послеоперационном периоде не были связаны с окклюзией шунта в течение года после операции.

3. Среди пациентов с СД2 окклюзии коронарных шунтов чаще возникают у лиц с большими размерами и объемными параметрами левого желудочка, наличием зон локального гипокинеза, с наличием секвенциальных анастомозов.

4. Разработанный способ определения вероятности окклюзий шунтов на основе оценки КДР левого желудочка и ЛА-отношения позволяет прогнозировать нарушение проходимости коронарных шунтов у лиц с СД2 в течение первого года после коронарного шунтирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ИМ в анамнезе и выявленным ВА, следует подозревать наличие антифосфолипидного синдрома. Их необходимо повторно обследовать на наличие ВА через 12 недель после первого определения.

2. Для оценки вероятности окклюзии коронарных шунтов кардиологам, кардиологам-реабилитологам и сердечно-сосудистым хирургам рекомендуется использовать предложенный «Способ определения вероятности окклюзии коронарных шунтов у мужчин с СД2 типа».

3. Пациентов с повторным ИМ в анамнезе целесообразно обследовать на наличие ВА.

4. Пациентам с СД2, перенесшим КШ, нужно рекомендовать Холтер-ЭКГ через 1, 6 и 12 месяцев после операции для выявления безболевого ишемии миокарда.

5. Пациентам, перенесшим КШ по поводу хронической ИБС, не целесообразно рутинное исследование функции тромбоцитов для выявления ВОРТ.

6. Выявление ВОРТ в послеоперационном периоде КШ не является основанием для коррекции антитромбоцитарной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук

1. Лисютенко Н.С. Признаки предтромбоза у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, перенесших коронарное шунтирование / Н.С. Лисютенко, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович // Медицинский алфавит. – 2018. – №3 Т. 1 Артериальная гипертензия. – С 43-46.
2. Лисютенко Н.С. Волчаночный антикоагулянт у больных сахарным диабетом 2 типа после коронарного шунтирования / Н. С. Лисютенко, Н. А. Морова, В. Н. Цеханович, М. Г. Ситников, Н. В. Киреева // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2018. — №1(73) – С. 71-74.
3. Лисютенко Н.С. Состояние агрегации тромбоцитов после операции коронарного шунтирования / Н.С. Лисютенко, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович В.Н., И.Л. Файль // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 3(75). – С.60-65.
4. Лисютенко Н.С. Лабораторные признаки активации системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования / Н.С. Лисютенко, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т.63(8). – С.500-505.
5. Лисютенко Н.С. Состояние системы гемостаза после операции коронарного шунтирования у пациентов среднего и пожилого возраста. / Н.С. Лисютенко, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович, М.В. Мильченко // Клиническая геронтология. – 2019. – №3-4. – С.33-38.
6. Лисютенко Н.С. / Влияние исходного состояния левого желудочка и технических особенностей коронарного шунтирования на функциональную сохранность коронарных шунтов. Н.С. Лисютенко, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович // Евразийский кардиологический журнал 2019. – №4. – С.98-107.
7. Лисютенко Н.С. / Параметры системы гемостаза у лиц, перенесших коронарное шунтирование по поводу стабильной стенокардии. Взаимосвязь с отдаленными результатами операции. Н.С. Лисютенко, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович // Архив внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, №6. – С.441-449.
8. Лисютенко Н.С. / Прогнозирование окклюзий коронарных шунтов у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа в однолетнем проспективном исследовании. Н.С. Лисютенко, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. –Т. 27, №4. – С.189-200.

Материалы в прочих изданиях

9. Лисютенко Н.С. «Состояние тромботической готовности у больных ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования» / Н.С. Лисютенко, Н.А. Морова, В.Н. Цеханович // VI Евразийский конгресс кардиологов. Тезисы. Москва. – С. 106.
10. Lisyutenko N. Are there any hemostasiological predictors of coronary shunts thrombosis? / N. Lisyutenko, I. Fayl, N. Morova, V. Tsechanovich //

Объединенный Международный Конгресс «Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018» и IX Всероссийская Конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии СОИТН'18. Тезисы. Санкт-Петербург. – С. 145-146.

Авторские свидетельства и патенты

11. Лисютенко Н.С. Морова Н.А. Цеханович В.И. Способ определения вероятности окклюзии коронарных шунтов у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Пат. 2702865. От 11.10.2019. Российская Федерация Опубликовано: 11.10.2019. Бюл. № 29.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АСК	ацетилсалициловая кислота
ВА	волчаночный антикоагулянт
ДИ	доверительный интервал
ДС	дуплексное сканирование
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИК	искусственное кровообращение
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
КШ	коронарное шунтирование
КШГ	коронарошунтография
ОШ	отношение шансов
РФМК	растворимые фибрин-мономерные комплексы
СД	сахарный диабет
СД2	сахарный диабет 2 типа
ФК	функциональный класс
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
LA-отношение	отношение между скрининговым и подтверждающим тестом на определение ВА (LA1 скрининг, время разведённого яда гадюки Рассела / LA 2 подтверждающий, время разведённого яда гадюки Рассела, обогащённого фосфолипидами). ВА считается выявленным при LA-отношении $\geq 1,2$
Me	медиана
P25	нижний квартиль
P75	верхний квартиль

Лисютенко Наталья Сергеевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТРОМБОЗА КРОНАРНЫХ ШУНТОВ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск – 2020

Подписано в печать 12.10.20
Формат 60×84/16
Бумага офсетная
П.л. – 1,0
Заказ №
Способ печати – оперативный
Тираж 100 экз.

Издательско-полиграфический центр ОмГМУ
644050, г. Омск, пр. Мира, 30; тел. (3812) 60-59-08